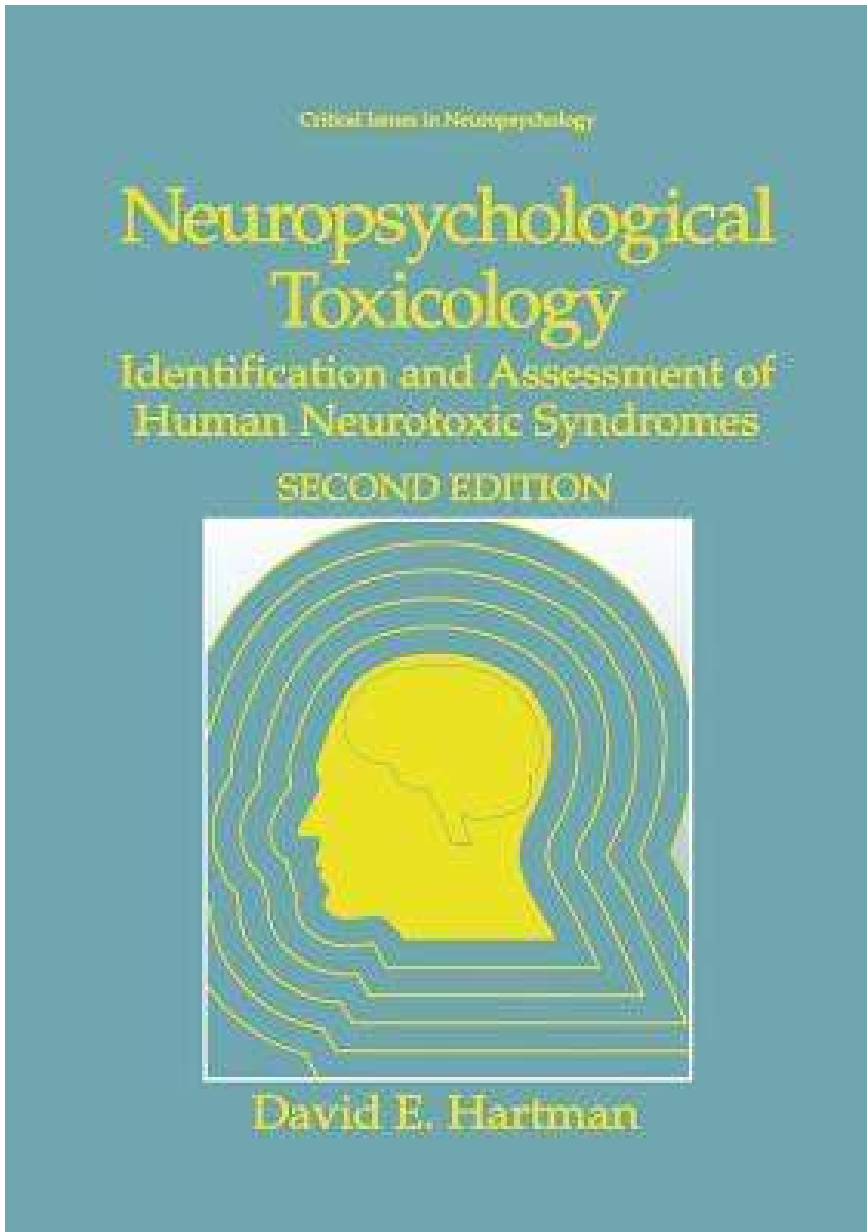




Neuropsychological Toxicology

Identification and Assessment of Human Neurotoxic Syndromes

Second Edition

David E. Hartman

**Rush Presbyterian-St. Luke's Medical Center
and Chicago Medical School
Chicago, Illinois**

ISBN 978-1-4613-5750-6

© 1995 Springer Science+Business Media New York

Oorspronkelijk gepubliceerd door Plenum Press in 1995

Softcover herdruk van de hardcover 2e druk 1995

10987654

Alle rechten voorbehouden

Niets uit dit boek mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een ge-
automatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm
of op welke manier dan ook, elektronisch, mechanisch, fotokopiërend,
microfilmend, registrerend, of anderszins,
zonder schriftelijke toestemming van de uitgever

De eerste druk van dit boek verscheen bij Pergamon Press, New York,
1988

Voorwoord -1995

bij de Tweede Editie¹

In de tijd sinds de eerste editie van *Neuropsychological Toxicology* (1988) werd bedacht en gepubliceerd, is de bezorgdheid over menselijke neurotoxische blootstelling gestadig toegenomen. Overheidsinstanties en beroepsbeoefenaars in alle sectoren van de gezondheidszorg erkennen steeds meer dat neurotoxische blootstellingseffecten op het werk, net als kanker, een belangrijk internationaal gezondheidsprobleem vormen en een nationale agenda van studie en behandeling vereisen.

Niet-werkgerelateerde neurotoxiciteit is tegelijkertijd een uiterst saillant gebied van zorg geworden voor de samenleving en de wetenschappelijke gemeenschap. Met name het pandemische cocaïne- en alcoholmisbruik door volwassenen, met de bijbehorende prenatale neurotoxische gevolgen, bedreigt een groeiend deel van de bevolking met blijvende neurologische schade. Documentatie, rehabilitatie en, uiteindelijk, preventie van deze stoornissen kunnen afhankelijk zijn van het opsporen van de gedragsmatige en cognitieve schade die door deze drugs wordt veroorzaakt.

1 In 2009 is er nog een 3e – herziene – versie verschenen ISBN 9780387709215

De tweede editie van *Neuropsychological Toxicology* probeert tegemoet te komen aan de vraag naar een uitgebreid overzicht van een snel groeiend gebied, en ook aan de "wensenlijst" van recensenten en degenen die de tijd hebben genomen voor commentaar en vriendelijke suggesties. Ik heb geprobeerd veel van de eerste editie uit te breiden, zowel qua onderwerp als qua diepgang. Zo heb ik het hoofdstuk over testmethoden herschreven om de verschillen in methodologie tussen experimentele en klinische methoden duidelijker te maken en heb ik waar beschikbaar ook studies opgenomen van PET, SPECT, en BEAM beeldvorming toegepast op neurotoxische blootstelling. Er zijn twee nieuwe hoofdstukken toegevoegd: [hoofdstuk 9](#), dat een overzicht geeft van recente opvattingen over meervoudige chemische gevoeligheid, sick building syndrome, en psychosomatische stoornissen, en [hoofdstuk 10](#), dat ingaat op forensische kwesties. Alle hoofdstukken zijn uitgebreid met nieuwe en geactualiseerde informatie, waaronder nieuwe informatie over testontwikkeling, blootstelling aan lood bij kinderen, ontwikkelingsneurotoxiciteit, foetaal alcohol syndroom, effecten van geneesmiddelen op recept, en oplosmiddel-gerelateerde sequelae. Nieuwe NIOSH en OSHA blootstellingsniveaus voor industriële toxines werden toegevoegd als ze beschikbaar waren.

Tenslotte zijn dankbetuigingen op hun plaats aan de onderzoekers en klinici die errata in de eerste editie ontdekten of die me op de hoogte hielden van hun werk. In alle gevallen heb ik geprobeerd hun informatie in de nieuwe editie op te nemen.

Voorwoord bij de eerste editie 1988

Dit boek werd oorspronkelijk geschreven uit persoonlijke behoefte. Als directeur neuropsychologie van het Cook County Hospital in Chicago, Illinois, begon ik van de kliniek voor bedrijfsgeneeskunde van het ziekenhuis een gestage toevloed van patiënten te krijgen die op hun werkplek aan giftige stoffen waren blootgesteld. Het werd al snel duidelijk dat conventionele theorieën over neuropsychologische disfunctie niet van toepassing waren op patiënten wier subjectieve klachten vaak de enige beschikbare correlaten waren van neurotoxische blootstelling. De regels voor diagnostische interpretatie die ontwikkeld werden voor diffuse, laterale, of gelokaliseerde disfunctie waren dus niet geschikt voor deze populatie. Neuropsychologische interpretatiestrategieën die werkten voor tumoren, verwondingen aan het gesloten hoofd, cerebrovasculaire aandoeningen, enz. bleken niet te passen bij patiënten met vaag omschreven, diffuse, functioneel klinkende klachten-patiënten die toch blootgesteld waren geweest aan vergiften die het zenuwstelsel kunnen beschadigen. Dit waren patiënten bij wie een conventioneel neurologisch onderzoek geen diagnostiek opleverde. Voor deze patiënten werd een neuropsychologisch onderzoek de meest fijnmazige techniek die beschikbaar was om anderszins subklinische effecten van neurotoxiciteit vast te stellen.

Nadat men zich bewust werd van de noodzaak van neuro-

psychologisch onderzoek bij deze populatie, probeerde men boeken te vinden over "neurobehaviorale toxicologie" die de nadruk legden op menselijke klinische toepassingen en diagnostische formuleringen. Er waren er geen geschreven vanuit een neuropsychologisch perspectief. Bovendien waren er weinig direct beschikbare tijdschriftartikelen van welke aard dan ook over dit onderwerp. Ik moest beginnen met het samenstellen van een reeks artikelen en boeken die op dit gebied betrekking hadden en die als een persoonlijk woordenboek zouden dienen om te helpen bij de beoordeling van deze complexe en raadselachtige gevallen.

Mijn wens om deze informatie in een meer toegankelijke vorm bijeen te brengen leidde tot de ontwikkeling van dit boek. Het is mijn hoop dat *Neuropsychologische Toxicologie* nu anderen zal dienen zoals mijn archiefkast vol artikelen mij gediend heeft: als een "woordenboek" van vele menselijke neurotoxische syndromen, als een overzicht van menselijke neurologische en neuropsychologische effecten van veel voorkomende neurotoxinen, en als een gids voor testen en onderzoek.

Neuropsychologische Toxicologie is geschreven voor neuropsychologen, artsen, en andere zorgverleners. Het is ook bedoeld voor vertegenwoordigers van industrie, overheid en justitie met belangstelling voor de cognitieve, emotionele, gedragsmatige en neurologische effecten van neurotoxische stoffen. Het eerste doel van dit boek is een naslagwerk te zijn voor klinische beroepsbeoefenaars die de voorgeschiedenis, de symptomen, het gedrag en het neuropsycholo-

gisch functioneren moeten evalueren van personen die door hun beroep, hobby's of vrijwillig middelenmisbruik aan neurotoxische stoffen worden blootgesteld.

Het is ook geschreven om informatie te verschaffen aan leden van het multidisciplinaire team die de diagnostische, psychologische, juridische en industriële complexiteit trachten te ontrafelen die inherent is aan de evaluatie van neurotoxische blootstelling. Het boek is dus gericht op mens-psychologische toepassingen van toxicologisch onderzoek. Veel actieve gebieden van de toxicologie konden daarom niet binnen dit domein worden opgenomen, waaronder dieronderzoek, neurochemisch onderzoek, en niet neuropsychologische of neurologische effecten van giftige stoffen.

Tenslotte wordt gehoopt dat *Neuropsychologische Toxicologie* middelen en aanmoediging zal geven aan hen die bereid zijn het onderzoek te doen waaraan op dit gebied zo'n grote behoefte bestaat.

OVER de 3e editie 2009 / 2011

Niet aangeboden bij Amazon e.a. bij....Springer – alleen 2e versie?

Hartman Neuropsychologische toxicologie

Neuropsychologische toxicologie: identificatie en beoordeling van
menselijke neurotoxische syndromen
(KRITISCHE KWESTIES IN NEUROPSYCHOLOGIE) (3e editie)

door David E. Hartman

Hardcover, 500 pagina's, gepubliceerd in 2009

ISBN-10: 0-387-70921-5 / 0387709215

ISBN-13: 978-0-387-70921-5 / 9780387709215

Sinds de publicatie van de tweede editie in 1995 is de belangstelling voor dit gebied explosief gestegen binnen de vakgebieden neuropsychologie en forensische psychologie. Dit is een hoog aangeschreven naslagwerk dat uitgebreid ingaat op de effecten van giftige industriële stoffen, alcohol en misbruikte drugs op de hersenen en het gedrag. Het heeft een niche binnen de neuropsychologie bereikt die niemand heeft geprobeerd te evenaren, en er is weinig of geen directe concurrentie. Het boek is veelvuldig gebruikt op het gebied van neuropsychologie, neurologie en psychiatrie, en is ook in juridische kringen internationaal populair geworden; het is een standaard referentiebron voor advocaten die zogenaamde toxische onrechtmatige daden procederen (zie review bijgevoegd). De derde editie zal elk van de 10 belangrijkste hoofdstukken bijwerken en uitbreiden, inclusief uitbreiding van giftige metalen, oplosmiddelen,

1 feb. 2009 / Gebonden / Engels / 500 Blz. / € 94.00

Editie 3e herziene editie

Auteur(s) David E. Hartman

Beschrijving

Sinds de publicatie van de tweede editie in 1995 is de belangstelling voor dit gebied explosief gestegen binnen de vakgebieden neuropsychologie en forensische psychologie. Dit is een hoog aangeschreven naslagwerk dat uitgebreid ingaat op de effecten van giftige industriële stoffen, alcohol en misbruikte drugs op de hersenen en het gedrag. Het heeft een niche binnen de neuropsychologie bereikt die niemand heeft geprobeerd te evenaren, en er is weinig of geen directe concurrentie. Het boek is veelvuldig gebruikt op het gebied van neuropsychologie, neurologie en psychiatrie, en is ook in juridische kringen internationaal populair geworden; het is een standaard referentiebron voor advocaten die zogenaamde toxische onrechtmatige daden procederen. De derde editie zal elk van de 10 belangrijkste hoofdstukken bijwerken en uitbreiden, inclusief uitbreiding van giftige metalen, oplosmiddelen, voorgeschreven medicijnen, recreatief/"club"

Inhoudsopgave

Effecten van neurotoxische blootstelling bij kinderen en volwassenen. - Neuropsychologische tests die worden gebruikt om neurotoxische blootstellingseffecten bij volwassenen en kinderen te beoordelen. - Blootstelling aan metaal. - Oplosmiddelmisbruik. - Alcohol misbruik. - Geneesmiddelen op recept en recreatie (heroïne, methadon, morfine, LSD, ecstasy). - Pesticiden (inclusief chloorpyrifos). - Koolmonoxide. - Psychosomatische stoornissen en meervoudige chemische gevoeligheid. - Rol van neuropsychologen en andere klinische experts in de forensische arena.

INHOUD-LIJST

hfd-1	hfd-2	hfd-3	hfd-4	hfd-5	hfd-6	hfd-7	hfd-8	hfd-9	hfd-10

BIJLAGEN

		[xxx]
xxxx	VOORWOORD 2e-versie 1995	006
xxxx	VOORWOORD 1e-versie 1988	007
xxxx	WWW-Boekbeschrijving-3e-versie-2009	
		
Hfd-1	Inleiding	019
	Historische gebeurtenissen van de neuropsychologie	021
	Mentale testen	021
	Klinische en Experimentele Psychologie	022
	Gedragsneurologie	023
	Neuropsychologie en Neurotoxiciteit: Vroege start en lange Onderbreking	024
	Moderne Neuro-gedrachts Toxicologie	025
	Neuropsychologische teststrategieën	027
	Gestandaardiseerde (vaste) Batterijen/Testen	027
	Flexibele Batterijen	027
	Proces"-benaderingen	028
	Prestatie Testen	028
	Conclusie	029
	Historische opvattingen van neurotoxiciteit	029
	Principes van neurotoxische schade	030

<u>Synaptische schade door neurotoxische stoffen</u>	033
<u>Cellulaire Schade door Neurotoxische stoffen</u>	033
<u>Neurochemische schade door neurotoxische stoffen</u>	034
<u>Wetgevingskwesaties en Neurotoxische Schade</u>	039
<u>Testen van subklinische neurotoxische effecten</u>	042
<u>Voordelen van Neuropsychologische Toxicologische Beoordeling</u>	042
<u>Onopgeloste uitdagingen bij de beoordeling van Neurotoxische Syndromen</u>	045
<u>Problemen die de neuropsycholoog ondervindt</u>	045
<u>Uitdagingen voor de neuropsycholoog</u>	046
<u>Andere problemen</u>	048
<u>Economische Gevolgen</u>	048
<u>Juridische gevolgen</u>	049
<u>Politieke belemmeringen</u>	049
<u>Beperkte aantallen Onderzoekers en Klinische Beoefenaars</u>	049
<u>Belemmeringen voor acceptatie door bedrijven, werknemers en patiënten</u>	049
<u>Neuropsychologie bij onderzoek naar giftige stoffen</u>	050
<u>Wie loopt er risico?</u>	052
<u>Ontwikkelingsneurotoxiciteit</u>	055
<u>Verschillen tussen mannen en vrouwen</u>	057
<u>Beroepsrisico's</u>	058
<u>Andere risico's</u>	059

	<u>Symptomen van bezorgdheid</u>	059
	<u>Samenvatting</u>	060
		
Hfd-2	<u>Evaluatie van neurotoxische syndromen</u>	063
	<u>Inleiding.</u>	063
	<u>Eerste Medische Evaluatie</u>	063
	<u>Opstellen van de gezondheidsvragenlijst</u>	065
	<u>Gebieden van onderzoek</u>	066
	<u>Neuropsychologische Toxicologie Test Batterij Constructie</u>	069
	<u>Epidemiologische versus klinische Batterijen</u>	070
	<u>Klinische neuropsychologische beoordeling van neurotoxische blootstelling</u>	071
	<u>Klinische testbenaderingen</u>	072
	<u>Neuropsychologische Toxicologie Test Batterijen</u>	077
	<u>Neurogedragsmatige Kern Test Batterij van WHO</u>	077
	<u>Pittsburgh Occupational Exposures Test Batterij</u>	078
	<u>California Neuropsychological Screening-Revised</u>	079
	<u>Baker, Feldman, White, Harley, Dinse, en Berkey (1983) Batterij</u>	079
	<u>London School of Hygiene Batterij – (VK)</u>	080
	<u>Instituut voor Arbeidsgezondheid Batterij</u>	080
	<u>Tuttle, Wood, en Grether (1976) Batterij</u>	080
	<u>Valcuikas en Lilis (1980) Batterij</u>	081
	<u>Putz-Anderson <i>et al.</i> (1983) Batterij</u>	081
	<u>Smith en Langolf (1981) Batterij</u>	081

	<u>Williamson, Teo, en Sanderson (1982; Williamson, 1990) Batterij</u>	081
	<u>TUFF Batterij</u>	082
	<u>Neuropsychologische Screening Test Batterij</u>	082
	<u>IMT Batterij</u> – (Italië)	083
	<u>SPES Batterij</u> – (Zweden)	083
	<u>NES Batterij</u>	084
	<u>MANS Batterij</u> – (Italië)	085
	<u>Psychometrisch Beoordelingssysteem/Dementie Screening Batterij</u>	085
	<u>MTS Batterij</u> – (Apple-II)	086
	<u>Naval Biodynamics Laboratory Batterij</u>	086
	<u>Walter Reed Prestatie Beoordeling Batterij</u>	087
	<u>Andere Computer Batterijen</u>	088
	<u>Individuele Testen</u>	089
	<u>Kindertests</u>	089
	<u>Interpretatie van Neuropsychologische Testresultaten</u>	090
	<u>Samenvatting</u>	090
	<u>Voorzichtigheid bij het testen</u> .	092
	<u>Aanvullende benaderingen</u>	093
		
Hfd-3	<u>Metalen</u>	097
	<u>Geschiedenis</u>	097
	<u>Variabelen die de neurotoxiciteit beïnvloeden.</u>	098
	<u>Grondstof</u>	098

	<u>Ontwikkelingsinvloeden</u>	098
	<u>Acute versus chronische blootstelling</u>	098
	<u>Individuele Variatie</u>	099
	<u>Neuropsychologisch onderzoek bij blootstelling aan metalen</u>	099
	<u>Aluminium</u>	100
	<u>Geschiedenis</u>	100
	<u>Individuele gevaren</u>	100
	<u>Dialyse dementie</u>	101
	<u>Andere ziekten met mogelijk verband met aluminium</u>	102
	<u>Beroepsmatige blootstelling</u>	102
	<u>Antimoon</u>	103
	<u>Arsenicum</u>	104
	<u>Geschiedenis</u>	104
	<u>Huidig gebruik en risicopersonen</u>	104
	<u>Neurologische effecten</u>	105
	<u>Casestudie: Gevolgen op lange termijn van kortstondige blootstelling</u>	106
	<u>Barium</u>	107
	<u>Bismut</u>	108
	<u>Cadmium</u>	109
	<u>Chroom</u>	109
	<u>Koper</u>	110
	<u>Goud</u>	112
	<u>Geschiedenis</u>	112

<u>Huidig gebruik en neurotoxische effecten</u>	112
<u>IJzer</u>	112
<u>Lood</u>	113
<u>Geschiedenis</u>	113
<u>Huidig gebruik</u>	114
<u>Opname</u>	115
<u>Neuropathologie</u>	116
<u>Blootstelling</u>	119
<u>Prenatale blootstelling en blootstelling in de kindertijd</u>	120
<u>Blootstelling aan lood bij volwassenen.</u>	139
<u>Lithium – zie hoofdstuk-6 (medicijnen)</u>	143
<u>Mangaan</u>	
<u>Neurologische en neuropsychologische aspecten</u>	144
<u>Neurofysiologische aspecten</u>	145
<u>Kwik</u>	145
<u>Geschiedenis</u>	146
<u>Moderne industriële risico's</u>	148
<u>Beroepsmatige blootstelling</u>	148
<u>Blootstelling buiten het beroep</u>	149
<u>Neuropathologie-methylkwik</u>	151
<u>Neuropathologie-anorganisch kwik</u>	153
<u>Neuropsychologische effecten</u>	155
<u>Teratogeniciteit</u>	158
<u>Nikkel</u>	158

	<u>Platina</u>	159
	<u>Selenium</u>	160
	<u>Silicium en Siliconen</u>	160
	<u>Tellurium</u>	161
	<u>Thallium</u>	161
	<u>Tin en Organotinen</u>	162
	<u>Anorganisch Tin</u>	162
	<u>Organotin</u>	163
	<u>Wolfraamcarbide</u>	164
	<u>Vanadium</u>	165
	<u>Zink</u>	165
	<u>Andere metalen</u>	166
		
Hfd-4	<u>Oplosmiddelen</u>	167
	<u>Inleiding</u>	167
	<u>Blootstelling</u>	168
	<u>Neurofysiologische effecten</u>	169
	<u>Opname / inname</u>	169
	<u>Algemene toxische effecten</u>	169
	<u>Neurotoxiciteit</u>	170
	<u>Teratogeniciteit – prenatale invloeden</u>	170
	<u>Psychiatrische stoornis</u>	171
	<u>Neuropsychologische Symptomen</u>	171
	<u>Diagnostische Procedures</u>	172
	<u>Neuroradiologische en Neurofysiologische</u>	172

	<u>Technieken</u>	
	<u>Internationale Diagnostische Criteria voor Oplosmiddelen Syndromen</u>	174
	<u>Diagnostisch proces</u>	176
	<u>Mengsels van oplosmiddelen</u>	177
	<u>Acute effecten</u>	177
	<u>Chronische effecten</u>	178
	<u>Voorbeeld Case A kunstschilder</u>	180
	<u>Chronische blootstelling op lange termijn</u>	186
	<u>Voorbeeld Case B 50 jr. div. oplosmiddelen</u>	192
	<u>Voorbeeld Casus C Tolueen en MEK</u>	199
	<u>Misbruik van oplosmiddelen .</u>	204
	<u>Acute effecten .</u>	205
	<u>Chronische effecten</u>	208
	<u>Afzonderlijke oplosmiddelen</u>	209
	<u>Aceton</u>	210
	<u>Koolstofdioxide – CS₂</u>	210
	<u>Koolstof tetrachloride</u>	214
	<u>Freon</u>	215
	<u>Methylchloride</u>	215
	<u>n-Hexaan en Methyl Butyl Keton</u>	217
	<u>Methylisobutylketon</u>	219
	<u>Perchloorethyleen</u>	219
	<u>Styreen</u> (polyester – autoplamuur)	223
	<u>Tetrabroomethaan</u>	227

	<u>Tetrahydrofuraan</u>	228
	<u>Tolueen</u>	228
	<u>1,1,1-Trichloorethaan</u>	234
	<u>Trichloorethyleen</u>	235
	<u>Neuropsychologische effecten</u>	236
	<u>1,1,1-Trichloormethaan / Chloroform</u>	237
	<u>Xyleen</u>	238
	<u>Prognose bij chronische blootstelling aan oplosmiddelen</u>	239
	<u>Conclusie</u>	242
		
Hfd-5	<u>Alcohol</u>	243
	<u>Inleiding</u>	243
	<u>Acute effecten</u>	244
	<u>Sociaal drinken</u>	246
	<u>Chronische effecten.</u>	247
	<u>Prenatale effecten van alcoholblootstelling</u>	247
	<u>Chronisch alcoholisme bij volwassenen zonder Wernicke-Korsakoff Syndroom</u>	249
	<u>Overeenkomsten en interacties met andere neurotoxische blootstellingen</u>	251
	<u>Pathologie van de ziekte</u>	252
	<u>Leverfunctiestoornissen</u>	253
	<u>Andere Ziekten</u>	254
	<u>Bewijs van chronische effecten: Beeldvormings- en elektrofysiologische studies</u>	254

	<u>Wernicke-Korsakoff Syndroom</u>	260
	<u>Vergelijking van chronisch alcoholisten met en zonder Wernicke-Korsakoff Syndroom</u>	262
	<u>Chronisch Alcoholisme zonder Wernicke-Korsakoff Syndroom</u>	263
	<u>Welke testen tonen stoornis aan?</u>	266
	<u>Individuele Tests</u>	266
	<u>Test Batterijen</u>	268
	<u>Factoren die van invloed zijn op de neuropsychologische prestaties van Alcoholisten</u>	270
	<u>Leeftijd – vroege veroudering</u>	271
	<u>Herstel van functie</u>	278
	<u>Neurologisch Herstel</u>	278
	<u>Neuropsychologisch herstel</u>	280
	<u>Misbruik van isopropylalcohol</u>	283
	<u>Conclusies</u>	283
▲		
Hfd-6	<u>Drugs / Geneesmiddelen</u>	285
	<u>Geneesmiddelen op recept</u>	285
	<u>Anticholinergica</u> – minder plassen	285
	<u>Anticonvulsiva</u> – anti-epileptica	286
	<u>Antidepressiva</u>	291
	<u>Antihypertensiva</u>	293
	<u>Benzodiazepinen</u>	293
	<u>Chemotherapie en antineoplastische geneesmiddelen</u>	300

	<u>Disulfiram (Antabuse)</u>	302
	<u>Naloxon</u>	303
	<u>Neuroleptica</u>	303
	<u>Lithium</u>	308
	<u>Spierontspanners</u>	313
	<u>Steroïden</u>	313
	<u>Andere geneesmiddelen</u>	315
	<u>VERSLAVENDE DRUGS NIET OP RECEPT</u>	315
	<u>Amfetaminen.</u>	315
	<u>Amylnitriet</u>	316
	<u>Cafeïne</u>	316
	<u>Cocaïne</u>	317
	<u>Designer Drugs</u>	326
	<u>Lijm snuiven</u>	327
	<u>LSD en psychedelische drugs</u>	327
	<u>Marihuana</u>	330
	<u>Opiaten</u>	338
	<u>Fencyclidine (PCP)</u>	339
	<u>Misbruik van polydrugs</u>	342
	<u>Sedatieve-hypnotica</u>	342
	<u>Conclusies-Neuropsychologische Toxicologie van Drugs</u>	343
		
Hfd-7	<u>Pesticiden</u>	344
	<u>Inleiding ..</u>	344

<u>Blootstellingsroutes en risicopersonen</u>	346
<u>Organofosfaten</u>	346
<u>Neurologische effecten</u>	349
<u>Neuropsychologische effecten</u>	350
<u>Effecten op persoonlijkheid en emotioneel functioneren</u>	352
<u>Dursban</u>	353
<u>Carbamaten</u>	357
<u>Gechloreerde koolwaterstoffen</u>	357
<u>DDT</u>	359
<u>Gechloreerde cyclodienen</u>	360
<u>Chloordaan</u>	360
<u>Agent Orange en dioxine</u>	361
<u>Kepone</u>	363
<u>Telone</u>	363
<u>Andere bestrijdingsmiddelen</u>	363
<u>Pyrethroïden</u>	363
<u>Paraquat</u>	364
<u>Fungiciden en fumiganten</u>	364
<u>Chloorpikrine</u>	364
<u>Methylbromide</u>	364
<u>Sulfurylfluoride</u>	365
<u>Blootstelling aan combinaties van bestrijdingsmiddelen</u>	365
<u>Herbiciden</u>	365

extra	<u>Is bestrijdingsmiddel-Glyfosaat-schadelijk ?</u>	365
▲		
Hfd-8	<u>Andere neurotoxinen</u>	366
hier	<u>Acrylamide</u>	366
	<u>Verdovende gassen</u>	367
	<u>Inleiding</u>	367
	<u>Acute neuropsychologische effecten</u>	368
	<u>Ontwikkelingsneurotoxiciteit</u>	370
	<u>Lachgas</u>	370
	<u>Arthrinium</u>	371
	<u>Aspartaam</u> – kunstmatige zoetstof	372
	<u>Broom</u>	372
	<u>Butaan</u>	373
	<u>Koolmonoxide</u>	373
	<u>Epidemiologie</u>	374
	<u>Toxicologische effecten</u>	374
	<u>Neurologische en neuropsychologische effecten</u>	375
extra	<u>Case vrouw 60 jr langzame CO vergiftiging</u>	379
	<u>Neuropsychologisch herstel</u>	389
	<u>Cassavisme</u>	392
	<u>Chloor / Chlorine</u>	392
	<u>Cyanide</u>	393
	<u>Cycaden</u>	395
	<u>Extreem laagfrequente elektromagnetische straling</u>	395
	<u>Eosinofilie Myalgie Syndroom</u>	396

	<u>Ethylchloride</u>	403
hier	<u>Ethyleenoxide</u>	404
	<u>Neuropsychologische effecten</u>	405
	<u>Voedselvergiftiging</u>	408
	<u>Levensmiddelenadditieven</u>	409
	<u>Formaldehyde</u>	409
	<u>Neuropsychologische effecten</u>	410
	<u>Vliegtuigbrandstoffen</u>	411
	<u>Waterstofsulfide</u>	412
	<u>Hyperbare Stikstof</u>	414
	<u>Ioniserende Straling</u>	415
	<u>Lathyrus sativus (neurolathyrisme)</u>	415
	<u>Ozon</u>	416
	<u>Pentaboraan</u>	417
	<u>Fenol</u>	417
	<u>Polychloorbifenylen.</u>	418
	<u>Ontwikkelingseffecten</u>	419
	<u>Neurologische verschijnselen</u>	420
	<u>Propaan</u>	421
	<u>Silicium en Siliconen</u>	421
	<u>Giftige Olie Syndroom</u>	422
		
Hfd-9	<u>Psychosomatische Aandoeningen</u>	423
	<u>Meervoudige chemische gevoeligheid.</u>	423
	<u>Patiëntenprofiel</u>	424

	<u>Etiologie van MCS: Meerdere diagnostische mogelijkheden</u>	425
	<u>Behandelingen</u>	430
	<u>Ziek Gebouw Syndroom</u>	431
	<u>Massale psychogene ziekte</u>	432
	<u>Werkplek Stress</u>	433
	<u>Posttraumatische Stress Stoornis</u>	434
	<u>Chronische Technologische Ramp</u>	436
		
Hfd-10	<u>Forensische en privé praktijk problemen</u>	437
	<u>Giftige Misdrijven</u>	437
	<u>De rol van de neuropsycholoog als getuigedeskundige</u>	437
	<u>Toepassen van onderzoeksgegevens op klinische gevallen</u>	444
	Referenties	
	Index	
	BIJLAGE	
	<u>W. Anger keuze voor test(batterijen) – 2004</u>	

INLEIDING

Er is een groeiend besef dat veel industriële en farmacologische agentia neurotoxisch zijn voor het zenuwstelsel en de neuropsychologische functies ervan. Om als neurotoxisch beschouwd te worden moet een middel een "nadelige verandering in de structuur of functie van het zenuwstelsel veroorzaken na blootstelling aan [dat] middel" (*Neurotoxicity*, 1990). Meer dan negen miljoen mensen komen op de werkplek in aanraking met neurotoxinen (*Current Intelligence Bulletin*, 1987). Blootstelling aan neurotoxische stoffen blijft echter niet beperkt tot gevaarlijke industriële omgevingen, maar kan ook voorkomen thuis, in witteboordenbedrijven, bij vrijwillig middelenmisbruik, door voorgeschreven medicijngebruik, of zelfs in de voedingsmiddelen of supplementen die we consumeren. Neurotoxische stoffen kunnen chemisch vervaardigd zijn (b.v. oplosmiddelen) of in de natuur voorkomen (b.v. metalen). Neurotoxische stoffen zijn zo gewoon en bekend als lood of kwik, en zo duister als pyrethroiden of cycaden. Er is blootstellingsgevaar in bepaalde voedingsmiddelen, b.v. fugu, de Japanse kogelvis, die, als hij verkeerd bereid wordt, fataal neurotoxisch is voor de onfortuinlijke gastronoom. Bepaalde algemeen verkrijgbare vitaminen zijn neurotoxisch in megadoses, en ongereguleerde volksgeneesmiddelen die verkrijgbaar zijn in Latijns-Amerikaanse botanica's blijken kwik en andere neurotoxische verbindingen te bevatten (Wendroff, 1990). L-Tryptofaan, een

vrij verkrijgbaar aminozuur slaapmiddel, veroorzaakte neurotoxische schade bij een deelverzameling van meer dan 1500 getroffen personen, in de vorm van het *eosinofilie myalgiesyndroom*, toen kennelijk een verontreinigende stof in het distillatieproces was gebracht, die schade aan het centrale zenuwstelsel en afwijkingen aan meerdere orgaansystemen veroorzaakte.

De neurotoxiciteit van andere wijd verspreide stoffen is niet onderzocht. Zo blijven de overgrote meerderheid van levensmiddelenadditieven en cosmetica ongetest op hun neurotoxisch potentieel, dit ondanks de ontwikkeling van perifere neuropathie bij gebruikers van een wit-loodhoudend gezichtspoeder (zie [hoofdstuk 3](#)) en de ontdekking dat AETT (acetylethyl tetra-methyl tetraline), een geurstof sinds 1955, "degeneratie van neuronen in de hersenen van ratten en duidelijke gedragsveranderingen (...), waaronder prikkelbaarheid en agressiviteit" bleek te veroorzaken (*Neurotoxicity*, 1990, p. 54). Uit de handel genomen in 1978, zullen de chronische effecten van 23 jaar toepassing bij de mens "waarschijnlijk nooit bekend worden" (p. 54).

Helaas hebben de meeste artsen en andere beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg weinig opleiding of ervaring gehad in het vaststellen van hetzij de structurele, hetzij de functionele [020] componenten van neurotoxische schade. Spencer (1990b) bekritiseert terecht de "kunstmatige compartimentering" die onderzoekers van chemische stoffen op de werkplek, misbruik van drugs, alcohol en dergelijke belemmert om van elkaars onderzoek op de hoogte te zijn en

om de werkelijke effecten van interactieve blootstellingen aan te pakken. De meeste neuropsychologen maakten tot voor kort deel uit van deze verkokering en waren zich niet goed bewust van de gedragsmatige, cognitieve en emotionele patronen van disfunctie van het zenuwstelsel door blootstelling aan giftige stoffen. De neuropsychologische studie van deze patronen is zo recent dat zelfs de naam ervan onder onderzoekers niet constant blijft. Ze wordt *gedragstoxicologie*, *neurobehaviorale toxicologie*, *psychologische toxicologie*, of gewoon *neurotoxicologie* genoemd, maar deze onderscheidingen hebben waarschijnlijk meer te maken met de esthetische voorkeur van de onderzoekers dan met objectieve verschillen in onderzoek.

Hoe dan ook, neuropsychologen hebben hun onderzoek en klinische betrokkenheid bij neurotoxische blootstellingskwesties gestadig opgevoerd. De unieke bijdrage van de neuropsychologie aan onderzoek naar blootstelling aan neurotoxische stoffen is haar nadruk op gekwantificeerde analyse van gedrag, cognitie en affect, waardoor ze een nauwkeurige maat geeft van één deel van de keten van "het multidisciplinaire begrip van het zenuwstelsel en zijn veelvoudige reacties op chemische stoffen" (Spencer, 1990b, p. 14). Neuropsychologen die aan dergelijke onderzoeken meewerken maken routinematig gebruik van onderzoeks- en klinische gegevens uit diverse (en soms uiteenlopende) specialismen, waaronder neurologie, bedrijfsgeneeskunde, psychiatrie, volksgezondheidsadministratie, epidemiologie, industrie, en farmacologie. Of de gegevens nu afkomstig zijn van *in vitro* of *in vivo* onderzoek, alle neurotoxine onderzoek, van het

cellulaire tot het sociologische, kan beschouwd worden als takken van dit gebied.

Ongeacht de gekozen naam onderzoekt dit specialisatiegebied de klinische en theoretische aspecten van "veranderingen in gedrag onder invloed van bepaalde natuurlijke of kunstmatige stoffen" (Richelle, 1983, p. 127). Wanneer extra gevolgtrekkingen gemaakt worden over het verband tussen door stoffen veroorzaakte gedragsverandering en verandering of toxiciteit van het zenuwstelsel, wordt vaak de term "neurobehaviorale" toxicologie gebruikt.

What's in a name? Dit boek heeft de titel *Neuropsychologische Toxicologie* gekregen, niet omdat er weer een andere naam voor dit vakgebied nodig is, maar veeleer om de relevantie van neuropsychologische theorie en testprocedures te benadrukken voor het begrijpen van openlijke en subklinische effecten van giftige stoffen op het zenuwstelsel. Het meer omvattende "neuropsychologisch" vervangen door "neurogedragswetenschappelijk" lijkt tegemoet te komen aan de grote reikwijdte van het gebied. "Neurobehavioraal" connoteert de limiterende beperkingen van direct waarneembare actie in een organisme of de stimulus-respons theorieën van Pavlov of Skinner. "Neuropsychologisch" erkent de meer globale en holistische aspecten van de menselijke psyche, een domein dat de begrippen cognitie, affect, en gedrag omvat, zowel subjectief ervaren als objectief meetbaar.

De psychologie van het menselijk organisme, zijn corticale functies en objectief gemeten correlaten van die functies, vallen ruim binnen het bereik van de klinische neuropsychologie.

logie. Dat geldt ook voor de beoordeling van toxische schade aan die structuren [021] en functies. What's in a name, dus, is de identificatie van een gebied waar neuropsychologische onderzoekers een unieke en waardevolle bijdrage kunnen hebben: het beoordelen van waarneembare veranderingen in menselijke cognitie, affect, en gedrag wanneer het zenuwstelsel aan giftige stoffen is blootgesteld. De tak van de neuropsychologie die zich met toxische stoffen bezighoudt *neuropsychologische toxicologie* noemen, is het samenbrengen van voorheen niet met elkaar verband houdende onderzoeksgebieden onder één enkele conceptuele vlag. Zo kan de neuropsychologische evaluatie van alcohol, drugs (misbruikt en op recept), giftige industriële stoffen, pesticiden, en nog niet onderzochte stoffen zoals biotoxinen en allergenen allemaal tot hetzelfde gebied gerekend worden.

De waarde van de bijdrage van de neuropsycholoog aan de beoordeling van neurotoxiciteit is kernachtig samengevat door Lezak (1984), die stelt dat de "neuropsychologische beoordeling waarschijnlijk het gevoeligste middel biedt om de effecten van toxische blootstelling te onderzoeken, om toezicht te houden op de industriële veiligheid, en om de klachten en psychosociale problemen te begrijpen van personen die aan deze giftige stoffen blootgesteld zijn" (p. 28).

Definitie. Om Lezak's enthousiaste goedkeuring van neuropsychologische methoden bij toxicologisch onderzoek op waarde te kunnen schatten, kan een korte definitie en een synopsis van de moderne neuropsychologie nuttig zijn. Neuropsychologie is de studie van het verband tussen de struc-

tuur van het zenuwstelsel en de overeenkomstige gedragsfunctie. Net zoals het hart bloed pompt, kunnen de hersenen opgevat worden als een "pomp" van gedrag. Gekwantificeerde metingen van die output vormen het bolwerk van de klinische neuropsychologie, een subdiscipline van de psychologie die gespecialiseerde tests gebruikt om neuropsychologie te correleren met cognitieve en gedragsafwijkingen. In de klinische diagnose worden neuropsychologische methoden gebruikt om na te gaan hoe patronen van cognitie, emotie en gedrag samengaan met beschadiging van de hersenen of het zenuwstelsel.

HISTORISCHE GEBEURTENISSEN VAN DE NEUROPSYCHOLOGIE

De eigenlijke term "neuropsychologie" werd blijkbaar voor het eerst gebruikt door Sir William Osler in 1913 bij de openingstoespraak van de Phipps Psychiatrische Kliniek van het Johns Hopkins Ziekenhuis (Bruce, 1985); maar de klinische neuropsychologische methoden ontwikkelden zich in de loop van de afgelopen eeuw als een uitvloeisel van onderzoek op verschillende gebieden, vooral mentale testen, klinische en experimentele psychologie, gedragsneurologie, en psychiatrie.

Mentale testen

In de 19e eeuw trachtte de beweging van de mentale testen gekwantificeerde maten van individuele bekwaamheid te ontwikkelen, met het oorspronkelijke doel om Franse

schoolkinderen met verschillende intellectuele capaciteiten optimaal onderwijs te geven. Zonder de specifieke gebieden van hersenactiviteit te kennen die door deze testen gemeten werden, ontwikkelden voorstanders van mentaal testen niettemin een complex geheel van neurobehaviorale testen [022] die een grote verscheidenheid van mentale functies beoordeelden, waaronder geheugen, motoriek, spraak en taal, aandacht en concentratie, ruimtelijke vaardigheden, en vele andere componenten van de moderne neuropsychologische evaluatie. De drie voor de klinische neuropsychologie relevante bijdragen van de mentale testbeweging waren

1. de ontwikkeling van neuropsychologische meetapparatuur,
2. norm-gebaseerde beoordeling van individuele verschillen, en
3. statistische gegevensanalyse van die verschillen (Hartman, 1991).

Klinische en experimentele psychologie

Vroeg in de 20e eeuw ontwikkelden klinische en experimentele psychologen methodologie voor psychometrische studie van abnormale mentale toestanden, waaronder neurotoxische blootstellingen; ze werden ongetwijfeld aangemoedigd door een "toenemende belangstelling voor en waarde van de differentiatie van oorspronkelijk mentaal gebrek van mentale aftakeling, en het aantonen van bijzondere vermogens en handicaps" (Woolley & Hall, 1926, p. 412). Psychologen beantwoordden deze roep door neurologische en psychiatrische afwijkingen te beschrijven met bekende psychometri-

sche hulpmiddelen. Onderwerpen van onderzoek waren onder andere natuurlijke en kunstmatig opgewekte toestanden van toxische stoornissen, effecten van geestesziekte op het geheugen, en cognitieve effecten van lichamelijke activiteit, vasten, en andere algemene gezondheidsstoornissen (bv. Hoch, 1904). Ontluikend neuropsychologisch onderzoek werd verricht op diagnostische groepen die toen gangbaar waren, waaronder *dementia praecox*, alcoholische psychose, chorea, epilepsie, syfilis, hysterie, hypopituitarisme, en andere stoornissen (Cotton, 1912; Yerkes, Bridges, & Hardwick, 1915).

Een van de belangrijkste promotors van de moderne neuropsychologische concepten was Shepherd Ivory Franz (1874-1933). Franz, psycholoog, eredoctor, en leraar van Lashley, pleitte voor gestandaardiseerd klinisch en psychometrisch onderzoek van de mentale toestand met behulp van psychologische en psychofysiologische methoden. Vanaf 1910 hield hij een serie lezingen en demonstraties van methoden voor geestelijk onderzoek in het Regeringsziekenhuis voor Krankzinnigen, zodat "het geestelijk onderzoek van patiënten op een meer systematische en wetenschappelijke manier kan worden uitgevoerd". Franz pleitte niet alleen voor het gebruik van tests om willekeurige mentale functies op te sporen, maar zocht actief naar interacties tussen neurologische of psychiatrische afwijkingen en prestaties op psychometrische tests. Deze methodologie werd samengevat in zijn tekst uit 1919, *Handbook of Mental Examination Methods*, waarin Franz tests presenteerde voor tactiele lokalisatie, fijne en grove motorische coördinatie, praxis, taal en spraak,

aandacht, waakzaamheid, geheugenspanne, verbaal en non-verbaal herinneren, visuospatiale vaardigheden, abstract redeneren, en algemene intelligentie. Franz legde de nadruk op normatieve beoordeling en op het belang van correlatie tussen de "feiten" en de "omgeving". Hij verwachtte dat testresultaten geïnterpreteerd werden in de context van een uitgebreide medische en psychologische anamnese. De schuld die de moderne neuropsychologie aan Franz verschuldigd is, wordt samengevat in zijn overlijdensbericht, waarin geconcludeerd wordt dat Franz "de kloof overbrugde tussen experimentele psychologie enerzijds en neurologie en psychiatrie anderzijds" (Fernberger, 1933).

Gedragsneurologie

Gedragsneurologie en de doelstellingen van de 19e eeuwse klinische neurologie droegen ook bij tot de ontwikkeling van de neuropsychologie. Studies van Adolf Meyer, Karl Kleist, Walther Poppelreuter, en anderen droegen bij tot een groeiende gevalsliteratuur over gedragsstoornissen en hun verbanden met specifieke soorten hoofdletsel (Levin, 1991).

De moderne neuropsychologie wachtte op de synthese van gevalstudies van gelokaliseerde hersenbeschadigingen met een theorie van holistische corticale functie. De Engelse neuroloog J. Hughlings Jackson ontwikkelde zo'n alomvattende theorie aan het eind van de 19e eeuw, hoewel zijn werken pas in 1958 in de Verenigde Staten gepubliceerd werden (Golden, 1978). Jackson stelde voor dat hogere mentale functies geen ondeelbare vermogens waren, maar

zelf samengesteld waren uit meer basale vaardigheden. Het vermogen om te schrijven, bijvoorbeeld, hangt niet af van een "schrijfcentrum" maar veeleer van een combinatie van met elkaar samenhangende functies, waaronder fijne motorische coördinatie, visuele waarneming, ruimtelijke lokalisatie, kinesthetische-proprioceptieve feedback, enzovoort.

Jackson's theorie combineerde de essentiële kenmerken van lokalisatie en equipotentialiteit. De hersenfunctie werd beschouwd als een verzameling van basisvermogens, en dus lokaliseerbaar. Maar omdat hogere vormen van gedrag vereisen dat deze eenvoudige functies met elkaar in verband staan, moet elk hoger cognitief vermogen beschouwd worden als het product van de hele hersenen.

Alexander Luria is de meest recente en bekende voorstander van een "dynamisch lokaliseringsmodel van functies", waarin "elke menselijke mentale activiteit een complex functioneel systeem is dat tot stand komt door een combinatie van op elkaar afgestemde werkende hersenstructuren, die elk hun eigen bijdrage leveren aan het functionele systeem als geheel" (Luria, 1973, p. 38). Luria's functionele systemen zijn steeds veranderende interactiepatronen van de basale hersenfuncties die nodig zijn om een bepaald gedrag te voltooien. Met zijn uitgebreide ervaring in het beoordelen van de cognitie, het affect en het gedrag van hersengewonde patiënten, breidde Luria Jackson's ideeën uit door het bestaan van "primaire, secundaire en tertiaire" interactiegebieden te poseren. Primaire gebieden werken als analysatoren van rudimentaire zintuiglijke en perceptuele input; secundaire ge-

bieden voeren integratie en uitwerking uit van de input van primaire gebieden; en tertiaire gebieden, op hun beurt, integreren de output van secundaire gebieden, wat resulteert in de meest complexe vormen van cognitie (b.v. lezen, abstract redeneren). Beoordeling van beschadiging of herstel van deze verwerkingssystemen wordt bereikt door de prestaties van patiënten op gestandaardiseerde neuropsychologische tests te onderzoeken. Hoewel de meeste moderne neuropsychologen een theorie van hersen-gedragrelaties onderschrijven die lijkt op die van Luria, zijn er verschillende beoordelingsstrategieën ontwikkeld om deze relaties op te helderen.

Zo ontwikkelde zich de klinische neuropsychologie, kruisbestuiving door de overlappende medische en psychologische disciplines, als een klinische wetenschap om het gedrag van het individu te bestuderen zoals dat beïnvloed wordt door zowel neurologische als psychologische verschijnselen.

Neuropsychologie en neurotoxiciteit: Vroege start en lange onderbreking

Gezien de complexe, multidisciplinaire wortels van de neuropsychologie, zou men kunnen verwachten dat klinisch toxicologisch onderzoek een belangrijk en voortdurend onderwerp van onderzoek zou zijn geweest. In feite werden veelbelovende onderzoeken die zich tot neuropsychologische toxicologie ontwikkeld zouden kunnen hebben, al in de late jaren 1800 uitgevoerd. Cognitieve functies werden be-

oordeeld onder verschillende toestanden van kunstmatig opgewekte neurotoxicologische stoornissen, opgewekt door alcohol, paraldehyde, trional, natriumbromide, en cafeïne (Hoch, 1904). Verrassend genoeg verscheen een voorstel voor het functioneel testen van neurotoxiciteit pas weer in 1963 met Ruffin's baanbrekende artikel getiteld "Functional Testing for Behavioral Toxicity: A Missing Dimension in Experimental Toxicology," waarin gepleit werd voor het gebruik van psychologische methodologie om de effecten van neurotoxische blootstelling te beoordelen. Psychologen gaven pas gevolg aan Ruffin's aanbeveling toen Helena Hänninen in de jaren '70 baanbrekende studies over blootstelling aan koolstofdissulfide uitvoerde - een kloof van 90 jaar tussen Hoch's overzicht uit 1904 en het heden.

Er zijn verschillende redenen voor zo'n lang interregnum, waarvan de belangrijkste is dat de nadruk van de neuropsychologie in het midden van de 20e eeuw afweek van de analyse van diffuse stoornissen die gewoonlijk door neurotoxische blootstelling veroorzaakt worden en in de richting ging van het gebruik van neuropsychologische tests als "niet-invasieve methoden om informatie te verschaffen over de aanwezigheid of afwezigheid van hersenbeschadiging, lateralisatie, lokalisatie, etiologie van de cerebrale stoornis, en prognose" (Horton & Wedding, 1984, p. 10). Neuropsychologen Ward Halstead en Ralph Reitan beïnvloedden sterk de groei en het karakter van de Amerikaanse neuropsychologie door niet alleen de nadruk te leggen op het opsporen van hersenbeschadiging, maar ook op de ontwikkeling van tests om focale hogere corticale laesie te lokaliseren. Matarazzo (1972)

merkte op dat "Halstead er blijkbaar zo zeker van was dat de psychologische beoordelingstechnieken die hij en anderen ontwikkelden, konden helpen bij het effectief onderscheiden van de persoon met hersenbeschadiging van de patiënt die geen hersenbeschadiging had, dat hij al spoedig zijn onderzoeksinspanningen in plaats daarvan begon te concentreren op pogingen om dergelijke laesies in de hersenen nauwkeuriger te lokaliseren" (p. 384).

Halstead's overtuiging dat zijn tests "hem in staat stelden hersenletsels met grote nauwkeurigheid te voorspellen" (Parsons, 1986, p. 156) bepaalde in wezen het domein van het neuropsychologisch onderzoek gedurende verscheidene decennia, want lateralisatie, lokalisatie en het opsporen van laesies werden centraal in de discipline. "Diffuse" stoornissen werden, met uitzondering van het door de overheid gefinancierde alcoholonderzoek, minder vaak bestudeerd. Meer nog, omdat neuropsychologische afwijkingen gewoonlijk als focaal.tegenover diffuus gekarakteriseerd werden, werden diffuse stoornissen niet beschouwd als conceptueel van elkaar te onderscheiden, en waren daarom minder voor de hand liggende onderwerpen van onderzoek. Door hun uitblijven van duidelijke focale effecten op het hogere corticale functioneren pasten neurotoxische stoornissen niet in het paradigma van die tijd en werden ze misschien ten onrechte voor onderzoek en klinische aandacht gebagatelliseerd. De weinige vroege beschrijvende studies die werden uitgevoerd (d.w.z. onderzoeken van koolstofdissulfide) gaven niet voldoende impuls voor verder onderzoek (b.v. Raneletti, 1931; Pennsylvania Department of Labor and Industry, 1938).

MODERNE NEUROBEHAVIORALE TOXICOLOGIE

Hoewel de neuropsychologische toxicologie in de wetenschappelijke gemeenschap van de V.S. weinig bekendheid kreeg en laat op gang kwam, is ze langzaam zichtbaarder geworden bij wetenschappers, het grote publiek, wetgevers en vakbondsvertegenwoordigers. In de bedrijfsgeneeskunde was Joseph Ruffin, een bedrijfsarts bij Kaiser Steel Corporation, een van de eersten die expliciet opriep tot het verbinden van neuropsychologische methoden met industriële bezorgdheid in zijn artikel "Functional Testing for Behavioral Toxicity": A Missing Dimension in Experimental Toxicology" (1963). Terwijl zich in de volgende 20 jaar veel baanbrekend onderzoek ophoopte, meldde een door het National Toxicology Program gesponsord rapport uit 1984 dat het opmerkelijk was hoe weinig chemische stoffen aan een systematische gedragsanalyse waren onderworpen (Buckholtz & Panem, 1986). Hetzelfde rapport wees op de grote behoefte aan neurobehaviorale toxicologische beoordeling van bestrijdingsmiddelen, cosmetica, voedseladditieven, en andere commerciële chemische stoffen.

De capaciteit van de industrie om deze stoffen te produceren is het basisonderzoek en de klinische kennis ver voorbijgestreefd. De meer dan 1000 nieuwe stoffen die elk jaar worden ontwikkeld, komen bij de ongeveer 40.000 chemische stoffen en 2.000.000 mengsels, formuleringen en mengsels die al in de industrie worden gebruikt. Er zijn meer dan

65.000 giftige chemische stoffen in het register van het Bureau voor Milieubescherming, en het EPA ontvangt elk jaar ongeveer 1500 kennisgevingen van fabrikanten over hun voornemen nieuwe producten te produceren (*Neurotoxicity*, 1990). Drie tot vijf procent van deze industriële chemicaliën, pesticiden niet meegerekend, zijn potentieel neurotoxisch (O'Donoghue, 1986), wat neerkomt op 1800 tot 3000 stoffen "waarvan de meeste nog nooit op dit [neurotoxiciteit] eindpunt getest zijn" (Claudio, 1992, p. 203). Ongeveer 1925 miljoen pond van stoffen die reeds als neurotoxisch te boek staan, wordt jaarlijks in de lucht geloosd (Spencer, 1990c).

Er zijn naar schatting 32.000 stortplaatsen voor gevaarlijk afval, met in de buurt elk gemiddeld 6000 mensen wier gezondheid kan worden aangetast door de oplosmiddelen en zware metalen die ze bevatten. Meer dan 2.000.000 kinderen, vrouwen in de vruchtbare leeftijd en bejaarden wonen in de buurt van afvalterreinen die als nationale prioriteit voor sanering zijn aangewezen (Amler & Lybarger, 1993).

Minstens 600 bestanddelen van pesticiden zijn door de EPA gecatalogiseerd, waarvan een groot percentage neurotoxisch is. Heel vaak zijn de neurotoxische of andere toxische eigenschappen van nieuwe verbindingen niet herkend voordat ze op de markt kwamen (Landrigan, Kreiss, Xintaras, Feldman, & Heath, 1980). Bovendien is, nu er onvoldoende gegevens zijn over de toxische effecten van meer dan 75% van de chemische stoffen die meer dan 1 miljoen pond per jaar geproduceerd worden (Tilson, 1990), de behoefte aan infor-

matie over neurotoxiciteit aanwezig en dwingend.

In 1987 waren er in de Verenigde Staten tussen de 1023 en 1707 sterfgevallen die definitief in verband konden worden gebracht met neurotoxische blootstelling op de werkplek (Hessl & Frumkin, 1990). Neurotoxiciteit wordt door het NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) beschouwd als een van de tien belangrijkste oorzaken van werkgerelateerde ziekte en verwonding (*Neurotoxicity*, 1990). Het aantal handicaps of niet-dodelijke stoornissen is niet geteld en zou vrijwel zeker onderschat worden, [026] vooral als ziekten met onbekende etiologie in verband gebracht worden met neurotoxische blootstelling. Er is bijvoorbeeld gesuggereerd dat amyotrofische laterale sclerose, parkinsonisme, en sommige vormen van dementie van het Alzheimer-type in verband kunnen worden gebracht met chronische, sluipende effecten van neurotoxische stoffen (Wechsler, Checkoway, & Franklin, 1991; Tilson, 1990). Deze vormen van neurotoxische schade kunnen zich pas openbaren als de blootstelling al lang voorbij is (Spencer, 1990a), waardoor epidemiologische studies een noodzaak zijn.

De problemen van neurotoxische blootstelling zijn nog duidelijker in ontwikkelingslanden, waar de economische belangen zwaarder wegen dan de bezorgdheid om de gezondheid. Ongeveer 100.000 arbeiders in Korea worden blootgesteld aan oplosmiddelen (Lee & Lee, 1993). Werknemers in Mexico hebben niet het recht te weten welke chemische stoffen ze op de werkplek gebruiken (Ramirez *et al.*, 1990),

en in veel Latijns-Amerikaanse landen zijn de materialen zelf niet geëtiketteerd (Gimenez, Rodriguez, & Capone, 1990; Trape, 1990). In Mexico Stad zijn er ongeveer 500.000 oplosmiddelv erslaafden, onder wie veel kinderen (Cabrera, 1990). De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO, 1990) heeft geschat dat er op wereldniveau jaarlijks ongeveer 3.000.000 gevallen van acute ernstige (in het ziekenhuis op te nemen) vergiftigingen door pesticiden voorkomen, met mogelijk nog grotere aantallen niet gerapporteerde milde vergiftigingen en acute aandoeningen. Jeyaratnam (1993) berekent dat er elk jaar wereldwijd 220.000 doden door pesticiden vallen (inclusief zelfmoorden). Ontwikkelingslanden gebruiken slechts 20% van de geproduceerde landbouwchemicaliën, maar zijn goed voor bijna 99% van de acute sterfgevallen door vergiftiging met pesticiden (Jeyaratnam, 1993).

Andere landen lopen iets voor op de Verenigde Staten met het erkennen van het belang van neurotoxiciteitsanalyses. Europese en Scandinavische landen lopen voor op de Verenigde Staten in fundamenteel onderzoek, klinische toepassing, en wettelijke ondersteuning van neuropsychologisch toxiciteitsonderzoek. In 1982 waren er in de Verenigde Staten, een land met meer dan 60 miljoen werknemers, slechts ongeveer 700 arbeidsgeneeskundige onderzoekers, waaronder neuropsychologen, actief. Deze cijfers moeten worden afgezet tegen die van Finland, een land met slechts 2 miljoen mensen maar dat 500 arbeidsgeneeskundig onderzoekers in dienst heeft (Andersen, 1982). Er zijn op dit moment in de Verenigde Staten waarschijnlijk minder dan 50 full-ti-

me onderzoeks- en klinische beoefenaars van menselijke neuropsychologische toxicologie.

Het is, gezien deze statistieken, niet verwonderlijk dat het meeste fundamenteel neuropsychologisch onderzoek van de laatste twee decennia in Europese en Scandinavische landen is uitgevoerd en daar ook gepubliceerd. Bovendien erkennen de Scandinavische landen al meer dan 30 jaar de neuropsychologische effecten van één klasse van neurotoxische vergiftiging, het "organische oplosmiddelsyndroom", als een arbeidsongeschiktheidsclaim. Volledige schadevergoeding wordt toegekend voor symptomen van geheugenverlies, verminderde concentratie, en verlies van initiatief als gevolg van chronische blootstelling aan oplosmiddelen. "In [de Verenigde Staten] zijn we er nog steeds over aan het debatteren of het [oplosmiddelsyndroom] bestaat" (Wood, in Fisher, 1985, p. 14). Japan, Groot-Brittannië en de Europese Economische Gemeenschap, maar niet de Verenigde Staten, hebben elk gedrags-screenings voorgeschreven om de ontwikkelingsneurotoxiciteit van nieuwe geneesmiddelen te beoordelen (Tilson, 1990). Lopende, multisite studies in Noord-Amerika en Europa kunnen uiteindelijk soortgelijke normen in dit land opleveren. Ongetwijfeld hebben verschillen in rechtssystemen, verzekeringen en gezondheidsbeleid van werknemers tot dergelijke verschillen bijgedragen.

Gelukkig wordt in de Verenigde Staten steeds meer aandacht besteed aan deze kwesties, en de richtlijnen voor neurotoxiciteitstesten bij de EPA worden momenteel herzien (Tilson, 1990). Verschillende tijdschriften publiceren nu routinematig neuropsychologisch onderzoek naar blootstel-

ling aan giftige stoffen. Deze omvatten: *Environmental Research, Scandinavian Journal of Work Environment and Health, American Journal of Industrial Medicine, British Journal of Industrial Medicine, International Archives of Occupational and Environmental Health, Neurotoxicology and Teratology, NeuroToxicology, en Journal of Occupational Medicine*. Af en toe verschijnen artikelen in verwante tijdschriften, waaronder het *International Journal of Clinical Neuropsychology, Acta Neurologica Scandinavica, Acta Psychiatrica Scandinavica, Clinical Toxicology, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, en andere. Ook Amerikaanse neuropsychologische tijdschriften, waaronder het *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, The Clinical Neuropsychologist, en Archives of Clinical Neuropsychology* beginnen regelmatig bronnen van onderzoeksstudies en case reports te worden.

NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTSTRATEGIEËN

In de afgelopen vier decennia hebben zich verschillende neuropsychologische teststrategieën ontwikkeld:

Gestandaardiseerde (Vaste) Batterijen²

Enkele tests of groepen tests waarvoor normen en waardeverminderingindices beschikbaar zijn, worden gebruikt om een patiënt te vergelijken met ipsatieve – meer wenselijke – of

2 Zoeken naar de betekenis van 'batterij' in deze context geeft aan dat er een batterij van testen bestaan voor de diverse neurologische onderzoeken.....In de gehele tekst is het woord 'batterij' / 'batterijen' gehandhaafd, maar moet gelezen worden als 'test' / 'testen'

bevolking normen. Deze tests (b.v. de Halstead-Reitan, de Luria-Nebraska) proberen meestal globale beoordelingen van neuropsychologische functies te geven, hoewel er ook gestandaardiseerde batterijen voor meer gespecialiseerde functies bestaan (b.v. batterijen voor motorische standvastigheid).

Flexibele batterijen

Het meest gebruikte type klinisch neuropsychologisch onderzoek in de Verenigde Staten (Sweet & Moberg, 1990) bestaat uit gestandaardiseerde neuropsychologische tests die door verschillende onderzoekers afzonderlijk ontwikkeld zijn, maar die samen verzameld en gepresenteerd worden als deel van een groter onderzoek dat een "flexibele batterij" genoemd wordt. Sommige flexibele batterijen geven een globale beoordeling van neuropsychologische functies (b.v. Wysocki & Sweet, 1985). Andere kunnen worden samengesteld om meer specifieke functies of stoornissen te beoordelen. Zo zou een "dementie-batterij" het zwaarst kunnen laden op geheugentests, terwijl een batterij die ontworpen is voor cerebrovasculaire stoornissen van de linker hersenhelft, taal en spraak uitgebreider zou onderzoeken. Flexibele batterijen zijn de meest gebruikte aanpak bij neurotoxiciteitsonderzoek bij mensen.

"Proces"-benaderingen

Iets minder methodologisch rigoureuus dan de beoefenaars van de voorgaande benaderingen, benadrukken de voorstan-

ders van de procesbenadering dat de benadering van een neuropsychologische taak door de patiënt minstens zo belangrijk is als het al dan niet slagen voor de taak. Voorstanders van de procesbenadering vertrouwen op de deskundigheid van de clinicus om gestandaardiseerde tests en geïmproviseerde procedures af te wisselen ten dienste van het vaststellen van de kwalitatieve gegevens die tot een juist of onjuist antwoord leiden. De onderzoeker interpreteert en integreert subjectief het continuüm van het gedrag van de patiënt om een diagnostische formulering voor te stellen. Meer subjectief dan batterijbenaderingen is de procesbenadering een paradigma van de deskundige; de ervaring en het scherpe oog van de clinicus zijn minstens even belangrijk als het resultaat van de genormeerde procedures. Hoewel dus minder formeel rigoureus dan de voorgaande evaluaties, is de procesbenadering waardevol omdat ze erop aandringt dat variabelen zoals de houding van de patiënt tegenover het testen, motivatie, medische geschiedenis, en andere ipsatieve informatie op hun eigen manier even belangrijk zijn als de statistische eigenschappen van het examen (b.v. Walsh, 1985).

Prestatie-testen

De geschiedenis van prestatie-testen overlapt met die van flexibele batterij-benaderingen, in die zin dat geprobeerd wordt een reeks flexibele, geldige maten te ontwikkelen om gedrag onder verschillende neurologische of lichamelijke condities te kunnen beoordelen. In plaats van zich te concentreren op relatief statische neurogedragmatige correla-

ten van medische of neurologische aandoeningen, heeft men met prestatie-testen geprobeerd veranderingen in gedrag te analyseren als functie van acute stressoren. Hieruit volgt dat de methodologieën die door elk stel beoefenaars ontwikkeld worden, nogal verschillend zouden zijn. Zo streven conventionele neuropsychologische metingen gewoonlijk naar een eenmalige "momentopname" van gedrag, om te vergelijken met normen die gebaseerd zijn op grote aantallen naïeve proefpersonen. Prestatie-testen daarentegen maken vaak gebruik van kleine aantallen proefpersonen met uitgebreide training op een bepaald testtoestel, en afwijkingen van optimale prestaties bij acute veranderingen in de testomstandigheden worden afgezet tegen de eigen asymptoot van de proefpersoon. De noodzaak van herhaalde presentaties en het verzamelen van grote aantallen gegevenspunten heeft ertoe geleid dat onderzoekers van prestatietests gecomputeriseerde methoden gaan gebruiken. Beschouw en contrasteer traditionele, eenmalige, *papier-en-pencil*, cognitieve en neuropsychologische metingen met de taak die Perez-Reyes, Hicks, Bumbery, Jeffcoat, en Cook (1988) ontwikkelden voor het testen van drugseffecten. Een computer "toonde twee-cijferige getallen in het centrale gezichtsveld die ongeveer elke halve seconde veranderden Als deze getallen boven een kritische waarde (57) kwamen, kreeg de proefpersoon de opdracht op toets 3 te drukken Kwamen deze getallen onder een kritieke waarde (53), dan moest de proefpersoon op toets 2 drukken Gelijktijdig werden de perifere beeldschermen ... geprogrammeerd om een van de vier cijfers weer te geven Veranderde de linker of rechter perifere weergave van de constante waarde van 4 in een 5, dan

kreeg de proefpersoon de instructie niet te reageren Veranderde de waarde in een 3, dan moest de proefpersoon een bijbehorende linker [029] cijfertoets 1 of rechter cijfertoets 4 indrukken Veranderde de waarde in een 7 op een van de perifere beeldschermen, dan moest de proefpersoon op [een] voetpedaal drukken" (p. 269).

Onderzoekers van het Ministerie van Defensie hebben de methodologie van het prestatieonderzoek gebruikt om de gedragseffecten te bepalen van hittestress, zuurstofarme atmosferen, en andere omstandigheden die de prestaties op het slagveld kunnen beïnvloeden. De effecten van subtiele omgevingsinvloeden op de prestaties kunnen van groot belang zijn voor de neuropsychologische toxicologie, want deze methoden moedigen herhaalde tests aan en vereisen hetzelfde soort complexe activiteit van het hele brein dat vaak aangetast blijkt te zijn bij neurotoxische insultatie.

Conclusie

Deze klinische benaderingen, gecombineerd met de voortdurende theoretische vooruitgang in het begrijpen van neuro-anatomische-gedragsrelaties, hebben neuropsychologen al in staat gesteld klinische gevolgtrekkingen te maken over de aard van de schade en het herstel van hersenletsels, waaronder open- en gesloten-hoofdletsel, cerebrovasculaire aandoeningen, dementie, en een verscheidenheid van andere stoornissen in de hersenfunctie. De uitbreiding van deze methoden tot het opsporen van de effecten van giftige stoffen voor het zenuwstelsel is een logische en redelijke uitbrei-

ding van de klinische neuropsychologie.

HISTORISCHE VERSCHIJNINGEN VAN NEUROTOXICITEIT

De recente intrede van de neuropsychologie in het toxicologisch onderzoek loopt misschien parallel met de zeer late ontwikkeling van de wetenschap van de industriële geneeskunde. In feite was de geschiedenis van neurotoxische blootstelling, preventie en onderzoek tot voor kort de provincie van informele literaire anekdote, gekoppeld aan formele medische verwaarlozing.

Anekdotische verslagen van neurotoxinen en hun effecten worden al eeuwenlang opgetekend. Lood, misschien wel het oudste menselijke neurotoxine, was een subtiel en alomtegenwoordig vergif voor de Romeinen, die loodoxide gebruikten om wijn, cider en vruchtensappen te zoeten en te bewaren (Fein, Schwartz, Jacobson, & Jacobson, 1983, p. 1189). In 1535 schreef Anglicus Bartholomaeus over kwik: "De rook ervan is zeer grimmig voor de mensen die er bij zijn. Want het verwekt hartkloppingen, en beven, trillen, neshynge [verzachting] van de zenuwen". (Bartholomaeus, geciteerd in Goldwater, 1972, p. 91). Koolstofdисульфide, een oplosmiddel dat gebruikt wordt bij het koud vulkaniseren van rubber, heeft citaten in de medische literatuur sinds 1856 (Wood, 1981).

Helaas had deze lange anekdotische chronologie niet tot gevolg dat de medische kennis of nieuwsgierigheid toenam, en

zelfs nog in het begin van de 20e eeuw bestond industriële geneeskunde niet in de Verenigde Staten (Hamilton, 1985). Mythes mochten zonder meer overeind blijven, en de reinheid van het lichaam werd benadrukt boven de milieubeheersing van dampen en stof. "Ik herinner me dat de hoofdchirurg van een grote smelterij in Colorado op een openbare bijeenkomst zei: 'Het is niet het lood dat een man tijdens zijn werk opneemt dat hem vergiftigt, maar wat hij op zijn huid mee naar huis neemt'" (Hamilton, 1985, pp 3-4).

[030] Er waren gedetailleerde studies over de ademhalingsabsorptie van lood voor nodig (Aub, Fairhall, Minot, & Reznikoff, 1926) om uiteindelijk de Amerikaanse artsen ervan te overtuigen dat arbeiders betere raad nodig hadden dan "hun nagels zorgvuldig te schrobben ter bescherming tegen metaalvergiftiging" (Hamilton, 1985, p. 4).

Andere misvattingen zijn tot vrij recent gebleven. Zo leidden uit de vorige eeuw overgeërfd medische ziektemodelen van symptomatologie ertoe dat onderzoekers aannamen dat neurotoxinen hun werking uitoefenden op een "alles of niets" manier. Dat er zoiets bestond als "subklinische" toxiciteit werd pas duidelijk bij het Minamata methyalkwik vergiftigingsincident in 1956 (Fein *et al.*, 1983) waarin asymptomatische personen die besmet waren met de output van een vinyl acetaat fabriek bleven sterven aan kwikvergiftiging lang nadat de lozing gestopt was. Deze personen waren dus slechts schijnbaar asymptomatisch. Subtiele tekenen van vergiftiging en voortdurende neuronale veranderingen, die aanvankelijk onzichtbaar waren, bleven voortgaan tot ze

de klinische drempel bereiken, zonder extra blootstelling (Fein *et al.*, 1983). Tragische gebeurtenissen zoals Minamata herdefinieerden het onderzoeksdomein in de industriële geneeskunde, en benadrukten de noodzaak van onderzoek naar, en tests van, subklinische neurotoxiciteit.

Ondanks deze tragedies blijft neurotoxiciteit onderbelicht in verhouding tot andere gezondheidsproblemen. Eén bron stelde dat een combinatie van ondoeltreffende wetgeving, zwakke regelgevende instanties, en de lage prioriteit van bedrijfsgeneeskunde binnen de medische gemeenschap de onderbelichte aandacht voor neurotoxische syndromen kan blijven verklaren (Hessl & Frumkin, 1990).

PRINCIPES VAN NEUROTOXISCHE SCHADE

De invloed van neurotoxische stoffen op het gedrag is het eindproduct van biochemische, structurele en functionele interacties op het menselijk organisme (Spencer, 1990b). Bijgevolg vereist het begrip van menselijke neurotoxische vergiftiging enige kennis van de toxicologisch-neurologisch-generalistische medische as die de reeks tussenliggende variabelen vormt tussen de eerste blootstelling en de uiteindelijke gedragsstoornis. Het is echter belangrijk op te merken dat "er geen eenduidige hypothese bestaat voor het werkingsmechanisme van neurotoxische stoffen. Het zenuwstelsel bestaat uit veel verschillende celtypen; zijn functionele toestand en gevoeligheid voor exogene invloeden zijn sterk afhankelijk van het ontwikkelingsstadium, en de fundamentele structurele componenten van zulke complexe

gedragingen als leren zijn nog grotendeels onbekend" (Silbergeld, 1990, p. 136). Menselijke neurotoxische schade kan direct optreden door toxisch letsel aan het neuron, en/of indirect in zoverre dat letsel aan andere lichaamssystemen (b.v. long, nieren) secundaire neuronale schade veroorzaakt met daaruit voortvloeiend neuropsychologisch disfunctioneren (Tarter, Edwards, & Van Thiel, 1988). Ten tweede kunnen loci van neurotoxische stoornis zich vooral voordoen in het

- (a) perifere zenuwstelsel (PNS), waar de effecten onder meer segmentale demyelinisatie en axonale degeneratie omvatten (b.v. hexaan, n-hexaan, methylbutylketon),
- (b) centraal zenuwstelsel (CNS), hetzij door directe toxische effecten op CNS-neuronen, hetzij door verstoring van het neurotransmittermetabolisme [031] (b.v. kwik, mangaan, organofosfaatpesticiden, lood), of
- (c) gecombineerde CNS- en CNS-effecten met degeneratieve neuropathologie in beide zenuwstelsels (Baker, 1983a,b).

Onlangs is voorgesteld dat, analoog aan de ontwikkeling van kanker, neurotoxische blootstelling een syndroom veroorzaakt dat gekenmerkt wordt door "stille" subklinische neurologische schade. De schade aan onderdelen van het zenuwstelsel stapelt zich op gedurende maanden, of zelfs jaren, maar kan, behalve in de context van gespecialiseerde neuropsychologische of neurologische tests, niet zichtbaar zijn, tot ze vele maanden of jaren later uitbloeit tot een klinisch syndroom (CaIne, 1991; Reuhl, 1991). Het meeste bewijs voor door neurotoxinen veroorzaakte neurodegeneratieve ziekten bij de mens is eerder inferentieel dan direct oor-

zakelijk, waarbij gevolgtrekkingen gemaakt worden uit de waargenomen gelijkenis van bepaalde neurotoxische effecten met bekende degeneratieve ziekten (b.v. MPTP of mangaan-geïnduceerd parkinsonisme), en het feit dat letsels die in vroegere ontwikkelingstoestanden (bij dieren) ontstaan, pas aan het licht komen als de proefpersoon ouder wordt en leeftijdsgebonden celafname de neuronale reserves uitput tot beneden de benodigde capaciteit. Deze laatste bevinding wordt het event threshold concept genoemd, en het kan bijzonder belangrijk zijn bij neurotoxine-geïnduceerd parkinsonisme, waar "geschat wordt dat verlies van ongeveer 80% van de dopaminerge neuronen in de substantia nigra nodig is voordat een patiënt klinisch parkinsonisch wordt" (Reuhl, 1991, p. 343). Niettemin stelt Reuhl dat "het waarschijnlijk is dat stille toxiciteit wel voorkomt, maar slechts betrekkelijk zelden wordt waargenomen" (p. 342) en dat "de mogelijkheid van stille schade, neurale verwonding die gewoon wacht op ouderdom of ontmaskering om tot uiting te komen, ernstig overwogen moet worden bij elke neurotoxicologische evaluatie" (p. 345).

Een verscheidenheid van mechanismen kan verantwoordelijk zijn voor neurotoxische schade, waaronder neurofarmacologische of neurodegeneratieve processen. Zo suggereert Spencer (1990a) dat drie soorten veranderingen in de neurale functie verantwoordelijk zijn voor neurotoxische schade: (1) veranderingen van het exciteerbare membraan, (2) verstoring van neurotransmittersystemen, en (3) structurele afbraak van het dendriet, perikaryon, of axon. Zo kunnen lood, thallium, en triethyltin neurotoxische schade veroorza-

ken door de myelineschede te verstoren of te vernietigen (Williams & Burson, 1985).

Anoxie is een veel voorkomend mechanisme van neurotoxische verstoring van de normale celwerking, omdat neuronen bijzonder gevoelig zijn voor zuurstoftekort en wel tienmaal zoveel zuurstof nodig hebben als nabijgelegen gliacellen (Ruscak, Ruscakova, & Hager, 1968). Celdood kan binnen enkele minuten optreden, hetzij door vermindering van de hoeveelheid zuurstof die in het bloed wordt vervoerd, vertraging van de bloedstroom, hetzij door blokkering van de benutting van zuurstof. Norton (1986) beschreef drie soorten anoxie als gevolg van neurotoxische blootstelling:

- Anoxische anoxie: door onvoldoende zuurstoftoevoer in aanwezigheid van voldoende bloeddorstrooming. Koolmonoxide vergiftiging is een veel voorkomend voorbeeld, omdat zuurstof in de hemoglobine molecule bij voorkeur vervangen wordt door onbruikbaar CO.
- Ischemische anoxie: elk verlies van zuurstof door afname van de arteriële bloedstroom [032] doorstroming. Elke stof die hypotensie kan veroorzaken of de hartfunctie kan verstoren, kan indirect schade aan het zenuwstelsel veroorzaken via ischemische anoxie. Het vermogen van cyanide om hypotensie te veroorzaken is een voorbeeld.
- Cytotoxische anoxie: het resultaat van een directe storing van het celmetabolisme terwijl zuurstof en bloedtoevoer normaal blijven. Cyanide is ook een boosdoener in cytotoxische anoxie, en veroorzaakt schade aan zowel grijze als witte stof.

Elke vorm van anoxie is in staat de cellulaire schade geleidelijk te vergroten, via verlies van mitochondriale korrels en

oedeem. Cerebraal oedeem, op zijn beurt, verergert de hypoxie verder en resulteert in ophoping van lactaat, ammoniak, en anorganische fosfaten.

De neiging van veel neurotoxische stoffen om lipofiel te zijn ("vetminnend" of neigend tot opeenhoping in vetweefsel) brengt de hersenen in een bijzonder risico, omdat lipiden 50% van het drooggewicht van de hersenen uitmaken, vergeleken met 6-20% van andere lichaamsorganen (Cooper, Bloom, & Roth, 1982). Bovendien maken de unieke structurele eigenschappen van het zenuwstelsel het bijzonder kwetsbaar voor neurotoxische insulten.

Selectieve kwetsbaarheid van het zenuwstelsel voor neurotoxische schade (naar Spencer, in Neurotoxicity, 1990):

1. In tegenstelling tot andere cellen kunnen neuronen zich normaal niet regenereren als ze verloren gaan; neurotoxische schade aan de hersenen of het ruggenmerg is daarom meestal blijvend.
2. Verlies van zenuwcellen en andere degeneratieve veranderingen in het zenuwstelsel treden geleidelijk op in de tweede helft van het leven en toxische schade kan dus een synergetische wisselwerking hebben met verouderingseffecten.
3. Veel neurotoxische stoffen passeren de *bloed-hersenbarrière*.
4. Bepaalde delen van de hersenen en zenuwen worden rechtstreeks blootgesteld aan chemische stoffen in het bloed.
5. De architectuur van zenuwcellen, met hun lange axonprocessen, stelt enorme hoeveelheden van het oppervlak

bloot aan toxische verstoring of afbraak.

6. Het zenuwstelsel is voor een goede communicatie sterk afhankelijk van een delicaat elektrochemisch evenwicht. Elke chemische stof die dit evenwicht kan verstoren, kan de werking van het zenuwstelsel verstoren.
7. Neurologische, gedrags- en andere lichaamsfuncties kunnen diepgaand verstoord worden door aantasting of beschadiging van zelfs minder belangrijke delen van het zenuwstelsel.

Neurotoxische schade varieert met stof en blootstelling, waarbij verstoringen op elk punt langs het biochemische en structurele apparaat van de cel kunnen optreden. Sommige stoffen interfereren met de intracellulaire biochemie, waardoor veranderingen optreden in de zuurgraad van de cel, de eiwitsynthese, of de vloeistofdynamiek. Andere lijken selectief gemyeliniseerde axonen te beschadigen, waardoor ze de neurotransmissie verstoren. Schade kan optreden op specifieke plaatsen in de cel of aan de totale celstructuur.

Synaptische schade door neurotoxische stoffen

[033] In de synaps kan afbraak van neurotransmissie optreden op elk niveau van het presynaptische proces, waaronder synthese, opslag, afgifte en beëindiging van neurotransmitters (Atchison, 1989). Neurotoxische stoffen kunnen ook de zenuw aan het receptor-uiteinde van de synaps beïnvloeden, onder meer door binding van de transmitter aan de receptor-cel, "activering van het receptor-geassocieerde ionische kanaal, en afbraak van de chemische transmitter" (Atchison,

1989, p. 393). Lood heeft een direct effect op de synaptische actie door presynaptische blokkering van de eindplaatpotentiaal en kan ook de enzymremming op verschillende plaatsen verstoren (Goetz, 1985).

Cellulaire schade door neurotoxische stoffen

CNS en PNS structuren blijken verschillend gevoelig te zijn voor toxische schade (O'Callaghan, 1989). In dierstudies is het mogelijk differentiële reacties van cellen van het zenuwstelsel op toxische schade te meten door de eiwitten te meten die uniek zijn voor elk soort cel. Trimethyltin, bijvoorbeeld, veroorzaakt uitgebreide schade aan bepaalde gebieden van de hippocampus van de rat, en voor die gebieden unieke degradaties van celeiwitten kunnen worden waargenomen (O'Callaghan, 1989). Een van de voornaamste neurotoxische effecten van kwik heeft te maken met de remming door dat metaal van de eiwit- en RNA synthese. Tolueen veroorzaakt in studies van de hersenen van ratten een vermindering van 50% van de catecholaminergische neuronen na 4 weken blootstelling aan 250 of 1000 ppm tolueen (Bjornaes & Naalsund, 1988). Zestien weken blootstelling aan tolueen bij ratten veroorzaakt "duidelijke" veranderingen in cerebellaire en ruggenmerg-eiwitten. Neuronspecifiek enolase (NSE), creatine kinase-B (CK-B), en I1-S100 waren verhoogd met respectievelijk 15,20, en 55%. In het ruggenmerg was CK-B met 13% verlaagd, terwijl I1-S100 met 35% verhoogd was (Huang, Kato, Shibata, Asaeda, & Takeuchi, 1993). Omdat CK-B en I1-S100 vooral in de gliacellen verdeeld zijn, kan hun toename tijdens blootstelling

aan tolueen wijzen op het ontstaan van gliosis, een vroeg teken van CNS (Huang *et al.*, 1993).

Menselijke studies, hoewel niet zo gedetailleerd, hebben het bestaan van soortgelijke cellulaire schade gesuggereerd. Rosenberg, Spitz, Filley, Davis, en Schaumberg (1988) maakten bijvoorbeeld magnetische resonantie beeldvormende (MRI) scans van 11 chronische tolueenmisbruikers. Drie proefpersonen hadden abnormale MRI's met "diffuse cerebrale, cerebellaire en hersenstam atrofie" die in ernst varieerde van mild tot uitgesproken. Er werd ook ventriculaire dilatatie gezien, en andere MRI-bevindingen wezen op ernstige beschadiging van de witte stof. Op herhaalde MRI scans gedurende een follow-up periode van 18 maanden werd geen verbetering waargenomen, wat erop wijst dat door tolueen veroorzaakte fysieke schade aan de hersenen onomkeerbaar kan zijn.

Lood en kwik schaden de functies van hersenastrocyten, die de ionen- en aminozuurconcentraties, het energiemetabolisme van de hersenen en het celvolume regelen (Ronnback & Hansson, 1992). Zowel van lood als van kwik is aangetoond dat ze de astrogliale capaciteit om glutamaat op te nemen afremmen, wat een secundaire afname van andere neurotransmitters veroorzaakt en een overeenkomstige toename van de door de patiënt gerapporteerde vermoeidheid en verlies van alertheid (Ronnback & Hansson, 1992). [034]

Subcellulaire componenten zijn ook verschillend gevoelig voor neurotoxische schade. Aangetoond is dat de Nissl substantie, een structuur met een hoog ribosoom gehalte, door

methyalkwik vernietigd wordt. De kleine aantallen ribosomen in cerebellaire en cerebrocorticale neuronen kunnen verklaren waarom die gebieden zo gemakkelijk door kwikvergiftiging worden aangetast. Van chronische heroïnevergiftiging is ook aangetoond dat ze de Nissl stof aantast in primatenstudies (Hirano & Llena, 1980). Dit suggereert dat neurotoxische stoffen die de Nissl stof beschadigen het vermogen van de cel om eiwitten te synthetiseren en zich zo te regenereren of te herstellen, kunnen aantasten. Andere structuren van de cel waarvan bekend is dat ze door neurotoxische stoffen verschillend worden beïnvloed zijn mitochondriën (LSD-25, heroïne), neurofibrillen (aluminium, colchicine, vinca-alkaloïden) en de synaps (glutamaat, organisch kwik) (Hirano & Llena, 1980).

Schade aan verschillende onderdelen van de witte stof is ook in verband gebracht met specifieke neurotoxinen, waaronder acrylamide, alcohol, triethyltin, n-hexaan, methyl-n-butylketon, 2,5-hexaandion, arseen, koolstofdissulfide, en triortho-cresylfosfaat (Hirano & Llena, 1980). Witte stof is kwetsbaar voor allerlei neurotoxiciteit-gerelateerde effecten, waaronder ischemie, met daaropvolgende demyelinisatie of direct toxisch letsel aan het onderliggende axon.

Neurochemische schade door neurotoxische stoffen

Neurochemische schade is misschien wel het interessantste grensgebied in de neuropsychologie. Een breed scala van klinische syndromen wordt beter begrepen door de schade die ze aanrichten op neurochemische banen dan op structuur

op de manier waarop neuropsychologen gewoonlijk aan de term denken (b.v. kwabben, sulci, hemisfeer). De ziekte van Parkinson is een goed voorbeeld, zowel als voorbeeld van de wisselwerking tussen neurochemie, structurele neuropathologie, en neuropsychologie, als om zijn mogelijke rol bij chronische neurotoxische blootstelling.

De ziekte van Parkinson is een klinisch syndroom waarbij dopaminerge neuronen uit de gepigmenteerde kernen van de substantia nigra en de locus coeruleus selectief en ernstig beschadigd raken. Deze kernen projecteren naar het striatum, het limbisch systeem (nucleus accumbens, olfactorische knobbel, en amygdala) zowel als de frontale cortex (Cote & Crutcher, 1985). Naast andere symptomen verstoort Parkinson "diepgaand" de controlemechanismen van de motorische handelingen in de prefrontale cortex (Goldman-Rakic, 1987). Zonder de cognitieve neurochemie van Parkinson te begrijpen, blijft de neuropsycholoog achter met het verklaren van een diffuus en schijnbaar los van elkaar staand geheel van tekorten, waaronder gestoorde vrijwillige beweging, afgevlakt affect, en uiteindelijke dementie. Door Parkinson echter te koppelen aan specifieke correlaten van neurochemische beschadiging, is het verband tussen gedrag en hersenbeschadiging veel consistentier en interpreteerbaarder.

Goldman-Rakic (1987) en anderen hebben betoogd dat catecholamine stoornissen in de dopamine en noradrenaline systemen een verklaring kunnen zijn voor een verscheidenheid van gedragsstoornissen. In het bijzonder werd het ver-

band tussen parkinsonisme en neurotoxische blootstelling grafisch en gruwelijk duidelijk gemaakt met de ontdekking dat een verkeerd gedistilleerd analoog van heroïne (MPTP) "onmiddellijk" en onomkeerbaar parkinsonisme veroorzaakte bij drugsgebruikers; bij sommige personen met een snelheid [035] die hen "bevroren" achterliet met de injectiespuit nog hangend aan een ader. Van mangaan en andere neurotoxische stoffen is ook bekend dat ze bij blootgestelde personen parkinsonachtige toestanden veroorzaken, misschien door de oxidatie van dopamine dat op zijn beurt in staat is schadelijke vrije radicalen en quinonen te produceren (Langston, 1988; Langston & Irwin, 1986). Het kan zijn dat de afname van striataal dopamine die met het ouder worden gepaard gaat, samenwerkt met verdere aantastingen van het dopaminerge systeem door neurotoxische blootstelling, waardoor bij blootgestelde personen parkinsonisme ontstaat. Het kan ook zijn dat herhaalde toxische aanvallen op het zenuwstelsel een chronische, sluipende tol eisen van de neurochemie van het systeem, die door jonge neuronen hersteld kan worden, maar door oudere neuronen niet meer adequaat gereconstrueerd kan worden (Langston, 1988).

Recent bewijs suggereert dat veel gewone neurotoxinen op de neurochemie van de hersenen inwerken om neurotoxische afwijkingen te veroorzaken die cognitieve, affectieve, of gedragsstoornissen tot gevolg hebben. Zo "herkennen veel gewone oplosmiddelen dopamine als een selectief kwetsbaar doelwit, wat suggereert[en] dat dopamine depletie ... een rol kan spelen bij de toxiciteit van oplosmiddelen voor het CNS" (Mutti & Franchini, 1987, p. 722) en bepaal-

de omkeerbare stoornissen in menselijke waakzaamheid, psychomotorische snelheid, en stemming kan verklaren (Mutti, Falzio, Romanelli, Bocchi, Ferroni, & Franchini, 1988). Freed en Kandel (1988) bespraken dierlijke en menselijke gegevens die suggereren dat selectieve aandacht gemedieerd wordt door de locus coeruleus en zijn voornaamste neurotransmitter, noradrenaline (NE). Wanneer dopamine β -hydroxylase (een enzym dat betrokken is bij de aanmaak van NE) geremd wordt, is het resultaat een voorbijgaande amnesie die samenhangt met veranderingen in het NE gehalte. Remming van β -hydroxylase is ook een gevolg van blootstelling aan koolstofdissulfide, een sterk neurotoxisch oplosmiddel (Costa, 1988). Het is mogelijk dat verder onderzoek van oplosmiddelen nuttige correlaties oplevert tussen neurotransmitter disfunctie en neuropsychologische stoornissen.

Veel *bestrijdingsmiddelen* remmen de normale afbraak van neurotransmitters als voornaamste neurotoxisch effect. Zo remmen organofosfaten en carbamaten (mogelijk onomkeerbaar) het enzym acetylcholinesterase, waarvan de functie gewoonlijk de afbraak van acetylcholine zou zijn. De giftige effecten van deze bestrijdingsmiddelen zijn dan het gevolg van de overstimulatie van het cholinerge systeem door een overmaat aan acetylcholine. Stoornissen van andere neurochemische routes zijn ook betrokken bij blootstelling aan *organofosfaat* pesticiden, waaronder niet-cholinerge systemen waarbij biogene aminen, glutaminezuur, γ -aminoboterzuur, cyclische nucleotiden en andere betrokken zijn. Deze systemen "kunnen een belangrijke rol spelen in het ontstaan,

het voortduren en het verdwijnen van door organofosfor cholinesterase remmers veroorzaakte neurotoxiciteit" (Ho, 1988, p. 151).

Uit de psychiatrische literatuur is veel geleerd over de gedragsmatige gevolgen van cholinerge afwijkingen. Zo kunnen anticholinerge middelen delirium en agitatie veroorzaken, en een toxische psychose die dementie nabootst. Geheugenstoornissen zijn veel voorkomende gevolgen van neuroleptische medicijnen met anticholinerge werking, evenals van de antiparkinsonmiddelen waarmee ze vaak gepaard gaan (e.g., Tune, Strauss, Lew, Breitiinger, & Coyle, 1982; Perlick, Stastny, Katz, Mayer, & Mattis, 1986). Beide soorten medicijnen hebben anticholinerge eigenschappen (Hartman, 1988b). Omdat cognitieve stoornissen in de loop van de tijd niet [036] aan het serum anticholinerge niveau gebonden kunnen worden, kan het gebruik van neuropsychologische tests belangrijke informatie verschaffen over de klinische omvang van cholinerge stoornissen lang nadat de aanvankelijke biochemische markers niet meer diagnostisch zijn.

In plaats van een "diffuse" invloed op de hersenfunctie, kunnen oplosmiddelen en andere neurotoxische stoffen dus een selectief effect hebben op neurotransmittersystemen. Neuropsychologen kunnen, in plaats van te zoeken naar abnormale structurele markers, misschien beter de systemische zenuwwerking van oplosmiddelen en andere neurotoxische stoffen opnieuw conceptualiseren als neurochemische toxinen. Deze paradigmaverschuiving, waarbij neurogedragsaf-

wijkingen eerder gezien worden als een functie van veranderingen in neurotransmittersystemen dan van fysieke topografische schade, kan ook het inzicht in niet-industriële neuropsychologische afwijkingen vergemakkelijken. **Aandachtstekortstoornis**, een nevelig neuropsychologisch probleem vanuit een structureel standpunt, wordt een interessanter doel van onderzoek wanneer het gezien wordt als een afwijking van het noradrenerge of dopaminerge metabolisme (Oades, 1987; Freed & Kandel, 1988). Zelfs klassiek "functionele" aandoeningen zoals posttraumatische stressstoornis kunnen neurochemische substraten blijken te hebben (Kolb, 1987). Analyse van de systeem-neurochemie bij deze stoornissen kan nuttige neuropsychologische hypothesen opleveren en latere onderzoeken van die systemen helpen sturen.

Wanneer neurotoxische schade indirect is, kan ze andere plaatsen in het zenuwstelsel beïnvloeden, waaronder de werking van het neuro-immuunsysteem. Neurotoxische schade kan ook ontstaan, niet door de oorspronkelijke stof, maar door biotransformatie in stoffen die giftiger zijn dan de oorspronkelijke stof. Zo zijn er recente aanwijzingen dat de neurotoxiciteit van MPTP niet afhangt van de oorspronkelijke verbinding, maar van een afbraakproduct, MPP⁺ (Langston, 1988). Neuropsychologen zullen gevoelig zijn voor bijkomende factoren die verminderde prestaties op neuropsychologische tests veroorzaken. Zo kan indirecte structurele schade aan het zenuwstelsel optreden via andere orgaansystemen, b.v. via lever- en vaatafwijkingen. De constellatie van variabelen die de neuropsychologische prestaties kun-

nen beïnvloeden wordt verder besproken in [hoofdstuk 2](#).

Het vermogen van een stof om hersenbeschadiging te veroorzaken, betekent niet dat de primaire locus van het effect onvermijdelijk in de hersenen ligt. Tarter e.a. (1988) hebben treffend uiteengezet hoe schade aan verschillende lichaams-systemen, waaronder long-, nier-, hart- en andere, indirect neuropsychologische stoornissen kan veroorzaken. Een voorbeeld van waarschijnlijke hersenbeschadiging/neurotoxiciteit die in het longstelsel lijkt te beginnen is het onkruidverdelgingsmiddel *paraquat*,³ een veel gebruikt handelsproduct dat alleen al in Japan 1300 vergiftigingsdoden veroorzaakte (Crome, 1986, geciteerd in Hughes, 1988). Gevallen van paraquat vergiftiging worden vaak in verband gebracht met zelfmoordpogingen of het per ongeluk innemen van een 20% paraquat oplossing. Inname veroorzaakt ernstige longschade (longfibrose) en de hersenen worden ernstig aangetast door oedeem, mogelijk als gevolg van hypoxie en ontsteking en bloeding van kleine cerebrale bloedvaten (Hughes, 1988).

Lood en kwik zijn twee andere bekende neurotoxinen waarvan de extra destructieve voorkeur voor nierweefsel de neurotoxische schade kan verergeren en dienen om de lezer eraan te herinneren dat elke neurotoxische stof die in staat is de [037] nieren, het hart of een ander systeem te beschadigen, ook neuropsychologische schade kan veroorzaken via allerlei mechanismen, waaronder verlaging van de hoeveel-

3 Roundup en Paraquat: Hoewel beide chemicaliën giftig zijn als ze worden ingeslikt of ingeademd, is Paraquat aanzienlijk giftiger dan Roundup (glyfosaat)

heid hersenbloed, zuurstof of voedingsstoffen, of door giftige afvalstoffen in de hersenen te laten circuleren (Hartman, 1988).

Indirect reactieve componenten van affect en persoonlijkheid kunnen de neuropsychologische prestaties aanzienlijk beïnvloeden. Hoge niveaus van depressie, angst voor verwonding of dood, posttraumatische stress, en andere reactieve persoonlijkheidscomponenten beïnvloeden onvermijdelijk de symptoomsamenstelling.

Silbergeld (1990) heeft voorgesteld dat neurotoxische schade begrepen kan worden als een functie van het bijzondere wiskundige model dat effecten lijken te volgen. Zo lijkt een *niet-monotoon drempelmodel* te passen bij bepaalde perifere neurotoxische stoffen (b.v. hexacarbons) die inwerken op zenuwstelselprocessen die bij bepaalde drempels degraderen. Een ander soort niet-lineair model is het eerder besproken model waarin de toxiciteit afhangt van de uitschakeling van functionele reserves of redundanties binnen het systeem. Bepaalde neurotoxinen veroorzaken schade die lineair is zonder drempel. In *utero* ioniserende straling, en blootstelling aan lood in de kindertijd zijn twee neurotoxische stoffen die in dit model passen. Hoewel modellen van het door Silbergeld beschreven type geen functionele tekorten beschrijven, zijn ze wel sjablonen om patronen van risicoschatting te onderzoeken die rekening houden met chronische blootstelling en "stille" schade. Met dit soort modellen is het wellicht mogelijk het neurotoxische risico nauwkeuriger te berekenen dan door het achteraf tellen van grootscha-

lige "body counts" van beschadigde mensen.

Het is mogelijk dat neurotoxische blootstelling betrokken is bij de veroorzaking van veel verschillende neurodegeneratieve ziekten. Het aminozuur dat in kikkererwten zit, bijvoorbeeld, is betrokken bij het ontstaan van lathyrisme (Spencer *et al.*, 1986). Hoge aluminiumgehalten zijn gevonden bij patiënten met de diagnose amyotrofische laterale sclerose (ALS) (Yasui, Yase, Ota, Mukoyama, & Adachi, 1991). Andere blootstellingen kunnen degeneratieve processen induceren.

De plaatsen in het CNS kunnen per neurotoxische stof verschillen, zoals de tabellen 1.1, 1.2, en 1.3 suggereren.

TABEL 1.1 Werkingsmechanisme van verschillende toxinen*.

Giftige stoffen	Mechanisme van schade
Pyridines	MPTP parkinsonisme; dopaminerge celdood
Glutamaat, aspartaat	Excitotoxinen; overmatige prikkeling leidt tot celdood
Iminodipropionitril	Neuronale degeneratie vergelijkbaar met lathyrisme
Hexacarbonen	Blootstelling veroorzaakt beknelling vernauwing van axon
Disulfiden	Axonale zwelling met neurofilamenteus materiaal
Mangaan	Uitputting van striatale dopamine; parkinsonisme
IJzer	Extrapiramidale tekorten; idiopathisch parkinsonisme
Aluminium	Hersenophopingen gevonden bij Alzheimer patiënten

* After Caine (1991)

TABEL 1.2. Geselecteerde neurotoxinen en mechanismen/plekken van beschadiging

Stof	Plaats van schade
MPTP	Substantia nigra
Tetrodotoxine (kogelvis)	Ionenkanaalblokker
Saxitotoxine	Ionenkanaalblokker
Schorpioenentoxine, DDT, pyrethroiden	natrium iOIL im:rease
Doxorubicine	Axonale degeneratie van centrale en perifere zenuwen
Alcohol	Centraal-perifere distale axonopathie
Clioquinol	Centraal-distale axonopathie
Vitamine B,	Zintuiglijke neuropathie
Difterietoxine	Myeline cellichamen
Hexachlorofoen	Gliale mitochondriën

TABEL 1.3. Loci voor het zenuwstelsel voor geselecteerde neurotoxinen"

Cortical gray matter	Subthalamus	Schwann cells
Azide	Azide	Acrylamide
Barbiturate	Carbon monoxide	Carbon disulfide
Carbon disulfide	Manganese	DDT
Cyanide	Internal capsule	Iminodipropionitrile
Lead	Azide	Isoniazide
Mercury	Carbon monoxide	Lead
Methyl bromide	Corpus callosum	Vinca alkaloids
Nitrogen trichloride	Azide	Sensory N. thalamus
Hippocampus	Carbon monoxide	Acetylpyridine
Acetylpyridine	Cyanide	Glutamate
Azide	Hexachlorophene	Lead
Barbiturate	Isoniazide	Mercury (organic)
Carbon monoxide	Lead	Anterior horn
Cyanide	Malononitrile	Carbon disulfide
Caudate/putamen	Triethyltin	Cyanide
Barbiturate	Optic chiasm	Iminodipropionitrile
Carbon disulfide	Barbiturate	Isoniazide
Cyanide	Carbon monoxide	Lead
Malononitrile	Cyanide	Vinca alkaloids
Manganese	Hexachlorophene	Hypothal. Vent. N.
Nitrogen trichloride	Isoniazid	Glutamate
Globus pallidus	Lead	Gold thioglucose
Carbon monoxide	Malononitrile	Mammillary bodies
Cyanide	Triethyltin	Nitrogen trichloride
Gold thioglucose		Tegmentum
Manganese		Azide
Methyl bromide		Cyanide
		Nitrogen trichloride

"After Northon (1986) and Hartman (1991).

WETGEVINGSKWESTIES EN NEUROTOXISCH SCHADE

[039] Individuele blootstelling aan neurotoxische stoffen kan raakvlakken hebben met wetgeving of lopende juridische debatten (Morris & Sonderegger, 1984). Eén zo'n controverse betreft de vraag of vrouwen in de vruchtbare leeftijd in een fetotoxische (d.w.z. waar ze aan lood zullen worden blootgesteld) omgeving mogen werken. Een andere betreft de vraag of een zwangere vrouw aansprakelijk gesteld moet worden voor haar drugsgebruik als dat schade toebrengt aan de foetus.

Wetgeving kruist neurotoxiciteit ook als een kwestie van nationaal regelgevend beleid, en nationaal beleid is, net als de instanties die deze stoffen reguleren, gefragmenteerd en niet altijd consequent. **Tabel 1.4** geeft een overzicht van de verschillende agentschappen die betrokken zijn bij de regulering van giftige stoffen.

Men is het er algemeen over eens dat de regelgeving voor nieuwe en bestaande stoffen ver is achtergebleven bij de behoefte. Een deel van het probleem is het enorme aantal chemische stoffen dat moet worden beoordeeld. Critici hebben ook gesuggereerd dat het U.S. Environmental Protection Agency misschien eerder gemotiveerd wordt door "de wens de industrie niet te belasten dan door vermoedelijke risico's" (*Neurotoxicity*, 1990, p. 18). Zo werden van de 60.000 chemische stoffen in de TOSCA inventaris slechts voor 25 chemische stoffen of groepen van chemische stoffen definitieve

regels uitgevaardigd, werden voor 3 ervan toestemmings-overeenkomsten gesloten en zijn negen voorgestelde regels in behandeling in de periode van 1977 tot 1988 (*Neurotoxicity*, 1990).

TABEL 1.4. Wetten inzake giftige stoffen en aanverwante agentschappen*.

Acte	Agentschap primair verantwoordelijk **
Wet op de controle op giftige stoffen	EPA
Federale Insecticide, Fungicide en Rodenticide Wet	EPA
Federale Voedsel, Drug, en Cosmetica Wet	FDA
Wet op de veiligheid en de gezondheid op het werk	OSHA
Alomvattende Wet op Milieu-Respons Compensatie, en Aansprakelijkheid	EPA
Wet op de schone lucht	EPA
Federale Wet op de Waterverontreiniging en Wet op het Schone Water	EPA
Wet op veilig drinkwater	EPA
Wet op het behoud en de terugwinning van hulpbronnen	EPA
Wet Veiligheid Consumentenproducten	CPSC
Federale Wet Gevaarlijke Stoffen	CPSC
Wet Gereguleerde Stoffen	FDA
Federale wet op veiligheid en gezondheid in de mijnen	MSHA
Marine Bescherming, Research, and Sanctuaries Act	EPA
Wet ter voorkoming van vergiftiging door loodhoudende verf	CPSC
Wet op de bestrijding van loodverontreiniging	HHS
Wet op verpakkingen ter voorkoming van vergiftiging	CPSC

*Neurotoxicity (1990); **CPSC, Consumer Product Safety Commission; EPA, Bureau voor Milieubescherming; FDA, Food and Drug Administration; HHS, Ministerie van Volksgezondheid en Menselijke Diensten; MSHA, Administratie voor Mijnveiligheid en Gezondheid; OSHA, Occupational Safety and Health Administration (Administratie voor Veiligheid en Gezondheid op het Werk).

Het is verontrustend dat de strengheid van de evaluatie gekoppeld is aan het veronderstelde risico, waardoor geneesmiddelen de grootste aandacht krijgen, maar commerciële chemicaliën [040] het minst (*Neurotoxicity*, 1990). Nog verontrustender is dat neurotoxiciteit niet expliciet genoemd wordt in de meeste regelgevende wetgeving, hoewel ze impliciet wel onder de regelgeving valt omdat ze "giftig" is.

Een andere moeilijkheid heeft te maken met het verkrijgen

en delen van informatie over stoffen die onder de loep genomen worden. Commerciële bezorgdheid over vertrouwelijkheid kan de overdracht van informatie aan overheidsinstanties beperken, en zelfs het delen van toxicologische informatie binnen de instanties belemmeren (*Neurotoxicity*, 1990).

In dit minder dan optimistische profiel zijn er enkele aanmoedigingen voor het gebruik van neuropsychologische methoden en neurotoxiciteitsonderzoek. De Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration (ADAMHA) geeft uitgebreide financiering voor neurotoxiciteitsonderzoek. Het National Institute on Drug Abuse (NIDA) en het National Institute of Mental Health (NIMH) financieren onderzoekssubsidies in verband met neurotoxiciteit. Regelgevende taal in een aantal wetten moedigt impliciet neurotoxicologisch onderzoek aan. Zo probeert de Occupational Safety and Health Act van 1970 "elke werkende man en vrouw in de natie, voor zover mogelijk, veilige en gezonde arbeidsomstandigheden te verzekeren" (Taft, 1974, p. 8). De wet gaf het NIOSH verder de opdracht "onderzoek te doen naar de motiverende en gedragsfactoren met betrekking tot veiligheid en gezondheid op het werk" (Fairchild, 1974, p. 3).

Milieuwetgeving heeft het vakgebied van de neuropsychologische toxicologie in de Verenigde Staten verder gestimuleerd door op te roepen tot regulering van giftige stoffen en tot evaluatie van de toxiciteit. Tot deze wetten behoren de Clean Air Act van 1970; de Resource Conservation and Recovery Act, die het storten van giftige stoffen op het land re-

gelt; de Marine Protection Research and Sanctuaries Act, die hetzelfde doet voor het storten van giftige afvalstoffen op zee; de Clean Water Act en de Safe Drinking Water Act; de Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act, en vooral de Toxic Substances Control Act van 1976 (TaSCA); allemaal geven ze impliciet of expliciet opdracht tot onderzoek ter ondersteuning van de ontwikkeling van veiligheidsvoorschriften (Reiter, 1985).

Men is het er echter algemeen over eens dat de gecombineerde activiteit van de overheidsinstanties op dit gebied ver achterblijft bij de behoefte aan neurotoxiciteitsonderzoek. Bovendien omvatten dergelijke mandaten gewoonlijk geen neuropsychologische beoordeling. In feite zijn er, met uitzondering van organofosfaat bestrijdingsmiddelen, geen eisen voor routinematige neurotoxische beoordelingen van *welke aard* dan ook bij de ontwikkeling van nieuwe milieuvoorschriften (Buckholtz & Pan em, 1986). De huidige wetten vereisen speciale motiveringen om zulke onderzoeken uit te voeren, en er zijn geen duidelijke criteria om te bepalen hoe gedragingen of functies bestudeerd moeten worden (Buckholtz & Panem, 1986).

Hoewel regelgevende instanties wat traag zijn geweest met het ontlokken van gegevens over neurotoxiciteit, beginnen onderzoekers op het gebied van de volksgezondheid neurotoxische syndromen als diagnostische entiteiten te erkennen, en het belang ervan voor de kwaliteit van het leven in te zien. Een achtergronddocument op een conferentie over milieu-onderzoek en -ontwikkeling op lange termijn conclu-

deert:

Zelfs kleine gradaties van disfunctie van het centrale zenuwstelsel zijn om morele, ethische en gezondheidsredenen niet te tolereren. Het verlies van vijf punten in I.Q. vermoeidheid, prikkelbaarheid, [041] of lusteloosheid of vertraagde reactietijden zijn belangrijke verliezen. Dit zijn gebieden van het menselijk functioneren die het leven plezierig en de moeite waard maken. [Robins. Cullen. & Welsh. 1985, geciteerd in Buckholtz & Panem, 1986].

Needleman (1990) karakteriseert een soortgelijke neerwaartse verschuiving in I.Q. als een "sociale ramp", waarbij opgemerkt wordt dat het 4-7 punten naar beneden verschuiven van de I.Q.-verdeling "een verviervoudiging van de kans op ernstig disfunctioneren" oplevert Het betekent ook dat 5% van de verdeling verhinderd zal worden een superieure functie te bereiken" (p. 334).

Er zijn veel mogelijke plaatsen waar neuropsychologisch onderzoek een raakvlak zou kunnen hebben met regelgeving. Het verzamelen van neuropsychologische gegevens zou kunnen gebeuren aan het begin of aan het eind van de lange keten van wetenschappelijke en wetgevende acties die uitmonden in regelgeving. Op het gebied van industriële toxines bijvoorbeeld zouden individuele neuropsychologische studies gebruikt kunnen worden door de American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), de voornaamste Amerikaanse bron van aanbevelingen voor grenswaarden voor industriële blootstelling. Een subcomité van ACGIH vertegenwoordigers van de regering, de

academische wereld, het National Institute for Occupational Safety and Health (– Nationaal Instituut voor Arbeidsveiligheid en Gezondheid – NIOSH), en de arbeiders zou de bevindingen van neuropsychologisch onderzoek kunnen meenemen om hun aanbevelingen over de effecten van toxische blootstelling te beïnvloeden (Anger, 1984).

De ACGIH zou dan neuropsychologische gegevens kunnen opnemen in haar aanbevelingen voor wat men drempelgrenswaarden (TLV's) noemt. Deze laatste zijn "concentraties van stoffen in de lucht die staan voor omstandigheden waaronder men denkt dat bijna alle werknemers dag na dag herhaaldelijk blootgesteld kunnen worden zonder nadelige effecten" (Andrews & Snyder, 1986, p. 637). Oorspronkelijk voorgesteld als onofficiële normen voor veilige blootstelling aan giftige stoffen op de werkplek, hebben TLVs in de Verenigde Staten en veel andere landen het karakter gekregen van een "officiële" norm. Anger (1984) beschreef drie soorten TLV's:

1. De TLVTWA (tijdgewogen gemiddelde), die de blootstellingsgrens is voor een 8-urige dag/40-urige werkweek.
2. De TLVSTEL (kortstondige blootstellingslimiet), dat is het hoogste niveau dat gedurende een bepaalde tijd niet overschreden mag worden (een tijdgewogen gemiddelde van 15 minuten vanaf 1982).
3. De TLVC of "plafond" concentratie die nooit overschreden mag worden, zelfs niet voor een ogenblik.

Onlangs zijn belangrijke vragen gerezen over de adequaat-

heid en nauwkeurigheid van TLV's als index van veilige blootstellingsniveaus. Roach en Rappaport (1990) en Ziem en Castleman (1989) beweren dat TLV's geen echte veiligheidsdrempels zijn, maar eerder niveaus die voor de industrie aanvaardbaar waren. Ondersteunende argumenten zijn onder andere:

1. Veel TLV's worden elk jaar verlaagd, soms tot een tiende van hun oorspronkelijke waarde, waardoor de toereikendheid van eerdere TLV's in twijfel wordt getrokken.
2. TLV bescherming van "bijna alle werknemers" houdt geen stand wanneer gegevens voor individuele proefpersonen worden onderzocht. In veel gevallen was de incidentie van schadelijke effecten bij of onder TLV aanzienlijk hoger dan nul, en bij sommige stoffen zelfs hoger dan 100%. [042]
3. De studies die gebruikt worden om TLV's te beoordelen zijn ontoereikend. De TLV voor tolueen uit 1976, bijvoorbeeld, werd blijkbaar vastgesteld op basis van de resultaten van slechts drie proefpersonen in een studie met 100 ppm, en twee in een studie met 50 ppm.
4. Afleidingen uit bestaande studies zijn ontoereikend. In de tolueenstudies hierboven meldden twee van de drie proefpersonen die aan 100 ppm tolueen in de lucht blootgesteld waren matige vermoeidheid en slaperigheid, de derde kreeg bovendien hoofdpijn. Een van de twee proefpersonen die 8 uur aan 50 ppm tolueen blootgesteld waren meldde slaperigheid en zeer lichte hoofdpijn (von Oettingen *et al.*, 1942, geciteerd in Roach & Rappaport, 1990, p. 739).

In plaats van een norm voor de volksgezondheid te zijn,

kunnen TLV's dus afgekondigd zijn als realistisch voor de industrie om te bereiken, waardoor Roach en Rappaport tot de conclusie kwamen dat sommige TLV's overduidelijk "beïnvloed werden door gevestigde belangen" en dat de rest "een compromis is tussen op gezondheid gebaseerde overwegingen en strikt praktische industriële overwegingen, waarbij de balans sterk in het voordeel van de laatste lijkt uit te vallen" (p. 741).

Hoewel de aanbevelingen van de ACGIH vrijwillig zijn, kunnen ze, wanneer het OSHA (de Occupational Safety and Health Administration – Administratie voor veiligheid en gezondheid op het werk –) de voorschriften van de ACGIH goedkeurt, beschouwd worden als basis voor federale regelgeving (Anger, 1984). Regelgeving, eenmaal van kracht, zou als stimulans kunnen dienen voor verder neuropsychologisch onderzoek.

TESTEN VAN SUBCLINISCHE NEUROTOXISCHE EFFECTEN

Diagnostische technieken die momenteel beschikbaar zijn om neurotoxische blootstelling te controleren kunnen in twee basiscategorieën worden verdeeld: "interne dosis-indicatoren", die de chemische agentia en hun metaboliëten in het organisme testen, en "effect-indicatoren", die "de interacties tussen het externe agens en het ontvangende organisme verduidelijken" (Foa, 1982, p. 173). Omdat de "indicatoren van effect" meer informatie geven over de vroege (subklinische) effecten van neurotoxische stoffen, dan de interne dosisniveaus (Lezak, 1984; Gamberale & Kjellberg, 1982;

Foa, 1982), kan neuropsychologische beoordeling beschouwd worden als een eerstelijns diagnostisch hulpmiddel bij de beoordeling van blootgestelde patiënten.

TABEL 1.5. Neuropsychologische effecten van blootstelling aan veel voorkomende neurotoxinen"

Stof	Effect	Belangrijkste toepassingen/ s blootstellingsbronnen
Arsenicum	Geheugenstoornissen; CNS, PNS, en affect stoornissen; motorische en visuomotorische stoornissen; stoornissen secundair aan cardiotoxiciteit	Galvanische industrie Zeevruchten Smelterijen Halfgeleiderfabricage
Koolmonoxide	Verminderde opwinding, waakzaamheid, aandacht motorische snelheid, en coördinatie; visuospatiale en visuomotorische stoornissen	
Lood	Geheugenstoornissen; stoornissen in cognitieve efficiëntie en flexibiliteit; visuospatiale gebreken; verlaagd IQ; dementie. Hyperactiviteit en achterstand bij kinderen. Hallucinaties en toevallen door organolead. Depressie; organisch affectief syndroom	Soldeer Loodhoudende verf Maneschijn Insecticiden Autoschadeherstelbedrijven Batterij fabricage Gieterijen, smelterijen Drinkwater uit loden pijpen
Kwik	Fijne motorische coördinatie, mogelijk organisch affectief syndroom, b.v. ... "erethisme", visuomotorische stoornissen	Thermometers en wetenschappelijke instrumenten Tandamalgaam Galvanische industrie Fotografie Viltten Textiel Pigmenten Taxidermie
Organische oplosmid- delen (mengsels)	Geheugen, aandacht, visuospatieel, en cognitieve efficiëntie stoornissen; verminderde fijne motorische coördinatie, organisch affectief syndroom	Vloeistof voor chemisch reinigen Halfgeleiderindustrie Ontvetten Verf verwijderen, lijmen, lakken oplosmiddelen voor rubber Lijm schoenen- en boekenindustrie Brandstoffen auto's en vliegtuigen
Organofosfaten	Geheugenstoornissen; verlaagde opwinding en aandacht. Organisch affectief syndroom; fijne motorische coördinatie en visuomotorische stoornissen	Pesticiden Landbouwindustrie

*After Hartman, Hessel, and Tarcher (1992).

Neuropsychologische methoden zijn reeds toegepast op een

grote verscheidenheid van neurotoxische stoffen om cognitieve en affectieve functieveranderingen te catalogiseren. Enkele van de effecten zijn gecatalogiseerd in **tabel 1.5**.

VOORDELEN VAN NEUROPSYCHOLOGISCHE TOXICOLOGIEBEOORDELING

Neuropsychologische maten kunnen bijzonder nuttig zijn bij het verschaffen van de door TOSCA en andere milieuvorschriften vereiste onderzoeksvalidatie. Het gebruik van neuropsychologische maten heeft in dit verband verschillende voordelen: [043]

1. ***Samenlopende en voorspellende geldigheid.*** Algemeen wordt aangenomen dat neurotoxische blootstellingsverschijnselen geldig beoordeeld kunnen worden met psychometrische technieken, en dat neurotoxische symptomen kunnen optreden vóór het optreden van andere objectieve neurologische sequelae (Gamberale & Kjellberg, 1982). Verder is het mogelijk dat deze verstoringen niet zonder neuropsychologische methoden op te sporen zijn, omdat proefpersonen **alternatieve verwerkingsstrategieën kunnen ontwikkelen om verworven neuropsychologische tekorten te compenseren**. Omdat [044] neuropsychologische tests veeleisender zijn, en elementaire componenten van cognitie en gedrag kunnen isoleren, kunnen versluierende effecten van compensatie tot een minimum beperkt worden en kunnen specifieke stoornissen gemeten worden.
2. ***Veiligheid.*** Neuropsychologische tests zijn veilig en niet-invasief. Er is geen risico voor de deelnemer. In tegenstelling tot bepaalde medische tests is neuropsychologische evaluatie niet pijnlijk (b.v. zenuwgeleidingsonderzoek) en

ook niet potentieel gevaarlijk (b.v. CT met infuus). De tests kunnen ook herhaald worden om longitudinale gegevens te verkrijgen zonder dat de patiënt daar schade van ondervindt. Zoals Weiss (1983) beknopt stelt, "hoeven de levers van proefpersonen niet in een blender gevoerd te worden om de schade te kwantificeren" (p. 1174).

3. ***Veelomvattend en flexibel.*** Neuropsychologische evaluaties kunnen een grote verscheidenheid van corticale en subcorticale functies beoordelen; er kunnen tests gebruikt worden om zowel globale als lokale hersenafwijkingen te beoordelen. De neuropsycholoog kan kiezen uit een scala van beoordelingsmiddelen, van die welke specifieke zenuw-, spier-, en corticale verbindingen isoleren (b.v. Vingertikken) tot die welke ontworpen zijn om algemene intellectuele, neuropsychologische, of emotionele vermogens te meten (b.v. Wechsler Intelligentieschalen, Halstead-Reitan Neuropsychologische Batterij, Minnesota Multiphasic Personality Inventory-II).
4. ***Objectiviteit en repliceerbaarheid.*** In tegenstelling tot meer subjectieve vormen van onderzoek van de mentale toestand, kunnen neuropsychologische tests betrouwbaar gemaakt worden; ze maken nauwkeurige replicatie binnen of tussen individuen of patiëntenpopulaties mogelijk. Standaardisatie van patiëntvariabelen, testadministratie, inhoud en scoring maakt replicatie- en validatiepogingen mogelijk door andere onderzoekers die niet met de oorspronkelijke studie verbonden zijn.
5. ***Kosten.*** Vergeleken met medische en neurologische opstellingen vereisen neuropsychologische metingen over het algemeen geen uitgebreide of dure faciliteiten om beoordelingsresultaten te verkrijgen. De professionele tijd die aan de beoordeling besteed wordt en niet de appara-

tuur is de voornaamste kostenpost. Er zijn meestal geen speciale voorzieningen nodig; het onderzoek beperkt zich niet tot het laboratorium, maar vereist slechts één enkele, relatief rustige kamer zonder afleiding.

6. ***Draagbaarheid en gemak.*** Een geldige en complete neuropsychologische testbatterij voor neurotoxische beoordeling kan in een of twee kleine koffers worden meegenomen. Recente trends in gecomputeriseerde neuropsychologische toxicologie-batterijen (b.v. Baker, Letz, Fidler, Shalat, e.a., 1985) kunnen uiteindelijk nog meer gemak opleveren door automatisering van testtoediening, gegevensverwerking, en scoringsprocedures.
7. ***Complementariteit.*** Neuropsychologische evaluatie kan aanvullende informatie geven op conventionele medische screeningen. Zo kunnen bijvoorbeeld abnormale zenuwgeleidingsonderzoeken gekwantificeerd worden in termen van gedragsstoornissen door neuropsychologische tests van sensorimotorische vaardigheden te gebruiken. De betekenis van CT-gescande corticale atrofie voor het functioneren van de patiënt in de echte wereld kan gekwantificeerd worden met neuropsychologische maten die een totaalbeeld geven van cognitieve, gedragsmatige en emotionele status.
8. ***Vroegtijdige waarschuwing.*** Omdat neuropsychologische methoden de gevoeligheid hebben om zeer vroeg neurotoxisch disfunctioneren op te sporen, kan vroegtijdig testen blijvende hersenschade voorkomen. Bovendien kan neuropsychologisch onderzoek dienen om werknemers op te sporen die door toxische blootstelling reeds verzwakt zijn, en voorstellen om naar minder gevaarlijk werk over te stappen.

ONOPGELOSTE UITDAGINGEN BIJ DE BEOORDE-

LING VAN NEUROTOXISCHE SYNDROMEN

De neuropsychologische evaluatie van neurotoxische blootstelling levert een aantal unieke moeilijkheden en uitdagingen op; complicaties die inherent zijn aan de neuropsychologische evaluatie van patiënten met mogelijke neurotoxische syndromen. Verscheidene van deze moeilijkheden houden verband met diagnostische beperkingen op het gebied van de neurotoxicologie zelf, en worden daardoor afgewenteld op de neuropsycholoog wiens dienst gevraagd wordt.

Problemen Overgeërfd door de neuropsycholoog

1. Gebrek aan neurochemische markers. Hoewel neuropsychologische tekenen en symptomen beschouwd worden als geldige en gevoelige maatstaven voor neurotoxische blootstelling, kunnen testresultaten in veel gevallen niet gestaafd worden door neurochemische markers van neurotoxische effecten. In de meeste gevallen bestaan zulke markers niet en zullen ze misschien niet spoedig ontdekt worden. De meting van neurochemische markers van neurotoxische blootstelling is moeilijk te verkrijgen, omdat het zenuwstelsel meestal geïsoleerd is van gemakkelijk te bemonsteren stoffen (b.v. urine, huid, bloed), en we weten niet genoeg over het verband tussen de meeste neurotoxinen en biologische markers om hun klinische correlaten te bepalen (Silbergeld, 1993). Hoewel de neurotoxische effecten van bepaalde stoffen vrij duidelijk zijn (b.v. n-hexaan), vormen deze stoffen de uitzondering. Het meeste toxicologische onderzoek verschaft weinig inzicht over de te verwachten dosis-gerela-

teerde functionele stoornissen bij de mens van bepaalde toxische stoffen. En omdat "vrijwel alle toxicologische gegevens betrekking hebben op de effecten van blootstelling aan één enkele stof" (Tilson, 1990, p. 298), is er bijna geen informatie over effecten die verband houden met combinaties of mengsels van giftige stoffen. Omdat bij industriële of vrijwillige blootstelling aan geneesmiddelen vaak meervoudige neurotoxische stoffen betrokken zijn, kan klinische voorspelling informatie vereisen over de vraag of deze combinaties additief, synergistisch, antagonistisch, of geheel nieuw zijn in hun neurotoxisch effect (Tilson, 1990, p. 298). Wat de neuropsychologie van neurotoxische blootstelling betreft, is er maar heel weinig informatie beschikbaar om neuropsychologische toxicologische stoornissen te kunnen herleiden tot een specifiek soort laesie van het zenuwstelsel.

2. Toepassing en generaliseerbaarheid van diermodellen.

Het huidige onderzoek met dierproeven levert informatie op die bij menselijke proefpersonen niet te verkrijgen is (b.v. ramingen van de dodelijke dosis, autopsieresultaten). Verscheidene diermodellen zijn ook nuttig bevonden om neurotoxische processen te valideren en in detail te onderzoeken, b.v. n-hexaan en MEK perifere neuropathie, en MPTP parkinsonisme (Winneke, 1992). [047] Niettemin hebben diermodellen ook te lijden onder beperkingen wanneer ze geëxtrapoleerd worden naar effecten op de mens. Ten eerste hebben diermodellen van neurotoxiciteit zich meestal niet beziggehouden met gedragingen die van belang zijn voor menselijke neuropsychologische toxicologen, en zijn ze meestal beperkt gebleven tot bekrachtigingsparadigma's.

Functies die bij mensen vaak gestoord blijken te zijn - waaronder waakzaamheid, reactietijd, complexe psychomotorische vaardigheden, geheugen, en emotie - hebben nog geen testbare analogieën in dierlijk onderzoek (Cranmer & Golberg, 1986).

Een tweede probleem bij het gebruik van diermodellen is de moeilijkheid om van lagere zoogdieren naar mensen te generaliseren. Soortspecifieke effecten kunnen onderzoekers misleiden die menselijke neurotoxische gevolgen willen extrapoleren uit de resultaten van dierproeven. Experimenten met primaten zouden een betere extrapolatie naar effecten op de mens mogelijk kunnen maken; dergelijke studies zijn echter zelden uitgevoerd.

3. Onduidelijkheden over de blootstelling. Althans in industriële omgevingen zijn individuele blootstellingsgegevens vaak moeilijk te verkrijgen. Vaak zijn metingen gewoon niet beschikbaar. Wanneer in de omgeving eenmalige blootstellingsmetingen worden gedaan, geven deze niet altijd precies weer waar het individu gewerkt heeft, of de variaties in blootstellingsintensiteit op een bepaalde plaats.

Zo kan de onvolledige stand van de techniek op het gebied van neurofysiologische, neurochemische en relevante diermodellen van neurotoxiciteit de neuropsycholoog die geïnteresseerd is in menselijke blootstellingseffecten parten gaan spelen door de diagnostische onzekerheid te vergroten. Bovendien wordt de neuropsychologische diagnose van toxische blootstelling bemoeilijkt door de volgende factoren.

Uitdagingen voor de neuropsycholoog

Acute versus chronische effecten. Omdat een blootgestelde zich voor evaluatie kan melden terwijl hij op de werkplek in contact blijft met schadelijke stoffen, kan het nodig zijn acute en chronische effecten uit elkaar te houden. De taak van de neuropsychologische evaluatie is dienovereenkomstig moeilijker dan wanneer het letsel discreet en lokaliseerbaar in de tijd is.

Moeilijkheden bij het beoordelen van premorbide functie. Het beoordelen van neurotoxische schade aan het zenuwstelsel kan bij sommige slachtoffers van neurotoxische blootstelling moeilijk zijn door factoren bij de beroepskeuze. Patiënten die aangenomen worden voor ongeschoold fabriekswerk kunnen premorbide tekortkomingen vertonen op het gebied van opleiding of op andere gebieden. De testinterpretatie kan eronder lijden zonder adequate registratie of inschatting van zulke premorbide – hoe was de persoon vóór de ziekte – moeilijkheden. Omdat veel fabrieksarbeiders goed aangeleerde repeterende taken uitvoeren die geen hoge eisen stellen aan verbaal vermogen, geheugen of fijne motoriek, kan een laag functioneren op screeningsmaten van neuropsychologische toxiciteit eerder een weerspiegeling zijn van premorbide vermogens dan van recente, werkgerelateerde stoornissen.

In onze klinische ervaring is het een ongelukkig feit dat de arbeiders met het slechtste premorbide educatieve of intellectuele functioneren vaak dezelfde zijn die de ernstigste neurotoxische blootstelling ondergaan. De druk van de ar-

beidsmarkt dwingt ongeschoolde of marginaal geschoolde mensen tot risicovolle beroepen; het verrichten van onbeduidende beroepen in kleine, ongereguleerde huisnijverheid [047] (b.v. lopende band - of metaalverwerkende bedrijven). Wanneer deze personen uiteindelijk op neurotoxiciteit geëvalueerd worden, kan het voor de neuropsycholoog bijzonder moeilijk zijn de differentiële diagnose te stellen.

Het uitsluiten van concurrerende verklaringen. Onderzoek van Tarter e.a. (1988) en vele anderen hebben de invloed van verschillende medische ziekte-toestanden op neuropsychologische prestaties geschetst. Neuropsychologen die menselijke neurotoxische effecten trachten te ontdekken worden zo wel vergeleken niet met zoekers naar de spreekwoordelijke naald in een hooiberg, maar eerder naar "de naald in een hoop naalden" (Russell, Flattau, & Pope, 1990, p. 3). Het belang van grondig uitsluitingsonderzoek kan niet genoeg benadrukt worden.

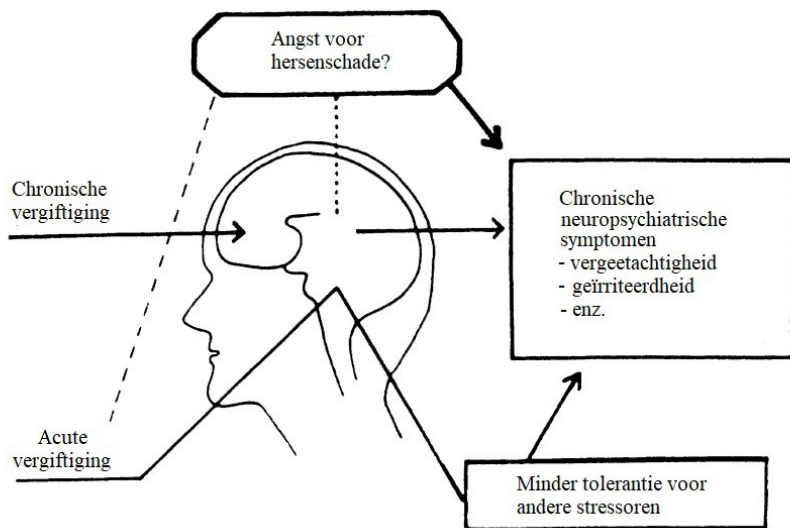
Schaarste aan relevante testnormen. Wat de diagnose verder bemoeilijkt is het gebrek aan neuropsychologische testnormen voor personen die het meest waarschijnlijk aan neurotoxische stoffen blootgesteld zijn geweest. Er zijn maar weinig neuropsychologische tests genormeerd voor de meest voorkomende risicogroepen: fabrieksarbeiders en drugsgebruikende bevolkingsgroepen (d.w.z.. lijmsnuivers). Hoewel er enige generalisatie mogelijk is voor tests die genormeerd zijn op personen met een vergelijkbaar opleidingsniveau, zou een meer adequate validatie op relevante bevolkingsgroepen de voorkeur verdienen.

Zeer lage premorbide opleidingsniveaus of premorbide I.Q. resultaten kunnen de interpretatie van de huidige neuropsychologische tests ontkrachten, omdat die tests van gemiddelde opleidings- of intellectuele capaciteiten kunnen uitgaan.

Gebrek aan ondersteunend medisch bewijs. Het vermogen van neuropsychologische evaluatie om vroegtijdig te waarschuwen voor toxiciteitseffecten impliceert noodzakelijkerwijs dat dergelijke gegevens niet altijd door medische testresultaten zullen worden gestaafd. De neuropsycholoog kan niet altijd vertrouwen op conventionele medische diagnostische procedures (b.v. bloedwaarden, CT, en EEG) om neuropsychologisch waarneembare maar medisch subklinische stoornissen te valideren. Het tegenargument is dat de gevoeligheid van neuropsychologische tests en hun superioriteit boven conventionele neurologische en psychiatrische methoden door onderzoek op andere gebieden bewezen is (b.v. gesloten hoofdlletsel, dementie) en ook zou moeten gelden voor neurotoxische blootstelling.

Differentiële diagnose. De neuropsychologisch toxicoloog zal waarschijnlijk vaak diagnostische onduidelijkheden ondervinden bij het indelen van symptomen op het continuüm van zuiver lichamelijk naar gemengd lichamelijk en psychisch naar zuiver psychisch. Zo kunnen patiënten met acute blootstelling aan industriële oplosmiddelen last hebben van cerebrale atrofie – hersen-verkleining – en andere structurele hersenbeschadigingen (Hane & Ekberg, 1984, p. 8). Ze kunnen zich ook presenteren met secundaire stoornissen in het vermogen om met stress om te gaan door neurologisch ge-

baseerde vermoeidheid, hoofdpijn, verminderde zenuwgeleiding, enz. en zo maladaptieve reacties vertonen op normale stressoren (**Fig. 1.1**).



FIGUUR 1.1. Differentiële diagnostische mogelijkheden bij neurotoxiciteitsevaluaties. (Overgenomen, met toestemming van de uitgever, uit Hane, M., en Ekberg, K. (1984). *Actueel onderzoek in gedragstoxicologie*. Scandinavisch Tijdschrift voor Werkomgeving en Gezondheid, Suppl. 1,89.)

De angst voor hersenbeschadiging zelf kan een belangrijke stressor zijn, ongeacht de feitelijke toxische blootstelling. Psychogene ziekte kan optreden zonder werkelijke neurotoxische blootstelling, als een individu of groep eenvoudigweg meent aan neurotoxinen blootgesteld te zijn (Murphy & Colligan, 1979). Tenslotte kan blootstelling aan menselijke neurotoxinen gepredisponeerde personen mogelijkheden

bieden om te malingeren of anderszins strategieën van secundair gewin toe te passen, hoewel nieuwere neuropsychologische methoden veelbelovend zijn gebleken in het opsporen van stijlen van malingeren (bv. Rogers, 1988; Pankratz, 1988; Binder & Pankratz, 1987).

ANDERE KWESTIES

Economische Gevolgen

[048] Neuropsychologische onderzoeks- en beoordelingsmethoden zijn in de Verenigde Staten langzamer ingevoerd dan in Europese en Scandinavische landen. De redenen voor de voorzichtigheid van de V.S. om zich op dit gebied te begeven kunnen evenzeer van sociopolitieke als van wetenschappelijke aard zijn. Neuropsychologische toxicologie kan niet beschouwd worden als een "waardevrije" wetenschappelijke onderneming. Definitief onderzoek naar de effecten van werkplekgif op het zenuwstelsel kan mogelijk diepgaande economische gevolgen hebben voor de industrie en de verzekeringsmaatschappijen. Ten eerste zouden nieuwe en strengere voorschriften op basis van zulk onderzoek een kostbare reengineering en renovatie van de fysieke installaties kunnen opleggen. Ten tweede kunnen de kosten van het invoeren van preventieve medische zorg onbetaalbaar blijken. De kosten zouden aanzienlijk kunnen zijn, zowel in termen van werk/management opleiding als in geld dat voor tests en behandeling wordt uitgetrokken. Als ze niet op de een of andere manier gesubsidieerd worden, kunnen de kosten van dergelijke uitgaven werkgevers ontmoedigen

om waakzaam toe te zien op de blootstelling aan chemische stoffen. Kleinere bedrijven zouden in de positie kunnen komen te verkeren dat ze moeten kiezen tussen veiligheid en solvabiliteit - een positie die voor werknemers moeilijk op te lossen zou kunnen zijn.

Het tegenargument is natuurlijk dat regelgeving en omschakeling op lange termijn minder zullen kosten dan de uitbetaling in ziektekostenverzekering en het verlies aan belastbaar inkomen en productiviteit van de werknemers. Overheidssteun aan industrieën die niet over het kapitaal beschikken om zich om te scholen, kan echter nodig zijn.

Juridische gevolgen

[049] Een derde kostbaar gevolg van neuropsychologisch toxicologisch onderzoek in onze litigieuze maatschappij zou kunnen zijn dat dure juridische vonnissen worden toegekend wegens neurotoxische blootstelling. Met 20 miljoen Amerikaanse werknemers die op de werkplek aan neurotoxische stoffen worden blootgesteld (Anderson, 1982), zouden wetelijk en wetenschappelijk geldige neuropsychologische methoden rechtszaken kunnen stimuleren die resulteren in talrijke en extreem hoge schadevergoedingen.

Politieke belemmeringen

Zowel politieke als economische factoren kunnen de ontwikkeling van neuropsychologisch onderzoek beïnvloeden. Zo hebben recente decreten van de uitvoerende macht in de

Verenigde Staten de macht van het Office of Management and Budget (OMB) vergroot om de regelgeving voor giftige chemische stoffen te beperken tot die welke voldoen aan strenge "kosten-baten" criteria. Er is aanhoudende bezorgdheid dat het Environmental Protection Agency en het OSHA onder recente regeringen minder motivatie hebben getoond om strengere blootstellingsnormen in te voeren (Anderson, 1982). Deze factoren temperen op hun beurt waarschijnlijk de ontwikkeling van nieuwe voorschriften.

Beperkte aantallen onderzoekers en klinische beoefenaars

Een andere beperkende factor is eenvoudigweg het tekort aan bekwame beroepsbeoefenaars die onderzoek zouden kunnen doen en klinische diensten zouden kunnen verlenen. Tot deze beroepsbeoefenaren behoren artsen en neuropsychologen die bekwaam zijn in het biologisch en gedragsmatig volgen en behandelen van neurotoxische ziekten, en gezondheidswerkers die als team met werknemers kunnen werken aan preventie en opsporing van neurotoxische blootstelling. Helaas suggereren eerder aangehaalde beperkingen in het aantal beschikbare onderzoekers in de bedrijfsgeneeskunde dat de klinische vraag veel groter is dan het aanbod. Meer steun voor opleidingen in arbeidsgeneeskunde en neuropsychologische toxicologie zou een eerste vereiste zijn; maar een opleiding op graduaatniveau in neuropsychologische toxicologie, althans, is zeer moeilijk te vinden.

Belemmeringen voor de aanvaarding door bedrijven, werknemers en patiënten

Tenslotte, zelfs als de politieke, professionele en economische repercussies van neuropsychologisch toxicologisch onderzoek zouden kunnen worden opgelost, is het verre van duidelijk dat fundamenteel onderzoek of neuropsychologische monitoring bijzonder welkom zullen zijn op de werkplek. Bedrijven kunnen om concurrentie- of aansprakelijkheidsredenen onwillig zijn om eigen formules prijs te geven, zelfs wanneer het niet prijsgeven van die informatie een diagnose of behandeling in de weg staat (bv. Rose, 1990). De vertrouwelijkheid en privacy van de werknemers kunnen niet gemakkelijk worden gehandhaafd, en garanties kunnen in een vijandig arbeidsverhoudingen-management klimaat met scepsis worden bekeken. Veel werknemers kunnen gezondheidsmonitoring op het werk opvatten als een schadelijke inbreuk op de privacy, vooral omdat tests die screenen op giftige stoffen op de werkplek ook gevoelig zijn voor de effecten van alcohol of drugs. Een werknemer die vaak gecontroleerd wordt, kan sneller subklinische [050] stoornissen vertonen, hetzij door neurotoxische blootstelling, alcoholmisbruik, psychische problemen, veroudering, of een niet verwante ziekte. Zonder de juiste voorzorgsmaatregelen is het denkbaar dat positieve bevindingen op biologische of gedragstests leiden tot tijdelijk of permanent verlies van werk.

NEUROPSYCHOLOGIE IN HET ONDERZOEK VAN TOXISCHE STOFFEN

Neuropsychologisch onderzoek van toxische blootstellingen vindt plaats binnen een groot, overlappend, multidisciplinair verband. Neuropsychologen en andere beroepsbeoefenaars die patiënten met een geschiedenis van toxische blootstelling onderzoeken zullen zich geconfronteerd zien met samenwerking met specialisten in geneeskunde, psychologie, arbeid, management, epidemiologie, overheid en recht; elk onderzoekt relevante aspecten van veranderingen in het zenuwstelsel en gedrag die veroorzaakt worden door blootstelling aan giftige of toxische stoffen.

Neuropsychologen die voorvechters van de gezondheid op het werk worden, kunnen ook verwikkeld raken in juridische, politieke, medische en wetenschappelijke controverses. Maar die klinici en onderzoekers die het multidisciplinaire karakter en de impact van deze enigszins controversiële en opwindende specialiteit aanvaarden, kunnen zichzelf terecht beschouwen als pioniers in een nieuwe vorm van klinische psychologie. Met zijn speciale vaardigheden in psychometrie, onderzoeksofzet, en het opsporen van hersengegedragsrelaties, bevindt de neuropsycholoog zich in een unieke positie ten opzichte van andere beroepsbeoefenaren in de geestelijke gezondheidszorg om een bijdrage te leveren aan het bedrijfsleven en de particuliere sector.

Momenteel zijn maar weinig neuropsychologen opgeleid

om zulke bijdragen te leveren, maar zelfs als elke praktiserende neuropsycholoog vertrouwd zou zijn met toxicologisch onderzoek, zou hun gecombineerde aantal veel te klein zijn om de loutere omvang van de onderzoekstaak aan te kunnen. De mens wordt blootgesteld aan meer dan 53.000 verschillende stoffen, waaronder bestrijdingsmiddelen, geneesmiddelen, voedseladditieven, cosmetica, commerciële en industriële stoffen (Fisher, 1985). OSHA stelt normen voor slechts 588 daarvan, en slechts 167 daarvan zijn gerelementeerd op hun neurotoxische effecten. Het is echter verre van duidelijk dat de overige chemische stoffen vrij van risico zijn, want uit een willekeurige steekproef van 100 chemische stoffen bleek dat bijna geen ervan werkelijk op neurotoxiciteit was getest voordat ze op de markt werden gebracht (Fisher, 1985).

De stoffen waarvoor de ACGIH grenswaarden op de werkplek heeft aanbevolen, wegens hun neurotoxisch potentieel, staan in tabel 1.6.

[052] Voor industriële agentia heeft NIOSH criteriadocumenten waarin de 36 agentia met bekende effecten op het zenuwstelsel bij lage concentraties vermeld staan (Anger, 1990). Omdat geneesmiddelen op recept, veel misbruikte drugs, en stoffen waarvan de neurotoxiciteit momenteel onderzocht wordt (b.v. styreen, andere pesticiden) er niet in staan, moet deze lijst beschouwd worden als een onderschatting van de stoffen die direct neurotoxisch gevaar opleveren. Helaas blijft het beschikbare onderzoek ver achter bij de noodzaak om deze stoffen te beoordelen.

TABEL 1.6. Chemische stoffen waarvoor ACGIH TLV's werden vastgesteld wegens neurotoxiciteit"

Abate	Ethanolamine	Naphthalene
Acetonitrile (methyl cyanide)	Ethion	Nickel carbonyl
Acrylamide	Ethyl amyl ketone	Nitromethane
Aldrin	Ethyl bromide	2-Nitropropane
Allyl alcohol	Ethyl butyl ketone	Osmium tetroxide
Anisidine	Ethylene chlorohydrin	Parathion
Barium	Ethylene glycol dinitrate	Pentaborane
Baygon	Ethyl ether (diethyl ether)	Pentane
Benzyl chloride	Ethyl mercaptan	Perchloroethylene
Bromine pentafluoride	<i>N</i> -Ethylmorpholine	(tetrachloroethylene)
<i>n</i> -Butyl alcohol	Fenamiphos	Phenyl ester
<i>sec</i> -Butyl alcohol	Fensulfothion	Phenyl mercaptan
<i>tert</i> -Butyl alcohol	Fenthion	Phenylphosphine
<i>p</i> - <i>t</i> Butyltoluene	Halothane	Phorate
Camphor	<i>n</i> -Heptane	Phosdrin
Carbaryl	Hexachlorocyclopentadiene	Phosphorus oxychloride
Carbon disulfide	Hexachloroethane	1-Propanol (<i>n</i> -propyl alcohol)
Carbon tetrachloride	<i>n</i> -Hexane	Propargyl alcohol
Chlordane	Hydrogen cyanide	1,2-Propylene glycol dinitrate
Chlorinated camphene (60%)	Hydrogen selenide	Propylene glycol monoethyl
(Toxaphene)	Hydroquinone	ether
Chlorine trifluoride	Iron pentacarbonyl	Propylene oxide
Chlorobenzene	Isoamyl alcohol	Pyridine
Chlorobromomethane	Isophorone	Quinone
Chlorpyrifos (Dursban)	<i>N</i> -Isopropylaniline	Ronnel
Cobalt hydrocarbonyl	Isopropylether	Selenium (and compounds)
Cumene	Lead, inorganic	Selenium hexafluoride
Cyanides	Lindane	Stoddard solvent (mineral
Cyclohexylamine	Manganese (and compounds)	spirits; white spirits)
Cyclopentadiene	Manganese cyclopentadienyl	Strychnine
Cyclopentane	tricarbonyl (MCT)	Sulfuryl fluoride
Decaborane	Manganese tetroxide	Sulprofos
Demeton	Mercury, alkyl	Tellurium
Diazinon	Mercury, not alkyl	1,1,2,2-Tetrachloroethane
Diborane	Mesityl oxide	(acetylene tetrachloride)
Dibrom	Methomyl	Tetraethyl
Dibutyl phosphate	4-Methoxyphenol	dithionopyrophosphate
Dichloroacetylene	Methyl acetate	(TEDP)
<i>p</i> -Dichlorobenzene	Methylacrylonitrile	Tetraethyl lead (TEL)
Dichlorodiphenyltrichloroethane	Methyl alcohol (methanol)	Tetraethyl pyrophosphate
2,4-Dichlorophenoxyacetic acid	Methyl bromide	(TEPP)
(2,4-D)	(monobromomethane)	Tetrahydrofuran (THF)
Dichlorotetrafluoroethane	Methyl <i>n</i> -butyl ketone (MBK)	Tetramethyl lead (TML)
(Freon 114)	Methyl chloride	Tetramethyl succinonitrile
Dichlorvos (DDVP)	(monochloromethane)	(TMSN)
Dicrotophos	Methylchloroform	Tetranitromethane
Dieldrin	Methylcyclohexane	Tetryl
Diethanolamine	<i>o</i> -Methylcyclohexanone	Toluene

TABEL 1.6. Chemische stoffen waarvoor ACGIH TLV's werden vastgesteld wegens neurotoxiciteit"

Vervolg

Difluorodibromomethane (Freon 12B2)	Methyl demeton	Tributyl phosphate
Diisopropylamine	Methylene chloride	Trichloroacetic acid (TCA)
Dimethylaniline	Methyl ethyl ketone (MEK; 2-butanone)	1,1,2-Trichloroethane (vinyl trichloride)
1,1-Dimethylhydrazine	Methyl mercaptan	Trichloroethylene
Dioxathion	Methyl parathion	Tricyclohexyltin hydrochloride
Dipropylene glycol methyl ether (DPGME)	Methyl propyl ketone	Trimethyl benzene
Diquat	Methyl silicate	Trimethyl phosphite
Disulfoton	Metrizabin	Triorthocresyl phosphate
Dyfonate	Monocrotophos	Triphenyl phosphate (TPP)
EPN naphtha	Morpholine	Xylene

" Overgenomen met toestemming van Pergamon Journals, Ltd., uit Anger, W. K. (1984). Neurobehavioraal testen van chemicaliën: Gevolgen voor aanbevolen normen. Neurobehaviorale Toxicologie en Teratologie, 6, 149-151.

De effecten van giftige stoffen op het menselijk zenuwstelsel zijn nog grotendeels onbekend. Wie de bestaande literatuur overziet moet dan ook niet verbaasd zijn over het aantal vragen dat onbeantwoord blijft op elk punt van het continuüm van neurotoxicologisch onderzoek, van het neuronale en neurochemische tot het neuropsychologische. Zelfs de effecten van lood, het bekendste metalen neurotoxine, zijn nog niet volledig geëvalueerd; alleen de PNS effecten zijn voldoende gedocumenteerd (Krigman, Bouldin, & Mushak, 1980). Voor andere metalen, waarvan minder algemeen bekend is dat ze neurotoxisch zijn (b.v. goud), zijn geen neuropsychologische studies van hun effecten beschikbaar.

De situatie is vergelijkbaar voor andere neurotoxinen, waaronder oplosmiddelen en pesticiden. Er moet nog veel fundamenteel onderzoek gedaan worden om de door deze stoffen veroorzaakte fysiologische en psychologische functiestoor-

nissen van het zenuwstelsel op te helderen. Biologische neurotoxinen (b.v. dierlijke giften, plantengiften) zijn nog minder goed onderzocht, en er zijn geen neuropsychologische studies van hun effecten beschikbaar. Het leveren van zulk fundamenteel onderzoek is een enorme opgave.

Neurotoxische stoffen doordringen ons milieu. Het aantal mogelijk neurotoxische chemicaliën op de werkplek wordt geschat op wel 850 (*Chemical Regulation Reporter*, 1986). Zelfs deze grote schatting omvat wellicht niet de neurotoxische geneesmiddelen op recept of de misbruikte drugs. Schattingen van het aantal personen dat in hun werk aan neurotoxische stoffen wordt blootgesteld, lopen uiteen van een voorzichtige 7,7 miljoen (*Chemical Regulation Reporter*, 1986), tot meer dan 20 miljoen (Anderson, 1982). Vrijwillig misbruik van oplosmiddelen lijkt even wijdverbreid te zijn met schattingen tot 18,7% Amerikaanse middelbare scholieren die tenminste eenmaal inhaleermiddelen geprobeerd hebben (Giovacchini, 1985). Internationaal zouden tot een half miljoen kinderen verslaafd zijn aan oplosbare inhaleermiddelen (Montoya-Cabrera, 1990). In het Verenigd Koninkrijk werd 1 % van alle sterfgevallen tussen 1971 en 1981 toegeschreven aan misbruik van oplosmiddelen (Ron, 1986).

Het totale aantal personen dat aan neurotoxische medicijnen wordt blootgesteld, en het totale aantal volwassenen en kinderen dat vrijwillig andere neurotoxische stoffen misbruikt, zijn nooit vastgesteld. Er zijn enkele blootstellingsgegevens samengesteld voor industriearbeiders.

TABEL 1.7. Proefpersonen met risico op neurotoxische blootstelling op de werkplek: Verenigde Staten

Neurotoxische stof	Geschatte aantallen in gevaar
Alcoholen (industrieel)	3,851,000
Alifatische koolwaterstoffen	2,776,000
Aromatische koolwaterstoffen	3,611,000
Cadmium	1,400,000
Koolstofdisulfide	24,000
Tetrachloorkoolstof	1,379,000
Dichloormethaan	2,175,000
Lood	
(Bij kinderen-door blootstelling aan anorganische)	45,000
Loodoxiden	1,300,000
Loodcarbonaat	183,000
Loodnaftenaat	1,280,000
Loodacetaat	103,000
Metallisch lood	1,394,000
Mangaan	41,000
Kwik	
Kwiksulfide	8,900
Kwikhoudend nitraat	10,100
Kwikchloride	51,000
Metallisch kwik	24,000
Organisch kwik	280,000
II-Hexaan	764,000
Perchloorethyleen (tetrachloorethyleen)	1,596,000
Styreen	329,000
Thallium	853,000
Tolueen	4,800,000
Trichlooretheen	3,600,000
Xyleen	140,000
Pesticiden (1979)	1,275,000
Rubber oplosmiddelen (benzeen en lakverdunner)	600,000

Tabel 1.7 is samengesteld uit verschillende Centers for Disease Control documenten en andere bronnen (o.a. Anderson, 1982) en suggereert de omvang van neurotoxische blootstelling alleen al in de Verenigde Staten. **Tabel 1.8** geeft de omvang van de wereldwijde blootstelling aan neurotoxische stoffen aan.

TABEL 1.8. Wereldwijde blootstelling aan geselecteerde neurotoxische stoffen"

Substantie/land	Blootstellingsomvang
Bestrijdingsmiddelen	
Wereldwijd	Minstens 15.000 sterfgevallen. > 1.000.000 vergiftigingen
VS	4-5 miljoen blootgestelde werknemers; 300.000 gevallen/jaar
Honduras	32% van 1100 boeren vertoonde cholinesterase niveau dalingen groter dan 25%
Cuba	7000 blootgestelde arbeiders
Organische oplosmiddelen	
Duitsland (voormalige Fed. Rep.)	1-2 miljoen blootgestelde arbeiders
VS	9,8 miljoen blootgestelde arbeiders
Venezuela	7000 blootgestelde arbeiders
Lood	
USA	12,5 miljoen kinderen in gevaar
Venezuela	13.760 blootgestelde arbeiders
China	1,7% van 355.000 onderzochte arbeiders vertoonde aanwijzingen voor chronische vergiftiging

"Nakajimi (1993).

WIE LOOPT RISICO?

Het risico op nadelige effecten van neurotoxische blootstelling wordt gedeeld door werkenden en werklozen, kinderen, jonge volwassenen en oudere volwassenen. [054] Terwijl arbeiders in veel verschillende arbeiders-, bedienden- en beroepsberoepen risico lopen op blootstelling aan neurotoxische stoffen, vormen fabrieksemmissies en loodverf ook een bedreiging voor werklozen. Arbeiders zijn een bijzonder kwetsbare risicogroep, waarbij het NIOSH concludeert dat neurotoxische aandoeningen een van de tien belangrijkste oorzaken van werkgerelateerde ziekte en verwonding zijn.

Het risico van blootstelling varieert binnen en tussen beroepen, in die zin dat sommige werkplekken beter geventileerd zijn of kleinere hoeveelheden neurotoxisch materiaal ge-

bruiken dan andere. Bepaalde beroepen zijn intrinsiek gevaarlijker, vooral die waarbij extreem neurotoxische materialen gebruikt worden, zoals koolstofdissulfide en lood.

TABEL 1.9. Risicoberoepen

Beroepsgroep	Stoffen
Landbouw	
Landbouwbedrijf Labor	Herbiciden, insecticiden, oplosmiddelen, pesticiden, kwik, pesticide productie en distributie
Arbeiders	
Ontvetter	Trichloorethyleen
Staal	Lood, andere metalen, oplosmiddelen
Textiel (rayon)	Koolstofdissulfide, oplosmiddelen
Schilders	Lood, toluen, xyleen, andere oplosmiddelen
Drukkers	Lood, methanol, methyleenchloride, toluen, trichloorethyleen, andere oplosmiddelen
Aardolie-industrie	Olie, gas, oplosmiddelen
Kunststofarbeiders	Formaldehyde, styreen
Productie van batterijen	Lood, kwik
Timmerhoutproductie	Pentachloorfenol, houtverduurzamingsmiddelen
Rubber, kunststoffen	Oplosmiddelen
Elektriciens	Polychloorbifenyl, oplosmiddelen
Arbeiders in de transportsector	Lood (in benzine), koolmonoxide, oplosmiddelen
Vrachtvervoer en distributie van industriële producten	
Beroepsberoepen	
Technici in operatiekamers	Verdovende gassen
Pathologen	Oplosmiddelen
Anesthesiologen	Verdovingsgassen
Tandartsen en mondhygiënist	Kwik, verdovingsgassen
Ziekenhuispersoneel	Alcoholen, verdovingsgassen, ethyleenoxide koude sterilisatie
Dienstverlenende beroepen	
Benzinestations	Benzine, oplosmiddelen
Stomerijen	Perchloorethyleen, trichloorethyleen
Technisch	
Elektronica-arbeiders	Lood, methylethylketon, methyleenchloride, tin, trichloorethyleen, glycoether, xyleen, chloroform, freon, arsine
Laboratoriumpersoneel	Oplosmiddelen, kwik, ethyleenoxide
Witte-boorden	
Kantoorpersoneel	Oplosmiddelen, "sick building" effecten
Andere	
Hobbyisten	Lood, toluen, lijmen, oplosmiddelen

[055] Het behoren tot verschillende etnische of sociodemografische groepen kan het risico op bepaalde soorten blootstelling verhogen (Vaughan, 1993). Het epidemiologische risico varieert als een U-vormige curve met de leeftijd, waarbij vooral de allerkleinsten en de ouderen gevaar lopen. De National Academy of Sciences schat dat 7,5 miljoen kinderen onder de 18 jaar lijden aan toxische blootstelling die een gediagnosticeerde psychische stoornis kan hebben veroorzaakt of ertoe kan hebben bijgedragen (National Academy of Sciences, 1989). Kinderen hebben een grotere ademhalingsactiviteit dan volwassenen, waardoor de inademing van door de lucht verspreide giftige stoffen toeneemt. Hun snelle botgroei kan leiden tot veel hogere ophopingen van zware metalen (i.e., lood) per eenheid van blootstelling, vergeleken met volwassenen. Zeigler, Edwards, Jensen, *et al.* (1978) schatten dat kinderen 50% van het opgenomen lood absorberen, vergeleken met slechts 5% voor volwassenen.

Ontwikkelingsneurotoxiciteit

Het risico van neurotoxische afwijkingen voor het zich ontwikkelende organisme was niet goed onderkend tot 1960-1970, toen veel van de eerste studies werden uitgevoerd en de discipline van de *gedragmatige teratologie* samengroeide. Vroeg gedragmatig teratologisch onderzoek onderzocht vroege ondervoeding, toediening van geslachtshormonen aan kinderen, en de effecten van blootstelling aan straling op het gedrag. Veel incidenten van massale vergiftiging die ook onderzoek naar neurotoxiciteit bij volwassenen stimuleerden troffen kinderen over de hele levensloop, waaronder

het Minamata syndroom, en gevallen van hersenverlamming die mogelijk verband hielden met de inname door de moeder van met kwik behandeld zaaigraan. Een soortgelijke, nog destructievere uitbraak in Irak lokte het onderzoek uit naar dosis-afhankelijke blootstelling aan kwik op de ontwikkeling van motorische en cognitieve stoornissen (Nelson, 1990).

Onderzoek naar de effecten van foetaal alcohol is een parallelle en goed gepubliceerde uitloper geweest van gedragsmatig teratologisch onderzoek. Prenatale blootstelling aan alcohol wordt nu "erkend als een frequente oorzaak van mentale retardatie, borderline intellectuele ontwikkeling, en hyperactiviteit bij kinderen" (Nanson & Hiscock, 1990, p. 656). Wereldwijde schattingen van alcoholembryopathie variëren van 0,4 tot 3,1 per 1000; in gemeenschappen met een bijzonder risico is echter een incidentie van wel 190 per 1000 kinderen geregistreerd (Conry, 1990).

Huidig onderzoek wijst uit dat zich ontwikkelende foetussen gevaar lopen door blootstelling aan een verscheidenheid van neurotoxische stoffen, waaronder milieutoxines in de lucht, voorgeschreven of zonder recept verkrijgbare medicijnen, en, het ernstigst, alcohol en misbruikte drugs. De hersenen van de zich ontwikkelende foetus en het kind zijn om verschillende redenen bijzonder kwetsbaar voor neurotoxische insulten. Ten eerste zijn de hersenen, met hun 50% vetgehalte in droog gewicht, een geprefereerde accumulatieplaats voor neurotoxische, lipofiele stoffen. Ten tweede kan hersenletsel vóór of tijdens de actieve celdeling bijzonder ern-

stig letsel veroorzaken door de pool van delende cellen te beperken. Ten derde zijn de zich ontwikkelende hersenen bijzonder gevoelig voor de effecten van hypoxie. Tenslotte kan neurotoxische schade relatief ernstiger zijn in zich ontwikkelend hersenweefsel omdat de bloed-hersenbarrière nog niet volledig ontwikkeld is (Claudio, 1992). Enkele bekende voorbeelden van ontwikkelingsneurotoxische stoffen staan in **tabel 1.10**.

TABEL 1.10. Goed erkende neurotoxische stoffen voor de menselijke ontwikkeling.

Ethanol	PBB's	Cadmium
Methylkwik	PCB's	Anesthetica
Ander kwik	Pesticiden	Cocaïne
Lood	Cadmium	Methadon
Difenylhydantoïne (Dilantin)	Ioniserende straling	Heroïne

[056] De omvang en de kosten voor de samenleving van ontwikkelingsneurotoxiciteit zijn even groot als verontrustend. Zowel industriële blootstelling als drugsmisbruik dragen tot het probleem bij. De **Minamata ramp** van 1955 in Japan maakte de wereld voor het eerst gevoelig voor de gevolgen van aangeboren *methylkwikvergiftiging*, toen minstens 1600 volwassenen en 26 zuigelingen kwikvergiftiging opliepen. Soortgelijke teratogene effecten van kwik werden gevonden bij Iraakse zuigelingen die prenataal aan methylkwik werden blootgesteld en later "grove stoornissen in de motorische en mentale ontwikkeling vertoonden, met hersenverlamming, microcefalie, doofheid en blindheid," ondanks het feit dat bij de moeders geen klinische symptomen werden waargenomen (Nelson, 1990, p. 302). Zes miljoen vrouwen in de vruchtbare leeftijd gebruiken illegale drugs

(Khalsa, in press), en tot 375.000 kinderen raken jaarlijks gewond door middelenmisbruik (National Association for Perinatal Addiction Research, 1988). Van de in 1987 onder-
vraagde middelbare scholieren had bijna 7% bedwelmende
inhaleermiddelen gebruikt (b.v. lijmsnui-
ven) en in bepaalde Mexicaanse gemeenschappen worden deze dodelijke neuro-
toxinen dagelijks door 22% van de minderjarigen gebruikt
(Crider & Rouse, 1988).

Ontwikkelingsschade door blootstelling aan neurotoxische
stoffen is kostbaar, zowel uit financieel als uit moreel oog-
punt. Een studie uit 1985 over de gezondheidskosten door
blootstelling aan lood in de kindertijd concludeerde dat jaar-
lijks meer dan 500 miljoen dollar bespaard had kunnen wor-
den als de neurotoxische effecten van lood op kinderen ver-
minderd waren (*Neurotoxicity*, 1990). Drugsmisbruik ver-
oorzaakt in de Verenigde Staten elk jaar economische verlie-
zen van minstens 10 miljard dollar (Rufener, 1977). Het foe-
tale alcohol syndroom (FAS) wordt nu beschouwd als de be-
langrijkste oorzaak van mentale retardatie in de Verenigde
Staten (Streissguth *e.a.*, 1991); de kosten ervan voor de sa-
menleving worden geschat op \$3-21 miljoen per jaar (vanaf
de geboorte tot de leeftijd van 21 jaar), tot \$1,4 miljoen over
de hele levensloop van één enkel FAS kind (Streissguth *e.a.*,
1991). Naar schatting 2-3% van de kosten van de gezond-
heidszorg in de V.S. zou verband houden met neurotoxici-
teit, met een kostprijs van \$1 miljard per jaar (Nakajima,
1993).

Kinderen lopen ook gevaar door de giftige stoffen die hun

werkende ouders via hun kleding en huid mee naar huis brengen. Zo zijn er positieve associaties tussen de ontwikkeling van hersentumoren bij kinderen of moeders die blootgesteld zijn aan verschillende chemische stoffen, en van vaders die in de vliegtuig-, drukkerij-, chemische of petroleumindustrie werken, of met oplosmiddelen of verf (Roeleveld *et al.*, 1990). Kinderen van ouders die met lood en pesticiden werken lopen ook risico (Garrettson, 1984).

De eerste regulering van ontwikkelingsneurotoxische materialen begon in Groot-Brittannië en Japan in 1975, die eisen voor ontwikkelingsneurotoxiciteitstesten opnamen in hun farmaceutische testbatterijen (Rees *et al.*, 1990). NIOSH, FDA, NIDA, en EPA zijn momenteel allemaal bevoegd om het testen en reguleren van ontwikkelingsneurotoxische stoffen te bevorderen.

[057] De term *ontwikkelingsgebonden* is niet beperkt tot prenatale en neonatale effecten, maar strekt zich uit over de hele levensloop. Ouderen zijn een andere groep die bijzonder gevoelig is voor neurotoxische effecten om allerlei redenen, waaronder verminderde vermogens om gifstoffen uit de lever en nieren te filteren (Klaassen, Amdur, & Doull, 1986) en verminderde effectiviteit van de bloed-hersenbarrière (Claudio, 1992). Verminderde neurochemische reserves in het ouder wordende zenuwstelsel kunnen de effecten van bepaalde neurotoxinen versterken, zoals is aangetoond voor MPTP, dat in dierstudies in neurotoxiciteit en dodelijkheid toeneemt met de leeftijd van de proefpersoon (Langston, 1988). Omdat de hersenen tussen de leeftijd van 20 en 80

jaar ongeveer de helft van alle cerebrale corticale cellen verliezen, is er ook veel minder cellulaire redundantie in geval van toxisch letsel (Claudio, 1992). Er zijn aanwijzingen dat een neurotoxische belasting door de omgeving in het vroege of midden van het leven gecombineerd kan worden met een verlies van 5-7% nigrale cellen per decennium om uiteindelijk Parkinson te induceren (Langston, 1988). Omdat 80% afname van striatale dopamine over het algemeen nodig is voor de ontwikkeling van klinische parkinson-symptomen (Riederer & St. Wuketich, 1976), zouden neurotoxische stoffen een groot percentage van de dopaminetrajecten kunnen vernietigen zonder klinische gevolgen. Oudere mensen kunnen daarom neurotoxische blootstellingseffecten beginnen te vertonen die gedurende een leven van stille neurotoxische uitputting van hersenmassa of neuronale reserves geaccumuleerd zijn. Parkinson syndromen of andere neurodegeneratieve dementerende ziekten kunnen het eindresultaat zijn van chronische subklinische blootstelling op jongere leeftijd (Spencer, 1990a). Een proef-epidemiologisch onderzoek toonde aan dat 26% van de patiënten met de ziekte van Parkinson in de landbouw gewerkt hadden, tegenover 11 % van de mannelijke controles. Zestien procent van de patiënten, maar geen enkele controle, was werkzaam als lasser (Wechsler *et al.*, 1991). Gezien het feit dat naar verwachting 20% van de bevolking van de V.S. ouder dan 65 jaar zal zijn tegen het jaar 2030, kan het probleem van chronische, mogelijk door neurotoxinen gemedieerde neurodegeneratieve ziekten een crisis voor de volksgezondheid worden, als het niet onderzocht wordt.

Een bijkomend risico voor ouderen is de verhoogde vatbaarheid voor neurotoxische bijwerkingen van receptgeneesmiddelen. Het Department of Health and Human Services meldt dat 60-plussers 17% van de bevolking van de V.S. uitmaken, maar bijna 40% van de geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnamen en meer dan de helft van de sterfgevallen door geneesmiddel-reacties voor hun rekening nemen (Neurotoxicity, 1990).

Verschillen tussen mannen en vrouwen

Geslacht kan op twee manieren van invloed zijn op het risico. Ten eerste, voor zover veel beroepen nog steeds overwegend mannelijke of vrouwelijke werknemers in dienst hebben, kan verwacht worden dat toxische blootstellingen een verschillend effect op de seksen hebben, afhankelijk van de sekseverdeling van de betreffende baan. Zo blijven bijvoorbeeld de schilders- en loodgietersberoepen overwegend mannenberoepen, terwijl de elektronica-industrie veel meer vrouwen in dienst heeft in beroepen met een hoge blootstelling aan neurotoxische stoffen.

Ten tweede zijn er steeds meer aanwijzingen voor biologische verschillen in toxische gevoeligheid als functie van het geslacht. Men heeft ontdekt dat alcohol bij vrouwen minder goed verteerd wordt door een relatief gebrek aan een bepaald maag enzym, wat leidt tot hogere bloedalcoholgehalten per ingenomen eenheid. Een Sovjet studie stelde vrijwilligers bloot aan minimaal giftige hoeveelheden van een cholinesterase-remmend bestrijdingsmiddel. Vrouwen vertoon-

den [058] 20% grotere dalingen in bloedcholinesterase dan mannen, en ervoeren neurologische en gastro-intestinale symptomen van langere duur en hogere intensiteit (Krasovskii *et al.*, 1969, geciteerd in Calabrese, 1985). Veel farmacologische middelen vertonen ook sekse-gerelateerde verschillen, waaronder lithium, lorazepam, nortriptyline, en oxazepam (Calabrese, 1985).

Er is geen corpus van neuropsychologische studies over de effecten van industrieel of farmacologisch neurotoxische stoffen als functie van het geslacht. Ethanol, een van de weinige neurotoxische stoffen waarover dit soort informatie verzameld is, heeft geen duidelijke sekse-effecten opgeleverd (zie [hoofdstuk 5](#)). Calabrese (1985) heeft echter bijna 200 giftige stoffen geïdentificeerd die (althans in diermodellen) experimentele sekseverschillen vertonen. Het lijkt mogelijk dat uiteindelijk kan worden aangetoond dat menselijke neurotoxinen een verschillend effect hebben op de neuropsychologische prestaties van mannen en vrouwen.

Beroepsrisico's

Tabel 1.11 is een gedeeltelijke opsomming van beroepen samen met de neurotoxische stoffen die men in elk ervan kan tegenkomen. Gezien de verscheidenheid aan beroepen, het grote aantal niet onderzochte neurotoxische stoffen, en het nog grotere aantal getroffen personen, is het duidelijk dat de weinige psychologen die zich momenteel met dit soort onderzoek bezighouden slechts een begin kunnen maken om in de potentiële behoeften te voorzien. Hoewel Weiss's (1983)

oproep voor "25.000 gedragstoxicologen" overdreven lijkt, is er niettemin behoefte aan sterk uitgebreide neuropsychologische diensten in de industriële en particuliere sector.

TABEL 1.11. Beroepen en activiteiten met een risico op neurotoxische blootstelling

Beroepen die risico lopen	Neurotoxische stof
Werknemers landbouw en op de boerderij	Pesticiden, onkruidverdelgers, insecticiden, oplosmiddelen
Chemische en farmaceutische werkers	Industriële en farmaceutische stoffen
Ontvetters	Trichloorethyleen
Tandartsen en mondhygiënist	Kwik, verdovingsgassen
Droge cleaners	Perchloorethyleen, trichloorethyleen, andere oplosmiddelen
Elektronica-arbeiders	Lood, methylethylketon, methyleenchloride, tin, trichloorethyleen, glycolether, xyleen, chloroform, Freon, arsine.
Ziekenhuispersoneel	Alcoholen, verdovingsgassen, ethyleenoxide (koude sterilisatie)
Laboratoriummedewerkers	Oplosmiddelen, kwik, ethyleenoxide
Schilders	Lood, toluen, xyleen, andere oplosmiddelen
Kunststoffen werkers	Formaldehyde, styreen, PVC's
Drukkers	Lood, methanol, methyleenchloride, toluen, trichloorethyleen, andere oplosmiddelen
Arbeiders in rayon	Koolstofdissulfide.
Werknemers staal	Lood, andere metalen, fenol
Arbeiders in de transportsector	Lood (in benzine), koolmonoxide, oplosmiddelen
Hobbyisten	Lood, toluen, lijmen, oplosmiddelen
Kantoorpersoneel	Oplosmiddelen

Andere risico's

[059] Het meest voor de hand liggende en alomtegenwoordige risico van neurotoxische blootstelling is dat van alcoholmisbruik en -verslaving. In de laatste 12 maanden heeft van 7 tot meer dan 10% van de arbeiders een probleem met alcoholmisbruik gehad (Roberts & Lee, 1993). Alcohol in combinatie met industriële blootstelling is een recent punt van zorg omdat het synergetisch kan combineren met oplos-

middelen, pesticiden en metalen om het neurotoxische effect te verergeren. Alcohol vertraagt ook de klaring en metaboli-sering van bepaalde oplosmiddelen, waardoor ze meer tijd krijgen om schadelijke effecten in het lichaam uit te oefenen (Cherry, 1993). Drugsgebruikers vormen een grote en onge-lijksoortige groep die zich vrijwillig blootstelt aan stoffen die de hersenen beschadigen. Zelfs onder werkende mensen wordt geschat dat 3,1 tot 6% in het afgelopen jaar een episo-de van drugsmisbruik heeft doorgemaakt (Roberts & Lee, 1993).

Misbruikte drugs vormen een klasse van neurotoxische stof-fen die subtiele en ernstige schade aan het zenuwstelsel kun-nen toebrengen. De meeste recente bezorgdheid gaat uit naar de effecten van crack cocaïne, waarvan langdurig ge-bruik onomkeerbare hypometabole veranderingen kan ver-oorzaken bij chronische misbruikers, zelfs bij langdurige pe-rioden van onthouding (Strickland, Hartman, & Satz, 1991). Van meer algemeen verkrijgbare stoffen, b.v. inhaleermidde-len, is echter bekend dat ze bij langdurig gebruik neurotoxi-sche effecten induceren. Blootstelling aan bestrijdingsmid-delen kan beschouwd worden als een vierde risicoklasse die uniek is zowel door de erkende neurotoxiciteit van de ge-bruikte stoffen als door het grote aantal personen dat erdoor getroffen kan worden. "Werknemers die aan bestrijdings-middelen worden blootgesteld vormen een van de grootste beroepsrisicogroepen ter wereld [en] de beschikbare gege-vens suggereren dat er een grote kans is op subtiele nadelige gezondheidseffecten" (Davies, 1990, p. 330).

SYMPTOMEN VAN BEZORGING

Klinisch kunnen de soorten subtiële en grove schade, die in deze omstandigheden door blootstelling geïllustreerd worden, een scala van symptomen opleveren, van onomkeerbare dementie tot subtiële psychiatrische afwijkingen zonder neuropsychologische concomitanten (b.v. sick building syndrome), emotionele en gedragsstoornissen. Anger (1984) heeft een overzicht gemaakt van typische cognitieve, emotionele en gedragsafwijkingen van de gerapporteerde neurotoxische effecten uit ACGIH documenten tot en met 1982 (tabel 1.12). Vanuit neuropsychologisch oogpunt zijn de gerapporteerde symptomen enigszins onsystematisch gecategoriseerd; de lijst suggereert echter wel symptomen die zich lenen voor neuropsychologische analyse.

Een andere manier om neuropsychologische symptomen die bij aan neurotoxinen blootgestelde patiënten gevonden worden te categoriseren staat in Tabel 1.13. De lijst is niet uitputtend bedoeld, maar suggereert eerder de voornaamste groeperingen van stoornissen die met neuropsychologische methoden te testen zijn. Exacte patronen van neuropsychologische stoornissen zullen afhangen van de specifieke neurotoxische blootstelling, de ernst van de blootstelling, de individuele vatbaarheid, en andere factoren. Meer informatie over deze diagnostische factoren wordt in latere hoofdstukken gegeven.

TABEL 1.12. Neurotoxische Symptomen Samengesteld Uit ACGIH Documenten*

Motor		Cognitief	Affectief / persoonlijkheid		
<i>Algemene motoriek</i>		Verminderde alertheid	1	Substantiemisbruik	1
Veranderingen in activiteit	3	Verminderd beoordelingsverm	1	Angst	4
Incoördinatie	10	Geheugenverlies	3	Astenie/neurasthenie	2
Verlamming	9	Onduidelijke spraak	1	Opvliegendheid	1
Prestatieveranderingen	4			Delirium	2
Vernauwing van de pupillen	2	<i>Algemene verandering</i>		Waanideeën	1
Stijfheid	3	Analogie met andere		Depressie	4
Zwakte	12	chemicaliën	25	Desoriëntatie	1
		Anorexia	15	Prikkelbaarheid	3
<i>Abnormale beweging</i>		Beha viorale veranderingen	3	Opwinding	1
Ataxie	4	Cholinesteraseremming	26	Duizeligheid	6
Chorea	1	CNS depressie	10	Hallucinaties	2
Convulsies/spasmen	18	CNS oedeem	1	Dronkenschap	1
Lopen, spastisch	1	CNS stimulatie	4	Slapeloosheid	4
Bewegingsstoornissen	1	Encefalopathie	1	Prikkelbaarheid	4
Nystagmus	2	Narcose/stupor	28	Lusteloosheid/lethargie	7
Trillen	19	Neuropathie/neuritis	6	Lachen	1
		Neurofysiologisch/		Malaise	2
<i>Zintuiglijk</i>		elektrofysiologisch		Nervositeit/zenuwachtige	11
Auditieve stoornissen	4	veranderingen	10	stoornissen	
Evenwichtsstoornissen/		Neurotoxicologie	5	Psychologische/geestelijke	4
duizeligheid	20	Operante gedragsverandering	1	stoornissen	
Smaakveranderingen	5	Pathologie, CZS/PZS	15	Psychose	2
Olfactorische veranderingen	2	Psychische stoornissen	2	Rusteloosheid	1
Pijnstoornissen		Onaangename smaak/geur	12	Slaperigheid	5
(incl. anesthesie)	7	Slijtage/vetzuur	8	Woedeaanvallen	1
Pijn, gevoel van	2				
Gevoelsstoornissen	1				
Tactiele stoornissen	5				
Visusstoornissen	12				
Visual sense organ pathology	21				

*Reprinted by permission of Pergamon Journals, Ltd., from Anger, W. K.(1984). Neurobehavioral testing of chemicals: Impact on recommended standards. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, 6, 152.)

"Overgenomen met toestemming van Pergamon Journals, Ltd., uit Anger, W. K.(1984). Neurobehavioral testing of chemicals: Gevolgen voor aanbevolen normen. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, 6,

SAMENVATTING

[060] Neuropsychologische toxicologie is een van de nieuwste takken van het vakgebied neuropsychologie, een klinische discipline die zich bezighoudt met het begrijpen

van het verband tussen hersenbeschadiging en gedragsverandering. Neuropsychologische toxicologie past dus neuropsychologische testmethoden toe om de subtiele maar duidelijke hersendisfuncties te beoordelen die door neurotoxische stoffen worden veroorzaakt.

De betrekkelijk recente ontwikkeling van de neuropsychologische toxicologie weerspiegelt de jeugdigheid van haar stichtingsgebieden, de industriële geneeskunde en de neuropsychologie. Er zijn nog veel onbeantwoorde biochemische, anatomische, psychologische en gedragsmatige vragen die beantwoord moeten worden voordat het veld definitieve uitspraken kan doen over de effecten van giftige stoffen op het zenuwstelsel. [061] Bovendien moeten de juridische, politieke en economische ingewikkeldheden van dit vakgebied nog opgelost worden. Het aantal multidisciplinaire specialisten op dit gebied zal waarschijnlijk nog aanzienlijk moeten toenemen voordat zulke antwoorden te verwachten zijn.

Ondanks de huidige onduidelijkheden op dit gebied, is er onmiddellijk behoefte aan klinische dienstverlening en onderzoeksexperimenten. Miljoenen werknemers, en een onbekend aantal andere personen, worden blootgesteld aan neurotoxische stoffen als bijproduct van hun werk, hobby's, gebruik van geneesmiddelen op recept, of vrijwillig middelenmisbruik. De neurotoxische syndromen die het gevolg zijn van deze blootstelling kunnen gaan van een milde emotionele stoornis of een andere functioneel lijkende ziekte tot volledige en onomkeerbare dementies.

De Amerikaanse neuropsychologen zijn ver achtergebleven bij hun Scandinavische en Europese collega's bij het verleggen van de grenzen van dit multidisciplinaire vakgebied. De huidige trends gaan echter in de richting van een grotere wereldwijde deelname aan onderzoek en klinische dienstverlening.

TABEL 1.13. Gemeenschappelijke Neuropsychologische Symptomen van Neurotoxiciteit

Algemene intellectuele stoornissen
Intelligentie (IQ) (bij ernstigere blootstellingen)
Aandacht
Concentratie
Abstract redeneren
Cognitieve efficiëntie en flexibiliteit
Algehele stoornissen (dementie)
Motorische stoornissen
Snelheid fijne motoriek
Coördinatie van de fijne motoriek
Coördinatie van de grove motoriek
Kracht van de grove motoriek
Zintuiglijke stoornissen
Visuele stoornissen
Auditieve stoornissen
Paresthesiën/anesthesiën
Tactiele stoornissen (PNS of CNS stoornissen)
Geheugen- en leerstoornissen
Kortetermijngeheugen (verbale en non-verbale informatie)
Leren (coderen van nieuwe informatie - verbaal en non-verbaal)
Langetermijngeheugen (verbaal en non-verbaal)
Visuospatiele stoornissen
Constructieve apraxiën
Persoonlijkheidsstoornissen
Angst, depressie, delirium, organisch hersensyndroom, organische affectieve stoornis, andere psychotische stoornissen, woede, spanning, vermoeidheid, prikkelbaarheid, posttraumatische stressstoornis, autonome opwinding

Het enorme aantal potentiële neurotoxinen en blootgestelde personen suggereert een onmiddellijke behoefte aan klinische en onderzoeksprogramma's in alle fasen van het toxicologisch onderzoek. Hopelijk zal het hele vakgebied van de toxicologie in al zijn klinische, wetgevende en juridische takken in de toekomst een grotere groei kennen. De behoefte

te aan neuropsychologisch onderzoek is echter bijzonder groot. [062] "Neuropsychologische toxicologen" zouden een onmiddellijk nuttige inbreng kunnen hebben in de geneeskunde, de industrie en de regelgevende instanties; allen die zich bezighouden met het verschaffen van veilige werk- en leefomstandigheden. Neuropsychologische toxicologie, als conceptuele entiteit, is de vlag waaronder een geheel nieuw gebied van onderzoek kan worden uitgevoerd en klinische diensten kunnen worden verleend. De niche is er en de behoefte is groot.

Korte opmerking.

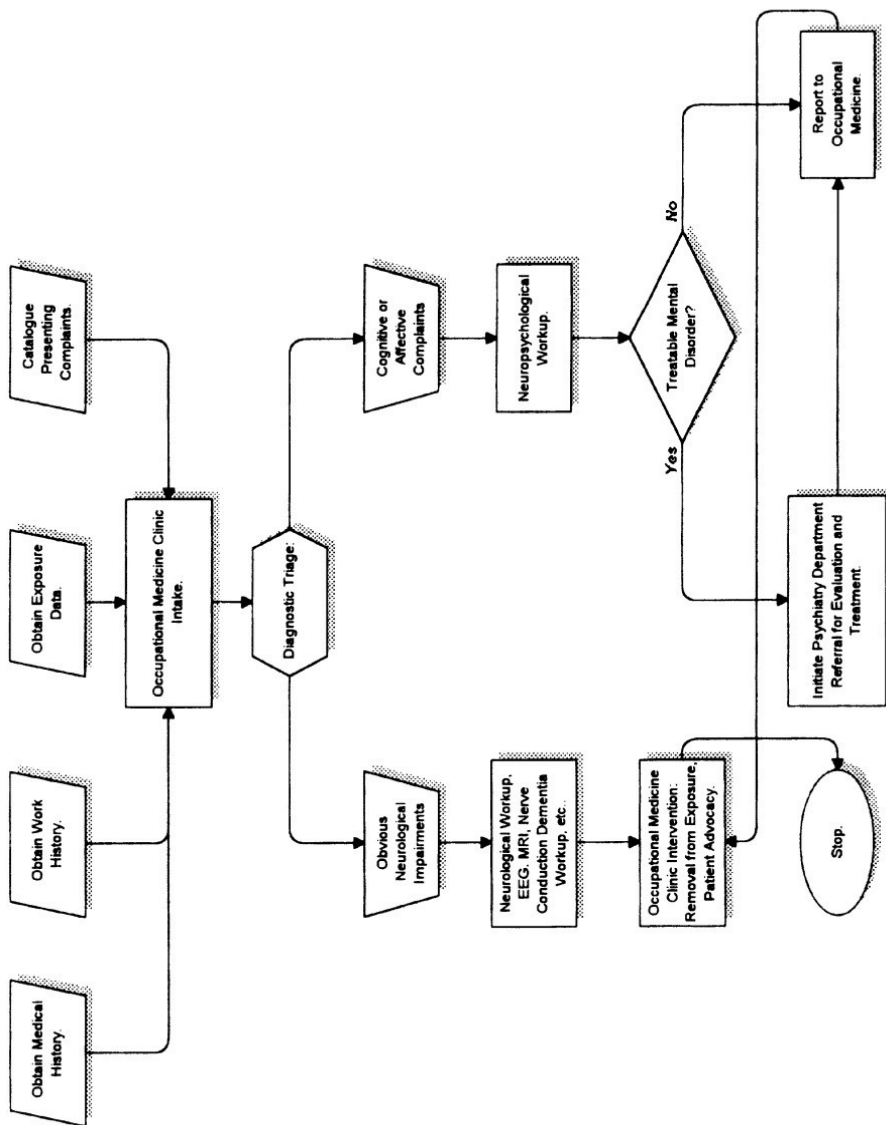
Veel van de industriële toxines die in de volgende hoofdstukken gepresenteerd worden, worden voorafgegaan door algemene industriële hygiëne informatie, verzameld door het NIOSH, uit de gecomputeriseerde Quick Guide, Version 2.0 (1993), een versie op diskette van de NIOSH Pocket Guide, uitgegeven door Industrial Hygiene Services, Inc., waarin informatie over de toxiciteit van veel industriële stoffen samengevat is. Tenzij uitdrukkelijk anders vermeld, gelden alle OSHA blootstellingsgrenzen voor tijdgewogen gemiddelde (TWA) concentraties over 8 uur. Door OSHA genoemde maxima "mogen op geen enkel moment overschreden worden, tenzij anders vermeld" (NIOSH Pocket Guide, 1985, p. 13). Andere afkortingen zijn: ppm, parts per million; TL V, threshold limit value; STEL, short-term exposure limit; IDLH level immediately dangerous to life or health, een "maximale concentratie waaraan men binnen 30 minuten zou kunnen ontsnappen zonder vluchtbelemmerende symptomen of onomkeerbare gezondheidseffecten" (NIOSH Pocket Guide, 1985, p. 14).

HOOFDSTUK 2

Evaluatie van neurotoxische syndromen

INLEIDING

Diagnose en behandeling van patiënten met neurotoxische syndromen kunnen het best uitgevoerd worden door een gespecialiseerd team van gezondheidswerkers. De respectieve bijdragen van artsen en neuropsychologen zullen uiteraard afhangen van de omstandigheden van de toxische blootstelling. Personen die blootgesteld worden aan hoge concentraties acuut toxische stoffen hebben onmiddellijk medische behandeling nodig om het leven in stand te houden en, indien mogelijk, de toxische stof uit het lichaam te verwijderen. In zo'n situatie kan neuropsychologische evaluatie een waardevolle follow-up procedure zijn om het herstel van de corticale functie te beoordelen. Anderzijds, wanneer de diagnostische kwestie er een is van subklinische effecten en/of lage, chronische blootstelling, dan kan neuropsychologische evaluatie samen met medische tests verlopen en een belangrijke eerste bijdrage tot de uiteindelijke diagnose en de daaropvolgende behandeling worden. In beide gevallen is de ideale strategie voor klinische of onderzoeksevaluatie van patiënten met beweerde neurotoxische blootstelling een multidisciplinaire (b.v. Becking, Boyes, Damstra, & MacPhail, 1993).



FIGUUR 2.1. Verwijzvolgorde van patiënten door de arbeidsgeneeskundige kliniek van het Cook County Hospital: multidisciplinair proces. (De auteur dankt Stephen Hessel, MD, directeur arbeidsgeneeskunde, Cook County Hospital, voor zijn medewerking bij de ontwikkeling van dit stroomdiagram.)

Een diagnostische beslisboom van de typische opeenvolging van klinische evaluatie voor neurotoxische syndromen in het Cook County Hospital in Chicago, Illinois, wordt geïllustreerd in **Fig. 2.1**. Hoewel het stroomschema specifiek is voor de beoordeling van industriële neurotoxiciteit, zou de stroom van multidisciplinaire, coöperatieve inspanning ook van toepassing moeten zijn op de diagnose van andere soorten neurotoxische syndromen.

Omdat meer mensen chronisch aan neurotoxinen worden blootgesteld, op het werk of via het gebruik van voorgeschreven of "straat "drugs, dan dat ze gevaar lopen door acute effecten van hoge concentratie, en omdat de beschikbare neuropsychologische literatuur zich meer op de eerste diagnose dan op de follow-up heeft geconcentreerd, zal dit hoofdstuk een chronologisch overzicht geven van de soorten gezondheidsvragen en neuropsychologische procedures die bij zo'n eerste evaluatie typisch kunnen worden uitgevoerd.

EERSTE MEDISCHE EVALUATIE

Patiënten met aangetoonde toxische blootstelling moeten een medische en neurologische basisevaluatie ondergaan; toxicologische screening van bloed of urine en andere tests

kunnen worden ingesteld naar gelang van de soorten stoffen die de patiënt heeft ingenomen of waaraan hij is blootgesteld. [065] Klinisch neurologisch onderzoek van de hersenzenuwen I tot en met XII wordt aanbevolen en "beoordeling van de oogzenuwen (II) en de trigeminuszenuwen (V) is bijzonder nuttig bij verdenking op neurotoxische aandoeningen" (Spencer, Arezzo, & Schaumburg, 1985, p. 12). Spencer *et al.* (1985) bevelen ook onderzoek aan van de oculaire fundi, de motorische en zintuiglijke systemen, reflexonderzoek, en, in bepaalde gevallen (b.v. anticholinerge middelen, pesticiden), evaluatie van het autonome zenuwstelsel. Hoewel de meeste patiënten die subklinisch blootgesteld worden aan giftige stoffen zich met negatieve neurologische bevindingen zullen presenteren, moeten alternatieve medische of neurologische ziekten die toevallig met de blootstelling optreden, uitgesloten worden.

SAMENSTELLING VAN GEZONDHEIDSVRAGENLIJSTEN

Hoewel symptoomvragenlijsten op zichzelf geen onderscheid kunnen maken tussen patiënten met neurotoxische blootstelling en controles of patiënten met verwarrende diagnoses (Bukowski, Sargent, & Pena, 1992), kan klinisch onderzoek vaak vergemakkelijkt worden met de toediening van gestructureerde interviews of symptoomchecklists. Bovendien maakt het systematisch verzamelen van demografische, medische en neuropsychologische basisgegevens huidige of toekomstige vergelijkingen van onderzoek mogelijk, een belangrijke overweging in elk zich ontwikkelend veld.

Vragenlijsten kunnen ontworpen worden om zelf te worden ingevuld of in een gestructureerd interview door een onderzoeker te worden gegeven. Welke soort vragenlijst gekozen wordt hangt af van vele factoren, waaronder het vermogen van de patiënt om alleen te werken, de wens van de onderzoeker om de antwoorden van de patiënt te observeren, en of "diepgaande" vervolgvragen of uitwijdingen nodig zijn. Vragenlijsten kunnen geconstrueerd worden om algemene informatie te verkrijgen of ze kunnen toegesneden worden op de specifieke stoffen die onderzocht worden. De vragenlijst van Hogstedt (**tabel 2.1**), ontworpen om symptomen van blootstelling aan oplosmiddelen te beoordelen, is een voorbeeld van het laatste.

Beckmann en Mergler (1985) stellen voor bij het ontwerpen en afnemen van een vragenlijst rekening te houden met wat als "menselijke factoren" kan worden beschouwd. Deze factoren zijn onder meer:

1. Het bepalen van een "vermoeidheidsfactor" voor zowel onderzoeker als patiënt bij het afnemen van de vragenlijst. Zullen blootgestelde patiënten gemakkelijker moe worden dan controles?
2. Zullen verschillende vormen van biases in de antwoordverzameling van een patiënt binnendringen? Kan er sprake zijn van differentieel vertekend antwoorden tussen blootgestelde patiënten en controles? Zullen de proefpersonen bijvoorbeeld niet bereid zijn hun alcoholgebruik nauwkeurig te catalogiseren uit vrees dat die informatie in hun personeelsdossier zal worden opgenomen?
3. Hoe zal stoornis, als die er is, de kwaliteit van de respons beïnvloeden?

Bovendien suggereren de auteurs. dat vragen zo specifiek mogelijk moeten zijn. Vragen die gekoppeld zijn aan onafhankelijk waarneembaar gedrag verdienen de voorkeur boven louter subjectieve gegevens (Beckmann & Mergler, 1985).

[066]

TABEL 2.1. Vragenlijst over de blootstelling aan oplosmiddelen

-
1. Heb je een kort geheugen?
 2. Is je ooit verteld dat je een kort geheugen hebt?
 3. Moet je vaak aantekeningen maken over wat je moet onthouden?
 4. Moet je vaak teruggaan om dingen te controleren die je gedaan hebt, zoals het fornuis uitzetten, de deur op slot gedaan, enz.
 5. Vind je het over het algemeen moeilijk om de betekenis te halen uit het lezen van kranten en boeken?
 6. Heb je vaak problemen met concentreren?
 7. Voel je je vaak geïrriteerd zonder een bijzondere reden?
 8. Voel je je vaak depressief om een bepaalde reden?
 9. Ben je abnormaal moe?
 10. Heb je minder zin in seks dan wat je normaal vindt?
 11. Heb je hartkloppingen, ook als je je niet inspant?
 12. Voel je soms een druk in je borstkas?
 13. Transpireer je zonder bijzondere reden?
 14. Heb je minstens een keer per week hoofdpijn?
 15. Heb je vaak pijnlijke tintelingen in een deel van je lichaam?
-

"Hogsredr. Hane. en Axelson (1980).

Voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van vragenlijsten van patiënten die in een rechtszaak verwickeld zijn. Een recente studie suggereerde dat Amerikaanse. patiënten met claims voor lichamelijk letsel in verband met emotioneel leed, maar zonder voorgeschiedenis van hoofdletsel of blootstelling aan giftige stoffen, vaker allerlei cognitieve en emotionele symptomen onderschreven dan hetzij patiënten met hoofdletsel/toxische blootstelling, hetzij controles (Dunn, Brown, LeesHaley, & English, 1993). Subjectieve reacties op neurotoxische blootstelling hangen niet alleen af van het soort blootstelling en de duur ervan, maar ook van

de algemene neiging van de patiënt om medische problemen te melden en/of over ongemak te klagen (Seeber, Kiesswetter, & Blaskewicz, 1992).

Gebieden van onderzoek

Tenminste drie onderzoeksgebieden zijn van belang bij een evaluatie van neurotoxische blootstelling: (1) medische voorgeschiedenis en actuele symptomen in de belangrijkste orgaansystemen, (2) beroepsgeschiedenis, en (3) psychologische informatie. Deze gegevens kunnen worden verkregen uit vragenlijsten die speciaal voor een bepaalde patiënten- of onderzoekspopulatie zijn ontworpen, of ze kunnen worden verzameld via zorgvuldige selectie en gebruik van beschikbare enquêtes.

Medische voorgeschiedenis

Bestaande vragenlijsten, zoals de Cornell Medical Index, kunnen een hulpmiddel zijn bij de diagnostische beoordeling van neurotoxische syndromen. Er kan ook een vragenlijst voor lichamelijke symptomen worden samengesteld voor specifieke doelsymptomen, met gespecialiseerde vragen die betrekking hebben op veel voorkomende neurotoxische klachten, bv. duizeligheid, hoofdpijn, incoördinatie, paresthesieën. Elke vroegere of huidige medische aandoening die de neuropsychologische prestaties kan verstoren, vereist speciaal onderzoek, [067] Deze aandoeningen omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

1. Pathologie van het centrale zenuwstelsel, b.v. hoofdletsel, hoge koorts, toevalstoornis, perioden van bewusteloos-

heid; ziekten die het zenuwstelsel kunnen aantasten, o.a. lupus erythematosus, syfilis, AIDS of ARC, diabetes, enz., erfelijke degeneratieve ziekte.

2. Pathologie van het perifere zenuwstelsel (PNS), bv. perifere neuropathieën, diabetes, carpaal tunnel syndroom, PNS verwonding, chronische pijn.
3. Niet-neurologische medische problemen die het neuropsychologisch functioneren kunnen beïnvloeden: artritis, leverziekte, infectieuze of stofwisselingsstoornis, orthopedisch/spierletsel in het bovenlichaam dat motorische stoornissen veroorzaakt.
4. Drugs en medicijnen: alcohol, drugsmisbruik, cafeïne inname, voorgeschreven medicijnen met neuropsychologische effecten (bv. benzodiazepinen).
5. Psychologische/psychiatrische problemen (zie Psychologische voorgeschiedenis)
6. Andere factoren: recente slaapgeschiedenis, voedingstoestand (b.v. diëten, recent ongewoon gewichtsverlies of -toename).

Beroepsgeschiedenis

Voor blootstellingen aan het werk moet men vragen stellen over frequentie, duur en interval tussen blootstellingen, en het verband tussen deze variabelen en symptomen. Een gedetailleerde taakomschrijving is om twee redenen essentieel. Ten eerste zal een taakanalyse de aard van het contact van de patiënt met neurotoxische stoffen verduidelijken en de onderzoeker helpen bij het beoordelen van de ernst van de symptomen. Ten tweede kan een gedetailleerde geschiedenis van huidige en vroegere taakverantwoordelijkheden vergeleken worden met neuropsychologische testresultaten om de

samenhang te beoordelen. Zo kunnen lichte visuospatiale moeilijkheden bij een "ingenieur" die blauwdrukken tekent en interpreteert anders gezien worden dan diezelfde moeilijkheden bij een "ingenieur" wiens werk het is de fabrieksvloer te vegen. Een lijst van beroepssymptomen, -ziekten en -blessures moet ook worden opgenomen, hetzij in de context van een vragenlijst over het werk, hetzij in een andere medische checklist. Bovendien zijn de tevredenheid met de werkomgeving, de relaties met collega's, en de mate van werkstress belangrijke onderzoeksgebieden om de invloed van psychosociale stressoren op het ontstaan van symptomen vast te stellen.

Psychologische voorgeschiedenis

Omdat veel neurotoxische symptomen op zichzelf niet-specifiek zijn (b.v. hoofdpijn, depressie, vergeetachtigheid), zal een psychologische anamnese de clinicus in staat stellen alternatieve verklaringen voor neurotoxische klachten te overwegen. Er zijn minstens zes mogelijke verbanden van psychologische symptomen met neurotoxische blootstelling:

1. De symptomen kunnen primaire gedrags-, cognitieve, of affectieve concomitanten zijn van structurele of neurochemische laesie. "Depressie" als gevolg van loodvergiftiging, of vertraagd, verward denken door blootstelling aan pesticiden zijn voorbeelden.
2. Symptomen kunnen reactief zijn op verhoogde stress als secundair gevolg van echte neurologische invaliditeit. [068] Bijvoorbeeld, als een architect blootgesteld wordt aan giftige stoffen die perifere neuropathie veroorzaken, kan de daaropvolgende depressie de psychologische reactie zijn op het verlies van fijne motorische controle en het

daaropvolgende onvermogen om beroepstaken uit te voeren. Evenzo kan iemand met door koolstofdissulfide veroorzaakte cerebrale vasculopathie catastrofaal reageren op waargenomen tekortkomingen in de cognitie. In beide gevallen kan een echte neurologische handicap samengaan met, of verergerd worden door, affectieve componenten.

3. Symptomen kunnen reactief zijn op de psychosociale stressoren van de blootstelling, eerder dan op een structurele of neurochemische afwijking. Zo kan iemand neuropsychologische symptomen krijgen na het werken in een fabriek die in strijd met de OSHA normen voor blootstelling aan giftige stoffen bleek te werken. Angst voor mogelijke blootstelling, baanverlies, niet-neurologische medische gevolgen van blootstelling (b.v. kanker), rechtszaken, en financiële tegenspoed kunnen "aangeleerde hulpeloosheid" en andere reactieve effecten veroorzaken. Deze reacties kunnen op hun beurt abnormaal neuropsychologisch testgedrag veroorzaken. De patiënt, familie, vrienden en collega's kunnen toxische blootstelling als veel bedreigender en bedreigender zien dan andere ziekten, wat het gebruik van medische diensten door de patiënt versterkt (Bolla, 1991). Kennis van de effecten van toxische blootstelling en angst voor verwondingen kunnen voorkomen bij arbeiders, ongeacht geletterdheid of formele scholing (Vaughan, 1993).
4. De symptomen kunnen geen verband houden met moeilijkheden die vóór de toxische blootstelling bestonden, of met stress die toevallig met de toxische blootstelling optreedt, b.v. voortzetting van pre morbide alcoholisme of persoonlijkheidsstoornis, overlijden van een ouder of echtgenoot.
5. Symptomen kunnen geconditioneerd zijn, en bij een sub-

set van patiënten gehoorzamen aan de **wetten van Pavlov-viaanse conditionering**. Bolla (1991) beschrijft een paradigma waarin het individu wordt blootgesteld aan een sterke geur van een giftige stof, die aanvankelijk als ongeconditioneerde prikkel werkt voor verschillende symptomen. De geur alleen dient als ongeconditioneerde prikkel, en lokt gelijksoortige symptomen uit. Generalisatie van de reactie op gelijksoortige geuren kan optreden en de symptomen kunnen na beëindiging van de blootstelling zelfs in ernst toenemen als gevolg van generalisatie.

6. Symptomen kunnen malingerig zijn. Vooral personen die een rechtszaak aanspannen, kunnen een aanzienlijke vergoeding krijgen als functie van de geclaimde schade (neuropsychologisch en anderszins). Het uitsluiten van de mogelijkheid van vrijwillige symptoomproductie met een dergelijk doel is of zou gewoon deel moeten uitmaken (zij het betreuwenswaardig) van het klinische uitsluitingsproces voor alle neuropsychologische evaluaties.

Behalve discrete symptoomlijsten kunnen psychologische vragenlijsten de volgende items bevatten:

1. Sociale, echtelijke, interpersoonlijke aanpassing (aanpassing thuis en op het werk).
2. Huidige symptomen en psychosociale stressoren, bv. de Symptom Checklist-90 Revised (SCL-90-R), "Personal Problems Checklist" (bv. Schinka, 1984), en/of een gebeurtenisseninventaris (bv. Holmes & Rahe, 1967).
3. Psychologische voorgeschiedenis: vroegere of huidige geschiedenis van psychische behandeling, diagnoses; geschiedenis van ziekenhuisopname en medicatie; geschiedenis van emotioneel functioneren en psychologische symptomatologie.

4. Huidige gedrags- en emotionele aanpassingen/stressoren. [069] Representatieve vragen kunnen vragen zijn over factoren die de neuropsychologische testprestaties kunnen verstoren (b.v. alcohol, middelenmisbruik, roken, slaap, gemoedstoestand, interpersoonlijke aanpassing).
5. Persoonlijkheids- en affectinventarisaties: vragenlijsten die persoonlijkheidskenmerken en de huidige emotionele toestand in kaart brengen. Voorbeelden van de eerste zijn de Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI-2) of de Personality Assessment Inventory (PAI). Gangbare inventarissen van huidig affect zijn de Beck Depression Inventory (BDI), het Profile of Mood States (POMS), en de Multiple Affect Adjective Checklist (MAACL). Deze worden verderop in het hoofdstuk uitvoeriger besproken.

Informatie over de psychologische vragenlijst kan van familie of collateralen worden verkregen als de patiënt als een onzekere of onnauwkeurige geschiedschrijver wordt beschouwd.

Andere Factoren

Een volledige persoonlijke geschiedenis zal soms relevante informatie opleveren die geen verband houdt met werk, sociale aanpassing, of psychosociale factoren. Bepaalde hobby's kunnen bijvoorbeeld chronische blootstelling aan neurotoxische stoffen inhouden, b.v. lood bij het maken van glas-in-lood, soldeer in de elektronica-bouw, lijm op basis van tolueen of n-hexaan in de plastic modelbouw. Bepaalde recreatieve bezigheden (b.v. boksen, voetbal) zijn in verband gebracht met verwondingen aan het gesloten hoofd en diffuse neuropsychologische stoornissen.

SAMENSTELLING VAN NEUROPSYCHOLOGISCHE TOXICOLOGISCHE TESTBATTERIJ

Hänninen (1982) stelde, verwijzend naar de constructie van neuropsychologische toxicologie-batterijen, dat "niet alle neuropsychologische beoordelingsmethoden goede onderzoeksinstrumenten zijn" (p. 123). Zo variëren ook de neuropsychologische instrumenten in hun klinisch nut voor toxiciteitsdiagnoses. Baker, Feldman, White, Harley, *et al.* (1983) stellen de volgende criteria voor bij de keuze van een neuro-gedragsmatige toxicologische batterij. De evaluatie moet volledig zijn; ze moet aan de omstandigheden in het veld kunnen worden aangepast; ze moet vrij zijn van, of ten minste in staat zijn tot het wegfactoriseren van, invloeden van buitenaf (b.v. leeftijd en persoonlijke gewoonten); en de resultaten moeten reproduceerbaar zijn. Anger en Cassitto (1993) bevelen testbatterijen aan gebruik te maken van zowel het vermogen van een menselijke tester om medewerking te ontlokken en subtiele antwoordfactoren op te sporen, als ook van de nauwkeurigheid van precisiemeting met computermethoden. Ze stellen voor dat het categoriseren van een batterij als menselijk versus computergestuurd kunstmatig en beperkend is en dat zowel geavanceerde technologie als menselijk oordeel wenselijke kenmerken van neurotoxiciteitstesten zijn.

Hieraan kunnen verschillende aanvullende criteria worden toegevoegd. Ten eerste moet de batterij psychometrisch ver-

antwoord zijn en experimenteel gevalideerd, indien mogelijk, bij groepen patiënten met neurotoxine-gerelateerde aandoeningen. Ten tweede moet een testbatterij, met behoud van de uitgebreidheid, ook de nadruk leggen op gebieden van neuropsychologisch functioneren waarvan bekend is dat ze gecorreleerd zijn met subklinische veranderingen in neuropsychologisch functioneren. [070] Enkele van de factoren die gewoonlijk stoornissen vertonen zijn reactietijd/motorische reactie, fijne motorische coördinatie, cognitieve efficiëntie, volgehouden aandacht, en affect.

Tenslotte moet gehoopt worden dat de vooruitgang in de kwantificering en precisie van neuropsychologische toxicologie-batterijen gelijke tred zal houden met een soortgelijke vooruitgang in het theoretisch inzicht en het wetenschappelijk vocabulaire dat beschikbaar is om de syndromen te beschrijven. Letz en Singer (1985) menen dat de verantwoordelijkheden van de specifieke gemeenschap moeten bestaan uit:

1. Een gezamenlijk overeengekomen categorisering van neuropsychologische functies, een overeengekomen koppeling van specifieke tests aan die functies, en een standaardwoordenschat voor het bespreken van die functies en tests moeten worden vastgesteld.
2. Er moeten strikte diagnostische criteria voor klinische syndromen en specifieke definities voor subklinische effecten in verband met blootstelling aan neurotoxische stoffen worden vastgesteld.

Epidemiologische versus Klinische Batterijen

Er moet ook een onderscheid gemaakt worden tussen neuropsychologische tests die voor epidemiologisch onderzoek ontwikkeld zijn en die welke voor individuele klinische beoordeling ontworpen zijn. Aanvankelijk waren epidemiologische batterijen samengesteld uit de "beste tests die op dat moment voorhanden waren," meestal traditioneel papier-en-potlood materiaal (Hanninen, 1991, p. 40). Meer recent zijn computergestuurde batterijen een "integraal deel van de neurotoxicologische beoordeling" geworden (Letz, 1993, p. 124), met name het Neurobehavioral Evaluation System-2 (NES-2) (Baker & Letz, 1986).

Er is geen scherpe lijn die epidemiologische van klinische beoordelingsbatterijen scheidt; er is een aanzienlijke overlapping in de beoordeelde functionele domeinen. Nieuwere batterijen die ontwikkeld zijn voor grootschalige evaluatie van de bevolking hebben echter de luxe gehad van wat Helena Hanninen een "progressieve" aanpak noemt; ze gebruiken nieuwere, mogelijk meer sensitieve metingen, of verwerken bijgewerkte theorieën over het verband tussen neurotoxische blootstelling en neuropathologie. Het risico is natuurlijk dat verlies van vergelijkbaarheid met vroegere tests van bekende klinische geldigheid de vraag open laat of een blootstelling "geen gedragseffect had of dat de veelbelovende methoden inderdaad niet gevoelig genoeg waren om ze aan te tonen" (p. 47). Epidemiologische batterijen zijn gewoonlijk niet nuttig in een individuele klinische context waar gegevens van een enkel individu geïnterpreteerd moeten worden, omdat epidemiologische batterijen per definitie groepsverschillen beoordelen. Het ontbreken van meer "kli-

nische" normen om een of andere index te geven van het niveau van de beperking, het resultaat, de invaliditeit, of de revalidatiemogelijkheden is een bekende en frustrerende beperking van verscheidene veelbelovende epidemiologische batterijen.

Het gebruik van tests in groepsstudies veroorlooft de epidemiologische onderzoeker enkele luxe die klinici zich niet kunnen veroorloven. De betrouwbaarheden van tests kunnen in epidemiologisch onderzoek minder streng zijn, bv. een betrouwbaarheid van 0.80 wordt in groepsonderzoek aanvaardbaar geacht, maar wanneer klinische beslissingen nodig zijn, zijn betrouwbaarheden van minstens 0.90 gebruikelijker (Arcia & Otto, 1992). [071] De ontwikkeling van groepsnormen is minder belangrijk bij gematchte controle ontwerpen, waar vergelijkingen van groepsgegevens de plaats innemen van vergelijkingen van populatienormen. Wanneer het eerder om "statistisch" verschil dan om klinische stoornissen gaat, is er minder noodzaak om nauwkeurige afkapprocriteria voor klinische besluitvorming te ontwikkelen.

Klinische neuropsychologische beoordeling van neurotoxische blootstelling

Er kunnen twee algemene aanbevelingen gedaan worden over klinisch neuropsychologisch toxicologisch testen. Ten eerste is "blind" testen ongeschikt voor klinische beoordeling van neurotoxiciteit. Hoewel goed opgezette onderzoeksprojecten kunnen rechtvaardigen dat de neuropsychologische

loog geïsoleerd wordt van informatie die niet tijdens de eigenlijke testsessie verzameld wordt, is blind testen bijna nooit geschikt in een klinische context.

Patiënten met neurotoxische blootstelling moeten hun evaluaties laten interpreteren binnen de grotere context van alle beschikbare medische, demografische, educatieve, psychologische en sociologische gegevens die het mogelijk is te verzamelen. Gegevens uit een periode vóór de blootstelling van de patiënt aan neurotoxische stoffen vormen een aanbevolen context om het huidige functioneren van de patiënt te begrijpen. Ontwikkelingsgeschiedenis, schooldossiers, personeelsdossiers van vóór de morbiditeit met details over werkprestaties en intermenselijke aanpassing zijn maar enkele van de gegevens die van belang kunnen blijken voor de interpretatie van het huidige klinische gedrag van de patiënt.

Ten tweede moeten neuropsychologische toxicologie-batterijen zoveel mogelijk proberen een uitgebreide reeks cognitieve, affectieve en neuro-gedragsfuncties te bemonsteren. Een al te enge aanpak die de testkeuze beperkt tot een of twee "gevoelige" maten doet de patiënt vanuit diagnostisch oogpunt geen recht; elke patiënt moet benaderd worden met de mogelijkheid dat alternatieve, "uitsluitende" diagnoses nodig kunnen zijn. Het niet toedienen van een uitgebreide batterij zal de geldigheid van het neuropsychologisch onderzoek beperken door de gegevens te beperken op grond waarvan de neuropsycholoog een diagnostisch oordeel kan vellen.

Structuur en inhoud van de test

Hänninen (1982), die het gebruik van testbatterijen in de neuropsychologische toxicologie bespreekt, suggereert dat de voor dit doel geconstrueerde Europese batterijen een gelijksoortige structuur hebben; ze testen *allemaal intellectuele functies, geheugen, perceptueel-motorische snelheid en nauwkeurigheid, en psychomotorische vermogens* (p. 124). Ze merkt uit deze categorieën verscheidene tests op die consequent gevoelig voor neurotoxiciteit blijken te zijn. Deze omvatten: de Benton Visual Retention Test, verschillende tests van perceptuele snelheid en nauwkeurigheid (b.v. WAI-S-R Digit Symbol Test), en de Santa Ana Dexterity Test, een pegboard taak die lijkt op de Minnesota Rate of Manual Dexterity Test. Cassitto (1983) gaf een uitgebreide lijst van functies die in neuropsychologische toxicologische studies getest moeten worden. Deze omvatten: waakzaamheid, gerichte aandacht, visuele en auditieve scherpzinnigheid, oriëntatie in tijd en ruimte, motoriek, oog-hand coördinatie, geheugen, verbale vaardigheden, perceptueel vermogen, en abstract redeneren (p. 30). Summerfield (1983) suggereert bovendien dat *reactietijdstaken* [072] onder tijdsdruk of onder getemporiseerde prestatiecriteria gevoeliger kunnen zijn dan niet-getemporiseerde taken. Hij pleit ook voor het gebruik van parallelle verwerkingstaken of verdeelde aandachtstaken die de neuropsychologische functies van de proefpersoon onder verhoogde taakeisen stellen, waardoor de kans toeneemt dat subklinische stoornissen dergelijke complexe verwerking verstoren en de prestaties verslechteren.

Onderzoek van Morrow, Robin, Hodgson, en Kamis (1992) wijst erop dat het gebruik van een *continue prestatietest* (b.v. een computerscherm scannen en reageren op een ontsleuteld beeld van het getal "9") bijzonder gevoelig kan zijn voor neurotoxische oplosmiddel-gerelateerde effecten. Met behulp van een signaal detectie paradigma vonden ze dat *d'* (*d prime*) toenam gedurende opeenvolgende blokken van proeven bij controle proefpersonen, maar afnam bij blootgestelde patiënten. Het vermogen om doelen correct te onderscheiden van niet-doelen nam dus af bij blootgestelde proefpersonen, terwijl de nauwkeurigheid toenam bij normale controles. Zo'n uitgebreid CPT paradigma kan bijzonder nuttig zijn bij de beoordeling van neurotoxinen die de hersenen met beperkte neurochemische reserves achterlaten. Aanvankelijk is het gedrag adequaat, maar naarmate de reserves uitgeput raken of niet hersteld worden, verslechtert het gedrag - een effect dat tegengesteld is aan dat van gezonde personen, die juist facilitatie kunnen vertonen bij voortdurende prestaties.

Mergler en collega's suggereren in verschillende studies het gebruik van *kleurwaarnemingstests* om de vroege effecten van neurotoxische blootstelling te beoordelen (Mergler, Huel, Bowler, Frenette, & Cone, 1991; Mergler, Bowler, & Cone, 1990; Mergler, Belanger, DeGrosbois, & Vachon, 1988; Mergler & Blain, 1987). Zo vonden ze bijvoorbeeld een verminderd gedesatureerd kleurenzien op het Lanthony 0-15 kleurenpaneel bij 17 van de 21 (81%) patiënten die zich in een arbeidsgezondheidskliniek meldden met blootstelling aan oplosmiddelen, Freon, of pesticiden (Mergler *et*

al., 1990). Type II verlies van kleurenvisie (gelijktijdig rood-groen en blauw-geel), dat "het vaakst het gevolg is van beschadiging van de oogzenuw" werd gevonden bij 52% van de patiënten met gediagnosticeerde cognitieve stoornissen (p. 671).

Bepaalde tests blijken niet gevoelig te zijn voor neurotoxische effecten. Woordenschattoetsen, "prestatie"-testen van leesniveau of kennis van op school geleerde feiten zijn typische voorbeelden. Deze kunnen klinisch gebruikt worden als "hold" tests, d.w.z. tests die "standhouden" of resistent zijn tegen subklinische neurotoxische effecten. Beide soorten tests kunnen nuttig opgenomen worden in een neuropsychologische toxicologische batterij. Gesimuleerde "hold" tests kunnen ook gebruikt worden als een ruwe schatting van pre morbide vermogens om een vergelijking mogelijk te maken met tests die gevoeliger zijn voor het huidige functioneren.

Klinische testbenaderingen

Neuropsychologen hebben de neiging reeds vertrouwde strategieën van klinische neuropsychologische evaluatie toe te passen op het onderzoek van neurotoxiciteit. Deze kunnen al of niet geschikt zijn voor de evaluatie van patiënten met neurotoxische blootstelling. Zo onderschrijft Christensen (1984) het gebruik van Luria's methoden, hoewel het meeste onderzoek tot nu toe Luriaanse methoden ongevoelig vindt voor neurotoxische blootstelling. Lezak (1984) pleit voor een aanpak die op de effecten van specifieke stof-

fen is afgestemd, en stelt dat "verschillende soorten aandoe-ningen verschillende gedragsuitingen hebben en daarom om verschillende beoordelingsprogramma's vragen" (p. 28). Deze aanpak is waarschijnlijk een "ideaal" dat niet spoedig gerealiseerd zal worden; er zijn tot nu toe weinig [073] differentiële diagnostiseerbare neurotoxische syndromen aan het licht gekomen die unieke neuropsychologische batterijen nodig zouden hebben. Bergman (1984) geeft de voorkeur aan de gestandaardiseerde Halstead-Reitan neuropsychologische batterij, een aanpak die veel toedieningstijd vergt, en weinig directe beoordelingen van het geheugen heeft.

Neuropsychologische testmethodes kunnen losjes gegroepeerd worden in "vaste" batterijen tegenover "flexibele" benaderingen. Elk heeft zijn voor- en nadelen. Vaste batterijen met een vast omschreven reeks tests zijn voordelig voor onderzoekers omdat ze een gemakkelijke replicatie van testcondities en -materiaal mogelijk maken, en daardoor pogingen tot validatie aanmoedigen. Anderzijds is het mogelijk dat vaste batterijen niet voldoende de soorten functies be-monsteren waarvan bekend is dat ze bij bepaalde neurotoxische stoffen gestoord worden. Bijvoorbeeld, het ontbreken van verbale geheugen- en leertaken op de Halstead-Reitan zou die batterij minder geschikt maken voor het beoordelen van stoffen met gedocumenteerde effecten op die functies, b.v. benzodiazepinen of bètablokkers.

Flexibele benaderingen

Flexibele of "proces"-benaderingen die onderzoekprocedu-

res en -materiaal afstemmen op individuele stoffen kunnen bepaalde neuropsychologische functies meer benadrukken dan andere, en zo onder bepaalde omstandigheden een meer "diepgaande" analyse van bepaalde stoornissen opleveren. Anderzijds kan een al te soepele aanpak de nadruk leggen op een "diepgaande" analyse ten koste van een volledig overzicht van de neuropsychologische functies. Het niet testen op een volledige reeks neuropsychologische functies kan het onderzoek naar effecten beperken tot wat al bekend is, en kan resulteren in een onvolledig neuropsychologisch profiel. Bovendien kunnen, wanneer flexibele benaderingen te "flexibel" worden, d.w.z. wanneer ze gebruik maken van niet gevalideerde procedures, onmiddellijke klinische conclusies en toekomstige validering van onderzoek in het gedrang komen.

Een internationaal overeengekomen neuropsychologische batterij voor neurotoxisch onderzoek zou het mogelijk kunnen maken enorme hoeveelheden gegevens uit alle delen van de wereld te verzamelen en te vergelijken. Anderzijds zijn flexibele "kern"-batterijen onderhevig aan de beperkingen van zowel vaste als flexibele strategieën; als ze eenmaal ontworpen zijn, kan het gebeuren dat ze er niet in slagen algemeen toepasbaar te zijn op het scala van stoffen waarvoor ze later gevraagd kunnen worden. Een "verplichte" batterij zou ook creatief onderzoek dat afwijkt van de afgesproken aanpak kunnen verstikken. Tenslotte, als een kernbatterij niet ontworpen is voor uitgebreide beoordeling, kan ze de beperkingen van al te flexibele benaderingen delen.

Voorbeelden van neuropsychologisch testmateriaal uit vaste batterij en flexibele batterij benaderingen zijn:

Standaardbatterijen

Twée standaardbatterijen hebben internationaal gebruik verworven in de neuropsychologie: de Halstead-Reitan Batterij (HRB) en de Luria-Nebraska Neuropsychologische Batterij (LNNB). De Halstead-Reitan is misschien wel de meest gebruikte standaard neuropsychologische batterij (Bigler, 1984). [074] Ze is samengesteld uit tests die in 1947 door Ward Halstead verzameld en ingevoerd werden, en verder ontwikkeld werden door zijn afgestudeerde student, Ralph Reitan, die de batterij standaardiseerde, sommige tests elimineerde en andere toevoegde. De huidige HRB omvat de volgende subtests: Vinger Oscillatie Test (Vingertikken), Tactuele Prestatie Test, Categorietest, Seashore Rhythm Test, Spraakgeluiden Perceptie Test, Laterale Dominantie Test, Gripkracht (Dynamometer), Trail-Making Tests A & B, Afasie Screening Test (Reitan-Indiana), en het Reitan Kløve Zintuiglijk-Perceptueel Onderzoek. Een van de Wechsler Intelligentieschalen wordt gewoonlijk opgenomen als onderdeel van de HRB, oorspronkelijk de Wechsler-Bellevue, en tegenwoordig de Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R). Een versie van de Minnesota Multiphasic Personality Inventory wordt ook vaak opgenomen.

Verhoudingsgewijs weinig neurotoxicologische studies hebben de volledige HRB gebruikt, waarschijnlijk vanwege de tijd die met toediening en scoren gemoeid is (meer dan 6 uur). Veel onderzoekers hebben delen van de batterij ge-

bruikt bij neurotoxicologisch onderzoek, het vaakst Vinger-tikken en Sporen, samen met de Wechsler deeltoetsen Blok-ontwerp en Digit Symbool en Digit Span.

De LNNB werd ontwikkeld door Golden, Hammeke, en Purisch (1980) als een standaardisatie van de methoden van de Russische psycholoog Aleksandr Luria. De auteurs gebruikten test-items die door Christensen (1975) opgesomd waren, voegden er hun eigen procedures aan toe, en construeerden 11 klinische schalen, die aanvankelijk Motorisch, Ritme, Tactiel, Visueel, Receptieve taal, Expressieve taal, Schrijven, Lezen, Rekenen, Geheugen, en Intelligentie heetten. De LNNB heeft een enigszins controversieel begin gekend; recente studies hebben echter aangetoond dat de LNNB statistisch gelijkwaardig is in diagnostische nauwkeurigheid aan de HRB (Golden et al., 1981). Hoewel Luria's methoden (en bij gevolgtrekking de LNNB) gesuggereerd zijn nuttig te zijn in neurotoxicologisch onderzoek (Christensen, 1975), is er weinig onderzoek met de LNNB bij patiënten met neurotoxische blootstelling.

Het gebruik van de LNNB voor de evaluatie van neurotoxische syndromen kan om verschillende redenen problematisch zijn. Een belangrijke tekortkoming van de batterij is het ontbreken van complexe, meervoudige taken, dezelfde soorten taken die het vaakst gestoord blijken te zijn bij patiënten met neurotoxische blootstelling. Deze beperking is een uitvloeisel van Luria's oorspronkelijke testfilosofie, die de nadruk legde op de analyse van samenstellende vermogens met systematische variatie van eenvoudige taken.

Complexe taken werden niet gegeven omdat de tekortkomingen ervan niet gemakkelijk aan specifieke deelvermogens konden worden toegeschreven (Purisch & Sbordone, 1986). Een tweede beperking van de LNNB is het betrekkelijk beperkte onderzoek van het geheugen, dat vaak gestoord is bij aan neurotoxine blootgestelde patiënten. Gezien deze beperkingen is het niet verwonderlijk dat de LNNB relatief ongevoelig is voor sommige soorten alcoholstoornissen, het enige belangrijke neurotoxine dat met deze batterij onderzocht is. Gebruik van de LNNB bij het opsporen van vroege subklinische effecten van andere neurotoxinen lijkt op dit moment niet gerechtvaardigd.

Flexibele Batterijen

De meeste onderzoeken naar neuropsychologische toxicologie hebben "flexibele" batterijen gebruikt. Deze batterijen zijn, net als de WHO/NIOSH kernbatterij, [075] meestal samengesteld uit een reeks bestaande neuropsychologische tests waarvan het diagnostisch nut en de geldigheid reeds zijn aangetoond. Zo volgt de flexibele batterij de aanbeveling van Walsh (1978) dat "alles in het werk gesteld moet worden om de variantie die veroorzaakt wordt door ongestandaardiseerde en subjectieve toedienings- en scoringsmethoden te verminderen door vast te houden aan gestandaardiseerde instructies, manieren van presenteren en presentatie-opdrachten" (p. 301). Standaardisatie komt de onderzoeksgemeenschap ten goede doordat ze een gemakkelijke replicatie van onderzoeksresultaten mogelijk maakt. Gebruik van bestaande tests bespaart onderzoekstijd die anders besteed zou worden aan testconstructie en -validatie. Het

stelt onderzoekers in staat de focus van de batterij af te stemmen op het onderzoeken van de specifieke neurotoxische effecten van een stof.

Er zijn een hele reeks neurotoxiciteitsbatterijen ontwikkeld. In het algemeen kunnen de batterijen conceptueel verdeeld worden in die welke als epidemiologisch onderzoeksinstrument gebruikt worden, en die welke klinische besluitvorming op individueel niveau mogelijk maken. Sommige proberen een uitgebreid overzicht van de functies te geven, andere zijn zeer minimale "screening" metingen. De hieronder besproken flexibele batterijen neuropsychologische tests zijn momenteel in gebruik om neurotoxische symptomatologie op te sporen.

Microcomputer-gebaseerd Neuropsychologische Batterijen

Voordelen. Geautomatiseerde neuropsychologische batterijen, ontworpen voor personal computers, hebben verschillende voordelen voor neurotoxische beoordeling. Ze zijn gemakkelijk naar een testplaats te vervoeren, zijn ongevoelig voor repeterende, gestandaardiseerde toedieningscriteria, en kunnen gelijktijdig testgegevens toedienen, scoren, en statistisch analyseren. Ze overtreffen menselijke beheerders in efficiëntie en consistentie van toediening (Anger & Cassitto, 1993). Deze voordelen maken ze bijzonder nuttig in groot-schalige epidemiologische en laboratoriumstudies. Computergestuurde testbatterijen maken de beoordeling mogelijk van complexe cognitieve paradigma's die tot nu toe tot het

laboratorium beperkt waren, zoals Sternberg geheugentaken en signaaldetectie paradigma's. Andere voordelen die in nieuwere batterijen nog maar net aan bod beginnen te komen zijn een betere vergelijkbaarheid tussen tests, hogere test-hertest betrouwbaarheden als gevolg van een betere controle van stimuli, vernieuwende manieren van testen (spraakherkenning, aanraakpanelen, eye-tracking systemen) die het testen van gehandicapte patiënten mogelijk maken, minder fouten bij de gegevensoverdracht, en het gebruik van tests met een hogere motiverende waarde (Kennedy, Wilkes, Dunlap, & Kuntz, 1987).

Nadelen. Gecomputeriseerde examens brengen ook een aantal problemen met zich mee, die elders uitvoeriger besproken worden (zie Hartman, 1986a,b; Matazzo, 1985). Hieronder volgt een korte opsomming van deze moeilijkheden.

1. Voor sommige computerbatterijen zijn misschien geen klinische normen beschikbaar, waardoor het gebruik van deze computertests voorbarig is voor individueel klinisch onderzoek naar neurotoxische blootstelling.
2. Klinische evaluaties vereisen een breder scala van neuropsychologische functies dan nu in computerbatterijen beschikbaar zijn (Letz, 1990, p. 198). [076] Bijvoorbeeld, motorische testen, expressieve taaltesten, beoordelingen van 3-D praxis, en evaluaties voor astereognosis kunnen niet effectief op de huidige computers uitgevoerd worden.
3. Het gebruik van computer-batterijen is bedrieglijk gemakkelijk, omdat veel van de batterijen in wezen zelf te gebruiken zijn en daardoor professionele toediening, observatie van de patiënt, of interpretatie omzeilen. Dit kan on-

eigenlijk gebruik of interpretatie van door de computer verkregen gegevens in de hand werken, b.v. gebruik door ongetraind personeel, gebruik door het management om werknemers aan te nemen of te ontslaan, "drug screenings", of zelfs massale tests met als enig doel inkomsten te genereren voor de tester.

4. Gecomputeriseerde testresultaten nemen niet de plaats in van een individuele professionele evaluatie van klinisch gedrag; massale testparadigma's kunnen verschillen in het gedrag van de proefpersoon verdoezelen die het testen kunnen beïnvloeden, b.v. vermoeidheid, computerangst, malingering. Testgegevens zijn niet zinvol zonder een waargenomen context van test-neem-gedrag (Matarazzo, 1985). De medewerking, het affect en het gedrag van de proefpersoon moeten onafhankelijk door de clinicus geobserveerd worden.
5. In het algemeen zijn computergestuurde tests niet gelijkwaardig aan gegevens die verkregen worden of interpretaties die gemaakt worden binnen een klinische beoordeling. Dit laatste vereist een geïntegreerde evaluatie uit een veel ruimer domein van professioneel verkregen informatie en klinische gegevens (Tallent, 1987).
6. Een deel van de bevolking wordt geacht fobisch of op zijn minst angstig te zijn voor gecomputeriseerde methoden. De mogelijkheid van "computer-fobie" moet aan de orde komen en uitgesloten worden. Bovendien kan slecht ontworpen software angst en frustratie verergeren, zelfs bij computer-geletterde populaties. Inefficiënte prestaties op dergelijke software kunnen eerder het gevolg zijn van computer-gerelateerde factoren dan van neurotoxische stoornissen.

Niettemin kunnen microcomputer-batterijen, mits goed gevalideerd en met inachtneming van de relevante ethische en methodologische bezwaren, de wetenschap van het meten van corticale functie sterk vooruit helpen. Met voldoende observatie van de patiënten en validatie van de testen kunnen dergelijke batterijen een krachtige aanvulling zijn op het arsenaal van de neuropsycholoog.

Er zijn momenteel verschillende batterijen in ontwikkeling of gevalideerd die speciaal ontworpen zijn voor de neuropsychologische beoordeling van milieu- of beroepsblootstelling aan neurotoxische stoffen. Hiervan lijkt alleen het Neurobehavioral Evaluation System (NES) op dit moment op vrij grote schaal in gebruik te zijn met uitgebreide internationale steun. Andere batterijen worden minder breed gesteund en/of zijn gebaseerd op verouderde computersystemen (b.v. Apple II), en zullen als zodanig wellicht niet bruikbaar blijken of nog geproduceerd worden. De diversiteit van dit aanbod wijst wel op de mogelijkheden voor creatieve toepassing van computermethoden in de neurotoxicologie.

Intelligentietests

De herziene Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-R) is momenteel de meest gebruikte maat voor "IQ" in de Verenigde Staten. [077] Volledige IQ scores berekend uit de Wechsler schalen of andere maten zijn niet bijzonder gevoelig gebleken voor neurotoxische blootstellingseffecten. Toch kan het gebruik van de WAIS-R of een geldig screening equivalent (bv. K-BIT) belangrijk zijn voor neurotoxicolo-

gisch onderzoek om tenminste twee redenen. Ten eerste correleert IQ met veel neuropsychologische functies; de noodzaak om te controleren voor IQ is steeds duidelijker geworden voor onderzoekers die geldige uitspraken willen doen over neurotoxische effecten, ongeacht de pre morbide capaciteiten (bv. Gade, Mortensen, Udesen, & Bruhn, 1985). Ten tweede, hoewel de totale IQ schattingen van de WAIS-R niet diagnostisch zijn voor neurotoxiciteit, lijken verscheidene subtests gevoelig te zijn voor, en zijn ze vrij vaak gebruikt om te testen op subklinische toxische blootstellingseffecten. Deze tests zijn Digit Symbol, Block Design, Similarities, en Digit Span.

NEUROPSYCHOLOGISCHE TOXICOLOGISCHE TESTBATTERIJEN DIE

Neurobehaviorale Kern Test Batterij (NCTB)

Vanaf 1983 probeerden de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en het National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) een compromis te vinden tussen vaste en flexibele batterijen met hun pleidooi voor een zogenaamde "kern"-batterij benadering van epidemiologisch onderzoek. Het concept van een kernbatterij is bijna identiek aan de aanpak die onderschreven werd door de neuropsycholoog Arthur Benton, die aanbeval een kleine groep tests te selecteren als algemene screeningsmaatstaf en als mogelijke opmaat voor meer gedetailleerde tests als de screening positief uitvalt.

De kernbatterij van de WHO was bovendien bedoeld om een snel toe te passen cultuur-eerlijke set tests te bieden voor internationale gegevensverzameling. Bij het samenstellen van een reeks met deze doelstellingen kozen de ontwikkelaars van de WHO er voor het grootste deel voor om het bij eenvoudige, gemakkelijk af te nemen papier-en-potlood-tests te houden. Twee van de tests (reactietijd en Santa Ana pegboard) zijn echter dure uitzonderingen op die regel.

Het streven van de NCTB naar internationale verspreiding en gebruik is vrij succesvol geweest, met studies in de Volksrepubliek China en normen verzameld voor populaties in Hongarije, Polen, Oostenrijk, Italië, Frankrijk, en Zuid-Afrika (Liang, Chen, Sun, Fang, & Yu, 1990; Cassitto, Camerino, Hänninen, & Anger, 1990; Dudek & Bazleywicz-Walczak, 1993; Nell, Myers, Colvin, & Rees, 1993). Gegevens van meer dan 2300 niet-blootgestelde controlepersonen zijn binnengekomen uit tien Europese landen, Noord- en Midden-Amerika, en Azië, in vijf leeftijdsgroepen tussen 16 en 65 jaar (Anger *et al.*, 1993).

De batterij omvat de in **tabel 2.2** genoemde tests (Baker & Letz, 1986). Factoranalyse uitgevoerd door Hooisma, Emmen, Kulig, Muijser, en Poortvliet (1990) toonde een vijf-factor oplossing voor de NeTB, waaronder perceptuele snelheid, onmiddellijk geheugen, reactietijd, motorische snelheid en coördinatie, en leren en geheugen. Tot nu toe zijn de internationale prestaties het meest consistent over de populaties heen op Eenvoudige Reactietijd en de Benton Visuele Retentie Test (met gegevens uit Nicaragua als uitzondering).

Santa Ana, Digit Symbol, Digit Span, en Aiming hebben meer wisselende resultaten opgeleverd.

TABEL 2.2. De Neurogedragsmatige Kerntest Batterij van de WHO

Test	Functioneel domein
1. Richten (achtereenvolgend richten II)	Motorische standvastigheid
2. Eenvoudige reactietijd	Reactiesnelheid
3. Santa Ana Behendigheidstest	Fijne motorische coördinatie
4. Cijfersymbool Test	Perceptuele snelheid
5. Benton Visuele Retentie Test (herkenningsvorm)	Visuele waarneming/geheugen
6. Cijferreeksen	Auditieve aandacht/geheugen
7. Profiel van gemoedstoestanden	Momenteel ervaren affect

[077] Er werden bijzondere problemen gevonden bij het toedienen van de batterij aan een ongeschoolde, grotendeels plattelands- en ongeletterde bevolking uit Nicaragua, die niet vertrouwd was met geometrische figuren of het vasthouden van een potlood, en waarvan de resultaten veel slechter waren dan die in andere landen. De resultaten wijzen erop dat er beperkingen zijn aan de universaliteit van de WHO-batterij en dat wellicht andere tests moeten worden gekozen voor landen met een ongeletterde of slecht opgeleide bevolking (Anger *et al.*, 1993).

Pittsburgh Occupational Exposures Test (POET) Batterij (Ryan, Morrow, Bramet, & Parkinson, 1987)

De POET batterij, een voorbeeld van een flexibele batterijbenadering waarbij bekend Amerikaans testmateriaal wordt gebruikt, is zowel voor klinisch als voor epidemiologisch onderzoek gebruikt. Ze omvat veel tests die gewoonlijk voor neurotoxiciteitsevaluaties gebruikt worden. Ryan *et al.* (1987) hebben de POET batterij genormeerd bij 182 mannen die in arbeidersberoepen werkzaam zijn. Gestratificeer-

de normen worden gepubliceerd voor vier leeftijdsgroepen, en factoranalyse van de batterij ondersteunt een vier-factor oplossing, waarbij associatief en vertraagd herinneren het grootste deel van de variantie uitmaken. De normen voor arbeiders maken dit een bijzonder waardevolle batterij, omdat ze genormeerd is op de bevolking die het meest waarschijnlijk geëvalueerd zal worden. Slechts 7% van de normpopulatie had echter minder dan 9 jaar onderwijs genoten, wat de interpretatie van de resultaten van laaggeschoolde arbeiders in het gedrang kan brengen. Tests in de POET zijn onder andere:

- WAIS-R Intelligentie Subtests: Informatie, Gelijkenissen, Cijferreeksen, Cijfer Symbool, Beeld Voltooiing, Blok Ontwerp
- Visuele reproductie en visueel geheugen: Onmiddellijk reproducteren, direct kopiëren en 30 minuten vertraagd oproepen van ontwerpkaarten van de Wechsler Memory Scale Form I.
- Verbaal Associatief Leren: Tien paren van niet verwante zelfstandige naamwoorden werden gelijktijdig gelezen en visueel gepresenteerd gedurende 2 seconden. Het eerste woord van elk paar was een geheugensteuntje. Vertraagde verbale herinnering van tien paren werd 30 minuten later beoordeeld met het eerste woord als terugvind aanwijzing.
- Symbool Cijfer Leren: Visuele presentatie van symbolen op Kodak Audioviewer gedurende 3 seconden. [079] Symbolen werden aan het eind van de lijst getoond om de cijfers terug te vinden. Reactie gevolgd door presentatie van symbool-cijferpaar gedurende 3 seconden. Vier test-

proeven. Dertig minuten uitgesteld terugroepen nadat alle vier de proeven voltooid waren.

- Incidenteel geheugen: Proefpersoon wordt gevraagd zich negen symbolen van de WAIS-R Digit Symbol Substitution Test onmiddellijk na de test te herinneren.
- Terugkerende woorden: Doorlopend herkenningssparadigma. Vijftig vierlettergrepige woorden werden afzonderlijk één, twee of drie keer gepresenteerd. De proefpersonen bepaalden of ze elk woord al eerder gezien hadden.
- Andere tests: Boston Ingebedde Figuren, Mentale Rotatie Test, Trail Making Test, Gegroefde Pegboard Test.

California Neuropsychological Screening-Revised (CNS-R) (Bowler, Mergler, Huel, Harrison, & Cone, 1991)

Net als de POET is de CNS-R gebruikt in verschillende klinische en epidemiologische onderzoeken, o.a. bij arbeiders in de micro-elektronica die blootgesteld werden aan oplosmiddelen, en bij arbeiders die blootgesteld werden aan ethyleenoxide. Evenals de POET is de CNS-R samengesteld uit neuropsychologische tests die in de Verenigde Staten algemeen gebruikt worden. De tests zijn:

Verbaal: WAIS-R Woordenschat.

Aandacht en concentratie: WAIS-R Digit Span, WMS-R Visual Memory Span, WMS-R Mental Control, Annuleren H

Visuospatiële en visuomotorische snelheid: WAIS-R Digit Symbol, Trail Making Test A, Cancellation H Test

Cognitieve flexibiliteit: Cijfer Spanwijdte Achterwaarts, Stroop Kleur/Woord Test, Spoor Maken Test B

Geheugen: WMS-R Verbale Geheugen Index, WMS-R Visuele Geheugen Index, WMSR Algemene Geheugen Index, WMS-R Aandacht/Concentratie Index, WMS-R Vertraagde Herinnerings Index, WMS-R Informatie en Oriëntatie, WMS-R Figuraal Geheugen, WAIS-R Digit Symbool Herinnering

Leren: WMS-R Verbaal Gekoppelde Associaties I, WMS-R Verbaal Gekoppelde Associaties II, WMS-R Visueel Gekoppelde Associaties I, WMS-R Visueel Gekoppelde Associaties II, WMS-R Logisch Geheugen II, WMS-R Visuele Reproductie II.

Psychomotorische en reactietijd snelheid en grijpkracht: Lafayette Reactietijd Test (eenvoudig en keuze), Vingertikken, Purdue Pegboard, Dynamometer

***Baker, Feldman, White, Harley, Dinse,
en Berkey (1983) Batterij***

Wechsler Geheugenschaal

WAIS subtests:

Woordenschat

Overeenkomsten

Blok Opzet [080]

Cijfersymbool (gewijzigd-4e rij uit het hoofd)

Continue prestatie test

Santa Ana Dexteriteitstest

Tik-tests (niet gespecificeerd)

Profiel van gemoedstoestanden

***London School of Hygiene Batterij (Cherry, Venables, &
Waldron, 1984)***

Volgens Anger en Cassitto (1993) is deze batterij in onbruik geraakt omdat de ontwikkelaars zich op andere activiteiten hebben toegelegd. Er is al verscheidene jaren geen onderzoek meer met deze batterij gedaan.

Trail-Making Tests

W AIS subtests:

Cijfersymbool en Blokjes Ontwerpen

Gegroefde Bordentest

Stippel Test

Visueel Zoeken Test

Buschke Selectieve Herinneringstest

Eenvoudige Reactietijd

NART (Nelson Adult Reading Test) index van premorbide functioneren

***Institute of Occupational Health Battery
(Hanninen & Lindstrom, 1979)***

WAIS subtests: Gelijkenissen, Plaatjes aanvullen,
Blokopzet: inclusief tijdscore voor de eerste
zeven keer en aantal foute reproducties na de
tijdslimiet, Cijfersymbool

Wechsler Memory Scale subtests:

Digit Span (voorwaartse, achterwaartse, en totaalscores)

Logisch Geheugen

Visuele reproductie

Geassocieerd Leren

Gemodificeerde Vingertiktoets (Duimtikken)

Santa Ana Dexteriteitstest

Mira Test
Symmetrie Teken Test
Rorschach Inktvlek Test
Eysenck Persoonlijkheids Inventarisatie

***Tuttle, Wood, en Grether (1976) Batterij
(Epidemiologisch)***

Reactietijd: Eenvoudig, Keuze
Santa Ana Behendigheidstest
Kritische Flikker Fusie
Neisser Brief Zoeken [081]
WAIS subtests: Cijferreeksen, Cijfersymbool
Gevoel Toon Checklist

Valcuikas en Litis (1980) Batterij (Epidemiologisch)

Deze batterij is al enkele jaren niet meer gebruikt (Anger & Cassitto, 1993).

Blok Opzet
Cijfer Symbool
Ingebedde Cijfers
Santa Ana

Putz-Anderson et al. (1983) Batterij (Epidemiologisch)

Keuze Reactietijd
Michigan Oog-Hand Coördinatie
Neisser letter zoeken
Kortetermijngeheugen
Cijferreeksen

Profiel van gemoedstoestanden
MMPI-Mania Schaal
Orthorater

Smith en Langolf (1981) Batterij (Epidemiologisch)

Geheugen scannen
Kortetermijngeheugen
Continu Herkenning Geheugen
Stroop Test
Figuurrotatie

***Williamson, Teo, en Sanderson (1982; Williamson, 1990)
Batterij (Epidemiologisch)***

Deze door Williamson en collega's voorgestelde reeks tests is eerder gebaseerd op informatieverwerkingstheorie en experimentele psychologie dan op klinische neuropsychologie, zoals de meeste andere batterijen. De test-hertest betrouwbaarheid is hoog (> 0.8 voor de meeste tests) en mogelijke verwarrende factoren zijn onderzocht. De batterij is doeltreffend gebruikt bij bevolkingsgroepen die blootgesteld waren aan kwik en lood (Anger & Cassitto, 1993).

Kritische Flikker Fusie
Gekoppelde Associates
Eenvoudige reactietijd
Geheugen aftasten (Sternberg)
Waakzaamheid [082]
Iconisch Geheugen
Herinnering op lange termijn van gepaarde associates

Handvastheid (stift in gat)

TUFF Batterij (Hogstedt, Hane, & Axelson, 1980) (Epidemiologisch)

Een Zweeds acroniem voor een testbatterij voor het onderzoeken van functiestoornissen, de TUFF-batterij is in Zweden verdrongen door de Gamberale, Iregren, en Kjellberg (1990) SPES (Swedish Performance Evaluation System) (Anger & Cassitto, 1993).

Vragenlijst voor het screenen van oplosmiddelen

Woordenschat Synoniemen en Antoniemen

Figuur Indeling

Opbouw van blokken

Ontvouwen: bewerkingen op tekeningen van
ontvouwen geometrische figuren en vergelijking
met gevouwen figuren

Visuele Gestalt Test: identificeren van een beeld uit
achtereenvolgens meer complete fragmenten

Cijfer Symbool Test

Punt opheffen test

Numerieke Onderstrepings-test

Boutproef en speldproef (tests van fijne motorische
coördinatie en behendigheid)

Cilinders (tests van fijne motorische coördinatie en
behendigheid)

Benton Visuele Retentie Test

Auditieve waarneming en retentie

Neurobehaviorale tests die gebruikt worden in door NIOSH gesteunde studies op de werkplek (van Anger, 1985)

Neuropsychologische Screening Test Batterij (Hänninen, 1990)

Test	Neuropsychologisch domein
Vingertikken	Fijne motoriek snelheid
Flanagan Coördinatie	Fijne motorische coördinatie
Mira Test Blokontwerp (laatste 2 items weglaten)	Visuospatial / constructief
Geheugen voor Ontwerpen (10115 items nieuwe scoringsregels)	Visueel geheugen
Cijferreeksen	Verbaal geheugen/oplettendheid
WMS Geassocieerd Leren	Verbaal leren

Op basis van een grotere testbatterij (Hänninen, Eskelinen, Husman, & Nurminen, 1976; Hänninen, Hernberg, Mantere, Vesanto, & Jalkanen, 1978; Hänninen, Nurminen, Tolonen, & Martelin, 1978; Lindstrom, Harkonen, & Hernberg, 1976), koos Hänninen (1990) deze tests om de prestaties van Finse fabrieksarbeiders die aan organische oplosmiddelen blootgesteld waren te controleren. [083] De batterij werd ontworpen met het oog op de aanvaardbaarheid voor de arbeider, het gemak van de toediening en de korte toedieningstijd. Bovendien maakt het gebruik van gestandaardiseerde klinische tests het mogelijk de batterij zowel voor onderzoek als voor klinische doeleinden te gebruiken.

Een voorlopige validatie werd uitgevoerd bij 181 arbeiders in de verfproductie, rubberfabricage, en metaalverpakking van cosmetica en spuitbussen. Problemen met instabiele test-hertest correlaties suggereren ofwel dat de batterij gevoelig is voor acute effecten, ofwel dat gedragstekort op specifieke neuropsychologische domeinen kan wassend en afnemend zijn. De auteur geeft terecht aan dat de batterij

momenteel geschikt is voor gezondheidstoezicht (d.w.z. screening van werknemers die risico lopen) maar dat grondiger onderzoek nodig is om een neuropsychologisch tekort te bevestigen.

**IMT (Instituto de Medicina del Trabajo) Batterij
(Almirall-Hernimdez, MayorRios, del Castillo-Martin,
Rodrigues-Notario, & Roman-Hernandez, 1987)**

Deze batterij heeft de unieke onderscheiding dat ze in Cuba ontwikkeld werd en dat ze gebruik maakt van norm-cd variaties van gewone papieren neuropsychologische tests. Omdat de batterij ontworpen werd voor gebruik in Latijns-Amerikaanse bevolkingsgroepen en gebruik maakt van goedkoop papier-en-potlood materiaal, is het niet verwonderlijk dat, volgens Anger en Cassitto (1993), deze landen belangstelling getoond hebben voor het overnemen van deze Spaanstalige batterij voor neurotoxiciteitsevaluaties.

SPES (Zweeds Prestatie Evaluatie Systeem) Batterij

De SPES is een door de computer af te lezen batterij voor een IBM PC/AT voorzien van een externe klokkaart. Hij omvat de volgende tests:

- Eenvoudige Reactietijd
- Keuze Reactietijd
- Kleur Woord Waakzaamheid
- Kleur Woord Spanning
- Zoeken en geheugen
- Symbool Cijfer

Cijfer overspanning
Optellen
Cijfer Classificatie
Cijferoptelling
Verbaal Redeneren
Woordenschat
Vingertik snelheid
Vinger tik uithoudingsvermogen
Zelfbeoordelingsschalen voor stemming, prestaties, acute symptomen, en langdurige symptomen

NES (Neurobehavioral Evaluation System) Batterij (Baker, Letz, Fidler, Shalat, et al., 1985)

[084] De NES batterij is een gecomputeriseerde testbatterij, geïmplementeerd voor computers op MSDOS-basis, om ter plaatse veldtesten van neuropsychologische functies bij beroepsbevolking mogelijk te maken, als functie van neurotoxische blootstelling. De meeste studies waarbij de NES gebruikt wordt zijn in grote epidemiologische ontwerpen uitgevoerd. De NES is de meest wijdverspreide van alle bij neuropsychologische toxicologiestudies gebruikte micro-computerbatterijen, met 40 leden van de NES gebruikersgroep in Noord-Amerika en West-Europa. Het is vertaald in acht talen, met 5400 geteste proefpersonen vanaf 1990 (Letz, 1990).

De tests die in het NES systeem gebruikt worden zijn, voor het grootste deel, tamelijk eenvoudige uitbreidingen van conventionele neuropsychologische tests. De auteurs verko-

zen dicht bij de reeks "kern"-testen te blijven die door de Wereldgezondheidsorganisatie en NIOSH worden aanbevolen voor gebruik bij epidemiologisch onderzoek van neurotoxische stoffen. Vijf van de NES testen zijn aangepaste versies van WHO/NIOSH kerntesten en twee andere werden door de WHO als aanvullende testen aanbevolen.

De NES-batterij bestaat uit de volgende tests:

- Vingertikken (vergelijkbaar met Halstead-Reitan
Vinger Oscillatie Test)
- Hand-Oog Coördinatie Test: Proefpersoon trekt de
cursor over een op de monitor getekende sinusgolf,
met behulp van een joystick
- Eenvoudige reactietijd
- Continue Prestatie Test: Proefpersonen drukken op
een knop wanneer een tachistoscopisch gepresenteerde
"S" op de monitor geprojecteerd wordt
- Symbool-cijfer substitutie: Vergelijkbaar met WAIS-R
Digit Symbol Test
- Visuele Retentietest (gelijkaardig aan Benton VRT)
- Patroon Vergelijking
- Patroon Geheugen
- Wisselende aandacht
- Cijferreeksen
- Seriematig Cijfer Leren
- Geassocieerd leren
- Geassocieerd herinneren
- Stemmingsschalen (vergelijkbaar met Profile of
Mood States)

NES prestaties blijken minimaal beïnvloed te worden door gemeenschappelijke covariaten. Leeftijd en woordenschat/

opleiding zorgden voor de meeste invloed van covariaten. Verrassend genoeg voegde chronisch alcoholgebruik bijna niets toe aan de variantie, wat wijst op ofwel het gebrek aan betrouwbaarheid van de zelfrapportage maat, ofwel de ongevoeligheid van de NES voor dit veel voorkomende neurotoxine. Hoewel de NES niet als klinisch instrument ontworpen werd, hebben Arcia en Otto (1992) enige voorlopige normatieve en betrouwbaarheidsgegevens samengesteld. Alleen de gemiddelde latentie van de CPT, de schakelconditie van de Schakelaandacht Test, Cijfer Symbool Substitutie, en Digit Span bereikten betrouwbaarheden die voldoende zijn voor klinische besluitvorming, maar de auteurs waarschuwen terecht dat deze tests op zichzelf niet kunnen fungeren als de criteria voor diagnose.

[085] Er bestaan veel voorlopige validatiestudies voor de NES. Baker, Letz, Eisen, Pothier, Plantamura, & Larson (1988) vonden Symbol-Digit en Visual Retention stoornissen in een groep gemengde aan oplosmiddelen blootgestelde patiënten, en Baker, Letz, en Fidler (1985) vonden effecten van leeftijd, opleiding, en blootstelling aan oplosmiddelen voor verscheidene van de tests in de batterij. Een andere studie (Greenberg, Moore, Letz, & Baker, 1985) onderzocht de prestaties van de NES bij acute blootstelling aan stikstofdioxide. Significante dalingen werden gevonden op de Continue Performance Test, Symbol-Digit Substitution, en Finger Tapping. De auteurs corrigeerden niet voor het gebruik van meervoudige t-toetsen, maar beweren dat de gelijkenis in functies die door deze drie taken getest worden en de bekende effecten van lachgas deze methodologische onvolko-

menheid verzachten. In tegenstelling tot veel van de beschreven batterijen, blijft de NES onderzoek genereren. Spurgeon *et al.* (1992) gebruikten de NES om twee afzonderlijke groepen aan oplosmiddelen blootgestelde overheidswerknemers te beoordelen, en vonden significante associaties met de blootstelling aan oplosmiddelen en de NES symbool cijfer subtest. De NES is gebruikt in epidemiologisch onderzoek in verschillende landen en vertalingen. De validiteit van de batterij lijkt robuust te blijven in verschillende talen. Zo vonden Liang Sun, Chen, en Li (1993) dat verschillende NES-C (de Chinese versie van de NES) subtests gevoelig waren voor lage kwikblootstelling bij een chronisch blootgestelde populatie die in een fluorescentielampenfabriek werkte. (Voor een overzicht van internationale validatiestudies zie Letz, 1990.)

MANS (Milan Automated Neurobehavioral System) Batterij

Deze batterij is, net als de NES, een geautomatiseerde uitbreiding van de Neurobehavioral Core Test Battery van de WHO. De batterij heeft twee gepubliceerde validatiestudies (Agnew *et al.*, 1991; Bleecker, Bolla, *et al.*, 1992) en een reeks klinische normen voor volwassenen naar leeftijd, geslacht en opleiding (Fittro, Bolla, Heller, & Meyd, 1992). De batterij bestaat uit vier subtests: Eenvoudige Visuele Reactietijd, Seriële Cijfer (recall), Symbool Cijfer Substitutie, en de Benton Visuele Retentie Test. Voordelen van de batterij voor grootschalige tests zijn de beknoptheid ervan, en de mogelijkheid om ze op een zeer goedkope computer uit te

voeren (b.v. 4.77 MHz 8086 CPU).

Psychometrisch beoordelingssysteem/Dementie Screening Batterij (Branconnier, 1985)

Dit systeem is ontworpen voor de Apple II + microcomputer met monochroom beeldscherm. Versies van de Nelson Volwassen Leestest (NART) worden voorgelegd, samen met de W AIS subtests Informatie, Overeenkomsten en Woordenschat om een schatting van het verbale IQ te verkrijgen.

Het geheugen wordt beoordeeld met een selectieve herinnerings-type taak, tot vijf proeven of twee opeenvolgende perfecte proeven zijn voorgekomen. Daarna wordt de herinnering getest in aanwezigheid van afleidende items en wordt een signaal detectie paradigma gebruikt om het responscriterium ("beta") en de criterium-vrije schatting van de gevoeligheid (d') te berekenen. Wat de auteurs "amnestische afasie" noemen, wordt getest met een woordvloeiendheidstaak, waarbij de proefpersoon zoveel voorwerpen moet opnoemen als hem te binnen schieten die met bepaalde letters beginnen. [086] Ruimtelijke desoriëntatie wordt getest met de Money, Alexander, en Walker (1965) Gestandaardiseerde Wegenkaart.

Het voornaamste doel van deze batterij is de identificatie van dementie. Omdat de enige gerapporteerde validatie ervan betrekking heeft op patiënten met de ziekte van Alzheimer, is het onduidelijk of de batterij differentieel diagnostisch zal blijken te zijn voor minder ernstig gestoorde pati-

ënten in de vroege stadia van neurotoxische blootstelling. De batterij maakt gebruik van verschillende nieuwe benaderingen van neuropsychologische functies die met verdere validatie nuttig kunnen blijken.

***MTS (Microcomputer-Based Testing System)
Batterij (Eckerman et al., 1985)***

De MTS batterij, een ander systeem dat gebruik maakt van de Apple II serie microcomputers, probeert een reeks cognitieve factoren te testen die door Carroll (1980) met behulp van factoranalyse afgeleid zijn en waarvan verondersteld wordt dat ze basiselementen van neuropsychologische functies zijn. Het huidige programma is geschreven in PASCAL en test de volgende functies (de lezer wordt verwezen naar het artikel voor uitgebreidere beschrijvingen van de afzonderlijke taken):

1. Perceptueel Verstaan: tachistoscoop-achtige presentatie van letters en voorwerpen.
2. Reactietijd en Beweging: eenvoudige en keuze-reactietijd met gebruik van auditieve modaliteit.
3. Evaluatie/beslissing: vergelijking van gelijksoortige plaatjes.
4. Stimulus Matching: vergelijken van lengte van lijnen, lopende herkenning van woorden.
5. Benoemen, Lezen, Associatie: Stroop taak.
6. Episodisch geheugen: een "Simon-zegt" taak, digit span, supraspan digit learning, "welk woord kwam het laatst" taak, een "keeping-track" taak. De auteurs merken terecht op dat in de huidige reeks tests een recall-taak van 30 mi-

nuten op langere termijn ontbreekt, en bevelen aan zo'n taak in de neuropsychologische batterij op te nemen.

Een eerste validatie met delen van de MTS batterij, met behulp van experimentele blootstellingen aan alcohol en koolmonoxide, suggereert dat MTS taken gevoelig zijn voor acute neurotoxische effecten van deze stoffen. De batterij vereist echter gespecialiseerde computerapparatuur die in het algemeen geen deel uitmaakt van de Apple serie, waaronder een "aanraakscherm" en een speciale reactietijd klok. Dit kan de acceptatie ervan enigszins beperken.

Batterij van het Naval Biodynamics Laboratory (Irons & Rose, 1985)

Dit Apple II systeem is bedoeld voor mensen die in "ongewone omgevingen" werken (Irons & Rose, 1985, p. 395). De volgende taken zijn opgenomen:

1. Sternberg geheugen scantaak
2. "Stroop-achtige" taak
3. Patroon Vergelijkingstaak [087]
4. Rekentest
5. Code Substitutie Test (zoals Cijfer Symbool met gebruik van letters en cijfers)
6. Keuze Reactietijd Taak
7. Visueel en auditief herkenningengeheugen
8. "Spoke" Taak (met een lichtpen vanuit het midden naar buiten toe "tikken" op een reeks verlichte cirkels rond het scherm).
9. "Manikin" Taak (een "mentale rotatie" taak die de proefpersoon vraagt de hand aan te wijzen waarin een door een

computer gegenereerde figuur een doos vasthoudt; de figuur kan in een aantal oriëntaties naar het sUbject gedraaid worden).

10. Visueel of auditief serieel optellen (vergelijkbaar met de PASAT)
11. Auditieve cijferreeksen
12. Doolhof Taak (gebruikt joystick)
13. "Logische Test" (vereist dat de proefpersoon de juiste genummerde volgorde leert van een reeks van 16 op het scherm getekende vakjes)

Deze batterij begint nog maar net gevalideerd te worden, en heeft verscheidene interessante taken die in andere computergestuurde batterijen niet voorkomen. Gehoopt wordt dat toekomstige validatiestudies ook bevolkingsgroepen zullen omvatten die risico lopen op neurotoxische blootstelling.

Walter Reed Prestatie Evaluatie Batterij (Thorne, Genser, Sing, & Hegge, 1985)

Het unieke van deze batterij is de vooruitziende blik van de auteurs om gelijkwaardige versies te programmeren voor zowel de Apple als de IBM-compatibele schijfbesturings-systemen. De programma's zijn geschreven in BASIC en zijn door de gebruiker te wijzigen. De volgende opdrachten zijn in de batterij opgenomen:

1. Twee-letter zoeken-identificatie van letters in een tekenreeks
2. Zes-letter Zoeken-zoals hierboven met zes doellletters
3. EncodingIDecoding-letters die vertaald moeten worden naar kaartcoördinaten

4. Twee-koloms optellen-mentale rekenopgave
5. Serieel optellen en aftrekken-computertempo-vereist volgehouden aandacht
6. Logisch Redeneren-waar-waar beslissing na vergelijking van een zin die de lettervolgorde beschrijft (B wordt gevolgd door A) met een letterpaar
7. Cijferherinnering-korte-termijn supraspan geheugen-test
8. Patroonherkenning I en II-ruimtelijke geheugentaken van toenemende complexiteit
9. als 8
10. Visueel scannen-visuele zoektaak met minimale geheugenbelasting
11. Mood-Activation Scale-POMS-achtige adjectief/Likert schaal
12. Stemmingsschaal II-36-adjectieve, driepuntsschaal van affectieve toestanden
13. Vier-keuze seriële reactietijd
14. Tijdsschatting I-vaststelt wanneer een bewegend voorwerp vanachter een barrière weer tevoorschijn zal komen

De Walter Reed batterij is gratis beschikbaar voor instanties en professionele gebruikers, op voorwaarde dat de gebruikers informatie uitwisselen over de [088] batterij, dat hij niet zonder toestemming aan derden wordt doorgegeven, en dat bij gepubliceerd onderzoek de bron wordt vermeld.

Andere computerbatterijen

1. Cognitieve functiescanner (Laursen, 1990)

2. Geautomatiseerd Prestatie Test Systeem (Kennedy *et al.*, 1987)

3. ANAM

Automated Neuropsychological Assessment Metrics

(ANAM) werd niet speciaal ontworpen als een test van menselijke gedragsneurotoxiciteit, maar veeleer als een maat voor continue menselijke prestatie-efficiëntie voor het Ministerie van Defensie van de Verenigde Staten. Omdat subklinische effecten van neurotoxische stoffen bijna altijd een verminderde continue verwerkingsefficiëntie inhouden, kunnen batterijen als de ANAM, als ze klinisch genormeerd zijn, heel nuttig blijken in de neuropsychologische toxicologie. De auteurs van de ANAM (D. Reeves, K. Winter, S. La-Cour, K. Raynsford, G. Kay, T. Elsmore, en F. W. Hegge) hadden bij het ontwikkelen van de batterij als expliciet doel "een bibliotheek van geautomatiseerde tests te produceren ... om tegemoet te komen aan de behoefte aan precieze metingen van de verwerkingsefficiëntie in een verscheidenheid van cognitieve domeinen". Veel van de componententests in ANAM zijn afgeleid van de UTC-PAB/STRES Batterij (Reeves *et al.*, 1991) en Walter Reed Performance Assessment Batterij (Thorne *et al.*, 1985) en zijn aangepast voor neuropsychologische beoordeling."

De ANAM batterij omvat vier gestandaardiseerde batterijen die ontworpen zijn voor de beoordeling van personen variërend van een superieur (ANAUT) tot een matig gestoord bereik (MILD) van intellectueel functioneren. Een extra batte-

rij is voorzien voor continue prestatie-testen. De tests omvatten de volgende, waarbij de herkomst van de geautomatiseerde versie van elke test tussen haakjes vermeld staat:

1. Geheugen zoeken-Sternberg (UTCPAB/STRES)
2. Wiskundige verwerking (UTCP ABA/STRES)
3. Ruimtelijke Verwerking Successief (UTCPAB/STRES)
4. Ruimtelijke Verwerking Gelijktijdig (AN AM)
5. Procedureel Geheugen (AN AM)
6. Lopend geheugen (ANAM)
7. Achtervolgingspoor (ANAM)
8. Stemmingsschaal 2 (WRPAB)
9. Stanford Slaperigheidsschaal (WRPAB)

ANAM is ontworpen voor gebruik op IBM compatibele systemen met een 80286 – de AT – of snellere microprocessor. Zowel toetsenbord- als muisinvoer wordt ondersteund. Een bijkomend voordeel is de modulariteit van de ANAM software, die de eindgebruiker de mogelijkheid biedt tests afzonderlijk uit te voeren of als onderdeel van een gestandaardiseerde batterij (Reeves, Winter, LaCour, Raynsford, Kay, Elsmore, en Hegge, 1992). [089]

INDIVIDUELE TESTS

- Zintuiglijke testen: Orthorater, Vernierscherpte, Centrale gezichtsscherpte/Glans, Centrale gezichtsscherpte/bewegend doel, Binoculaire diepteperceptie, Perifere veldgevoeligheid, Oogbeweging Fixatie, Accommodatie, Ainaam Omtrek, Farnsworth Color Vision Test, Audiometer, Toonverval, Rail Balanceren.

- Motorische tests: Tenen wijzen, Tenen tikken, Vingertrilling, Armtrilling, Vingertrilling, Michigan oog-hand coördinatie, Snelheid potlood omdraaien, Santa Ana Test, Dynamometer, Druppelreactietijd, Eenvoudige reactietijd.
- Cognitieve tests: Keuze Reactietijd, Tijdschatting, Rekenen, Letterherkenning, Kritische Flikker Fusie, Dubbele Taak, Verdeelde Aandacht, Lichtflits Controle, Neisser Taak, Patroon Vergelijking, Cijfer Spanwijdte, Cijfer Symbool, Blok Opzet, Raven's Progressieve Matrices. - Affect/Persoonlijkheid Multiple Affect Adjective Checklist (MAACL) Edwards Personal Preference Scale Gevoelentoon Checklist Klinische Analyse Vragenlijst (CAQ) Marlowe-Crowne Lie Scale Profile of Mood States (POMS) Manie Schaal/MMPI

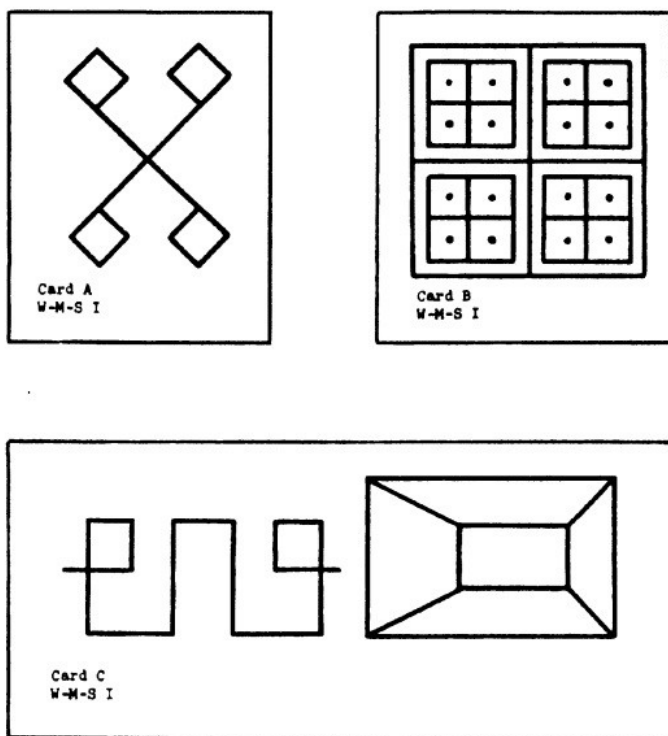
TESTEN VOOR KINDEREN

Gedragstoxicologische batterijen voor kinderen hebben betrekkelijk weinig aandacht gekregen, wat jammer is, omdat kinderen geacht worden meer risico te lopen dan volwassenen voor neurotoxische blootstelling aan veel stoffen (Winneke & Collet, 1985). Test selectie strategieën zijn vergelijkbaar met die van volwassenen; een gestandaardiseerde batterij kan gebruikt worden (b.v. de Jonge Kinderen en Oudere Kinderen versies van de Halstead-Reitan Batterijen), of er kan een flexibele batterij benadering voor in de plaats komen. Winneke en Collet (1985) bevelen aan dat een neurotoxicologische batterij voor kinderen tests omvat van intelligentie, taal, geheugen, waarneming, aandacht, en motorische functies. Ze stellen voor dat de volgende tests nuttig zijn voor de evaluatie van loodneurotoxiciteit bij kinderen:

de WISC-R of WPPSI, de Bender-Gestalt, kinderversies van de Trail-Making Tests, een vertraagde reactietijd test, en een complexe reactietijd test (d.w.z. de Wiener Test) (p. 47). [090] Andere nuttige tests kunnen zijn de Lincoln-Oseretsky of de Bruninks-Oseretsky tests van fijne en grove motorische controle, annuleringstaken, een continue prestatietest (b.v. Gordon Diagnostic System), en de Benton Visual Retention Test, die kindernormen heeft.

INTERPRETATIE VAN NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTRESULTATEN

Het verband tussen testresultaten en klinische interpretatie wordt noodzakelijkerwijs bemiddeld door een impliciet model van neurotoxische werking voor een bepaalde blootstelling. Zonder zo'n model is een zinvolle klinische interpretatie van testresultaten niet mogelijk. Zo geeft Williamson (1990) het voorbeeld van een studie die op lood gebaseerde stoornissen vindt in tests van motoriek, leren en geheugen. Maar als voor elke test ook gezichtsscherpte nodig is, en lood tast de gezichtsscherpte aan, dan "is het even waarschijnlijk dat lood alleen de zintuiglijke functie beïnvloedt" (p. 61).



FIGUUR 2.2. *Wechsler Geheugenschaal, Figurale Geheugenkaarten, Vorm I. Copyright 1955, vernieuwd 1974 door The Psychological Corporation. Overgenomen met toestemming. Alle rechten voorbehouden.*

SAMENVATTING

Als je de testaanbevelingen van neuropsychologen doorneemt, kun je een aantal overeenkomsten zien, of de auteurs nu de voorkeur geven aan standaard of flexibele batterij benaderingen. Allen bevelen metingen van reactietijd of motorische snelheid aan. Testen van fijne motorische coördinatie

en vingervlugheid zijn eveneens nodig. [091] Geheugenbeoordeling wordt beschouwd als een verplicht onderdeel van deze neurobehaviorale batterijen (b.v. Memory Assessment Scales; zie ook **figuur 2.2**). Tests van cognitieve efficiëntie en flexibiliteit (b.v. Sporen, Cijfer Symbool) zijn in de meeste batterijen opgenomen, evenals tests die premorbide functie kunnen suggereren (b.v. de Woordenschat Subtest van de WAIS). Sommige batterijen, maar niet alle, omvatten persoonlijkheidstesten als onderdeel van het onderzoek.

Hieruit kunnen enkele aanbevelingen worden gedaan voor de samenstelling van een neuropsychologische batterij om op neurotoxische gevolgen te testen. Omdat niet-verbale vermogens de neiging hebben differentieel meer aangetast te worden door veel voorkomende neurotoxinen, moet een neuropsychologische toxicologie-batterij deze functies zwaarder belasten.

Tabel 2.3 kan beschouwd worden als een representatieve verzameling van algemeen beschikbare tests om neurotoxische syndromen te evalueren. Bovendien zouden neuropsychologen kunnen overwegen om oude psychofysica apparatuur af te stoffen, zoals roterende achtervolgingen, trappsge- wijze gewichten, tachistoscopen, en dergelijke. Deze apparatuur, die in de experimentele psychologie goed ingeburgerd is voor gebruik met intacte proefpersonen, zou van her-nieuwd nut kunnen zijn voor neuropsychologen die perifere en centrale zenuwstelsel stoornissen onderzoeken.

**TABEL 2.3. Representatieve neuropsychologische testbatterij
voor evaluaties van neurotoxiciteit**

Test	Geteste functies
Vinger Tik Test	PNS en CNS motorische strook
Gegroefde Knijperplank Test	Visueel-motorische-ruimtelijke coördinatie/beweeglijkheid
Minnesota Snelheid van Manipulatie Test	Visueel-motorisch-ruimtelijke coördinatie/beweeglijkheid
Gripkracht (Dynamometer)	Grove motorische kracht
Cijfersymbool test	Cognitieve efficiëntie en flexibiliteit
Sporen A en B	Cognitieve efficiëntie en flexibiliteit
Stroop Test	Lezen, kleuren benoemen, volgehouden aandacht onder voortdurende afleiding
Gordon Diagnostisch Systeem	Volgehouden aandacht, afleidbaarheid
Auditieve optelsnelheidstest	Auditieve begripsvorming, verwerking van eenvoudige rekenkundige problemen onder omstandigheden van volgehouden aandacht
Categorietest	Problemen oplossen/uitvoerende functies
Blokontwerp	Constructieve vaardigheden
Geheugen Evaluatie Schalen	Overzicht van geheugenfuncties
WAIS-R subtests	
Woordenschat Informatie	Als schattingen van algemene intellectuele functie
Kaufman Korte Intelligentietest (K-BIT)	(IQ schatting)
Medisch	Volledige klinische geschiedenis, bloedstellingsgegevens, drugs- en alcoholgeschiedenis, beroeps- en sociaal functioneren
Psychologisch (b.v. MMPI-2)	Gebruikt om variabelen te identificeren die relevant zijn voor neurotoxische blootstelling en alternatieve diagnoses uit te sluiten
Beroepsmatig (b.v. OSI)	

De in tabel 2.4 genoemde tests vormen één voorbeeld van een flexibele batterij van algemeen verkrijgbare neuropsychologische maten die nuttig kunnen zijn bij de beoordeling van neurotoxische blootstellingseffecten. De verzameling begon met een screening batterij voorgesteld door Wysocki en Sweet (1985) maar is in de loop der jaren geleidelijk "gemuteerd" naarmate beter genormeerde en gevoeliger tests beschikbaar kwamen.

**TABEL 2.4. Neuropsychologische maatregelen om neurotoxische
blootstellingseffecten te beoordelen**

Test	Function
Halsted-Reitan Neuropsychologische Batterij Subtests	Motorische snelheid
Vinger Tik Test	Aandacht, cognitieve flexibiliteit
Spoor Maken Tests: A&B	Integratie van alle cognitieve functies, vol
Boekjes categorie test	gehouden opmerkzaamheid, frontale
	kwabfuncties
Vingertop Nummer Schrijven Test	Perifeer gevoel, pariëtale kwabfunctie
Gripkracht Test (Dynamometer)	Grove motorische functie
Geheugen Evaluatie Schalen	Uitgebreide geheugentests
Gordon Diagnostisch Systeem Model III (GDS)	
Waakzaamheidstest voor volwassenen	Visuele aandacht
Afleidbaarheidstest voor volwassenen	Visuele aandacht met afleiding
Andere Testen	
Kaufman Korte Intelligentietest	IQ schatting
Wisconsin Kaart Sortering Test	Redeneren/frontaal
Stroop Kleur-Woord Test	Aandacht bij afleiding
MLAE Gecontroleerde Mondelinge Woordassociatie	Frontale kwab
Test (COWAT)	
Continu Visueel Geheugen Test (CVMT)	Visueel geheugen
Blokjes Ontwerp	Visueel ruimtelijk
Hoooper Visuele Organisatie Test	Visueel ruimtelijk
WAIS-R Cijfer Symbool Test	Psychomotorische snelheid
Gegroeide Prikbord Test	Fijne motorische coördinatie
Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2	
(MMPI-2) en/of	
Persoonlijkheds Inventarisatie (PAI)	Persoonlijkheid
Profiel van gemoedstoestanden	Aanwezig affect
Checklist Persoonlijke Problemen	
Checklist gezondheidsproblemen	
Vragenlijst neuropsychologische voorgeschiedenis	
Harvard Vragenlijst voor Beroepsgezondheid	
Rey Memorisation van 15 Items Test	
Gedwongen Keuzeherkenning Geheugentest	

VOORZICHTIGHEID BIJ HET TESTEN

De diagnose van subklinische neurotoxische syndromen kan een ingewikkeld proces zijn dat vaak een grote tolerantie voor dubbelzinnigheid inhoudt. [093] Neurotoxische syndroom presentaties kunnen in wisselwerking staan met allerlei reeds bestaande medische en psychologische moeilijkheden die neurotoxische presentaties kunnen imiteren. Zo kunnen patiënten bijvoorbeeld onopgemerkte drugs- of alcohol-

problemen hebben die neurotoxische syndromen kunnen veroorzaken die qua verschijningsvorm gelijkaardig zijn maar geen verband houden met een primaire toxische blootstellingsstof. Stress kan vermindering van neuropsychologische prestaties veroorzaken, en om de diagnose nog ingewikkelder te maken kan die stress functioneel zijn en geen verband houden met neurotoxische blootstelling, reactief zijn op door blootstelling veroorzaakte lichamelijke of emotionele beperkingen, of primair als een direct gevolg van neurotoxiciteit optreden. Veel schijnbaar eenduidige testresultaten kunnen verzwakt worden door factoren die volledig extrinsiek zijn aan de toxische blootstelling. In sommige gevallen laten de huidige theorie en testtoepassingen gewoon geen meer definitieve diagnose toe. Neuropsychologen die niet gewend zijn aan ambiguïteit of complexe multifactoriële diagnostische vragen kunnen het moeilijk vinden zich aan te passen aan de gespecialiseerde diagnostische problemen die dit nieuwe veld stelt.

COMPLEMENTAIRE BENADERINGEN

Het gebied van de neuropsychologie bestaat in een complementaire en wederzijds voordelige relatie met de geneeskunde. Medisch onderzoek levert lichamelijke basisgegevens en gekwantificeerde maten van neurologische integriteit. Medisch onderzoek stelt het gezondheidsteam ook in staat andere ziekten uit te sluiten die neurotoxische effecten kunnen nabootsen. Anderzijds komen neuropsychologische gegevens de arts ten goede doordat ze een fijnkorrelige en uitgebreide maat van het neuropsychologisch functioneren

opleveren, informatie die de medische diagnose kan ondersteunen en de ernst van de neuropsychologische stoornis van de patiënt kan verduidelijken. Medische tests die nut hebben gesuggereerd voor neurotoxicologisch onderzoek zijn onder andere:

1. Conventioneel neurologisch en cerebellair onderzoek (Juntunen, 1982b) .

2. Evoked potentials. Zintuiglijke opgeroepen potentiaal geven een index van de integriteit van de sensorische banen van het perifere zenuwstelsel naar de cortex. Ze worden opgenomen van een sensorische zenuw in het bovenste of onderste lidmaat, of van de nervus trigeminus. Kort-latency evoked potentials (minder dan 50 ms na stimulatie) beoordelen de geleiding van de zenuwbaan van de stimulatieplaats naar de somatosensorische cortex. Van long-latency evoked potentials (> 50 ms) wordt aangenomen dat ze corticale verwerking omvatten en gemedieerd worden door de dosal kolom en de lemniscate paden (Araki & Murata, 1993). Schade door neurotoxinen die geassocieerd worden met disfunctie van het perifere zenuwstelsel (b.v. n-hexaan, methylbutylketon) kan gekwantificeerd worden met evoked potential studies. De N20 component van korte-latency evoked potentials is significant geassocieerd met loodblootstellingsindices, wat het gebruik van deze test suggereert bij het analyseren van neurotoxiciteit aan de somatosensorische opgaande baan.

Visuele opgewekte potentialen worden gemeten vanaf de hoofdhuid, en weerspiegelen de integriteit van de weg tus-

sen netvlies en visuele cortex. Typische visuele stimuli zijn ofwel knipperende lichten, die gebruikt kunnen worden voor dieren, zuigelingen, of ernstig gestoorde patiënten, ofwel patroon-omkerende stimuli, die geacht worden gevoeliger te zijn voor afwijkingen in het visuele systeem. [094] Veelbelovende resultaten van dierstudies met visuele (flits) evoked potentials suggereren dat VEPs en vooral pattern reversal evoked potentials (PREPS) in de toekomst van nut zullen zijn bij menselijke studies (Wennberg & Otto, 1985). VEPs worden verlengd door blootstelling aan verschillende oplosmiddelen, waaronder toluen, n-hexaan, tetrachloorethyleen, 2,5-hexaandion, en xyleen (Araki & Murata, 1993), maar worden ook beïnvloed door duiken, en visuele of mentale vermoeidheid. Otto en Hudnell (1993) noemen de volgende stoffen die de VEPs bij dieren of mensen kunnen veranderen.

- Oplosmiddelen: Koolstofdissulfide, ethanol, hexaan, sulfolaan, tetrachloorethyleen, toluen, xyleen
- Metalen: Cadmium, lood, mangaan, methylkwik, organisch kwik, triethyltin, trimethyltin
- Pesticiden: Amitraz, carbamaten, chloordimefon, DDT, Deltamethrin, DFP, Dieldrin, Paraoxon, parathion, Permethrin, Triadimefon
- Andere: Kooldioxide, koolmonoxide, formaldehyde, methylpyridines, ozon, pyridine, styreen

Auditieve evoked potentials (AEPs) worden ook opgenomen uit EEG respons, ditmaal op een klik van hoge intensiteit. Zeven componenten worden gewoonlijk geregistreerd,

variërend van zeer vroege (dO ms latentie) van de cochleaire zenuw naar de hersenstam (BAEP), tot late ($>1,5$ s) componenten die P300 maten omvatten en veranderingen in cognitieve verwerking en cognitief gemedieerde discriminaties weerspiegelen. Wennberg en Otto (1985) bevelen enthousiast het gebruik van hersenstam auditieve evoked potentials (BAEPs) aan als de meest veelbelovende sensorische evoked potential test voor het testen van neurotoxiciteit. Gebleken is dat BAEPs lineair toenemen met de blootstelling aan lood (Otto *et al.*, 1985), vooral boven $25 \mu\text{g/dl}$ (Otto & Hudnell, 1990) en ook aanwijzingen hebben opgeleverd voor lood-gerelateerde beschadiging van de gehoorzenuw en de hersenstam (Hirata & Kosaka, 1993). BAEPs worden ook beïnvloed door blootstelling aan organische oplosmiddelen, waaronder n-hexaan, 2,5-hexaandion, en toluëen. Gehoorverlies is een mogelijke confounder (Araki & Murata, 1993).

P300 gebeurtenis-gerelateerde potentialen treden op wanneer een proefpersoon aandacht schenkt aan een stimulus en die onderwerpt aan een vorm van selectieve of discriminatieve verwerking die een cognitieve component inhoudt. Gewoonlijk moet een proefpersoon de ene stimulus van de andere onderscheiden: vaak wordt het zogenaamde "oddball" – zonderling/zeldzaam – paradigma gebruikt, waarbij de patiënt achtereenvolgens binaurale auditieve stimuli aangeboden krijgt, waarvan er een vaak voorkomt en een zelden (de oddball). Van de proefpersonen wordt verlangd dat ze de oddballs tellen, maar niet de gewone tonen. De P300 component is de EEG eerste golfpiek die optreedt tussen 250 en

500 ms na de presentatie van de oneven ballen en vertegenwoordigt de latentie die nodig is om de stimulus cognitief te categoriseren (Araki & Murata, 1993). Van alcohol en lood is aangetoond dat ze de P300 latenties beïnvloeden. Covariaten zijn o.a. opleiding, intelligentie, leeftijd, lengte, en huidtemperatuur (Araki & Murata, 1993).

3. Zenuwgeleidingsstudies. Vertraagde zenuwgeleiding is kenmerkend voor een aantal neurotoxische stoffen. Hirata en Kosaka (1993) vonden bijvoorbeeld een significant verband tussen radiale zenuwgeleiding en bloedlood. [095] Zenuwgeleidingsonderzoek is op zichzelf misschien niet gevoelig genoeg om als screeningsmaatregel te fungeren, want "meer dan 50% van de zenuwvezels moet geblokkeerd of verloren zijn voordat de amplitude van de opgeroepen actie-potentiaal buiten de normale grenzen ligt" (Bleeker, 1984, p. 216). De huidige kennis over de blootstellingseffecten op de zenuwgeleiding is ook te onzeker om het gebruik van zenuwgeleidingsonderzoek voor neurotoxiteits-screenings te bevorderen (Muijser, Juntunen, Matikainen, & Seppiiliinen, 1985).

4. Elektro-encefalografie (EEG). Hoewel het EEG zijn nut bewezen heeft bij het opsporen van neurologische aandoeningen - waaronder epilepsie, tumoren en andere ziekten - is zijn nut voor het opsporen van subklinische toxiciteit niet aangetoond. Er zijn EEG afwijkingen vastgesteld bij blootstelling aan bepaalde giftige stoffen, waaronder pesticiden en organotinen, maar van andere stoffen (bv. oplosmiddelen) is niet aangetoond dat ze consequent EEG verande-

ringen veroorzaken. Op dit moment zijn EEG bevindingen wellicht meer geschikt om alternatieve diagnoses uit te sluiten dan voor het nauwkeurig opsporen van subklinische toxiciteit (Wennberg & Otto, 1985).

Kwantitatief EEG (QEEG), ook bekend als brain electrical activity mapping (BEAM), zal waarschijnlijk gevoeliger blijken dan het conventionele EEG, hoewel het door de American Academy of Neurology nog steeds als een experimenteel hulpmiddel beschouwd wordt, en op zichzelf niet diagnostisch is. Matikainen, Forsman-Granholm, Pfäffli, en Juntunen (1993) onderzochten het gebruik van QEEG bij 99 styreenarbeiders en vonden een tendens naar significantie als functie van de blootstelling, maar de resultaten bij lage blootstellingsniveaus vertoonden ook een zeer hoog gehalte aan vals-positieven.

5. SPECTIPET. Functionele beeldvormingstechnieken zijn veelbelovend, zowel als methoden om hersenafwijkingen bij neurotoxische blootstelling op te sporen als als "harde gegevens" die neuropsychologische testresultaten valideren. SPECT (single photon computed tomography) kon functionele hersenafwijkingen opsporen bij patiënten die zich in een arbeidsgeneeskundige kliniek meldden met toxische encefalopathie (Callender, Morrow, Subramanian, Duhon, & Ristovy, 1993). Vierennegentig procent van de 33 arbeiders vertoonde abnormale SPECT-scans; de meest beschadigde gebieden waren in afnemende volgorde de temporale kwabben (67,7%), de frontale kwabben (61. 3%), basale ganglia (45,2%), thalamus (29,0%), pariëtale kwabben

(12,9%), motorische strook (9,68%), een hersenhelft (6,45%), occipitale kwabben (3,23%). en nucleus caudatus (3,23%). Bij ongeveer 79% van de patiënten waren ook de neuropsychologische evaluaties abnormaal. Een soortgelijke gevoeligheid van de PET scan is aangetoond in een geval van tetrabromomethaan encefalopathie (Morrow. Callender, Lottenberg, Buchsbaum, Hodgson, & Robin, 1990).

6 Andere proeven. Bleecker (1984) suggereert dat andere neurologische tests nuttig zijn bij de diagnose van neurotoxicologie, waaronder tremometrie en kwantitatieve zintuiglijke testen (bv. de Optacon Tactile Tester). Elektromyografie (EMG) is ook gebruikt om mogelijke gevallen van toxische neuropathie te onderzoeken (Seppäläinen, 1982a). Regionale cerebrale bloedstroom (rCBF) blijkt bruikbare correlaten te geven van het cerebrale metabolisme in studies naar misbruikte drugs, maar wordt niet algemeen klinisch gebruikt (Mathew & Wilson, 1991b), Aratani, Suzuki, en Hashimoto (1993) en Halonen, [096] Holonen, Lang, en Karskela (1986) vonden enig nut in het beoordelen van de trillingsdrempel bij arbeiders aan organische oplosmiddelen, evenals Maurissen en Weiss (1980) voor blootstelling aan acrylamide. Andere tests die veelbelovend zijn maar nog niet voor neurotoxicologisch onderzoek gevalideerd zijn, zijn tests van de warm/koud waarneming van de functie van het autonome zenuwstelsel.

HOOFDSTUK 3

GESCHIEDENIS

Het contact van de mens met metaalhoudende stoffen gaat vrijwel gelijk op met de ontwikkeling van de beschaving. Het is bijvoorbeeld waarschijnlijk dat de metallurgie de vroegste culturen van de rivieren Tigris en Eufraat rond 6000 v. Chr. vergezelde. Metalen siervoorwerpen die ontdekt werden in Ur in Babylonië doen vermoeden dat "het gieten van koper, zilver en goud ... rond 3500 v. Chr. begon". (Marks & Beatty, 1975, p. 5). De Egyptenaren werkten al in 3400 v. Chr. met lood.

Metalen behoorden ook tot de vroegste neurotoxinen die door de mens werden geproduceerd; hun giftige effecten zijn al eeuwenlang opgetekend. In 1473 schreef Ulrich Ellenbog een verhandeling over wat tegenwoordig industriële toxicologie genoemd zou worden. Het beschrijft in detail enkele effecten van beroepsvergiftiging met metalen:

Deze damp van kwikzilver, zilver en lood is een koud vergif, / want het maakt zwaarte en benauwdheid van de borstkas. belast de ledematen en lamt ze dikwijls / zoals men dikwijls ziet in gieterijen waar mannen met grote massa's werken en de vitale inwendige leden daardoor belast raken. [Ellenbog, geciteerd in Bingham, 1974, p. 199]

Iets recenter bevestigt Weiss (1983) dat "overmatige blootstelling aan metalen ... betrokken is bij een opmerkelijke reeks ongunstige verschijnselen en symptomen waarbij het centrale zenuwstelsel (CNS) en het gedrag betrokken zijn" (p. 1175). Blootstelling aan bijna elk metaal kan CNS disfunctie veroorzaken.

Behalve dat ze schade aan het CNS veroorzaken, kunnen metalen ook giftig zijn voor andere delen van het zenuwstelsel. Toxiciteit voor het perifere zenuwstelsel (PNS) is vastgesteld voor een aantal veel voorkomende metalen (b.v. lood, arsenicum). Verscheidene metalen veroorzaken neurotoxische effecten op het extrapyramidale systeem, waarbij de caudatekern, het putamen, de globus pallidus en hun verbindingen met de thalamus, de substantia nigra en het cerebellum beschadigd worden (b.v. ijzer) (Feldman, 1982a). Tenslotte zijn een aantal metalen in staat om zowel het CNS als het PNS te beschadigen.

Blootstelling aan metalen blijft niet beperkt tot industrieterreinen. Metaalproducten zijn alomtegenwoordig in het milieu, en metaalhoudende bijprodukten van verschillende industrieën zijn in de atmosfeer doorgedrongen, in het water geloosd, en in de wereldvoedselvoorraden terechtgekomen. Metalen zijn gebruikt als medicijn, toegevoegd aan benzine, en verwerkt in insecticiden en pesticiden. Terwijl de concentraties van bepaalde metalen in het milieu zijn gedaald, kunnen ze door andere vervangen worden. [098] Zo zijn kwik en lood de laatste jaren beter gereguleerd, en het aantal personen dat aan deze giftige stoffen wordt blootgesteld neemt

af (hoewel het er nog steeds in totaal miljoenen zijn). Naarmate de milieuniveaus van deze metalen echter dalen, kunnen de nieuwere "hoogtechnologische" metalen hun plaats in het milieu innemen. In de toekomst kan het aantal vergiftigingen door minder bekende metaalgiffen, waaronder nikkel, cadmium en seleniumverbindingen, toenemen (Gosse I & Bricker, 1984).

VARIABELEN DIE DE NEUROTOXICITEIT BEÏNVLOEDEN

Grondstof

Sommige metalen zijn giftiger voor het zenuwstelsel dan andere. Zo zijn kwik en lood veel neurotoxischer dan ijzer of anorganisch tin. Verschillende vormen van hetzelfde metaal kunnen verschillend giftig zijn voor het zenuwstelsel. In het algemeen dringen organische metaalverbindingen zowel beter door in de hersenen als worden ze vollediger geabsorbeerd dan anorganische metalen. Organometalen kunnen dus mogelijk grotere neurotoxische schade aanrichten dan elementaire vormen van dezelfde metalen. Gemethyleerd kwik, bijvoorbeeld, is veel schadelijker voor het CNS dan anorganisch kwik. Elementair tin is een ander metaal dat in anorganische toestand slecht doordringt in het zenuwstelsel, maar als organotin verantwoordelijk is voor een breed scala van neurotoxische en neuropsychologische effecten bij de mens.

Ontwikkelingsinvloeden

De mate van neurotoxische schade door blootstelling aan metalen wordt ook door andere factoren beïnvloed. De leeftijd van het blootgestelde individu kan de toxiciteit beïnvloeden, met het grootste risico voor de foetale en perinatale ontwikkeling. Jonge kinderen lopen ook meer risico dan volwassenen voor de ontwikkeling van bepaalde toxische effecten (b.v. **loodgeïnduceerde hyperactiviteit**).

Weiss (1978) doet de nuttige suggestie dat ontwikkelingseffecten niet beschouwd moeten worden als "een steno voor jeugd" (p. 24). Neuropsychologische effecten van giftige metalen kunnen dus ook optreden bij oudere personen, bij wie het zenuwstelsel zijn plasticiteit en het vermogen om neurotoxische schade te compenseren kan verliezen. Helaas is het vraagstuk van de ontwikkelingsneurotoxiciteit bij de mens op dit moment nog grotendeels onontgonnen. Een belangrijke vraag voor dit deelgebied zou kunnen zijn of pre- of perinatale neurotoxische effecten neuropsychologische stoornissen veroorzaken bij oudere volwassenen, wanneer **compensatiemechanismen** subklinische effecten niet langer kunnen verbergen. Een andere vraag is of chronische blootstelling aan metaalneurotoxinen bij oudere volwassenen andere neurotoxische verschijnselen in soort of mate veroorzaakt, dan bij blootstelling van jongere volwassenen.

Acute versus chronische blootstelling

Bepaalde metalen kunnen bij een acute dosis één reeks effecten vertonen (bv. arsenicum), terwijl chronische blootstelling andere vormen van neurotoxische schade veroor-

zaakt. In [099] de industrie is er toenemende bezorgdheid over de vraag of chronische blootstelling aan lage doses metalen neurotoxische schade kan veroorzaken.

Individuele variatie

Zoals voor alle neurotoxinen het geval is, blijkt er grote interindividuele variatie te bestaan in de gevoeligheid voor neuropsychologische tekorten. Een oorzaak van deze variatie kan het vermogen van het individu zijn om giftige stoffen uit het lichaam te elimineren. Van aluminiumverbindingen bijvoorbeeld wordt aangenomen dat ze bij gezonde personen niet neurotoxisch zijn. Bij personen met een verminderde nierfunctie wordt aluminium echter genoemd als oorzaak van dementiesyndromen.

De redenen voor andere inter-individuele variaties blijven duister. Bepaalde personen met chronische blootstelling aan lood en met gedocumenteerde bloedspiegels van meer dan 70 ug/dl kunnen slechts milde neuropsychologische afwijkingen vertonen, terwijl andere personen met lagere bloedspiegels en kortere blootstellingen zich met ernstiger vormen van neuropsychologische stoornissen kunnen presenteren. De oorzaken van deze interindividuele variabiliteit zijn momenteel onbekend, maar kunnen te maken hebben met een verschillend vermogen om giftige stoffen te elimineren, met metabolische verschillen, of misschien met variaties in de gevoeligheid van de hersenen of in de doorlaatbaarheid van de bloed-hersenbarrière voor deze toxinen.

NEUROPSYCHOLOGISCH TESTEN VAN BLOOTSTELLING AAN METALEN

De waarde van neuropsychologische tests om de effecten van blootstelling aan metalen te beschrijven is beschreven door Grandjean (1983):

Studies van [metaal] blootstellingen zijn sterk vooruitgegaan door het gebruik van moderne neuropsychologische methoden ... hoewel dergelijke psychologische tests beïnvloed kunnen worden door andere factoren die geen verband houden met neurotoxiciteit, geven ze toch een nuttige en vrij nauwkeurige beoordeling van de mate en het karakter van neurotoxische effecten bij mensen. [p. 331]

Ondanks duidelijke steunbetuigingen en aangetoonde waarde voor individuele gevallen, zijn neuropsychologische onderzoeken van metaalvergiftiging moeilijk te vinden in de onderzoeksliteratuur, misschien vanwege de in [hoofdstuk 1](#) beschreven factoren.

Lood en kwik zijn de metalen waarvan de neuropsychologische effecten het meest volledig onderzocht zijn, hoewel hun precieze pathofysiologie nog lang niet volledig begrepen is. Andere neurotoxische metalen zijn in de neurologische literatuur beschreven, maar hebben weinig of geen begeleidend neuropsychologische gegevens. IJzer, cadmium, en tellurium zijn voorbeelden uit deze groep. Vanwege de verscheidenheid aan neurotoxische effecten die veroorzaakt kunnen worden, bestaat er geen algemeen "metaal encefalopathie" syndroom, ook al komen sommige vergiftigingsver-

schijnselen bij verscheidene metalen voor. Het is informatie-
ver om de unieke neurologische en neuropsychologische
kenmerken van blootstelling aan afzonderlijke metalen te
beschrijven. Dienovereenkomstig worden op de volgende
bladzijden verschillende van de meer bekende effecten van
neurotoxinen van metalen beschreven.

[100] Waar beschikbaar, gaan NIOSH en OSHA industriële
veiligheidsniveaus aan elke bespreking vooraf.

ALUMINIUM

Geschiedenis

Het gebruik van aluminium in geneeskrachtige verbindingen
dateert duizenden jaren van vóór zijn isolatie als een zuiver
metaal zijn. Zouten van aluminium werden tijdens het Ro-
meinse keizerrijk gebruikt voor waterzuivering. In de Mid-
deleeuwen werden deze aluminiumzouten met honing ge-
mengd en gebruikt als behandeling voor zweren (Crapper &
De Bani, 1980, p. 326), een behandeling die niet helemaal
verschilt van de huidige vrij verkrijgbare middelen.

Aan het eind van de 19de eeuw werd ontdekt dat aluminium
een neurotoxine is voor het CNS en in die hoedanigheid van
wetenschappelijke waarde is; het oxide of hydroxide ervan,
aangebracht op de cortex van dierlijke proefpersonen, levert
een nuttig onderzoeksmodel op voor studies van focale epi-
lepsie (Ward, 1972).

Individuele gevaren

Veel voorkomende wegen waarlangs aluminium zich op-hoopt zijn industriële blootstelling en de inname van be-werkt voedsel (b.v. augurken), waarbij de gemiddelde voe-ding ongeveer 22 mg aluminium per dag bevat (Shore & Wyatt, 1983). Ondanks zo'n voortdurende omgevingsbloot-stelling blijken de meeste personen met een normale nier-functie in staat aluminium effectief op te ruimen. Een uit-zondering vormen wellicht patiënten met de ziekte van Alz-heimer (AD).

Het verband tussen aluminiumophoping en AD is niet bewe-zen, en AD patiënten vertonen geen differentiële alumin-i-umgehalten ten opzichte van controles in serum, liquor, of haar. Bovendien verschillen de neurofibrillaire klitten die experimenteel door aluminium veroorzaakt worden van die welke bij AD optreden (Shore & Wyatt, 1983). Terwijl zo-wel AD als aluminium intoxicatie 10-nm neurofibrillaire de-generatiefilamenten hebben voortgebracht, zijn de Alzhei-mer filamenten gebundelde paren filamenten die in een spi-raalvormige array gedraaid zijn, terwijl de door aluminium veroorzaakte neurofibrillaire klitten afzonderlijke 10-nm fi-lamenten zijn (McLachlan & De Boni, 1980). Het kan ech-ter zo zijn dat aluminium weliswaar geen AD veroorzaakt, maar dat de beschadigde hersenweefsels van AD patiënten wel kwetsbaarder zijn voor dit metaal. Het is ook mogelijk dat de bloed-hersens barrières van AD patiënten in de loop van het AD proces beschadigd raken, waardoor hersenweef-sels steeds kwetsbaarder worden voor aluminium accumula-tie uit voedsel, maagzuurremmers, en gebufferde aspirine

(McLachlan & De Boni, 1980; Shore & Wyatt, 1983).

Patiënten met een verminderde nierfunctie of chronisch nierfalen kunnen bijzonder kwetsbaar zijn voor aluminium neurotoxiciteit. Ophoping van aluminium in het lichaam en in de hersenen bij patiënten met nierinsufficiëntie is in verband gebracht met verschillende factoren. Van dialyse waarbij water gebruikt wordt dat niet gedeseioniseerd is en/of dat in [101] aluminium tanks opgeslagen is, wordt gesteld dat het aluminiumophoping veroorzaakt (Crapper & De Boni, 1980). Hoge aluminiumconcentraties kunnen ook gevonden worden in de weefsels van sommige dialysepatiënten als gevolg van het innemen van grote hoeveelheden maagzuurremmers en fosfaatbindende gels (Russo, Beale, Sandroni, & Ballinger, 1992; Sedman, Wilkening, Warady, Lum, & Alfrey, 1984), hoewel men eerder dacht dat oraal aluminium slecht geabsorbeerd werd en daarom niet neurotoxisch was. Sedman e.a. (1984) melden progressieve neuropsychologische achteruitgang en dementie ten gevolge van aluminiumophoping in de hersenen bij een kind wiens enkele nier slecht functioneerde en niet in staat was voorgeschreven doses maagzuurremmers adequaat uit te scheiden. Citraat, gebruikt om acidose te behandelen, verhoogt de gastro-intestinale absorptie van aluminium en kan een organisch hersensyndroom veroorzaken secundair aan de verhoogde aluminiumabsorptie via de voeding (Russo *et al.*, 1992).

Aluminium kan ook neurotoxisch zijn voor normale kinderen wanneer het gecombineerd wordt met blootstelling aan andere metalen. Een recente studie suggereert dat gecombi-

neerde blootstelling aan aluminium en lood de visueel-motorische prestaties bij kinderen synergetisch kan beïnvloeden (Marlowe, Stellern, Errera, & Moon, 1985).

Dialyse dementie

Klinisch ontwikkelen sommige eindstadium nierziekte (ESRD) patiënten wat een vorm van aluminium encefalopathie lijkt te zijn. Blootstelling aan aluminium gebeurt via aluminiumhoudend dialysaat en, waarschijnlijk iets minder vaak, door het chronisch innemen van aluminiumhoudende maagzuurremmers; dit laatste is een gebruikelijke bijkomstigheid van ESRD therapie. De aandoening wordt "dialyse dementie" genoemd en vertoont een snelle progressie van persoonlijkheidsveranderingen tot globale intellectuele stoornissen, vergezeld van toevallen, gangproblemen, asterixis, dysarthrie, apraxie, en myoclonus. Er kunnen abnormale EEG of CT gevonden worden (Sedman *et al.*, 1984). Omdat niet alle dialysepatiënten die grote hoeveelheden maagzuurremmers nemen dialyse-dementie ontwikkelen, kunnen ongespecificeerde individuele verschillen in wisselwerking met de inname van aluminium de ziekte veroorzaken.

Het begin van dialyse dementie is blijkbaar subtiel, en de eerste symptomen treden op na gemiddeld 37 maanden na de eerste dialyse. De ernst is gecorreleerd met de aluminiumconcentratie in de hersenen. Ongecorrigeerde aluminium encefalopathie is progressief en mogelijk dodelijk. Hersenaluminiumconcentraties van "15 tot 20 maal hoger dan bij controlepopulaties" zijn gevonden bij patiënten met deze

aandoening (Crapper & De Boni, 1980, p. 326). Hoewel globale percentages van patiënten die dialyse-dementie ontwikkelen niet geteld zijn, wordt aangenomen dat het een hoofdoorzaak is van sterfte bij patiënten die chronische hemodialyse ondergaan (Rosati, De Bastiani, Gilli, & Paolino, 1980). Het is echter geen onvermijdelijk gevolg van ESRD. Rosati *et al.* (1980) vonden geen belangrijke neuropsychologische tekorten in een groep van negen dialysepatiënten die wel een sterk verhoogd serum aluminiumgehalte hadden. Het serum aluminiumgehalte kan echter te laag geweest zijn om het syndroom te veroorzaken. Een meer volledige studie van dialyse-gerelateerde neuropsychologische tekorten wees er wel op dat aluminiumgehalten bij dialysepatiënten mogelijk neurotoxisch waren. Bolla *et al.* (1992) onderzochten 35 dialysepatiënten en vonden dat alcoholische [102] aluminiumgehalten een significant negatief verband vertoonden met het visueel geheugen. Er werd een wisselwerking gevonden tussen woordenschat en aluminium effecten, waarbij patiënten met een lage woordenschat een steilere achteruitgang vertoonden bij tests van het functioneren van de frontale kwab en tests van aandacht en concentratie. Lage woordenschat patiënten waren ook depressiever dan hoge woordenschat patiënten. De auteurs suggereren dat patiënten met een lage woordenschat "misschien minder goed ontwikkelde compenserende strategieën bezitten om de neurocognitieve effecten die met Al gepaard gaan te overwinnen" (p. 1021). Het kan ook zo zijn dat patiënten met een lage woordenschat neurologisch minder robuust zijn dan patiënten met hogere capaciteiten en dus eerder en onvoorspelbaarder achteruitgaan in geestelijke vermogens als functie van neuro-

toxische schade.

Andere ziekten met mogelijk verband met aluminium

Andere ziekten zijn in verband gebracht met verhogingen van aluminium in de hersenen. Hiertoe behoren het syndroom van Down, het Parkinson dementie complex van Guam, en het striatonigral syndroom (Feldman, 1982a). Aluminium is ook in verband gebracht met cerebellaire Purkinje cel degeneratie secundair aan alcoholmisbruik (McLachlan & De Boni, 1980). Het is op dit moment niet duidelijk of er genetische variaties bestaan in het vermogen met dit metaal om te gaan, waardoor bepaalde personen meer risico lopen dan andere.

Beroepsmatige blootstelling

Lassers die ongeveer 20 jaar blootgesteld zijn hebben 100-maal hogere urineconcentraties van aluminium dan niet blootgestelde controles, met een urinaire aluminium halfwaardetijd van 6 maanden of langer (Sjogren, Lidums, Hakansson, & Hedstrom, 1985; Sjogren, Elinder, Lidums, & Chang, 1988; Sjogren, Gustavsson, & Hogstedt, 1990). Lassers die meer dan 20.000 uur (over een periode van ongeveer 13 jaar) aan aluminiumdampen blootgesteld zijn, hadden twee keer zoveel kans om drie of meer positieve antwoorden op een neuropsychiatrische vragenlijst te rapporteren (Sjogren *et al.*, 1990). Encefalopathische syndromen zijn ook gemeld als gevolg van industriële blootstelling aan aluminium. De eerste geregistreerde industriële aluminium-vergiftiging vond plaats in 1921 bij een metaalarbeider die geheugenverlies, tremor, cerebellaire verschijnselen, en co-

ördinatieverlies ontwikkelde (Wills & Savory, 1983). Een latere gevalsstudie verifieerde een syndroom van snel progressieve encefalopathie bij een aluminiumpoeder fabrieksarbeider die zwaar aan aluminiumstof blootgesteld was geweest (McGlaughlin *et al.*, 1962). De arbeider ontwikkelde linkszijdige focale epilepsie, werd in de loop van enkele maanden steeds dementer, en stierf tenslotte aan een longontsteking. De aluminiumconcentratie in de hersenen bleek bij autopsie 17 maal hoger te zijn dan normaal.

TABEL 3.1. Neuropsychologische prestaties van drie aluminiumarbeiders"

Test	Subject No.		
	1	2	3
WAIS-R			
IQ op volledige schaal	93	71	87
Verbaal IQ	97	67	91
Prestatie-IQ	87	78	84
Wechsler Geheugenschaal			
Geheugenquotiënt	86	62	97
Probleemoplossing (niet gespecificeerd)	Poor	Poor	Poor
Halstead-Reitan Impairment Index	1.0	1.0	0.6

"Overgenomen, met toestemming van de American Medical Association, uit Longstreth et al. (copyright 1985), Potroom palsy? Neurologische aandoening bij drie aluminiumsmelter arbeiders. Archives of Internal Medicine, 145, 1972-1975.

Meer recent werden bij drie patiënten die 12 jaar in de pottenbakkerij van een aluminiumsmelterij gewerkt hadden (waarbij ook blootstelling aan lithium plaatsvond) neurologische en neuropsychologische afwijkingen ontdekt (Longstreth, Rosenstock, & Heyer, 1985). Neurologische symptomen die alle drie gemeen hadden waren gewrichtspijnen, ernstig gebrek aan energie en kracht, en tremor. Neurologisch onderzoek toonde bilateraal gehoorverlies, incoördinatie, intentietremor, en ataxische gang. [103] Elektrofysiolo-

gische onderzoeken waren normaal, behalve bij één individu dat bilaterale vertragingen vertoonde bij visuele evoked potentials en vertragingen op het medullaire niveau bij somatosensorische evoked potentials. Neuropsychologische prestaties vertoonden duidelijke tekorten (zie **Tabel 3.1**).

De precieze etiologie van deze afwijkingen kan niet geverifieerd worden. Hoewel de resultaten in overeenstemming zijn met bekende neurotoxische effecten van aluminium, kan ook de blootstelling van de patiënten aan lithium hebben bijgedragen tot de hier getoonde symptomen. Omdat bovendien de aluminiumbelasting in bloed of botten geen nauwkeurige afspiegeling kan zijn van het aluminiumgehalte in de hersenen, kan het normale aluminiumgehalte in de botten van deze patiënten niet uitsluiten dat er neurotoxische concentraties van het metaal in de hersenen voorkomen. De resultaten zijn vermeldenswaard als een waarschuwing voor mogelijke neurotoxische effecten bij de mens van langdurige blootstelling aan aluminium.

ANTIMONIE (ANTIMOON)

IDLH	80 mg/m ³
OSHA	0,5 mg/m ³
NIOSH	0,5 mg/m ³
(Beknopte gids, 1993)	

Antimoon is een zilverwit metaal dat gewoonlijk gecombineerd wordt als deel van een legering met lood of zink, voor

gebruik in loodbatterijen, soldeer, plaat- en pijpmetaal, lagers, gietstukken, type-metaal, munitie, en tin. In de Verenigde Staten wordt weinig of geen antimoon gedolven (ATSDR, 1991).

Er zijn geen adequate studies over neurotoxiciteit van antimoon bij mensen. Honden vertonen spierzwakte en achterpoot bewegingsmoeilijkheden na inname van tot 6644 mg antimoontrioxide gedurende 32 dagen. Neurologische afwijkingen zijn ook aangetoond bij ratten en muizen, waardoor de ATSDR (1991) concludeerde dat "omdat neurologische effecten zijn waargenomen bij drie diersoorten ... , zullen deze effecten waarschijnlijk ook optreden bij menselijke blootstelling aan hoge concentraties antimoon. Antimoon kan bij hoge doses dodelijk zijn voor de mens" (p. 41).

ARSENIC (AECENICUM)

OSHA blootstellingsgrenswaarde (anorganisch)	0,010 mg/m ³ , 8 u TWA
NIOSH aanbevolen blootstellingsgrenswaarde	0,002 mg/m ³ , 15 min plafond
As arsine (AsH ₃)	
OSHA	0,05 ppm (0,2 g/m ³), 8 u TWA
NIOSH	0,002 mg/m ³ , 15 min. plafond
IDLH	6 ppm
Geurdrempel	< 1.0 ppm
(Beknopte gids, 1993)	

Geschiedenis

Arsenicum heeft de twijfelachtige reputatie onder de metalen als "historisch het belangrijkste van de vergiften die voor criminele doeleinden gebruikt werden" (Hamilton & Hardy, 1974, p. 31). Het werd gebruikt in de farmacopee van de Assyriërs, waar het vermeld wordt in een papyrus die van ongeveer 1552 v. Chr. dateert (Marks & Beatty, 1975). Net als veel andere metalen was arsenicum uitgetoetst als geneesmiddel voor vele ziekten, waaronder kanker, koorts, herpes, ringworm, eczeem en zweren (Marks & Beatty, 1975). In de afgelopen twee eeuwen was arsenicum een veelgebruikte behandeling voor syfilis, maar het was de oorzaak van meer verwondingen dan genezingen, en veroorzaakte als gevolg van het gebruik optische neuritis en encefalopathie (Windebank, McCall, & Dyck, 1984). Met nog minder reputatie is arsenicum gebruikt in gifgassen in oorlogstijd en als methode voor moord of zelfmoord. De laatste twee toepassingen zijn de oorzaak van de meeste recent gemelde gevallen van arseenvergiftiging.

Er zijn verscheidene massale vergiftigingen in verband met toevallige blootstelling aan arseen gerapporteerd, de eerste betrof 40.000 personen die vergiftigd raakten toen per ongeluk arseenzuur met wijn en brood vermengd werd. Bij een andere epidemie raakte suiker die gebruikt werd bij de fabricage van bier verontreinigd met arsenicum, waardoor 6000 mensen vergiftigd werden en 70 doden vielen (Katz, 1985).

Huidig gebruik en risicopersonen

Momenteel vinden de belangrijkste legitieme toepassingen

van arseen plaats in de farmaceutische en de landbouwindustrie. Arsenicum is een hoofdbestanddeel van veel insecticiden, onkruidverdelgers, en fungiciden. Arsenicum komt voor in houtverduurzamingsmiddelen, toevoegingsmiddelen voor veevoer, en oproerbestriddingsgas (Morton & Caron, 1989). Calciumarsenaat, een insecticide dat in fruitboomgaarden gebruikt wordt, is de giftigste van de arseenverbindingen.

Andere industrieën waar arbeiders aan arseen kunnen worden blootgesteld zijn onder meer alle industrieën die zuur toevoegen aan ijzer en staal. Deze beide metalen bevatten kleine hoeveelheden arseen, en hun onderdompeling in zuur maakt dit beschikbare arseen vrij. Metaal-"beits" (zuurbehandeling) fabrieken kunnen in dit opzicht gevaarlijk zijn [105] (Hamilton & Hardy, 1974). Het NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health, 1975a) schat dat ongeveer 1,5 miljoen arbeiders aan anorganisch arseen worden blootgesteld. Industriële arsenicumvergiftiging is minder frequent geworden door verbeteringen in de veiligheid op de werkplek, maar zelfmoord, moord, en accidentele vergiftigingen met pesticiden blijven vergiftigingsslachtoffers opleveren (Kelafant, Kasarskis, Horstman, Cohen, & Frank, 1993).

Algemene symptomen van arsenicumvergiftiging zijn huiduitslag, GI symptomen, zwakke pols, hartritmestoornissen, zwakte, paresthesie – onprettige prikkelingen / pijn bij aanraking – van handen en voeten, haaruitval, broze nagels, irritaties aan de luchtwegen, en heesheid (Morton & Caron, 1989).

Neurologische effecten

PNS Effecten

Perifere neuropathie is een hoofdbevinding die met anorganische arsenicum intoxicatie in verband gebracht wordt. Schaumburg, Spencer, en Thomas (1983) melden verschillende profielen van neurotoxische schade, afhankelijk van het feit of de blootstelling hoog en acuut was (b.v. een zelfmoordpoging) of langdurig en laag niveau. Subacute, 310 dagen vertraagde neuropathie kan ontstaan bij overlevenden van eenmalige hoge doses. Gevoelloosheid, zwakte in de ledematen, en "intense" paresthesieën ontwikkelen zich, waarbij het uiteindelijke resultaat varieert van milde sensorische neuropathie tot "ernstige distale sensorimotorische polyneuropathie" (Schaumburg, Spencer, & Thomas, 1983, p. 134).

CNS Effecten

Bleecker en Bolla-Wilson (1985) speculeren dat de CNS effecten van arseen vergelijkbaar kunnen zijn met die bij thiamine tekort, omdat arseen de omzetting van thiamine in acetyl-CoA en succinyl-CoA verhindert. Validatie voor deze hypothese zou kunnen komen van autopsiestudies die neuropathologische overeenkomsten onderzoeken tussen door arsenicum veroorzaakte thiaminedeficiëntietoestanden en die welke gerapporteerd worden bij de veel voorkomende door alcohol veroorzaakte thiaminedeficiëntiestoornis, het syndroom van Wernicke-Korsakoff.

Neuropsychologische effecten

Het beoordelen van neuropsychologische disfunctie bij ge-

vallen van blootstelling aan arseen is moeilijk geweest vanwege mogelijke verstorende effecten van alcoholgebruik. Feldman *et al.* (1979) melden dat 92% van de aan arseen blootgestelde smelterijarbeiders ook matige drinkers zijn. Bleecker en Bolla-Wilson (1985) melden het geval van een 50-jarige ingenieur die blootgesteld was aan chronische lage doses anorganisch arseen en die als gevolg daarvan ernstige en chronische stoornissen in het verbale geheugen en het leren ontwikkelde op de Rey Auditory Verbal Learning Test en de Logical Memory Subtest van de Wechsler Memory Scale. De interpretatie werd echter bemoeilijkt door een familiegeschiedenis van snel beginnende dementie. [106] Een grotere studie van een gemeenschap die blootgesteld was geweest aan arseenbesmetting uit een houtverwerkingsfabriek werd gerapporteerd door Burns, Cantor en Holder, (1994). Na uitsluiting van proefpersonen voor medische of middelenmisbruik-gerelateerde factoren die niets met de blootstelling aan arseen te maken hadden, vonden ze dat personen die arseen-gerelateerde hyperkeratose en of polyneuropathie vertoonden psychomotorische vertraging vertoonden, matig verminderde latentie van herinnering, stoornissen in het lange termijn geheugen, emotionele afwijkingen, vertraagde herkenning van perceptuele figuren, en grotere variabiliteit in auditieve P300. De suggestie dat arsenicum "ondubbelzinnige" schade aan het CNS en PNS veroorzaakt (Windebank *et al.*, 1984) impliceert dat neurobehaviorale evaluatie gebruikt zou kunnen worden als een nuttige index van schade en herstel. Een open arsenicum encefalopathie kan gepaard gaan met matige neuropsychologische stoornissen in geheugen, concentratie, verwardheid, en

angst, die mettertijd kunnen verbeteren (Morton & Caron, 1989).

Emotionele effecten

Organische arseenhoudende verbindingen kunnen snel ontwikkelende CNS-symptomen veroorzaken, met progressie van slaperigheid naar verwardheid en stupor. Organische psychose die lijkt op paranoïde schizofrenie is een veel voorkomend gevolg van organische arsenicum intoxicatie en een delirium kan volgen (Windebank *et al.*, 1984). Een wisselende mentale toestand, agitatie en emotionele labiliteit zijn opgemerkt (Beckett, Moore, Keogh, & Bleecker, 1986).

Casestudie: Gevolgen op lange termijn van kortstondige blootstelling

De volgende patiënt werd tijdens zijn werk per ongeluk blootgesteld aan arseenverbindingen. Testresultaten en bespreking van het geval ondersteunen duidelijk het gebruik van neuropsychologische evaluatie in gevallen van blootstelling aan arseen.

De patiënt is een 31-jarige tractorbestuurder met een opleiding in de 11e klas. In 1980 reed hij op het veld toen een graanstuiver het veld besproeide en de patiënt overgoot met een arseenhoudend insecticide. De patiënt meldde geen onmiddellijke effecten, wat erop wijst dat hij het gif niet had ingeademd. De patiënt begon echter na een niet nader omschreven tijd te braken, wat licht vertraagde effecten van huidabsorptie impliceert. Hij kon geen

voedsel en water meer vasthouden en begon gewicht te verliezen. De patiënt meldde dat hij in de maand na zijn blootstelling ongeveer 40 pond was afgevallen.

De patiënt ging aanvankelijk naar een arts die zijn symptomen als "hitteberoerte" diagnosticeerde. Omdat de symptomen echter niet verminderden, kwam de patiënt naar de kliniek voor arbeidsgeneeskunde, waar werd vastgesteld dat hij een arseenvergiftiging had via een insecticide dat arseenzuur bevatte.

De patiënt ontkende een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik, hoofdletsel, hoge koorts, of toevallen. Hypertensie werd onder controle gehouden met hydrochloorthiazide. De cafeïne inname bedroeg ongeveer vijf blikjes cola per dag. Hij meldde periodieke (ongeveer eens per maand) aanvallen van duizeligheid die onmiddellijk na zijn blootstelling aan arsenicum begonnen. [107] Andere gemelde symptomen waren voortdurende paresthesieën in de handen, onderarmen, en de benen, beginnend bij de knieën. De patiënt beschreef zijn paresthesieën eerder als "tintelingen" dan als pijnlijk.

De patiënt was coöperatief en leek zijn best te doen tijdens het testen; hij had echter grote moeite met het uitvoeren van taken die fijne motorische coördinatie en snelheid vereisten. Bij het vasthouden van een potlood moest de patiënt het stevig met al zijn vingers vastgrijpen, in een gebolde vuist in plaats van een meer conventionele greep.

Bij het neuropsychologisch onderzoek vertoonde de patiënt zintuiglijke veranderingen die overeenkomen met perifere neuropathie, waaronder volledig verlies van gevoel in de handpalmen en slecht vermogen om op de vingertoppen geschreven getallen

waar te nemen.

Het verbale geheugen en leervermogen van de patiënt was ook aangetast ten opzichte van het geheugen voor ontwerpen. De discrepantie tussen het direct herinneren van de twee Wechsler verhalen had waarschijnlijk te maken met onderwijsbeperkingen; maar het slecht herinneren van het eerste verhaal na 30 minuten, gekoppeld aan het trager dan gewoonlijk verbaal leren bij de Associate Learning Test, wijst op coderingsmoeilijkheden, ongeacht de premorbide opleiding. Het vermogen van de patiënt om aandacht en concentratie vast te houden leek evenzeer aangetast, vooral op de Tests, waar de patiënt niet gehinderd werd door sensorimotorische disfunctie, maar wel door het vermogen om correct te scannen naar numerieke en afwisselende cijfer-letter reeksen.

Op metingen van huidig affect geeft de patiënt toe ernstig depressief te zijn, dat leek te reageren op werkelijk verlies van functie en vermogen om in zijn levensonderhoud te voorzien. Hij was sterk gericht op zijn lichamelijke symptomen, vertoonde 's morgens vroeg ontwaken, en licht verlies van eetlust, naast andere "cognitieve" vormen van depressie. Bovendien beschreef de patiënt zichzelf als vergeetachtig, humeurig, onzeker, ontmoedigd, uitgeput, en "uiterst verbitterd".

Het huidige neuropsychologische profiel van de patiënt suggereerde een combinatie van structurele en reactieve emotionele componenten. PNS schade, verlies van aandacht en concentratie, en waarschijnlijk tekorten in het verbale geheugen kunnen directe gevolgen zijn van arsenicumschade, maar dragen zeker ook bij tot het gevoel van de patiënt dat zijn toekomst zinloos is, zoals blijkt uit de ernstige depressie die in de Beck Depression In-

ventory genoteerd wordt. Aanbevelingen voor zo'n patiënt zouden evaluatie voor ondersteunende psychotherapie, antidepressieve medicatie en herintreding in de beroepsbevolking in welke hoedanigheid hij ook in staat is, omvatten.

BARIUM

IDLH	150 mg/m ³	
OSHA	0,5 mg/m ³ ,	8 u TWA (als chloride of andere oplosbare bariumverbinding)
	5-10 mg/m ³ ,	8 u TWA (als stof)
NIOSH	0,5 mg/m ³	
(Beknopte gids, 1993)		

Barium is een zilverwit metaal dat vooral gebruikt wordt in de olie- en gasindustrie voor boorspoelingen. Bariumverbindingen worden ook gebruikt in verf, baksteen, tegels, glas, rubber en medische tests. Bariumhydroxide wordt gebruikt als bestanddeel van keramiek, insecten- en rattenvergif, olie- en brandstofadditieven.

Er is betrekkelijk weinig literatuur over menselijke blootstelling aan barium. De bekendste vorm van bariumblootstelling doet zich voor wanneer bariumverbindingen gebruikt worden als radiopaak contrastmiddel om het GI kanaal te bestuderen. Hoewel barium gewoonlijk als niet giftig wordt beschouwd en beperkt oplosbaar is, kan potentiële toxiciteit optreden bij darmkanker of perforaties van het GI kanaal waardoor barium in de bloedbaan kan komen (Princenthal, Lowman, Zeman, & Burrell, 1983).

Een enkele gevalsstudie noteert verlies van diepe peesreflexen bij een 22-jarige man die bariumcarbonaatpoeder inademde (Shankle & Keane, 1988). Symptomen van tintelingen rond de mond worden beschouwd als een vroege aanwijzing voor bariumtoxiciteit (Lewi & Bar-Khayim, 1964; Morton, 1945). Neurologische symptomen kunnen overgaan in gedeeltelijke of volledige verlamming (Phelan, Hagley, & Guerin, 1984; Wetherill, Guarino, & Cox, 1981). Een vroeg autopsie-onderzoek van bariumvergiftiging bracht hersencongestie en oedeem aan het licht (McNally, 1925). Er schijnen geen neuropsychologische studies van bariumblootstelling te bestaan.

BISMUTH (BISMUT)

Bismut is in grote hoeveelheden gebruikt door personen in Frankrijk en andere landen om chronische darmstoornissen onder controle te houden. In de Verenigde Staten worden bismutmiddelen voorgeschreven om de geur en de bulk van de stoelgang te verminderen, en ze worden ook gebruikt bij colostomiepatiënten na een coloncarcinoom operatie (Goetz, 1985). Het verschijnsel bismutencefalopathie wordt pas sinds het begin van de jaren 1970 herkend; maar tegen 1981 werden meer dan 1050 gevallen en 72 sterfgevallen aan deze neurotoxische aandoening toegeschreven (Buge, Supino-Viterbo, Rancurel, & Pontes, 1981; Le Quesne, 1982). Het syndroom wordt gekenmerkt door een prodroom van enkele weken of maanden van "depressie, angst, prikkel-

baarheid en beven" (Le Quesne, 1982, p. 537). Verdere verslechtering kan zonder waarschuwing optreden, soms na verscheidene jaren van blootstelling (Kruger, Weinhardt, & Hoyer, 1979). Symptomen zijn verwardheid, myoclonische schokken, dysarthrie, en loopapraxie (Goetz, 1985; Nordberg, 1979). Goetz (1985) meldt andere neurotoxische effecten van bismut wanneer het intramusculair geïnjecteerd wordt als systemische behandeling van syfilis. Gevolgen van meervoudige injecties zijn o.a. acute myelopathie, slap-paraplegie, en verlies van controle over de blaas (p. 50).

Er is weinig bekend over de onderliggende neuropathologie van bismutvergiftiging, hoewel CT scans hyperdensiteiten tonen in basale ganglia, cerebellum, en cerebrale cortex. Het patroon van grijze stof corticale hyperdensiteiten gevonden bij bismut intoxicatie is bij geen enkele andere vorm van zware metaal intoxicatie gezien (Buge *et al.*, 1981).

CADMIUM

IDLH	50 mg/m ³	(als stof)
	9 mg/m ³	(als rook)
OSHA	0,005 mg/m ³	(stof of rook)
(Beknopte gids, 1993)		

Cadmium wordt o.a. gebruikt voor pigmenten, legeringen, en galvaniseren. De voornaamste effecten van cadmiumvergiftiging zijn eerder op de nieren en longen dan op de hersenen, hoewel studies bij ratten veranderingen van het CNS in

de vroege ontwikkeling en demyeliniserende PNS veranderingen bij volwassen ratten hebben aangetoond. Ratten bleken ook prikkelbaar te worden en vertoonden een verlaagde motorische activiteit (Katz, 1985). Blootstelling aan cadmium bij mensen wordt in verband gebracht met reukstoornissen. In een steekproef van 55 arbeiders met chronische blootstelling aan cadmiumdampen was 44% mild hyposmisch en 13% matig of ernstig hyposmisch (Rose, Heywood, & Costanzo, 1992). Er zijn geen menselijke neuropsychologische studies van met cadmium vergiftigde personen beschikbaar.

CHROMIUM (CHROOM)

Cr (metaal en onoplosbare zouten)

OSHA 1,0 mg/m³

Oplosbaar

OSHA 0,5 mg/m³

(Beknopte gids, 1985)

Tot nu toe werd niet gedacht dat chroom neurotoxisch is, maar één onderzoek bij mensen en verscheidene studies bij dieren wijzen erop dat chroom neurotoxisch kan zijn. Dockett (1986) beschreef drie gevallen met niet-verwante encefalopathische ziekten die bij autopsie bewijzen vertoonden van neurotoxiciteit van chroom in het CNS. Bronnen van chroom waren radiologische contrastmiddelen, KCl oplossing, en Mylanta, een antacidum. Men dacht dat chroom de hersenen binnendrong via pathologische pallidale bloedva-

ten die vasculaire siderose vertoonden en mogelijke afbraak van de bloed-hersenbarrière. Dit schijnt het enige verslag van zuivere neurotoxiciteit met chroom in de menselijke literatuur te zijn, en de vondst moet dus als voorlopig beschouwd worden. De resultaten wijzen echter op voorzichtigheid bij het gebruik van chroomhoudende stoffen bij oudere patiënten, of bij patiënten met een beschadigd bloedvaatstelsel.

Dieronderzoek heeft ook veranderingen van het zenuwstelsel door blootstelling aan chroom aan het licht gebracht. Deze omvatten hypoactiviteit bij ratten die chroomhoudend drinkwater kregen (Diaz-Mayans, Laborda, & Nunez, 1986) en corticale degeneratieve veranderingen met chromo lysis bij konijnen die gedurende 3 of 6 weken dagelijkse intraperitoneale doses chroomverbindingen toegediend kregen (Mathur, Chandra, & Tandon, 1977). Tot nu toe lijkt er geen verband te bestaan tussen blootstelling aan chroom en geuite neuropsychiatrische symptomen (Sjogren *et al.*, 1990). [110]

KOPER

Stof en nevel

OSHA 1,0 mg/m³

NIOSH 1,0 mg/m³

Dampen

OSHA 0,1 mg/m³

NIOSH 0,1 mg/m³

(Beknopte gids, 1993)

Neurologische en neuropsychologische symptomen van ko-

pertoxiciteit treden op bij de ontwikkeling van de ziekte van Wilson, een genetische stoornis van het abnormale koper-metabolisme. Koper wordt gevonden in hersenautopsies van patiënten met de ziekte van Wilson, en het is waarschijnlijk dat veel neurologische manifestaties van de ziekte veroorzaakt worden door toxische ophoping van koper in de hersenen. Structurele schade door kopertoxiciteit omvat "neuronale degeneratie, sponzige focale verandering in cortex, corpus striatum en centrale myeline" (Feldman, 1982a, p. 150). Vooral de basale ganglia en het cerebellum zouden aangetast zijn (Bornstein, McLean, & Ho, 1985). Gegeneraliseerde atrofie van de hersenen mag niet aanwezig zijn. Levercirrose en afzettingen van overmatig koper rond het hoornvlies (Kayser-Fleischer ringen) zijn ook in enige mate aanwezig.

Neurologische symptomen van de ziekte van Wilson zijn onder andere choreische bewegingen, parkinsonachtige rigiditeit, en gemaskerde gelaatstrekken. Dementie en de dood binnen 4-5 jaar kunnen het gevolg zijn als koper niet uit het lichaam gechelateerd wordt. De ziekte van Wilson is zeldzaam, en de precieze pathofysiologie ervan staat nog ter discussie, d.w.z. of de neurologische veranderingen indirect door koperophoping in de lever of direct in de hersenen veroorzaakt worden. Het is ook onduidelijk of een persoon die in het milieu aan grote hoeveelheden koper blootgesteld is, koperen neurotoxiciteit kan ontwikkelen zonder een selectieve metabole kwetsbaarheid voor koper te hebben (Feldman, 1982a). Drie van de acht gediagnosticeerde patiënten met de ziekte van Wilson zonder openlijke neurologische afwijkingen vertoonden abnormale toenames in P100 golfla-

tentie, maar SEP's en BAEP's waren abnormaal bij slechts één patiënt (Aiello *et al.*, 1992). Bij patiënten met openlijke neurologische harde verschijnselen vinden de meeste studies evoked potential abnormaliteiten bij 66 tot 100% van de patiënten (Aiello *et al.*, 1992).

Personen met kopertoxiciteit ten gevolge van de ziekte van Wilson vertonen een verscheidenheid aan neuropsychologische en emotionele symptomen die een functie van de ziekteprogressie lijken te zijn. Aanvankelijke testen onthullen abnormaal motorisch functioneren met intact IQ, terwijl meer gevorderde gevallen intellectuele stoornissen vertonen, en de mogelijkheid van dementie in het late stadium van de ziekte. De ziekte van Wilson kan ook gepaard gaan met psychologische afwijkingen, en een overzichtsstudie uit 1985 van gevalsstudies concludeerde dat affectieve en gedrags- of persoonlijkheidsveranderingen de meest voorkomende gevolgen zijn, met twee minder vaak voorkomende profielen die schizofrenie of cognitieve achteruitgang vertonen (Dening, 1985).

[111] Hoewel de precieze etiologie van de psychologische en intellectuele achteruitgang van de patiënten niet bekend is, hebben patiënten met andere soorten extrapyramidale stoornissen (b.v. Parkinson) soortgelijke neuropsychologische tekorten vertoond. Bovendien zijn de gegeneraliseerde verliezen die bij sommige patiënten met de ziekte van Wilson gevonden worden, consistent met een meer globale vorm van encefalopathie (Bornstein *et al.*, 1985).

Reitan en Wolfson (1985) melden neuropsychologische ef-

fecten bij een 48-jarige man met middelbare schoolopleiding en "een lange geschiedenis" van de ziekte van Wilson. Het IQ was nog intact, hoewel Digit Symbol en Block Design abnormaal laag waren. De ruimtelijke vermogens waren matig, waarbij de patiënt constructie-dyspraxie vertoonde en duidelijk gebrekkig presteerde met de linkerhand op de Tactual Performance Test (TPT). De fijne motoriek was ook gestoord, evenals de cognitieve soepelheid (Trails B) en het abstract redeneren (Category Test). De waardeverminderingsindex van de patiënt op de Halstead-Reitan Batterij was 1,0. Emotionele klachten waren onder andere een hoge waargenomen stress, met een zeer lage drempel van ergernis of irritatie, en af en toe uitbarstingen van hevige woede.

Bornstein *et al.* (1985) melden een nog ernstiger geval bij een 25-jarige man met een universitaire opleiding, die, nadat hij gedurende enkele maanden een als mild beschouwde depressie had doorgemaakt, zich meldde met wankel lopen, dysfagie, onduidelijke spraak, en intermitterende urine-incontinentie. Een neuropsychologisch onderzoek werd 4 maanden later uitgevoerd, waarbij de WAIS-R, Wechsler Memory Scale, Halstead-Reitan Batterij, de Wisconsin Card Sorting Test, en verschillende andere maten werden gebruikt. Het verbale IQ was toen 85 en het Performale IQ 70, scores die nogal onverenigbaar waren met de vorige functie van de patiënt als budget analist. De patiënt presteerde op alle tests gestoord; de enige taken met scores minder dan één standaarddeviatie onder het gemiddelde waren onmiddellijk verbaal herinneren en een test van verbale begripsvorming. Het beloop van deze patiënt werd chronisch on-

danks chelatietherapie, en op het moment van het verslag had hij totale ondersteunende zorg nodig.

Een iets optimistischer resultaat voor de ziekte van Wilson werd tenslotte gevonden in het geval dat onderzocht werd door Rosselli, Lorenzana, Rosselli, en Vergara (1987). De auteurs beschrijven een geval van de ziekte van Wilson bij een 30-jarige vrouw, geboren uit consanguine ouders. De patiënte werd neuropsychologisch getest voor en na een penicillamine chelatie behandeling.

De eerste presentatie toonde een Prestatie IQ van 63 en een Verbaal IQ van 73. Er waren duidelijke stoornissen in geheugen, constructieve vermogens, motorische snelheid, en het vertragen van verbale reacties. De spraak was dysartistisch zonder afasie. De patiënt vertoonde tremor, rigiditeit, en bradykinesie.

De auteurs karakteriseerden de verbetering van de patiënte na chelatie als "dramatisch", hoewel er nog enkele tekorten bleven. Haar Performance IQ steeg tot 91 terwijl het Verbal IQ constant bleef op 72. Verbeteringen werden gezien in zowel het verbale als het non-verbale geheugen voor onmiddellijke en vertraagde herinnering. Ook de leercurve van de patiënte vertoonde aanzienlijke verbetering. De auteurs suggereren dat het verloop van het herstel in overeenstemming is met de omkeerbaarheid van dementie door de ziekte van Wilson, en speculeren dat de resterende tekorten bij hun patiënt te maken hadden met een 13 jaar [112] durend prodroom. Ze stellen de hypothese dat een vroegere behande-

ling de expressie van de ziekte bij deze patiënt zou hebben tegengehouden of geëlimineerd.

GOLD (GOUD)

Geschiedenis

Men heeft gesuggereerd dat het eerste opgetekende "geneeskrachtige" gebruik van goud te vinden is in het Oude Testament, waar Mozes "het kalf nam dat zij gemaakt hadden en het in het vuur verbrandde en tot poeder vermaalde, en het op het water strooide, en de kinderen Israëls ervan liet drinken" (Exodus, geciteerd door Marks & Beatty, 1975, p. 15).

Goud kan al 2000 jaar v. Chr. door de Chinezen als geneeskrachtig preparaat gebruikt zijn. De Taoïstische filosoof Pao Pu Tzu (253-333?) geloofde dat goud, wanneer het inwendig ingenomen werd, op de tweede plaats kwam na cinnaber in het teweegbrengen van onsterfelijkheid. De 16e eeuwse Zwitserse arts Paracelsus gebruikte goud als bloedzuiveraar, tegengif bij vergiftiging, tegen miskramen, en als hartmedicijn (Marks & Beatty, 1975).

Huidig gebruik en neurotoxische effecten

Organische goudverbindingen worden tegenwoordig gebruikt voor de behandeling van reumatoïde arthritis, lupus erythematosus, en bronchiale astma (Goetz, 1985; Hanakago, 1979), hoewel "mogelijk ernstige toxische reacties het gebruik ervan beperken" (Schaumburg *et al.*, 1983, p. 121). Gouden neurotoxiciteit is zeldzaam en in de literatuur over

goudtoxiciteit zijn geen neuropsychologische studies beschikbaar. Neurologische verschijnselen van ataxie, wazig zien en tremor zijn gemeld (Hanakago, 1979), hoewel psychiatrische verschijnselen van depressie en hallucinaties mogelijk zijn zonder andere CNS verschijnselen (Serman & Schaumburg, 1980). Subcorticale infarcten en meningeale irritatie zijn genoemd in klinische gevalsbeschrijvingen, en ventromediale hypothalamusschade is ontstaan bij dieren die blootgesteld werden aan goudthiogluucose (Serman & Schaumburg, 1980). Perifere neuropathie is ook gemeld als reactie op inname van organisch goud; het is echter onduidelijk of de PNS effecten verband houden met de eigenlijke goudtoxiciteit of met een secundaire allergische reactie (Schaumburg *et al.*, 1983). Polyneuritis door goudinname is ook in verband gebracht met goudtherapie (Hanakago, 1979), evenals het Guillain-Barre syndroom, radiculopathie, en myokymie (Goetz, 1985).

IJZER

Rook van ijzeroxide

OSHA 10,0 mg/m³

NIOSH 5.0 mg/m³

(Snelle gids, 1993)

Abnormale ijzerophoping in de hersenen kan neurotoxische effecten veroorzaken bij twee medische aandoeningen, namelijk hemachromatose en de ziekte van Hallervorden-Spatz. Bij de eerstgenoemde is de ijzeropname uit een nor-

maal dieet abnormaal hoog, met neurologische en neuropsychologische veranderingen die op volwassen leeftijd worden opgemerkt. Ophoping van ijzer in de globus pallidus en de reticulaire zone van de substantia nigra, en ernstige degeneratie en demyelinisatie van neuronen, zouden dementie, ataxie en neuropathie induceren (Feldman, 1982a). De ziekte van Hallervorden-Spatz is een vaak familiale, waarschijnlijk metabole aandoening die in de kindertijd of adolescentie verschijnt. De aandoening veroorzaakt ijzerophoping in de globus pallidus en de reticulaire zone van de substantia nigra, hoewel er geen systemische stoornis van het ijzermetabolisme is. Demyelinisatie kan optreden in de globus pallidus, en axonale zwelling is waargenomen in het pallidonigrale systeem en de cortex (Feldman, 1982a). De aandoening veroorzaakt choreoathetose, stijfheid, onduidelijke spraak, en progressieve stoornissen in intellectuele functies. De ziekte van Hallervorden-Spatz is uiteindelijk fataal, met de dood ongeveer 10 jaar na het begin (Richardson & Adams, 1977).

LOOD

IDLH	700 mg/m ³
Anorganisch, dampen en stof (Pb)	
OSHA	0,050 mg/m ³
NIOSH	0,100 mg/m ³
Tetraethyllood [Pb(C ₂ H ₅) ₄]	
Omrekeningsfactor	1 ppm=13,45 mg/m ³
IDLH	40 mg/m ³

OSHA	0.075 mg/m ³
NIOSH	0.075 mg/m ³
Tetramethyllood [Pb(CH ₃) ₄]	
Omrekeningsfactor	1 ppm=11,11 mg/m ³
IDLH 40 mg/m ³	
OSHA	0,075 mg/m ³ (huid)
NIOSH	0,075 mg/m ³ (huid)

Geschiedenis

Lood is een alomtegenwoordig metaal, dat 0,002% van de aardkorst uitmaakt. Gemakkelijk smeltbaar uit galena-erts, was het een van de vroegste neurotoxinen die door de mensheid werden geproduceerd. In Klein-Azië zijn loden kralen gevonden die dateren van 6500 v. Chr. (Wedeen, 1984). Lood werd in het oude Egypte gebruikt in sieraden, glas, en oogverf. De oude Romeinen waren uitgebreide gebruikers van lood, en produceerden op het hoogtepunt van het Romeinse rijk naar schatting 80.000 ton lood per jaar, en gebruikten het in verfpigmenten, make-up, en in ingewikkelde leidingen en aquaducten (Windebank *et al.*, 1984). Wijn was ongetwijfeld een belangrijke oorzaak van loodvergiftiging bij de [114] Romeinen, want hun vooraanstaande filosofen bepleitten het koken van wijn in loden vaten om de zoetheid te verhogen en de gisting te stoppen (Wedeen, 1984). Naar het aantal geboortefwijkingen en ontwikkelingsstoornissen dat in de Romeinse tijd door blootstelling aan lood werd veroorzaakt, kan alleen maar gegist worden, maar het kan aanzienlijk geweest zijn, vooral omdat Romeinse vrouwen naar verluidt hun baarmoederhals met loodverbindingen bekleedden om conceptie te voorkomen (Wedeen, 1984). Een

hoge graad van steriliteit bij de Romeinse aristocratie kan veroorzaakt zijn door een verhoogde concentratie lood in wijn en kookgerei en door het gebruik van loodverbindingen als zoetstoffen.

Lood heeft geen bekend biologisch nut en is, zoals alle niet-essentiële zware metalen, gevaarlijk voor levende materie (Niklowitz, 1980, p. 27). De giftige effecten van lood zijn al bijna zo lang bekend als dat het gedolven wordt. Tweeduizend jaar geleden schreef Dioscorides dat lood "*het verstand doet wijken*" (Major, 1931). In 200 v. Chr. schreef de arts Nikander van Colophon over de giftige werking van lood:

*Maar moge de hatelijke pijnlijke litharge (loodoxide)
onbekend voor je zijn,
Als benauwdheid woedt in je buik,
en rondom je midden,
Opkropt in je huilende darmen,
winden brullen,
Het soort dat dodelijke verstoringen veroorzaakt,
van de ingewanden die,
Aanvallend met onverwachte pijnen,
de mensheid overheersen.
De vloed van urine houdt het niet tegen
maar overal rondom
De ledematen zijn gezwollen en ontstoken.
En, niet minder, de kleur van de huid
is die van lood.*

[Nikander. geciteerd in Weeden. 1984. p. 14]

Zowel Benjamin Franklin als Charles Dickens schreven

over de schadelijke effecten van lood (Needleman, 1993). De Verenigde Staten waren echter bijzonder traag met het aannemen van voorschriften voor lood, en zelfs in 1921, toen de White Lead Convention beheersing van loodhoudende verf voorstelde en door 13 landen werd geratificeerd, weigerden de Verenigde Staten zich bij de ondertekenaars aan te sluiten. Het land was een grote consument en producent van loodhoudende verf en de loodindustrie controleerde de verspreiding van onderzoeksgelden en informatie over lood tot het eind van de jaren 1960, toen door de federale overheid gesponsorde financiering voor loodonderzoek beschikbaar kwam (Mushak, 1992).

Huidig Gebruik

Lood in zijn zuivere vorm en zijn verschillende verbindingen wordt nog steeds op allerlei manieren gebruikt, met een jaarlijkse wereldwijde productie die geschat wordt op ongeveer 5,8 miljoen ton (Mushak, 1992). Hoewel gelode benzine en verf in gebruik zijn afgenomen, is het verbruik van lood in de V.S. sinds de jaren 1980 toegenomen, met alleen al in 1989 een verbruik van 1,3 miljoen ton lood (Mushak, 1992). [115] Lood wordt nog steeds gebruikt in de traditionele zware industrie, en heeft aanvullende toepassingen gevonden in elektronische componenten, radon-barrières in huis, televisie- en CRT-schermen, medische beeldvormingsapparatuur, nucleaire afscherming, en geluidsisolatie in de luchtvaart. Lood wordt nog steeds aangetroffen in keramisch glazuur, batterijen, en verfpigmenten.

OSHA heeft vijf industrieën met een hoog risico op aanzien-

lijke blootstelling aan lood geïdentificeerd: primaire en secundaire loodsmelterijen, fabricage van batterijen, messing/brons en kopergieterijen, en fabricage van pigmenten (Froines, Baron, Wegman, & O'Rourke, 1990). Arbeiders die soldeertechnieken met lood toepassen lopen risico; een studie toonde aan dat 67% van de arbeiders die autora-diatorreparaties uitvoeren een loodgehalte in het bloed hadden dat hoger was dan 25 µg/dl (Nunez, Klitzman, & Goodman, 1993). Een van de meest voorkomende bronnen van lood was als octaanverhogend benzine-additief. Toen 12.000 pasgeborenen werden onderzocht, correleerde hun loodgehalte in het navelstrengbloed 0,75 met de verkoop van gelode benzine (Rabinowitz & Needleman, 1982). Maar de groeiende kennis van de schadelijke effecten van lood op de gezondheid en het verzekeren van wettelijke voorschriften hebben deze vorm van loodverontreiniging teruggedrongen; 90% van het lood in benzine is in de afgelopen tien jaar verwijderd (Needleman, 1990). ⁴⁾

Helaas gaan andere bronnen van loodverontreiniging onverminderd door. De huidige wereldproductie van lood bedraagt meer dan 3,5 miljoen ton per jaar, een hoeveelheid die groter is dan voor enig ander giftig metaal. Meer dan 2 miljoen metrische ton lood wordt jaarlijks in het milieu uitgestoten (Mushak, 1992). Meer dan 800.000 arbeiders in de V.S. worden in hun werk aan lood blootgesteld en tot 20% heeft een verhoogd loodgehalte in het bloed (Schottenfeld & Cullen, 1984). Verder is er "vrijwel geen bewijs dat er sinds

4 Nu (april 2022) – is het niet meer te koop aande pomp. Wel nog als losse toevoeging en voor sommige sportvliegtuigles ([via TopGear](#))

1980 een afname is van het voorkomen en de ernst van de loodconcentraties in de lucht voor 4 belangrijke industrieën, de fabricage van batterijen ... messing/brons gieterijen, en de secundaire loodsmelterijen" (Froines *et al.*, 1990, p. 14).

In termen van geproduceerde hoeveelheid en aantal slachtoffers van blootstelling op de werkplek, blijft het mogelijke effect van lood op de menselijke gezondheid dus groter dan voor elk ander neurotoxine, behalve alcohol. Misschien vanwege deze alomtegenwoordigheid en het ernstige gezondheidsrisico, is er meer informatie en onderzoek over lood dan over enig ander neurotoxisch metaal.

Opname

Bij de mens wordt lood opgehoopt via inademing en inslikken. Het wordt door het hele lichaam getransporteerd door de erythrocyten en wordt afgezet in zacht weefsel en botten. Nauwkeurige meting van het lichaamslood wordt bemoeilijkt door de variabiliteit in opslagcapaciteit en biologische halveringstijd tussen weefsels; botlood wordt echter beschouwd als de beste schatting van cumulatieve loodblootstelling (Wedeen, 1992). Huidige schattingen geven aan dat 95% of meer van de lichaamslast aan lood in botten zit en dat de biologische halveringstijd van botlood ongeveer twee decennia is (Wedeen, 1992; Barry, 1975). De halveringstijd varieert enigszins naar gelang van het onderzochte bot, met geschatte biologische halveringstijden van 16 jaar voor de calcaneus, maar 27 jaar voor de tibia (Gerhardsson *et al.*, 1993). Om de werkelijke loodgehalten in de verschillende lichaamscompartimenten te bepalen is een veel gedetailleer-

der model van toxicokinetiek [116] nodig van het soort dat Leggett (1993) uitwerkte. Bloedloodgehalten kunnen dus slechts een zeer voorlopige benadering geven van de lood-belasting in lichaam en hersenen en het gebruik van alleen bloedloodgehalten "zou de lichaamsbelasting door lood ernstig kunnen onderschatten" (Erkkila *et al.*, 1992).

EDTA chelatatie challenge wordt wel de "gouden standaard" genoemd voor een nauwkeurige bepaling van de lood-lichaamslast bij volwassenen die momenteel niet aan te veel lood blootgesteld zijn, hoewel dit betwist wordt door Tell *et al.* (1992) die vinden dat chelated lood geen goede indicator is van de totale lichaamslast, maar alleen van gemakkelijker gemobiliseerd lood in bloed, zachte weefsels, en actief uitwisselbare botfracties (b.v. wervel, rib, en oppervlakkige corticale botten). In vivo tibiale röntgenfluorescentie (XRF) wordt beschouwd als een veelbelovende alternatieve procedure (Wedeen, 1992) en röntgenfluorescentie van de tibia is preciezer dan calcaneus XRF (Gerhardsson *et al.*, 1993). Bij een bloedspiegeldrempel van 20 µg/dl worden EDTA urinair chelatatie-opbrengsten van meer dan 600 µg/dl en natgewicht tibia botspiegels van meer dan 20 ppm als verhoogd beschouwd (Wedeen, 1992).

Dit impliceert dat wanneer loodwerkers met pensioen gaan, hun dominante lichaamsbelasting van lood in botten kan zitten. Botlood is sterk gecorreleerd met de uitscheiding van lood in de urine gedurende 24 uur na i.v. infusie met 1 g calcium disodium edetaat, een chelaatvormer (Tell *et al.*, 1992). Het lood in het bot werd door deze eenmalige behan-

deling niet noemenswaardig beïnvloed, wat volgens de auteurs suggereert dat chelatie lood uit het bloed en de weke delen mobiliseert, maar niet uit het bot, de grootste opslagplaats van de lichaamslast van lood.

Het zink protoporfyrine (ZPP) gehalte, een stof die zich in de rode bloedcel ophoopt wanneer lood het vermogen van de cel om ijzer te bevatten remt, wordt geacht een gevoeliger aanwijzing te zijn van biologisch actief lood op het zenuwstelsel dan het loodgehalte in het bloed (Lilis *et al.*, 1977). Omdat ZPP niveaus gedurende de hele levensduur van rode bloedcellen blijven bestaan (ongeveer 120 dagen), kan ZPP screening nuttig zijn voor personen die gedurende deze periode aan lood blootgesteld zijn geweest, maar van wie de bloed- of urine loodgehaltes weer normaal zijn geworden (Zhang, 1993).

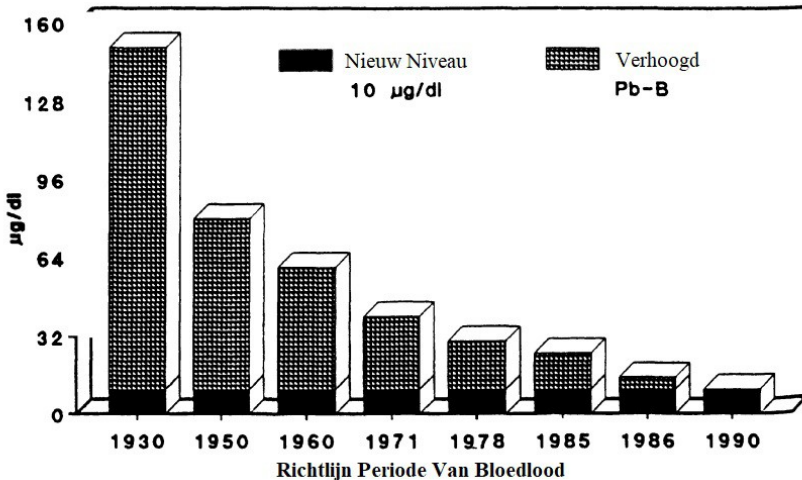
De lichaamsbelasting van lood waarvan gedacht wordt dat het neurotoxisch is, is snel afgenomen doordat onderzoek neurotoxische effecten van lood bij steeds lagere niveaus aan het licht bracht. Zo werden vóór de jaren 1960 loodgehaltes onder de 60 µg/dl als goedaardig beschouwd, in tegenstelling tot de wetenschappelijke adviescommissie van de EPA, die 10 µg/dl als de maximaal toelaatbare lichaamsbelasting heeft aanbevolen. Zelfs dit niveau is aangevochten als te hoog voor de veiligheid; er is gesuggereerd dat er geen bekend veilig niveau van blootstelling aan lood is, en dat de toxische effecten van lood eerder bij het nanogram dan bij het microgram bereik van de blootstelling kunnen beginnen (Davis, Elias, & Grant, 1993).

Neuropathologie

Verschillende mechanismen van lood-gerelateerde neurotoxische schade zijn voorgesteld en het onderwerp blijft in onderzoek. Lood kan concurreren met calcium, natrium, en/of magnesium in de neurotransmissie. Directe en indirecte effecten op de mitochondria van zenuwcellen, waardoor de fosforylering geremd wordt, zijn gesuggereerd (Silbergeld, 1982). Bovendien kunnen "niet-neurale effecten van lood op processen als membraantransport, oxidatieve fosforylering en heemsynthese de neuronale functie beïnvloeden door uitputting van voorraden van precursors, vermindering van energiebronnen of [117] de productie van neurotoxische tussenproducten" (Silbergeld, 1982, p. 18). Ronnback en Hansson (1992) stellen voor dat lage doses lood en kwik neurotoxisch zijn voor astrogliale structuren en de glutamaat transmissie beschadigen, wat leidt tot secundaire dalingen in andere neurotransmittersystemen (en tot klachten van de patiënt over vermoeidheid en verminderde concentratie). Astrogliosis kan vooral duidelijk zijn in de hippocampus en het cerebellum, die bijzonder kwetsbaar zijn voor loodtoxiciteit (Selvin-Testa, Loidl, Lopez-Costa, Lopez, en Pecci-Saavedra, 1994).

Er kunnen ook secundaire neurologische effecten van door lood veroorzaakte hypertensie optreden (Khalil-Manesh *et al.*, 1994). Bewijsmateriaal uit onderzoek bij primaten en andere zoogdieren wijst erop dat "de hersenen weinig lood opnemen maar hardnekkig vasthouden" (Leggett, 1993, p. 606). Leggett's model schat een halfwaardetijd van loodver-

wijdering in de hersenen op 2 jaar, maar dit beschrijft alleen de tijd dat lood in contact blijft met hersenweefsel, niet de mogelijke permanentie van schade gedurende de tijd dat lood in de hersenen verblijft.



FIGUUR 3.1. Grafiek van afnemende loodgehalten. Uit Mushak (1992)

De verdeling van lage loodgehaltes in de hersenen is sterk gecorreleerd met de kaliumconcentratie van de hersenen (Leggett, 1993), wat erop wijst dat lood zich concentreert in gebieden met een hoge celdichtheid, zoals de hippocampus. Lood wordt door mitochondria in hersencellen opgenomen en hoopt zich op in gebieden waar calcium gelokaliseerd is. Bij hoge niveaus van blootstelling aan lood breekt echter de bloed-hersenbarrière af en krijgt lood rechtstreeks toegang tot neurale weefsel (Leggett, 1993).

Er is bewijs uit dieronderzoek en enige bevestiging in men-

selijke gevalsstudies dat lood een demyeliniserende stof is (Fullerton, 1966; Behse & Carlson, 1978; Niklowitz & Mandybur, 1975). Een mogelijk verband tussen chronische blootstelling aan lood en Alzheimer-achtige verschijnselen werd gesteld door Niklowitz (1979) die neurofibrillaire kluswens waarnam bij dieren en in de autopsie van een 42-jarige overlevende van loodencefalopathie bij kinderen. [118] Twee studies suggereren dat cerebellaire haarvaten bijzonder gevoelig kunnen zijn voor verkalking ten gevolge van loodblootstelling (Benson & Price, 1985; Tonge, Burry, & Saal, 1977). In de laatste studie werd bij 84% van de 44 patiënten bij wie bij autopsie loodneuropathie werd vastgesteld, cerebellaire verkalking gevonden.

Chronische blootstelling aan lood wordt in verband gebracht met het ontstaan van perifere neuropathie, waarbij de bovenste ledematen meer aangetast zijn dan de onderste, en de dominante hand de voornaamste betrokkenheid vertoont. "Wrist drop" waarbij de polsen en vingers betrokken zijn is ook prototypisch. Openlijke gevallen met deze verschijnselen worden tegenwoordig zelden meer aangetroffen door de betere controle op lood in de werkomgeving. Kajiya *et al.* (1993) melden zo'n geval bij een 25-jarige persoon met een bloedloodconcentratie van 100 µg/dl. De patiënt had milde dalingen in de motorische geleidingssnelheid van de nervus medianus en de sensorische geleidingssnelheid van de nervus ulnar. Samengestelde actiepotentialen vertoonden duidelijke verminderingen in alle onderzochte zenuwen. Er werd handspieratrofie waargenomen en er was een geleidingsblokkade bij de elleboog, wat wijst op een mogelijk

cubital tunnel syndroom, waaruit de auteurs concludeerden dat beknelde zenuwen bijzonder kwetsbaar kunnen zijn voor loodneuropathie. De gegevens werden consistent geacht met perifere neuropathie met overheersende axonale degeneratie.

Subklinische loodneuropathie is ook op te sporen met tests van de zenuwgeleidingssnelheid (b.v. Singer, Valciukas, & Lilis, 1983). Hirata en Kosaka (1993) vonden een significant negatief verband tussen blootstelling aan lood en radiale zenuwgeleidingssnelheid, wat wijst op lood-gerelateerde stoornis van de radiale zenuwgeleiding (Hirata & Kosaka, 1993).

CNS pathologie is ook gevalideerd met neurofysiologische testen. Zo is de N145 component van de visuele evoked potential latentie, die haar oorsprong vindt in de hersenschors, gecorreleerd met de duur van de loodblootstelling (Hirata & Kosaka, 1993). De N₂O component van kort-latency evoked potentials is ook significant geassocieerd met de duur van loodblootstelling, wat wijst op vertraging van de geleiding van de pols naar de hersenschors. Auditieve hersenstam evoked response studies over lood door dezelfde auteurs suggereren dat chronische blootstelling aan lood ook de geleiding van de akoestische zenuw en de hersenstam belemmert. Murata, Araki, Yokoyama, Uchida, en Fujimura (1993) onderzochten 22 arbeiders in een metaalgieterij voor geweren met bloedloodconcentraties van 12-64 µg/dl. In plasma werden ook zink (66-148 µg/dl) en koper (46-136 µg/dl) gevonden. De N75 en N145 latenties van de visuele

evoked potentials van de arbeiders waren verlengd, evenals de N9-N13 interpiek SSEP latenties. P300 was ook aanzienlijk verlengd. De hersenstam auditieve evoked potential correleerde significant met loodabsorptie. De resultaten, gecombineerd met duidelijk vertraagde motorische en sensorische zenuwgeleidingssnelheden, wezen erop dat perifere, centrale en autonome functies door loodblootstelling gestoord waren.

Veel vragen blijven onbeantwoord, o.a. de relatieve hoeveelheden accumulatie in verschillende delen van de hersenen, en hoe metabolisme of andere individuele verschillen de mechanismen van loodtoxiciteit mediëren. [119] Een belangrijke vooruitgang in de loodtoxicologie is Leggett's (1993) leeftijdsspecifiek kinetisch model van het loodmetabolisme bij de mens, dat de overdracht van circulerend lood naar verschillende organen, vloeistoffen en structuren berekent.

Blootstelling

Beroeps Risico

Blootstelling van volwassenen aan lood gebeurt meestal op de werkplek. Veel voorkomende manieren van blootstelling zijn loodsmelterijen, fabrieken waar batterijen worden gemaakt of gerecycleerd, autoreparatiewerkplaatsen, en via besmette bootleg alcohol. Ook de vervaardiging van loodhoudende spuitbussen en het gebruik van loodhoudende industriële verf brengen de arbeider in gevaar voor blootstelling aan giftig lood (Windebank *et al.*, 1984).

Oude verf is een bijzonder gevaar wat lood betreft. In 1988 schatte het United States Department of Health and Human Services dat 52% van alle woningen (42 miljoen huizen) verf bevatten met loodgehaltes op of boven het gevaarniveau zoals vastgesteld door de Centers for Disease Control (United States Department of Health and Human Services, 1985, 1988). Het is ook onze ervaring dat arbeiders of woningverbouwers die oude verf verwijderen risico lopen; we hebben hoge loodgehaltes in het bloed gezien bij transitiewerkers die de opdracht kregen oude verf van verhoogde spoorweginstallaties te verbranden. Kunstrestauratoren die antiquiteiten restaureren tot hun oorspronkelijke specificaties kunnen een groot risico lopen. Fischbein *et al.* (1992) schreven over het geval van een kunstrestaurator die probeerde een Peruaans wandtapijt te restaureren met cinnaber, dat 8.9 delen per duizend lood bevatte. De stof van het wandtapijt had een loodconcentratie van 380 delen per miljoen. Het loodgehalte in het bloed bereikte bij deze patiënt een hoogtepunt van 127 µg/dl. Misschien wel de meest ongewone vorm van beroepsmatige loodvergiftiging is gedocumenteerd bij Joodse schriftgeleerden die een speciale inkt bereiden en ermee werken die aanzienlijke hoeveelheden lood bevat (Cohen *et al.*, 1986).

Andere bronnen van blootstelling

Men heeft ontdekt dat aanzienlijke hoeveelheden lood uit gelode kristallen karaffen, wijnglazen en zuigflessen lekken. Portwijn die in zo'n karaf werd bewaard vertoonde aanvankelijk 89 µg lood per liter, maar steeg na 4 maanden tot

5331 µg per liter. Brandewijn die 5 jaar in een soortgelijke karaf bewaard werd, lekte 21500 µg lood per liter uit (Altman, 1991). Appelsap en zuigelingenvoeding blijken even goed in staat lood uit kristal uit te logen, zodat het gebruik ervan voor die doeleinden gecontra-indiceerd is.

Blootstelling aan lood kan gebeuren door hobby's waarbij lood gebruikt wordt, zoals glas in lood maken, het verzamelen of maken van loden figuren (b.v. speelgoedsoldaatjes), olieverf op loodbasis, pottenbakken met loodhoudend glazuur, en het gebruik van vuurwapens. Het loodgehalte in het bloed van hardlopers die trainen in dichtbevolkte gebieden met druk autoverkeer kan bijna driemaal zo hoog zijn als dat van hardlopers die in landelijke gebieden trainen (Orlando, Perdelli, Gallelli, Reggiani, Cristina en Oberto, 1994).

Prenatale blootstelling en blootstelling tijdens de kindertijd

Incidentie

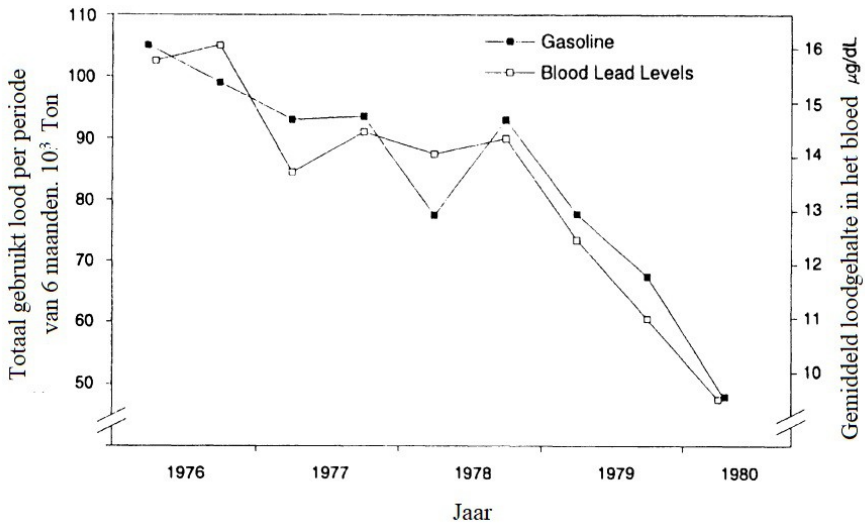
[120] De eerste meldingen van loodvergiftiging bij kinderen kwamen van een kinderhuisarts (Turner, 1897) en een oogarts (Gibson, 1904). Loodvergiftiging bij deze getroffen kinderen werd herleid tot de portieken en balustrades van huizen in Brisbane, Australië. Misschien als gevolg daarvan werd in Australië een wet ter preventie van loodverf aangenomen, 50 jaar voordat in de Verenigde Staten soortgelijke wetgeving werd ingevoerd (Needleman, 1993).

Tot in de jaren 1940 werd het concept van subklinische

loodtoxiciteit niet aanvaard. Vergelijkbaar met de situatie met kwik, dacht men dat niet-fatale blootstelling aan lood zonder noemenswaardige schade was (McKhann, 1926). Het bleef aan Byers en Lord (1943) om het idee van niet-fatale loodvergiftiging voor te stellen, nadat ze ontdekt hadden dat van 20 kinderen die "hersteld" waren van loodvergiftiging, er 19 belangrijke leerstoornissen of gedragsafwijkingen hadden. Dit artikel wordt wel genoemd als het begin van het moderne tijdperk van loodonderzoek (Needleman, 1993). Toch werd de ernst van het probleem maar langzaam erkend door normerende instanties. Zo werden in de Verenigde Staten aanvankelijk normen voor loodvergiftiging bij kinderen vastgesteld op 60 µg/dl, waarvan nu erkend wordt dat ze volstrekt onvoldoende zijn om loodvergiftiging te voorkomen.

De huidige omvang van de blootstelling aan lood bij kinderen schijnt bijna even groot te zijn als bij volwassenen. Eén onderzoek suggereert dat 3,9% of bijna 700.000 kinderen in de V.S. een bloedspiegel van 30 µg/dl of meer hebben (Mahaffey, Annest, Roberts, & Murphy, 1982), wat 20 µg/dl boven de huidige EPA cutoff voor significante loodblootstelling ligt. Raciale en sociaal-economische factoren beïnvloeden sterk de prevalentie van loodverhoging, waarbij slechts 2% van de blanke kinderen verhoogd bloedlood vertoont, in tegenstelling tot tot wel 18% van de arme, zwarte kinderen uit de binnenstad. Het wonen in de stad zelf kan een extra risico vormen. Het U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry vond verhoogde bloedloodgehalten van meer dan 15 µg/dl bij 17% van de in de stad wonende kin-

deren in de V.S. (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1988). Landrigan en Curren (1993) schatten dat een ontstellende 68% van de kinderen in de binnensteden van de Verenigde Staten een verhoogd loodgehalte in het bloed heeft.



FIGUUR 3.2. Verband tussen loodgehalte in het bloed en loodgehalte in benzine. Uit Augustus (1983).

Het merendeel van deze gevallen wordt in verband gebracht met pica, het innemen van niet-voedingsstoffen (Baloh, Sturm, Green, & Gieser, 1975). Stof, vuil, en vooral oude verfspanen (waarvan sommige tot 50% lood blijken te bevatten) zijn veel voorkomende voertuigen van blootstelling (Otto, Benignus, Muller, Barton, Seiple, *et al.*, 1982, p. 733). Huizen die vóór het midden van de jaren 1950 gebouwd werden, waren vaak van binnen en van buiten met loodhoudende verf beschilderd. Men schat dat afbladderende

de en afbladderende verf van dergelijke woningen ongeveer 2.500.000 kinderen onder de 5 jaar in gevaar brengt (Baloh *et al.*, 1975). Ongeveer 12,6 miljoen kinderen onder de 7 jaar wonen in woningen met loodhoudende verf (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1988). [121] Een recenter rapport van het Department of Housing and Urban Development suggereert dat 57 miljoen particuliere woningen, bewoond door 9,9 miljoen kinderen onder de 7 jaar, loodhoudende verf bevatten en dat in 3,8 miljoen van die woningen afbladderende loodverf of te veel loodstof zou zitten (geciteerd in Borher, 1992).

Het loodgehalte in het bloed is ook hoger bij kinderen die binnen 30 meter van een belangrijke verkeersweg wonen, en kan positief gecorreleerd zijn met de hoeveelheid autoverkeer in de omgeving (Caprio, Margulis, & Joselow, 1974), hoewel de door de federale overheid opgelegde geleidelijke afschaffing van loodhoudende benzine een daling van het loodgehalte in het bloed van Amerikaanse kinderen heeft opgeleverd (Centers for Disease Control, 1985).

Wonen in de buurt van loodgebruikende zware industrie kan ook een risicofactor zijn (Winneke *et al.*, 1983). Landrigan *et al.* (1975) ontdekten dat kinderen die in de buurt van een lood-lozende smelterij woonden, significant lagere IQ en vingertikscores hadden dan controles met een sociaal-economische status (SES) en een ras-match. Een ouder die in een loodverwerkende industrie werkt, kan lood van de werkplek via huid, haar of kleding vervoeren en zo het huis en de bewoners verontreinigen. Eén studie vond dat bijna de

helft van zulke kinderen bloedloodverhogingen had van 30 $\mu\text{g}/\text{dl}$ of meer, zoals toen de klinische drempelwaarde was (Baker *et al.*, 1977). Een andere studie van 5000 vrouwen toonde significant hogere loodgehaltes in het navelstrengsbloed als een van beide ouders in een loodgebruikende industrie werkte (Wang, Shy, Chen, Yang, & Hwang, 1989). Kinderen van radiatorherstellers die loodhoudend soldeer gebruiken lopen een vergelijkbaar risico op verhoogde loodgehaltes (Nunez *et al.*, 1993).

Waar lood niet door de industrie, verf of auto's wordt binnengebracht, kan het via de watervoorziening in het huishouden terechtkomen, voornamelijk door verontreinigingen in het sanitair en niet zozeer door bronwater. [122] Het U.S. Environmental Protection Agency heeft geschat dat tussen 20 en 40% van het loodgehalte in het bloed van kinderen in de V.S. afkomstig is van lood in het drinkwater en dat het percentage kinderen met een verhoogd loodgehalte in het bloed ($>10 \mu\text{g}/\text{dl}$) met 1,4% zou dalen als al het lood in het drinkwater uitgebannen zou kunnen worden (Davis *et al.*, 1993). Voordat loden leidingen en loodsoldeer in 1986 verboden werden voor de drinkwatervoorziening, schatte de EPA dat 20% van de bevolking van de V.S. blootgesteld werd aan een eerste kraanuitgang (na meer dan 6 uur niet-gebruik) die meer dan 20 $\mu\text{g}/\text{liter}$ lood bevatte. In veel oudere gemeenschappen kunnen dergelijke leidingen nog aanwezig zijn. De nationale primaire drinkwaterverordening van de EPA van 1991 heeft een doel van 0 $\mu\text{g}/\text{liter}$ voor drinkbaar water, en een actiedrempel van $< 15 \mu\text{g}/\text{liter}$ bij het 90ste percentiel van bemonsterde kranen (Davis *et al.*,

1993). De EPA overweegt ook beperkingen op de verkoop van loodhoudende loodgietersmaterialen en een verbod op loodhoudend soldeer voor loodgieters (Davis *et al.*, 1993).

Lood in de bodem is een andere mogelijke bron van blootstelling. Hoewel schattingen van het aantal getroffen kinderen moeilijk te maken zijn, gebruiken Davis *et al.* (1993) een ruw cijfer van 12 miljoen kinderen die blootgesteld worden aan aanzienlijke hoeveelheden loodhoudende grond en stof.

Tenslotte is aangetoond dat lood de placenta passeert, waarbij het loodgehalte in de foetale navelstreng 0,75 correleert met het gehalte in navelstrengbloed (Needleman, 1990). Aangenomen wordt dat het loodgehalte in het bloed bij de geboorte 85% bedraagt van dat in het bloed van de moeder (Leggett, 1993). Het risico dat een zuigeling het etiket "klein voor de zwangerschapsduur", "intra-uteriene groei-vertraging", of "laag geboortegewicht" opgeplakt krijgt, was 1,5-2,5 maal groter voor zuigelingen die blootgesteld waren aan navelstrengbloedspiegels van meer dan 15 µg/dl dan voor die met navelstrengloodspiegels van minder dan 5 µg/dl (Bellinger *et al.*, 1991).

Relatief risico

Het risico op loodvergiftiging is omgekeerd evenredig met de leeftijd van het kind (Niklowitz, 1979). Omdat kinderen meer lood per eenheid lichaamsgewicht opnemen dan volwassenen en een hogere mineraalomzetting in het bot hebben, waardoor meer lood kan worden opgeslagen en vrijge-

maakt, worden ze geacht een groter risico voor loodvergiftiging te lopen dan volwassenen (Centers for Disease Control, 1985). Hoge loodgehalten bij kinderen blijken de concentraties van homovanillinezuur, een dopaminemetabooliet, en vanillylmandelzuur, een noradrenaline metabooliet, in 24-uurs urineverzameling te verhogen (Silbergeld, 1993), wat wijst op de wisselwerking van lood met deze neurochemische systemen. De loodconcentratie in de hersenen van kinderen "wordt extreem hoog en kan die van de lever en de nieren benaderen of zelfs overtreffen" (Leggett, 1993, p. 606). De hersenen van zuigelingen en jonge kinderen bevatten een veel groter aandeel van het totale lichaamslood omdat de hersenen een groter percentage van hun totale lichaamsmassage uitmaken. Daardoor is de loodafzetting in de hersenen van zuigelingen tot 1 jaar driemaal zo hoog als die van volwassenen, en kunnen ze 40% of meer van het opgenomen lood opnemen (Leggett, 1993). Bij lage blootstellingen blijven de hogere looddeposities in de hersenen van kinderen aanhouden, maar ze nemen lineair af tot de leeftijd van 5 jaar, wanneer de looddepositiewaarden voor volwassenen bereikt zijn (Leggett, 1993). Individuele gevoeligheid voor loodblootstelling bij kinderen kan ook toenemen als er gelijktijdig sprake is van neonatale ziekten of andere neurotoxische blootstelling, b.v. neonatale geelzucht, blootstelling aan bestrijdingsmiddelen, voedingstekort, of chronische ziekte (Grandjean, 1993).

Vanwege dergelijke factoren heeft de Centers for Disease Control de definitie van "verhoogd" bloedloodgehalte verlaagd van 25 tot 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (CDC, 1985). [123] Maar zelfs

deze verlaagde grenzen zijn misschien niet voldoende om gedragsstoornissen te voorkomen, want de resultaten van een recente metaanalyse van de effecten van lood bij kinderen vertoonden niet alleen geen drempel bij 10 µg/dl, maar vertoonden in feite een steiler tempo van IQ achteruitgang bij bloedloodgehaltes lager dan 10 µg/dl (Schwartz, 1994).

TABEL 3.2. 1991 CDC Richtlijnen voor blootstelling van kinderen aan lood"

Bloedloodgehalte (µg/dl)	Categorie
<9	Niet als met lood vergiftigd beschouwd
10-14	Frequentere screenings overwegen
15-19	Voedings- en opvoedingsinterventies; frequentere screening; milieuonderzoek en interventie indien niveau aanhoudt
20-44	Medische/environmentele evaluatie en onderzoek; overweeg farmacologische behandeling
45-69	Medische/omgevingsinterventie; chelatie
>70	Medische noodsituatie

"Centers for Disease Control (1991).

Longitudinale en chronische prenatale blootstellingseffekten

Hoewel er weinig bewijs is voor een duidelijke gedragsmatige of cognitieve "handtekening" van blootstelling aan lood in de kindertijd, vinden studies consequent schadelijke effecten van lood op de longitudinale cognitieve ontwikkeling. Langdurige follow-up van kinderen met loodblootstelling wijst op chronische neuropsychologische stoornissen als gevolg van loodblootstelling. Bellinger *et al.* (1984) bijvoorbeeld deelden enkele duizenden 6-maanden oude zuigelingen naar het loodgehalte in de navelstreng in drie groepen in: "laag" (gemiddeld = 1,8 µg/dl), "midden" (gemiddeld =

6,5 µg/dl), en "hoog" (gemiddeld = 14,6 µg/dl). Er was een verschil van ongeveer 6 punten op de Bayley Mental Development Index (BMDI) tussen de lage navelstrenglood groep < 3 µg/dl) en de hoge navelstrenglood proefpersonen (≥ 10 µg/dl). De resultaten suggereerden dat een loodgehalte in het navelstrengbloed van slechts 10 µg/dl of hoger "geassocieerd was met een vroege ontwikkelingsachterstand" gemeten met de BMDI (Bellinger *et al.*, 1984, p. 396). Toen Bellinger, Leviton, Needleman, Waternaux, en Rabinowitz (1986) hun proefpersonen 6 maanden later opnieuw beoordeelden, ontdekten ze verder dat kinderen met een hoog navelstrengloodgehalte ongeveer 7 punten achterbleven op de BMDI, vergeleken met kinderen met een laag snoerloodgehalte. Omdat de bloedspiegels op 6 en 12 maanden in deze twee groepen niet meer van elkaar verschilden, waren prenatale loodgehaltes meer voorspellend voor de BMDI achterstand dan latere loodbepalingen. Vaardigheden die op deze leeftijd het sterkst door lood werden aangetast waren "fijne motoriek en interactionele/linguïstische vaardigheden" (Bellinger *et al.*, 1986, p. 159).

Huel, Tubert, Frery, Moreau, en Dreyfus (1992) correleerden het loodgehalte in het haar van de moeder tijdens de zwangerschap met de prestaties op de McCarthy schalen. [124] Algemene cognitieve index, en kwantitatieve en kwalitatieve geheugen subschalen waren negatief gecorreleerd met maternale haarloodspiegels. Verbale maar niet perceptuele of motorische subschalen hingen ook significant samen met het haarloodgehalte van de moeder. De zwangerschapsduur vertoonde onafhankelijke effecten die geen verband

hielden met de blootstelling aan lood.

De resultaten op langere termijn van loodaccumulatie in de kindertijd werden onderzocht door Needleman, Schell, Bellinger, Leviton, en Allred (1990) die aan lood blootgestelde kinderen na gemiddeld 11 jaar opnieuw onderzochten. Neuropsychologische stoornissen op het Neurobehavioral Evaluation System (NES) en andere tests bleken samen te hangen met het loodgehalte van de tanden die op 6 en 7-jarige leeftijd werden afgestoten. Kinderen met een loodgehalte in het gebit van meer dan 20 ppm hadden "een duidelijk hoger risico om voortijdig de middelbare school te verlaten ... een leesstoornis te hebben ... een lagere klassikale status op de middelbare school, meer absenteïsme, lagere scores op woordenschat en grammaticaal redeneren, trager vingertikken" (p. 83).

Kleinere maar significante verbanden werden gevonden in een soortgelijke studie onder 1265 Nieuw-Zeelandse kinderen, waar het loodgehalte in het tandbeen werd gemeten bij kinderen van 6-8 jaar en gecorreleerd werd met testcores, leerkrachtwaarderingen, en moeder/leerkrachtwaarderingen van het aandachtsvermogen op de leeftijd van 12 en 13 jaar. Kinderen met licht verhoogde loodgehaltes vóór de leeftijd van 8 deden het minder goed op objectieve tests, werden door leraren gezien als kinderen met mindere prestaties in de klas, en "hadden de neiging door ouders en leraren vaker beschreven te worden als rusteloos, onoplettend en gebrek aan concentratie" (Fergusson, Horwood, & Lynskey, 1993). Een levenslang verblijf in de buurt van een loodsmelterij le-

verde nog ernstiger neuropsychologische stoornissen op. Benetou-Marantidou, Nakou, en Micheloyannis (1988) onderzochten 30 kinderen die in de buurt van een smelterij in Griekenland woonden. De kinderen waren 6-11 jaar, met bloedspiegels variërend van 35 tot 60 $\mu\text{g/dl}$ en erytrocyt protoporphyrine gehaltes van meer dan 100 mg/dl . Aanzienlijk meer kinderen ontlokten een abnormaal neurologisch onderzoek, en vertoonden slechtere prestaties op de Oseretsky test van de motorische ontwikkeling. Ook de schoolprestaties waren beduidend slechter in de aan lood blootgestelde groep dan in de controlegroep.

Aan het andere uiterste werd in een 10-jarige follow-up van 148 10-jarigen uit de middenklasse van de V.S. de kwestie van de blootstelling aan betrekkelijk lage loodgehalten (gemiddelde bloedgehalten $\leq 8 \mu\text{g/dl}$) behandeld (Stiles & Bellinger, 1993). De resultaten toonden weinig associaties tussen lood en neuropsychologische tests in dit "best case" scenario. Bloedlood op de leeftijd van 6 maanden was negatief gecorreleerd met WISC-R Woordenschat maar positief geassocieerd met Coderen. Bloedlood op 24 maanden was consistent geassocieerd met WISC-R IQ, waarbij hogere loodgehalten op die leeftijd geassocieerd waren met significant lagere Full Scale en Verbal IQ scores. Loodgehalte op 57 maanden was positief geassocieerd met verschillende fout-scores van de Wisconsin Card Sorting Test. De auteurs namen geen tests op van waakzaamheid, opwinding, of cognitieve efficiëntie in de batterij, functies die vaak verstoord zijn als gevolg van loodblootstelling, dus is het waarschijnlijk dat hun resultaten lood-gerelateerde cognitieve stoornis-

sen onderschatten.

Chronische effecten van lood in tanden en tandbeen bleken een negatieve invloed te hebben op verschillende aandachtsparameters bij adolescenten, door Bellinger *et al.* (1994). Tandbeenlood, zelfs bij het relatief lage gemiddelde niveau van 14 $\mu\text{g/g}$, had een negatieve invloed op de Stroop Test, een annuleringstaak en Trail-Making, samen met de scores van de [125] Wisconsin Card Sorting Test. Tibia lood was significant geassocieerd met slechtere prestaties bij de annuleringstest en met een toename van de tijd om de Digit Symbol test te voltooien.

Neurofysiologische effecten

Hoge loodvergiftiging bij kinderen gaat vaker gepaard met neuropsychologische symptomen van het CNS dan met perifere neuropathie. Perifere neuropathieën bij kinderen betreffen, als ze voorkomen, meer de benen dan de armen, terwijl bij volwassenen het omgekeerde het geval is (Windbank *et al.*, 1984). Gehoorverlies en stoornissen in de houding kunnen ook voorkomen.

Neurofysiologische metingen hebben de neurotoxiciteit van lood bij kinderen aangetoond. Otto *et al.* (1982a) maten de slow-wave potentialen die door zintuiglijke conditionering werden opgeroepen bij kinderen met bloedspiegels van 7 tot 52 $\mu\text{g/dl}$ en vonden gegevens die erop wezen dat zelfs de laagste loodgehalten in staat waren de conditionering te veranderen. Houdingszwaai was significant verhoogd als functie van het loodgehalte in het bloed bij aan laag lood bloot-

gestelde kinderen (gemiddelde bloed Pb = 11.9 µg/dl), wat wijst op een door lood veroorzaakte beschadiging van het vestibulaire en/of proprioceptieve systeem (Bhattacharya e.a., 1993).

Gehoorverlies wordt ook in verband gebracht met blootstelling aan lood in de kindertijd. Toenemende blootstelling tijdens de kindertijd, van 6 tot 18 µg/dl, werd in verband gebracht met 15% meer kinderen die een verminderde 2000-Hz gehoordrempel vertoonden (Schwartz & Otto, 1991).

Otto en Fox (1993) geven een overzicht van de effecten van lood op het visuele systeem, waarvan het bewijs vooral uit studies met ratten en primaten komt. Matige ontwikkelingsblootstelling aan lood veroorzaakte schade aan staafjes in een rattenstudie, terwijl verminderd neuronaal volume en dendritische arborisatie in het primaire en projectiegebied van de visuele cortex gevonden werden bij chronisch aan lood blootgestelde apen. Het overzicht van de dierenliteratuur door de auteurs concludeert dat "een breed scala van functionele en neurochemische effecten op de netvliesfunctie optreedt ... bij bloed-loodgehaltenes van minder dan 20 µg/dl." Onderzoek naar de vraag of soortgelijke reacties optreden bij aan lood blootgestelde kinderen is een duidelijke en onmiddellijke prioriteit. Effecten op het auditieve systeem van zuigelingen worden gesuggereerd door het werk van Rothenberg, Poblano, en Garza-Morales (1994), die ontdekten dat het loodgehalte in het bloed van de moeder tijdens de zwangerschap invloed had op de auditieve evoked potentials van de hersenstam tijdens de eerste week van het

leven van de zuigeling. Zij suggereren dat intra-uteriene blootstelling aan lood de hersenstructuren die betrokken zijn bij ruimtelijke lokalisatie van geluid kan aantasten.

Teratogeniciteit⁵⁾

Lood passeert de placenta en dringt door de bloed-hersenbarrière, en accumuleert zowel in moedermelk als in hersenweefsel. Neurologische stoornissen kunnen zowel prenataal, als na de geboorte, via de borstvoeding ontstaan. Er zijn talrijke studies die prenatale blootstelling aan lood in verband brengen met "kleine misvormingen, mentale retardatie, en verminderde cognitieve ontwikkeling" (Roeleveld *et al.*, 1990, p. 582). [126] Het loodgehalte in het haar van de moeder tijdens de zwangerschap is negatief gecorreleerd met cognitieve, verbale, kwantitatieve, en geheugen subschalen op de McCarthy Scales of Children's Abilities (Huel *et al.*, 1992).

Behandeling van loodblootstelling in de kindertijd

Calcium dinatrium ethyleendiaminetetraazijnzuur (EDTA) is beschreven als "de steunpilaar van de chelatietherapie voor loodvergiftiging gedurende de laatste 40 jaar" (Chisolm, 1992). Twee keer zoveel lood wordt uitgescheiden in de eerste 24 uur van de behandeling met een combinatie van Brits Anti-Lewisiet (BAL) en EDTA (Chisolm, 1992). Chisolm suggereert ook dat een nieuw chelatiemiddel, dimercaptosuccinic acid (DMSA), veelbelovend is voor de snelle verwijdering van lood, en in dierstudies lood uit hersenweefsel verwijdt (terwijl EDTA dat niet doet). Vergelij-

5 Overdracht van moeder naar foetus – d.w.z. via placenta

kende studies bij mensen of primaten waarin dit effect wordt getest zijn niet beschikbaar.

Neuropsychologische effecten van loodblootstelling in de kindertijd

Er is enige controverse over verstorende invloeden in studies van aan lood blootgestelde kinderen. Verscheidene onderzoekers hebben zich afgevraagd of de neuropsychologische stoornissen die bij aan lood blootgestelde kinderen gevonden worden te maken hebben met de effecten van lood, of met de niet-specifieke omstandigheden die sterk met loodblootstelling gecorreleerd zijn, zoals armoede, slechte voeding, en een te weinig stimulerende omgeving (e.g., Baloh *et al.*, 1975). Vooral Winneke en Kraemer (1984) betoogden dat deze verstorende invloeden in de meeste studies naar blootstelling aan lood bij kinderen geen correcte methodologische behandeling krijgen. Als alternatief pleit Needleman (1993) tegen de "overcontrole" van zogenaamde confounders, waarbij hij opmerkt dat het werk van de vader, de plaatsing op school, en andere factoren zelf verband kunnen houden met de blootstelling aan lood, en niet willekeurig uit het statistische model verwijderd mogen worden, d.w.z. "het controleren van zulke uitkomstmaten als schoolplaatsing ... hyperactief gedrag ... of ontwikkelingsachterstand ... kan betekenen dat variantie die eigenlijk bij het hoofdeffect, lood, hoort, er afgetrokken wordt" (p. 164). Het is natuurlijk mogelijk factoren te weinig te controleren die het verband tussen blootstelling aan lood en neuropsychologische variabelen vertroebelen. De studie van Ernhart, Morrow-Tlucak, Marler, en Wolf (1987) die beweerde geen ver-

band te vinden tussen lood en IQ, onderzocht een cohort waarin de helft van de proefpersonen geboren was uit vrouwen die toegaven tijdens de zwangerschap overmatig alcohol te gebruiken, een voor de hand liggende verstoring.

Een andere complicerende factor bij de opzet van loodstudies bij kinderen is het gebrek aan kennis over de eetgewoonten van lood bij kinderen. Dit kan ertoe leiden dat ongeschikte proefpersonen gegroepeerd worden. Als bijvoorbeeld alleen acute loodgehalten in het bloed worden verkregen, kunnen kinderen met eenmalige acute blootstellingen aan lood en zonder lichaamsbelasting vergeleken worden met anderen bij wie de loodgehalten in het bloed gelijkwaardig zijn, maar die het langzaam vrijkomen weerspiegelen van lood uit een grote lichaamsbelasting die over verscheidene jaren is opgebouwd. Bovendien is het mogelijk dat kinderen die als kleuters aanmerkelijk aan lood blootgesteld werden pas onderzocht worden als ze de schoolleeftijd bereikt hebben; [127] tegen die tijd zijn hun loodgehalten tot "normale" waarden gedaald en worden ze ten onrechte bij een niet-blootgesteld cohort ingedeeld (Bellinger & Stiles, 1993).

Een derde moeilijkheid is de juiste keuze van testprocedures die het gevoeligst zijn voor loodeffecten. Sommige auteurs hebben kritiek uitgeoefend op het gebruik van ongevoelige testprocedures bij het onderzoek naar de blootstelling van kinderen aan lood (Needleman *et al.*, 1979). In het algemeen is het probleem van het opsporen van de neuropsychologische effecten van omgevingsblootstelling aan lood wel ge-

karacteriseerd als het opsporen van "zwakke signalen ingebed in een ruisende achtergrond" (Winneke, Brockhaus, Ewers, Kramer, & Nef, 1990, p. 557).

Ondanks deze methodologische en praktische complicaties zijn er gestaag bewijzen bijgekomen dat inname van lood in de kindertijd neurotoxische gevolgen heeft, zowel op klinisch als op subklinisch niveau. Verschillende studies tonen aan dat neuropsychologische stoornissen samenhangen met subklinische bloedloodgehalten bij kinderen (bv. Rutter, 1980). Hunter, Urbanowicz, Yule, en Lansdown (1985) vonden een kleine maar significante vertraging van de reactietijd bij kinderen met loodgehalten van 5-26 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (gemiddelde = 11,85 $\mu\text{g}/\text{dl}$). David, Grad, McGann, en Kolton (1982) vonden een significant negatief verband tussen zogenaamd "niet-toxische" gemiddelde bloedspiegels van 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ en mentale retardatie, dat niet anders door andere factoren verklaard kon worden. Yule, Lansdown, Millar, en Urbanowicz (1981) onderzochten 141 kinderen met bloedspiegels van 7 tot 33 $\mu\text{g}/\text{dl}$ en vonden significante beperkingen in algemene intelligentie en verschillende prestatie-testscores (lezen en spellen) die bleven nadat sociale klasse was weggelaten.

Loodbepalingen van afgeworpen tanden hebben ook gecorreleerd met neuropsychologische disfunctie. Zo vonden Needleman *et al.* (1979) vonden dat de WISC-R Volledige Schaal IO's ongeveer 45 punten significant lager waren tussen hoog- en laag-gelode groepen. Hoog-lood-getande kinderen presteerden ook beduidend slechter op alle subtests van de Seashore Rhythm Test, wat wijst op stoornissen in de

auditieve verwerking, en op een reactietijdmeting, wat wijst op verminderde waakzaamheid of aandacht. Winneke, Hrdina, en Brockhaus (1982) vonden een gestoorde probleem-oplossing en perceptueel-motorische integratie bij kinderen met een hoog loodgehalte in het tandbeen, hoewel ze ook waarschuwen voor verwarrende variabelen van "sociaal-erfelijke achtergrond" in dit soort studies (Winneke *et al.*, 1983). Rabinowitz, Wang, en Soong (1991) onderzochten tandbeen van afgeworpen tanden van 493 kinderen in de klassen 1-3 in Taiwan, en vonden significante negatieve correlaties met Raven's Colored Progressive Matrices IQ. Het effect was significant voor alle drie de klassen, hoewel tegen klas 3 het verband marginaal niet-significant werd. Toevoeging van gezinsonderwijs en andere demografische factoren elimineerde de significante associatie bij jongens, maar niet bij meisjes. Bellinger, Hu, Titlebaum, en Needleman (1994) tonen aan dat het loodgehalte in de tanden tot aan het eind van de adolescentie blijft correleren met neuropsychologische functies. Tandbeen-lood in een steekproef van 7919- en 20-jarigen bedroeg gemiddeld 13.7 µg/g en was significant geassocieerd met wat de auteurs een "focus-execute" factor noemden die prestaties op de Stroop Test, een annuleringstest, en de Trail-Making Tests omvatte, vooral Trails B. Tandbeen lood gehalte was ook omgekeerd evenredig met het aantal categorieën bereikt op de Wisconsin Card Sorting Test en positief geassocieerd met WCST perseveratieve responsen.

[128] Persoonlijkheids- en gedragsgerelateerde variabelen kunnen ook gecorreleerd zijn met loodgehaltes in de afge-

storven tanden. Bellinger, Leviton, Allred, en Raboniwitz (1994) vonden dat het loodgehalte in de tanden significant geassocieerd was met de totale waardering van probleemgedrag van achtjarige kinderen op een door de leraar beoordeeld formulier van het Child Behavior Profile.

Associatie van hyperactiviteit met lood is opgemerkt (David, Hoffman, Clark, Grad, & Swerd, 1983) en gerepliceerd met een niet kansarme groep kinderen (Gittelman & Eskenazi, 1983). Een andere studie onderzocht in totaal ongeveer 1000 kinderen en vond dat hoge loodgehaltes samenhangen met een verminderd verbaal en volledig schaal IQ op de WISC, vooral in de subtests Informatie, Begrip en Woordenschat, in een groep kinderen die gematcht was voor sociale status van de ouders, geslacht, school, en buurt. De hoogleidende groep maakte ook beduidend meer fouten op de Bender Visual Motor Gestalt en had slechtere beoordelingen op een gedragsbeoordelingsschaal (Hansen, Trillingsgaard, Beese, Lyngbye, & Grandjean, 1985). Soortgelijke tekorten in andere visuospatiale taken zijn ook gevonden (Maracek, Shapiro, Burke, Katz, & Hediger, 1983). Dergelijke stoornissen kunnen cumulatief zijn, en bij herhaalde blootstelling nadert het risico van blijvende hersenbeschadiging de zekerheid (Niklowitz, 1979).

Een gezamenlijke Europese inspanning poogde de beoordelingstechnieken en de algemene statistische opzet gedeeltelijk te standaardiseren. De multisite studie testte kinderen uit Bulgarije, Denemarken, Griekenland, Hongarije, Italië, Roemenië, West-Duitsland en Joegoslavië op vier subtests van

de WISC, een achtergrondstoringsversie van de Bender Gestalt, Trail-Making A, het "Vienna Reaction Device" (seriële keuzereactietijd op auditieve signalen en gekleurde licht-combinaties), een vertraagde reactietijdtest, en Needleman's gedragsbeoordelingsschalen. In totaal waren er 1879 proefpersonen, met een bereik van *bloedlood* van < 5 tot 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$.

Significante resultaten werden verkregen op de achtergrond-interferentie Bender Gestalt, en het Weens reactie-apparaat, wat suggereert dat de visueel-motorische en aandachtsintegratie bij kinderen door loodblootstelling wordt beïnvloed. De reeks gebruikte WISC subtests (Woordenschat, Begrip, Blokontwerp, en Plaatjes Voltooien) bereikte een borderline ($p < 0.1$) significantie. Winneke *et al.* (1990) concluderen dat "een significant lineair verband werd gevonden tussen bloed-lood concentratie en visueel-motorische integratie zowel als seriële-keuze reactie prestaties" (p. 558).

Bewijs voor lood-gerelateerde stoornissen in de centrale auditieve verwerking vinden we bij Dietrich, Succop, Berger, en Keith (1992), die vonden dat prenatale, neonatale en postnatale bloedloodgehalten geassocieerd waren met verhoogde moeite om spraak waar te nemen in aanwezigheid van achtergrondlawaai, ongeacht IQ of gehoorscherpheid. Experimenten met primaten suggereren dat blootstelling aan lood ofwel de ontwikkeling van de spraakstructuur vertraagt, ofwel compensatie en reorganisatie van neurale mechanismen veroorzaakt als reactie op lood-gemedieerde zenuwbeschadiging (Otto & Fox, 1993).

Een veel gehoorde kritiek op loodonderzoek bij kinderen is dat niet in alle studies effecten van lage loodblootstelling gevonden zijn. Needleman (1990) ging op dit probleem in en merkte op dat sommige van de "niet-significante" studies kleine steekproeven gebruikten en veel [129] covariaten (b.v. Dietrich, Succop, Berger, Hammond, & Bomschein, 1991) waardoor hun effectieve kracht om een geen-effect gevolgtrekking te maken afnam. Omdat prenatale en sommige postnatale blootstellingen door ouder en kind gedeeld worden, kan het "corrigeren" voor ouderlijke intelligentie of verzorgingskwaliteit de variantie in verband met lood onderschatten en leiden tot het ontstaan van een Type II fout (Davis *et al*, 1993).

Om de vraag te beantwoorden of de studies naar blootstelling aan lood bij kinderen samen significante effecten laten zien, zijn twee belangrijke meta-analyse studies uitgevoerd. In de eerste voerde Needleman (1990) een metaanalyse uit op 13 loodstudies (exclusief de zijne) van 1974 tot 1987. Uit zo'n proefpersonenbestand van 2187 kinderen was de gezamenlijke p-waarde "3 op een biljoen ... een hoogst onwaarschijnlijke uitkomst" (p. 335), en een die sterk wijst op een effect van lood op de ontwikkeling van kinderen.

Een tweede metaanalyse over het verband tussen bloedlood en IQ werd uitgevoerd door Schwartz (1994), die Needleman's conclusies bevestigde en uitbreidde. Er werd een IQ daling van 2.6 punten gevonden bij een toename van bloedlood van 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ tot 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$, een effect dat niet beperkt

was tot achtergestelde kinderen. In feite was het lood-gereleerde geschatte IQ verlies groter bij niet-achtergestelde kinderen ($2,89 \pm 0,50$ IQ punten) dan bij achtergestelde kinderen ($1,85 \pm 0,92$). Nog verontrustender was het feit dat er geen bewijs was van een lage-einddrempel, zelfs niet wanneer de bloedloodgehalten $1 \mu\text{g/dl}$ bereikten. De helling van het IQ verlies was steiler bij lagere loodgehalten, wat wijst op verhoudingsgewijs grotere IQ verliezen in het bereik van $0-6,5 \mu\text{g/dl}$ (een daling van het IQ van ongeveer 7 punten) dan in het bereik van $10-20 \mu\text{g/dl}$. De meta-analyse van Schwartz (1994) suggereert dat er geen drempeleffect is van blootstelling aan lood bij kinderen bij $10 \mu\text{g/dl}$; in feite kan het omgekeerde het geval zijn; d.w.z. dat lood verhoudingsgewijs grotere schade veroorzaakt bij lagere bloedspiegels.

Vanuit statistisch oogpunt kunnen meta-analyses echter hun eigen artefacten introduceren, waaronder (1) vertrouwen op gepubliceerde significante bevindingen, want onbeduidende resultaten mogen niet voor publicatie goedgekeurd worden, (2) het samenvoegen van de resultaten van studies die heterogeen zijn qua opzet, loodblootstellingsmarkers, confounders, en statistiek, en (3) de analyse is vaak gebaseerd op "selectieve informatie van de auteurs in plaats van op onafhankelijke analyse van de oorspronkelijke gegevens" (Winneke *et al.*, 1990, p. 557).

Ondanks deze mogelijke problemen steunt het totale gewicht van de literatuur sterk de blijvende bevinding dat blootstelling aan lood bij kinderen neurotoxisch is voor het zich ontwikkelende kind. Geschillen kunnen gaan over de

langetermijneffecten van loodvergiftiging op zeer lage niveaus en over de methodologie die gebruikt wordt om te controleren voor sociale en demografische factoren die mogelijk een storende factor kunnen zijn en die de stand van de literatuur kunnen vertekenen in de richting van Type I fouten (Emhart, 1992). Methodologische kritiek op zulke studies moet ernstig genomen worden en kan gebruikt worden om toekomstig onderzoek te sturen; maar op dit moment blijft er een overwicht aan bewijs aan de kant van een positief verband tussen subklinische blootstelling aan lood en neuropsychologische disfunctie. Nu zowel primatenstudies (besproken in Schwartz, 1994) als een groeiende groep beter gecontroleerde studies bij mensen de literatuur binnenkomen, is het onwaarschijnlijk dat de aanhoudende bevinding van geringe neurobehaviorale toxiciteit door lood artifactueel is. Schwartz's metaanalyse suggereert dat er geen "veilig" niveau van blootstelling aan lood bij kinderen [130] kan zijn; andere auteurs hebben betoogd dat de neurotoxische effecten van lood eerder op het niveau van nanogram dan microgram kunnen optreden (e.g., Davis *et al.*, 1993). Ook al zouden de gegevens die de neurotoxiciteit van lood op lage niveau ondersteunen minder overtuigend zijn, dan nog moet erop gewezen worden dat de menselijke gevolgen van het maken van een Type I fout (het ten onrechte verwerpen van de nulhypothese en het beschouwen van dit bekende neurotoxine als een subklinisch vergif) veel minder schadelijk zouden zijn in hun klinische en sociale effecten dan het maken van een Type II fout (die van het ten onrechte aannemen van de nulhypothese en het aannemen dat lood geen effect heeft). Omgekeerd lijken de maatschappelijke voorde-

len van vermindering van de blootstelling aan lood veel groter dan de nadelen in elke kosten-baten analyse die de kosten van loodbestrijding vergelijkt met "de kosten van medische zorg, compenserend onderwijs en schooluitval". Schwartz, 1994 p. 105). Zo berekent Schwartz (1994) dat verlaging van het loodgehalte in het bloed van getroffen kinderen met slechts één microgram per deciliter "het aantal kinderen met een loodgehalte in het bloed van meer dan 25 µg/dl met 145.000 zou verminderen en 189 miljoen aan kosten voor medische verzorging zou vermijden" (p. 109).

Casus: Loodblootstelling in de kindertijd De patiënt (B.) was een 7-jarige zwarte man die verwezen werd voor neuropsychologische evaluatie.

De patiënt (B.) was een 7-jarige zwarte man die verwezen werd voor neuropsychologische evaluatie.

Afgenomen testen

Wechsler Intelligentieschaal voor Kinderen-Revised (WISC-R): Volledige Schaal 10 55			
Verbale tests	Sc. score	Prestatietests	Sc. score
Informatie	02	Beeld Voltooiing	05
Gelijkenissen	02	Beeld Opstelling	01
Rekenkunde	04	Blok Ontwerp	01
Woordenschat	04	Object Montage	05
Begrip	02	Codering	10
(Cijferreeksen)	03	(Doolhoven)	08
Verbaal IQ	55	Prestatie-IQ	64

Andere tests:

Beery Buktenica Visueel Motorische Integratie Test

Bender Visueel-Motorische Gestalt Test

Lateraal Dominantie Onderzoek

Trail-Making Tests (A&B): Kinderversie

Wepman-Morency Auditieve Geheugen Spanwijdte Test

Vinger Tik Test

Gegroefde Bordentest

Purdue Prikbord Test
Kinderhand Dynamometer
Tekenen-een-persoon-test
Persoonlijkheids Inventarisatie voor Kinderen (PIC)
Vineland Adaptieve Gedragsschalen
Formulier voor achtergrondinformatie van kinderen
Klinisch Interview met Ouders

Achtergrondinformatie.

[131] De patiënt is een 7-jarig Afro-Amerikaans jongetje. Moeder is afgestudeerd aan de middelbare school en volgt avondlessen in secretariële vaardigheden, vader is afgestudeerd aan de 11e klas en werkt als assembleur van consumentenproducten. Geen van beide ouders gebruikt alcohol of drugs, noch prenataal, noch nu. Moeder had geen ongewone ziektes tijdens de zwangerschap en heeft geen chronische medische stoornissen.

De medische dossiers melden een normale, ongecompliceerde zwangerschap en een normale geboorte voor B. De arbeid was relatief kort en eindigde met een onopvallende vaginale bevalling. De Apgar score was goed en B. woog 9 pond en 3 ons bij de geboorte. Hij kon het ziekenhuis verlaten toen hij 2 dagen oud was. De patiënt heeft twee broers en zussen, die beiden normaal presteren op school.

De familiegeschiedenis was negatief voor astma, allergieën, bloedarmoede, kanker, diabetes, epilepsie, hartproblemen, hepatitis, hypertensie, nierproblemen, of tuberculose.

Met 15 maanden werd B.'s ontwikkeling als onopmerkelijk beschouwd, met voor de leeftijd geschikte vaardigheden, waaronder uit een beker drinken, een lepel gebruiken, en lo-

pen. Vóór de leeftijd van 2 jaar werd B. als "gemiddeld" beoordeeld in de volgende gedragingen: huilen, gewichtstoename, voedseltolerantie, hoeveelheid slaap, hoeveelheid activiteit, en knuffelreactie.

Toen hij echter uit de babytijd groeide, merkte B's moeder dat hij "een heel actief kind was geworden, dat altijd kattenkwaad uithaalde". Vader herinnerde zich dat B. "niet kon gaan slapen zoals een normaal kind Hij bleef dan zo laat op ... en hij wilde niet zonder ons slapen en het was het moeilijkst om hem zonder ons in slaap te krijgen Als ik hem in de andere kamer zette, huilde en huilde hij alleen maar en we konden geen rust krijgen. ... Hij sliep dan bij ons in bed".

Röntgenrapporten merkten op dat B. dichtheden had die op loodhoudende verfspaanders wezen. De eerste loodgehaltes in het bloed, getrokken in december 1983, bedroegen 38 µg/dl, met pica etiologie, in overeenstemming met de verklaring van moeder bij afzetting en klinisch interview dat de muren van B.'s kamer bedekt waren met schilferende, afbladderende verf. Vóór die tijd was geen van beide ouders op de hoogte van pica of van de risico's van loodvergiftiging door het eten van oude verfschilfers.

Een maand later werd een gehalte van 26 µg/dl Pb gemeten. In augustus 1984 noteerde de arts van B. dat "moeder overstuur is omdat B. erg actief is en me 'gek maakt'" en dat "moeder vorige week ontdekte dat B. onlangs lood had gegeten". Op of rond 8/84 werden bloedspiegels genomen die een loodgehalte van 50 µg/dl en een ZPP van 288 vertoonden, en B. werd ingedeeld met een intoxicatie van klasse III.

In die tijd woonden B., zijn broers en zussen, en zijn ouders in B.'s geboortehuis. B. was het enige kind dat geboren werd terwijl het gezin in het met loodverf beschilderde huis woonde.

Toen B. 4 jaar oud was, kreeg hij een psychologische evaluatie waaruit bleek dat hij mentaal zwakbegaafd was met het mentale leeftijdsequivalent van een 2-jarig kind. B. toonde een slecht vermogen om instructies van de examinerator op te volgen en testaanwijzingen uit te voeren. De psycholoog noteerde "grote cognitieve zwaktes" in verbale en numerieke vaardigheden, perceptueel-motorische ontwikkeling, en geheugenvaardigheden. De coördinatie van de grove motoriek was inconsistent, met de coördinatie van de armen op leeftijdsniveau, maar de coördinatie van de benen werd gerapporteerd op het niveau van 2,5 jaar. "Organische betrokkenheid" was een gesuggereerde etiologie voor deze stoornissen.

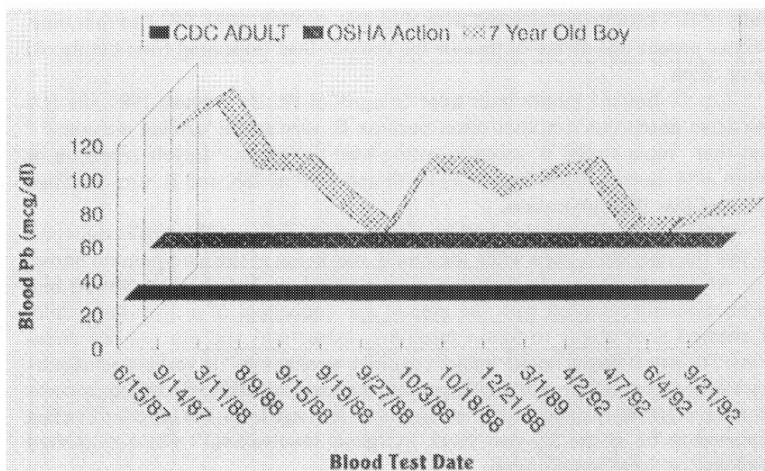
[132] In november 1985 werd de patiënte viermaal in een plaatselijk ziekenhuis gezien wegens het inslikken van mottenballen. Er werden geen gevolgen opgemerkt. B. werd op **Ritalin** gezet toen hij ongeveer 5 jaar oud was. Moeder meldt dat Ritalin hem "nog later wakker hield" en ze stopte met deze medicatie ongeveer 6-8 maanden later nadat ze geen verbetering in B.'s gedrag had waargenomen.

B.'s gedragsstoornis manifesteerde zich ook op school. Op de kleuterschool stoorde hij andere kinderen, en moeder meldde dat "hij gewoon geen 5 minuten stil kan zitten, de andere kinderen waren dat niet gewend ... hij stootte, praatte en leidde hen af Eenmaal liep hij de klas uit."

In 1986 verhuisden de ouders naar een nieuw huis en er waren geen verdere aanwijzingen voor pica.

In 1987 bleken B.'s röntgenfoto's bewijzen te bevatten voor twee eerdere episodes van loodintname.

Volledige bloedwaarden van deze patiënte zijn te zien in Fig. 3.3.



FIGUUR 3.3. Grafiek met het Pb gehalte in het bloed van 7-jarige mannetjes, 1987-1992.

Ondanks meerdere chelatietherapieën blijft de patiënt gevaarlijk en impulsief gedrag vertonen. Onlangs gooide B. zijn hond uit het raam, waardoor het stierf, stak zijn handen in de spaken van een hometrainer, waarbij hij twee vingers brak, en liep lichte verwondingen op toen hij impulsief de straat op rende en door een auto werd aangereden.

De tegenstrijdige verklaring van de moeder over het niveau van functioneren van haar zoon ging door toen ze formeel ondervraagd werd over B. 's interpersoonlijke en cognitieve vermogens met behulp van de Vineland Adaptive Behavior Sca-

les. [133] Op veel items was moeder onrealistisch optimistisch over B. 's niveau van functioneren. Zo onderschreef ze verschillende items op de Vineland Adaptive Behavior Scales die erop wezen dat B. bepaalde vaardigheden kende, b.v. zijn volledige huisadres opnoemen. Toen B. echter rechtstreeks werd ondervraagd, kon hij geen blijk geven van aangegeven kennis. Bovendien leek moeder haar zoon niet als hyperactief te beschouwen op een kind persoonlijkheidsinventarisatie (PIC), hoewel zijn gedrag tijdens de testsessie duidelijk hyperactief was.

Op de Vineland beoordeelde moeder B.'s capaciteiten als 2 tot 4 jaar lager dan zijn huidige leeftijd. B.'s laagste scores waren in spel- en vrijetijdsvaardigheden, en in receptief taalbegrip. Moeder beoordeelde beide vaardigheden op een 3-jarige leeftijd. B.'s enige gedragsmatige sterkte, volgens zijn moeder, was op het gebied van persoonlijke hygiëne en aankleden, waar hij scoorde in het bereik van 8 jaar en 9 maanden. Alle andere sociale vaardigheden werden 2 tot 4 jaar lager ingeschat dan de leeftijdsverwachting.

Met uitzondering van B. verklaarde moeder dat haar andere kinderen gezond zijn en geen tekenen vertonen van hyperactiviteit, mentale retardatie, of andere opvoedings- of gezondheidsproblemen. De andere kinderen gaan naar de gewone school en worden door geen van beide ouders als problemen beschouwd.

Gedragsobservaties. De patiënt is een lichtgebouwd Afro-Amerikaans mannelijk kind dat op tijd voor de evaluatie arriveerde, vergezeld door beide ouders. B. was nonchalant maar netjes gekleed in spijkerbroek, een blauw denim overhemd, en

gympen. Zijn hygiëne en verzorging waren goed en hij leek goed verzorgd te zijn.

De spraak was normaal in volume, tempo en timbre, hoewel de patiënt niet spontaan verbaal was. B. glimlachte en begeleidde me gewillig naar de testkamer. Aanvankelijk rustig en meewerkend, raakte B. al snel gefrustreerd bij het testen en zei "Oh, kom op!" "Echt niet Jose!" als reactie op taken die hij niet wilde uitvoeren.

In de loop van enkele uren had B. steeds meer moeite om op zijn plaats te blijven zitten. Hij werd voortdurend actief, rusteloos, en manipuleerde voortdurend voorwerpen op de testtafel. Hij was gemakkelijk afleidbaar en moeilijk op zijn taak te concentreren. Deze gedragingen waren niet onder controle te krijgen met verbale commando's, maar verbeterden licht en tijdelijk met positieve bekrachtigers (M&M's). Er was geen generalisatie naar latere gedragingen, want toen B.'s ouders aan het eind van het onderzoek ondervraagd werden, liep B. naar me toe en schakelde mijn laptop uit tijdens het noteren.

Resultaten van de neuropsychologische test. Intellectueel, taal en algemeen cognitief functioneren. De patiënt presteert momenteel op het kruispunt tussen Milde en Matige Mentale Retardatie voor Verbale en Volledige Schaal IQ scores. Non-verbale vaardigheden presteerden in het Mild bereik van Mentale Retardatie. B. scoorde bijna gelijkmatig aan de onderkant van de meetbare normen op tests van wereldkennis, verbaal abstract redeneren, sociale en interpersoonlijke kennis, en auditieve aandachtsspanne. Subtest scores waaruit het verbale IQ van de [134] patiënt bestond, verschilden niet significant van elkaar.

De prestaties van de patiënt op niet-verbale intellectuele taken vertoonden sterk significante verschillen, afhankelijk van het soort test. Tests die repetitieve, visueel-motorische afstemmingsvaardigheden vereisten, werden uitgevoerd in een bereik dat te verwachten was voor een normale, niet-gehandicapte 7-jarige. Bovendien was B.'s vermogen om eenvoudige doelhoven te doorkruisen bijna gemiddeld.

Daarentegen werden twee meer complexe tests, die planning, ruimtelijke informatieverwerking, of integratie van linguïstische en ruimtelijke informatie vereisten, uitgevoerd aan de onderkant van de meetbare normen.

Aandacht en concentratie waren gedurende de hele testbatterij gestoord en verslechterden de prestaties van verscheidene tests. B. was gemakkelijk afleidbaar en probeerde voortdurend naar nabije toetsen en papieren op de testtafel te grijpen. Hij reageerde niet op aanwijzingen en kon niet alleen aan tafel gelaten worden omdat hij dan onmiddellijk testmateriaal begon te manipuleren. B.'s gedrag verbeterde enigszins toen hij voor gepast gedrag gesterkt werd met M&M's, maar hij kon nooit langer dan 5 minuten geconcentreerd blijven.

Ook specifieke neuropsychologische tests van aandacht en concentratie vertoonden tekorten. B.'s prestaties op een test van eenvoudige visuele aandacht lagen op het niveau van 5 jaar en 9 maanden. Zijn vermogen om de aandacht te richten op een serie foto's (om ze in een zinvolle volgorde te rangschikken) was zo verzwakt dat hij voor elk item zakte. Aandachtsbeperkingen op deze taak droegen bij tot een score die lager was dan die van de gemiddelde 5-jarige.

De schoolrijpheidsvaardigheden lagen bijna uniform enkele jaren onder de normale leeftijdsverwachting. Alleen B.'s vermogen om eenvoudige handelingen uit te voeren vanaf een verbaal commando werd uitgevoerd op het normale leeftijdsniveau van de verwachting. Daarentegen waren B's woordkennis, visuele herkenning van bekende sprookjesboekfiguren, en rekenvaardigheid gelijk aan die van een 4-jarige.

Sensorimotorische functies. B. was rechterhand en rechtervoet dominant voor eenvoudige motorische handelingen. Hij vertoonde geen voorkeur voor het zien door het rechter- of linker oog.

Motorische vaardigheden vertoonden omgekeerde dominantie voor fijne motorische snelheid, fijne motorische coördinatie, en grove motorische kracht. De fijne motoriek was matig tot licht gestoord voor de dominante hand, en ongestoord voor de niet dominante hand. De coördinatie van de fijne motoriek was ernstig gestoord op een pegboard taak, waarbij de patient prestaties vertoonde gelijkwaardig aan die van een 4-jarige.

De grove motoriek was gemiddeld voor de dominante hand en bovengemiddeld voor de niet dominante hand.

Geheugen en leren. B. presteerde slecht op tests van de cijferreeksen en van het verbale geheugen. Hij kon zich slechts drie woorden of cijfers onmiddellijk herinneren (een niveau gelijk aan dat van een 4,5-jarige), en kon zich geen cijfers in omgekeerde volgorde van presentatie herinneren. Het visueel onmiddellijk geheugen voor handbewegingen was ook gestoord op drie items, een score gelijk aan die van een 5-jarige. Het

kortetermijngeheugen voor ruimtelijke locaties presteerde ook op het niveau van een 5-jarige, evenals B.'s vermogen om woorden te horen en ze te koppelen aan passende beelden, een kortetermijngeheugentaak die zowel visuele als auditieve integratie vereist.

Visuospatiale functies. B. vertoonde een verscheidenheid aan tekorten in ruimtelijke integratie en constructie. [135] Zijn vermogen om kubussen of driehoeken in elkaar te zetten om aan een sjabloon te voldoen was beduidend beneden verwachting, waarbij de laatste taak werd uitgevoerd op het niveau van een 5-jarige. Ook het kopiëren van vormen en het tekenen van menselijke figuren waren beduidend minder goed, vergeleken met de leeftijdsnormen. B.'s niveau van visueel-motorische integratie lag op het niveau van 5 jaar en 4 maanden. De prestaties van de patiënt waren het ernstigst gestoord wanneer visuele informatie opeenvolgend werd gepresenteerd, wat zowel volgehouden aandacht als integratie vereiste. B. was totaal niet in staat dit soort taken uit te voeren.

Omdat B. niet in staat was stil te zitten, werden de gezichtsvelden niet getest. Er waren echter geen aanwijzingen voor gezichtsveldverkleining of verlies van gezichtsscherpte.

Persoonlijk functioneren. B. vertoonde geen aanwijzingen van visuele/auditieve hallucinaties, wanen, of andere psychotische processen. Er waren geen aanwijzingen voor depressief affect. Het overheersende gedrag van de patiënt was hyperactief. B. had bijvoorbeeld moeite op zijn plaats te blijven zitten, toonde voortdurende activiteit, rusteloosheid, en manipuleerde voortdurend voorwerpen op de testtafel. Hij was gemakkelijk afleidbaar en moeilijk op zijn taak te concentreren. Deze gedra-

gingen waren niet onder controle te krijgen met verbale commando's, maar konden licht en tijdelijk verbeterd worden met positieve bekrachtigers (M&M's).

Samenvatting en Conclusies. Dit is een 7-jarig Afro-Amerikaans jongetje dat voor neuropsychologische evaluatie werd doorverwezen na gedocumenteerde loodvergiftiging. De huidige neuropsychologische testresultaten onthullen een globaal scala van cognitieve en gedragsmatige tekorten die B. van 2 tot 4 jaar onder de leeftijdsverwachte vaardigheden plaatsen. De intellectuele functie bevindt zich op het kruispunt tussen Milde en Matige Mentale Retardatie, en B.'s enige sterke punten zijn grove motorische handkracht en het uitvoeren van eenvoudige, repeterende handelingen. Hij kan geen informatie integreren, en kan niet lang genoeg bij materialen blijven om plannen te maken of ze te onthouden. Hij vertoonde globale stoornissen in intellectuele functies en schoolrijpheid. Gebieden van neuropsychologische stoornis zijn concentratie, fijne motorische coördinatie, visuospatiale vaardigheden, abstract redeneren, planning, geheugen en leren. Bovendien zorgen hyperactiviteit en aandachtstekort voor nog meer ernstige storingen in B.'s vermogen om nieuwe leerstof te verwerven.

Vóór zijn blootstelling aan lood werden B.'s geboorte en ontwikkeling als normaal beschouwd. Er waren geen aanwijzingen voor ernstig letsel, ontwikkelingsachterstand, genetisch defect, geboortetrauma, of familiale stoornis die B.'s sterk verminderde functioneren zouden kunnen verklaren. Daarentegen waren de loodgehalten in het bloed bij meer dan een dozijn gelegenheden gedurende een periode van 5 jaar hoger dan de door de CDC vastgestelde grenswaarden voor loodvergiftiging bij kinderen. Verscheidene bloedtesten waren meer dan

twee tot drie keer zo hoog als de CDC grenswaarden, en minstens één ervan was in het klasse III bereik van vergiftiging, een ernstig neurotoxisch loodgehalte bij kinderen.

In B.'s geval werd lood blijkbaar herhaaldelijk opgenomen en in het bot afgezet, terwijl hij in zijn geboortehuis woonde. Deze lichaamslast van lood lekte dan over een periode van jaren geleidelijk giftige hoeveelheden lood uit in de bloedbaan en het zenuwstelsel. B.'s symptomen zijn gemakkelijk te verklaren in verband met deze chronische blootstelling aan lood en de volgehouden loodgehaltes.

Zonder loodvergiftiging had B. zich moeten ontwikkelen tot een normaal, gezond kind dat in staat was onderwijs te volgen en uiteindelijk werk te vinden. [136] Maar door blootstelling aan loodgehaltes die wel drie keer zo hoog waren als de grenswaarden van de CDC is B. cognitief en gedragsmatig zo achtergebleven dat hij voortdurend toezicht nodig heeft. Ondanks speciaal onderwijs is hij ver onder de mogelijkheden van normale kinderen gebleven en lijkt hij niet in staat tot cognitieve remediëring. Verder kan B. potentieel zelfbeschadigend gedrag niet onder controle houden en loopt daardoor het risico op verdere zelfbeschadiging of zelfs ernstig letsel of de dood als gevolg van op hyperactiviteit gebaseerd impulsief gedrag. Dat B. dit jaar in het pad van een auto liep is een voorbeeld dat gemakkelijk herhaald kan worden.

Bij het bestuderen van de relevante factoren in deze zaak, waaronder B.'s gezondheidsdossiers, neuropsychologische testresultaten, en bekende neurotoxische effecten van lood, is het mijn professionele mening dat B. lijdt aan blijvende en invaliderende gevolgen van loodvergiftiging als kind. B.'s ver-

mogen om normale cognitieve vaardigheden te ontwikkelen en uiteindelijk te concurreren in het beroepsleven zijn blijvend vernietigd. Het binnenkrijgen van loodverf tijdens het wonen in hun vroegere woning is de meest waarschijnlijke verklaring voor zijn mentale retardatie en hyperactiviteit. Door de opname van loodhoudende verf zal B. nu levenslang gestructureerde woonarrangementen, medicatie-evaluatie en -beheer, respijtzorg voor zijn moeder, en levenslange tussenkomst van de sociale dienst nodig hebben.

Diagnose (DSM-III-R).

- I. 317.00 Milde mentale retardatie;
- I. 314.01 Attention-Deficit Hyperactivity Disorder-Severe;
- II. Geen diagnose op As II;
- III. Loodvergiftiging (door voorgeschiedenis).

Aanbevelingen

- 1. Overweeg een herbeoordeling van psychiatrische medicatie. B.'s impulsieve zelfbeschadigende gedrag brengt hem in gevaar voor verwondingen en medicatie kan dit risico verminderen.
- 2. Overweeg respijtzorg voor de moeder te regelen.
- 3. Overweeg een gespecialiseerde gedragsaanpassingstraining voor moeder om haar te helpen B. onder controle te houden.

Blootstelling aan lood bij volwassenen

Organisch lood

Bij volwassenen wordt lood in verband gebracht met twee spectra van neuropsychologische stoornissen, afhankelijk van de samenstelling. Organisch (covalent aan koolstof gebonden) lood, dat voorkomt in gelode benzine, oplosmiddelen, of schoonmaakmiddelen, veroorzaakt neuropsychologische symptomen die geheugenstoornissen en concentratieverlies omvatten (Grandjean & Nielson, 1979). Emotionele symptomen die door blootstelling aan organisch lood veroorzaakt worden zijn psychose met hallucinaties, rusteloosheid, nachtmerries, en impotentie. In hoge concentraties kan organisch lood delirium, stuip trekkingen en coma veroorzaken.

Blootstelling aan organisch lood oefent deze effecten uit door de energiestofwisseling te verstoren en mogelijk de hippocampus, amygdala, en pyriforme cortex te beschadigen (zie Grandjean, 1983, p. 336, voor een gedetailleerde bespreking van deze effecten). [137] Eén vorm van organisch lood (tetraethyllood) wordt gemetaboliseerd tot triethyllood, dat de bloed-hersenbarrière kan passeren en de cholinerge en adrenerge centrale banen kan verstoren (Bolter, Stanczik, & Long, 1983).

Om de effecten van organisch lood op lage niveaus op de neuropsychologische functie te onderzoeken, onderzochten Seeber *et al.* (1990) 38 werknemers die betrokken waren bij de productie van tetra alkyl lood, een antiklop additief voor benzine. De concentratie organisch lood in het bloed van deze arbeiders bedroeg gemiddeld 21 µg/dl, met een gemid-

delde blootstellingsduur van 14 jaar. De gemiddelde leeftijd van de arbeiders was 41 ± 9 jaar. Hoewel de resultaten van neuropsychologische tests binnen het normatieve bereik lagen, vertoonde een cijfer-symbool test een significant negatief verband met totaal urine-lood en met trimethyl-lood (urine). Eenvoudige en keuze-reactietijden waren ook significant gecorreleerd met totaal urinelood. Significante correlaties zijn consistent met een relatief hogere neurotoxiciteit voor organische loodverbindingen.

De meeste gevallen van organische loodvergiftiging zijn het gevolg van blootstelling aan loodhoudende benzine. Gelode brandstoffen bevatten een verscheidenheid van andere neurotoxische stoffen, waaronder benzeen, xyleen, triorthocresyl, en ethyleendichloride (Poklis & Burkett, 1977). De neuropsychologische resultaten van blootstelling aan organisch lood kunnen dus eigenlijk veroorzaakt worden door combinaties van triethyllood en oplosmiddelen, en ook door hypoxie in gevallen waarin de vergiftiging bewusteloosheid heeft veroorzaakt.

Gevalen van organische loodvergiftiging worden meestal gemeld als bijproduct van toevallige industriële blootstelling of door vrijwillig "snuiven" van benzine. Zulke gevalsbeschrijvingen zijn zeldzaam, en nog minder neuropsychologische studies van organische loodvergiftiging zijn uitgevoerd.

Twee gevallen van hoge benzineblootstelling met hypoxie in een benzineopslagtank werden gemeld door Bolter *et al.*

(1983). Eén proefpersoon, die 20 min. bewusteloos was, kreeg talrijke cerebellaire en corticale symptomen, waaronder paresthesieën, misselijkheid, angst, en dysarthrie. Bij neuropsychologische tests bleken de intellectuele functies en het kortetermijngeheugen in het grensgebied te liggen. Andere neuropsychologische tests toonden een gestoord motorisch functioneren van de rechterhand, verminderde bilaterale tastgevoeligheid, en stoornissen op foneem- en ritme discriminatie, expressieve taal, sensorimotorische functies, en abstract redeneren. Twee jaar later klaagde de patiënte over dagelijkse hoofdpijn, gevoelloosheid en zwakte van de rechterhand, en bleef ze verminderde taal- en verbale geheugenvermogens vertonen, evenals een verminderd emotioneel functioneren.

Een tweede proefpersoon, die 2 min. bewusteloos was, vertoonde ook linkerhersenhelft tekorten die 3 jaar na het ongeluk nog steeds aanwezig waren. Mogelijk reactieve emotionele symptomatologie werd ook gezien in de vorm van een fobische reactie op benzinedampen, en symptomen van achterdocht, wantrouwen, en terugtrekking. Het verminderde verbale functioneren bij beide proefpersonen werd door de auteurs speculatief toegeschreven aan een grotere relatieve stoornis van de functies van de linker hersenhelft, die een grotere specialisatie vertonen voor en potentieel voor verstoring van cholinerge activiteit.

Benzine snuiven. Neuropsychologische en neurologische effecten van benzine-inhalatie ontstaan ook wanneer dampen opzettelijk worden ingeademd om intoxicatie op te wek-

ken. [138] Benzinedampen worden snel door de longen opgenomen en de symptomen beginnen binnen 35 min. Vrijwillige benzinedampgebruikers melden dat 15-20 inhalaties van benzinedamp een 5-6-uur durende periode van euforische intoxicatie veroorzaken. Psychotomimetische bijverschijnselen kunnen zijn: visuele, auditieve en tactiele hallucinaties, sensaties van lichtheid of draaien, en veranderingen in vormen of kleuren (Poklis & Burkett, 1977). Snelle of langduriger inhalatie kan leiden tot "hevige opwindning, gevolgd door bewusteloosheid en coma" (Poklis & Burkett, 1977, p. 36).

Seshia, Rajani, Boeckx, en Chow (1978) onderzochten 50 inheemse indiaanse patiënten in Winnipeg, Manitoba, Canada, die vrijwillige misbruikers van loodhoudende benzine waren geweest. De patiënten hadden een geschiedenis van het snuiven van loodhoudende benzine van 6 maanden tot 5 jaar. Zesenvestig (92%) hadden afwijkende neurologische onderzoeken, die in alle gevallen op één na na 8 weken verdwenen waren. Op één na hadden ze allemaal een loodgehalte in het bloed van meer dan 40 µg/dl en bij 39 patiënten werd chelatie ingesteld. Zevenentwintig van de zesenvestig geteste patiënten hadden abnormale EEG's met zeer lage spanning en een overmaat aan diffuse trage activiteit. Tien van de vijftien EEG's die 8-12 weken later gegeven werden waren normaal. De meest voorkomende neurologische verschijnselen die bij de eerste opname werden opgemerkt waren abnormaal bruuske diepe reflexen (34 patiënten), intetremor (29 patiënten), en abnormaal bruuske kaakstoten (28 patiënten). Verschillende cerebellaire tekenen werden

ook waargenomen en veel van de abnormale bevindingen correleerden met gemiddelde bloedlood- of ALAD-spiegels (Seshia, Rajani, Boeckx, & Chow, 1978). De auteurs merken ook op dat 17 (34%) van de patiënten bij ontslag weer benzine begonnen te snuiven, een bevinding die zou kunnen wijzen op effecten van groepsdruk of op de verslavende werking van benzine-inhalatie.

Een nog ernstiger vorm van encefalopathie door organische loodvergiftiging werd gemeld door Goldings en Stewart (1982). Het onderwerp was een 15-jarige man met een enkele jaren lange geschiedenis van "snuiven". Het serumloodgehalte bij opname was 168 µg/dl. De patiënt ontwikkelde een toxische deliriumtoestand met buccale en linguale dyskinesieën, ataxie, myoclonus, en hallucinaties van "beestjes die op mijn huid kruipen". Er werden snuitreflexen, bilaterale voetgrepen, urine-incontinentie, en een palmomentaal teken opgemerkt. De pre-morbide intellectuele capaciteit van de patiënt was waarschijnlijk in het achterlijke bereik, zodat speculaties over specifieke intellectuele tekorten door organisch lood beperkt blijven. De symptomen van delirium en encefalopathie waren echter gelijk aan, of ernstiger dan, andere gerapporteerde gevallen van organische loodvergiftiging (Goldings & Stewart, 1982). Meer recent vonden Pre-jean en Gouvier (1991) een verlaagd verbaal IQ en verbaal geheugen bij twee jongvolwassen proefpersonen die recreatief benzine snoven. De proefpersoon die loodhoudende benzine snoof vertoonde ook bilateraal fijn tastzin verlies dat aan de rechterkant iets erger was en vertraagde fijne motorische coördinatie in de rechter (dominante) hand. Ernsti-

ge stoornissen werden vastgesteld op de Categorietest.

Anorganisch lood

Blootstelling aan zuiver of "anorganisch" lood is uitvoeriger bestudeerd dan organische loodvergiftiging, waarschijnlijk omdat meer mensen aan anorganisch lood worden blootgesteld. Anorganisch lood lijkt verschillende neuropathologische veranderingen te induceren, vooral in de cerebellaire en de hippocampus. [139] De constellatie van neuropsychologische symptomen die door anorganisch lood veroorzaakt worden, verschilt ook van die van organisch lood, zowel op cognitief als op emotioneel gebied.

Algemene symptomen van anorganische loodvergiftiging. Neurotoxische reacties op anorganisch lood treden meestal op in de context van een systemische ziekte met klassieke symptomen. Deze omvatten "buikpijn, constipatie, bloedarmoede en neuropathie". Ook jicht kan aanwezig zijn (Windebank *et al.*, 1984, pp. 213-245).

Blootgestelde personen klagen gewoonlijk niet over deze symptomen als hun bloedloodgehalte minder dan 40 µg/dl bedraagt. Bij neurologisch onderzoek zijn echter lood-gerelateerde afwijkingen gevonden beneden het niveau van subjectieve klachten. Zowel PNS als CNS effecten zijn gerapporteerd. Zo vonden Araki en Honma (1976) dat zenuwgeleidingssnelheden van de mediane en achterste tibiale zenuwen significant gecorreleerd waren met het loodgehalte in het bloed in een groep van 39 loodarbeiders bij wie de gemiddelde bloedloodconcentratie 29 µg/dl was. Een andere

studie vond een "zeer duidelijke afname van de visuele gevoeligheid" (en vermoedelijke schade aan de oogzenuw) bij 35 arbeiders met subklinische bloedloodgehaltenes (Cavalieri, Trimarchi, Minoia, & Gallo, 1982, p. 263). Dit laatste resultaat strookt met Niklowitz's (1979) observatie dat "Pb door de hersenen wordt opgenomen zelfs als de bloed-Pb waarden vrij laag zijn" (p. 28), en suggereert dat kwetsbaar hersenweefsel geen bescherming biedt tegen loodschade, zelfs niet bij subklinische blootstellingen.

Blootstelling aan lood wordt in verband gebracht met slechthorendheid. Schwartz en Otto (1991) vonden een verhoogd risico op verhoogde gehoordrempels bij alle vier de referentiefrequenties (500, 1000, 2000, en 4000 Hz). Verhoogde gehoordrempels worden ook waargenomen bij frequenties boven 4 kHz en in één studie werden verhoogde gehoordrempels gevonden in het bereik van 0,5-8 kHz (Otto & Fox, 1993; Repko, Morgan, & Nicholson, 1975). Werknemers met loodgehaltenes boven 70 µg/dl hebben een bijzonder grote kans op loodgerelateerde gehoorstoornissen (Otto & Fox, 1993). Toenames van bloedlood van 6 µg/dl tot 18 µg/dl, werden in verband gebracht met 2-dB gehoorverlies. Bij kinderen werd een toename van 6 tot 18 µg/dl in verband gebracht met 15% meer kinderen met een verminderde 2000-Hz gehoordrempel. De etiologie is onduidelijk, hoewel er dierlijk bewijs is dat lood het gebruik van glucose vermindert in de zeer metabolisch actieve gehoorcentra (Bertoni & Sprenkle, 1988).

Het evenwicht op metingen van houdingszwaai kan ook verstoord zijn, en men heeft gezien dat dit verbetert met chela-

tiebehandeling (Linz, Barrett, Pflaumer, & Keith, 1992).

Bij hogere loodgehaltes in het bloed is "polsdrop", een motorische perifere neuropathie met weinig zintuiglijke betrokkenheid, waarschijnlijk het vaakst genoemde neurologische symptoom. Klinische waarnemingen van polsuitval komen tegenwoordig echter minder vaak voor dan in voorgaande jaren, mogelijk omdat in veel industrieën de blootstellingsniveaus beter gecontroleerd worden.

Neuropsychologisch

Effecten Subjectieve klachten. Zoals het geval is met neurologische effecten, zijn door lood veroorzaakte veranderingen in de neuropsychologische functie niet goed gecorreleerd met subjectieve klachten. [140] Subklinische bloedspiegels van 40-50 µg/100 ml zijn de laagste niveaus waarbij openlijke neuropsychologische veranderingen zijn vastgesteld; in dit bereik worden echter weinig klachten van patiënten opgemerkt. Hanninen *et al.* (1979) onderzochten bijvoorbeeld een groep van 20 arbeiders van wie het loodgehalte in het bloed nooit hoger was dan 50 µg/dl, en vergeleken hen met zowel een groep van 25 arbeiders met bloedlood van 50 tot 69 µg/dl als met een groep controles. De duur van de blootstelling in de groepen varieerde van 2 tot 9 jaar. Subjectieve klachten werden gemeten met een vragenlijst en een Finse bewerking van de Eysenck Persoonlijkheds Inventaris. Relatief korte (2 jaar) blootstelling aan lood bij lassers gaf driemaal zoveel kans op het onderschrijven van drie of meer neuropsychiatrische symptomen op de vragenlijst (Sjogren *et al.*, 1990).

Aanzienlijk meer aan lage loodblootstelling blootgestelde proefpersonen dan controles gaven toe moe te zijn na het werk, slaperig, depressief en apathisch. Cognitieve symptomen werden alleen in de hoger-blootgestelde groep gerapporteerd. De groep proefpersonen met een iets hogere loodblootstelling voegde vergeetachtigheid en sensorimotorische klachten toe aan hun subjectieve lijst, die ook vermoeidheid, rusteloosheid, apathie en gastro-intestinale klachten omvatte (Hanninen *et al.*, 1979).

Bij patiënten met loodgehaltes hoger dan 69 µg/dl kunnen de subjectieve klachten weer eerder somatisch of emotioneel dan cognitief zijn. Dit zou een weerspiegeling kunnen zijn van de relatieve hevigheid van veel voorkomende begeleidende symptomen van gastritis en gewrichtspijn in vergelijking met subtielere veranderingen in cognitie. Een andere mogelijkheid is dat de aandachts- en abstractieproblemen die kenmerkend zijn voor loodvergiftiging de introspectieve vermogens zo ernstig aantasten dat de patiënt zich de omvang van zijn cognitieve verliezen niet realiseert.

In beide gevallen zijn er aanwijzingen dat neuropsychologische achteruitgang kan voorafgaan aan het doordringen van die klachten in het subjectieve bewustzijn. Neuropsychologische evaluatie lijkt een vroege waarschuwing te zijn voor neurotoxiciteit door lood, en is een gevoeliger aanwijzing dan subjectieve klachten alleen.

Cognitieve effecten. Neuropsychologische functies waarvan aangetoond is dat ze door lood nadelig beïnvloed worden

zijn onder andere visuele intelligentie en visuomotorische functies (Hanninen, Hernberg, *et al.*, 1978), algemene intelligentie (Grandjean, Arnvig, & Beckmann, 1978), keuze-reactietijd (Stollery, Broadbent, Banks, & Lee, 1991), en geheugen, "vooral bij het leren van nieuwe stof" (Feldman, Ricks, & Baker, 1980). Williamson en Teo (1986) vonden, gebruik makend van een informatieverwerkingsmodel van het geheugen, significante lood-gerelateerde dalingen in het zintuiglijk opslaggeheugen (korte tachistoscopische presentatie van letterparen), het Sternberg-type kortetermijngeheugen scannen, en een gepaarde associate leertaak. In combinatie met verlaagde kritische flicker fusiedrempels, interpreteerden de auteurs hun resultaten als consistent met een arousal tekort en/of degradatie van retinale of visuele pathway input.

Verminderen in psychomotorische snelheid en beweeglijkheid (b.v. Williamson & Teo, 1986; Repko, Corum, Jones, & Garcia, 1978) zijn in veel studies genoemd, misschien in verband met ofwel verminderde zenuwgeleidingsnelheden ofwel schade aan de motorische gebieden van de cortex (Hanninen, 1982). Matsumoto *et al.* (1993) vonden dat de tiksnelheid van loodwerkers afnam met hogere bloedloodgehalten, dat het herstel van het tikken na een rust van 30 seconden slechter was bij werknemers met loodgehalten boven 30 µg/dl, en dat werknemers met 30 µg/dl de aanvankelijke tikniveaus niet konden volhouden.

[141] Wanneer loodgehaltenes de subklinische drempel van ongeveer 30 µg/dl overschrijden, kunnen proefpersonen vrij

snel neuropsychologische stoornissen ontwikkelen. Bleeker, Agnew, Keogh, en Stetson (1982) onderzochten 13 arbeiders die een mediaan van 2,5 maanden blootgesteld waren geweest (bereik van 2 weken tot 8 maanden). De arbeiders vertoonden aanzienlijke tekortkomingen op Blokontwerp, Cijfer Symbool en een verminderde leersnelheid op de Rey Auditory Verbal Learning Test. Ook werd een marginaal significante achteruitgang van het visuele geheugen op de Wechsler Geheugenschaal vastgesteld.

Het klinisch beeld van ernstiger loodvergiftigde patiënten wijst op veralgemeende verliezen in geheugen, aandacht, concentratie, en abstracte gedachtenverwerking. In ernstige gevallen kunnen deze symptomen zich presenteren als globaal dementerende stoornissen.

Emotionele effecten. Door lood veroorzaakte emotionele veranderingen omvatten depressie, verwarring, woede, vermoeidheid en spanning (Baker, Feldman, White, & Harley, 1983). Deze symptomen zijn zowel waargenomen bij chronisch blootgestelde patiënten, als bij personen met een blootstellingsgeschiedenis aan lood van 2 weken tot 8 maanden (Bleeker *et al.*, 1982, p. 255). Deze symptomen kunnen onopgemerkt blijven door personeel in de geestelijke gezondheidszorg dat niet opgeleid is in neuropsychologische effecten van neurotoxinen (Schottenfeld & Cullen, 1984). Omdat de emotionele bijkomstigheden van loodvergiftiging op een majeure affectieve stoornis kunnen lijken, kan er mogelijk een verkeerde diagnose ontstaan, die de juiste toediening van chelatietherapie vertraagt (Schottenfeld & Cullen,

1984).

De oorzaken van door lood veroorzaakte emotionele veranderingen zijn onzeker. Directe organische hersendysfunctie kan depressie veroorzaken via corticale en subcorticale weefselschade. Hypothalamusveranderingen en veranderingen in het catecholaminemetabolisme zijn ook gesuggereerd (Schottenfeld & Cullen, 1984). Secundaire emotionele reacties op verminderd cognitief functioneren kunnen ook bijdragen tot affectieve veranderingen.

Neuropsychologisch herstel van loodneurotoxiciteit. Baker, White, *et al.* (1985) onderzochten 160 gieterij-arbeiders in de loop van de verbetering van de hygiënische omstandigheden in de fabriek. Personen met een aanvankelijke bloedspiegel van meer dan 50 µg/dl vertoonden op het Profile of Mood States (POMS) een vermindering van 20% in spanning, een vermindering van 18% in boosheid, een vermindering van 26% in depressie, een vermindering van 27% in vermoeidheid, en een vermindering van 13% in verwardheid. Significante associaties tussen blootstellingsindices en neuropsychologische prestaties werden ook gevonden op de Santa Ana Dexterity Test (beide handen) en een gepaarde associate learning test. Werknemers vertoonden geen verbetering op andere lood-blootgestelde taken.

Geval-verslag-Probable Lead Encephalopathy

De patiënt is een blanke man van achter in de 40 met een op-

leiding van de negende klas. Hij had 20 jaar gewerkt in een staalraffinaderij waar zijn werk bestond uit het warmtebehandelen van staal en het blussen ervan in gesmolten lood. Hij kreeg geen beschermend masker of beschermende kleding totdat OSHA in 1979 naar de fabriek kwam, nadat de patiënt er al zo'n 18 jaar gewerkt had. De patiënt meldde dat hij rond 1976 medische problemen begon op te merken toen hij zich abnormaal vermoeid begon te voelen. Tegen 1977-1978 voelde [142] hij "extreme" vermoeidheid in zijn armen. Andere symptomen die in die tijd werden opgemerkt waren gewichtsverlies, verlies van eetlust, en een slecht geheugen. Hoewel de patiënt al ongeveer 3 jaar niet meer met lood gewerkt had, gaf een bloedloodgehalte dat een maand voor het testen genomen werd 50 $\mu\text{g}/\text{dl}$ aan. Het hoogst gemeten loodgehalte in het bloed van de patiënt tijdens het werken met lood was meer dan 80 $\mu\text{g}/\text{dl}$.

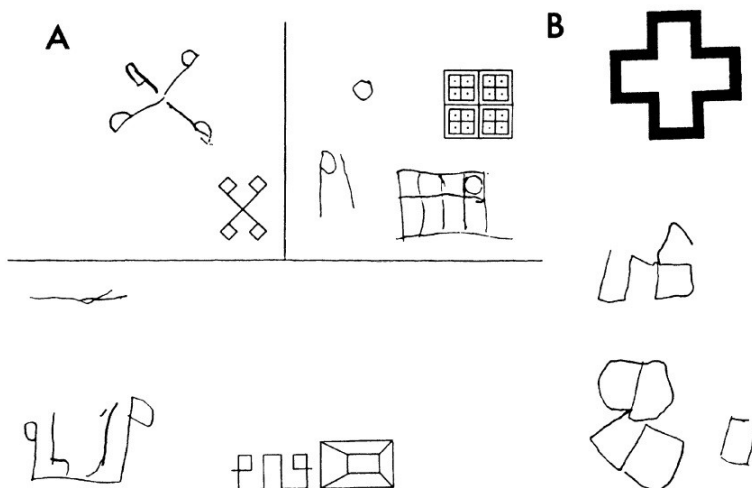
De huidige symptomen zijn voortdurende lichaamsspijnen "als de griep", en een "verschrikkelijk" gehoor, naast een slecht geheugen en vermoeidheid. Er is geen voorafgaande psychiatrische voorgeschiedenis, noch zijn er vóór het midden van de jaren zeventig werkmoeilijkheden gemeld.

Deze patiënt vertoonde neuropsychologische tekorten die vrij typisch lijken te zijn voor matige effecten van chronische blootstelling aan lood. Hoewel zijn opleiding zijn capaciteiten misschien enigszins beperkt, lijkt het waarschijnlijk dat de hier getoonde tekorten aan geheugen en cognitieve efficiëntie verband houden met chronische loodblootstelling en een voortdurende lichaamsbelasting met lood. De persoonlijkheidsevaluatie werd geïnterpreteerd als consistent met depressie en bezorgdheid over aanzienlijke afnamen in gezondheid en wel-

zijn. De depressie van de patiënt zou echter ook een direct neurologisch effect van loodvergiftiging kunnen zijn (Schottenfeld & Cullen, 1984). Het gehoorverlies van de patiënt zou het gevolg kunnen zijn van schade aan het oor door fabriekslawaai of van lood-gerelateerde CNS schade.

Geval-verslag-Stevice Lood Encephalopathie

Deze patiënt is een 53-jarige zwarte man die longitudinale tests onderging om de effecten van chronische cognitieve veranderingen ten gevolge van loodblootstelling na te gaan. [143] Zoals uit de geselecteerde testresultaten blijkt, vertoont de patiënt een globale en ernstige neuropsychologische stoornis, met een duidelijk verbaal en non-verbaal geheugentekort, en een slecht vermogen om instructies te begrijpen en interne plannen te genereren (**Fig 3.4**). De gevolgtrekking van causaliteit aan deze gegevens wordt bemoeilijkt door het feit dat de patiënt op het platteland is opgegroeid en geen enkele vorm van scholing heeft genoten. De patiënt presteerde echter wel gedurende 20 jaar bekwaam in een loodraffinaderij, kon aanwijzingen opvolgen en toonde goede werkprestaties voordat hij uiteindelijk wegens incompetentie ontslagen werd. Het lijkt dus waarschijnlijk dat het premorbide functioneren aanzienlijk minder gestoord was dan de huidige gegevens suggereren. De huidige cognitieve status van deze patiënt was zo verzwakt dat hij in wezen geen klachten uitte over cognitieve moeilijkheden. Daarin was hij typisch voor andere patiënten met ernstige loodencefalopathie/dementie. Net als bij zulke patiënten weerspiegelde zijn gebrek aan klachten waarschijnlijk een onvermogen om die moeilijkheden waar te nemen en erover na te denken.



FIGUUR 3.4. *Ernstige gevolgen van chronische loodvergiftiging. (A) WMS: Figuraal geheugen-onmiddellijke herinnering, eerste test. Ter vergelijking van de lezer werden kaartbeelden ingevoegd na de evaluatie. (8) Ruimtelijke Relaties Test, eerste test (directe kopie).*

Verder hebben gewrichts- en buikpijn de neiging erg op te vallen bij patiënten met ernstige lood-encefalopathie en zulke symptomen kunnen de neiging hebben minder opvallende neuropsychologische afwijkingen te verdoezelen.

LITHIUM

Zie hoofdstuk 6 (Drugs/Medicijnen)

MANGANESE

Rook en verbindingen (als Mn)

OSHA	1 mg/m ³
STEL	3 mg/m ³
maximum	5 mg/m ³ (rook)
NIOSH	1 mg/m ³
STEL	3 mg/m ³

Opmerking: er bestaan verschillende RELs en PELs voor cyclopentadienyl mangaan tricarbonyl, methyl cyclopentadienyl mangaan tricarbonyl, en mangaan tetroxide) (Quick Guide, 1993).

Het eerste gerapporteerde medische gebruik van mangaan was als purgatief – laxeermiddel. Een andere vroege waarnemer merkte op dat mangaanmijnwerkers "gelijkmatig genezen waren van schurft en andere huidaandoeningen tijdens hun verblijf in de fabriek," wat leidde tot het gebruik van mangaan om deze aandoeningen te behandelen (geciteerd in Marks & Beatty, 1975, p. 128). Maar al in 1837 beschreef een arts uit Glasgow vijf arbeiders die mangaanoxide inademen en paraparesis, gemaskerde gelaatstrekken, kwijlen, zwakke stem en stuwing ontwikkelden, bij gebrek aan tremor (Cawte, 1985).

Hoewel nodig als voedingsspoorelement, is mangaan in grote hoeveelheden neurotoxisch. De gebruikelijke manier van blootstelling is via inademing, wat tot ernstige neurologische stoornissen kan leiden. Duizenden arbeiders zouden mangaan-neurotoxiciteit ontwikkeld hebben (Politis,

Schaumburg, & Spencer, 1980). [144] Mangaanmijnwerkers, lassers, en arbeiders in fabrieken voor droge-cel-batterijen zijn de voornaamste blootstellingsslachtoffers (Grandjean, 1983, p. 335). Andere beroepen waar mangaan gebruikt wordt zijn fabrieken van staallegeringen, en fabrieken die keramiek, lucifers, glas, verfstoffen, kunstmest, lasstaven, oxiderende oplossingen, toevoegingen voor dierlijk voedsel, kiemdodende middelen en antiseptica produceren (Katz, 1985). Slechte ventilatiesystemen op werkplaatsen waar mangaan aanwezig is verhogen het risico op neurotoxische blootstelling (Wang, Huang, et al., 1989).

Bij mijnwerkers zijn de eerste tekenen van vergiftiging gemeld na zo weinig als 6 maanden en zo lang als 24 jaar (Politis et al., 1980). Voltijds lassers die meer dan 2 jaar aan mangaan blootgesteld waren, hadden zesmaal meer kans om een neuropsychiatrische vragenlijst met drie of meer positieve antwoorden te beantwoorden (Sjogren et al., 1990). Symptomen zijn niet onvermijdelijk gecorreleerd met blootstelling of hoge weefselgehalten, maar lijken af te hangen van een combinatie van bijdragende factoren, waaronder "genetische aanleg, leeftijd, voeding, bloedarmoede of alcohol" (Cawte, 1985, p. 216).

Neurologische en neuropsychologische aspecten

Men denkt dat mangaanvergiftiging in drie stadia optreedt. De eerste verschijnselen van mangaanvergiftiging duren ongeveer 13 maanden en omvatten slaperigheid, slechte coördinatie, ataxie en gestoorde spraak (Baker, 1983a) en andere

meer psychiatrisch aandoende symptomen, waaronder asthenie, anorexia, slapeloosheid, hallucinaties, "geestelijke opwinding, agressief gedrag en onsamenhangend gepraat" (Chandra, 1983; Politis *et al.*, 1980; Cawte, 1985). Deze laatste reeks vroege symptomen heeft geleid tot de term "mangaanmanie". Ook opwinding, beoordelings- en geheugentekort zijn gerapporteerd (Rosenstock, Simons, & Meyer, 1971).

Het tweede stadium van mangaanvergiftiging wordt gekenmerkt door een groter aantal neurologische symptomen, waaronder abnormaal lopen, uitdrukkingsloze gelaatstrekken, spraakstoornis, onhandigheid, en slaperigheid. In "derde stadium" ernstige gevallen heet het syndroom "manganisme" en vertoont het "parkinson-achtige" symptomen van "asthenie, wankelend lopen, spierhypertonie en -hypokinesie, en tremor" (Grandjean, 1983, p. 335). Men rapporteert ook dat in dit laatste stadium de frontaalkwab disfunctie, dementie en emotionele labiliteit optreden (Cawte, 1985).

Kenmerkende EEG parameters van mangaanvergiftiging zijn onder meer een verminderde amplitude en verzwakte ritmen, beschreven als een "encefalopathisch" EEG type (Izmerov & Tarasova, 1993).

Er zijn weinig neuropsychologische studies van mangaanblootstelling in de literatuur verschenen; de resultaten ervan zijn echter vergelijkbaar. Roels *et al.* (1987) onderzochten asymptomatische Belgische mangaanwerkers en vonden effecten op geheugen, reactietijd, en motorische coördinatie

voor blootstellingsniveaus zo laag als 1 mg/m^3 . Meer recent vergeleek Iregren (1990) 30 arbeiders die blootgesteld waren aan mangaangehaltes van 0,02 tot $1,4 \text{ mg/m}^3$ lucht, met een gemiddelde blootstelling van 9,9 jaar. De blootgestelde arbeiders werden vergeleken met arbeiders uit twee andere industrieën zonder blootstelling aan mangaan. De proefpersonen kregen een gedeeltelijk gecomputeriseerde prestatietestbatterij, het *Swedish Performance Evaluation System* (SPES). [145] Vergeleken met een op leeftijd en verbale be-
gaafdheid afgestemde controlegroep presteerden de blootgestelde proefpersonen beduidend slechter op tests van eenvoudige reactietijd en vingertikken. Het geheugen werd niet getest. Hun resultaten toevoegend aan die van Roels *et al.* (1987), suggereert de auteur dat tests van de reactietijd, het geheugen en de motorische functie als vroege indicatoren van lage-niveau mangaan neurotoxiciteit kunnen fungeren en dat blootstellingsnormen zo laag als 2.5 mg/m^3 te hoog blijven om arbeiders tegen neuropsychologische schade te beschermen.

Wennberg, Hagman, en Johansson (1992) onderzochten blootstelling aan mangaan op zeer lage niveaus bij 30 mannen met een gemiddelde blootstellingsduur van 9,4 jaar. De gemiddelde Mn-waarden van mangaanstof waren $0,18 \text{ mg/m}^3$ in één fabriek en $0,41 \text{ mg/m}^3$ in een andere. Ondanks Mn waarden die minder dan 10-20% van de Zweedse beroepsgrenswaarde waren, waren de diadochokinesische bewegingen van de blootgestelde arbeiders lager in frequentie (draaiingen van de pols) dan die van de controles. De P300 waarden van de arbeiders waren iets langer in latentie, maar

de resultaten bereikten geen significantie. Het EEG verschilde niet tussen de twee groepen.

Mergler *et al.* (1994) vergeleken arbeiders in mangaanlegeringen die blootgesteld waren aan een hoger gehalte mangaanstof (geometrisch gemiddelde $0,89 \text{ mg/m}^3$) met een gmatchte controlegroep. De mangaangehalten in het hele bloed bedroegen $1,03 \text{ } \mu\text{g/dl}$ (meetkundig gemiddelde). Blootgestelde arbeiders en controles rapporteerden meer neuropsychologische symptomen, en vertoonden een inferieure motorische snelheid en standvastigheid, samen met een slechtere cognitieve soepelheid (b.v. Stroop) en geurwaarneming.

Neurofysiologische Aspecten

Hoewel het neurochemische mechanisme van door mangaan veroorzaakte agressie onbekend blijft, stelt Chandra (1983) als hypothese dat verhogingen van het activiteitsniveau die kenmerkend zijn voor blootstelling aan mangaan, verband kunnen houden met verhoogde striatale catecholamines die bij mangaan-intoxici worden waargenomen. Cawte (1985) geeft een meer uitgewerkte hypothese dat catecholamines eerst uit het ATP-complex in de bijnier medulla verdreven worden, met als gevolg "overstroming" van de hersenen door catecholamines, waardoor de psychiatrische fase van de stoornis ontstaat. Latere, meer parkinsonachtige stadia zijn bijprodukten van neurotransmitteruitputting. Cawte merkt op dat steun voor de wisselwerking tussen mangaan en de dopamine-route geboden wordt door de waarneming

dat L-dopa veel neurologische symptomen van chronisch manganisme kan verlichten (Cawte, 1985).

MERCURIE (KWIK)

Anorganisch (als Hg en verbindingen)

Plafond OSHA 0,1 mg/m³

NIOSH 0,05 mg/m³, 10 u TWA

ACGIH 0,05 mg/m³

IDLH 28 mg/m³

Organische en alkylverbindingen

0,01 mg/m³

0,04 mg/m³ plafond (ACGIH)

IDLH 10 mg/m³ (NIOSH, 1985)

GESCHIEDENIS

De ongewone vloeibare toestand van kwik bij kamertemperatuur, samen met zijn zilverachtige uiterlijk, heeft door de geschiedenis heen de aandacht getrokken van artsen, filosofen, wetenschappers en charlatans. In de tweede en derde eeuw n. Chr. raadde de Chinese filosoof Pao Pu Tzu aan pillen te mengen van drie delen cinnaber (rood kwiksulfide) en een deel honing om onsterfelijkheid op te wekken: "Neem elke ochtend tien pillen ter grootte van een hennepzaad. Binnen een jaar zal wit haar zwart worden, rotte tanden zullen weer groeien Degene die [cinnaber] voortdurend inneemt zal het eeuwige leven genieten en niet sterven" (geciteerd in Marks & Beatty, 1975, p. 18). Hippocrates zou rond

400 v. Chr. kwikhoudende verbindingen in zijn farmacopee gebruikt hebben (Chang, 1980) en Indiase artsen uit de Brahman periode (800 v. Chr.-1000 A.D.) gebruikten kwik om pokken en syfilis te behandelen (Marks & Beatty, 1975). Thomas Dover (1660-1742) verklaarde dat "elke morgen een ons kwikzilver innemen ... [is] het heilzaamste in de wereld" (Marks & Beatty, 1975, p. 54).

Kinderen bleven niet gespaard van de "genezende" werking van dit metaal. Zo gaf Antonio Musa Brassavola (1500-1555) kinderen 220 korrels kwik om ze te helpen wormen uit te drijven. Samuel Bard (1742-1821), een professor in de geneeskunde aan het Kings College in New York, schreef 30 of 40 korrels calomel (kwikchloride) voor aan kinderen tegen "keelpijn" en verkondigde "hoe vaker ik [kwikverbindingen] gebruikt heb, hoe betere effecten ik er van gezien heb" (Marks & Beatty, 1975, p. 55).

Kwik werd al in 1000 AD. genoemd als een "geneesmiddel" voor syfilis; een van de vele metalen die op deze ziekte werden uitgetest, waaronder antimoon, arsenicum, bismut en koper (Goldwater, 1972). Dat kwik syfilis genas "kan wel eens het meest kolossale bedrog zijn geweest dat ooit in de geschiedenis van de [geneeskunde] gepleegd is" (Goldwater, 1972, p. 226). Zoals hoogstwaarschijnlijk ook het geval was met andere metalen kuren voor syfilis, kan het geloof in de kracht van kwik meer te maken hebben gehad met het feit dat de vroege stadia van syfilis binnen een jaar verdwijnen. Als kwik gedurende die tijd werd toegepast, zou men ten onrechte een verband met een remissie van de symptomen

kunnen afleiden, want zichtbare laesies verdwijnen als het virus een tweede stadium ingaat. Terwijl de georganiseerde geneeskunde het systematisch gebruik van p.o. kwik heeft opgegeven, wordt het metaal nog steeds in volksgeneesmiddelen verwerkt. Zo blijken verschillende Chinese patentgeneesmiddelen de bron te zijn van verschillende gevallen van ernstige kwikvergiftiging, onder andere bij een 4-jarige uit New York City wiens moeder hem systematisch een Chinees geneesmiddel gaf dat Tse Koo Choy heet en kwikhoudende chloride bevat. Het kind ontwikkelde een progressieve neurologische achteruitgang, met kwijlen, dysfagie, en onregelmatige bewegingen. [147] Het herstel was onvolledig, met aanhoudende bewegingsstoornissen en schoolgerelateerde problemen (Kang-Yum & Oransky, 1992).

Net als lood wordt de giftigheid van kwik al eeuwenlang erkend; een van de vroegst opgetekende verslagen van beroepsvergiftiging is van de opzichter van een kwikmijn in 1616: "vroeg of laat bezweken zelfs de sterkste mitayos aan kwikvergiftiging, / die doordrong tot in het merg van hun beenderen / en hen deed beven in elke ledemaat" (Pereira, geciteerd in Bingham, 1974, p. 199).

Beroepsmatige kwikvergiftiging werd opgemerkt door Bernardino Ramazzini (1700, geciteerd in Goldwater, 1972) bij o.a. mijnwerkers, gouddelvers, mensen die syfilis behandelen, chemici, spiegelmakers, en schilders. Hoedenmakers liepen vooral gevaar door hun blootstelling aan *le secret of secretage*, de streng bewaakte eigen verbinding (kwiknitraat) die in de jaren 1600-1800 door leden van het

hoedenmakersgilde gebruikt werd om vilt te genezen (Hamilton, 1985). Hun gebruik van *Ie secret* zorgde ervoor dat hoedenmakers symptomen van "erethisme" ontwikkelden, een syndroom van prikkelbaar en vermijgend gedrag, naast de trillingen die bekend werden als "hatter's shakes".

Sommige auteurs hebben Lewis Carroll's merkwaardige "Mad Hatter" opgevat als een karikaturaal slachtoffer van kwikvergiftiging. Niettegenstaande de zeer reële gedragsafwijkingen die kwikvergiftiging bij hoedenmakers veroorzaakt, is het waarschijnlijker dat Carroll een meubelhandelaar in de buurt van Oxford burlesquete, die bekend stond om zijn excentrieke gedrag en uitvindingen; een van de laatste was een "wekkerbed" dat de slaper op het van te voren bepaalde uur op de grond wierp (Gardener, geciteerd in Goldwater, 1972, p. 274). Evenzo kan de uitdrukking "*mad as a hatter*" een variant geweest zijn op de cockney uitdrukking "*mad as an adder*" (p. 274). Medische erkenning van kwikverschijnselen bij hoedenmakers schijnt voor het eerst plaats gevonden te hebben in New Jersey, USA, met Freeman's verslag van "*Mercurial Disease among Hatters*," zoals gepubliceerd in de *Transactions of the Medical Society of New Jersey*. Door de concurrentie en de nadruk op werkgelegenheid boven gezondheid, ontwikkelden van 10 tot 80% van de hoedenmakers en viltmakers een door kwik veroorzaakte tremor (Wedeen, 1989).

Men heeft voorgesteld dat de behoefte van George Washington aan valse tanden indirect verband hield met zijn gebruik van *kalomel*. Dit kwikhoudende medicijn kan als gevolg van

kwikontsteking, zweervorming en tandverlies veroorzaakt hebben (Goldwater, 1972).

De geschiedenis van de blootstelling aan kwik bevat drie recente en tragische massale vergiftigingen door de zeer giftige organische vorm van kwik. De eerste vond plaats in de Minamata Baai, voor de kust van Japan, waar kwikchloride lozing uit een industriële fabriek werd omgezet in het zeer, neurotoxische methyلكwik, hetzij door micro-organismen, hetzij door concentratie van kleine hoeveelheden organisch kwik langs de voedselketen (Schönberg, 1982). Wat de etiologie ook was, veel mensen stierven of liepen ernstige neurologische en neuropsychologische schade op door het eten van baai schelpdieren. Er werden veel symptomen opgemerkt, waaronder "ataxie, dysarthrie en vernauwing van de gezichtsvelden" (Takeuchi, Eto, & Eto, 1979, p. 17). Bij kindslachtoffers werd een "decortatie" syndroom waargenomen dat bij volwassenen niet voorkomt, met apraxie, afasie, agnosie, bewustzijnsstoornissen, en "verlies van alle mentale activiteiten" (Takeuchi, Eto, & Eto, 1979, p. 17). **[148]** Tegen 1990 werden meer dan 2000 personen door de Japanse regering gecertificeerd als hebbende de "Minamata ziekte" (Kinjo, Higashi, Nakano, Sakamoto, & Sakai, 1993).

Een nog grotere uitbraak van methyلكwikvergiftiging deed zich voor in Irak in 1971-1972 toen graan dat met een kwikhoudend fungicide behandeld was, door boeren werd meegenomen en tot brood of graan verwerkt in plaats van voor zaaigraan bewaard zoals de bedoeling was geweest. In totaal werden 6530 personen in het ziekenhuis opgenomen en wer-

den meer dan 500 sterfgevallen geregistreerd (Wereldgezondheidsorganisatie, 1976). Veel personen kwamen niet in het ziekenhuis en men dacht dat meer dan 50.000 personen getroffen waren met meer dan 5000 doden (Weiss & Clarkson, 1986).

De derde uitbraak deed zich voor in Ghana, waar met methoxymethylkwikacetaat behandelde maïszaden gegeten werden. Honderdvierenveertig personen werden vergiftigd en twintig stierven (Durban, 1974).

Moderne industriële risico's

De jaarlijkse industriële productie van kwik is aanzienlijk. In de Verenigde Staten wordt meer dan 11 miljoen pond kwik gebruikt door verschillende elektrische, verf-, farmaceutische, en andere industrieën (Chang, 1980). Hoewel kwik in zijn elementaire vorm slecht door het maag-darm systeem wordt opgenomen, is het ook **vrij vluchtig** en kan het in ongeventileerde ruimten uit de lucht worden opgenomen. Omdat elementair kwik bij kamertemperatuur vluchtig wordt, kan het uit een niet afgesloten verpakking in de binnenatmosfeer terechtkomen en een chronische vergiftiging veroorzaken (Feldman, 1982b). De dampdruk van zuiver kwik is ook hoog genoeg om gevaarlijke luchtconcentraties te veroorzaken bij normale buitentemperaturen (Wereldgezondheidsorganisatie, 1976).

Beroepsmatige blootstelling

Kwikmijnwerkers lopen een duidelijk risico op vergiftiging en intoxicaties. Kishi, Doi, *et al.* (1993) onderzochten een cohort van 76 ex-kwikmijnwerkers uit Hokkaido, Japan, die gewerkt hadden in een mijn die in 1939 geopend en in 1970 gesloten was. Het onderzoek werd uitgevoerd ongeveer 18 jaar nadat de blootstelling was opgehouden. De blootstelling was hoog, meer dan 1.0 mg/m^3 , en veel van de mijnwerkers hadden een geschiedenis van openlijke vergiftiging, met een blootstelling van meer dan 100 maal de huidige Japanse TLV. Hoewel de symptomen 18 jaar na de blootstelling afnamen, was de prevalentie van handtrillingen, hoofdpijn en onduidelijke spraak hoger in de vergiftigde groep dan in de controlegroep. Zo meldde 72% van de mijnwerkers met een voorgeschiedenis van vergiftiging tremoren. Neuropsychologische tests van de arbeiders toonden aan dat de prestaties bij tests van grijpkracht, oog-hand coördinatie, kleurenlezen, blokopzet, en digit span significant slechter waren dan bij controles in een matched pair analyse.

Beroepen waar de vluchtigheid van kwik risico's oplevert voor de werknemers zijn onder andere die welke barometers of kwikdamplampen in dienst hebben of vervaardigen. Ook technici die tandamalgaam bereiden lopen risico, en mogelijk ook tandartsen zelf, want naar verluidt overschrijden 15-20% van de tandartspraktijken in de V.S. de OSHA [149] grenswaarden voor blootstelling aan kwik in de omgeving (Uzzell & Oler, 1986). Toen tandartsen in Singapore vergeleken werden met een controlegroep zonder blootstelling

aan kwik, hadden tandartsen hogere agressieve stemmingscores en scoorden ze beduidend slechter op allerlei neuropsychologische maten, waaronder Trails A&B, Symbol Digit, Digit Span, en WMS Verbal and Visual Memory (onmiddellijk en vertraagd herinneren). Neuropsychologische stoornissen en emotionele veranderingen hingen samen met cumulatieve blootstelling aan kwikdamp (Ngim, Foo, Boley, & Jeyaratnam, 1992). In een studie van Chinese tandartsen werd de duur van de blootstelling aan kwik in verband gebracht met achteruitgang van de prestaties op Digit Span, Symbol Digit, en Grooved Pegboard, na controle voor leeftijd, geslacht, opleiding, en consumptie van Chinese medische producten waarvan gedacht wordt dat ze kwik bevatten. De kwikgehalten in de urine van tandartsen zijn gedaald van 1975-1983, toen het gemiddelde kwikgehalte in de urine 14,2 ng/ml was, tot 1985 en 1986, toen de gehalten daalden tot respectievelijk 5,8 en 7,9 ng/ml. Van de onderzochte groep van 1985-1986 had echter 10% kwikconcentraties van rond de 20 ng/ml (Fung & Molvar, 1992). Dertig nanogram wordt aanvaardbaar geacht.

Andere beroepsgroepen die risico lopen op blootstelling aan kwik zijn viltmakers, fotografeurs en fotografen (Feldman, 1982b). Industriële arbeiders die elektrische schakelaars en batterijen maken, mensen die kwikzouten gebruiken bij plating, leerlooiers en balsemers lopen ook risico. Werknemers die organische kwikverbindingen produceren of toepassen als pesticiden, fungiciden, ontsmettingsmiddelen, of houtverduurzamingsmiddelen kunnen ook gevaar lopen (Feldman, 1982b; Hamilton, 1985).

Niet-beroepsmatige blootstelling

Blootstelling aan kwikdamp blijft niet beperkt tot de werkplek. De meest voorkomende en controversiële blootstelling aan kwik buiten de werkplek vindt plaats via implantaten van **tandamalgaam** om de gevolgen van tandcariës te corrigeren. Elk jaar worden in de Verenigde Staten door tandartsen ongeveer 100 miljoen amalgaamvullingen geïmplanteerd (Fung & Molvar, 1992). Amalgaam is een metaallegering, gewoonlijk samengesteld uit 25-35% zilver, 15-30% tin, 2-30% koper, en andere metalen die dan gemengd worden met tussen 40 en 54% kwik. Een extra zorg is dat kwik in de mond door gewone mondbacteriën (b.v. *Streptococcus sanguis*, *S. mutans*, of *S. mitior*) kan worden omgezet in methyلكwik. Kauwen met pas geïmplanteerde amalgaamvullingen verhoogt de kwikdampgehalten 4-15 maal de rusttoestand, en 3 maal de OSHA veiligheidsniveaus (Gay, Cos, & Reinhardt, 1979; Svare et al., 1981; Wolff, Osborne, & Hanson, 1983). **Kwikgehalten uit vullingen blijven detecteerbaar tot 1 jaar na amalgaamimplantatie**, zij het onder de huidige veiligheidsniveaus (8,5-15 ng) (Fung, Molvar, Strom, Schneider, & Carlson, 1991). Personen met veel vullingen (meer dan 36 gerestaureerde oppervlakken) nemen meer dan 10-12 µg kwik per dag op, het dubbele van personen zonder noemenswaardige amalgaamblootstelling. De concentraties van kwik in de hersenen en de nieren zijn beduidend hoger bij autopsies van personen met amalgaamvullingen, dan bij die met amalgaamrestauratie (Nylander, Frieberg, & Lind, 1987). **[150]** De neurotoxische effecten van deze langdurige lichaamsbelasting met kwik zijn gro-

tendeels onbekend, hoewel er relatief weinig gevallen van een openlijke allergische reactie bekend zijn en er nog geen gevallen van kwikneurotoxiciteit langs deze weg in de literatuur zijn verschenen (Fung *et al.*, 1991; Fung & Molvar, 1992). Ook het verwijderen van oud amalgaam, of onzorgvuldige tandtechnieken, kunnen patiënten blootstellen aan verhoogde concentraties kwikdamp. – zie eerdere opmerking over uitdamptijd na plaatsing van 1 jaar.

Wolff *et al.* (1983) waarschuwen dat "patiënten [met amalgaamvullingen] gedurende vele jaren een chronische blootstelling op laag niveau aan elementair Hg zouden kunnen ontvangen Men is het er algemeen over eens dat als amalgaam vandaag de dag als restauratiemateriaal ingevoerd zou worden, ze [sic] nooit de goedkeuring van de F.D.A. zouden doorstaan" (p. 203). Kwik uit amalgaamvullingen kan bij zwangere vrouwen de placenta passeren, en kan vooral gevaarlijk zijn voor de foetus onder typische omstandigheden van chronische, lage dosis blootstelling. "Experimenteel bewijs suggereert dat het verstandig zou zijn om het plaatsen van 'zilveren' amalgaamvullingen bij zwangere vrouwen te vermijden" (Lorscheider & Vimy, 1990, p. 1579).

De mogelijkheid van amalgaam-toxiciteit heeft het Dental Products Panel van de U.S. Food and Drug Administration ertoe gebracht te overwegen de kwestie open te stellen voor verdere regulerende studie. Hoewel er nog geen studies van amalgaamblootstelling op de neuropsychologische functie zijn uitgevoerd, wijzen bekende toxische effecten van kwik

en recente toxicologische bevindingen sterk op de noodzaak van deze onderzoeksweg.

Er is gesuggereerd dat het routinematig eten van kwikhoudende vis een grotere bron van dagelijkse kwikblootstelling vormt dan amalgaam. Thimerosal ontsmettingsvloeistoffen voor contactlenzen bevatten ook kwik en kunnen evenzo een andere bron van dagelijkse blootstelling aan kwik vormen. Geen van beide is onderzocht op hun relatie tot neurologische aandoeningen of neuropsychologische stoornissen (Fung & Molvar, 1992).

Neurotoxische blootstelling aan kwik is ook voorgekomen bij ongelukken thuis. Gemorst kwik zakt in vloerspleten en vloerbedekking en kan moeilijk te zien of te verwijderen zijn. Pogingen om het metaal via een stofzuiger op te nemen kunnen het metaal in feite door de stofzuiger voortstuwen en als een aërosol uitdrijven, waardoor het zich gemakkelijker verspreidt.

Een gebroken thermometer die kwik morste op een tapijt in een kleine, door de vloer verwarmde kamer was de oorzaak van vergiftiging bij drie kinderen (Muhlendahl, 1990). Windebank *et al.* (1984) melden het meer ongewone geval van ataxie, anorexie en lusteloosheid bij drie leden van een gezin, nadat hun 9-jarige zoontje geprobeerd had "zilveren kogels" te maken door loodhagel en thermometerkwik in een koekenpan te verhitten. Luchtmonsters in het huis van het gezin toonden viermaal de industriële maximumlimiet aan kwik. In twee gelijkaardige en meer tragische scenario's

probeerden volwassenen zilver te smelten uit een hoeveelheid amalgaam tandvulling. Het eerste geval veroorzaakte zijn eigen dood en de dood van drie andere familieleden. Vertoonde symptomen waren ernstige diffuse alveolaire beschadiging, fibrose, nier tubulaire necrose, vacuolaire hepatotoxiciteit en CNS symptomen van ischemische necrose, gliosis, en vasculitis (Kanlun & Gottlieb, 1991). Het tweede geval veroorzaakte de dood van vier personen en vereiste de sloop van het huis (Taueg, Sanfilippo, Rowens, Szejda, & Hesse, 1992).

Kwik blijft een ingrediënt van ongereguleerde etnische patentgeneesmiddelen die, inwendig ingenomen, ernstige neurologische stoornissen kunnen veroorzaken (Kang-Yum & Oransky, 1992). Een verwante en verwaarloosde bron van kwikverontreiniging doet zich voor in de context van occulte religieuze rituelen. [151] Afro-Caribische en Latijns-Amerikaanse religies, vooral Santeria en Voodoo, delen routinematig metallisch kwik uit dat op de persoon gedragen moet worden, in huis bewaard, in badwater gedaan, vermengd in parfumzeep, devotiekaarsen, ammoniak, of kamfer (Wendroff, 1990). Kwik is legaal verkrijgbaar in kruidenapotheken, botanicas genoemd, in de hele Verenigde Staten en Midden-Amerika en eigenaars raden aan kwik op de vloer te sprenkelen of te mengen met zeep en water om de vloer te dweilen. Zoals Wendroff terecht opmerkt, "zou elk van deze procedures kwikdamp direct in de atmosfeer van de kamer vrijmaken" (p. 623). Hoewel er nog geen gevallen van kwikvergiftiging uit deze bron zijn vastgesteld, zouden de specifieke psychosomatische symptomen van kwikver-

giftiging waarschijnlijk verkeerd gediagnosticeerd worden als psychiatrische ziekte, tenzij er speciaal onderzoek en bloedonderzoek werd gedaan bij symptomatische patiënten uit risicogroepen.

Neuropathologie-methylkwik

De gemethyleerde vorm van kwik is een veel krachtiger CNS vergif dan kwik in zijn anorganische toestand (Weiss, 1978). Methylkwik wordt bijna volledig geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. Daarentegen wordt minder dan 15% van het anorganische kwik vastgehouden (Wereldgezondheidsorganisatie 1976). Methylkwik intoxicaties veroorzaken symptomen van toxische encefalopathie, ofwel vroege vergiftigingsverschijnselen die zwakte, ongewone smaak in de mond, tandvlesbloedingen, slaapstoornissen, en soms auditieve en visuele hallucinaties omvatten (Koloyanova & EI Batawi, 1991). Methylkwik intoxicatie veroorzaakt neurotoxische effecten die verschillen van die van anorganisch kwik. Takeuchi, Eto, en Eto (1979), die verslag deden van autopsies van Minamata slachtoffers, ontdekten dat door methylkwik veroorzaakte laesies vooral voorkwamen in de "calcarine cortex, pre en post-centrale gyri, superieure temporale gyrus en het centrale deel van het cerebellum" (p. 18). Ook de basale ganglia kunnen ernstige vernietiging vertonen (Chaffin & Miller, 1974; Feldman, 1982b). Daarentegen is gedacht dat elementair kwiklaesies voorkomen in de occipitale cortex en de substantia nigra (Grandjean, 1983). Takahata, Hayashi, Watanabe, en Anso (1970) deden bijvoorbeeld autopsies van de hersenen van twee kwikmijn-

werkers met symptomen van ataxie en tremor. De kwikconcentratie in de twee hersenen was het hoogst in de occipitale cortex (33,56 en 14,80 ppm) en de substantia nigra (23,05 en 18,00 ppm), en ook in de pariëtale cortex (6,21 en 13,80 ppm). Het kenmerkende EEG zou van het "paroxysmale type" zijn, met hoge amplitude, 2-3 golven Is a golven tegen een achtergrond van gegeneraliseerde cerebrale veranderingen (Izmerov & Tarasova, 1993).

TABEL 3.3. Dosis-gerelateerde neurotoxische effecten van kwik"

	Mens	Niet-menselijke primate	Kleine zoogdieren
Hoge dosis (12-20 ppm)	Verminderde hersengrootte Corticale, basale ganglia, en cerebellaire schade Sparing van diencephalon Ventriculaire verwijding Gemyeliniseerde vezels Ectopische cellen, gliose Ongeorganiseerde lagen Misoriënteerde cellen Celverlies	Verminderde hersengrootte Corticale, basale ganglia schade Sparing van diencephalon Gliosis Celverlies Sparing van cerebellum Ventriculaire verwijding Ectopische cellen Ongeorganiseerde lagen Myeline verlies Cel verlies Cel desoriëntatie	Verminderde hersengrootte Corticale, basale ganglia, hippocampus, en cerebellaire schade Sparing van diencephalon Ventriculaire verwijding
Matige dosis (3-11 ppm)	Geen informatie	Geen informatie	Verminderde omvang van de hersenen Schade aan cortex, cerebellum Verlies van myeline
Lage dosis <(3 ppm)	Geen informatie	Geen informatie	Afname van de hersenomvang Verlies van cellen

^aFrom Rees *et al.* (1990).

Bovendien veroorzaakt chronische blootstelling aan methylkwik systemische CNS-schade, waaronder vernauwing van gezichtsvelden, ataxie, dysarthrie, gedeeltelijke doofheid, tremor, en intellectuele stoornissen (Windebank *et al.*, 1984). Feldman (1982b) meldt één geval van methylkwikvergiftiging waarbij leden van een gezin varkensvlees aten

van dieren die per ongeluk gevoerd waren met zaadgraan dat met methylnitrosyl fungicide behandeld was. Verscheidene personen ontwikkelden aanvankelijk symptomen van ataxie, agitatie, verminderde gezichtsscherpte en stupor. Evaluatie 10 jaar later toonde blindheid, ataxie, retardatie, choreoathetose, myoclonische schokken, en abnormale EEGs.

Ontwikkelingsneuropathologie

[152] Rees et al. (1990) hebben de verscheidenheid aan neuropathologische effecten op de hersenontwikkeling bij blootstelling aan methylnitrosyl bij mens en dier samengevat in **Tabel 3.3**, Developmental screening met behulp van psychologische tests heeft het risico van significante blootstelling geplaatst bij 6 ppm haarniveau of ongeveer 0.3 ppm foetaal hersenniveau (Kjellstrom, Kennedy, Wallis, & Mantell, 1986). Er zijn weinig studies over in utero blootstelling van menselijke foetussen; er worden autopsie-onderzoeken gemeld van slachtoffers van het Iraakse graanincident, waar zwangere vrouwen met methylnitrosyl verontreinigd graan aten. Eén zuigeling leefde 33 dagen en de andere stierf 7 uur na de geboorte. Autopsiestudies onthulden "ectopische en gedesorïënteerde cellen in de kleine hersenen en het cerebellum, ook in de witte stof ... vergrote, reactieve astrocyten werden gezien in alle gebieden waar schade aanwezig was" (Burbacher, Rodier, & Weiss, 1990, p. 192).

Bij patiënten die een foetale methylnitrosylvergiftiging overleven, is de neuropathologie blijvend. Acht patiënten met foetale methylnitrosylvergiftiging werden 25-28 jaar later met CT-scan onderzocht. CT's van alle acht patiënten "vertoonden

een milde of matige vergroting van de cerebrale spleten of sulci ... wat wijst op verminderde hersenschors." De laterale ventrikels waren bij vijf patiënten licht vergroot en twee patiënten vertoonden licht vergrote derde ventrikels (Hamada et al., 1993, p. 104). De CT scans werden beschreven als "relatief mild" in vergelijking met de klinische presentaties van de patiënten, waarbij vijf van de acht patiënten ofwel "bedlegerig" waren of aan een rolstoel gekluisterd. De presentatie van de patiënten leek op die van een "gemengd" type cerebrale parese, met uitzondering van de mate van mentale retardatie.

[153] Toen 1144 gevallen van niet-foetale blootstelling 30 jaar na de blootstelling werden onderzocht, was het duidelijk dat kwikvergiftiging levenslange gevolgen had. De groep met de Minamata ziekte had beduidend meer klachten dan de controlegroep, en de stoornissen in de activiteiten van het dagelijks leven werden erger naarmate men ouder werd (Kinjo et al., 1993).

De ontwikkelingseffecten van prenatale kwikblootstelling kunnen geminimaliseerd worden door verwarrende toxicokinetische effecten. Grandjean, Weihe, Jorgensen, Clarkson, Cernichiari, en Videro (1992) vonden dat visconsumptie geassocieerd was met een langere zwangerschapsduur, die kinderen met een hoge kwikblootstelling zou beschermen tegen de effecten van een laag geboortegewicht. Bovendien werd alcoholconsumptie in verband gebracht met lagere kwikgehalten in het navelstrengbloed, zowel door een onverklaarbaar toxicokinetisch effect als omdat veel van de vrouwelij-

ke drinkers geen vis aten. Deze gegevens suggereren dat bepaalde algemene verwarrende factoren de meting van prenatale kwikblootstelling kunnen vertroebelen en de resultaten in de richting van de nulhypothese kunnen vertekenen.

Neuropathologie-anorganisch kwik

Over de neuropathologie van kwikdampvergiftiging lopen de meningen uiteen. Feldman (1982b) suggereert dat de toxische effecten verband houden met door kwik veroorzaakte enzymremming. Omdat kwik de bloed-hersenbarrière binnendringt en beschadigt (Chang, 1982), en zich in de hersenen ophoopt, kan het ook directe structurele schade veroorzaken. Verschillende auteurs hebben gespeculeerd over de lokalisatie van anorganische kwikschade in de hersenen. Grandjean (1983) suggereert dat hersenbeschadiging door anorganische kwikdamp te lokaliseren zou kunnen zijn in de occipitale cortex en de substantia nigra. Andere auteurs hebben gesuggereerd dat anorganisch kwik een gelijkmatige verdeling van de hersenen lijkt te vertonen. Voorzichtige schattingen van het kwikgehalte in de hersenen dat neurotoxische verschijnselen kan opwekken, komen overeen met een bloedspiegel van 150 µg of meer (Nordberg, 1976; Goetz, 1985). Om de ontwikkeling van neurotoxische effecten te voorkomen, mag het kwikgehalte in de urine niet hoger zijn dan 50 µg (Osterloh & Tarcher, 1992). Men heeft voorgesteld dat blootstelling aan kwik het astrogliale vermogen om glutamaat op te nemen remt, wat leidt tot glutamaat-receptor overgevoeligheid, afgenomen corticaal glutamaat, en secundaire dalingen van andere neurotransmitters. Ver-

minderde activiteit in de locus coeruleus leidt tot symptomen die bij patiënten met lage doseringen gemeld worden, b.v. vermoeidheid en verminderde alertheid (Ronnback & Hansson, 1992). Bij hogere concentraties kan extracellulair glutamaat giftig worden voor neuronen.

Acute en neurologische effecten

Acute blootstelling veroorzaakt benauwdheid op de borst, ademhalingsmoeilijkheden, hoesten, ontsteking van mond en tandvlees, hoofdpijn, en koorts (Ehrenberg *et al.*, 1991). Neurologische gevolgen van blootstelling aan anorganisch kwik beginnen ongeveer 24 uur na de acute blootstelling. Fijn trillen van de oogleden, lippen en vingers zijn vroege tekenen van toxiciteit. [154] Acute blootstelling aan kwikdamp kan slapeloosheid, opwinding, vasomotorische problemen, tandvleesontsteking en nierdisfunctie veroorzaken (Fung & Molvar, 1992). Kwikgehalten in de urine van meer dan 0,5 mg/liter zijn in verband gebracht "met de ontwikkeling van milde neurotoxische effecten" (Feldman, 1982a, p. 147). Er zijn ook meldingen van toxiciteit bij lagere niveaus (WHO, 1980). Zo werden EMG storingen, waarvan gezegd werd dat ze op subklinische neuropathie wezen, gezien bij arbeiders die blootgesteld waren aan gemiddelde kwikdampconcentraties van $0,027 \text{ mg/m}^3$ met een urine kwik uitscheiding van $93,4 \pm 30,4$ (Zedda *et al.*, 1980, aangehaald in Soleo, Urbano, Petrera, & Ambrosi, 1990).

Een geval van zeer hoge kwikblootstelling wordt gemeld door White, Feldman, Moss, en Proctor (1993) bij een thermometer fabrieksarbeider die zich meldde met een aanvan-

kelijk urinair kwikgehalte van 690 µg/liter. Neurologisch onderzoek toonde opwaarts gerichte nystagmus, perifere neuropathie, tremor, zenuwgeleidingsafwijkingen, en verminderde reflexen en pijnsensatie. MRI toonde talrijke kleine foci verspreid over de witte stof en bilateraal in het bovenste pons. Een nieuwe MRI 6 maanden later suggereerde bovendien meerdere foci met hoge signaalintensiteit, waaronder periventriculaire witte stof en mogelijk meerdere foci in de diepe cerebrale witte stof en ponsons. MRI 9 maanden later was iets verbeterd maar bleef meerdere diepe witte stof foci tonen.

Lage blootstelling aan kwik kan EEG-afwijkingen veroorzaken, vooral als de blootstelling chronisch is. Eenenvertig chlooralkali-arbeiders die 15,6 jaar aan lage kwikgehalten (gemiddeld 25 µg/m³ in de lucht) blootgesteld waren, vertoonden op het kwantitatieve EEG beduidend tragere en meer verzwakte vermogensdichtheidspectra dan de referentiepersonen (Piikivi & Tolounen, 1989). Afwijkingen waren het meest prominent in het occipitale gebied, namen geleidelijk af in de pariëtale kwab, en waren "bijna afwezig" in de frontale kwab. Een dosis-effect relatie werd niet gevonden.

Trillen is een veel voorkomende bijkomstigheid van urinaire uitscheidingen van meer dan 250 µg/dl kwik (Grandjean, 1983). Bij geringe blootstelling is er geen verschil in het gemiddeld voorkomen van tremor tussen blootgestelde patiënten en controles, maar het krachtspectrum van de tremor verschilt tussen de twee groepen (Chapman *et al.*, 1990). Bij

arbeiders met een gemiddelde kwikconcentratie in de urine van 23,1 µg/liter werden opwaartse verschuivingen in spectrale kracht- en frequentieverdelingen opgemerkt (Chapman *et al.*, 1990). Trillen van handen en vingers, overgaand in trillen van gezicht en ooglid, treedt op met een frequentie van ongeveer 5 Hz (Grandjean, 1983). Tremor betreft uiteindelijk het hoofd en de romp (Feldman, 1982a). Deze en andere veranderingen kunnen progressief zijn, en blijven verergeren na beëindiging van de blootstelling. Bovendien kunnen toxische neurologische afwijkingen blijvend zijn. Kwikvergiftiging kan dodelijk zijn en ademnood en ademstilstand bij volwassenen veroorzaken (Tauveg *et al.*, 1992).

TABEL 3.4. Effecten van kwikblootstelling op chlooralkali-arbeiders

Hg-niveau	Effect	Authors
>100 µg/m ³ in lucht	Verhoogde symptomen	Smith <i>et al.</i> (1970)
>50 µg/liter urine	Frequentie van onderarmtrillingen, verminderde psychomotorische tests	Millet <i>et al.</i> (1975)
108 µg/195 µg urine	Verminderde cijferreeks	Smith <i>et al.</i> (1983)
96 µg/g urine creatinine	Oog-hand coördinatie, arm-hand	Roels <i>et al.</i> (1982)
29 µg/liter bloed	vastheid	
58 µg/liter urine–20 µg/liter bloed	Coördinatie (pegboard)	Piikiv <i>et al.</i> (1984)

Sinds de jaren '70 heeft onderzoek dat de kwiklichaamslast correleert met neuropsychologische effecten gesuggereerd dat relatief lage kwikgehalten gecorreleerd zijn met gedragsstoornissen. Lage niveaus veroorzaken echter niet altijd neuropsychologische stoornissen. Symptoomklachten en indices van affectieve veranderingen (i.e., POMS, EPI) blijken gevoeliger markers te zijn van subtiele CNS-gerelateerde kwikstoornissen (Longworth, Almkvist, Soderman, & Wikstrom, 1992). Haarmonsters zijn significant gecorreleerd

met cerebrale en cerebellaire kwikgehalten, hoewel de correlaties hoger zijn voor organisch kwik dan voor de anorganische vorm van dit metaal (Suzuki *et al*, 1993). (**Zie tabel 3.4.**)

Neuropsychologische effecten

[155] Kwikvergiftiging kan ontstaan door inhalatie, inname, of, in het geval van een 19-jarige die een zelfmoordpoging deed, door injectie (Zillmer, Lucci, Barth, Peake, & Spyker, 1986). Neuropsychologische effecten zijn aanwezig bij alle modaliteiten van blootstelling. In het algemeen zijn stoornissen in gedrag en cognitie "de vroegste tekenen van chronische kwikvergiftiging" (Feldman, 1982b, p. 203), en kunnen dus voorafgaan aan andere neurologische effecten. Daarom worden tests van de neuropsychologische functie beschouwd als "het enige hulpmiddel[s] om ... werknemers die aan lage kwikconcentraties blootgesteld zijn te volgen en eventuele preklinische tekenen in het centrale zenuwstelsel op te sporen" (Soleo e.a., 1990, p. 108). Intellectuele stoornissen door kwikvergiftiging blijken voor te komen bij tests van visuospatiële vermogens, visueel geheugen, niet-verbaal abstraheren, cognitieve efficiëntie, en reactietijd (Angotzi *et al.*, 1982). Block Design, Digit Symbol, en Raven's Progressive Matrices blijken gevoelige indicatoren van toxische effecten te zijn, evenals Digit Span en tests van het visueel geheugen (Hanninen, 1982; Soleo *et al.*, 1990). Verminderde oog-hand coördinatie en verminderde scores op vingertikken zijn significant gecorreleerd met urinaire kwikgehalten (Langolf, Chaffin, Henderson, & Whittle, 1978),

evenals scores op voettikken (Chaffin & Miller, 1974). Blootstelling aan kwik verhoogt testvermoeidheid, en vermindert het aanvankelijk leren van woordassociaties. Ook de emotionele stoornis die "*erethisme*" genoemd wordt, zou een veel voorkomende emotionele afwijking zijn die met kwikblootstelling samenhangt.

Dit syndroom, afgeleid van het Franse en Griekse woord "*irriteren*", staat voor een ongewone en ziekelijke mate van overactiviteit van de "geestelijke vermogens of hartstochten" (*Oxford English Dictionary*, 1971, p. 890). In het huidige gebruik duidt de term ook op symptomen van vermijdend, prikkelbaar en overgevoelig intermenselijk gedrag, depressie, lusteloosheid en vermoeidheid (Hanninen, 1982, p. 167). Ross en Sholiton (1983) vonden enig bewijs van dit syndroom toen ze negen aan kwikdamp blootgestelde laboratoriumtechnici interviewden. Deze auteurs beschrijven symptomen van prikkelbaarheid bij zes personen en "verlegenheid" bij drie. Twee van de negen personen vertoonden de meeste van de klassieke symptomen van erethisme; drie anderen echter vertoonden geen van de klassieke symptomen. In een andere studie vonden Uzzell en Oler (1986) significante verhogingen op de SCL-90-R, een psychopathologie-inventaris, bij subklinisch blootgestelde personen in vergelijking met controles. Evenzo beoordeelden Ehrenberg *et al.* (1991) arbeiders in een kwikthermometerfabriek op de aanwezigheid van 28 symptomen. [156] Moeite met slapen en een metaalsmaak in de mond waren de enige symptomen die kwikwerkers significant onderscheidden van controlepersonen. Maar door meervoudige vergelijkin-

gen kunnen zelfs deze symptomen kunstmatig zijn. Toch rapporteerden kwikwerkers beduidend meer symptomen dan controles en "de prevalenties van specifieke symptomen ... onder thermometerwerkers waren hoger dan die onder controle fabrieksarbeiders voor 21 van de 28 ondervraagde symptomen" (p. 500). Langworth, Almkvist, Soderman, en Wikstrom (1992) onderzochten een groep van 89 chlooralkali werkers met mediane bloed Hg concentraties van 55 nmol/liter, serum Hg 45 nmol/liter, urine Hg 14.3 nmol/mmol, en creatinine 25.4 µg/g. POMS scores voor vermoeidheid en verwardheid, en neuroticisme op de Eysenck Persoonlijkheids Inventaris waren in de blootgestelde groep beduidend hoger dan in de controlegroep, evenals klachten over gestoord geheugen en concentratie. Soleo et al. (1990) onderzochten een groep van acht kwiklampfabrikanten met behulp van een 18-item persoonlijkheidsprofiel (Gordon Personal Profile) en vonden over het geheel genomen significante toenames in algemene pathologie vergeleken met controles.

Bij de suïcidale adolescent die zichzelf met metallisch kwik injecteerde, waren de neuropsychologische effecten bijzonder ernstig (Zillmer *et al.*, 1986). Bij een normaal neurologisch onderzoek op 6 weken na de injectie vertoonde de patiënt een Halstead-Reitan Impairment index van 1.0 en een Wechsler Memory Scale MQ (geheugenquotiënt) van 59, beide duidend op ernstige aantasting van de neuropsychologische functie. Over het geheel genomen bleken de WAIS-R IQ scores, hoewel enigszins gedeprimeerd, niet bijzonder gevoelig te zijn voor de neuropsychologische afwijkingen

van de patiënt.

Een opzettelijke orale inname van kwik bij een ander individu zou op psychologische tests bewijzen hebben opgeleverd van "slechte concentratie en een gebrek aan recent geheugen". Het EEG toonde een diffuse, overwegend linker hersenhelft corticale disfunctie (Lin & Lim, 1993). Maar orale inname was blijkbaar minder neurotoxisch dan de eerder beschreven blootstelling door injectie.

Hanninen's (1982) overzicht concludeerde dat door kwik veroorzaakte neuropsychologische afwijkingen in drie grote groepen vielen: (1) afwijkingen van het motorisch systeem (b.v. fijne motorische tremor), (2) intellectuele stoornissen (geleidelijke en progressieve achteruitgang van geheugen, concentratie, en logisch redeneren), en (3) emotionele invaliditeit. Beroepsstudies over blootstelling aan kwik hebben steun gevonden voor afzonderlijke symptomen van stoornissen binnen deze categorieën. Zo onderzochten Williamson et al. (1982) 12 aan kwik blootgestelde arbeiders die blootgesteld waren aan de zogenaamd minder giftige organische en anorganische vormen van kwik, waaronder fungicide op basis van kwik, en anorganisch kwikamalgaam dat bij goudraffinage gebruikt wordt. De blootstellingsduur in totale tijd en uren per dag was nogal variabel, van 1 tot 8 uur per dag en de totale duur van 3 maanden tot 8 jaar. De niet-blootgestelde controles waren qua leeftijd, geslacht, ras en opleiding op elkaar afgestemd. De auteurs dienden bij alle proefpersonen een uitgebreide neuropsychologische batterij toe, waaronder diverse geheugentests, een gepaarde associate

leertest, kritische flikkerfusie, een achtervolgingsrotor om de visuele achtervolging te meten, een Sternberg taak, en tests van handvastheid, reactietijd, en waakzaamheid. Er werden geen significante verschillen gevonden voor flicker fusion of eenvoudige reactietijd. [157] Het snel volgen van een achtervolgingsrotor was gestoord bij de hogere snelheid, maar niet bij de lagere (Williamson *et al.*, 1982). Andere belangrijke beperkingen in de kwikzilver groep waren op het gebied van handvastheid, kortetermijn (maar niet iconisch of langetermijn) geheugen, verbaal leren, en het Sternberg paradigma. De enige test die significant correleerde met de totale duur van de kwikblootstelling was de visuele achtervolgingsrotor prestatie. Alleen handvastheid correleerde significant met de huidige urinaire kwikgehalten. De auteurs verklaarden hun resultaten als consistent met kwik-geïnduceerde effecten op "psychomotorische coördinatie en korte termijn geheugen" (Williamson *et al.*, 1982, p. 285).

Triebig en Schaller (1982) melden ook een significant verband tussen de blootstellingsduur aan kwik en het kortetermijn geheugen, maar vonden geen andere significante neuropsychologische tekorten. De proefpersonen waren gemiddeld 8 jaar blootgesteld, en hadden een kwikgehalte in het bloed van gemiddeld 68 $\mu\text{g/liter}$ in de ene groep en 30 $\mu\text{g/liter}$ in de andere. Veranderingen in de zenuwgeleidingssnelheid werden bij dit niveau van blootstelling niet consequent gevonden.

Uzzell en Oler (1986) gebruikten röntgenfluorescentie om lage kwikblootstelling bij tandtechnici op te sporen, en ver-

geleken hun prestaties met die van tandartsassistenten zonder aantoonbare kwikgehaltenes. De proefpersonen waren vergelijkbaar in leeftijd, opleiding, en aantal jaren werkzaam in de tandheelkunde (ongeveer 15). De gebruikte tests waren de WAIS, de Rey Auditory Verbal Learning Test, de Recurrent Figures Test, de PAS AT (Paced Auditory Serial Addition Test), de Finger Tapping Test, de Bender-Visual Motor Gestalt Test, en de SCL-90-R, een symptoom checklist. De subklinisch blootgestelde proefpersonen vertoonden tekortkomingen in de Terugkerende Figuren Test (een onderzoek van het visuele herkenningsgeheugen) zowel als een significant verhoogd SCL-90-R profiel vergeleken met de controles. Het kleine aantal proefpersonen in elke groep (13) kan het bereiken van significantie op andere neuropsychologische maten in de weg gestaan hebben, want de gemiddelde prestaties van de experimentele groep waren ook slechter dan die van de controlegroep bij tests van aandacht, geheugen en visueel-motorische vaardigheden.

Omdat de proefpersonen aan het werk bleven en in staat waren hun werk uit te voeren, kunnen de neuropsychologische resultaten van de auteurs wijzen op een zeer vroege "pretremor" fase van kwikvergiftiging. Hoewel verhoogde niveaus van psychopathologie die de proefpersonen op de SCL-90-R vertoonden op "erethisme" wijzen, wordt er geen informatie gegeven over de vraag of de proefpersonen wisten dat ze tot een groep behoorden. Als de proefpersonen op de hoogte waren gebracht van hun kwik-lichaamslast, zouden de getoonde persoonlijkheidsresultaten even goed verklaard kunnen worden als een reactief gevolg van die kennis.

Een vierde studie onderzocht proefpersonen met langere blootstellingen, hogere gemiddelde kwikgehalten in het bloed, en een breder bereik van het kwikgehalte in het bloed. Piikivi et al. (1984) onderzochten de neuropsychologische effecten van kwikdamp bij 36 arbeiders die gemiddeld 16,9 jaar blootgesteld waren. Ze vonden significant verlaagde Similarities, Digit Span, en Visual Reproduction (WMS Figural Memory) bij arbeiders met een bloedkwikgehalte hoger dan 75 nmol/liter vergeleken met controles met lagere bloedspiegels. Personen met hogere bloedkwikgehalten (280 nmol/liter) en die blootgesteld waren aan hogere piekgehalten vertoonden ook aanzienlijke tekortkomingen in de motorische coördinatie op de Santa Ana Dexterity Test. [158] De resultaten van de auteurs komen overeen met kwik-geïnduceerd geheugen, abstract redeneren, en tekorten in motorische coördinatie. Jammer genoeg testten ze niet ook op aanwijzingen voor persoonlijkheids- of affectieve stoornissen. De auteurs adviseerden een maximale blootstelling aan metallisch kwik van 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ om neurotoxische effecten te voorkomen.

Een recenter onderzoek (Langworth *et al.*, 1992) vond dat de prestaties van chlooralkali werkers op tests van hand-oog coördinatie, afwisselend vingertikken, en Sternberg taak negatief gecorreleerd waren met het aantal bloedkwikpieken > 150 nmol/liter in de voorafgaande 5 jaar. Chronische effecten van kwikdamp op lage niveaus werden onderzocht bij 158 Chinese arbeiders in een fluorescentielampenfabriek door Liang *et al.* (1993). Het kwikgehalte van de omgevingslucht was 0,033 mg/m^3 , hoger dan de Chinese beroeps-

standaard van 0,01 mg/ml. De uitscheiding van urinezilver bedroeg 25 µg/liter (bereik 0,005-0,190 mg/m³). Werknemers werden vergeleken met leeftijdsgepaste, niet blootgestelde controles op een Chinese versie van het Neurobehavioral Evaluation System (NES; zie [hoofdstuk 2](#)). De arbeiders vertoonden slechtere mentale rekenvaardigheid, tweecijferig zoeken, omschakelen van aandacht, en trager vingertikken. Hoewel leeftijd gecontroleerd werd, presteerden proefpersonen met een langere werktijd slechter, wat wijst op een mogelijk cumulatief effect van kwikblootstelling, of een versneld verouderingseffect. Op een Chinese versie van het Profile of Mood States vertoonden de arbeiders hogere niveaus van vermoeidheid en verwardheid dan de controles. De auteurs suggereerden dat psychologische testveranderingen gevonden werden bij een gemiddeld kwikgehalte in de lucht van 0,03 met een bereik van 0,005-0,19 mg/ml en een urine kwikuitstoot zo laag als 0,025 mg/liter.

Teratogeniciteit

Door methylkwik veroorzaakte teratogeniciteit was een duidelijk bijproduct van de tragische massale methylkwikvergiftiging in Minamata, Japan. Kinderen geboren uit moeders die besmette schelpdieren aten vertoonden ernstige neurologische effecten, waaronder "hersenverlamming, ataxie, pathologische reflexen, gestoorde psychomotorische ontwikkeling, en mentale achterstand die vaak gepaard gaat met microcefalie" (Roeleveld *et al.*, 1990, p. 582). De literatuur over teratologische effecten van anorganisch kwik is betrekkelijk klein, maar Roeleveld *et al.* (1990) suggereren dat

kwik zich in de placenta kan nestelen en de groei van de foetus kan schaden. Kwikdamp is foetotoxisch en er zijn verschillende gevallen van ernstige aangeboren hersenbeschadiging door beroepsmatige blootstelling van de moeder aan kwikdamp gemeld (Gelbier & Ingram, 1989). Kwik wordt ook opgeslagen in moedermelk, waar het een risico wordt voor de postnatale ontwikkeling van zuigelingen die borstvoeding krijgen.

NIKKEL

OSHA	0,1 mg/ml (oplosbare verbindingen) 1 mg/ml (metalen en onoplosbare verbindingen)
NIOSH	0,015 mg/m ³ 10 u TWA
ACGIH	0,015 mg/m ³ (oplosbaar)
(Beknopte gids, 1993)	

Er is heel weinig informatie beschikbaar over de neuropsychologische effecten van nikkel. Feldman (1982a) beschrijft twee gevallen van toxische nikkel encefalopathie nadat zich een ongeval had voorgedaan in een galvanische fabriek waar arbeiders blootgesteld waren aan nikkelchloride en nikkelsulfaat. De symptomen bestonden uit ernstige frontale hoofdpijn, misselijkheid en braken. Eén slachtoffer had beperkte gezichtsvelden, en de CT scans van beide mannen toonden kleine ventrikels, wat wijst op hersenoedeem. Met penicillamine chelatie werd binnen 1 maand volledig herstel gemeld. Er schijnt geen neuropsychologisch onderzoek van

aan nikkel blootgestelde personen beschikbaar te zijn.

PLATINA

Oplosbare zouten als Pt

OSHA 0,002 mg/m³

NIOSH 0,002 mg/m³

(Beknopte gids, 1993)

Platina wordt algemeen gebruikt in de elektronica en de chemische industrie, en wordt ook in sieraden gebruikt. Zuiver platina is niet in verband gebracht met neurologische symptomen; maar platina-bevattende verbindingen die bij de behandeling van kanker worden gebruikt zijn wel neurotoxisch. "Cis-platina" of cisplatine is een van de meest gebruikte vormen van chemotherapie ter bestrijding van teelbal-, blaas-, en hoofd-halskanker.

Schade aan het CNS en het PNS is gemeld als gevolg van het gebruik van cisplatine (Walsh, Clark, Parhad, & Green, 1982). PNS schade neemt de vorm aan van progressieve symmetrische sensorische neuropathie (Schaumburg & Spencer, 1983), hoewel intra-arteriële injectie omkeerbare eenzijdige hersenzenuw palsie kan induceren. CNS effecten kunnen schade aan de oogzenuw en het ruggenmerg omvatten (Pomes *et al.*, 1986). Een postmortem studie suggereerde dat cisplatine degeneratie van de oogschijf, de oogzenuw en de lange traktaten van het ruggenmerg veroorzaakte (Walsh *et al.*, 1982). Er zijn geen neuropsychologische stu-

dies van cis-platine intoxicatie. LoMonaco *et al.* (1992) onderzochten het beloop van cisplatine neuropathie bij 16 patiënten die behandeld werden met drie kuren cisplatine met een cumulatieve dosis van 600 mg/m^3 . De eerste symptomen van polyneuropathie werden bij 4 van 9 patiënten na de tweede kuur chemotherapie vastgesteld. Alle 16 patiënten vertoonden klinische en/of neurofysiologische tekenen van polyneuropathie 3 maanden na CDDP toediening, en vorderden in ernst tot 6 maanden na de behandeling. Klinische tekenen van polyneuropathie, d.w.z. verminderde vibratiezin en verminderde peesreflexen, verschenen 1 maand na de laatste kuur CDDP en gingen vooraf aan aantoonbare neurologische stoornissen. De prognose voor herstel is bewaakt, want bijna 40% van de patiënten in een andere studie klaagde 4-9 jaar later nog over paresthesieën (Roth, Griest, Jubilis, Williams, & Einhorn, 1988) en symptoomverlichting wordt eerder toegeschreven aan symptoomadaptatie dan aan zenuwregeneratie (Hansen, Helweg-Larsen, & Trojaborg, 1989).

[160]

SELENIUM

Selenium en verbindingen (als Se)

OSHA $0,2 \text{ mg/m}^3$

NIOSH $0,2 \text{ mg/m}^3$

(Snelle gids, 1993)

Selenium wordt in industriële omgevingen gevonden als gevolg van het delven of verwerken van seleniumhoudende mineralen, waaronder koper, lood, zinkpyriet, braadkalk, en cement. Selenium wordt commercieel gebruikt bij de productie van glas en keramiek, en andere stoffen zoals staal, rubber, messing, verf en inktpigment, en foto-elektrische materialen (Katz, 1985).

In zeer kleine doses is selenium een essentieel spooorelement in de menselijke voeding. In grotere hoeveelheden door vrijwillige of industriële blootstelling is selenium in verband gebracht met neurotoxische effecten, waaronder hoofdpijn, duizeligheid, stuip trekkingen, en een motorische neuronziekte die lijkt op amyotrofische laterale sclerose, een ziekte die gemeld werd bij vier veeboeren die hun vee lieten grazen op grond met veel selenium en vlees aten met een hoog seleniumgehalte (Goetz, 1985). Neurotoxische symptomen kunnen verwacht worden als secundaire kenmerken van systemische long- of leverziekten die het gevolg zijn van blootstelling aan selenium. Blootstelling aan waterstofselenide kan longoedeem of obstructieve longziekte veroorzaken. Het laagste niveau van dagelijkse seleniuminname dat gevaarlijk wordt geacht is 500 µg (Wereldgezondheidsorganisatie, 1977). Er zijn geen neuropsychologische studies over selenium intoxicatie.

SILICIUM EN SILICONE

OSHA 6 mg/m³ (siliciumdioxide)
NIOSH 6 mg/m³ (siliciumdioxide)
(Beknopte gids, 1993)

Silicium heeft eigenschappen van zowel metaal als glas gemeen, en kan daarom op passende wijze in deze rubriek opgenomen worden. Het wordt veel gebruikt in de glas- en elektronica-industrie. Silicium is op controversiële wijze in verband gebracht met dementie in verschillende door Goetz (1985) geciteerde studies. Het is echter onduidelijk of verhoogde siliciumgehalten die bij demente patiënten gevonden worden, oorzakelijk zijn of secundair aan een neuropathologisch ziekteproces.

Silicium vormt ongeveer 28% van het gewicht van de aardkorst. Het komt van nature voor in het menselijk skelet, en in het milieu als een oxide of een silicaat. Silicium is een hoofdbestanddeel van glas, klei, en micro-elektronische toestellen. Silicium verwerkt zuiver silicium via een aantal stappen tot een polymeer met hoog moleculair gewicht. De laatste tijd bestaat er grote bezorgdheid over ongewenste bijwerkingen van siliconen borstvergroten implantaten. [161] Gevalverslagen en anekdotische verhalen hebben gewezen op het bestaan van door siliconen gemedieerde auto-immuunziekten, waaronder sclerodermie, het syndroom van Reyaud, systemische sclerose, systemische lupus erythematosus (SLE), het syndroom van Sjogren, maar de incidentie wordt zeldzaam geacht (b.v. 39 tot 115 gevallen per

miljoen voor het ontstaan van SLE) (Yoshida, Chang, Teuber, & Gershwin, 1993). Yoshida, German, Fletcher, en Gershwin (1994) hebben een aanzienlijke overeenkomst opgemerkt tussen reacties op de "olieachtige substantie" die vrijkomt uit siliconen borstimplantaten en auto-immuun stoornissen door versneden bakolie (toxische olie syndroom), en versneden I-tryptofaan [eosinophilia myalgia syndroom (EMS)]. Verscheidene van deze aandoeningen hebben duidelijke neuropsychologische gevolgen (b.v. EMS, SLE), maar het verband tussen blootstelling aan siliconen en immunologische of neuro-immunologische afwijkingen is inconsistent en ongewoon, en de etiologie van de symptomen is op het moment van dit schrijven nog niet geverifieerd. Er zijn geen neuropsychologische studies van met siliconen gemedieerde immuunaandoeningen in de literatuur verschenen.

TELLURIUM

OSHA	0,1 mg/m ³
NIOSH	0,1 mg/m ³

(Beknopte gids, 1993)

Blootstelling aan tellurium komt voor bij mijnwerkers, en in de legering-, rubber-, glas-, roestvrijstaal-, koper-, en lood-industrie (Katz, 1985). Blootstelling aan tellurium is bij mensen in verband gebracht met milde neurologische klachten, waaronder hoofdpijn en slaperigheid. De symptomen lijken dezelfde te zijn, of de blootstelling nu acuut of chro-

nisch is. Onderzoek bij ratten heeft gesuggereerd dat blootstelling aan tellurium spierzwakte en gedragsafwijkingen kan veroorzaken. PNS schade komt vaker voor dan CNS effecten in experimenteel opgewekte toxiciteitsstudies. Er zijn geen neuropsychologische studies van aan tellurium blootgestelde personen. Oplosbare verbindingen (als Tl)

THALLIUM

IDLH	320 mg/m ³
OSHA	0,1 mg/m ³ (huid)
NIOSH	0,1 mg/m ³ (huid)

(Beknopte gids. 1993)

Thallium werd aanvankelijk in de 19de eeuw gebruikt om de "nachtzweet" symptomen van tuberculose te behandelen. Momenteel wordt dit metaal vooral gebruikt voor de bestrijding van knaagdieren en ongedierte, hoewel thallium ook gebruikt wordt in wolfram filamenten, sieraden, legeringen, vuurwerk, en glas met hoge refractie-index (Katz, 1985). Thalliumvergiftiging is betrekkelijk zeldzaam en de meeste meldingen van gevallen bestaan uit moordpogingen of accidentele inname. Haaruitval (alopecia) is een uniek herkenningsteken van thalliumvergiftiging.

[162] Schade aan het PNS treedt op binnen 24-48 h na inname van thallium en kan nog verscheidene weken na inname van een enkele dosis voortgaan (Windebank et al., 1984). Bij grotere doses kunnen effecten op het CNS optreden, en

er kan een organische psychose ontstaan. Chromolytische veranderingen in de motorische cortex, substantia nigra, en globus pallidus en derde zenuwkernen zijn gemeld (Bank, 1980). Optische neuropathie is gemeld bij kinderen die dit metaal binnengekregen hebben, en er is ook een enkel geval gemeld van een blootgestelde arbeider die ook optische atrofie ontwikkelde (Hamilton & Hardy, 1974).

TIN EN ORGANOTINEN

Anorganisch (verbindingen behalve oxiden) (als Sn)	
IDLH	400 mg/m ³
OSHA	2 mg/m ³
NIOSH	2 mg/m ³
Organisch (alle organische verbindingen behalve cyhexatine)	
OSHA	0,1 mg/m ³
NIOSH	0,1 mg/m ³
(Snelle gids, 1993)	

Het eerste geregistreerde medische gebruik van tin was in de Middeleeuwen als vermifuge. – ontwormingsmiddel ? – Het werd ook gebruikt om koorts te zuiveren, zweet op te wekken, en geslachtsziekten en hysterie te "genezen" (Marks & Beatty, 1975). Tin wordt tegenwoordig gebruikt om frisdrankblikjes te *bedampen*, maar zit ook in soldeer en als onderdeel van andere metaallegeringen en tandamalgaam (Wereldgezondheidsorganisatie, 1980). Organotinen

worden gebruikt als stabilisatoren van polyvinylchloride (PVC) en elders in de kunststoffenindustrie. Trisubstitueerde vormen van organotin hebben biocidale eigenschappen die nuttig zijn in de landbouw en andere omstandigheden waar fungiciden, miticiden, bactericiden, of soortgelijke stoffen nodig zijn (Wereldgezondheidsorganisatie, 1980).

Anorganisch tin

Anorganisch (elementair) tin wordt slecht geabsorbeerd en snel in weefsel omgezet, vandaar dat de giftigheid ervan zeer gering is in vergelijking met organotinverbindingen. Hoewel uit dierstudies blijkt dat anorganisch tin ataxie, spierzwakte en depressie van het CNS kan veroorzaken, zijn dergelijke effecten tot nu toe niet genoemd in studies bij mensen (Wereldgezondheidsorganisatie, 1980).

Organotin

163] Organotinen worden gebruikt als pesticiden, onkruidverdelgers, rodenticiden, ontsmettingsmiddelen, en als bestanddeel van aangroeiwerende scheepsverven. In tegenstelling tot anorganisch tin zijn organische tinverbindingen zeer neurotoxisch; hun effecten zijn al meer dan een eeuw gedocumenteerd (Reuhl & Cranmer, 1984). Hiervan zijn diethyl-, trimethyl- en triëthyltin vooral giftig voor het zenuwstelsel, in tegenstelling tot andere organotins die zich op andere orgaansystemen richten. Blootstelling aan diethyltindiiodide veroorzaakte symptomen van hersenoedeem, visuele stoornissen, psychische stoornissen, misselijkheid en braken. In

één blootgestelde groep vielen meer dan 50% van de 210 onderzochte personen dood (Stoner, Barnes, & Duff, 1955).

Triethyltin

Triethyltin oefent zijn neurotoxische effecten uit door "massaal" myeline oedeem te veroorzaken met als gevolg verhoogde intracraniële druk (Reuhl & Cranmer, 1984, p. 187). Het mechanisme van het oedeem is niet bekend. In Frankrijk raakten in 1954 200 personen bedwelmd en de helft stierf uiteindelijk aan de neurotoxische effecten van een verbinding die "Stalinon" heette, en die triethyltin onzuiverheden bevatte en naar verluidt "osteomyelitis, huidinfecties ... anthrax" en acne behandelde (Hamilton & Hardy, 1974, p. 177; Watanabe, 1980). Ernstig diffuus oedeem van de witte stof en veranderingen in gliacellen werden gevonden bij vier autopsies van slachtoffers van Stalinon (Watanabe, 1980), en het is waarschijnlijk dat de meeste van de Stalinon sterfgevallen toegeschreven kunnen worden aan hersenoedeem (Wereldgezondheidsorganisatie, 1980). Klinische symptomen van blootgestelde personen waren onder andere "mislijkheid, duizeligheid, visuele stoornissen, papilledema en convulsies," typische symptomen van verhoogde intracraniële druk (Reuhl & Cranmer, 1984, p. 195).

Trimethyltin

Trimethyltin heeft andere neuropathologische eigenschappen dan triethyltin. Trimethyltin richt zich specifiek op de cortex, het limbisch systeem, en de hersenstam. Experimenten met primaten hebben schade aan de hippocampus, amygdala, pyriforme cortex, en neuroretina aangetoond

(Reuhl & Cranmer, 1984). Het is in staat ook het -y-amino-boterzuurgehalte in de hippocampus en het dopaminegehalte in het striatum te verlagen (Hanin, Krigman, & Mailman, 1984). Een gevalsstudie meldt twee aan trimethyltin blootgestelde chemici die daarna epilepsie, geestelijke verwarring, hoofdpijn en psychomotorische stoornissen kregen, maar die geen kenmerkende verschijnselen van intracranieële druk vertoonden die bij triethyltin-slachtoffers wel voorkomen (Fortemps, Amand, Bomboir, Lauwerys, & Laterre, 1978).

Meldingen van neurotoxische blootstelling aan organotinen op de werkplek zijn zeldzaam. Een studie onderzocht 22 chemisch werkers die gedurende een maand aan gemorste trimethyltin chloride blootgesteld waren geweest (Ross, Emmett, Steiner, & Tureen, 1981). [164] Aanzienlijk meer werknemers met een hoge blootstelling rapporteerden niet-specifieke symptomen van vergeetachtigheid, vermoeidheid, verlies van libido en motivatie, en perioden van hoofdpijn en slaapstoornissen.

Neuropsychologische effecten

Neuropsychologische tests werden ook afgenomen in de studie van Ross et al. (1981), hoewel de auteurs de tests niet noemden of de werkelijke scores rapporteerden. Met behulp van niet-parametrische statistieken rapporteerden ze significante dalingen in verbaal geheugen, vingertikken, fijne motorische oog-hand coördinatie, en ook tekorten in "visueel-motorische integratie en leren" (Ross *et al.*, 1981, p. 1093; Ross & Sholiton, 1983).

Persoonlijkheidseffecten

De auteurs suggereerden dat een uniek patroon van stemmingsstoornis beduidend vaker werd aangetroffen bij aan organotin blootgestelde arbeiders, dat bestond uit afwisselende vlagen van woede en diepe depressie die van enkele uren tot enkele dagen duurden. Persoonlijkheidsverslechtering kan langdurig zijn; toen 4 van de 12 personen die de hoogste blootstelling hadden gekregen tussen 9 en 34 maanden na de blootstelling opnieuw werden geëvalueerd, bleken ze allemaal langdurig achteruit te zijn gegaan in hun persoonlijkheidsfunctioneren.

Zoals de auteurs opmerkten, is het niet bekend of deze veranderingen directe effecten van organotine zijn of reactief via posttraumatische stressstoornis. Het is ook onduidelijk of premorbide persoonlijkheidsfactoren of coping stijl het gedrag na de blootstelling beïnvloedden.

WOLFRAAMCARBIDE

Wolframcarbide is een van de zogenaamde "harde metalen", dat zijn legeringen van metalen die wolframcarbide en kobalt omvatten. Legeringen van dit type worden gebruikt waar de omstandigheden uitzonderlijke sterkte, stijfheid, of weerstand tegen hitte en corrosie vereisen.

De harde metalen worden in verband gebracht met een reeks aandoeningen die met blootstelling te maken hebben, meest-

al dermatologische, cardiale, of pulmonale. Zogenaamde "hard metaal ziekte" veroorzaakt door hard metaalstof veroorzaakt astma en progressieve, soms fatale, longfibrose.

Neuropsychologische gevolgen van hard metaal ziekte werden onlangs onderzocht bij arbeiders die longsymptomen van blootstelling aan hard metaal hadden ontwikkeld, klaagden over geheugenstoornissen, en van de werkplek waren verwijderd (Jordan, Whitman, Harbut, & Tanner, 1993). Vergeleken met een controlegroep vertoonde het blootgestelde cohort op verschillende tests een verminderd verbaal geheugen. De toeschrijving van dit symptoom aan neurotoxische effecten van harde metalen is echter voorbarig, omdat de huidige studie alcoholgebruik, blootstelling aan oplosmiddelen, of ademhalingsziekten op zich niet kon uitsluiten bij het ontstaan van de symptomen.

VANADIUM

Als stof

IDLH	70 mg/m ³
OSHA	0,05 mg/m ³ (resp)
NIOSH plafond	0,05 mg/m ³ (15 min) (resp)
(Beknopte gids, 1994)	

[165] Vanadium is aanwezig in het harden van staal, fotografische processen, en insecticiden. Sporenhoeveelheden zijn aanwezig in melk, zeevruchten, granen en groenten. Normale serumgehalten van vanadium zijn 35-48 ILg/I00

ml (Goyer, 1986). Vanadium vergiftiging bij dieren "wordt gekenmerkt door duidelijke effecten op het zenuwstelsel ... " en zenuwdepressie is waargenomen bij industriële blootstelling van de mens (Goyer, 1986, p. 628).

ZINK

Zinkchloride (damp)

IDLH	90 mg/m ³
OSHA	1 mg/m ³
NIOSH	1 mg/m ³
STEL	2 mg/m ³

Zinkoxide (rook/stof)

IDLH	600 mg/m ³
OSHA	5 mg/m ³ (rook)
STEL	10 mg/m ³
NIOSH	5 mg/m ³ (rook/stof)
STEL	10 mg/m ³
	15 mg/m ³ 15 min plafond

(Beknopte gids, 1993)

Zink is een veel voorkomend metaal, dat gevonden wordt in plaatstaal, batterijen, en verschillende legeringen. Drie neurologische syndromen zijn in verband gebracht met giftige blootstelling. Het oraal inslikken van zinkchloride of van zure voedingsmiddelen die in gegalvaniseerde containers bewaard werden is dodelijk geweest, waarbij overlevenden neurologische restverschijnselen vertoonden van dyspneu, zwakte, spierkrampen en lethargie (Goetz, 1985). Inademing van zinkdamp kan neurologische en psychiatrische sympto-

matologie geven, waaronder prikkelbaarheid, "tremor in de bovenste extremiteiten, incoördinatie en ataxie" (ziekte van Brazier) (Goetz, 1985, p. 57). Neuropsychologische tests van zinktoxiciteit zijn niet uitgevoerd. Blootstelling aan zinkfosfide heeft symptomen opgeleverd van prikkelbaarheid, psychomotorische prikkeling, slaperigheid en stupor. Egyptische arbeiders die blootgesteld werden aan zinkfosfide meldden geheugenstoornissen, verminderd aandachtsvermogen, psychomotorische hyperactiviteit, en snelle vermoeidheid. EEG-afwijkingen waren aanwezig bij 17,4% van de steekproef (Amr *et al.*, 1993).

TABEL 3.5. Andere metalen met neurobehaviorale effecten

Metaal	Effect
Barium	Ernstige neurotoxiciteit, slappe verlamming, inclusief ademhaling
Borium	CNS depressie
Vanadium	Trillingen, "zenuwdepressie"

ANDERE METALEN

Metalen als groep tend neurotoxisch te zijn. Er is echter weinig of geen neuropsychologisch onderzoek gedaan naar veel metalen met veel industriële toepassingen, b.v. thallium of platina. Er is ook geen neuropsychologische informatie beschikbaar over de neurobehaviorale effecten van blootstelling aan de in tabel 3.5 genoemde stoffen. Verdere neuropsychologische, neurofysiologische en epidemiologische studies zijn duidelijk nodig.

[167]

HOOFDSTUK 4

Oplosmiddelen

INLEIDING

Oplosmiddelen moeten bij elke bespreking van neuropsychologische toxicologie betrokken worden, want in de 100 jaar dat er organische oplosmiddelen geproduceerd worden, zijn er langzaam bewijzen bijgekomen die wijzen op hun betrokkenheid bij openlijke en subklinische neurotoxische syndromen. Ongeveer 9,8 miljoen arbeiders in de Verenigde Staten ademen dagelijks oplosmiddelen in of komen ermee in aanraking, wat wijst op een aanzienlijke populatie die risico loopt op neurotoxische blootstellingseffecten (Organic Solvent Neurotoxicity, 1987).

De term "organisch oplosmiddel" is een algemene classificatie voor een chemische verbinding of mengsel dat door de industrie gebruikt wordt om niet-wateroplosbare materialen, zoals vetten, oliën, harsen, lipiden, cellulosederivaten, wasen, kunststoffen en polymeren, te "extraheren, op te lossen of in suspensie te brengen" (Organische Oplosmiddelen, 1985, p. 3; Arlien-Søberg, 1985). De meeste oplosmiddelen zijn vloeistoffen en hun chemische samenstelling kan een-

voudig zijn, zoals tetrachloorkoolstof, of complex, zoals de oplosmiddelen die uit aardolie gewonnen worden (MacFarland, 1986).

Oplosmiddelen worden naar hun chemische samenstelling ook in grote klassen ingedeeld. Een grote klasse van oplosmiddelen is die van de koolwaterstoffen, die op hun beurt weer in twee subgroepen verdeeld zijn:

1. Tot de alifatische koolwaterstoffen behoren hexanen, pentanen, en octanen (MacFarland, 1986). Ze zijn afkomstig uit aardolie en uit minerale brandewijn en vormen 90% van de alifatische oplosmiddelen die in de industrie gebruikt worden. Veelgebruikte alifatische koolwaterstoffen zijn droogkuismiddelen, en ontvetters. Ze zijn veel voorkomende ingrediënten in verf, vernis en insecticiden. De leden van deze groep worden ingedeeld naar hun kookpunten, op een continuüm dat petroleumethers, rubberoplosmiddel, nafta voor vernismakers en schilders, minerale brandewijn, en Stoddard oplosmiddel (ook bekend als "white spirit") omvat.
2. Aromatische koolwaterstoffen: Ze worden gemaakt van koolteer en hebben een karakteristieke aangename geur, waardoor ze vaak het doelwit zijn van inhaleerders. Benzene, toluene, styreen, en xyleen zijn veel voorkomende voorbeelden. Van acute blootstelling aan aromatische oplosmiddelen is aangetoond dat ze de neuronen van de catecholamine aantasten.

Andere klassen van oplosmiddelen zijn de volgende:

- *Gehalogeneerde verbindingen* – waarvan de gechloreerde

koolwaterstoffen tot de giftigste behoren-omvatten tetrachloorkoolstof, methyleenchloride, perchloorethyleen, en 1,1,1-trichloorethaan. [177] Van gechlloreerde koolwaterstoffen is toegeschreven dat ze bij lage concentraties bijzondere effecten hebben op het vestibulo-oculomotorisch systeem in **trichloorethyleen** (Larsby *et al.*, 1986) en andere gechlloreerde oplosmiddelen (Tham, Bunnfors, Eriksson, Lindren, & Odkvist, 1984). Jarkman, Skoog, en Nilsson (1985) vonden dat elektroretinogrammen beïnvloed worden door blootstelling aan lage doses van verschillende gechlloreerde oplosmiddelen. Verder behoren gechlloreerde oplosmiddelen "tot de weinige middelen die veranderingen in het hersenvetzurenpatroon tot gevolg hebben" en, hoewel de betekenis van deze bevinding voor neuropathologie en functiestoornissen nog niet bekend is, "zijn er aanwijzingen voor de noodzaak van een normale hersenvetzuursamenstelling voor een goed intellectueel functioneren" (Kyrklund, 1992, pp. 19-20).

- *Alcoholen*: o.a. methanol (houtalcohol) en ethanol (graan-alcohol), ook wel zuurstofhoudende oplosmiddelen genoemd
- *Glycolen*, waaronder ethyleen- en propyleenglycol
- *Ketonen*, o.a. **aceton** methylethylketon en methyl-n-butylketon
- *Complexe oplosmiddelen*: Andere klassen van stoffen hebben oplosmiddel-eigenschappen, waaronder esters, aldehyden, en stoffen als cyclohexaan, dioxaan, isophoron, pyridine, en terpentijn (MacFarland, 1986).

Gemeenschappelijke kenmerken. Curtis en Keller (1986) stellen dat alle oplosmiddelen gemeenschappelijke kenmer-

ken hebben, waaronder vluchtigheid (aanzienlijke dampdruk) en oplosbaarheid (gaan door de intacte huid). Bovendien zijn oplosmiddelen lipofiel met een affiniteit voor zenuwweefsel, en zijn ze oplosbaar in bloed en passeren ze snel door longweefsel. Verder hebben oplosmiddelen relatief onaangename geuren die pas bij hoge concentraties irritatie kunnen opwekken. Tenslotte kan blootstelling aan oplosmiddelen chemische afhankelijkheid veroorzaken.

BLOOTSTELLING

Mensen worden gewoonlijk per ongeluk en onvrijwillig blootgesteld aan oplosmiddelen op de werkplek. Blootstelling kan ook opzettelijk gebeuren bij het streven naar een bedwelmende "high" van oplosmiddelen. Blootstelling is in elke categorie wijdverbreid. Industriële blootstelling aan oplosmiddelen begon ongeveer 100 jaar geleden in kleine huisnijverheid. De huidige plaatsen van blootstelling aan oplosmiddelen omvatten grootschalige fabricagetoepassingen waarbij miljoenen arbeiders betrokken zijn. Arbeiders die betrokken zijn bij de fabricage van verf, kleefstoffen, lijm, coatings, verfstoffen, polymeren, farmaceutische producten, en synthetische stoffen worden vaak blootgesteld. Bovendien lopen ook arbeiders die in hun beroep direct met oplosmiddelen werken gevaar, zoals schilders, vernissers en tapijtleggers (Organische Oplosmiddelen, 1985).

Misbruik van oplosmiddelen is ook wijdverbreid, want in een studie werd geschat dat 18,7% van de Amerikaanse middelbare scholieren inhaleermiddelen op basis van oplos-

middelen hadden geprobeerd (Johnson, Bachman, & O'Malley, 1979).

Neurofysiologische effecten

[169] Ondanks langdurig industrieel gebruik en individueel misbruik kwamen veranderingen in de neurofysiologische en neuropsychologische functie als gevolg van blootstelling aan oplosmiddelen pas in 1940 in de gezondheidsliteratuur terecht, terwijl grootschalig onderzoek pas eind jaren zestig en begin jaren zeventig werd ondernomen. Experimenten op dieren hebben aangetoond dat neurotoxische effecten een continuüm overspannen van moleculaire veranderingen tot celdood. Analyse van deze effecten kan tot op zekere hoogte bereikt worden door oplosmiddelen als een klasse van neurotoxische stoffen te beschouwen. Afwisselend is het onwaarschijnlijk dat een unitair mechanisme gevonden zal worden om de werking van alle oplosmiddelen te verklaren, want verscheidene blijken verschillende morfologische en biochemische effecten te vertonen (Arlie-Søberg et al., 1992). Het onderzoeken van deze overeenkomsten en verschillen blijft een actief en voortdurend onderzoeksterrein.

Opname / Inname

Eén manier van blootstelling aan oplosmiddelen is via **directe absorptie in de huid**. De snelheid van absorptie in de huid hangt samen met de oplosbaarheid van het oplosmiddel in water. Oplosmiddelen als groep zijn vrij vluchtig zodat ze even gemakkelijk **via inademing in de bloedbaan** kunnen

komen als door directe absorptie via de huid. Oplosmiddelen die via de longblaasjes in de bloedbaan komen, diffunderen vrij snel in het bloed. Oplosmiddelen die per ongeluk worden ingeslikt (of die bij zelfmoordpogingen opzettelijk worden ingeslikt) worden gemakkelijk uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd.

De hoeveelheid oplosmiddel die wordt vastgehouden is afhankelijk van een combinatie van oplosmiddel-gerelateerde en mens-gerelateerde factoren. Tot de eerstgenoemde behoren de oplosbaarheid in bloed en weefsel, en de a priori toxiciteit van het oplosmiddel (Astrand, 1975). Oplosmiddelen kunnen ook grote intra-individuele variaties vertonen, en hun toxiciteit kan variëren naar gelang van de diurnale – normale dagelijkse – stofwisselingscycli, alcoholgebruik, en andere individuele variaties. Individuele verschillen kunnen ook variatie in de toxiciteit van oplosmiddelen verklaren; zo wordt bijvoorbeeld beweerd dat oplosmiddelen bij zwaarlijvige personen een langere biologische halfwaardetijd hebben dan bij dunne (Cohr, 1985). Oplosmiddelen worden onveranderd in de uitgeblazen lucht uitgescheiden en hun in water oplosbare metabolieten worden in de urine uitgescheiden. Fysiologische metingen van de opname van oplosmiddelen zijn nuttiger met een urinemonster dan met bloedconcentraties of uitgeademde lucht. Deze laatste metingen "zijn meestal alleen van waarde tijdens het onmiddellijke blootstellingsinterval, gezien de korte halfwaardetijd van deze verbindingen in het bloed" (Baker, Smith, & Landrigan, 1985, p. 214).

Algemene toxische effecten

Als klasse veroorzaken oplosmiddelen verschillende soorten blootstellingseffecten. Sommige veel voorkomende toxische effecten hebben geen betrekking op het zenuwstelsel. Zo kunnen oplosmiddelen, vanwege hun ontvettende en bijtende eigenschappen, de slijmvliezen van de ogen en de bovenste luchtwegen irriteren, en misselijkheid, verlies van eetlust, braken en diarree veroorzaken (Arlien-Søberg, 1985; James, 1985). Bovendien kunnen oplosmiddelen hepatotoxisch – leverbeschadiging – zijn, nefrotoxisch, – nierenbeschadiging – en ook hartritmestoornissen opwekken door het hart overgevoelig te maken voor catecholamines (James, 1985).

Neurotoxiciteit

[170] Alle oplosmiddelen drukken de activiteit van het CNS via een verdovende werking. Aan oplosmiddelen blootgestelde personen worden geleidelijk minder gevoelig voor prikkels als functie van de oplosmiddelconcentratie en/of de blootstellingsduur, totdat bewusteloosheid, coma of de dood optreedt. Andere acute effecten kunnen lichthoofdigheid, een gevoel van dronkenschap, en ataxie zijn. Oplosmiddelen blijken de oorzaak te zijn van slaapapneu bij een aanzienlijk deel van de beroepsmatig blootgestelde mannen die langer dan 10 jaar blootgesteld waren (Edling, Lindberg, & Ulfberg, 1993). Spencer en Schaumberg (1985), die het neurofysiologisch onderzoek naar oplosmiddelen onder de loep namen, vonden blijvende neurologische gevolgen voor vijf afzonderlijke oplosmiddelen, waaronder de hexakoolwaterstoffen n-hexaan +/-methyl ethyl keton (MEK), methyl n-bu-

tyl keton $\pm$ MEK, koolstofdissulfide, trichloorethyleen, en vrijwillig misbruikt toluen. De trillingswaarnemingsdrempel kan verminderd zijn bij werknemers met chronische blootstelling, wat wijst op beschadiging van de perifere zenuwen (Aratani *F.*, 1993 ⁶).

Aratani, J., Suzuki, H., & Hashimoto, K. (1993). Measurement of vibratory perception threshold in workers exposed to organic solvents. *Environmental Research*, 61, 357-361. 2 mei 1993 = 404 artikel alleen samenvatting

Meting van trillingsperceptiedrempel bij werknemers die zijn blootgesteld aan organische oplosmiddelen

Aratani J. Suzuki H. Hashimoto K. (Japan) – [via www](#)

Abstract

Trillingsperceptiedrempel (VPT) van 437 werknemers die werden blootgesteld aan organische oplosmiddelen in verschillende industrieën, werd gemeten met behulp van een geautomatiseerd apparaat, Vibrometer TM-31A, bij de mediale malleolus van het rechterbeen.

Er waren statistisch significante correlaties tussen leeftijd en VPT ($r_s = 0,378$, $P < 0,01$) en werkervaring en VPT ($r_s = 0,125$, $P < 0,01$). Vijfenvijftig van de 437 onderzochte personen vertoonden een abnormaal hogere VPT dan de eerder gerapporteerde controlewaarden, wat wijst op het bestaan van mogelijke neuropathie bij deze personen.

Er was geen significante correlatie tussen de hoeveelheid urinemetaboliëten en VPT. Bij geen van de werknemers werden specifieke blootstellingsgerelateerde subjectieve symptomen noch klinische neurologische symptomen gevonden. De studie bespreekt ook de validiteit van en de toekomstige problemen bij het meten van VPT bij werknemers die worden blootgesteld aan oplosmiddelen.

Blootstelling aan oplosmiddelen lijkt een van de factoren te zijn die een rol spelen bij een verhoogd risico op het ontstaan van motor-neuronziekte⁷⁾ (Gunnarsson, Bodin, Soderfeldt, & Axelson, 1992).

Van sommige organische oplosmiddelen is ook gesuggereerd dat ze inwerken op neurochemische mechanismen die de werking van de hypofyse regelen, en zo hormonale veranderingen teweegbrengen. Svensson, Nise, Erfurth, en Olsson (1992) vonden een omkeerbare, dosis-afhankelijke afname van de gonadotropine hormonen (HL en FSH) bij aan toluen blootgestelde drukkers. De auteurs suggereren dat effecten van oplosmiddelen op de hypothalamus-hypofyse-as de meest waarschijnlijke etiologie is.

Het gehalte aan oplosmiddelen in het bloed kan de hersenconcentratie van deze in lipiden oplosbare stoffen sterk onderschatten. Experimentele blootstellingen suggereren dat de hersenconcentratie tussen één en drie maal het bloedoplosmiddelgehalte kan liggen, afhankelijk van de mate van lipide-oplosbaarheid van het oplosmiddel (Kyrklund, 1992).

Moen, Kyvik, Engelsens, en Riise (1992) analyseerden het cerebrospinaal vocht (CSF) van 16 patiënten bij wie chronische toxische encefalopathie door organische oplosmiddelen

7 [Via spierziekten.nl](http://Via.spierziekten.nl) : Motor neuron disease of motorneuronziekte is de benaming voor een groep aandoeningen waarbij de motorische zenuwen in de hersenstam of in het ruggenmerg zijn aangedaan. Die zenuwen geven signalen om te gaan bewegen vanuit de hersenen door aan de spieren. In Amerika wordt de term motor neuron disease gebruikt als synoniem voor amyotrofische laterale sclerose (ALS). Andere vormen naast ALS, van MND zijn PLS en PSMA

was vastgesteld. De controlegroep bestond uit 16 patiënten met symptomen van **rugpijn en/of myalgie – spierpijn**. Solvent encephalopathie patiënten hadden verhoogde gehalten aan totaal eiwit en albumine, mogelijk als gevolg van eiwit-lekkage door de bloed-hersenbarrière, of van verminderde afvloeiing van CSF. Taurine concentraties waren significant negatief gecorreleerd met oplosmiddelblootstellingsindices, wat verband kan houden met calciumdoorstroming of verminderde bescherming van het celmembraan. De auteurs merken op dat verminderde CSF taurine ook gevonden wordt bij patiënten met "erfelijke mentale depressie en parkinsonisme en bij patiënten met een verlaagd bewustzijnsniveau" (p. 280).

Teratogeniciteit – prenatale misvormingen

Beroepsmatige blootstelling van de moeder aan oplosmiddelen kan in verband gebracht worden met een verhoogd risico op geboortefwijkingen. Het risico op spontane abortus bij echtgenotes van werknemers die blootgesteld zijn aan hoge concentraties toluen en diverse oplosmiddelen is aanzienlijk verhoogd (Lindbohm, et al., 1992). [171] Omdat de meeste oplosmiddelen de placenta kunnen passeren en in de moedermelk kunnen worden uitgescheiden, kan blootstelling zowel vóór als na de geboorte optreden. De literatuur op dit gebied is betrekkelijk schaars. Een recent overzicht vermeldde slechts vier studies die een verband leggen tussen laboratoriumwerk bij de moeder en een verhoogd risico op aangeboren misvormingen (Roeleveld et al., 1990). Door oplosmiddelen veroorzaakte spermatotoxiciteit kan ook af-

wijkingen bij de foetus veroorzaken, met een verhoogd risico bij vaders die aan oplosmiddelen blootgesteld zijn of als schilder werken (Olsen, 1983).

Psychiatrische stoornis

Het bewijsmateriaal is gemengd over de vraag of chronische blootstelling aan organische oplosmiddelen geassocieerd is met een verhoogd risico op psychiatrische stoornissen. Verscheidene studies melden een verhoogd risico op het hebben van een psychiatrische diagnose als functie van de blootstelling aan oplosmiddelen (Axelson et al., 1976; Olsen & Sabroe, 1980; Mikkelsen, 1980). Er lijkt geen verhoogd risico te zijn op een eerste niet-psychotische psychiatrische ziekenhuisopname (ICD-9 codes 300-316) in verband met chronische blootstelling aan oplosmiddelen (Labreche, Cherry, & McDonald, 1992), hoewel het risico hoger is voor psychiatrische ziekenhuisopname in verband met organische psychische stoornissen (Labreche et al., 1992).

Neuropsychologische Symptomen

Neurologisch onderzoek is meestal normaal, behalve in de ernstigste gevallen van blootstelling aan oplosmiddelen; "subklinische" neuropsychologische effecten worden echter meestal al veel eerder in de blootstellingsgeschiedenis van de proefpersoon gezien. Tot de neuropsychologische afwijkingen behoren gedragsstoornissen, cognitieve stoornissen en emotionele stoornissen. Vaak worden klachten gemeld van hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid, paresthesiën,

pijn, en zwakte. Subjectieve klachten van geheugenstoornissen worden vaak beweerd (Edling, 1985). Ernstige blootstelling kan dementie veroorzaken, in de DSM-III gedefinieerd als "een verlies van intellectuele vermogens van voldoende ernst om het sociaal of beroepsmatig functioneren te belemmeren. Het tekort (...) betreft het geheugen, het beoordelingsvermogen, het abstracte denken en een reeks andere corticale functies. Ook veranderingen in persoonlijkheid en gedrag komen voor "(American Psychiatric Association, 1980, p. 107). Neuropsychologische symptomen van oplosmiddel-geïnduceerde dementie lijken te wijzen op diffuse corticale en subcorticale schade.

Symptomen die gevonden werden bij aan oplosmiddelen blootgestelde arbeiders, geteld door vragenlijst en interview door Mikkelsen, Browne, Jorgensen, en Gyldensted (1985) omvatten stoornissen in geheugen, concentratie, algemene intelligentie en probleem-oplossing, snelheid, en initiatief. Na uitsluiting van zware alcoholgebruikers en van degenen die antihypertensiva en/of antipsychotica gebruikten, vonden Wang en Chen (1993) dat de zelf-rapportage symptomen van blootstelling-ernstigheid acute hoofdpijn en benauwdheid op de borst omvatten, met chronische duizeligheid, snelle vermoeidheid, depressie en hartkloppingen. Zelf-gerapporteerde blootstelling aan oplosmiddelen is ook significant geassocieerd met toename van werk-gerelateerde uitglijders, struikel- en valpartijen, vooral als de blootstelling varieert in de tijd (Hunting, Matanoski, Larson, & Wolford, 1991). Met chronische blootstelling aan oplosmiddelen kunnen ook affectieve en persoonlijkheidsstoornissen

gepaard gaan. Er worden uitvindersgewijze symptomen van vermoeidheid, depressie, angst, prikkelbaarheid, en emotionele labiliteit gerapporteerd. [172] Morrow, Ryan, Goldstein, en Hodgson (1989) evalueerden MMPI resultaten van chronische blootstelling aan oplosmiddelen (gemiddelde duur 7,3 jaar) zonder zelf-rapportage geschiedenis van alcoholmisbruik en zonder gedocumenteerde geschiedenis van neurologische of psychiatrische stoornis. De MMPI resultaten vertoonden zeer hoge klinische verhogingen op de schalen 1, 2, 3 en 8, een patroon dat leek op vroegere krijgsgevangenen uit de Tweede Wereldoorlog, "van wie de helft voldeed aan de DSM-III criteria voor PTSD" (Morrow e.a., 1989, p. 745).

Stoornissen in de olfactorische – reukzintuig – waarneming en gevoeligheid voor omgevingsgeuren zijn ook gedocumenteerd bij aan oplosmiddelen blootgestelde personen. **Algemene afnames** in olfactorische gevoeligheid werden gevonden door Schwartz *et al.* (1990), die arbeiders in twee verfabrieken onderzochten met behulp van de University of Pennsylvania Smell Identification Kit (UPSIT). Er werd een dosis-gerelateerde verslechtering van de reukgevoeligheid gevonden, maar alleen bij arbeiders die nooit gerookt hadden. De gemiddelde UPSIT score lag onder het 5de percentiel voor voor leeftijd gecorrigeerde normen. Ryan, Morrow, en Hodgson (1988) onderzochten een kleine ($n = 17$) groep proefpersonen met een gemiddelde oplosmiddel-blootstellingsduur van 7,4 jaar. **Acht van de proefpersonen beschreven een verhoogde gevoeligheid voor specifieke geuren zoals benzine of parfum, voldoende om aversie en misselijk-**

heid te veroorzaken. Dit symptoom was in een regressie analyse gerelateerd aan scores op verbaal leren en onmiddellijke visuele reproductie. In een latere studie van 32 aan oplosmiddelen blootgestelde arbeiders meldde 60% cacosmie ⁸⁾ (Morrow, Ryan, Hodgson, & Robin, 1990).

DIAGNOSTISCHE PROCEDURES

Zoals voor metalen geldt, wordt de constellatie van cognitieve en emotionele veranderingen door oplosmiddelvergiftiging "het meest betrouwbaar gemeten met psychologische testmethoden" (Lindstrom, 1981, p. 48). Neuropsychologische analyses van oplosmiddeleffecten vinden echter meestal plaats in de context van een algemeen medisch-diagnostisch werk. Hoewel neurologisch onderzoek en andere medische procedures over het algemeen minder gevoelig zijn voor vroege subklinische oplosmiddeleffecten, zijn ze om verschillende redenen toch essentieel. Ten eerste is een volledige evaluatie meestal nodig om alternatieve diagnoses uit te sluiten (b.v. een niet-verwante CNS of PNS laesie). Ten tweede bieden neurologische en lichamelijke evaluaties tests voor functies die niet door neuropsychologen onderzocht worden (b.v. leverfunctietests, tests van de hersenzenuwfunctie). Tenslotte kan conventioneel medisch onderzoek de neuropsychologische bevindingen aanvullen en verder valideren.

8 Cacosmia is een geurstoornis die zich manifesteert door de permanente waarneming van een slechte geur – alle parfum stinkt en is – dus – is onaangenaam....

Neuroradiologische en Neurofysiologische Technieken

Veel gebruikte technieken zijn de elektro-encefalografie (EEG) om de effecten van het CNS te meten, en de elektro-neuromyografie (ENMG) om afwijkingen in de elektrische activiteit van zenuwen en spieren op te sporen. Tests van de regionale cerebrale doorbloeding blijken ook nuttig te zijn. CT scans kunnen gebruikt worden om alternatieve diagnoses uit te sluiten, of om ernstiger structurele schade aan het licht te brengen die bij chronische blootstelling aan bepaalde oplosmiddelen gevonden wordt. [173] De CT scan is echter niet gevoelig voor vroege subklinische effecten en Triebig en Lang (1993) vonden alleen een tendens naar meer atrofie bij spuiters die chronisch aan oplosmiddelen blootgesteld waren. Er waren geen andere dosis-effect relaties. Algemene indices van atrofie waren ook niet gecorreleerd met neuropsychologische testresultaten.

Magnetische resonantie scans (MRI) zijn gevoeliger voor door oplosmiddelen veroorzaakte atrofie – verschrompelen van een orgaan of weefsel. Er zijn verschillende meldingen van een verband tussen chronische blootstelling aan oplosmiddelen en milde tot matige atrofie (Lorenz et al., 1990; Aaserud *et al.*, 1990; Myint, 1990). Rosenberg *et al.* (1988) toonden aan dat T2-gewogen chronische blootstelling aan tolueen de witte stof signaalintensiteit in periventriculaire gebieden verhoogde en een diffuus verlies van differentiatie tussen grijze en witte stof veroorzaakte. Single case studies van kwikblootstelling en 2,6-dimethyl-4-heptanon patiënten hebben abnormale MRI na blootstelling aangetoond (White

et al., 1993).

Een studie die CT en MRI vergeleek gaf aan dat beide vaak in staat zijn chronische oplosmiddel encefalopathie af te beelden, maar niet vroege subklinische effecten. Leira, Myhr, Nilsen, en Dale (1992) onderzochten tien patiënten met gediagnosticeerde solvent encefalopathie – Organo Psycho Syndroom (schildersziekte – op CT en MRI. MRI gaf een gevoeliger maat voor hersenbeschadiging dan CT, en pikte twee extra gevallen van ventriculaire atrofie en één extra geval van corticale atrofie in het cohort op. Bovendien bracht MRI een grotere ernst van ventriculaire atrofie in één geval en corticale atrofie in een ander geval aan het licht. MRI toonde ook extra kenmerken die met CT niet opgelost waren; zes patiënten hadden graad 1 atrofie van de vermis cerebelli, waarbij vijf ook een vergroting van de fossa cisterna posterior vertoonden. MRI toonde bovendien een lacunair infarct in de linker thalamus bij één patiënte en twee kleine hersenstam laesies bij een andere. Vanwege de grotere gevoeligheid bevelen de auteurs MRI aan als de diagnostische beeldvormingsmethode van voorkeur boven CT in gevallen van solvent-geïnduceerde encefalopathie.

Functionele beeldvormingstechnieken lijken ook veelbelovend te zijn voor het opsporen van met oplosmiddelen verwante neurotoxische aandoeningen. In een recente studie bleek SPECT (single photon computed tomography)⁹ afwijkingen op te sporen bij patiënten die zich in een kliniek voor

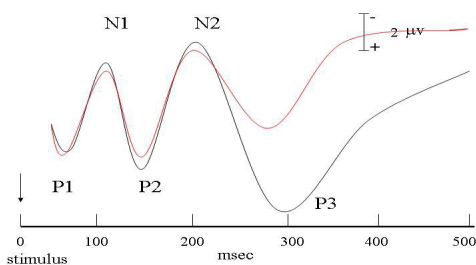
9 Computertomografie – een beeldvormende test die laat zien hoe bloed naar weefsels en organen stroomt .

arbeidsgeneeskunde meldden met toxische encefalopathie (Callender *et al.*, (1993). Vierennegentig procent van de 33 arbeiders vertoonde abnormale SPECT-scans; de meest beschadigde gebieden waren in aflopende volgorde de temporale kwabben (67,7%), de frontale kwabben (61. 3%), basale ganglia (45,2%), thalamus (29,0%), pariëtale kwabben (12,9%), motorische strook (9,68%), een hersenhelft (6,45%), occipitale kwabben (3,23%), en nucleus caudatus (3,23%). Bij ongeveer 79% van de patiënten waren ook de neuropsychologische evaluaties abnormaal. Een soortgelijke gevoeligheid van de PET scan werd aangetoond in een geval van tetrabromomethaan encefalopathie (Morrow, Callender, et al., 1990).

Een van de meer veelbelovende diagnostische neurologische technieken die beschikbaar zijn is het gebruik van P300 event-related potentials. Morrow,

Steinhauer, en Hodgson (1992) vergeleken 12 aan oplosmiddelen blootgestelde personen met 19 controles. Zo-

wel de N250 als de P300 latenties waren beduidend langer in de blootgestelde groep, waarbij de P300 latentie positief gecorreleerd was met de duur van de blootstelling. P300 latenties van aan oplosmiddelen blootgestelde werkers waren



P300 wordt doorgaans beschouwd als een reflectie van een mechanisme in de hersenen dat geactiveerd wordt als een relevante gebeurtenis bewust wordt verwerkt of herkend.

ook langer dan die gevonden bij een groep schizofrene patiënten die in dezelfde studie onderzocht werden. De P20D amplitude was beduidend hoger bij aan oplosmiddelen blootgestelde patiënten, mogelijk een weerspiegeling van vertraagde sensorische registratie van stimuli, een effect dat optrad voor zowel eenvoudige tel- als keuzereactietijd. [174] De gemiddelde blootstellingsduur van de beoordeelde patiënten was 3 jaar, hoewel het bereik minder dan 1 dag tot 30 jaar was. Geen van de proefpersonen was momenteel blootgesteld aan oplosmiddelen en hun laatste blootstelling vond 2 jaar eerder plaats (bereik 2 maanden tot 10 jaar). In de studie ontbreekt elke aanwijzing voor alcoholgebruik of andere mogelijke verwarring binnen de steekproef.

Visuele evoked potentials (VEP) kunnen ook gevoelig zijn voor chronische blootstelling aan oplosmiddelen. Urban en Lukas (1990) onderzochten 54 rotogravuredrukkers die van 1 tot 41 jaar aan tolueen blootgesteld waren, en vergeleken ze met controles. Vierentwintig procent vertoonde een of meer kenmerken van abnormale YEP en er werden allerlei andere verschillen gezien tussen blootgestelde werkers en controles, maar de werkers waren ook zwaardere alcoholgebruikers dan de controles. Van het percentage arbeiders dat dagelijks meer dan 50 gram dronk, had 69% abnormale YEP, en slechts 34% was normaal. Het percentage abnormale YEP nam toe met de ethanol inname. De auteurs waarschuwen dat "veelvuldig gebruik van alcohol bij aan tolueen blootgestelde werkers ... in aanmerking genomen moet worden als de etiologie van de veranderingen in de YEP overwogen wordt" (p. 822).

Internationale Diagnostische Criteria voor Oplosmiddel Syndromen

Net zoals er niet één test is die in staat is de diagnose van oplosmiddelvergiftiging te stellen, is er ook niet één conceptueel systeem om de effecten van blootstelling aan oplosmiddelen te categoriseren. Zowel de diagnosesystemen als de eisen voor stoornissen verschillen enigszins van land tot land. Denemarken bijvoorbeeld definieert "chronische toxische encefalopathie" in termen van aantasting van verstand, geheugen, affect, en persoonlijkheid. Neuropsychologische testresultaten zijn cruciaal voor de diagnose, en hoewel er af en toe neurologische tekortkomingen gevonden kunnen worden, is dit laatste niet essentieel voor de diagnostische toekenning. Sterker nog, ernstige neurologische tekorten kunnen pleiten voor een alternatieve diagnose (Organische Oplosmiddelen, 1985, p. 8).

Andere Scandinavische landen gebruiken criteria die lijken op die van Denemarken. Elk tracht de kwalitatieve en kwantitatieve effecten van de blootstelling aan oplosmiddelen na te gaan door klinische anamnese en door het documenteren van een symptoombeeld dat zowel objectieve als subjectieve gegevens kan bevatten. Alle trachten andere oorzaken van hersendisfunctie uit te sluiten en alle onderwerpen het potentiële blootstellingsslachtoffer aan een reeks neurologische, neuropsychologische en neurofysiologische tests, waaronder CT, MRI, EEG, elektromyografie (EMG), evoked potentials (EP), sensory nerve action potentials (SNAP), F-respons, spierbiopsie, en zenuwbiopsie. Zweden specifi-

ceert de blootstellingsparameters meer dan zijn zusterlanden, door te suggereren dat meer dan 10 jaar langdurige en/of intensieve blootstelling nodig is voor de diagnose, die ze "psychoorganisch syndroom" noemen.

De conferentie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) in Kopenhagen in 1985 stelde voor om de effecten van oplosmiddelenvergiftiging "lichte of milde" chronische toxische encefalopathie te noemen, afhankelijk van de ernst van de blootstelling. "Lichte" encefalopathie werd gekenmerkt door aanwijzingen voor subjectieve klachten en persoonlijkheidsstoornissen zonder neurologische tekenen of symptomen. [175] Naarmate de blootstelling vorderde, werden waarneembare tekorten opgemerkt in "cognitie, geheugen en neurologische stoornissen, gekenmerkt door evenwichtsstoornissen en lichte ataxie" (Neurobehavioral Methods, 1985b, p. 31).

Er is momenteel – 1995 – in de Verenigde Staten geen officiële medisch-diagnostische categorie die overeenkomt met het "psycho-organisch syndroom" of equivalenten daarvan. Baker en Fine (1986) suggereren dat aan de diagnostische criteria van de DSM-III voor het organisch affectief syndroom wordt voldaan voor de vroege, omkeerbare symptomen van vermoeidheid, prikkelbaarheid, depressie, en apathie die voorkomen bij aan oplosmiddelen blootgestelde personen. Chronische blootstelling aan hoge concentraties van sommige oplosmiddelen (b.v. tolueen) kan ook een globale intellectuele achteruitgang veroorzaken en daarmee voldoen aan de criteria voor dementie.

Een onderzoeksconferentie, die in de Verenigde Staten werd gehouden in hetzelfde jaar als de WHO conferentie, trachtte het progressieve karakter van neurotoxiciteit door oplosmiddelen volledig te karakteriseren. De panelleden op de conferentie verdeelden de effecten van oplosmiddelen in vier afzonderlijke syndromen, waarvan de mildste een "Type 1" stoornis genoemd werd (Baker & Seppä-Uininen, 1986). Type 1 oplosmiddelvergiftiging komt ook overeen met de vroegere terminologie van het "neurasthenisch syndroom". Dit syndroom, bestaande uit "vermoeidheid, prikkelbaarheid, depressiviteit en angstige episoden", gaat niet gepaard met tekorten op neuropsychologische tests, maar kan wel gedocumenteerd worden op instrumenten die subjectieve klachten registreren, b.v. symptoom checklists. Van een syndroom van dit type wordt verondersteld dat het een voorbode is van neuro-gedragsstoornissen (Baker, Smith, & Landrigan, 1985, p. 213). Van type 1 symptomen wordt ook gezegd dat ze omkeerbaar zijn als de blootstelling wordt gestaakt (Baker & Seppä-Uininen, 1986).

Wanneer de blootstelling voortduurt, kunnen neuropsychologische methoden het volgende stadium identificeren, dat door de WHO afwisselend "psycho-organisch syndroom" (Flodin, Edling, & Axelsson, 1984) genoemd wordt in de Zweedse literatuur, "milde dementie" in Deense geschriften, en "milde toxische encefalopathie" (Neurobehavioral Methods, 1985b).

De in 1985 in North Carolina gehouden International Workshop on the Neurobehavioral Effects of Solvents verdeelde

dit middenstadium verder in zijn emotionele en cognitieve componenten. Voor onderzoeksdoeleinden zou een Type 2A blootstellingssyndroom gekenmerkt worden door stoornissen in stemming en persoonlijkheid, vermoeidheid, impulsbeheersing en motivatie, terwijl Type 2B syndromen vooral herkend zouden worden als intellectuele stoornissen in geheugen, leren en concentratie, psychomotorische moeilijkheden en stoornissen in andere neuropsychologische functies (Baker & Seppalainen, 1986). Het verband tussen deze twee intermediaire oplos-syndromen en hun omkeerbaarheid moet nog bepaald worden.

Het tijdsverloop voor het ontstaan van een psycho-organisch of Type 2B syndroom kan afhankelijk zijn van de intensiteit van de blootstelling aan oplosmiddelen. Olson (1982) ontdekte dat gereedschapsreinigers die met vaten oplosmiddel werken een sneller begin van oplosmiddel-symptomen lijken te vertonen dan schilders. Schoonmakers die gemiddeld 4,3 jaar blootgesteld waren presteerden beduidend slechter in taken van reactietijd, concentratie, en geheugen. Beginnende symptomen kunnen al na 3 jaar beginnen bij chronische industriële blootstelling (bv. Flodin et al., 1984).

Het ernstigste stadium of "Type 3" solvent syndroom wordt gekenmerkt door progressieve en globale neuropsychologische, intellectuele en emotionele achteruitgang, die voldoet aan de medische criteria van dementie en gelijkwaardig is aan de "ernstige toxische encefalopathie" van de WHO (Wereldgezondheidsorganisatie, 1985). [176] Dit laatste stadium wordt zelden klinisch gezien, en meestal pas na vele jaren

van blootstelling op de werkplek of ernstig recreatief misbruik (bv. Fornazzari, Wilkinson, Kapur, & Carlen, 1983). We hebben ook een patiënt gezien die binnen 1 jaar een soortgelijk syndroom ontwikkelde, omdat hij met oplosmiddelen werkte in een klein, afgesloten en ongeventileerd kunstatelier.

TABEL 4.1. Categorieën van door oplosmiddelen veroorzaakte CZS-aandoeningen

Ernst	Categorie van CNS stoornis	
	Geïdentificeerd door de WHO/Noordse Raad van Werkgroep van Ministers, Kopenhagen, juni 1985".	Internationale workshop oplosmiddelen Raleigh, NC, October 1985 ^a
Minimaal	Organisch affectief syndroom	Type 1
Matig	Milde chronische toxische encefalopathie	Types 2A or 2B
Uitgesproken	Ernstige chronische toxische encefalopathie	Type 3

Gezien de moeilijkheid om deze stoornissen te categoriseren, is de overeenkomst tussen de twee nomenclatuursystemen niet exact.

^a Bron: NeLiobelwvinrale Methoden (1985b),

^a Bron: Baker en Sepptiltinen (1986).

Benadrukt moet worden dat de driedeling van oplosmiddel-effecten die op de conferentie van 1985 werd voorgesteld, werkhypothesen waren waarvan niet alle onderzoekers, zelfs niet die op dezelfde conferentie, het eens waren. Mikkelsen (1986) stelde bijvoorbeeld voor om oplosmiddeleffecten in plaats daarvan in te delen volgens drie dimensies: (1) bepaalde combinaties van neurotoxische verschijnselen en symptomen, (2) ernst van de effecten, en (3) omkeerbaarheid van de effecten.

Tabel 4.1 toont de overeenkomst bij benadering tussen de voorgestelde categorisering van oplosmiddel-syndromen.

Diagnostisch proces

De patiënt die op oplosmiddelvergiftiging onderzocht wordt, moet optimaal geëvalueerd worden door een team dat speciaal in de diagnose van oplosmiddelensyndromen opgeleid is. De eerste evaluatie moet voldoende breed zijn om alternatieve diagnoses uit te sluiten, en voldoende fijnmazig om het patroon van de gebreken van de persoon in detail te beschrijven. Zo zou een slachtoffer van chronische blootstelling aan oplosmiddelen neurologische, neuropsychologische, hematologische en neuroradiologische evaluaties kunnen krijgen als onderdeel van een standaard workUp. Baker en Seppäläinen (1986) heeft gesuggereerd dat de gegevens die uit de evaluaties verzameld worden gebruikt kunnen worden om een diagnose te stellen, de blootstelling te controleren, en passende gezondheidsgerelateerde verwijzingen te geven aan patiënten die beweren dat ze door oplosmiddelen vergiftigd zijn.

Om objectieve fysiologische correlaten van gedragsstoornissen te verkrijgen worden gewoonlijk conventionele medisch/neurologische technieken gebruikt. Deze technieken omvatten bloed-, urine- en ademtest, EEG, CT, zenuwgeleiding, en, meer recent, MR scans, en verschillende soorten evoked potential studies (bv. Otto. 1983b; Urban & Lukas, 1990; Morrow, Steinhauer, & Hodgson, 1992). Ook regionale studies van de cerebrale bloedstroom kunnen van waarde zijn (Risberg & Hagstadius, 1983).

MENGSELS VAN OPLOSMIDDELEN

[177] Mengsels van oplosmiddelen worden om verschillende redenen op hun neurotoxische eigenschappen bestudeerd. Ten eerste wordt industrieel personeel vaker blootgesteld aan mengsels of meerdere oplosmiddelen dan aan een enkel oplosmiddel (Lindstrom & Wickstrom, 1983). Schilders, bijvoorbeeld, zijn vaak blootgesteld aan mengsels van oplosmiddelen, waaronder "terpentine", een groep veroplosmiddelen met kookpunten halverwege tussen benzine en kerosine. Hoewel de technieken die gebruikt worden om mengsels tegenover afzonderlijke oplosmiddelen te bestuderen gelijkaardig zijn, lijkt een verschil te zijn dat het onderzoek naar mengsels van oplosmiddelen uitgaat van de veronderstelling dat, aangezien alle organische oplosmiddelen de functies van het centrale zenuwstelsel onderdrukken, hun neurotoxische effecten in de meeste opzichten gelijk moeten zijn (Gregersen, Angelso, Neilsen, Norgaard, & Uldal, 1984).

Acute effecten

Acute effecten van oplosmiddelenmengsels zijn prenarcotisch, meestal omkeerbaar en afhankelijk van het dosisniveau (Winneke, 1982). Symptomen verdwijnen vaak na een blootstellingsvrij interval; arbeiders die in de loop van de week een progressief ongemak hebben ervaren, kunnen tegen maandag een hernieuwd welzijn ervaren (Arlien-Søberg, 1985). Cherry, Venables, en Waldron (1983) onderzochten acute gedrags- en stemmingsveranderingen bij aan oplosmiddelen blootgestelde arbeiders voor en na de werk-

dag. De arbeiders beoordeelden zichzelf beduidend hoger in slaperigheid, lichamelijke en geestelijke vermoeidheid, en meenden in een slechtere gezondheid te verkeren dan de controles. De neuropsychologische bevindingen waren inconsistent, waarbij werknemers met verfoplosmiddelen en styreen iets grotere effecten van de blootstelling vertoonden dan werknemers met methyleenchloride. Stoornissen in aandacht en concentratie zijn ook in verband gebracht met acute effecten (Gregersen *et al.*, 1984).

Wanneer de blootstellingsniveaus echter hoog genoeg zijn, kan acute blootstelling aan oplosmiddelen toxische encefalopathie precipiteren, met chronische neuropsychologische stoornissen en neurologische concomitanten van dementie. In één zo'n geval spoot een 38-jarige arbeider tweemaal een vrachtwagen in een ongeventileerde ruimte, met een totale blootstellingstijd van ongeveer 24 uur gedurende vier opeenvolgende dagen zonder verlies van bewustzijn (Welch, Kirshner, Heath, Gilliland, & Broyles, 1991). De oplosmiddelen waren een mengsel van toluen en MEK. Aanvankelijke hoofdpijn werd gevolgd door geheugen- en concentratiemoeilijkheden, ademhalingsmoeilijkheden, dysarthrie en ataxie. Een verscheidenheid van neuropsychologische stoornissen werd opgemerkt en bleef voortduren gedurende een periode van 2½ jaar. Vloeistofverzameling over het linker pariëtale gebied werd gevonden op twee opeenvolgende MRI's maar het verband met de blootstelling is onduidelijk. Neurologisch onderzoek toonde onvermogen om een tandemgang uit te voeren, intentietremor, en dysmetrie in alle vier de extremiteiten. Een test op malingering (Ray 15 Item)

was normaal.

Chronische effecten

[178] Chronische effecten worden veel vaker onderzocht dan acute effecten (Savolainen, 1982). Werknemers met chronische blootstelling aan oplosmiddelen lopen aanzienlijk meer kans in het ziekenhuis opgenomen te worden met organisch hersenletsel dan voor andere psychiatrische diagnoses, vooral wanneer er ook sprake is van zwaar alcoholgebruik (Cherry, Labreche, & McDonald, 1992). Neurologische en neuropsychologische effecten zijn voor veel oplosmiddelen gedocumenteerd en kunnen los van, of in combinatie met, acute effecten optreden.

Fysiologisch

De bruto klinische tekenen van aantasting van het CNS zijn meestal "gering, als ze er al zijn" (Seppalainen, Husman, & Martenson, 1978) en conventionele neurologische tests "zijn vaak te onnauwkeurig en niet uitdagend" (Bleecker, 1984). Chronische CNS en PNS tekorten kunnen echter met gevoelige tests gevonden worden. Chronische neurologische effecten zijn onder andere vestibulaire disfunctie (Arlien-Søberg, Zilstorff, Grandjean, & Pedersen, 1981) en cerebrale atrofie (Seppalainen, Lindstrom, & Martelin, 1980; Arlien-Søberg, Bruhn, Gyldensted, & Melgaard, 1979). Juntunen, Hupli, Hernberg, en Luisto (1980) onderzochten 37 patiënten met vermoedelijke chronische oplosmiddelenvergiftiging. Pneumo-encefalografie (PEG) suggereerde patronen van "lichte asymmetrische centrale atrofie en/of gelokaliseerde corticale atrofie" bij 62% van de patiënten. ENMG

resultaten suggereerden perifere neuropathie bij 23 van de 28 onderzochte patiënten.

EEG afwijkingen worden vaak in verband gebracht met chronische blootstelling aan oplosmiddelen (Seppäläinen & Antti-Poika, 1983). Fysiologische veranderingen zijn gecorreleerd met de ontwikkeling van een psycho-organisch syndroom. Seppäläinen (1985) bekeek EEG veranderingen bij aan chronische oplosmiddelen blootgestelde werknemers en vond abnormale EEG's bij 17 tot 67% van de patiënten.

TABEL 4.2. Percentages van arbeiders met Abnormale EEG's

	Percentage met abnormaal EEG	Referentie
72 schilders	17%	Seppäläinen and Lindstrom (1982)
102 autospuitsers	31%	Seppäläinen (1978)
233 arbeiders	40–72%	Seppäläinen (1973)
107 met oplosmiddel vergiftigde patiënten	65%	Seppäläinen <i>et al.</i> (1980)
87 met oplosmiddel vergiftigde patiënten	67%	Seppäläinen and Antti-Poika (1983)

"Herdruckt, met toestemming van de uitgever, uit Seppäläinen A. M. (1985). Neurofysiologische aspecten van de toxiciteit van organische oplosmiddelen. Scandinavisch Tijdschrift voor Werkomgeving en Gezondheid, J I (Suppl. I), 61-64.

Ze suggereert dat EEG resultaten wijzen op een acuut verlies van neuronen of neuronale functies, zoals aangegeven door verhoogde laagfrequente onregelmatige of ritmische theta of delta activiteit. Dit verschijnsel wordt het gemakkelijkst waargenomen bij patiënten die acuut aan oplosmiddelen blootgesteld zijn, terwijl zich langzaam ontwikkelende toenames in slowwave activiteit worden opgemerkt bij chronische blootstelling aan oplosmiddelen (Seppäläinen, 1985).

Significante verminderingen in cerebrale doorbloeding zijn waargenomen bij schilders die gemiddeld 22 jaar aan oplosmiddelen blootgesteld waren (Arlie-Søberg, Henriksen,

Gade, Gyldensted, & Paulson, 1982), terwijl Risberg en Hagstadius (1983) kleine maar significant verlaagde regionale cerebrale doorbloeding waarnamen bij arbeiders die gemiddeld 18 jaar chronisch aan oplosmiddelenmengsels blootgesteld waren. [179] De laatste studie vertoonde grotere verschillen in de bilaterale frontotemporale en linker pariëtale gebieden. Grotere verschillen werden ook gevonden bij de personen met de hoogste blootstelling. Omdat alcoholgebruik en andere demografische variabelen bij patiënten en controles gelijk waren, speculeren de auteurs dat chronische blootstelling aan oplosmiddelen vroegtijdige veroudering van de hersenen kan veroorzaken door een proces dat lijkt op dat van chronisch alcoholisme.

Polyneuropathie wordt ook vaak in verband gebracht met langdurige blootstelling aan oplosmiddelen (Seppäläinen, 1982b; Husman & Karli, 1980). Verlies van vibratiezin en verminderde gevoeligheid voor pijn en lichte aanraking zijn gerapporteerd (Husman & Karli, 1980), evenals verlaagde sensorische en motorische zenuwgeleidingssnelheden en abnormale EMG's (Seppäläinen, 1982b). Afwijkingen en symptomen van het autonome zenuwstelsel zijn ook gevonden bij een groep patiënten die chronisch aan oplosmiddelen waren blootgesteld en bij wie later werd vastgesteld dat ze kenmerken vertoonden van intoxicatie met organische oplosmiddelen (Matikainen & Juntunen, 1985; Ng, Ong, Lam, & Jones, 1990; Steinhauer, persoonlijke mededeling, 1993). Somatosensorische evoked potentials bij aan oplosmiddelen blootgestelde werkers vertoonden een lichte afname van de perifere geleidingssnelheid en een toename van de centrale

geleidingstijd; een effect dat versterkt werd door gelijktijdig alcoholisme (Massioui et al., 1990).

Aan oplosmiddelen blootgestelde werkers hadden ook geringe stoornissen in de modulatie van aandachtsmiddelen in N1, N2, en P3 componenten (Massioui et al., 1990). Patiënten met gediagnosticeerde chronische (Type 2B) oplosmiddelencefalopathie vertoonden verhoogde concentraties van eiwit, albumine, en IgG en verlaagde concentraties van fosfo-ethanolamine, taurine, homocarnosine, ethanolamine, a-aminoboterzuur, en leucine vergeleken met controles (Moen et al., 1990). Het eiwit- en albuminegehalte kan in verband gebracht worden met ofwel eiwitlekage door de bloed-hersenbarrière, ofwel een verminderde afvoer van liquor. De betekenis van aminozuurveranderingen is op dit moment onbekend, hoewel een verlaagde CSF taurine concentratie gezien is bij patiënten met familiale depressie en parkinsonisme (Moen et al., 1990).

Psychiatrisch / Emotioneel

Psychiatrische symptomen van blootstelling aan organische oplosmiddelen kunnen variëren van lichte depressie of prikkelbaarheid tot een organische psychose. Hoewel emotionele stoornissen ten gevolge van blootstelling aan oplosmiddelen verondersteld worden voor te komen en gecodeerd worden in het internationale diagnostische schema voor blootstellingseffecten (Type 2A), is er minder systematisch onderzoek op dit gebied gedaan. Acute en chronische effecten werden onderzocht door Morrow, Kamis, en Hodgson (1993) bij 30 mannen en vrouwen die relatief jong waren

(gemiddelde leeftijd 38.6) en relatief goed opgeleid (gemiddelde opleiding 13.2 jaar). De omvang van de psychiatrische symptomatologie van deze groep was twee tot drie keer zo groot als die van de controles op de SCL-90-R Global Severity Index, en de Beck Depression Inventory. Blootgestelde proefpersonen ervoeren beduidend meer somatische distress, concentratiemoeilijkheden, depressie, angst, en interpersoonlijke vervreemding, vergeleken met controles. [180] Het effect is intercultureel robuust, met soortgelijke bevindingen gemeld bij Chinese oplosmiddelenwerkers (Ng *et al.*, 1990).

Neuropsychologisch

Men is het er algemeen over eens dat kortdurende omstandigheden van zeer hoge blootstelling kunnen leiden tot oplosmiddelvergiftiging met langdurige neuropsychologische stoornissen, vooral als de niveaus hoog genoeg zijn om bewusteloosheid te veroorzaken. Houck, Nebel, en Milham (1992) leveren het bewijs dat blijvende effecten op het CNS ook veroorzaakt kunnen worden door hoge niveaus van wat je zou kunnen noemen "tussentijdse" blootstelling. Werknemers maakten een slecht geventileerde kelder schoon met mengsels van ofwel gealkyleerde benzenen/monoëthanolamineschuim, ofwel 1,1,1-trichloorethaan en perchloorethyleen spray. Vijf van de zevenentwintig arbeiders meldden geheugenklachten nadat ze van 3 tot 58 dagen op het project tewerkgesteld waren geweest. Neuropsychologische tests werden bij twee van de vijf als "ernstig abnormaal" beschreven; beide arbeiders konden hun vorige werk niet meer hervatten, en één kon niet meer zelfstandig wonen.

We hebben een soortgelijk geval gezien, een op de universiteit opgeleide kunstenares zonder voorafgaande neurologische ziekte, die onduidelijke spraak, ataxie van het lopen, cerebellaire en neuropsychologische stoornissen kreeg na een zomer in een ongeventileerd kelderatelier geschilderd en kunstmaterialen schoongemaakt te hebben. Hoewel er geen hoeveelheden oplosmiddelen beschikbaar waren, meldde de kunstenaar dat er aanzienlijke hoeveelheden oplosmiddelen in de lucht zaten, en door morsen in een tapijt waren opgenomen. Een toxicologisch consulent was het ermee eens dat deze factoren zeer hoge gehalten aan oplosmiddelen in de omgeving zouden hebben veroorzaakt.

Casus A: Chronische blootstelling aan oplosmiddelen zonder bewusteloosheid bij een kunstenaar

Reden voor doorverwijzing. De patiënte werd voor evaluatie doorverwezen nadat ze neurologische stoornissen meldde die samenvielen met zware blootstelling aan oplosmiddelen tijdens haar werk in haar kunstatelier thuis.

Afgenomen testen

Halstead-Reitan Neuropsychologische Batterij Subtests

Vinger Tik Test

Trail-Making Tests: A&B

Computer Categorieën Test

Vingertop Nummer Schrijf Test

Gripkracht Test (Dynamometer)

Wechsler Geheugenschaal (Russell Herziening)

Logisch geheugen - direct en 3D-minuten vertraagd oproepen

Figuraal geheugen - direct en 3D-minuten vertraagd oproepen
WAIS-R subtests: Cijfersymbool, Blokontwerp
Gordon Diagnostic System Model III (GDS)
Waakzaamheidstest voor volwassenen
Afleidbaarheidstest voor volwassenen [181]

Andere Tests

Kaufman Korte Intelligentietest (K-BIT)
Wisconsin Card Sorting Test (WCST)
MLAE Gecontroleerde Mondelinge Woordassociatie Test (COWAT)
Herkenningsgeheugentest (RMT)
Gegroefde Knijperplank Test
Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 (MMPI-2) IDS Neuropsychologische voorgeschiedenis volwassenen

Klinisch Interview

Medische voorgeschiedenis. De patiënte is een kunstenares die olieverf gebruikt als haar voornaamste media. De patiënte meldt dat ze sinds 1988 aan oplosmiddelen is blootgesteld. De blootstelling begon twee dagen per week op haar kunstacademie, en een dag per week in haar thuisatelier. De patiënte verklaart dat de ventilatie op beide plaatsen slecht was. Op haar kunstschool had ze dagelijks hoofdpijn en merkte op dat "de plaats bedekt was met verf en je wist dat je terpentijn, terpenoïde en mineraaloliën inademde". Op haar kunstacademie vond al het schilderen plaats in een grote (15 X 15 meter) kamer met hoog plafond, zonder ramen en zonder frisse lucht. De patiënte verklaart dat ze van 9 uur 's morgens tot 4 uur 's middags in de kamer bleef, met uit-

zondering van de lunch. Tijdens het schilderen droeg ze een laboratoriumjas en latex handschoenen. Aan het eind van de dag trok ze echter haar handschoenen uit en maakte haar penselen schoon in terpentijn of terpentijn, en maakte ook met de hand de borstelharen schoon, zonder handschoenen. De patiënte heeft ook een atelier in de kelder van haar huis, waar ze een dag per week schilderde terwijl ze naar de kunstacademie ging, en nu schildert ze er vier dagen per week. De kamer wordt beschreven als 3,5 x 3.5 meter met volwaardige ramen die permanent gesloten bleven om de blootstelling aan allergenen te beperken.

De patiënte meldt dat haar symptomen bijzonder ernstig werden tijdens een zomer toen de ventilatie en de airconditioning werden uitgeschakeld wegens onverwacht koel weer. Van ongeveer mei tot en met augustus rapporteert de patiënte dat ze zonder ventilatie in het atelier werkte en dat er minstens één nat schilderij tegelijk in de kamer lag te drogen.

Het was in deze periode dat de patiënte andere symptomen begon op te merken, nl. "Ik werd heel erg sloom. Ik begon een erg versuft gevoel in mijn hoofd te krijgen, ik dacht dat ik last van mijn sinussen had. Ik begon erg lethargisch te worden, alsof ik versuft was. Ik ben geen laid-back persoon of traag bewegend. Ik belde een psychiater, en vroeg 'denk je dat dit psychologisch is?'" Volgens de patiënte geloofde de psychiater niet dat haar symptomen psychologisch van oorsprong waren.

Andere symptomen die ze in deze periode ervoer waren

"een heel dof gevoel" in haar hoofd en benauwdheid op de borst, waarbij ze de indruk had dat ze moeite had voldoende zuurstof binnen te krijgen. Bovendien merkte de patiënte dat ze vaak strompelde, struikelde en op een zij viel, een probleem dat tot op de dag van vandaag voortduurt. Ze begon kracht te verliezen in haar ledematen, en had vooral krachtverlies in haar rechterhand en rechterenkel. In september of oktober, toen de patiënte haar huisarts bezocht, meldde ze dat ze liep "alsof ik 80 jaar oud was en had last van trage en onduidelijke spraak". Haar internist stelde voorzichtig de diagnose [182] "sinusproblemen" en schreef medicijnen voor, die volgens de patiënte "ongeveer 50%" van haar symptomen verlichtten.

Een bezoek aan een KNO-arts diezelfde maand sloot binnenoorproblemen uit en vond geen gehoorverlies. De patiënte ging een week op vakantie en maakte een afspraak met een neuroloog, die haar meedeelde dat "er iets niet in orde was" en dat het probleem consistent was met neurotoxische blootstelling. Ze werd daarna zo zwak dat ze haar bed niet meer uit kon. Tot dit gebeurde had de patiënte tot 1 september in haar atelier geschilderd, en ze meldde dat "overal oplosmiddelen in zaten," ook in de tapijten, en dat "alles met oplosmiddelen werd afgeveegd, ook grote plastic platen onder de bureaus."

In januari onderging de patiënte een MRI, waarvan gemeld werd dat die normaal was. Ze meldt echter dat in diezelfde tijd haar spieren zo zwak werden dat ze moeite had boodschappen te dragen, en dat haar coördinatie zo gestoord was

dat ze met haar linker hand een pen in haar rechter hand moest leggen, en haar tenen niet meer vrijwillig kon bewegen. Ze ontwikkelde ook stress incontinentie, een probleem dat ze nooit eerder had gehad. De patiënte merkte op dat een bezoekende vriendin tegen haar zei dat ze dacht dat de patiënte "een neurologische ziekte" had.

Momenteel zijn sommige van de symptomen van de patiënte verbeterd. Hoewel ze zich beter in staat voelt te coördineren en zich aan te kleden, blijft ze zich "beverig, traag en zwak" voelen.

De patiënte ontkende een persoonlijke of familiegeschiedenis van multiple sclerose, de ziekte van Parkinson, of een andere degeneratieve neurologische ziekte. Recente tests op bloedlood, cadmium, plasma cholinesterase, en rode cel cholinesterase waren negatief. De bloeddruk is naar verluidt normaal tot laag. Er is geen voorgeschiedenis van hoofd- wonden, toevallen, bewusteloosheid, of artritis. Ze is een niet-roker en drinkt geen alcohol. Er is geen voorgeschiedenis van alcoholmisbruik. De vorige medische voorgeschiedenis is positief voor een hysterectomie en aambeienoperaties. De patiënte drinkt twee koppen cafeïnevrije koffie per dag en eet twee stukken chocolade. Ze ontkent episoden van ernstige depressie, belangrijk gewichtsverlies, of verlies van eetlust. Ze heeft geen noemenswaardige psychiatrische voorgeschiedenis, hoewel ze tweemaal hulpverleners consulteerde voor probleemgerichte therapie, eenmaal in de loop van een relatie en eenmaal om haar communicatie- en opvoedingsstijl met haar kind te verbeteren.

De huidige medicijnen omvatten Premarin, Entex, Per-Cola-ce, en topische Cleocin en Sulfacet.

De patiënte gaf toe aan een andere bron van mogelijke neurotoxische blootstelling door langwerkend Dursban®, een chloorpyrifos insecticide dat volgens haar om de maand op haar huis werd aangebracht.

Sociale geschiedenis. De patiënte is getrouwd en heeft een kind uit haar huidige huwelijk en twee volwassen zonen uit een vorig huwelijk. Ze geeft toe dat ze een aantal huidige en vroegere psychologische stressoren heeft, maar geen daarvan lijkt verband te houden met haar symptomen, noch is er een eerdere episode geweest van lichamelijke symptoomproductie onder stress. Eerdere stressoren zijn interpersoonlijke moeilijkheden met een volwassen zoon en een recent conflict met verschillende van haar familieleden.

Opleidingsgeschiedenis. De patiënte verklaart dat ze goede cijfers haalde op de middelbare school en dat ze een National Honor Society awarde was. De schoolcijfers waren naar verluidt "goed", in de beste 10% van een klas van 600. [183] Het beste vak van de patiënte was wiskunde, waarvoor ze A's kreeg. Spelling was een relatief probleem.

Gedragsobservaties en mentale toestand. De patiënte is een slanke, goed geklede vrouw. De patiënte was georiënteerd op tijd, plaats, persoon en situatie. De gedachteninhoud was coherent zonder aanwijzingen van omstandigheid, tangenti-

aliteit, of psychotisch proces. Er waren geen aanwijzingen voor waanvoorstellingen of paranoïde gedrag. Spraak was normaal in volume, tempo en houtsoort zonder aanwijzingen voor afasie of dysarthrie. De motivatie was goed gedurende het hele interview en de tests.

TABEL 4.3. Resultaten van neuropsychologische tests

Test	Score	Beoordeling
Categorie test (fouten)	71	Heaton T=42
Sporen A (seconden)	100	Heaton T=17
Sporen B (seconden)	132	Heaton T=32
Vingertikken DH	22.8	Heaton T=23
Vingertikken NDH	29.8	Heaton T=35
Gegroefde Knijperplank DH	140"	Heaton T=17
NDH	123"	Heaton T=21
Vingertop # Schrijven	DH=6 fouten NDH=4 fouten	
Dynamometer	DH=16 kg NDH=15 kg	
WAIS-R Blokontwerp	SS=8	Heaton T=48
WAIS-R Cijfersymbool	SS=6	Heaton T=39
WCST		
Proeven	128	
Juist	86	
Perseveratieve antwoorden	22	Heaton T=45
Niet-perseveratieve fouten	22	
Perseveratieve fouten	20	
Categorieën	4	
Leren leren	-3.35	
K-BIT	V=94/M=105	Comp IQ est.=99
COWAT	35 woorden	(average)
Recog. Geheugentest	Woorden 49/50 Gezichten 44/50	SS=14 SS=09
Gordon Dx Systeem III	Waakzaamheid =28/30	Distractibility 22/30
Stroop	Woorden Kleuren Gekleurde woorden	T36 T47 T41
Russell WMS	Logisch onmiddellijk Logisch vertraagd Figuuraal onmiddellijk Figuurlijk vertraagd	Russell 1.5 (goed) Russell 2.0 (mild) Russell 1.0 (goed) Russell 1.0 (goed)
MMPI-2	F=T48, K=T70	Geen klinische scores>

De patiënt leek tijdens de hele evaluatie haar best te doen,

zonder aanwijzingen van overdrijving of minimalisering van symptomen of testprestaties.

Intellectueel, taal en algemeen cognitief functioneren. Het huidige IQ van de patiënt werd geschat op het gemiddelde bereik, gebaseerd op een test van expressieve [184] woordenschat, woordidentificatie, en interpretatie van non-verbale analogieën. De huidige testresultaten lijken de vroegere middelbare school- en universiteitscijfers van de patiënt te onderschatten. Er waren geen aanwijzingen voor afasie,¹⁰ alexie¹¹, of agrafie¹² tijdens het testen of tijdens de klinische observatie.

De patiënt zat op de grens van lichte stoornis op een test van volgehouden inductieve probleemoplossing, waarvan gedacht wordt dat het een maat is voor zowel de algemene corticale toon als de prefrontale corticale integriteit (Categorie Test).

Op een test van visueel aftasten, volgordelijkheid, visuomotorische snelheid en aandacht - waarbij ze met een potloodlijn 25 willekeurig verdeelde getallen op een bladzijde achter elkaar moest verbinden - werd de prestatie als matig gestoord beschouwd. De patiënte presteerde licht tot matig bij de complexere versie van dezelfde test, waarbij snel lijnen

10 **Door afasie** krijg je problemen met taal. Zoals moeite met lezen, schrijven, spreken, en begrijpen wat iemand zegt. Dit maakt het lastig om bijvoorbeeld te begrijpen wat ze op tv zeggen, of wat er in de krant staat. Zo kun je regelmatig moeite hebben met het vinden van het juiste woord.

11 **Alexie** – is de medische benaming voor het onvermogen tot (begrijpend) lezen,

12 **Agrafie** – het onvermogen om de gedachten schriftelijk uit te drukken, een verschijnsel dikwijls waargenomen bij ziekten van het centraal zenuwstelsel

getrokken moeten worden tussen opeenvolgende afwisselende cijfers en letters die willekeurig op een bladzijde zijn verdeeld (b.v. A-1-B-2-C-3, enz.). Het snel perceptueel matchen van abstracte lijntekeningen met Arabische cijfers volgens een sjabloon (de subtest op de WAIS-R die het sterkst correleert met algehele hersenbeschadiging of -integriteit) werd uitgevoerd op een niveau dat overeenkomt met lichte stoornis.

De patiënte presteerde in de onderste 1 % van een normatieve populatie op een "continuous performance" test, die visuele identificatie en motorische respons vereiste op vooraf bepaalde reeksen getallen (d.w.z. 1-9) die snel op een computerpaneel werden getoond. Ze was ook ernstig beperkt in het aantal misplaatste antwoorden (opdrachten) die ze op deze taak maakte. De prestaties verbeterden in de moeilijkere variant van deze test, die onmiddellijk volgde op de eenvoudigere versie. Op de subtest Afleidbaarheid, die de visuele aandacht meet onder sterk afleidende omstandigheden, d.w.z. waarbij visuele scanning van cijferreeksen nodig was terwijl afleidende getallen aan weerszijden flitsten (GDS), presteerde de patiënte in het lage gemiddelde bereik voor juiste items waarop gereageerd werd, maar was opnieuw slechter dan 95% van de populatie in haar aantal gekozen onjuiste antwoorden.

Visuele aandacht onder afleiding die eerder verbale dan motorische respons vereiste (Stroop) was laag gemiddeld.

Sensorimotorische functies. De patiënte vertoonde verschillende afwijkingen op neurologische tests aan het bed, waar-

onder bilaterale intentietremor op vinger-naar-neus testen, erger in de rechterhand. De patiënte vertoonde ernstige stoornissen bij pogingen om met haar rechterhand hand-palm-dorsum klappen op haar knie uit te voeren. Ze faalde in een tandem Romberg met haar schoenen uit, waarbij ze vrijwel onmiddellijk naar links viel.

De fijne motoriek op een tiktest was bilateraal matig verbeterd, waarbij de dominante hand slechter was dan de niet-dominante hand. De fijne motorische coördinatie op een pegboard taak was bilateraal ernstig verzwakt, opnieuw met de dominante hand slechter presterend. De greepkracht op een dynamometer was matig verzwakt, met hetzelfde patroon van grotere verzwakking van de dominante hand.

Tactiele gevoeligheid was bilateraal licht gestoord, rechts erger, voor op de vingertoppen getekende getallen. De patiënte was niet in staat correct onderscheid te maken tussen één en twee punten die op 5 mm afstand op haar vingertop werden aangeraakt aan de rechterhand, maar voerde de taak correct uit met haar linkerhand. [185]

Geheugen en leren. Het geheugen voor verhalen en abstracte ontwerpen was goed en onopmerkelijk voor zowel onmiddellijke als uitgestelde herinnering. Het herkenning geheugen voor zowel woorden als gezichten was ook goed en vertoonde geen tekenen van opzettelijke overdrijving.

Visuospatiale functies.¹³ Visuospatiale constructievaardighe-

13 Visuospatiële functies – het zien en verwerken van ruimtelijke informatie

den, beoordeeld via het samenstellen van blokontwerppatronen uit een sjabloon, waren gemiddeld en ongemoeid.

Persoonlijkeheidsfunctioneren. Op een objectieve test van het persoonlijkheidsfunctioneren (MMPI-2) vertoonde de patiënt een enigszins defensief profiel dat vaak bij geletterde proefpersonen wordt aangetroffen. Het getoonde profiel komt vaker voor bij vrouwen en oudere personen dan bij mannen en jongere personen. Psychiatrische patiënten met deze code krijgen meestal de diagnose somatoforme stoornis,¹⁴ hoewel het testprofiel niet te onderscheiden is van patiënten met een echte medische ziekte. Ernstige angst en depressie zijn meestal afwezig, evenals duidelijke psychotische symptomen.

Personen met een dergelijk profiel kunnen wrok en vijandigheid tegenover anderen onderdrukken, vooral tegenover hen van wie wordt waargenomen dat ze niet aan hun behoefte aan aandacht voldoen. Meestal zijn ze overbeheerst en uiten ze hun negatieve gevoelens waarschijnlijk direct en passief, maar af en toe verliezen ze hun humeur en uiten ze zich op boze, maar niet gewelddadige, manieren. Zich op een sociaal aanvaardbare manier gedragen is belangrijk, evenals de behoefte om andere mensen ervan te overtuigen dat ze logisch en redelijk zijn, conventioneel en conform in hun houding en waarden.

14 Veel voorkomende klachten die worden gepresenteerd bij deze stoornis zijn: pijn op de borst, chronische vermoeidheid, duizeligheid, hoofdpijn, rugpijn, ademnood of slapeloosheid. Het is moeilijk om de diagnose te stellen, aangezien andere aandoeningen tot vergelijkbare symptomen kunnen leiden.

Samenvatting en Conclusies. Dit is een vrouw met een verscheidenheid aan neurologische en cognitieve klachten van acute oorsprong die in de tijd overeenkomen met het zware gebruik van oplosmiddelen in een ongeventileerd schildersatelier. De huidige neuropsychologische evaluatie toont matige tot ernstige bilaterale stoornissen in fijne motorische snelheid en coördinatie, en tastzin. De meeste indicatoren waren erger in de dominante (rechter) hand. In combinatie met stoornissen op tests die gevoelig zijn voor aandacht en diffuse corticale verwerking, suggereren de resultaten van de patiënt zowel centrale als perifere componenten. Zowel de cerebellaire als de hersenfuncties lijken minstens licht gestoord te zijn, waarbij de cerebellaire functies blijkbaar slechter zijn. Psychologische factoren verklaren de aard en omvang van de huidige neuropsychologische tekorten niet.

Het verband van de neuropsychologische symptomen met de blootstelling aan oplosmiddelen is waarschijnlijk, hoewel de relatieve ernst van de sensomotorische en cerebellaire symptomen ongewoon lijkt voor een relatief korte blootstelling. Als de patiënte echter inderdaad in een volledig ongeventileerd atelier met grote hoeveelheden oplosmiddelen werkte, is het mogelijk dat haar blootstelling gedurende die tijd extreem hoog was. De symptomen van de patiënte lijken het meest op die bij blootstelling aan perchloorethyleen en gemengde oplosmiddelen, en blijkbaar ging het zowel om inhalatie als om direct contact met de huid. Voordat de definitieve diagnose gesteld wordt, moet neurologisch onderzoek naar andere gelijksoortige aandoeningen van het zenuwstelsel onderzocht worden, b.v. multiple sclerose, niet

verwante cerebellaire ziekte. Het is onwaarschijnlijk dat blootstelling aan Dursban® heeft bijgedragen tot de huidige symptomen van de patiënt, want de cholinesterase spiegels waren binnen de normale grenzen. Ook de loodspiegels waren normaal en wezen niet op een belangrijke blootstelling. [186] Gezien de recente geschiedenis van cognitieve en gedragsmatige verbetering die samenviel met verwijdering van de blootstelling aan oplosmiddelen, lijkt het erop dat extreem zware blootstelling aan oplosmiddelen de meest waarschijnlijke verklaring is voor de recent ontwikkelde symptoomconstellatie van de patiënt.

Diagnose (DSM-III-R)

- I. Organische Geestelijke Stoornis Niet Anderszins Gespecificeerd: Solvent Encephalopathie met PNS en CNS betrokkenheid
- II. Geen diagnose op As II

Aanbevelingen

- ➔ Filter studiolucht zodat ventilator continu kan draaien; zet ramen open.
- ➔ Vervang alle studiotapijt door keramische tegels of andere niet poreuze vloerbedekking.
- ➔ Overweeg zenuwgeleidingsonderzoek om de mate van PNS betrokkenheid vast te stellen.
- ➔ Vermijd verdere blootstelling aan oplosmiddelen en schakel over op verf- en schoonmaakmiddelen die geen oplosmiddelen bevatten.

Chronische blootstelling op lange termijn

Omdat industriële schilders of verffabrikanten meer kans

hebben op chronische blootstelling aan oplosmiddelenmengsels dan de meeste andere beroepsgroepen, hebben veel recente neuropsychologische studies werknemers in deze beroepen als proefpersoon gebruikt. De meeste van deze studies hebben neuropsychologische achteruitgang gevonden die verband lijkt te houden met chronische blootstelling aan oplosmiddelen. Zo onderzocht een recente Zuid-Afrikaanse studie arbeiders van een verffabriek met meer dan 5 jaar blootstelling aan oplosmiddelen. Nadat leeftijd, opleiding en alcoholgebruik in het regressiemodel gedwongen waren, voorspelde de gemiddelde levenslange blootstelling aan oplosmiddelen significant de prestaties op vier NES-2 tests: continue prestatie latentietijd, schakel aandacht latentietijd, gemiddelde reactietijd, en patroongeheugen.

Schilders die gemiddeld 6,7 jaar blootgesteld waren aan ongeveer "enkele honderden". delen per miljoen koolwaterstof oplosmiddelen vertoonden tekorten in visuospatiale functies en psychomotorische coördinatie (Hane et al., 1977).

Lee en Lee (1993) onderzochten een groep werknemers met hoge en lage blootstelling aan oplosmiddelen, die gemiddeld 7,8 jaar gewerkt hadden, en vergeleken hen met niet-blootgestelde controles. Werknemers met oplosmiddelen presteerden significant slechter dan de controlegroep op de Benton Visual Retention (BVR) Test, Digit Symbol, en de Santa Ana Dexterity Test (linkerhand), maar wanneer leeftijd, alcoholgebruik, en roken in het model werden opgenomen, bleef alleen de BVR significant, terwijl Digit Symbol marginaal significant werd.

Lindstrom (1980) onderzocht een populatie van schilders, stomerijen, ontvetters en anderen die gemiddeld 9,1 jaar blootgesteld waren, en speciaal doorverwezen waren wegens eerder gediagnosticeerde beroepsziekte. Vergeleken met controles presteerden de proefpersonen beduidend slechter op Digit Span, Digit Symbol, Block Design, en verschillende visuoconstructieve taken, een patroon dat door de auteur gekarakteriseerd wordt als verlaagde visuomotorische prestaties en verminderde vrijheid van afleidbaarheid (Lindstrom, 1980).

[187] Eskelinen, Luisto, Tenkanen, en Mattei (1986) onderzochten een groep van 21 personen die al in verschillende stadia van een organisch solvent syndroom gediagnosticeerd waren. Op één na waren al deze patiënten blootgesteld aan mengsels van oplosmiddelen. Bij de laatste patiënt was het oplosmiddel met monoblootstelling styreen. Tot de vergelijkingsgroepen behoorden 16 patiënten met vertebrobasillaire insufficiëntie, 16 patiënten met diverse cerebrale traumata, en 15 patiënten met spanningshoofdpijn. Geen van de vergelijkingsgroepen had een geschiedenis van blootstelling aan oplosmiddelen.

De groepen kregen een neuropsychologische batterij – onderzoeken – , ontwikkeld in het Instituut voor Beroepsgezondheid in Helsinki, die bestond uit verschillende items van de Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), de Wechsler Memory Scale (WMS), tests van fijne motorische snelheid en coördinatie, en verschillende ruimtelijk-constructieve taken

(de Mira Test en de Symmetrie Tekens Taak). Er werd ook een symptoomvragenlijst bijgevoegd.

De resultaten van de studie suggereren dat werknemers met chronische blootstelling aan oplosmiddelen een specifiek patroon van neuropsychologische stoornissen vertonen dat verschilt van patiënten met andere vormen van PNS of CNS stoornissen, en ook van spanningshoofdpijn-controles van wie verwacht zou kunnen worden dat ze soortgelijke emotionele symptomen vertonen. Een door de auteurs uitgevoerde discriminante analyse suggereerde dat de beste combinatie van tests om solvabele patiënten van andere groepen te onderscheiden bestond uit Gelijkenissen, Snelheid van blok-ontwerp en aantal mislukkingen, Digit-span-voorwaarts, en de Visueel Geheugen subtest van de WMS. Vijf van de negen Subjectieve symptoomschalen werden in het model opgenomen voor het beste vermogen. Deze omvatten "geheugenmoeilijkheden, vermoeidheid, slaapstoornissen, neurovegetatieve symptomen, en hoofdpijn" (Eskelinen *et al.*, 1986, p. 249). De studie suggereert dat patiënten met chronische blootstelling aan oplosmiddelen een uniek diagnostisch profiel kunnen hebben, en dat hun stoornissen in intellectuele vermogens en geheugen, eerder dan ruimtelijke of sensorimotorische stoornissen, hen onderscheiden van andere neurologische patiënten. Maar omdat motorische taken gestoord waren ten opzichte van de enige niet-neurologische groep (hoofdpijnpatiënten), kan van aan oplosmiddelen blootgestelde patiënten toch gezegd worden dat ze in deze functies gestoord zijn ten opzichte van normalen.

De studie kan bekritiseerd worden wegens het gebruik van kleine aantallen patiënten, het gebruik van solventpatiënten met een iets lager premorbid opleidingsniveau, en wegens het ontbreken van een gematchte controlegroep van normalen zonder medische of psychologische symptomen. Het is daarom waarschijnlijk dat toekomstige replicatiestudies andere discriminerende patronen kunnen waarnemen dan die hier gevonden worden. Niettemin, omdat de door de auteurs gevonden resultaten consistent zijn met bekende oplosmiddeleffecten, is het ook mogelijk dat de hier getoonde neuropsychologische basisstoornissen echt zijn en geen artefacten van de studieopzet.

Een gemengde groep van Chinese spuiters, drukkers en arbeiders in de verfproductie die gemiddeld 9,4 jaar aan oplosmiddelen blootgesteld waren, werd onderzocht door Ng *et al.* (1990). Significante verschillen tussen arbeiders en leeftijds- en alcoholgeëvenaarde controles toonden aan dat arbeiders beduidend slechter presteerden op de WAIS-R Digit Symbol Test, een test van keuze-reactietijd, Digit Span, en WMS Associate learning. WAIS-R Blokontwerp en Logisch Geheugen scores waren marginaal significant ($p < 0.09$). De proefpersonen hadden echter een jaar minder opleiding dan de controles, dus het is onduidelijk hoeveel opleidingsverschillen de scores beïnvloeden.

[188] Kishi, Harabuchi, Katakura, Ikeda, en Miyake (1993) onderzochten 81 schilders van het Japanse spoorwegnet en twee andere schilderswinkels, waar de gemiddelde duur van de blootstelling aan oplosmiddelen 14,2 jaar was (tussen 1-

43 jaar). De helft van de arbeiders was meer dan 5 uur per dag en meer dan 21 dagen per maand blootgesteld. De meerderheid werd blootgesteld aan toluen, maar meer dan 25% werd ook blootgesteld aan xyleen, terpentine, methanol, lak, of benzine. Twintig van de arbeiders (gemiddelde leeftijd 39,5) werden neuropsychologisch onderzocht. Meervoudige regressie analyse die controleerde voor leeftijd, opleiding en alcohol inname, vond een significant verband tussen blootstellingsduur en slechte prestaties in Block Design en Digit Span tests. Wanneer de testcores echter ook nog tegen de woordenschat werden afgezet, verdwenen alle andere associaties, behalve voor Santa Ana en een hoge verwardheidsscore op het Profiel van Stemningsstoornissen.

Een andere studie gebruikte alleen een vragenlijst om auto-sputters te ondervragen die gemiddeld 14,8 jaar blootgesteld waren geweest, langer dan eerder beschreven patiënten. De arbeiders beschreven zichzelf als overmatig vermoeid na het werk, en hadden moeite met concentratie en geheugen. Ze hadden ook beduidend meer last van jeuk, en gaven toe dat ze tijdens het werk prenarcotische acute symptomen hadden, waaronder misselijkheid, braken, zich dronken voelen, en verstrooid zijn (Husman, 1980).

Orbaek *et al.* (1985) onderzochten arbeiders in een fabriek voor verfproductie die gedurende een nog langere periode aan oplosmiddelen blootgesteld waren - gemiddeld 18 jaar. Vergeleken met op leeftijd en opleiding afgestemde controles vertoonden de werknemers met oplosmiddelen een significante daling van 4% in cerebrale bloedstroom en EEG ver-

anderingen. Neuropsychologische tests die volgehouden aandacht en concentratie maten waren gestoord in de subgroep met de grootste blootstelling aan oplosmiddelen. Aan oplosmiddelen blootgestelde werknemers gaven ook toe significant meer neurologische en neuropsychologische symptomen te hebben op een 60-item beoordelingsschaal, waaronder innerlijke spanning, vijandige gevoelens, en problemen met het kortetermijngeheugen.

Ekberg, Barregard, Hagberg, en Sallsten (1986) onderzochten de algemene gezondheid en neuropsychologische prestaties van aan oplosmiddelen blootgestelde vloerenleggers met leeftijdsgenoten die lange (> 20 jaar) of korte (5-10 jaar) relevante werkervaring hadden. Vloerleggers leden aan depressieve ziekte en kregen significant vaker antidepressieve medicatie dan timmerlieden. De auteurs noteerden ook kleine maar significante associaties tussen neuropsychologische prestaties op verschillende tests, en blootstelling aan contactlijmen of lijmen op basis van alcohol, nadat voor leeftijdseffecten gecontroleerd was. Jammer genoeg was er geen informatie over het relatieve opleidingsniveau tussen de groepen. Men kan ook aanvoeren dat 5-10 jaar blootstelling aan relevante stoffen geen geschikte controle is, omdat tegen die tijd subklinische effecten van oplosmiddelen kunnen zijn begonnen op te treden.

Schilders die gemiddeld 22 jaar aan terpentijn mengsels blootgesteld waren, werden vergeleken met gematchte controles in de bouw en vertoonden significant lagere prestaties in reactietijd, blokontwerp, cijfersymbool, figuraal geheugen.

gen (Wechsler Memory Scale), en visuo-constructieve tests (Lindstrom & Wickstrom, 1983). [189] Arlien-Søberg e.a. (1979) onderzochten een groep schilders met een gemiddelde blootstelling van 27 jaar die selectief voor evaluatie waren doorverwezen (zoals Lindstrom, 1980), wegens vermoedelijke intoxicatie met organische oplosmiddelen of dementie. Ze stelden vast dat 39 van de 50 patiënten neuropsychologische stoornissen vertoonden, na uitsluiting van alternatieve etiologieën. CT of pneumoencefalogram (PEG) toonden cerebrale atrofie in 31 van deze gevallen, met sterk verbrede sulci in 38 van de 50. Tekortkomingen van vele neuropsychologische functies werden bij deze personen gevonden, o.a. Visueel Geheugen, Digit Span, Gekoppeld Associëren leren, en Zinherhaling.

Verschillende studies suggereren dat hoogtechnologische werkers niet immuun zijn voor neurotoxische blootstellings-effecten. Eén zo'n studie onderzocht arbeiders in een fabriek voor de productie van videobanden die blootgesteld waren aan gemengde oplosmiddelen, waaronder MEK, cyclohexanon, tetrahydrofuraan, en toluen (Chia, Ong, Phoon, Tan, & Jeyaratnam, 1993). Werknemers werden na een weekend getest om acute effecten te beperken en de gemiddelde blootsteldingsduur was slechts 40,2 maanden. Controles werden gematcht op leeftijd en opleiding, maar het IQ niveau werd niet beoordeeld. Werknemers hadden een significant hogere prevalentie van hoofdpijn, neus- en oogirritatie dan de controles. Blootgestelde arbeiders deden het ook beduidend slechter dan de controlegroep op een complexe coördinatietask (Santa Ana-Both Hands), Digit Span, en de Fi-

gural Memory kaarten van de Wechsler Memory Scale.

Werknemers in de micro-elektronica industrie kunnen ook risico lopen op een gemengd oplosmiddel-gerelateerde neuropsychologische achterstand. Bowler *et al.* (1991) onderzochten 67 arbeiders die vroeger in de elektronica-assemblage werkzaam waren geweest en blootgesteld waren geweest aan allerlei oplosmiddelen, waaronder chloorfluorkoolwaterstoffen, trichloorethaan, trichloorethyleen, en xyleen, en vergeleken hen met een gematchte controlegroep die niet in de elektronica-industrie gewerkt had. De blootstelling had gemiddeld 6,7 jaar geduurd. Beide groepen kregen een door de auteurs samengestelde flexibele batterij (CNS-R), die de Wechsler Memory Scale-Revised, subtests van de WAIS-R, Trails, een annuleringstaak ("Cancellation H"), Stroop, en verschillende motorische taken bevatte. Bonferroni ex gecorrigeerde t-toetsen toonden significant lagere prestaties van de vroegere werkers op WMS-R indexen, Trails, annulering, Digit Symbol, Stroop, en tests van motorische snelheid en kracht. Helaas ontsieren verschillende methodologische problemen de interpretatie van de studie, vooral het niet corrigeren voor significante vocabulaire verschillen ten gunste van de controles, en het feit dat het experimentele cohort met succes een rechtszaak over arbeiderscompensatie had afgesloten. Bovendien suggereert het gebruik van arbeiders die eerder door een bedrijfsgeneeskundige kliniek waren geëvalueerd op mogelijke werkgerelateerde ziekten, de mogelijkheid van een zieke-werknemers-effect, d.w.z. dat het onderzochte cohort bijzonder kwetsbaar kan zijn geweest voor neurotoxische insult. Niet-

temin verdient de ogenschijnlijke uniformiteit van de resultaten van Bowler *et al.* een follow-up met een populatie van nu werkende, niet procederende, werknemers in de micro-elektronica en beter gematchte controles.

Meer subtiële neuropsychologische stoornissen werden opgemerkt bij oplosmiddel-arbeiders in verschillende studies van Mergler en haar collega's (b.v., Mergler e.a., 1990, 1991). [190] In de studie van 1991, bijvoorbeeld, gebruikten de auteurs een test van gedesatureerde kleurwaarneming (Lanthony D-15) op micro-elektronica werkers die blootgesteld waren aan een verscheidenheid van oplosmiddelen en alcoholen en vonden dat 18 van 23 werkers een tekort aan kleurwaarneming (dyschromatopsie) vertoonden, een patroon dat niet werd gevonden bij gematchte controles. Dyschromatopsie wordt echter niet gevonden als de blootstelling aan oplosmiddelen onder de westerse grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling blijft (Nakatsuka *et al.*, 1992).

De voorgaande studies, die weliswaar verschillende procedures voor patiëntselectie en neuropsychologische evaluatie gebruikten, lijken samen toch te wijzen op een syndroom van stoornissen die verband houden met de blootstelling aan oplosmiddelen. Critici hebben er echter tegen ingebracht dat de Scandinavische literatuur om verschillende sociaal-culturele redenen niet reproduceerbaar is in de V.S. en Europa. Zo zien verscheidene Scandinavische landen oplosmiddel-syndromen als de facto gronden voor invaliditeitspensioenen, terwijl procedures om oplosmiddel-schade te bewijzen

de werknemer bevoordelen. In Denemarken bijvoorbeeld moet de staat bewijzen dat een arbeider niet aan oplosmiddelenvergiftiging lijdt, wil een invaliditeitsaanvraag afgewezen worden. Bovendien kunnen wijdverspreide publiciteit over details van oplosmiddelvergiftigingssyndromen, en de moeilijkheid om een syndroom te weerleggen, claims aanmoedigen (A. Gade, persoonlijke mededeling).

Steeds meer studies die het bestaan van psychosyndromen met organische oplosmiddelen ondersteunen komen echter ook buiten Scandinavië beschikbaar. Recent ondersteunend onderzoek in de Verenigde Staten werd gedaan door Linz *et al.* (1986), die aan de Oregon Health Sciences University neuropsychologische resultaten vergeleken bij 15 industriële schilders die veel met oplosmiddelen werkten met 30 controles. De schilders waren gestoord op een verscheidenheid van neuropsychologische maten, waaronder Trails A, Digit Symbol, Seashore Rhythm, en Halstead-Reitan Speech Sounds Perception tests. Tests van geheugen, leren, constructie en abstract redeneren waren ook gestoord ten opzichte van controles. Twaalf van de vijftien schilders hadden HRB waardeverminderingsscores > 0.5 , waarbij de schilders ook significant meer neurologische symptomen op een vragenlijst rapporteerden, waaronder verminderde coördinatie, persoonlijkheidsverandering, en verminderd geheugen. Neurologische evaluatie toonde aan dat 4 van de 15 ververs een milde distale neuropathie hadden, 5 een sensorimotorische perifere neuropathie gemeten door EMG en zenuwgeleidingsonderzoek, en 3 abnormale EEG's hadden.

Een andere Amerikaanse studie onderzocht 74 mannelijke scheepswerfschilders die blootgesteld waren aan oplosmiddelen-verbindingen die gebruikt worden in grondverf, schellak, vernis en email. De voorgeschiedenis omvatte blootstelling in afgesloten ruimten aan "methyilisobutylketon, xyleen, perchloorethyleen, ethyleenglycol en minerale spiritus" (Valciukas, Lilis, Singer, Glickman, & Nicholson, 1985, p. 48). Vergeleken met een controlegroep die zorgvuldig geselecteerd was naar leeftijd, opleiding, ras en geslacht, presteerden de schilders beduidend slechter op de Block Design Test en een embedded figures test waarbij de proefpersonen over elkaar gelegde contourtekeningen van gewone voorwerpen moesten identificeren. Bovendien presteerden schilders die in een vragenlijst toegaven chronische oplos-symptomen te hebben, beduidend slechter dan asymptomatische personen op Block Design, Digit Symbol, en een algemene index van prestatie (Valciukas *et al.*, 1985).

Morrow, Ryan, *et al.* (1990) rapporteerden de neuropsychologische testresultaten van 32 aan oplosmiddelen blootgestelde werknemers die zich over een periode van 3 jaar voor het eerst meldden in de kliniek voor arbeidsgeneeskunde van de Universiteit van Pittsburgh. Trichlooretheen en toluëen waren de meest gemelde oplosmiddelen, hoewel alle arbeiders aan meerdere oplosmiddelen blootgesteld waren geweest. [191] De gemiddelde blootstellingsduur was 9,0 jaar (bereik 1 maand-19 jaar). Bijna alle neuropsychologische maten uit hun POET screeningsbatterij waren significant slechter in de blootgestelde groep vergeleken met leeftijds- en opleidingsgeëvenaarde controles en vier van de vijf cog-

nitieve factoren waren significant meer gestoord in de blootgestelde groep. Tot de gestoorde factoren behoorden: leren en geheugen, visuospatieel, psychomotorische snelheid en handvaardigheid, en aandacht/mentale soepelheid. Een factor met het label Algemene Intelligentie verschilde niet tussen de twee groepen.

Een van de meer recente Amerikaanse studies naar de neuropsychologische effecten van blootstelling aan oplosmiddelen kon goede schattingen geven van de individuele blootstelling aan oplosmiddelen, terwijl gecontroleerd werd voor leeftijd, ras, alcoholgebruik, woordenschat, en roken. Bleecker, Bolla, Agnew, Schwartz, en Ford (1991) onderzochten 187 arbeiders in twee verffabrieken, om mogelijke effecten van gemengde blootstelling aan oplosmiddelen vast te stellen. Geen van de psychiatrische gestructureerde interviews (Zung, Present State Examination) correleerde met de blootstelling, maar neuropsychologische maten en trillingsdrempel correleerden met toenemende blootstelling. De intensiteit van de blootstelling correleerde met cijfer-symboolvervanging, serieel cijfer-leren, een maat voor de reactietijd, spoor-maak-tests, en trillingsgevoeligheid in de teen. Meer florissante "psycho-organische" profielen werden niet gevonden.

Studies van afwijkingen in oploseffecten zijn ook aangetoond in niet-Westerse landen, waar minder van een wisselwerking tussen sociale waarden en symptomen verwacht mag worden. Bijvoorbeeld, Ng *et al.* (1990) vergeleken controles met een groep drukkers en verfwerkers in Hong

Kong, die gemiddeld 9,4 jaar blootgesteld waren aan een gemengde groep oplosmiddelen. Vergeleken met een groep die qua leeftijd en opleiding evenredig was, hadden de aan oplosmiddelen blootgestelde arbeiders significant meer kans te klagen over vermoeidheid, depressie en prikkelbaarheid. Neuropsychologische prestaties op WAIS-R Digit Symbol en een keuze-reactietijd test waren ook beduidend slechter in de blootgestelde groep.

Studies met behulp van computermethoden hebben ook enig succes gehad bij het opsporen van oplosmiddel-gerelateerde neuropsychologische stoornissen. Spurgeon et al. (1992) gebruikten het Neurobehavioral Evaluation System (NES) op twee oplosmiddel-gebruikende populaties: kwastschilders en een gemengde groep aan oplosmiddelen blootgestelde overheidswerknemers. Na controle voor pre morbide begaafdheid, alcoholgebruik, en acute blootstelling aan oplosmiddelen werden significante effecten gevonden op de NES Symbol Digit subtest. Een van de groepen met meer dan 10 jaar blootstelling aan oplosmiddelen presteerde ook slechter op een gepaarde associate leertest, waarbij ze minder woordparen leerden dan de controlegroep, hoewel het kortetermijngeheugen voor geleerde woordparen bij de proefpersonen gelijk was aan dat bij de controlegroep. Morrow, Robin, et al. (1992) gebruikten een computergestuurd continu prestatieparadigma met een groep arbeiders die blootgesteld waren aan een gemengde groep oplosmiddelen. Blootgestelde proefpersonen waren trager en vertoonden verminderde d' over blokken van trials, wat wijst op mogelijke vroegtijdige vermoeidheid of verlies van neurochemische reserves.

De hierboven genoemde studies zijn redelijk consistent in hun toeschrijving van neuropsychologische gevolgen van blootstelling aan oplosmiddelen. Niettemin is er kritiek op de cross-sectionele of niet-gecontroleerde ontwerpen, waarbij de blootstelling bij benadering of onbekend geschat wordt, en ook de premorbide vermogens van de proefpersonen geschat moeten worden, vaak op basis van minimale gegevens. [192] Momenteel worden pogingen ondernomen om studie-ontwerpen te ontwerpen die de bezwaren van transversaal onderzoek uit de weg ruimen. Williamson en Winder (1993) melden een lopend longitudinaal onderzoek bij 200 eerstejaars autospuiter in opleiding en vergelijken die longitudinaal met industriearbeiders die niet blootgesteld worden aan grote hoeveelheden oplosmiddelen. De arbeiders worden beoordeeld op kritisch flikkeren, handvastheid, eenvoudige reactietijd, visuele achtervolging, Sternberg cijfer identificatie, gepaard associates geheugen (onmiddellijk en vertraagd), en een korte neuropsychiatrische vragenlijst.

De beste opzet voor een groepsstudie naar neurotoxische effecten zou zijn dat de proefpersonen en de controles monozygote tweelingen zijn, die alleen verschillen in blootstelling aan oplosmiddelen. Hanninen, Antti-Poiki, Juntunen, en Koskenvuo (1991) vonden precies zo'n ongewone groep proefpersonen, waarbij de experimentele groep blootgesteld was via verschillende schilders- of lijmberoepen gedurende een mediane duur van 13 jaar (bereik 5-30 jaar). Alle proefpersonen kregen een 2 uur flexibele batterij neuropsychologische tests.

Drie van de zeven cognitieve tests werden door de blootgestelde tweelingen beduidend slechter uitgevoerd dan hun niet-blootgestelde broers en zussen, hoewel de mate van stoornis als "gering" werd bestempeld. Bij de klinisch gepresenteerde personen zou het solvent syndroom niet herkend zijn. Er werden stoornissen gevonden op een gemodificeerde WMS geassocieerde leertest (vijf makkelijke, vijf moeilijke), Blokontwerp, en Digit Span. Psychomotorische tests waren inconsistent, waarbij blootgestelde proefpersonen sneller presteerden in de Digit Symbol Test, maar langzamer voor de niet-dominante hand Santa Ana (pegboard). De kleine steekproefgrootte en de over het algemeen lage blootstellingsniveaus verzachtten de bevindingen. Gelijksortige conceptuele vaardigheden op de Similarities test zouden wijzen op algemeen gelijkwaardige verbale manipulatievaardigheden tussen de groepen. Het is te hopen dat de studie van Hanninen et al. (1991) gerepliceerd kan worden in andere tweelinggroepen, mogelijk waar de blootstelling aan oplosmiddelen meer uitgesproken is.

De volgende gevallen worden gepresenteerd als voorbeelden van effecten van chronische blootstelling aan oplosmiddelen. De voorgeschiedenis van de patiënten is veranderd, en gedeelten van het oorspronkelijke verslag zijn weggelaten om hun vertrouwelijkheid te beschermen.

Casus B: Chronische blootstelling aan oplosmiddelen en neuropsychologische stoornissen

Reden voor verwijzing. De patiënt is een blanke man van in de 50 met een geschiedenis van ongeveer 13 jaar blootstelling aan een gemengde groep neurotoxische oplosmiddelen en chemicaliën, waaronder toluen, xyleen, aromatische koolwaterstoffen, butylalcohol, ethyleenglycol, monobutyl-ether, en methyl ethyl keton (MEK). Neuropsychologische tests werden ingesteld om na te gaan of de huidige cognitieve, affectieve en gedragspatronen in verband kunnen worden gebracht met de blootstellingsgeschiedenis van de patiënt. [193]

Afgelegde tests

Vinger Tik Test

Wechsler Geheugenschaal met Russell Modificatie

Trail-Making Tests A&B

WAIS-R subtests:

Blokontwerp

Cijfer Symbool

Stroop Kleur-Woord Test

Luria-Nebraska Neuropsychologische Batterij:

Pathognomonische Schaal

Ruimtelijke Relatietest

Gripkracht Test

Gegroefde Knijperplank Test

Shipley Instituut van Leven Test (SILS)

Harvard School of Public Health Vragenlijst voor Beroepsgezondheid

Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)

Checklist Persoonlijke Problemen

Profiel van Stemningsstaten (POMS)

Kent EGY Schaal D

Categorietest

Klinisch Interview

TABEL 4.4. Neuropsychologische Test Scores bij een Patiënt met Chronische Blootstelling aan Oplosmiddelen

1. Vingertikken: RH gemiddelde: 41.5 (Dom. hand: R) LH gemiddelde: 39.2	Russell 3 Russell 2		
2. Wechsler Geheugenschaal:			
(a) Logisch			
Onmiddellijke herinnering: A: 6,5 B: 4,5 Totaal: 11	Russell 4		
Vertraagd herinneren: A 5,0 B: 1,5 Totaal: 6,5	Russell 4		
(b) Figuurlijk			
Onmiddellijke herinnering: A: 3 B: 3 C: 5 Totaal: 11	Russell 1		
Vertraagde herinnering: A: 0 B: 0 C: 2 Totaal: 2	Russell 4		
3. Trail-Making Test: A: 39 (seconden), B: 97 (seconden)	Russell 2 Russell 2		
4. WAIS-R Digit Symbool Test: Ruwe score: 41	Scaled score 6		
5. Stroop Test:	Age corrected: 8		
Aantal Woorden: 93 + leeftijd corr.: 8 Totaal: 102			
Aantal kleuren: 51 + leeftijd corr.: 4 Totaal: 55	T score 47		
Aantal Gekleurde Woorden: 25 + leeftijd corr.: 5 Totaal: 30	T score 33		
6. Luria-Nebraska Pathognomonic Scale:	T score 35		
Kritisch niveau 66,27			
Aantal fouten: 23			
7. Ruimtelijke Relaties: (Grieks Kruis) Beste: 1 + Slechtste: 2-3	T score 61		
8. Pegboard: (Gegroefd) RH: 81" T 39 LH: 85" T 42	Russell 1		
9. Gripsterkte: RH: (1) 55 (2) 50 LH: (1) 48 (2) 48. (kg) Gemiddelde RH: 52.5 Gemiddelde LH: 48			
10. Shipley IQ schatting = 85			
11. Blokontwerp: Ruwe score: 28 Geschaalde score: 9 (leeftijdscorr.: 11)			
12. Categorietest: Aantal Fouten: 94			
13. Geassocieerd leren: 5;0, 5;0, 6;1			
14. Cijfers vooruit: 8 Cijfers achteruit: 4			
15. Persoonlijkheidstest: MMPI, POMS			
MMPI Scores (T scores, K gecorrigeerd waar nodig):			
L 53	Hy 71	Pt 74	A 49
F 55	Pd 64	Sc 69	R 74
K 68	Mt 49	Ma 45	Es 51
Hs 88	Pa 50	Si 67	MAC 34
D 85			

Opmerking: 0-5 Russell ratings zijn van Russell (1975) en Russell, Neuringer, en Goldstein (1970), waarbij hogere scores wijzen op grotere stoornis.

Achtergrondinformatie. De patiënt is een rechtshandige blanke man die een blootstellingsgeschiedenis rapporteert aan een gemengde groep oplosmiddelen en chemicaliën

over een periode van 13-14 jaar. De patiënt meldt dat hij in die tijd verantwoordelijk was voor het schoonmaken van een spuitcabine met ofwel MEK ofwel tolueen. MEK werd met de hand aangebracht, met een kwast. Daarbij gebruikte de patiënt tolueen om de verf van zijn handen te reinigen. Na elk aanbrengen verklaart de patiënt dat hij zich bedwelmd voelde en dat zijn huid jeukte. Tijdens het schoonmaken was er geen ventilatie in de verfhokjes, want de ventilatoren waren uitgeschakeld. Hij verklaart ook dat hij geen beschermende handschoenen droeg tijdens het aanbrengen van zowel MEK als tolueen.

De huidige symptomen van de patiënt zijn zwakte, trillen en pijn in zijn benen die gepaard gaan met onwillekeurige spiercontracties (myoclonus). Hij meldt dat de pijn in zijn benen zo intens is "dat het voelt alsof een teen op het punt staat af te breken", een gewaarwording die 10 tot 15 minuten aan een stuk kan aanhouden. De patiënt meldt ook schouder- en rugpijn met bewegingsbeperking. Andere symptomen zijn gevoelloosheid in de armen en schouders.

De patiënte heeft voor diagnose en verlichting van deze symptomen vele gezondheidswerkers bezocht, waaronder personeel van een landelijk bekende kliniek, een chiropractor, en een psychiater. Ten tijde van het onderzoek beoordeelde de psychiater empirisch de effecten van *Haldol* op de patiënt voor "restless leg syndrome", maar de psychiater meldt dat de symptomen van de patiënt tot nu toe niet verminderd zijn. Wel meldt de patiënt dat zijn slaap iets verbeterd is nadat hij Haldol gekregen heeft. Medische rapporten

waren bij het schrijven van dit artikel niet beschikbaar; de psychiater van de patiënt meldt echter dat de patiënt wel gedocumenteerde denervatie van de linker gastrocnemius heeft, evenals spinale afwijkingen van mogelijk degeneratieve aard in L4, L5, en S1.

Neuropsychologische symptomen die de patiënt opmerkt zijn o.a. toegenomen vermoeidheid en geheugenverlies. De eetlust wordt gemeld als goed, zonder recente veranderingen in gewicht. De slaap is slecht, met ontwaken na 2 of 3 uur. De patiënt meldt dat hij af en toe depressief wordt, maar ontkent suïcidale ideaties. Er is geen voorgeschiedenis van psychische behandeling. Er zijn af en toe episoden van hypertensie geweest, maar de bloeddruk is momenteel onder controle. De huidige bloeddruk wordt door de patiënt gemeld als 120/70.

Met uitzondering van de hypertensie en de eerder opgemerkte symptomen heeft de patiënt geen andere actuele medische problemen. Hij ontkent een geschiedenis van diabetes, artritis, epilepsie, chronische neurologische ziekte, breuk, bevriezing, of orthopedisch letsel. [195] Hoewel hij een pakje sigaretten per dag rookt, ontkent hij hart- of longproblemen. De medische geschiedenis van de patiënt omvat een auto-ongeluk waarbij zijn hoofd de voorruit raakte en het glas barstte; er was echter geen bewustzijnsverlies en de patiënt meldt dat hij binnen een paar uur volledig hersteld was. De huidige medicijnen van de patiënt omvatten: Tenormin, 1/dag, Haldol 1 mg/dag, en Hydrochloorthiazide 50 mg. Het alcoholgebruik is momenteel laag, ongeveer zes biertjes

in het afgelopen kalenderjaar. Vanaf 13 jaar geleden, gedurende ongeveer 10 jaar, had de patiënt een sociale drinkgeschiedenis van ongeveer twee six-packs bier per weekend wanneer hij met vrienden kaartte. De huidige koffie-inname is 4-6 kopjes per dag.

De patiënt slaagde in de 9e klas en hij meldt dat zijn favoriete vak rekenen was en zijn slechtste spelling. Hij herinnert zich zijn cijfers niet. De patiënt werkt momenteel als magazijnbediende en is al ongeveer 2 jaar niet meer in aanraking geweest met oplosmiddelen of andere chemicaliën.

Gedragsobservaties. De patiënt is een zwaargebouwde, blanke man van minder dan gemiddelde lengte. De spraak was helder en enigszins laconiek, gesproken met accentloze uitspraak uit het midwesten. De affecten leken afgestompt of depressief en de "vlakke" uitdrukking van de patiënt leek op die van patiënten met de ziekte van Parkinson. De antwoorden van de patiënt op vragen over de geschiedenis hadden de neiging kort te zijn en waren voor deze onderzoeker wat moeilijk te ordenen. Er moesten veel vragen gesteld worden om het verband tussen tijd, chemische blootstelling, en symptomen vast te stellen.

Het gedrag van de patiënt was op elk moment tijdens de testsessie gepast. Hij was coöperatief en leek tijdens alle tests zijn best te doen. Hij was in staat de aandacht gedurende het hele onderzoek vast te houden. Het enige ongewone gedrag dat tijdens de testsessie werd vertoond was een krampachtige stuip trekking van de arm, die werd uitgelokt

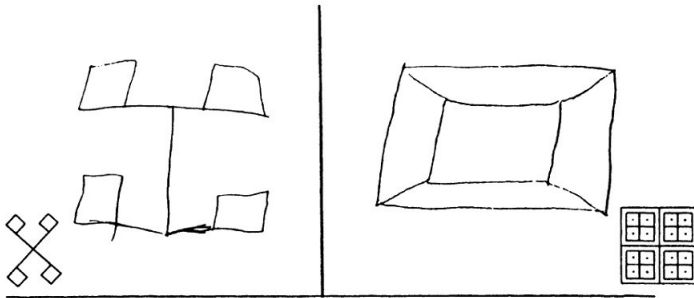
door een lichte aanraking van de handpalm met een potlood.

De patiënt ontkende of minimaliseerde cognitieve veranderingen gedurende de afgelopen tien jaar. Zijn voornaamste cognitieve klacht was een steeds slechter geheugen voor informatie van alledag. De klachten waarvoor hij meerdere medische consulten kreeg zijn somatisch en houden verband met pijn in de ledematen.

Algemeen Cognitief Functioneren. De patiënt was voor de testsessie georiënteerd op tijd, plaats, persoon en situatie. De spraak was onopmerkelijk in volume en houtsoort, hoewel enigszins traag in tempo. Er waren geen aanwijzingen voor afasie of alexie.

Het geschatte premorbide – voor zijn 'ziekte' – intellectuele functioneren van de patiënt was voor de meeste vermogens in het Hoog Gemiddelde bereik of daarboven. Daarentegen lijken veel van de vermogens van de patiënt van dit niveau achteruit gegaan te zijn. Tijdens het testen vertoonde de patiënt verschillende soorten algemene cognitieve tekorten, met name in cognitieve efficiëntieflexibiliteit, en abstract redeneervermogen. Elk van deze was matig gestoord. Zo vertoonde de patiënt een verminderd vermogen om essentiële van afleidende stimuli te scheiden (Stroop Test) en maakte hij veel fouten in een taak die inductief redeneren vereiste (Categorie Test). Bij deze laatste test maakte de patiënt bijna het dubbele aantal fouten boven een pathognomonisch afkappunt. [196]

ren wanneer hem gevraagd werd de tekeningen onmiddellijk op te roepen (Fig. 4.1). Wanneer 30 minuten later om herinnering werd gevraagd, scoorde de patiënt in het bereik van ernstige stoornissen, hij herinnerde zich bijna niets van de eerder voorgelegde figuren (Fig. 4.2).



[Geen herinnering]

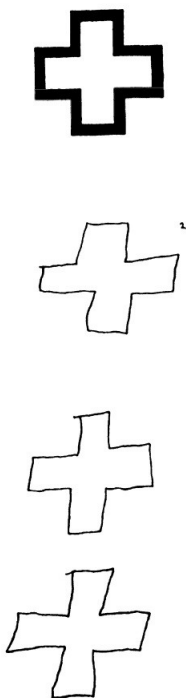


FIGUUR 4.2. WMS: figuurlijk geheugen-30-minuten vertraagd herinneren. Voor de vergelijking met de lezer werden kaartbeelden na de evaluatie ingevoegd.

Wanneer de patiënt een taak kreeg voorgelegd die het onthouden en leren van makkelijke en moeilijke woordassociaties vereiste (b.v. noord-zuid, versus plets-donker), was hij bijna niet in staat ook maar één van de moeilijker woordparen te leren, zelfs niet na drie proeven.

Sensorimotorische Functies. Zintuiglijke en motorische vermogens lijken licht tot matig gestoord te zijn. Fijne moto-

riek en beweeglijkheid waren licht tot matig gestoord in de dominante hand. De prestaties van de linkerhand waren dichterbij normaal in fijne motorische snelheid, maar vertoonden ook milde afnames in beweeglijkheid. Potloodtekeningen van de patiënt leken te lijden onder een zeer fijne tremor in hun uitvoering (b.v. **Fig. 4.3**). De grove motorische kracht was bilateraal normaal.



FIGUUR 4.3. *Ruimtelijke Relatietest (directe kopie).*

De patiënt vertoonde geen basale zintuiglijke tekorten in zijn handen; toen echter tijdens een test van de plaatsbepa-

ling van het lichaam zijn handpalm met een potlood licht werd aangeraakt, trilde zijn hele arm krampachtig. Bovendien vertoonde de patiënt milde tot matige tekorten in het omzetten van proprioceptieve aanwijzingen in verbale beschrijvingen. Hij kon bijvoorbeeld letters die op de achterkant van zijn pols getekend waren niet correct benoemen. De patiënt vertoonde geen aanwijzingen voor gehoorstoornissen.

Visuospatiale Functies. De patiënt vertoonde geen tekenen van constructieve apraxie; hij kon complexe figuren correct tekenen, en kon in zijn hand geplaatste voorwerpen correct benoemen. Bovendien presteerde de patiënt goed in een taak waarbij hij blokken in abstracte patronen moest samenvoegen.

Persoonlijkheidsfunctioneren. Persoonlijkheidstesten wijzen erop dat de patiënt een aanzienlijke depressie ervaart en erg begaan is met zijn abnormale lichamelijke symptomen. Hij lijkt met angst en spanning om te gaan door verdringing en zich met details bezig te houden in plaats van met het "grote geheel". Bij verschillende inventarissen van emotionele symptomatologie meldde de patiënt een extreem onvermogen zich te concentreren, en vergeetachtigheid, en ook vermoeidheid, onbehagen en uitputting.

Samenvatting en aanbevelingen. Dit is een blanke man van in de 50 die door zijn psychiater werd doorverwezen om na te gaan of de symptomen van de patiënt overeenkwamen met een 13-jarige blootstellingsgeschiedenis aan verschil-

lende centrale en perifere neurotoxische oplosmiddelen. [197] De huidige neuropsychologische evaluatie suggereert dat de patiënt beduidend onder de schattingen van premorbid vermogens functioneert in geheugen, cognitieve efficiëntie en soepelheid, en abstract redeneren. Het patroon van de stoornissen komt overeen met bekende neurotoxische effecten van sommige van de oplosmiddelen waaraan de patiënt blootgesteld is geweest. Chronische blootstelling aan toluëen, bijvoorbeeld, is in verband gebracht met zowel CNS als PNS tekorten, waaronder depressie en afgevlakt affect, geheugenstoornis, en andere cognitieve afwijkingen, waaronder dementie. MEK is een perifeer neurotoxine, en ethyleenglycol kan sensorimotorische neuropathie en CNS-afwijkingen veroorzaken.

[198] Over het geheel genomen lijkt het patroon van stoornissen bij deze patiënt te stroken met chronische blootstelling aan neurotoxische oplosmiddelen en chemicaliën. De prognose voor verbetering na blootstelling aan gemengde neurotoxinen is enigszins voorzichtig, hoewel als patiënten geen afwijkingen vertonen in CT of EEG, hun prognose beter is dan wanneer zulke testen positief zijn. De prognose voor herstel van oplosmiddel-gerelateerde perifere neuropathie is controversieel, en terwijl sommige reviews uiteindelijke genezing vermelden, melden andere auteurs aanhoudende symptomen 3 jaar na de blootstelling.

Suggesties voor de verdere verzorging van de patiënt zijn onder meer:

- Uitproberen van antidepressiva.

- Doorverwijzing naar een arbeidsgeneeskunde kliniek waar de patiënt verder geëvalueerd kan worden op effecten van blootstelling aan oplosmiddelen.
- MR scan, PET scan, of regionale cerebrale bloedstroom studie kunnen verdere informatie opleveren over de mate van activatie in verschillende hersengebieden. [199]

Casus C: Neuropsychologische gevolgen van chronische blootstelling aan een oplosmiddelenmengsel van Tolueen en MEK

Reden voor verwijzing. De patiënt is een blanke man van in de 30 met chronische blootstelling aan een mengsel van toluen en MEK. [182]

Afgenomen testen

Vinger Tik Test

Gegroefde prikplank test

Gripkracht Test

Vingertop Nummer Schrijf Test

Discriminatie test met twee punten

Minnesota Snelheid van Manipulatie Test Draaien Test

Verplaatsingstest

Plaatsingstest

Plaatsings- en draaioproef met één hand

Wechsler Geheugen Schaal (Russell Herziening):

Logisch en Figuurlijk Geheugen - onmiddellijke herinnering en uitgestelde herinnering van 30 minuten

Geassocieerd Leren Test

Wechsler Volwassen Intelligentieschaal-Revised:

Cijfer Symbool Test
Blokontwerp Test
Informatie Test
Woordenschat Test
Shipley Instituut van Leven Test
Stroop Kleur-Woord Test
Luria-Nebraska Pathognomonische Schaal
Ruimtelijke Relatietest
Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)
Beck Depressie Inventarisatie
Checklist Persoonlijke Problemen: Volwassenen
Harvard Public Health Vragenlijst voor Beroepsgezondheid
Psychologisch/Sociaal Geschiedenis Formulier
Klinisch Interview

Achtergrondinformatie. Voor hij zijn huidige baan met incidentele blootstelling aan oplosmiddelen kreeg, werkte de patiënt 7 jaar in een magazijn en werd daar zwaar blootgesteld aan oplosmiddelen, vooral tolueen en MEK. Nadere bijzonderheden over zijn geschiedenis van blootstelling aan oplosmiddelen staan in zijn medisch dossier.

Tijdens de laatste 2 of 3 jaar van blootstelling begon de patiënt concentratieproblemen te krijgen. Hij gelooft dat een toenemend onvermogen om voortdurend op te letten zijn gelijktijdige studie van een master in bestuurskunde nadelig beïnvloedde en er de oorzaak van was dat hij een jaar langer dan gebruikelijk nodig had om zijn studie af te ronden. Concentratieverlies is een voortdurend probleem, "ik verlies mijn gedachten uit het oog, ik kan mijn gedachten niet bij de dingen lijken te houden". De patiënt meldt ook verschillen-

de "*close calls*" tijdens het autorijden.

TABEL 4.5. Neuropsychologische testscores bij een patiënt met blootstelling aan tolueen en MEK

1. Vingertikken: RH gemiddelde: 34,2 (Dom. hand: R) LH gemiddelde: 34,4	Russell 3 Russell 3
2. Wechsler Geheugenschaal: Logisch Geheugen: Onmiddellijke herinnering: A: 10 B: 6 Totaal: 16 Vertraagd herinneren: A: 7,5 B: 2 Totaal: 9,5 Figuraal Geheugen: Onmiddellijke herinnering: A: 3 B: 4 C: 5 Totaal: 12 Vertraagde herinnering: A: 1 B: 2 C: 1 Totaal: 4	Russell 3 %R=59 Russell 3 %R=33 Russell 0 Russell 3 %R=33
3. Trail-Making Test: A: 41 (seconden) B: 70 (seconden)	Russell 2 Russell 1
4. WAIS R Cijfer Symbool Test: Ruwe score: 43	Schaalscore 6
5. Stroop Test: Aantal Woorden: 74 + leeftijd corr.: 0 Totaal: 74 Aantal kleuren: 51 + leeftijd corr.: 0 Totaal: 51 Aantal Gekleurde Woorden: 29 + leeftijd corr.: 0 Totaal 29	T score 33 T score 30 T score 34
6. Luria-Nebraska Pathognomonic Scale: 68.8 + Leeftijdswaarde: X - Onderwijswaarde X = Kritisch niveau 48,97 Aantal fouten: 13	T score 45
7. Ruimtelijke Relaties: (Grieks Kruis) Beste: I + Slechtste: 2-3	Russell I
8. Geassocieerd Leren: 1)E5 HI 2)E6 H2 3)E6 H3	
9. Blok Opzet: Ruwe score: 22	Geschaalde score 7
10. IQ Schattingen SILS: V: Ruw 30 T50. A: Ruw 30 T57 Pred. Abs. van, Leeftijd Ed. E, Woordenschat. 28 AQ conversie 104 Geschat WAIS-R Volledig Schaal IQ uit Totaal SILS naar leeftijd 102 WAIS-R: Informatie Ruw 21 Woordenschat Ruw 52	Geschaalde score 10 Geschaalde score 11 Russell 2
11. Categorie Test: Aantal Fouten: 54	
12. Gripsterkte: RV: (I) 48 (2) 51,5 LH: (1) 46,5 (2) 46 (lb/kg) Gemiddelde RV: 49,75 Gemiddelde LH: 46,25	
13. Pegboard: (gegroeft) RH: 89 T19 LH: 100 T12	
14. Vingertop Getal Schrijven 4635 3546 6543 5463 6354 RH: 7634 2590 6543 5792 6354 LH: 9284 8548 6543 8928 6354	
15. Persoonlijkheidstest MMPI: (T scores) L t62, F t66, K t48, Hs t77, D t94, Hy t74, Pd t48, Mf t57, Pa t62, Pt t73, Sc t76, Ma t50, Si t78, A t64, R t54, Es t33, Mac t41.	
16. Andere: 1-2-punts tastdiscriminaties: pI. kon niet nauwkeurig, zelfs bij 20 mm, kompaspuntafstand	

[201] De eerste symptomen van de patiënt van spierver-

moeidheid werden gedeeltelijk verlicht met prednison, dat hij tot voor kort met tussenpozen bleef krijgen. Momenteel verklaart de patiënt dat hij "liever door de spierversmoedigheid heen werkt door jezelf te dwingen door te gaan" dan zich zorgen te maken over bijwerkingen van het voortzetten van de medicatie. Dit jaar heeft hij weer last gekregen van terugkerende vermoeidheidssymptomen. Hij meldt dat hij "even moe wakker wordt als toen ik de dag eindigde". De patiënt verklaart ook dat zijn "onderarmen echt moe worden als ik op mijn werk een pijpsleutel gebruik" en dat hij al na het beklimmen van twee trappen uitgeput raakt. [202] Hij meldt ook dat hij moeite heeft zijn oogleden open te houden en dat ze de neiging hebben te gaan hangen. Andere symptomen zijn af en toe wazig zien, vooral in het rechteroog, en pijn in de linkerknie, waarvan de patiënt de oorzaak als polyneuropathie meldde.

De patiënt heeft geprobeerd zijn uithoudingsvermogen op te bouwen met een thuis-oefenprogramma dat bestaat uit "push-ups, sit-ups, windmolens, en 15 minuten op een hometrainer". Ondanks het feit dat de patiënt al 3 jaar op deze manier oefent, meldt hij weinig toename van zijn uithoudingsvermogen, en zegt dat hij zich "moe en dood" voelt op de dagen dat hij oefent.

De patiënt ontkent episodes van vermoeidheid voor hij bij zijn bedrijf ging werken. Hij meldt dat hij 4 jaar in dienst was en nooit een probleem met spierversmoedigheid had.

De patiënt krijgt momenteel Synthroid na de diagnose van

hyperthyreoïdie¹⁵ in 1981 en thyreoïdectomie.¹⁶ Hij meldde dat zijn schildklierwaarden bij de laatste controle normaal waren.

De patiënt ontkende andere voortdurende medische problemen, en verklaarde in feite dat hij vóór zijn tewerkstelling "nooit naar een dokter is geweest, behalve een keer als kind en een keer in de dienst." De patiënt is een niet-drinker zonder voorgeschiedenis van drugsmisbruik. Er was geen voorgeschiedenis van hoofdletsel, handletsel, psychiatrische stoornis, of andere problemen die de neuropsychologische prestaties kunnen verstoren.

De patiënt is getrouwd en woont samen met zijn vrouw en hun twee kinderen. Hoewel hij meldt dat zijn huwelijk "prima" is, geeft de patiënt ook toe dat zijn seksleven verslechterd is, niet omdat hij impotent is, "maar omdat ik de hele tijd zo moe ben".

Gedragsobservaties. De patiënt is een blanke man van zwaar postuur en korter dan gemiddelde lengte. Hij was voor de testsessie nonchalant maar netjes gekleed in een pantalon en een blauw oxford overhemd, wat hem een enigszins collegiaal uiterlijk geeft. De verzorging en hygiëne van de patiënt waren uitstekend. De patiënt was georiënteerd op persoon, plaats, tijd en situatie en leek volledig mee te werken aan alle fasen van het testen. De inspanning van

15 In het geval van *hyperthyreoïdie* maakt de schildklier teveel schildklierhormoon aan, waardoor sprake is van een te snel werkende schildklier.

16 Bij een *thyreoïdectomie* wordt de gehele schildklier verwijderd. Soms worden hierbij ook lymfeklieren verwijderd.

de patiënt was vooral duidelijk bij een langdurige prestatie-taak (Minnesota Rate of Manipulation Test) die na verloop van tijd ongewoon vermoeiend leek te worden.

De gemoedstoestand was kalm gedurende de hele evaluatie, zonder tekenen van depressie of angst. In het interview presenteerde de patiënt zijn symptomen op een laconieke, ongecompliceerde manier die niet op overdrijving wees. In feite leek de patiënt de mate van sensorisch tekort aan de vingertoppen, die later bij het onderzoek werd opgewekt, te onderschatten.

Algemeen Cognitief Functioneren. De geschatte premorbide intellectuele vermogens van de patiënt lagen in het gemiddelde tot hoog gemiddelde bereik. Er waren aanzienlijke discrepanties tussen de verbale, op school geleerde vermogens en de non-verbale vaardigheden. De woordenschat van de patiënt en zijn geheugen van school-gerelateerde informatie lagen in het gemiddelde bereik. Daarentegen was zijn vermogen om taken uit te voeren die niet-verbale, ruimtelijke of constructieve vaardigheden vereisen sterk verminderd en ver beneden de schattingen van premorbide functie. Verbaal en niet-verbaal abstract redeneervermogen waren ook beduidend verminderd gezien het opleidingsniveau van de patiënt.

[203] De patiënt presteerde ook beduidend beneden verwachting op verschillende tests van volgehouden aandacht en concentratie.

Sensorimotorische Functies. De patiënt vertoonde matige tot zeer ernstige bilaterale stoornissen in het sensorisch en motorisch vermogen van de handen. Zo was het gevoel in de vingertoppen sterk verminderd, waarbij de patiënt geen onderscheid kon maken tussen scherpe en doffe stimulatie. Evenmin was hij in staat eenversus tweepuntsaanraking op de middelvinger betrouwbaar te onderscheiden, zelfs wanneer de punten 20 mm uit elkaar lagen. Ook het schrijven van vingertopgetallen vertoonde ernstige stoornissen. De enige consequent correcte nummeridentificaties waren op de vijfde vinger van de patiënt, bilateraal. Identificatie van getallen overgetrokken op alle andere vingers was ernstig gestoord. Identificatie van grotere voorwerpen in de hand was succesvoller, hoewel de patiënt deze identificaties langzamer dan gemiddeld uitvoerde.

De motorische functies waren op dezelfde manier verminderd. De fijne motoriek was matig gestoord, waarbij de patiënt niet de verwachte voorkeur voor de snelheid van de dominante hand vertoonde. Ook de fijne motoriek was vrij beperkt; de prestatie van de patiënt op een pegboard taak plaatste hem bij de onderste 20% van de bevolking. Motorische taken die een langdurig gebruik van de handen en armen vereisten, vertoonden nog slechtere prestaties. Op een taak die ongeveer 10 minuten snelle en gecoördineerde hand/arm bewegingen vereiste, scoorde de patiënt in de laagste 1-2% van de normatieve steekproef van de bevolking. De grove motorische kracht was ongeveer normaal.

Geheugen. De patiënt vertoonde lichte tot matige stoornissen in het kortetermijngeheugen. Het meest opmerkelijk was

het verlies van non-verbale informatie gedurende 30 minuten bij een test met verrassingsherinnering. Hoewel de onmiddellijke herinnering vrij goed was, kon de patiënte zich na 30 minuten nog maar ongeveer een derde van de eerder gepresenteerde visuele informatie herinneren. De verbale herinnering was matig, zowel bij de onmiddellijke als bij de 30 minuten vertraagde herinnering. Wanneer verbaal materiaal herhaald werd aangeboden, kon de patiënt de informatie voldoende onthouden. Zijn leercurve op een verbale gepaarde-associatie taak was normaal.

Visuospatiale functies. De patiënt vertoonde geen significante tekortkomingen bij eenvoudige constructietaken; wanneer ruimtelijke taken echter een abstract redeneerelement bevatten (d.w.z. het samenstellen van abstracte blokpatronen om aan een sjabloon te voldoen) presteerde de patiënt beneden het gemiddelde.

Persoonlijkheidsfunctioneren. Hoewel de patiënt toegang gaf tot verschillende moeilijkheden te hebben met zijn sociale aanpassing, leken de meeste van zijn huidige moeilijkheden te reageren op de stress van de lopende rechtszaak, en op zorgen over zijn huidige en toekomstige gezondheid. Hij gaf toe angstige en depressieve gevoelens te hebben en was erg bezorgd over zijn lichamelijke gezondheid. Misschien als gevolg van deze stressoren is de patiënt introvert en lijdt hij aan een laag gevoel van eigenwaarde. De patiënt leek zijn moeilijkheden te verwerken door zich op afzonderlijke details te concentreren en beschikt misschien noch over de voorkeur noch over de emotionele middelen om op dit mo-

ment een meer geïntegreerde levensstrategie te plannen. [204]

Samenvatting en Conclusies. Dit is een blanke man die doorverwezen werd voor evaluatie van de neuro-gedragsstatus secundair aan chronische blootstelling aan oplosmiddelen. Bij de huidige evaluatie ondervond de patiënt ernstige sensorimotorische tekorten die het duidelijkst waren wanneer de prestatie gedurende enkele minuten moest worden volgehouden. De patiënt bleek ook sterk verminderde zintuiglijke drempels in zijn vingertoppen te hebben; hij was niet in staat scherp tegenover dof te onderscheiden, één tegenover twee punten, en getallen die op de vingertoppen geschreven waren. Het verbale kortetermijngeheugen vertoonde matige stoornissen voor onmiddellijke en uitgestelde herinnering, terwijl het niet-verbale kortetermijngeheugen aanvankelijk goed is maar na verloop van tijd aanzienlijk verlies vertoont. Andere belangrijke tekortkomingen ten opzichte van de geschatte premorbide vermogens van de patiënt waren abstract redeneren en het vermogen om aandacht en concentratie vast te houden.

De hier getoonde combinatie van centrale en perifere tekorten komt goed overeen met de effecten van chronische blootstelling aan centraal en perifeer neurotoxische oplosmiddelen (i.e. toluëen en MEK) en de symptomen van de patiënt zijn in de literatuur over oplosmiddelen gedocumenteerd. De stoornissen van de patiënt lijken niet gemakkelijk door een ander mechanisme te verklaren, en ze stroken niet met afwijkingen die met de schildklierhormoonspiegel te maken hebben.

Het merendeel van de emotionele symptomen van de patiënt komt overeen met een reactie op de aanhoudende spanningen van een slechte gezondheid en de daaropvolgende rechtszaken, hoewel verergering van reeds bestaande persoonlijkheidstrekken niet kan worden uitgesloten. Ondersteunende begeleiding kan helpen de verwerking te verbeteren en de psychologische bijkomstigheden van de patiënt bij zijn lichamelijk letsel te verminderen.

Diagnose

- Sensorimotorische, cognitieve, en geheugenstoornissen vermoedelijk oplosmiddel-gerelateerde etiologie .
- Aanpassingsstoornis met gemengde emotionele kenmerken.

MISBRUIK VAN OPLOSMIDDELEN

Het opzettelijk inhaleren van bewustzijnsveranderende stoffen kan begonnen zijn bij de Grieken in Delphi, waar een ziener de toekomst zou hebben voorspeld terwijl hij kooldioxide inademde. Columbus, die in Amerika landde, zou West-Indiërs hebben waargenomen die verschillende psychotrope stoffen inhaleerden. Oplosmiddelen werden eind 1800 en begin 1900 de inhaleerbare euforiserende middelen bij uitstek op feestjes waar alcohol, ether, lachgas, of chloroform geïnhaleerd werden (Giovacchini, 1985, p. 18). In het midden van de vorige eeuw werden in Ierland tonnen ether verbruikt als vervanger van alcohol (Barnes, 1979). Tegen-

woordig is het misbruik van oplosmiddelen een probleem van epidemische en internationale omvang. [205] In Mexico Stad zijn er ongeveer 500.000 kinderen verslaafd aan verschillende stoffen, het meest aan organische oplosmiddelen vanwege hun lage kosten en euforiserende werking. Kinderen zo jong als 4-7 jaar zijn gemeld met een "duidelijke verslaving" aan het inhaleren van organische oplosmiddelen (Montoya-Cabrera, 1990).

In de Verenigde Staten is de typische misbruiker van oplosmiddelen jong, mannelijk, en tussen de leeftijd van 7 en 17 jaar. Oplosmiddelen worden geïnhaleerd uit verveling, of om de prikkeling van een als vijandig ervaren omgeving te verminderen. Deze misbruikers vertonen waarschijnlijk ook delinquentie, een laag zelfbeeld, slechte studieresultaten, en sociaal isolement. Hoewel velen uit minderheidsgroepen met een laag inkomen komen, zijn er ook misbruikers uit de middenklasse gerapporteerd. Schattingen van het aantal misbruikende adolescenten lopen uiteen van 2,3 tot 50% (Giovacchini, 1985). Misbruik van oplosmiddelen komt bij sommige bevolkingsgroepen meer voor dan bij andere, zo is bijvoorbeeld een zeer hoog gebruik van benzine-inhalatie gemeld bij inheemse Amerikaanse bevolkingsgroepen, en zijn Hispanics over het algemeen oververtegenwoordigd onder de snuivers van oplosmiddelen (Barnes, 1979). Benzine-inhalatie, loodhoudend of loodvrij, kan neuropsychologische stoornissen veroorzaken. Prejean en Gouvier (1994) melden het geval van een polysubstance abuser die gedurende meer dan 1 jaar dagelijks uitsluitend loodvrije benzine inhaleerde. De patiënt zou tekorten vertonen in tactiele zin-

tuiglijke waarneming en tactiel geheugen, met onopmerkelijke psychomotorische prestaties. De patiënt weigerde de Categorietest in te vullen wegens een hoog foutenpercentage. Er werd een beduidend slechter verbaal IQ in vergelijking met het prestatie IQ vastgesteld, hoewel het onduidelijk is of dit verband hield met premorbide tekortkomingen.

Oplosmiddelen worden gewoonlijk in een pleisterzakje gedaan en geïnhaleerd; geweekt op een lapje stof dat dan wordt opgesnoven; of rechtstreeks uit de oorspronkelijke verpakking geïnhaleerd (Barnes, 1979). In tegenstelling tot andere vormen van puberale opstandigheid of experimenteren, kan het inhaleren van oplosmiddelen fataal zijn. Bass (1970) meldt 110 sterfgevallen in verband met het inademen van trichloorethaan en gefluoreerde koolwaterstoffen, mogelijk door harttoxiciteit. Geschat wordt dat misbruik van oplosmiddelen momenteel minstens 100 sterfgevallen per jaar veroorzaakt bij jonge misbruikers (Cohen, 1978). Dit heeft de populariteit als roesmiddel helaas niet verminderd, en jonge misbruikers zoeken en experimenteren met een verbazend grote verscheidenheid van stoffen die oplosmiddelen bevatten. Daartoe behoren de stoffen die in de **tabel-
len 4.6, 4.7, en 4.8** staan.

Het zou in sommige gevallen moeilijk zijn, en in andere onmogelijk, om de oplosmiddelen in deze alomtegenwoordige producten te vervangen door niet-toxische alternatieven. Het probleem van misbruik van oplosmiddelen vereist dus meer dan zorgvuldige etikettering en oordeelkundige produktontwikkeling door de industrie. Professionals in de geneeskun-

de, klinische psychologie, recht en onderwijs zullen samen moeten werken aan het probleem van oplosmiddel-gerelateerde chemische afhankelijkheid. Neuropsychologen kunnen aan deze inspanning bijdragen in zowel onderzoeks- als klinische hoedanigheid; door fundamenteel neurogedragsonderzoek naar oplosmiddelen te doen, en door klinisch opsporen, monitoren, en rehabilitatiestrategieën voor te stellen voor oplosmiddelmisbruikende personen.

Acute effecten

Dampen van oplosmiddelen worden snel in de longen opgenomen en naar de hersenen en andere organen met een hoog vetgehalte overgebracht. Het begin van de symptomen is binnen enkele seconden. [206]

TABEL 4.6. Stoffen die te misbruiken oplosmiddelen bevatten"

Aerosol cocktailkoelers	Ontvetters	Spuitbussen pijnstillers
Anti-aanbak bakpannen aerosols	Wasverwijderaars	Aerosol vliegensprays
Starters voor auto's bij koud weer	Aanstekervloeistoffen	Aerosol antitranspiratiemiddelen
Contactcement	Nagellakverwijderaars	Haarsprays
Vloeistoffen voor stomerijen	Schoenpoets in spuitbussen	Aerosol verven
Transmissievloeistoffen	Koelmiddelen	Verflakken en vernissen
Ruitensproeiervloeistoffen	Sanitizers	Vloeistoffen voor schrijfmachinecorrectie
Remvloeistoffen	Poetsmiddelen	Anti-hoest spuitbussen
Vloeistoffen voor brandblussers	Ontsmettingsmiddelen	Geurverdrivers voor kamers
Vloeibare wassen	Aerosol deodorants	Benzine

"Herdrukt, met toestemming van Academic Press, uit Giovacchini. R. P. (1985). Misbruik van de vluchtige organische chemicaliën. Regelgeving op het gebied van Toxicologie en Farmacologie. 5, 18-37.

Terwijl de piekspiegels in het bloed tussen 15 en 30 min. na de inhalatie optreden, treden de piekspiegels in de weefsels iets later op (Linden, 1990). Acute toxische reacties op misbruik van oplosmiddelen ontstaan door anoxie, omdat oplosmiddeldampen de partiële zuurstofdruk verlagen. Neuro-

toxiciteit lijkt eerder verband te houden met verandering in het neuronale membraan dan met afbraak van de neurotransmitterfunctie. Alifatische en aromatische koolwaterstoffen, alkylhalogeniden, en ketonen worden het meest in verband gebracht met blijvende neurotoxische schade (Linden, 1990). Directe schade aan de longstructuren kan de hypoxemie nog verergeren. Andere mechanismen van schade door acute blootstelling zijn secundaire effecten van cardiovasculaire depressie, ademhalingsdepressie, gestoorde lever- en nierfunctie bij de alkylhalogeniden (vooral die met chloor), en vrijkomen van koolmonoxide (bij methyleenchloride en soortgelijke verbindingen, b.v. chloorbromomethaan).

TABEL 4.7 Bestanddelen van Gewone Oplosmiddelhoudende Producten".

Product	Oplosmiddel
Spuitbussen	Dichloordifluormethaan (drijfgas 12), trichloorfluormethaan, isobutaan
Vingernagellak	Aceton, alifatische acetaten, benzeen, alcohol
Benzine	Petroleumkoolwaterstoffen, paraffines, olefinen, naftenen, aromaten (benzeen, toluen, xyleen)
Huishoudelijk cement	Toluen, aceton, isopropanol, methylethylketon, methylisobutyl keton
Lakverduiners	Toluen, alifatische acetaten, methyl-, ethyl- of propylalcohol
Aanmaakvloeistof/schoonmaakmiddel	Nafta, perchloorethyleen, tetrachloorkoolstof, trichloorethaan
Modelbouwcement	Aceton, toluen, nafta
Verfabbijtmiddelen	Methyleenchloride
Plastic cement	Toluen, aceton, alifatische acetaten (b.v. ethylacetaat, methylcellosolve acetaat)
Correctievloeistof voor schrijfmachines	Trichloorethaan, trichloorethyleen

"Herdrukt, met toestemming van PMA Publishing Corp., uit Goetz, C. G. (1985). Neurotoxinen in de klinische praktijk. New York: SP Medical and Scientific Books.

[207] De globale zuurstofverliezende effecten van CO die door deze oplosmiddelen geproduceerd worden, maken ze tot systemische verstikkers. Aromatische koolwaterstoffen, vooral benzeen, kunnen afwijkingen in de hersenen veroorzaken door secundaire schade aan beenmerg, nieren, spieren

en lever (Linden, 1990).

TABEL 4.8. Oplosmiddelenklassen en voorbeelden met misbruikpotentieel".

Structurele klasse/voorbeelden	Bron/gebruik principe
<i>Aliphatic hydrocarbons:</i> methane, ethane, propane, butane, isobutane, petroleum ether, benzine, hexane, naphtha, gasoline, mineral spirits, kerosene, jet fuel	Droge reinigingsvloeistof, vlekkenverwijderaar; oplosmiddelen voor vet, plastic en verf
<i>Alkyl halides:</i> monochloromethane (methyl chloride), dichloromethane (methylene chloride), monochloroethane (ethyl chloride), trichloromethane (chloroform), 1,1,1-trichloroethane (methyl chloroform), 1,1,2-trichloroethane (TCE; vinyl trichloride), trichloroethane (trichloroethylene), tetrachloromethane (carbon tetrachloride), 1,1,2,2-tetrachloroethane (acetylene tetrachloride), tetrachloroethylene (perchloroethylene), dichlorodifluoromethane (Freon 12), dichlorodibromomethane (Freon 12-B2), dichloromonofluoromethane (Freon 21), trichlorofluoromethane (Freon 2 & 11), trifluorobromomethane (Freon 12-B1), trichlorotrifluoroethane (Freon 113)	Drijfgas voor spuitbussen (freonen), droogkuisvloeistof vlekkenverwijderaar, drijfgas voor brandblussers en koelvloeistoffen (freonen), huidverdoovingsmiddel (ethyl chloride); oplosmiddelen voor: kleefstoffen, cements, lijmen, cementen, oliën, wassen, oplosmiddelhoudende correctievloeistof voor schrijfmachines (TCE)
<i>Alkyl nitrites:</i> propyl/isopropyl nitrite, butyl/isobutyl nitrite, amyl/isoamyl nitrite	Cyanide tegengifkit (amylnitriet), vliegtuig-brandstof, kamer ontgeurder, vaatverwijderaar (amylnitriet)
<i>Aromatic hydrocarbons:</i> benzene, methylbenzene (toluene), dimethylbenzene (xylene), trimethylbenzenes, tetramethylbenzene (durene), ethylbenzene, propylbenzene, isopropylbenzene (cumene), butylbenzene, vinylbenzene (styrene)	Oplosmiddelen voor: acrylverf, kleefstoffen, cement, lijmen, onuitwisbare inkt, kunststoffen
<i>Ethers:</i> dimethyl ether, diethyl ether (ether), diisopropyl ether, dibutyl ether, divinyl ether, methyl propyl ether	Grondverf voor benzinemotoren, raketbrandstof, oplosmiddelen voor: alkaloïden, kleurstoffen, esters, gommen, lakken, oliën, verven, kunststoffen, harsen
<i>Ketones:</i> dimethyl ketone (acetone), methyl ethyl ketone (MEK; butanone), methyl <i>n</i> -propyl ketone (MPK; 2-pentanone), methyl isopropyl ketone (MIK; 3-methyl-2-butanone), methyl <i>n</i> -butyl ketone (MBK; 2-hexanone), methyl <i>n</i> -amyl ketone (MAK; 2-heptanone), ethyl <i>n</i> -butyl ketone (3-heptanone)	Nagellakverwijderaar (acetone); oplosmiddelen voor: kleefstoffen, cellulosederivaten, vetten, gommen, lakken, oliën, harsen, vernissen

"After Linden (1990).

Symptomen van inhalatiemisbruik van oplosmiddelen zijn in vier stadia ingedeeld (Wyse, 1973). De aanvankelijke in-

toxicatie wordt gekenmerkt door euforie, opwinding, duizeligheid, [208] visuele en auditieve hallucinaties. In het tweede stadium is de depressie van het CNS ingetreden en omvatten de symptomen "verwarring, desoriëntatie, duifheid, verlies van zelfbeheersing, oorsuizen, wazig zien, diplopie" (Barnes, 1979). In stadium 3 kan toenemende CNS depressie slaperigheid, incoördinatie, ataxie, dysartrie, verminderde reflexen en nystagmus veroorzaken. In het vierde stadium treden toevallen en EEG veranderingen op (Barnes, 1979). Paranoia, oorsuizingen, en bizar gedrag kunnen opgemerkt worden. Symptomen van CO vergiftiging kunnen bij methyleenchloride intoxicatie opgemerkt worden.

Chronische effecten

Chronisch misbruikers van oplosmiddelen presenteren zich met een verscheidenheid van symptomen die geen verband houden met acute intoxicatie. Zwakte, anorexia, vermoeidheid, gewichtsverlies, paresthesieën, en een verscheidenheid van psychiatrische symptomen kunnen duidelijk zijn. Neurologisch onderzoek kan wijzen op cerebrale, cerebellaire, spier-, of oogzenuwatrofie, zenuwdoofheid, en ook op een "kousenband" sensorimotorische perifere neuropathie (Linden, 1990).

De twee oplosmiddelen waarvan het meest bekend is dat ze neuropsychologische stoornissen veroorzaken zijn methylbutylketon en toluen. Het eerste wordt in verband gebracht met het ontstaan van perifere neuropathieën, terwijl de effecten op het corticale functioneren onbekend zijn. Verschil-

lende studies van tolueenmisbruik suggereren dat chronische blootstelling structurele hersenbeschadiging kan veroorzaken aan het cerebellum en de cortex (bv. Fornazzari e.a., 1983) en de thalamus (Grigsby, Rosenberg, Dreisbach, Busenbark, & Grisby, 1993). Voortdurende inhalatie van tolueen veroorzaakt een scala van neurologische en neuropsychologische toxische effecten, waaronder ataxie en dementie.

Allison en Jerrom (1984) onderzochten met neuropsychologische maten een groep van tien proefpersonen, gemiddelde leeftijd 15 jaar, die een gemiddelde voorgeschiedenis van 4,6 jaar van oplosmiddelenmisbruik hadden. Het soort inhalermiddel dat door deze groep Schotse adolescenten gebruikt werd was "EVOSTIK", een combinatie van tolueen en aceton. De neuropsychologische batterij bestond uit de WISC Woordenschat- en Blokontwerptoetsen, de Wechsler Geheugenschaal (WMS) met onmiddellijke en 10 minuten vertraagde herinnering van de subtests Logisch en Figuraal Geheugen, en de Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT). Vergeleken met een op leeftijd, sociaal-economische status en opleiding afgestemde controlegroep scoorden de oplosmiddelenmisbruikers beduidend slechter op Blokontwerp, de PASAT, en de WMS, waarbij de laatste test op alle subtests behalve Informatie en Oriëntatie een verslechtering vertoonde. De PASAT score van de inhalers was 65%, beduidend slechter dan de 25% foutscore die de controles behaalden.

De studie heeft enkele tekortkomingen in de opzet, waaronder gebrek aan verificatie of de proefpersonen oplosmidde-

len bleven gebruiken op het moment van de test en het feit dat de psycholoog die de adolescenten testte niet blind was – d.w.z. bekend was met hun 'snuif-verleden' – voor het doel van de studie, of de groep waartoe elke proefpersoon behoorde. De resultaten komen echter overeen met andere studies over oplosmiddelenmisbruik.

Een ander, beter gecontroleerd, onderzoek onderzocht de neuropsychologische prestaties van 37 chronische misbruikers van oplosmiddelen, en controleerde wel voor acute effecten door alle personen met een positieve urinetoxicologische test uit de studie te verwijderen. [209] De tests werden uitgevoerd door een technicus die blind – niet bekend – was voor het groepslidmaatschap van de proefpersonen (Berry, Heaton, & Kirby, 1977). De gemiddelde blootstellingsduur was 5,5 jaar, de gemiddelde leeftijd was 18,3, en de nationaliteit was gemengd tussen Anglo, Hispanic, en Amerikaans-Indiaans. De controles waren 11 proefpersonen die beschreven werden als leeftijdgenoten of broers en zussen van de experimentele proefpersonen, gematcht op leeftijd, etniciteit, opleiding, geslacht, en andere sociodemografische variabelen.

Er werd een uitgebreide reeks neuropsychologische tests afgenomen, waaronder de WAIS, de Halstead-Reitan, en diverse geheugen- en motorische tests (bv. Gegroefde Knikkerplank). Ongeveer de helft van de neuropsychologische batterij werd beduidend slechter gepresteerd door de misbruikers van oplosmiddelen, waaronder Verbal en Full Scale IQ. De Halstead Impairment index was ook beduidend meer

gestoord in de oplosmiddelgroep, hoewel beide groepen onder pathognomonische cutoffs zaten die door Reitan vastgesteld waren. Het geheugen bleek gestoord te zijn op de Tac-tual Performance Test (TPT) en een Verhaalgeheugentaak. Hand Dynamometer, Doolhof Coördinatiefouten, en totale tijd per blok op de TPT waren ook gestoord.

Hoewel de studie niet schuldig is aan dezelfde tekortkomin-gen als de vorige, kan ze bekritiseerd worden wegens het niet specificeren van de onderzochte soorten oplosmiddelen, en het klaarblijkelijk niet corrigeren voor meervoudige ver-gelijkingen bij gebruik van *t*-toetsen. Bovendien was het verbale, en niet het prestatie, IQ meer aangetast in de expe-rimentele groep, een bevinding die zou kunnen wijzen op een lager premorbide functioneren in de aangetaste groep ten opzichte van de controles. Lager premorbide functione-ren zou deze mensen ook eerder tot misbruik van oplosmid-delen kunnen hebben gepredisponeerd dan dat oplosmidde-len de huidige stoornissen veroorzaken (zie het deel over Toluene verderop in dit hoofdstuk).

Inhalatiemisbruik van andere oplosmiddelen is tot nu toe niet het onderwerp geweest van neuropsychologische stu-dies.

AFZONDERLIJKE OPLOSMIDDELEN

Terwijl onderzoekers die met mengsels van oplosmiddelen werken de effecten van oplosmiddelen vaak beschouwen als deel van een unitair "oplosmiddel-syndroom", hebben andere onderzoekers geprobeerd unieke patronen van neurologische en neuropsychologische schade van afzonderlijke oplosmiddelen te vinden. Onderzoekers die met afzonderlijke oplosmiddelen werken stellen dat "blootstellingsgegevens erop wijzen dat er grotere verschillen bestaan in de neurotoxische potentie van zelfs de meest voorkomende industriële oplosmiddelen" (Savolainen, 1982) als bewijs dat blootstelling aan oplosmiddelen niet als een unitair concept beschouwd moet worden. Experimentele studies hebben gevalideerd dat er een grote variatie in acute neurotoxiciteit bestaat tussen verschillende oplosmiddelen (Frantik, Hornychova, & Horvath, 1994). Het is logisch te concluderen dat de neurotoxische resultaten bij de mens sterk kunnen verschillen tussen de verschillende soorten oplosmiddelen.

Van verscheidene andere oplosmiddelen is aangetoond dat ze directe structurele schade aan het zenuwstelsel veroorzaken, o.a. koolstofdissulfide, styreen, toluen, trichloorethyleen, n-hexaan, en methylbutylketon. Spencer en Schaumburg (1985) hebben voorgesteld verschillende andere verbindingen als vermoedelijke neurotoxische stoffen voor de mens te beschouwen, waaronder diethylether, ethyleenchloride, nitrobenzeen, [210] pyridine, tetrachloorethaan, perchloorethyleen en xyleen, en verder onderzoek te doen naar de mogelijke neurotoxiciteit van de chromogene aromatische koolwaterstoffen (b.v. benzeen, indan, tetraline, difenyl) en methyleenchloride. De effecten van geselecteerde

oplosmiddelen die in de neuropsychologische en neurobehavioralliteratuur voorkomen worden hieronder besproken.

Aceton

Aceton wordt beschouwd als een van de minder giftige oplosmiddelen bij industrieel gebruik. Neuropsychologische studies zijn inconsistent, waarbij sommige prestatie-effecten laten zien beneden 500 ppm en andere geen effect bij hogere blootstellingsniveaus (Matsushita, Goshima, Miyakaki, Maeda, & Inoue, 1969; Dick, Setzer, Taylor, & Shukla, 1989; Naaki, K. 1969; Seeber, Kiesswetter, Vangala, Blaszkewicz, & Golka, 1992). Acute blootstellingsparameters correleerden met "ergernis" en klachten van vermoeidheid bij de arbeider (Kiesswetter, Blaszkewicz, Vangala, & Seeber, 1994). Er schijnen geen neuropsychologische studies van langdurige blootstelling aan acetondamp in de literatuur te zijn verschenen.

Koolstofdioxide

Geurdrempel	0,016-0,42 ppm
IDLH	500 ppm
OSHA	4 ppm (12 mg/m ³)
STEL	12 ppm (36 mg/m ³) (huid)
NIOSH	1 ppm (3 mg/m ³)
STEL	10 ppm (30 mg/m ³) (huid)
(Beknopte gids, 1993)	

CS₂ is een zoetig ruikende, heldere vloeistof die bij toeval ontdekt werd door de Duitse scheikundige Lampadius in

1797. In de jaren 1800 werd CS₂ vervolgens uitgetoetst als verdovend en pijnstillend middel (Spyker, Gallanosa, & Suratt, 1982) en het zag zijn eerste industriële toepassing in die eeuw toen het gebruikt werd om natuurlijk rubber te harden. CS₂ was het eerste oplosmiddel waarvan erkend werd dat het neurotoxisch was (Delpech, 1856); psychologische symptomen na het gebruik van CS₂ werden onmiddellijk na het industriële debuut opgemerkt. Het boek *Dangerous Trades* (Oliver, 1901) chroniqueerde "de uiterst gewelddadige maniakale toestand" van kooldisulfide arbeiders uit die tijd. "Sommigen van hen zijn het slachtoffer geworden van acute krankzinnigheid, en hebben zich in hun razernij van de bovenste kamers van de fabriek naar de grond gestort" (Oliver, geciteerd in Wood, 1981, p. 397). Helaas was de oplossing van de fabrieken in die tijd niet betere ventilatie of anderszins veilige werkomstandigheden, maar wel het plaatsen van tralies voor de ramen om te voorkomen dat vergiftigde arbeiders "neerstorten". Ondanks de treffende observaties in *Dangerous Trades* merkte Hamilton (geciteerd in Wood, 1981) op dat er vóór 1938 in de Verenigde Staten geen groot onderzoek naar koolstofdissulfide plaatsvond.

[211] De huidige toepassingen van koolstofdissulfide omvatten grondontsmetting, parfumproductie, als bestanddeel van lakken, vernissen, insecticiden, en vooral als oplosmiddel in de rubber- en rayonindustrie (Spyker et al., 1982). De WHO suggereert dat alleen deze laatste arbeiders in de rayon- of cellofaanindustrie routinematig blootgesteld worden aan CS₂ concentraties die hoog genoeg zijn om de gezondheid ongunstig te beïnvloeden (Wereldgezondheidsorganisatie,

1979a). Alcoholisten die het receptgeneesmiddel disulfiram (Antabuse) gebruiken worden ook aan CS₂ blootgesteld.

Neurotoxiciteit

CS₂ is mogelijk de meest globaal neurotoxische van alle oplosmiddelen, en het schijnt zo te zijn dat vrijwel alle functies van het zenuwstelsel door CS₂ beïnvloed worden. De meeste klinische gevallen van CS₂ toxiciteit zijn het gevolg van inhalatie. Inademing van "4800 ppm gedurende 30 minuten leidt meestal tot acute vergiftiging, met inbegrip van narcose, braken, letsel aan het centrale zenuwstelsel en de dood" (Spyker et al., 1982, p. 90). Symptomen bij chronische blootstelling op de werkplek zijn meestal misselijkheid, dyspneu, hoofdpijn, draaierigheid/duizeligheid, vermoeidheid, gevoelens van dronkenschap, en verminderd geheugen (Aaserud et al., 1990). Blootstelling van meer dan 60 mg/m³ is in verband gebracht met tekenen van milde, diffuse encefalopathie van vasculopathische oorsprong bij middellange tot lage blootstellingen, of een volledig "psychoorganisch" syndroom bij langdurige, lage blootstellingen (Cassitto et al., 1993). Doses zo laag als 20 ppm, de huidige veilige blootstellingslimiet in de V.S., blijken neurologische schade te veroorzaken, en arbeiders die blootgesteld worden aan een tijdgewogen gemiddelde van slechts 11 ppm hebben hoofdpijn gemeld (Spyker et al., 1982). Ruijten, Salle, Verberk, en Muijser (1990) schatten dat een levenslange blootstelling van minder dan 4 ppm nodig zou zijn om "kleine waargenomen effecten" te voorkomen.

Chronische blootstelling aan CS₂ veroorzaakt een scala van neurologische en neuropsychologische stoornissen. Ruijten *et al.* (1990) ontdekten dat arbeiders die blootgesteld waren aan CS₂ in het bereik van 1-30 ppm een vertraagde zenuwgeleidingssnelheid van langzame vezels en een verhoogde refractaire periode in de peroneuszenuw hadden. In een studie van 16 Noorse viscose rayon arbeiders met een gemiddelde blootstelling van 20 jaar, hadden 15 abnormaal neurologisch onderzoek, 11 hadden abnormale neurografie, en 14 vertoonden abnormale neuropsychologische prestaties op een uitgebreide Halstead-Reitan batterij (Aaserud *et al.*, 1990). Klinische beoordeling van de geschiedenis van de patiënt en de blootstelling aan CS₂ suggereerde dat 8 van de 16 patiënten encefalopathie hadden die in de eerste plaats aan CS₂ werd toegeschreven, terwijl 6 anderen encefalopathie vertoonden die tenminste gedeeltelijk door CS₂ werd veroorzaakt. Minor, gemengde sensorische en motorische neuropathie was aanwezig bij 6 patiënten, motorische neuropathie bij 4, en zuiver sensorische neuropathie bij 1, het meest zichtbaar in de onderste ledematen. CT toonde cerebrale of cerebellaire atrofie bij 13 van de werkneemsters; 9 werden "licht" genoemd, 6 "matig", en 1 werd als ernstig gekarakteriseerd. Het is onduidelijk of de huidige CS₂ op de werkplek zulke belangrijke pathologie zal veroorzaken, want veel proefpersonen waren blootgesteld aan hoge niveaus van zowel CS₂ als waterstofsulfide. In de eerste 10 jaar van de blootstelling bereikten de concentraties 600-1000 mg/m³ voor een groep arbeiders, en verscheidene arbeiders leden aan "een acuut bewustzijnsverlies bij hoge gasblootstellingen" (Aaserud *et al.*, 1990, p. 27). [212] Ken-

merkend voor het EEG van CS₂ intoxicatie is dat het frequente sinusvormige 13 golven heeft met 18-20 per seconde, door de auteurs beschreven als een "irritatief" EEG (Izmerov & Tarasova, 1993).

De meest uitgebreide neuropsychologische studie van kooldisulfide arbeiders is die van Cassitto *et al.* (1993), die in totaal 493 proefpersonen onderzochten in het onderzoek van een viscose rayon fabriek van 1974 tot 1990. In het eerste onderzoek in 1974-1975 had Digit Symbol de beste discriminatie tussen arbeiders met verschillende risicoklassen. De prestaties van de getimedede visuomotorische test waren negatief gecorreleerd met de blootstellingsindices. De scores verbeterden in het tweede onderzoek gedurende 1988-1989, en tegen 1989-1990 waren er betrekkelijk weinig aanwijzingen van neurotoxische morbiditeit. De tendens naar betere neuropsychologische prestaties hing samen met lagere blootstellingsniveaus, maar er was geen verbetering van de geheugenfunctie. De auteurs suggereren dat symptoomklachten en neuropsychologische moeilijkheden kunnen optreden zelfs bij blootstellingsniveaus van niet meer dan 8 mg/m³.

Neuropathologie

Er is heel weinig bekend over de neuropathologie van het CNS door CS₂, hoewel centrale en perifere axonvernietiging zijn waargenomen (Wood, 1981). De toxicologische effecten zouden veroorzaakt worden door alkylering van neuronale proteïnen door semi-stabiele epoxide tussenproducten (Savolainen, 1982). Andere mogelijke, zij het hypothetische,

mechanismen die worden gesuggereerd om neuropathologische schade door CS₂ te verklaren zijn: chelatie van essentiële sporenmetaalmetabolieten, enzymremming, verstoring van het vitamine-, catecholamine-, of lipidenmetabolisme, of leverinteracties, interferentie met eiwitsynthese, heemsynthese, en hormoonafgevendende factoren (Cassitto et al., 1993; Wereldgezondheidsorganisatie, 1979a). Dierstudies hebben ernstige vernietiging van het putamen, de nucleus caudatus, de globale pallidus, en de substantia nigra vastgesteld (Wood, 1981). Perifere zenuwen vertonen neuropathie die zelfs bij subklinische blootstellingen onomkeerbaar kan zijn (Seppalainen, Tolonen, Karli, Hanninen, & Hernberg, 1972).

Van CS₂ is gevonden dat het algemene en cerebrale atherosclerotische veranderingen veroorzaakt bij blootgestelde arbeiders (Tolonen, 1975; Key *et al.*, 1977). Werknemers met 10 jaar of meer blootstelling aan CS₂ hebben een twee- tot vijfmaal hogere sterfte aan ischemische hartziekten dan niet-blootgestelde controles (Tiller, Schilling, & Morris, 1968; Tolonen, Nurminen, & Hernberg, 1975). Lage-densiteit lipoproteïne cholesterol concentraties en diastolische bloeddruk vertonen significante lineaire verbanden met maten van CS₂ blootstelling (Egeland *et al.*, 1992). Secundaire neurologische en neuropsychologische effecten van CS₂ zouden dus kunnen optreden als gevolg van CS₂-geïnduceerde vasculopathie. Van arbeiders die 10 jaar of langer blootgesteld worden aan niveaus zo laag als 30 mg/m³ is gesuggereerd dat ze een verhoogd sterftcijfer aan hartziekten hebben (WHO, 1979a). Het is niet ongevoen dat rayonar-

beiders van in de dertig voor neuropsychologische evaluatie komen nadat ze al een enkele en soms meerdere hartbypassingen hebben ondergaan. In een uitvoerig overzicht van de vasculaire effecten van CS₂ concludeerde Tolonen (1975) dat "gestoorde oogmicrocirculatie" het eerste subklinische vasculaire teken is van CS₂ "overmatige morbiditeit" (p. 73) en tevens een van de meest voorkomende symptomen van CS₂ intoxicatie (Wood, 1981).

Neuropsychologische effecten

[213] Neuropsychologische studies van CS₂ suggereren dat symptoomvragenlijsten gevoelig zullen zijn voor zeer lage niveaus van CS₂ blootstelling (d.w.z. minder dan 20 ppm). Er zijn echter weinig neuropsychologische correlaten van blootstelling op dit niveau ontdekt. Bijvoorbeeld, Putz-Anderson *et al.* (1983) onderzochten 131 arbeiders in een rayonfabriek die 1 jaar of langer blootgesteld waren geweest aan CS₂ "meestal onder de 20 ppm". Deze arbeiders, die ook gescreend werden op ziekte met neurologische gevolgen en middelenmisbruik, werden vergeleken met controles die een "onbeduidende" CS₂ blootstelling hadden.

Blootgestelde proefpersonen rapporteerden significant meer symptomen dan de controles op een gezondheidsinventaris van CS₂ effecten. Maar toen de neuropsychologische testresultaten van de proefpersonen werden onderzocht en gecorrigeerd voor meervoudige vergelijkingen, bleek alleen een oog-hand coördinatie taak de twee groepen significant van elkaar te onderscheiden.

Een andere studie die hogere en langere blootstellingen aan CS₂ onderzocht bij wat oudere proefpersonen, suggereerde dat CS₂ in staat is ernstiger vormen van neuropsychologische stoornissen te veroorzaken. Hanninen, Nurminen, *et al.* (1978) bestudeerden een groep arbeiders die gedurende gemiddeld 17 jaar blootgesteld waren aan tussen 10 en 30 ppm CS₂ [proefpersonen in de Putz-Anderson *et al.* (1983) groep waren gemiddeld 12 jaar blootgesteld, waarbij slechts 28% van de arbeiders aan niveaus van meer dan 10 ppm blootgesteld waren]. De stoornissen van de proefpersonen van Hanninen *et al.* werden door de auteurs gecategoriseerd als voorkomend op het gebied van motorische snelheid, emotionaliteit, energieniveau, en psychomotorische prestaties (Hanninen, Nurminen, *et al.*, 1978).

Bevindingen die lijken op die van Hanninen, Nurminen, *et al.* (1978) zijn gegenereerd door een Amerikaans onderzoek van NIOSH (Tuttle, Wood, & Grether, 1977). Verschillende reactietijdmetingen, waakzaamheid, visueel-motorische functies, en constructieve vaardigheden vertoonden significante correlaties met de duur van de blootstelling. Gedeeltelijke correlaties, zonder leeftijd, toonden aan dat verscheidene neuropsychologische tests gevoelig waren voor de duur van CS₂ blootstelling, waaronder eenvoudige, keuze- en valreactietijd, Santa Ana (rechterhand), een Neisser waakzaamheidstaak, Digit Symbol, en, in mindere mate, Block Design.

Neuropsychologische maten zijn ook gebruikt om de cognitieve functie van CS₂ werkers met en zonder toxische pro-

fielen te vergelijken, gegenereerd door "klinisch neurologisch, otoneurologisch, en neuro-ophthalmologisch onderzoek ... " (Hanninen, 1971). Toen Hanninen (1971) deze twee groepen vergeleek met een populatie niet-blootgestelde controles, ontdekte ze dat zowel de "blootgestelde" als de "vergiftigde" groep neuropsychologische afwijkingen vertoonden, met voor elke groep verschillende discriminerende functies. Vergiftigde arbeiders werden door de auteur gekarakteriseerd als vertonende "vertraagde spraak, geringe waakzaamheid, onhandigheid ... onnauwkeurigheid van motorische functies, verminderde intellectuele capaciteit, laag niveau van spontaan gedrag en verarmd vermogen tot visualiseren" (p. 376). Arbeiders die blootgesteld waren aan CSc maar niet openlijk vergiftigd waren vertoonden ook neuropsychologische tekorten vergeleken met de controlegroep, zij het met iets minder persoonlijkheids- en psychomotorische tekorten dan de duidelijk vergiftigde groep. [214] Hanninen (1971) karakteriseerde deze subklinisch blootgestelde arbeiders als depressief met milde motorische en intellectuele stoornissen. Ze vertoonden verminderd functioneren ten opzichte van de controlegroep in Digit Span, Picture Completion, Block Design, en Digit Symbol tests, en ook op tests van coördinatie en visueel geheugen.

CS₂ gerelateerde verslechtering van de emotionele toestand is een consequente samenloop van andere vormen van neuropsychologische achteruitgang. Acute manisch-depressieve psychotische verschijnselen die in de vroege CS₂ literatuur werden opgetekend zijn tegenwoordig ongewoon omdat de blootstelling op de werkplek tot veel lagere niveaus is gere-

guleerd dan vroeger het geval was. Maar zelfs deze geregeleerde niveaus van CS₂ blijken in staat te zijn een persoonlijkheidssyndroom van geleidelijk begin op te wekken dat stereotiep gedrag, neurasthenisch syndroom, depressie, prikkelbaarheid en slapeloosheid omvat (Wood, 1981; Hanninen, 1971).

De resultaten van deze en andere studies, bij gebrek aan consistente neurologische testdetectie van subklinische CS₂ afwijkingen, hebben de WHO tot de conclusie gebracht dat "psychologische testresultaten bijna de enige manier zijn om betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel te beoordelen" (Wereldgezondheidsorganisatie, 1979a, p. 56).

Testen op CS₂ effecten

Een batterijenadering van neuropsychologische testen wordt aanbevolen om CS₂ schade te kwantificeren, omdat er niet één patroon van tekort op neuropsychologische testen wordt vertoond (Wood, 1981, p. 398). Op grond van de resultaten van de voorgaande studies zijn neuropsychologische tests die gevoelig zijn voor subklinische CS₂ vergiftiging o.a. reactietijdmetingen, tests van waakzaamheid en cognitieve efficiëntie zoals de WAIS-R Digit Symbol, constructietests (b.v. Block Design), en-tests die coördinatie en handvaardigheid vereisen (b.v. de Santa Ana Dexterity Test).

Tetrachloorkoolstof (tetrachloormethaan, Halon 104, Freon 10)

Omrekeningsfactor	1 ppm = 6,39 mg/m ³
Geurdrempel	140-584 ppm
IDLH	300 ppm
OSHA	2 ppm (12,6 mg/m ³)
NIOSH	2 ppm (12,6 mg/m ³) 60-min plafond

(Beknopte gids, 1994)

Ooit op grote schaal gebruikt als droogkuis oplosmiddel, is koolstoftetrachloride vervangen door minder giftige vervangingsmiddelen (b.v. perchloorethyleen). Koolstoftetrachloride vertoont aanvankelijk een voorkeur voor toxiciteit voor het zenuwstelsel, waarbij het "hoofdpijn, lusteloosheid, zwakte, duizeligheid, tremor, ataxie en wazig zien" veroorzaakt (O'Donoghue, 1985a, p. 128). Deze symptomen kunnen gevolgd worden door een verwarde toestand, coma en [215] stuiptrekkingen (O'Donoghue, 1985a). Centrale en perifere neuropathie zijn gemeld, waaronder cerebellaire verschijnselen, wazig zien, vernauwing van gezichtsvelden, optische atrofie, en sensorimotorische neuropathie. Neuropathologische studies suggereren pontine, cerebellaire en, in mindere mate, corticale bloedingen (O'Donoghue, 1985a). Er schijnt in de literatuur geen neuropsychologisch onderzoek van blootstelling aan tetrachloorkoolstof te bestaan.

Freon (fluoralkanen en nitromethaan)

Freon is de algemene naam voor een verscheidenheid van gefluoreerde oplosmiddelen, b.v. fluorotrichloormethaan, 1,1,2,2-tetrachlooro-1,2-difluorethaan, die elk specifieke

NIOSH en OSHA tijdgewogen gemiddelde niveaus en IDLH waarden hebben. Alle freonen veroorzaken narcose en kunnen schade aan het zenuwstelsel veroorzaken, maar er zijn weinig beroepsgegevens over neurotoxiciteit. Nitromethaan in een fluoroalkaan blootstelling is in verband gebracht met een gedeeltelijk omkeerbaar parkinsonachtig syndroom. Sandyk en Gillman (1984) melden het geval van een 20-jarige vrouw die schoonmaakster was geweest in een elektronicafabriek, met een mengsel van 94 % trichloortrifluorethaan, 5% methanol, en 25% nitromethaan. Er werd progressieve 4- tot 7-Hz rusttrillingen waargenomen, samen met bilaterale horizontale nystagmus, korte verticale nystagmus, tandwielstijfheid in de bovenste ledematen en nek, verhoogde peesschokken in de onderste ledematen. Glabellaire tap en hoofd retractie reflex waren positief. Het lopen vertoonde parkinsonachtige kenmerken. Bijdrage van methanol werd uitgesloten, evenals andere oorzaken van parkinsonisme. De symptomen keerden gedeeltelijk om op Sinemet en Symmetrel en de patiënt werd van de werkplek gehaald.

De auteurs veronderstelden dat de reductie van nitromethaan tot methylisocyanide verantwoordelijk was voor de symptomen. De invloed van chronische blootstelling aan freon (trichloortrifluorethaan) kan echter niet worden uitgesloten, vooral omdat minstens één ander gevalsverslag freon als neurotoxine impliceert.

Raffi en Violante (1981) beschrijven het geval van een 42-jarige vrouwelijke wasserij-arbeidster die 7 jaar lang vloeibaar Freon 113 gebruikte. Het contact was dermaal en door

inademing. Klachten van pijn en beenparesthesie gingen gepaard met EMS tekenen van neuropathie. Klinische verbetering na rust en stopzetting van het Freon gebruik ging gepaard met een verbeterde geleidingssnelheid van de motorische zenuwen. Metabole, endocriene, paraneoplastische en vasculaire aandoeningen werden uitgesloten.

Methylchloride (Chloormethaan)

Omrekeningsfactor	1 ppm = 2,10 mg/m ³
IDLH	10.000 ppm
Geurdrempel	> 10 ppm
OSHA	50 ppm (105 mg/m ³)
STEL	100 ppm (210 mg/m ³)
NIOSH	Niet gegeven
(Snelle gids, 1993)	

[216] Methylchloride wordt gebruikt als industrieel oplosmiddel, als koelmiddel, en bij de productie van synthetisch rubber, methylcellulose, tetramethyllood, en als blaasmiddel voor plastic schuim (Anger & Johnson, 1985). Het wordt ook gebruikt als drijfgas voor insecticiden. De meest voorkomende toepassingen van methylchloride zijn bij de productie van methylsiliconenverbindingen en als antiklop brandstofadditief. Industriële lekken en defecte thuiskoelkasten zijn de oorzaak van veel gevallen van neurotoxiciteit door methylchloride (Repko, 1981).

Neurologische effecten

De hoeveelheid literatuur over neurotoxische effecten van

methylchloride is beschreven als "mager", ook al is verklaard dat neurotoxische effecten lijken op encefalitis (Repko, 1981).

Repko (1981) heeft de neurologische effecten van methylchloride blootstelling samengevat als bestaande uit "diepgaande CNS depressie en diffuse toxische schade" (p. 426), met meldingen van hoofdpijn, verwardheid, dubbelzien, en schade aan ruggenmerg en hersenen. Er worden frontale en pariëtale atrofie, hyperemie, oedeem, en verschillende degeneratieve corticale veranderingen gemeld. Symptomen van neurotoxiciteit kunnen tot enkele uren na blootstelling latent aanwezig blijven. De symptomen van de patiënt omvatten hoofdpijn, slaperigheid, euforie, visuele stoornissen, en chronische persoonlijkheidsveranderingen (Repko, 1981). Ataxie, duizeligheid, tremor, zwakte, en verlies van coördinatie zijn ook gemeld. Er zijn weinig gegevens over de neuropathologie van methylchloride blootstelling op lange termijn, maar één gevalsstudie vond EEG bewijzen van frontale en pariëtale atrofie bij een patiënt die 10 jaar lang blootgesteld was (Rodepierre, Truhaut, Alizon, & Champion, 1955).

Neuropsychologische effecten

Neuropsychologische symptomen zijn o.a. depressie, emotionele labiliteit, psychomotorische stoornissen, ataxie, verwarring, en onsaamhangend spreken (Repko, 1981). Misschien wel het meest complete neuropsychologische onderzoek van methylchloride was een door NIOSH gesponsorde studie, uitgevoerd door Repko en zijn collega's. Ze onder-

zochten 122 arbeiders die betrokken waren bij de fabricage van schuimproducten en vergeleken hen met 49 niet-blootgestelde controles (Repko *et al.*, 1976). De gemiddelde blootstelling over alle geteste fabrieken was 34 ppm, en de gemiddelde concentratie van methylchloride in de adem na het werk was 13 ppm. De proefpersonen kregen een uitgebreide neurologische evaluatie, waaronder EEG, en kregen ook acht neuropsychologische tests en een vragenlijst met persoonlijke gegevens. De neuropsychologische taken omvatten metingen van intellectuele vermogens, waakzaamheid, gezichtsscherpte, evenwicht, kracht, tremor, coördinatie, gevoelstoestand, en persoonlijkheid.

De testresultaten onthulden verminderingen in waakzaamheid, reactietijd, en complexe parallele verwerking. Blootgestelde proefpersonen presteerden beduidend slechter bij het lopen over twee rails van verschillende breedte, en deden het beduidend minder goed op de Michigan Oog-Hand Coördinatie Test. Neurologisch onderzoek en EEG's maakten geen onderscheid tussen blootgestelde en controle proefpersonen. [217] De auteurs vonden ook geen effecten van methylchloride op de Edwards Personal Preference Schedule en de Multiple Affect Adjective Checklist (MAACL).

Het effect van chronische blootstelling aan methyleenchloride werd ook onderzocht bij gepensioneerde luchtvaartmoniteurs die routinematig verfabijtmiddel op basis van methyleenchloride gebruikten. Binnen een batterij neuropsychologische tests was alleen de prestaties van Paced Auditory Serial Addition significant slechter dan die van de controleurs

(Lash, Becker, So, and Shore, 1991).

n-Hexaan en Methyl Butyl Keton

n-Hexaan

Omrekeningsfactor 1 ppm = 3,58 mg/m³

IDLH 5000 ppm

Geurdrempel 65-248 ppm

OSHA 50 ppm (180 mg/m³)

NIOSH 50 ppm (180 mg/m³)

(Beknopte gids, 1993)

Methylbutylketon

Omrekeningsfactor 1 ppm = 4,17 mg/m³

Geurdrempel 0,068-0,085 ppm

IDLH 5000 ppm

OSHA 5 ppm (20 mg/m³)

NIOSH 1 ppm (4 mg/m³)

(Beknopte gids, 1994)

Deze twee hexakoolstof oplosmiddelen worden samen ingedeeld omdat hun neurotoxische metaboliet, 2,5-hexadion "verantwoordelijk is voor veel, zo niet alle, neurologische effecten" die op hun blootstelling volgen (Spencer, Couri, & Schaumburg, 1980, p. 456; Perbellini, Brugnone, & Gaffuri, 1981).

n-Hexaan is een goedkoop oplosmiddel dat in benzine, lijm, lak en lijmverdunders zit. Het gebruik ervan is even gevarieerd als de industrieën waarin het gebruikt wordt; de voedingsindustrie gebruikt n-hexaan om plantaardige oliën te

extraheren, en het wordt gebruikt bij de fabricage van parfums, geneesmiddelen en schoonmaakmiddelen (Jorgensen & Cohr, 1981). Experimentele dierstudies hebben aangetoond dat n-hexaan reusachtige axonale degeneratie van het CNS en het PNS veroorzaakt (bv. Frontali, Amantini, Spagnolo, Guarcini, & Saltari, 1981; Spencer *et al.*, 1980), en aanzienlijke verminderingen van neuron-specifiek enolase, een markereiwit in distale ischiaszenuwen (Huang *et al.*, 1993). De laagste dosis n-hexaan waarvan gemeld is dat ze schade veroorzaakt is 194-720 mg/m³ (54-200 ppm) (Jorgensen & Cohr, 1981).

Bij mensen omvatten de effecten op korte termijn "narcose, coma en uiteindelijk ademhalingsstilstand", mogelijk veroorzaakt door infusie van dit oplosmiddel in de celmembranen van het CNS (Jorgensen & Cohr, 1981, p. 160). Lange-termijneffecten worden veroorzaakt door oxidatie tot 2,5-hexaandion. Bij chronisch oplosmiddelenmisbruik van hexaanhoudende producten kunnen ook de hersenzenuwfunctie en de autonome functie aangetast worden (Spencer & Schaumburg, 1985). Klinisch melden aan n-hexaan blootgestelde arbeiders eerst hoofdpijn, misselijkheid, en verlies van eetlust. [218] Symptomen die aan neuropathie voorafgaan zijn onder andere paresthesie en koushandschoenverdoofdheid (Chang, 1990). Twee tot zes maanden na de eerste blootstelling zijn bij slachtoffers symptomen van n-hexaan neuropathie vastgesteld, waaronder "symmetrische, overwegend distale, motorische uitval, en vaak ook sensorische symptomen", die tot 3 maanden na de blootstelling kunnen voortduren. Men heeft gemeld dat de symptomen bij

2- tot 3-jarige follow-up aanhouden (Bravaccio, Ammendola, Barruffo, & Carlomagno, 1981, p. 1369) en kunnen gepaard gaan met positieve neurologische bevindingen. Spencer en Schaumburg (1985) melden echter dat "gedeeltelijk of volledig herstel [na beëindiging van de blootstelling aan n-hexaan] de regel is" (p. 54). Deze stelling kreeg enige steun in een studie van negen patiënten met door n-hexaan veroorzaakte sensorimotor neuropathie, en twee met motorische neuropathie (Chang, 1990). Alle patiënten, behalve het ernstigste geval (graad 5 polyneuropathie) "konden binnen 12 tot 30 maanden terugkeren naar dagelijkse activiteiten, inclusief hardlopen" (p. 486). Zintuiglijke stoornissen verdwenen bij de patiënten met polyneuropathie veel sneller dan motorische stoornissen, "meestal binnen drie of vier maanden," terwijl de symptomen van motorische stoornissen tot 4 jaar aanhielden. Opmerkelijk was dat vijf van de negen patiënten nog 2-3 maanden na het stoppen van de blootstelling aan hexaan een verslechtering van de motorische functie bleven ondervinden. Bij twee patiënten werd bij het eerste onderzoek een milde dyschromatopsie vastgesteld die 4 jaar later niet verbeterde. Later oogheelkundig onderzoek bevestigde maculopathie bij deze patiënten.

Ongeveer 200 gevallen van werkgerelateerde n-hexaan neuropathie werden gemeld in Napels, Italië (Bravaccio et al., 1981). Chang (1991) beschreef nog een uitbraak van n-hexaan neuropathie bij drukkers in Taipei, bij wie abnormale evoked potential onderzoeken aanwijzingen van beschadiging van het CNS vertoonden. Bij de eerste evaluatie was één patiënt aan een rolstoel gekluisterd, twee konden staan

maar niet lopen, één kon met steun lopen, en de overige zeven waren niet in staat om tien passen op hakken te lopen. Alle patiënten keerden binnen 1-4 jaar terug naar normale activiteiten "inclusief lopen", met eerder remissie van de zintuiglijke dan van de motorische stoornissen. In het eerste onderzoek was er "merkbare daling van NCV, diepgaande amplitude vermindering van [samengestelde spier actiepotentialen] en [sensorische actiepotentialen] en duidelijke verlenging van [distale latenties]" (p. 12). Een ongewoon kenmerk was de vertraagde verslechtering van verscheidene elektrofysiologische maten. Vijf tot tien maanden na de eerste evaluatie werden verdere verminderingen in spier-actiepotentialen gevonden bij 6 van de 11 patiënten, "vooral in de peroneus". Afname van de amplitude van de sensorische actiepotentialen en een daling van de geleidingssnelheid van de sensorische zenuw traden ook op bij 5 patiënten. Resterende afwijkingen werden ontdekt, zelfs nadat de werknemers weer een volledig functioneel motorisch vermogen hadden. Bovendien waren veel laatste EP's "nog steeds significant verschillend van de normale controles," (p. 17).

Industriële uitbraken ten spijt, de meest voorkomende oorzaak van neuropathie zou recreatief misbruik zijn van verbindingen die dit oplosmiddel bevatten (Spencer *et al.*, 1980). Recreatieve misbruikers hebben ook milde euforie gemeld en, in één geval, hallucinaties (Spencer *et al.*, 1980).

MBK is een kleurloze vloeistof met een doordringende geur die lijkt op aceton. [219] Het wordt vaak gemengd met andere ketonen (bv. MEK) als oplosmiddel van nitrocellulose,

harsen, oliën, vetten, wassen, lakken, inktverduunners en vernisverwijderaars (Bos, Gerrit, & Bragt, 1991). Een van de bekendste epidemieën van MBK vergiftiging vond plaats in 1973 toen 48 arbeiders in een fabriek in Columbus, Ohio, waar met plastic beklede stoffen werden gemaakt, perifere neuropathie ontwikkelden. Hun symptomen omvatten gemengde motorische en zintuiglijke bevindingen die door EMG werden vastgesteld, en waren sterk gecorreleerd met de introductie door de fabriek van MBK in een oplosmiddelenmengsel voor drukkerijen (Landrigan *et al.*, 1980). Deze episode maakte een einde aan het toenemend gebruik van dit oplosmiddel, dat tegenwoordig bekend staat om zijn ernstige neurotoxische potentie (Spencer *et al.*, 1980). Perifere neuropathie door blootstelling aan MBK is ook vastgesteld bij arbeiders die blootgesteld werden in een stoffenfabriek (Billmaier *et al.*, 1974; Allen, Mendell, Billmaier, Fontane, & O'Neill, 1975) en bij spuiters op een dambouwplaats (Mallov, 1976). De hoogste concentraties MBK worden gevonden in het bloed en de lever, maar het CNS is het orgaan dat het meest door de toxiciteit wordt getroffen.

De neurotoxische potentie van MBK is ongeveer 12 maal groter dan die van n-hexaan, maar 3 maal minder dan die van zijn metaboliet, 2,5-hexaandion (Bos *et al.*, 1991). Het neurotoxische blootstellingsprofiel is dat van een centraal-perifere distale axonopathie en arbeiders kunnen dit profiel al ontwikkelen na blootstelling aan "slechts enkele ppm MBK damp" (Bos *et al.*, 1991, p. 190). Grote, lange vezels worden het eerst aangetast, gevolgd door kortere, kleinere, gemyeliniseerde vezels, en uiteindelijk, ongemyeliniseerde

vezels; met als gevolg motorische stoornissen, parethesiën, en soms, onvermogen om te lopen. CNS effecten omvatten schade aan lange traktaten van het opgaande en neergaande ruggenmerg, cerebellaire witte stof, en de distale oogzenuw (Bos et al., 1991). Spastisch lopen, verminderd gezichtsvermogen en geheugenstoornissen zijn mogelijk (Bos et al., 1991). Het herstel kan onvolledig zijn.

Methylsobutylketon

Minder vaak bestudeerd dan MBK, wordt ook methylisobutylketon (MIBK) gebruikt in lijm en verf. Er zijn geen studies over chronische blootstelling aan MIBK. Twee experimentele studies van korte blootstellingen laten over het algemeen negatieve resultaten zien wat betreft neuropsychologische functies, maar een duidelijke toename van CNS klachten bij 200 mg/m³ (Iregren, Tesarz, & Wigaeus-Hjelm, 1993).

Perchloorethyleen (Tetrachloorethyleen)

Omrekeningsfactor	1 ppm = 6,89 mg/m ³
IDLH	500 ppm
OSHA	Niet gegeven
NIOSH	25 ppm (170 mg/m ³)
(Snelle gids, 1993)	

Perchlooretheen (PCE) is een gechloreerd koolwaterstof oplosmiddel dat algemeen gebruikt wordt in de droogkuisindu-

strie en als metaalontvetter. Beroepen met een blootstellingsrisico zijn o.a. stomerijen, de chemische en de textielindustrie, en ontvettingsinstallaties. PCE wordt ook gebruikt om pek en was, kleefstoffen, lijm, drukinkt op te lossen en is vaak een ingrediënt in gemengde oplosmiddelen. [220] De produktie van PCE in de V.S. is aanzienlijk, maar is het afgelopen decennium gedaald van 765 miljoen pond in 1980, tot 414 miljoen pond in 1986 (ATSDR, 1990).

De invoer van PCE nam echter toe tot 142 miljoen pond in 1984 (ATSDR, 1990). Het NIOSH schat dat 500.000 arbeiders risico lopen op blootstelling aan PCE in droogkuisbedrijven en andere industriële plaatsen (NIOSH, 1978). Blootstelling is ook mogelijk door huishoudelijk water dat met PCE verontreinigd is. Een douche met met PCE verontreinigd water duurt slechts 17 minuten om de PCE-lucht in de badkamer tot een derde van de ACGIH TLV's te doen stijgen (ATSDR, 1990).

De lever en het CNS zijn geïdentificeerd als doelorganen bij inhalatieblootstelling aan PCE. Beschikbare gevalsstudies suggereren dat blootstelling aan 100-200 ppm gedurende 5,5 tot 7 uur acute stoornissen veroorzaakt, waaronder hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, en incoördinatie (ATSDR, 1990). Accidentele acute vergiftiging op hoog niveau kan ernstiger coördinatieverlies, misselijkheid en bewustzijnsverlies veroorzaken. Hersenonderzoek bij dierlijke blootstellingsstudies wijst ook op CNS effecten van PCE (tabel 4.9). Omdat bij muizen leververgroting en vacuolisatie van de hepatocyten werd vastgesteld na 30 dagen blootstelling aan

slechts 9 ppm (Kjellstrand *et al.*, 1984), is het bovendien mogelijk dat andere effecten van het orgaansysteem bijdragen tot de neuropsychologische effecten bij de mens.

TABEL 4.9. PCE CNS Neuropathologie in Diermodellen".

Blootstelling	Effect	Proefdieren	Studie
200 ppm/6u/dag-4 dagen	verlaagd RNA-gehalte in de hersenen, verhoogde niet-specifieke cholinesterase gehalte Verhoogd niet-specifiek cholinesterase gehalte	ratten	Savolainene <i>et al.</i> (1977)
60 ppm/continu/90 dagen gevolgd door 4 maanden rust	verminderd DNA in de frontale kwab	gerbils	Rosengren <i>et al.</i> (1986)
120 ppm/continu/12 maanden	biochemische veranderingen	gerbils	Briving <i>et al.</i> (1986, Kyrklund <i>et al.</i> , 1984)

"Uit ATSDR (1990).

Hoewel PCE op grote schaal trichloorethyleen vervangen heeft als droogschoonmaakmiddel, is ook van dit middel gemeld dat het soortgelijke neuropsychologische effecten veroorzaakt, waaronder veranderingen in het recente geheugen en de persoonlijkheid (Gold, 1969). Er zijn weinig neuropsychologische onderzoeken van menselijke PCE neurotoxiciteit in de literatuur, en deze weinige studies hebben gesuggereerd dat PCE minder ernstige neurotoxische gevolgen vertoont dan trichlooretheen. Dudek (1985) vond geen effecten van acute PCE blootstelling op de reactietijd. Evenzo testten Tuttle *et al.* (1977) 18 arbeiders die beroepsmatig aan PCE waren blootgesteld. Neuropsychologische tests werden gegeven voor en na elke werkdienst gedurende 5 opeenvolgende dagen. [221] Er waren geen significante bevindingen voor geen van de tests nadat gecorrigeerd was voor vermoeidheid van de arbeiders. Verschillende problemen met

de Tuttle et al. (1977) studie verzachten hun conclusies. Bijvoorbeeld, terwijl de experimentele groep evenveel mannen als vrouwen telde, bevatte de controlegroep alleen vrouwen. Bovendien was de blootstelling betrekkelijk gering en was het aantal proefpersonen klein, wat erop wijst dat de definitieve studie over blootstelling aan PCE nog moet worden uitgevoerd. Hake en Stewart (1977) stelden proefpersonen experimenteel bloot aan ofwel 0, 20, 100, of 150 ppm PCE gedurende maximaal 7,5 uur. Proefpersonen kregen 5 dagen blootstelling per niveau van luchtconcentratie. Klinische EEG interpretatie van proefpersonen blootgesteld aan 100 ppm suggereerde corticale depressie. Neuropsychologische tests van de hogere corticale functie waren normaal, maar scores op de Flannigan coördinatietest vertoonden aanzienlijke stoornissen, op tenminste één dag tijdens de weken van 100 en 150 ppm blootstelling.

Ferroni *et al.* (1992) vergeleken 60 vrouwelijke stomerij-arbeiders die gemiddeld 10 jaar aan PCE blootgesteld waren met 30 controles uit een fabriek waar geen oplosmiddelen gebruikt werden. Aan PCE blootgestelde werkneemsters vertoonden een verhoogd serum prolactine tijdens een deel van de menstruatiecyclus vergeleken met de controles, een effect dat de auteurs toeschrijven aan mogelijke PCE effecten op de hypofysefunctie; de blootstellingsvariabelen waren echter niet gecorreleerd met verhoogde prolactinespiegels. Soortgelijke resultaten werden gevonden voor aan PCE blootgestelde werknemers op een reactietijdmeting. De reactietijd was trager op verschillende tests bij blootgestelde proefpersonen vergeleken met controles, maar ook hier cor-

releerden noch de blootstellingsduur, noch de lucht- of bloedconcentraties met de testcores.

Casus

Het volgende geval van chronische blootstelling aan PCE komt overeen met eerdere studies in die zin dat de hogere cognitieve functies niet noemenswaardig aangetast leken te zijn. In plaats daarvan lijken de resultaten te stroken met een centraal of perifeer neurotoxisch "oplosmiddel-syndroom" als gevolg van langdurige blootstelling aan PCE. Het is ook een voorbeeld van de noodzaak van "flexibiliteit" bij het uitvoeren van dergelijke evaluaties. Sommige van de meest pathognomonische testresultaten waren op onderzoeken waartoe besloten werd op grond van de bij de evaluatie verzamelde geschiedenis en testresultaten, en worden dus gewoonlijk niet toegediend als onderdeel van een neurotoxici-teit screening batterij.

Observaties en conclusies. De patiënt was een universitair opgeleide man van in de 30 die 5 jaar met PCE gewerkt had. Hij meldde voortdurende blootstelling via de omgevingslucht en door directe hantering zonder handschoenen van met PCE doordrenkte kleding. De vrouw van de patiënt bevestigde de voortdurende blootstelling en merkte op dat ze PCE aan de adem van de patiënt bleef ruiken als hij 's nachts in slaap viel. De patiënt gaf ook andere symptomen toe die verband leken te houden met chronische blootstelling aan oplosmiddelen, waaronder anosmie, – ruikt niets meer – vermoeidheid, duizeligheid, verlies van evenwicht, frequente

paresthesieën¹⁷ van gezicht en handen, en een gemelde geschiedenis van vier of vijf black-outs.

TABEL 4.10. Testscores van een patiënt met chronische perchlooretheenblootstelling, met Sparing van hogere corticale functie

I. Vingertikken: RH gemiddelde: 48 (Dom. hand: L) LH gemiddeld: 45.5	Russell 1 Russell 2
2. Wechsler Geheugenschaal:	
(a) Logisch	
Onmiddellijke herinnering: A: 9,5 B: 12 Totaal 21,5	Russell 2
Vertraagd herinneren: A: 8.0 B: 12 Totaal: 20	Russell 1
(b) Figuurlijk	
Onmiddellijke herinnering: A: 3 B: 4 C: 6 Totaal: 13	Russell 0
Vertraagde herinnering: A: 3 B: 4 C: 6 Totaal 13	Russell 0
3. Trail-Making Test: A: IS". B: 40"	Russell 0 Russell 0
4. WAIS-R Cijfer Symbool Test: Ruwe score: 55	Scaled score 9
5. Stroop Test:	
Aantal Woorden: 100 + leeftijd corr.: 0 Totaal: 100	T score 46
Aantal Kleuren: 71 + leeftijd corr.: a Totaal: 71	T score 44
Aantal Gekleurde Woorden: 48 + leeftijd corr.: 0 Totaal: 48	T score 53
6. Luria-Nebraska Pathognomonic Scale: Kritisch Niveau 67,74	
Aantal fouten: 17	T score 51
7. Ruimtelijke Relaties: (Grieks Kruis) Beste: 1 + Slechtste: 1	Russell 1
8. Pegboard: (Gegroeft) RH: 71" T 44 LH: 80" T 29	
9. Gripsterkte: RH: (1) 47 (2) 49 LH: (1) 45 (2) 58 (kg) Gemiddelde RH: 48 Gemiddelde LH: 51.5	
10. IQ Schatting: Shipley Instituut voor Leven Schaal	
Ruwe score: (V: 38 A: 40) CQ: 115	
11. Rey Auditieve Verbale Leertest (Rey AVLT)	
12. Persoonlijkheidstest: MMPI: BDI: 39	
13. MMPI T scores (K gecorrigeerd waar nodig)	
L t50, F t68, K t46, Hs t65, D 1101, Hy t67, Pd 180, Mf 163, Pa t65, Pt t76, Sc t68, Ma t48, Si t82, A t77, R 170, Es t45, Mac t53	

Opmerking: 0-5 Russell ratings zijn van Russell (1975) en Russell, Neunnger, en Goldstein (1970), waarbij hogere scores duiden op grotere stoornis

De patiënt ontkende eerder hoofdletsel of enige ziekte of vorm van middelenmisbruik die de neuropsychologische be-

¹⁷ **Paresthesieën** zijn abnormale gevoelsgevoelens die zich beperken tot het gebied van een zenuwwortel zoals tintelingen, doofheid, gevoel van elektrische stroom door je lichaam, verlies van warmte- en koudegevoel of zelfs volledige gevoelloosheid.

vindingen zou kunnen beïnvloeden. [222] Wel meldde hij dat hij onder acute werkgerelateerde financiële druk had gestaan. De patiënt gaf toe steeds heviger depressieve gevoelens te hebben, hoewel deze symptomen leken voor te komen in de context van al langer bestaande dysthymische verschijnselen. Hij kreeg antidepressiva voorgeschreven en ging in psychotherapie.

Zoals uit de samenvattende tabel (**Tabel 4.10**) blijkt, vertoonde de patiënt een onaangetast hoger corticaal functioneren. Zijn enige neuropsychologische tekort bij de afgelegde tests was een sterk verminderde fijne motorische coördinatie, zoals blijkt uit de Grooved Pegboard scores. Observatie van de prestaties van de patiënt toonde aan dat hij bilateraal onhandig was in de Vinger Tik en Gegroefde Knikkerplank taken, waarbij hij respectievelijk de tikkende peddel miste en pinnen liet vallen.

Na het afnemen van de geschiedenis en het afhandelen van de neuropsychologische batterij werd de patiënt verder onderzocht met verschillende "cerebellaire" tests. [223] Hij bleek niet in staat een tandem Romberg langer dan 3 seconden vol te houden en kon zijn evenwicht niet bewaren wanneer hij licht geduwd werd. Bovendien vertoonde de patiënt milde bilaterale dysdiadochokinesie – het niet kunnen uitvoeren van snelle afwisselende palmdorsum klappen op zijn dij.

Geschiedenis en neuropsychologische testresultaten werden geïnterpreteerd als consistent met mogelijke perifere of ce-

rebellaire neurotoxische effecten van PCE met sparing van hogere corticale functies. Omdat de patiënt momenteel zeer zware psychosociale stressoren beleefde, was het niet mogelijk vast te stellen of zijn verhoogde Beck Depression Inventory en MMPI scores direct oplosmiddel-geïnduceerd waren, reactief, of geen verband hielden met het probleem. De patiënt werd gediagnosticeerd als iemand met milde neurotoxische effecten van blootstelling aan oplosmiddelen, met uitsluiting van een andere cerebellaire of PNS stoornis. Hij werd daarna doorverwezen voor verder neurologisch en arbeidsgeneeskundig onderzoek.

Styreen (Vinylbenzeen, Ethenylbenzeen, Fenylethyleen, Styreenmonomeer, Styrol)

Omrekeningsfactor	1 ppm = 4,33 mg/m ³
Geurdrempel	0,017-1,9 ppm
IDLH	5000 ppm
OSHA/NIOSH	50 ppm (215 mg/m ³)
STEL	100 ppm (425 mg/m ³)
(Beknopte gids, 1993)	

Styreen is een van de meest gebruikte bestanddelen bij de productie van kunststoffen, waar de hoogste niveaus van industriële blootstelling voorkomen (Styrene, 1983). Het is ook een bestanddeel van artikelen van glasvezel en rubber, en wordt veel gebruikt in de botenbouw (Baker, Smith, & Landrigan, 1985). Blootstelling aan styreen kan ook thuis gebeuren bij het gebruik van styreenhoudende materialen, met "vloerwas en boenwas, verf, lijm, stopverf, metaalreini-

gers, autopoetsmiddelen, en vernissen" (*Occupational Exposure*, 1983, p. 16). Bovendien wordt de algemene bevolking aan dit oplosmiddel blootgesteld via tabaksrook, uitlaatgassen van auto's, en via voedsel dat in polystyreen verpakkingen verpakt is (*Styrene*, 1983). In de Verenigde Staten bedroeg de productie van styreen 6612 miljoen pond in 1981, en men schat dat 30.000 tot 300.000 arbeiders blootgesteld worden aan verbindingen die dit oplosmiddel bevatten. Blootstelling aan kleine hoeveelheden styreen is blijkbaar alomtegenwoordig in de Verenigde Staten, waarbij weefselmonsters van niet beroepsmatig blootgestelde personen 1,12-1,06 (gemiddelde-SD) ppm styreen bevatten, terwijl de opname in het milieu geschat wordt op 2,23 mg/u, wat overeenkomt met een ingeademde concentratie van 1,96 mg/m³ (Pierce & Tozer, 1992).

Styreen is zeer goed oplosbaar in bloed en weefsels. Het wordt opgenomen in de longen en in mindere mate via de blootgestelde huid. Kleine hoeveelheden worden uitgescheiden in adem of urine, terwijl ongeveer 85% gemetaboliseerd en uitgescheiden wordt als manderelzuur en 10% als fenylglyoxylzuur (Bardodej & Bardodejova, 1970). Styreen is detecteerbaar in ademmonsters en in urinemetaboliëten gedurende minder dan 24 uur na blootstelling, maar is gevonden in vetweefsel tot 13 dagen na experimentele blootstelling [224] aan de Zweedse drempelwaarde van 50 ppm (Engstrom, Bjurstrom, Astrand, & Ovrum, 1978). Chronisch blootgestelde arbeiders kunnen een veel grotere vetopslag van dit oplosmiddel vertonen (Engstrom et al., 1978). Ratten die aan 300 ppm blootgesteld werden, vertoonden "dui-

delijke styreenophoping in de hersenen en in perinefrisch vet" (Savolainen & Pfaffli, 1977, geciteerd in Seppalainen, 1978, p. 182). Styreen kan de dopamine neurochemie beïnvloeden, want knaagdierstudies tonen een verhoogde dopamine receptor gevoeligheid en uitputting van het corpus striatum dopamine (Agrawal, Srivastava, & Seth, 1982). Agrawal *et al.* (1982) suggereren dat styreen dopamine-bevattende neuronen kan vernietigen, terwijl Mutti, Falzio, Romanelli, en Franchini (1985) de hypothese stellen dat dopamine kan worden gebiotransformeerd in een metaboliet die met dopamine concurreert op de plaatsen van synaptische vesikels. Er zijn ook dosis-gerelateerde verhogingen van serum prolactine en TSH gemeld.

Algemene effecten

Veel voorkomende symptomen van blootstelling aan styreen zijn aanvankelijke **irritatie van de slijmvliezen**, misselijkheid en duizeligheid, geheugenklachten, vermoeidheid, duizeligheid, hoofdpijn, en paresthesieën in vingers en tenen (Seppalainen, 1978; Rosen, HaegerAronsen, Rehnstrom, & Welinder, 1978; Cherry & Gautrin, 1990). Braken, duizeligheid, en bloedarmoede zijn ook gemeld (Occupational Exposure, 1983). Hoofdpijn, klachten van geheugenverlies, zich "dronken" voelen, duizeligheid, vermoeidheid, prikkelbaarheid en licht gevoel in het hoofd nemen toe met toenemende styreenconcentratie in het bloed (Checkoway *et al.*, 1992). Werknemers met hoge blootstellingsindexen hebben meer kans dan werknemers met lage blootstelling om hoofdpijn, geheugenstoornissen, zintuiglijke afwijkingen, en overmatig zweten te rapporteren. Evenwichts- en coördinatie-

stoornissen werden bij 26% van alle arbeiders gevonden, maar dit symptoom correleerde niet met de blootstellingsindexen (Matikainen *et al.*, 1993).

Acute effecten

Menselijk experimenteel onderzoek naar acute blootstelling aan styreen heeft "lusteloosheid, slaperigheid en een verstoord evenwicht" opgemerkt bij een eerste blootstelling aan 800 ppm, terwijl een 1 uur durende blootstelling aan 376 ppm verminderingen opleverde in "evenwicht, coördinatie en handvaardigheid" (*Occupational Exposure*, 1983, p. 121). O'Donoghue (**tabel 4.11**) geeft een overzicht van de acute effecten van blootstelling aan styreen.

Chronische effecten

Er is discussie over de neurotoxiciteit van styreen bij concentraties lager dan 100 ppm. Triebig, Lehl, Wellie, Schaller, en Valentin (1989) vonden geen significante neurobehaviorale stoornissen in een gematcht cohort van styreenarbeiders met een gemiddelde blootstelling van minder dan 100 ppm, hoewel een maat voor het kortetermijngeheugen de significantie benaderde. De auteurs waren misschien te ijverig in het controleren van versturende variabelen. [225] Anderzijds suggereren Anger en Johnson (1985) dat chronische blootstelling aan styreen "EEG-afwijkingen veroorzaakt bij 30 ppm, psychomotorische stoornissen bij 50-75 ppm en symptomen van vermoeidheid, concentratiemoeilijkheden en hoofdpijn bij 50 tot 100 ppm" (p. 68). Yokoyama, Araki, en Murata (1992) evalueerden 12 mannelijke styreen-lamineerders die enkele maanden voor de test blootgesteld wa-

ren aan lage niveaus styreen, en aan 22-2.4 ppm styreen in de lucht op de dag van de test. De arbeiders deden de Japanse versie van de WAIS Picture Completion test, Digit Symbol, en de Maudsley Personality Inventory (MPI). Vergeleken met de controlegroep waren de styreenarbeiders minder goed in Picture Completion, maar, verrassend genoeg, niet in Digit Symbol of de MPI. Omdat de arbeiders ook blootgesteld waren aan aceton en MEK, is het onduidelijk of de resultaten de blootstelling aan styreen alleen of in combinatie met deze oplosmiddelen weergeven.

TABEL 4.11. Acute effecten van de inhalatie van styreen op vrijwilligers"

Styreen lucht concentratie (ppm)	Duure van de blootstelling	Effect
0-100	1-6h	Geur niet waargenomen (NIOSH, 1973) Styreengeur sterk maar niet verwerpelijk. Voorbijgaande oogirritatie bij 100 ppm; coördinatieproeven en een gewijzigde Rombergtest werden niet beïnvloed (NIOSH, 1973; Hanninen et al., 1976)
200		Sterke verwerpelijke styreengeur en neusirritatie komen voor (NIOSH, 1973; Hanninen et al., 1976)
350		Voortdurende blootstelling aan 50, 150, 250, en 350 ppm styreen gedurende 30 min op elk blootstellingsniveau verslechterde de reactietijd alleen op het niveau van 350 ppm niveau; de perceptuele snelheid en de handvaardigheid werden niet aangetast (Cohr & Stockholm, 1979)
376	25 min	Niet in staat een aangepaste Romberg test uit te voeren (Hanninen 1976)
	50 min	Misselijkheid aanwezig; manuele behendigheid en coördinatie verminderden (Hanninen et al., 1976)
	60 min	Hoofdpijn en beschoon gevoel (Hanninen et al., 1976)
600		Zeer sterke geur; sterke oog- en neusirritatie (NIOSH, 1973)
800	4 h	Onmiddellijke oog-, neus- en keelirritatie. Uitgesproken, aanhoudende metaalachtige smaak, lusteloosheid, slaperigheid, en verstoord evenwicht, bijwerkingen waren lichte spierzwakte, onvastheid, traagheid en depressie (SeppiiHinen, Husman, & Mattenson, 1978)

"Overgenomen uit O'Donoghue, J. L. (1985), Neurotoxicity of industria and commercial chemicals (Vol. II, p. 131). Copyright CRC Press, Boca Raton. FL.

CNS toxiciteit door blootstelling aan styreen van meer dan 100 ppm "is een algemeen aanvaard verschijnsel"

(Checkoway *et al.*, 1992, p. 560). Chronische PNS veranderingen door styreenblootstelling zijn opgemerkt door Rosen *et al.* (1978), die milde sensorische neuropathie vonden bij een groep oudere, zwaarder blootgestelde styreenarbeiders. De auteurs veronderstelden dat het PNS synergetisch beïnvloed kan worden door leeftijd en chronische blootstelling, mogelijk via verhoogde productie van intracellulaire vrije radicalen. Cherry en Gautrin (1990) ontdekten ook dat 71 % van de arbeiders die langer dan 4 weken aan 100 ppm styreen blootgesteld waren, tekorten hadden in de sensorische maar niet in de motorische zenuwgeleidingssnelheid (NCV). Bij een blootstelling van minder dan 50 ppm vertoonde slechts 23% van de arbeiders dit symptoom. Er was de suggestie dat abnormale zenuwgeleiding, maar geen reactie-tijd stoornissen, langer dan 1 maand nodig [226] hebben om zich te ontwikkelen, want vijf mannen die minder dan 4 weken aan meer dan 100 ppm blootgesteld waren, hadden ongestoorde NCV's maar tragere reactietijden (Cherry & Gautrin, 1990). Murata, Araki, Kawakami, Saito, en Hino (1991) onderzochten NCV's van 11 mannelijke lamineerarbeiders die in de botenfabricage werkten en niet beroepsmatig blootgesteld waren aan trillingen, lood, of andere neurotoxinen. De gemiddelde blootstellingsduur was 5 jaar, de gemiddelde leeftijd was 40 jaar. V80 NCV was significant vertraagd bij deze 11 arbeiders vergeleken met gematchte controles. De bevindingen waren consistent met styreen neurotoxiciteit voor perifere zenuwen, "vooral de snellere zenuwvezels onder de grote gemyeliniseerde zenuwen" (p. 779). Psychische symptomen kunnen voortduren nadat de blootstelling beëindigd is. Flodin, Ekberg, en Andersson (1989)

onderzochten 21 styreenarbeiders die enkele maanden vrij van blootstelling waren geweest nadat de fabriek waar ze tewerkgesteld waren failliet was gegaan. Abnormale vermoeidheid en vergeetachtigheid, hoofdpijn en irritatie werden vaak gerapporteerd, hoewel het onduidelijk is in hoeverre de effecten de stress van het verlies van de baan weerspiegelden, in tegenstelling tot voortdurende neurotoxische effecten.

Abnormale EEG's zijn ook ontdekt in verscheidene onderzoeken van styreenarbeiders (besproken in *Occupational Exposure*, 1983, p. 152; Harkonen, Lindstrom, Seppalainen, Sisko, & Hernberg, 1978). In één zo'n onderzoek waren abnormale EEG's meer dan tweemaal zo waarschijnlijk in een populatie van styreenwerkers die gemiddeld 5 jaar blootgesteld waren dan in de algemene populatie (Seppalainen, 1978).

Tenslotte wijzen verschillende bevindingen erop dat blootstelling aan styreen schade of disfunctie aan het autonome zenuwstelsel veroorzaakt, waaronder een hogere prolactine respons op thyrotropine-releasing hormoon (Arfini e.a., 1987), een sterk verminderde ECG CV RR (Murata e.a., 1991), en stoornissen in het vegetatieve zenuwstelsel (Araki, Abe, Ushio, & Fujino, 1971; Styreen, 1983). Het is onduidelijk of de autonome effecten vooral een acuut of een chronisch effect zijn.

Neuropsychologische effecten

Verlaagde reactietijden in verband met de intensiteit van de

blootstelling zijn het meest waargenomen neuropsychologische effect van styreen (Mutti et al., 1983; Gamberale & Kjellberg, 1982; Cherry & Gautrin, 1990). Gedragseffecten van acute blootstelling zouden afhangen van individuele verschillen in het opruimen van styreen en zijn metabolieten uit het lichaam. Proefpersonen die traag waren met het klaren vertoonden langere reactietijden (Cherry, Rodgers, Venables, Waldron, & Wells, 1981; Cherry & Gautrin, 1990). Een derde studie slaagde er echter niet in deze bevinding te repliceren bij arbeiders met een gemiddelde blootstelling van 2,5 jaar aan concentraties lager dan 110 mg/m³ (Edling & Ekberg, 1985).

De laagste concentraties waarvan gesuggereerd wordt dat ze neurobehaviorale symptomen veroorzaken liggen in het bereik van 10-25 ppm, opgemerkt door Flodin *et al.* (1986). De symptomen omvatten omkeerbare stoornissen in geheugen, concentratie, prikkelbaarheid, en libido. Letz, Mahoney, Hershman, Woskie, en Smith (1990) voerden een groot-schalig onderzoek uit bij vijf bedrijven die glasvezelboten bouwen. De 105 glasvezel lamineerders en andere deelnemers aan het onderzoek waren gemiddeld 4,6 jaar aan styreen blootgesteld. De blootstellingsniveaus varieerden sterk per bedrijf en seizoen, maar het grote gemiddelde over alle bedrijven was 13,5 ppm. [227] Prestaties op de computergestuurde cijfer-symbool test van de NES tijdens de middagtest hingen samen met blootstelling aan styreen, na correctie voor leeftijd en opleiding. Cijfersymbool was ook gerelateerd aan de natuurlijke logs van urine-mandelzuur, en styreenmonsters in de persoonlijke lucht, gecorrigeerd voor het

dragen van een respirator. Blootstelling aan styreen niveaus van meer dan 50 ppm, 8 uur TWA verklaart de neuropsychologische stoornissen van de meeste proefpersonen.

Werknemers met een gemiddelde van 5 jaar blootstelling aan styreen vertoonden significante verminderingen in visuomotorische nauwkeurigheid, psychomotorische prestaties, en waakzaamheid als functie van de concentratie mandelerzuur (Harkonen *et al.*, 1978; Lindstrom, Harkonen, & Hernberg, 1976). Lindstrom en collega's vonden dat één test van visuomotorische snelheid en één van visueel geheugen correleerden met de blootstellingsduur; deze effecten kunnen echter verward zijn door significante verbanden tussen leeftijd en blootstellingsduur (Lindstrom *et al.*, 1976).

Personeel dat gemiddeld 8,6 jaar blootgesteld was, vertoonde aanzienlijke dalingen ten opzichte van controles in reactietijd, Blokopzet, Rey's Ingebedde Figuren, en Wechsler Geheugen subtests waaronder Logisch Geheugen (onmiddellijk en 30 minuten vertraagd) en Visueel Geheugen (onmiddellijk) (Mutti *et al.*, 1984).

Een ongepubliceerde studie meldt chronische veranderingen in het CNS bij een groep van zeven patiënten die gemiddeld 15 jaar (tussen 6-26 jaar) aan styreen blootgesteld waren (Melgaard, Arlien-Søberg, & Brulin, geciteerd in *Occupational Exposure*, 1983). "Intellectuele stoornissen" werden gevonden bij zes van de zeven patiënten, waarbij vijf een matige stoornis vertoonden en één een ernstige stoornis. Cerebrale atrofie werd bij vier van deze patiënten ontdekt door

CT scan, en bij één patiënt door pneumo-encefalografie.

Tenslotte suggereert een enkele gevalsstudie dat styreen in wisselwerking met middelenmisbruik en/of alcohol of Antabuse een voorbijgaande paranoïde psychose en neuropsychologische stoornissen kan veroorzaken (White, Daniell, Maxwell, & Townes, 1990).

De algemene resultaten over blootstelling aan styreen suggereren dat blootstelling van meer dan 50 ppm of meer dan 8,6 jaar neuropsychologische stoornissen kan veroorzaken. Informatie over herstel na acute of chronische blootstelling aan styreen is niet in de literatuur verschenen.

Tetrabroomethaan (Acetyleen Tetrabomide)

Omrekeningsfactor	1 ppm = 14,37 mg/m ³
IDLH	7 ppm
OSHA	1 ppm (14 mg/m ³)
NIOSH	Niet gegeven
(Beknopte gids, 1994)	

Tetrabromoethaan (TBE) is een gehalogeneerde alifatische koolwaterstof die gebruikt wordt om erts en was van elkaar te scheiden. Morrow, Callender, *et al.* (1990) melden een gevalsbeschrijving van een 31-jarige olie-arbeider die aan TBE op hoofd en bovenlichaam was blootgesteld. De eerste symptomen waren misselijkheid, braken, duizeligheid en ernstige hoofdpijn. Chronische symptomen waren hoofdpijn, parosmie, geheugenverlies, depressie en prikkelbaar-

heid, waardoor de patiënt niet meer in staat was zijn werk te hervatten. [228] Licht verhoogde schildklier- en leverfunctietesten waren de enige ongewone resultaten bij een volledig medisch en neurologisch onderzoek. Bij vergelijking van de PET scan met R-2-deoxyglucose met controles werd echter een sterk verminderde opname waargenomen in het linker superieure frontale, linker posterieure mediale frontale, rechter middelste corpus callosum, rechter putamen, rechter mediale en posterieure thalamus, rechter anterieure gyrus rectus, linker amygdala, en linker hippocampus. Het topografisch EEG was ook abnormaal, evenals de factoren geheugen, leren, aandacht en psychomotorische snelheid op de POET neuropsychologische batterij. Er werden geen aanwijzingen voor malingering gevonden. De auteurs suggereren dat basale ganglia en pariëtale cortex bijzonder gevoelig kunnen zijn voor oplosmiddeleffecten, want deze structuren bleken ook beschadigd te zijn in de autopsie van een chronisch solventgebruiker (Escobar & Aruffo, 1980).

Tetrahydrofuraan (Diethyleen Oxide, 1,4-Epoxybutaan, Tetramethyleen Oxide)

Omrekeningsfactor	1 ppm = 3,00 mg/m ³
Geurdrempel	31 ppm
IDLH	20.000 ppm
OSHA/NIOSH	200 ppm (590 mg/m ³)
STEL	250 ppm (735 mg/m ³)
(Beknopte gids, 1993)	

Tetrahydrofuraan (THF) is een vrij zeldzaam oplosmiddel, dat gebruikt wordt om kunststoffen, epoxyverbindingen en

celluloseverbindingen op te lossen. Het gebruik van het oplosmiddel neemt toe in lijmen, verven, vernissen, inkt, en bevochtigings- of dispergeermiddelen in de textielverwerking (Garnier, Rosenberg, Purssant, Chauvet, & Efthymiou, 1989).

Er zijn twee gevallen van THF vergiftiging gemeld met neurologische gevolgen. In beide gevallen ging het om loodgieters die met THF-bevattende lijmen werkten om plastic pijpen in afgesloten ruimten te repareren. De symptomen waren onder andere slijmvliesirritatie, hoofdpijn, duizeligheid, pijn op de borst of in de maag, en abnormale verhogingen van leverenzymen die binnen 2 weken verdwenen. De mentale toestand of neuropsychologische prestaties werden niet specifiek geïncstigeerd. Als vergiftigingswijze van lever werd toxische hepatitis met serum aminotransferase verhoging gesuggereerd (Garnier *et al.*, 1989).

Tolueen (Toluol, Methylbenzeen, Methyl Benzol, Fenylmethaan)

Omrekeningsfactor 1 ppm = 3,83 mg/m³

Geurdrempel 0,16-37 ppm

IDLH 2000 ppm

OSHA/NIOSH 100 ppm (375 mg/m³)

STEL 150 ppm (560 mg/m³)

(Beknopte gids, 1993)

Tolueen is een aromatische koolwaterstof die vooral gebruikt wordt als reiniger en ontvetter, en ook als oplosmid-

del voor verf, vernis, en rubberlijm (Cavanaugh, 1985). [229] Blootstelling gebeurt meestal door inademing. Dierstudies merken op dat blootstelling aan toluen een "U-vormige concentratie/respons functie" (Benignus, 1981) veroorzaakt die aanvankelijk opwindend is bij lagere concentraties of korte blootstellingen, maar deprimerend bij hogere niveaus/concentraties. Absorptie gebeurt via inademing en inslikken. Tachtig procent van de oxidatie verloopt via de alifatische keten, waar geabsorbeerd toluen gemetaboliseerd wordt van benzoëzuur via glycine tot hippuronzuur, of met glucuronzuur tot benzoylglucuronzuur. De aromatische ring is een minder belangrijke oxidatieroute, die leidt tot de vorming van *o*-, *m*-, en *p*-cresol, die dan in de urine worden uitgescheiden als glucuronide- en sulfaatconjugaten (Meulenbelt, de Groot, & Savelkoul, 1990). Deze drie cresolen kunnen gecontroleerd worden als een index van blootstelling (Meulenbelt *et al.*, 1990).

Acute blootstelling

"Tolueen kan zowel acute als chronische stoornissen veroorzaken, vooral in het centrale zenuwstelsel, niet alleen bij hoge concentraties maar ook bij niveaus dicht bij de TLV" (Arlien-Søberg, 1992, p. 97).

Neuropsychologische stoornissen en neurologische schade variëren in ernst en omkeerbaarheid als functie van het blootstellingsniveau, de chroniciteit, en individuele verschillen die nog niet onderzocht zijn.

TABEL 4.12. Effecten van kortstondige blootstelling"

Gehalten in lucht (ppm)	Duur	Effect
1.0	8 h	Minimaal risico
100	8 h	Matige vermoeidheid
300	8 h	Ernstige vermoeidheid, hoofdpijn
600	8 h	Extreme vermoeidheid, verwardheid, duizeligheid, bedwelmd gedrag

"ATSDR (1990).

Bij mensen nadert toluene, afhankelijk van de geciteerde studie, de asymptoot in het lichaam tussen 10 en 80 min, waarbij de asymptoot in de hersenen ongeveer 1,26-2,50 maal die van het bloed is (Benignus, 1981, p. 408). Acute effecten die zonder neuropsychologisch onderzoek waarneembaar zijn, omvatten die in **Tabel 4.12**, samengevat door Von Oettingen et al. (1942) en opgesomd door Benignus (1981).

Acute neuropsychologische effecten

Verschillende studies hebben verminderingen in eenvoudige en keuzereactietijd aangetoond bij acute blootstelling. Zo stelden Gamberale en Hultengren (1972) 12 mannelijke proefpersonen bloot aan toenemende doses van 100-714 ppm toluene binnen één enkele blootstellingssessie. Ze vonden concentratiedalingen die bij concentraties van 300 ppm en meer tekorten in reactietijd en perceptuele snelheid veroorzaakten. Echeverria *et al.* (1989) stelden 42 studenten bloot aan 0, 75, en 150 ppm toluene gedurende 7 uur over 3 dagen. Bij 150 ppm werd een afname van 6% gevonden in digit span, 12% voor patroonherkenningslatentie, 5% voor patroongeheugen. Afnames werden [230] ook gevonden voor

behendigheid en volgen, samen met een verhoogde vermoeidheid op het Profiel van Stemningsstaten.

TABEL 4.13. Acute gedragseffecten van inhalatie van toluen"

Tolueengehalte in lucht (ppm)	Duur (h)	Resultaten
0-40	6	Geen effecten
100	6	Verminderde handvaardigheid en visuele waarneming
	7 1/2	Beperkte dubbele taak visuele waakzaamheid & toonherkenning
200	7	Beperkte SRT
300	4 1/3	Verstoord SRT
600	8	Ernstig wankelen en incapacitatie

"After Echeverria, Fine, Langolf, Schort, and Sampaio (1989).

De meest robuuste bevinding was een dosis-respons relatie tussen het tolueengehalte en het aantal keren dat de proefpersonen in slaap vielen, variërend van 7% bij 0 ppm tot 22% bij 150 ppm. In het algemeen geven korte blootstellingen en lagere concentraties toluen geen neuropsychologische of neurologische effecten. Zo werden geen effecten opgemerkt bij proefpersonen die 4 uur blootgesteld waren, hetzij aan toluen alleen, hetzij in combinatie met xyleen (Olson, Gamberale, & Iregren, 1985). Na 6 uur blootstelling aan 40 ppm werden geen noemenswaardige effecten opgemerkt (Andersen *et al.*, 1983). Benignus (1981) vond geen veranderingen in het EEG van de hoofdhuid bij een 6 uur durende blootstelling aan 200 ppm, en Winneke's (1982) overzicht van de literatuur vond geen effect van acute, kortdurende blootstelling bij niveaus onder 300 ppm.

Iets langere blootstellingsintervallen kunnen waarneembare effecten beginnen te geven; Andersen e.a. (1983) vonden bijvoorbeeld na 6 uur blootstelling aan 100 ppm toluen een

gering significant niveau van stoornissen op drie neuropsychologische tests (vermenigvuldigingsfouten, Landolt's ringen, en de schroefplaattest). Farmacokinetische eigenschappen van tolueen suggereren ook dat het ontbreken van kortstondige blootstellingseffecten misleidend kan zijn en niet kan generaliseren naar langduriger blootstellingseffecten. Omdat tolueenbloedspiegels cumulatief zijn wanneer de blootstelling verlengd wordt, stijgen de niveaus 10 tot 20 maal hun beginwaarde in de loop van 2 weken blootstelling aan 184-332 ppm (Konietzko, Keilbach, & Drysch, 1980). Kortdurende experimentele blootstellingen geven dus misschien niet de typische bloedspiegels op de werkplek weer, ook al zijn de luchtconcentraties gelijk. Accumulatie van bloedspiegels suggereert de mogelijkheid van even hoge concentraties in gevoelig hersenweefsel; meer onderzoek naar wat "intermediaire" blootstelling aan tolueen genoemd zou kunnen worden, lijkt gerechtvaardigd.

Chronische blootstelling

Chronische blootstelling aan tolueen veroorzaakt zowel neurologische als neuropsychologische stoornissen. Dierstudies hebben door tolueen veroorzaakte nystagmus, vestibulaire en optico-oculomotorische afwijkingen, EEG verstoringen in de hippocampale theta-golf activiteit, veranderingen in het neurotransmitter gehalte van de hersenen, en structurele schade aan cerebrum en cerebellum aangetoond (ATSDR, 1989). Bij ratten is tolueen ototoxisch, het veroorzaakt hoogfrequent gehoorverlies en beschadiging van het slakkenhuis (ATSDR, 1989; [231] Pryor, Dickinson, Howd, &

Rebert, 1983). Het gehoorverlies is blijvend met beschadiging van de buitenste haarcellen van het corticale orgaan van het binnenoor (Sullivan, Rarey, & Conolly, 1989). Zes-tien weken blootstelling aan tolueen bij ratten veroorzaakte "duidelijke" veranderingen in cerebellaire en ruggenmerg-eiwitten. Neuronspecifiek enolase (NSE), creatine kinase-B (CK-B), en β -S100 "waren verhoogd met respectievelijk 15,20, en 55%. In het ruggenmerg was CK-B met 13% verlaagd, terwijl β -S100 met 35% verhoogd was" (Huang *et al.*, 1993, p. 85). CK-B en β -S100 zijn markereiwitten die vooral in astrogliale cellen worden aangetroffen en hun toename kan wijzen op het ontstaan van gliosis, een veel voorkomende aanwijzing voor vroege beschadiging van het CNS (Huang *et al.*, 1993).

TABEL 4.14. Gedragseffecten bij langdurige blootstelling"

Niveau (ppm)	Blootstelling	Effect
0.3		Minimaal risico
200	1-10 jaar	Hoofdpijn, duizeligheid, verlies van coördinatie
300	1-10 jaar	Verminderd geheugen en denkvermogen

"ATSDR (1990).

Tolueeninhalatie als onderdeel van een gemengde blootstelling aan oplosmiddelen is ontwikkelingsneurotoxisch en veroorzaakt neurale buisdefecten en andere neuropsychologische afwijkingen bij in utero blootstelling. Microcefalie, groeiachterstand, craniofaciale afwijkingen, aandachtsstoornissen en ontwikkelingsachterstanden zijn gemeld bij kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap tolueen in oplosmiddelenmengsels snoven (Holmberg, 1979; Hersh *et al.*, 1985; Goodwin, 1988). Blootstelling aan zuiver tolueen ver-

oorzaakt ontwikkelingsneurotoxiciteit in diermodellen.

Bovendien vonden Svensson *et al.* (1992) een omkeerbare, dosis-afhankelijke daling van de gonadotropine hormonen (HL en FSH) bij aan toluen blootgestelde zwangeren, wat wijst op bijkomende effecten op de hypothalamus-hypofyse-as.

Neuropsychologische effecten van tolueninhalatie omvatten algemene intellectuele achteruitgang en verhoogde emotionele reactiviteit, zowel op de werkplek (Hanninen *et al.*, 1976) als als gevolg van misbruik van oplosmiddelen. Van toluen wordt gezegd dat het "verreweg het meest misbruikte oplosmiddel" is (King, 1983, p. 76), misschien omdat acute subjectieve effecten opwindend, euforisch, en ontremmend omvatten (Cavanaugh, 1985). Toluemisbruik vertoont toxische effecten in het hele lichaam - ook in lever, hart, nieren en beenmerg - hoewel "de belangrijkste toxische invloed op het zenuwstelsel uitgaat" (King, 1983, p. 77). In rattenstudies beschadigt toluen de hersenstructuur; ratten die gedurende 30 dagen continu aan toluen blootgesteld waren, vertoonden een lager totaal hersengewicht en een lager corticaal gewicht. De gegevens wijzen ook op afbraak van fosfolipiden waardoor grijze stof verloren gaat (Kyrklund, Kjellstrand, & Haglid, 1987).

Vrouwelijke elektronica-arbeiders, blootgesteld aan een tijdsgemiddelde (TWA) van 88 ppm in de loop van een werkploeg, werden vergeleken met controles die blootgesteld waren aan een TWA van 13 ppm (Foo, Jeyaratnam, &

Koh, 1990). De studiepopulatie was naar verluidt uitzonderlijk vrij van verwarrende gezondheidsinvloeden; alle proefpersonen waren niet-rokende geheelonthouders in goede medische en psychiatrische gezondheid. De gemiddelde leeftijd was midden twintig; heel wat jonger dan de typische onderzochte populaties. [232] Tolueen-blootgestelde proefpersonen presteerden beduidend langzamer in Sporen A en B, Cijferreeksen, Cijfer Symbool, en Gegroefde Pegboard. Uit de opzet van de studie is niet duidelijk hoe de acute versus de chronische effecten verdeeld kunnen worden, omdat de arbeiders halverwege de week getest werden. Omdat de proefpersonen getest werden voordat ze die dag begonnen te werken, zouden de cumulatieve effecten van acute blootstelling aan tolueen geen tijd gehad hebben om vóór het testen af te nemen.

Een dosis-respons relatie van tolueen blootstelling tot symptoom klachten werd gerapporteerd door Ukai *et al.* (1993). Er werd een statistisch significant verband gevonden in subjectieve symptoomprevalentie wanneer de proefpersonen in toenemende categorieën van blootstellingsintensiteit werden ingedeeld, waaronder dosis-gerelateerde toenames in duizeligheid, zweverig gevoel, gevoel van zwaarte in het hoofd, hoofdpijn. Het buiten het werk symptoom "onvermogen om zich te concentreren" was significant verhoogd bij de blootgestelde maar niet bij de controlegroep, en was lineair gerelateerd aan de tolueen dosis.

Neurologische effecten-misbruik

Vanaf 1982 bestond de literatuur over tolueenmisbruik eerder uit gevalsbeschrijvingen dan uit grootschalig groepsonderzoek. In een overzicht van deze gevalsbeschrijvingen meldde King (1983) dat diffuse cerebellaire encefalopathie een veel voorkomende bevinding was, met of zonder begeleidende cognitieve achteruitgang of dementie. In een andere gevalsstudie kon tolueen blijkbaar de placenta passeren en cerebellaire schade veroorzaken bij een ongeboren zuigeling (Streicher, Gabow, Moss, Kono, & Kaehny, 1981). Andere neurologische bevindingen van chronisch tolueenmisbruik zijn optische en perifere neuropathie. CT scans van tolueenmisbruikers hebben verbrede sulci, vergroting van de subarachnoidale cisternen, en verwijde ventrikels laten zien (Cavanaugh, 1985). Fornazzari et al. (1983) vonden bijvoorbeeld bij 7 van 14 patiënten abnormale CT scans met duidelijk meer geprononceerde sulci van de kleine hersenen, en grotere globale beoordelingen van ventriculaire grootte. In dezelfde studie vertoonde 46% van de steekproef afwijkingen van de cerebellaire test, waaronder loopataxie en intentietremor. Soortgelijke bevindingen zijn gemeld bij een groep van 20 voornamelijk Latijns-Amerikaanse patiënten die minstens 2 jaar oplosmiddelen (meestal tolueen) hadden ingeademd (Hormes, Filley, & Rosenberg, 1986). De proefpersonen inhaleerden gemiddeld één 12-ounce bus spuitverf op basis van tolueen per dag, en hun gemiddelde blootstellingsduur was ongeveer 12 jaar. Neurologische stoornissen werden bij 65% van deze patiënten gevonden, en bestonden uit pyramidale, cerebellaire, craniale zenuw-, of hersenstamafwijkingen en tremor. Cerebellaire tekenen van loop- of

beenataxie of spasticiteit van de benen werden bij 9 van deze patiënten vastgesteld. Dysartrie, nystagmus, en arm incoördinatie werden bij 5 patiënten gevonden. Diverse andere afwijkingen werden bij verschillende patiënten gevonden, waaronder anosmie, bilateraal gehoorverlies, oogfladderen, en opsoclonus. Een gevalsstudie van een 18-jarig meisje met een 2-jarige geschiedenis van het snuiven van tolueen-damp toonde aan dat ze een gebrekkige kleurwaarneming had (Maim & Lying-Tunell, 1980).

Het onderliggende neuropathologische proces dat door tolueen geïnduceerd wordt is onbekend, hoewel vluchtige koolwaterstoffen zoals tolueen allemaal zeer lipofiel zijn en gemakkelijk in het lipiderijke zenuwstelsel opgenomen worden (Hormes et al., 1986).

Neuropsychologische effecten-misbruik

[233] Neuropsychologische studies suggereren dat inhalatie van tolueen ernstiger neuropsychologische gevolgen kan hebben dan elke andere vorm van drugsmisbruik, inclusief polydrugsmisbruik (Korman, Matthews, & Lovitt, 1981; Berry, 1976). Een representatieve studie vond dat inhalant (tolueen) misbruikers aanzienlijk slechter presteerden dan polydrugs misbruikers op 20 van de 67 gebruikte neuropsychologische maten (Korman et al., 1981). Fornazzari et al. (1983) vonden dat van 24 patiënten, er 15 (63%) als gestoord werden geclassificeerd op een verscheidenheid van neurologische en neuropsychologische maten. De verbale IQ's van de misbruikers waren minder gestoord dan hun

prestatie IQ's, die in het grensgebied lagen. Het patroon van de stoornissen bracht de auteurs tot de conclusie dat tolueenmisbruik "diepgaande stoornissen van de motorische controle ... intellectuele en geheugencapaciteit" veroorzaakt (Fornazzari *et al.*, 1983, p. 327). Tolueenmisbruik lijkt ernstiger neuropsychologische gevolgen te hebben dan andere vormen van drugsmisbruik, waaronder cocaïnemisbruik. Vergeleken met chronische gebruikers van andere drugs, presteerden tolueenmisbruikers "slechter dan controles op tests van kortetermijngeheugen, kaart sorteren, vrij herinneren, verbaal geheugen, verbaal IQ, woord leren en begrip van complexe taal." De groepen verschilden niet op prestatie-IQ, hoewel beide groepen lagere prestatie-IQ's hadden dan normale controles (Grigsby *et al.*, 1993, p. 229).

Neuropsychologische stoornissen werden ook vastgesteld bij een meerderheid van de Hormes *et al.* (1986) proefpersonen: zeven waren dement, en nog eens vijf hadden een milde tot matige mate van stoornis, met afwijkingen van "apathie, slechte concentratie, geheugenverlies, visuospatiële disfunctie, en complexe cognitie" (p. 701). Persoonlijke- of emotionele disfunctie werd opgemerkt bij alle patiënten, die karakteristiek afgevlakt affect en apathie vertoonden.

Tenslotte onderzochten Tsushima en Towne (1977) ook gecombineerde acute en chronische effecten van verf snuiven op neuropsychologische prestaties. Hoewel ze niet in staat waren het precieze onderzochte verfoplosmiddel te specificeren, was het hoogstwaarschijnlijk tolueen. Vergeleken met

op leeftijd, opleiding, geslacht en leeftijdsgenoten afgestemde controles presteerden verfsnuivers slechter op 11 van de 13 gebruikte neuropsychologische maten. Gevoelige tests waren onder andere Grooved Pegboard, WISC-R Coding B, Stroop Color-Word Interference Test, Memory for Designs, en de Peabody Picture Vocabulary Test. Omdat de laatste test typisch beschouwd wordt als een test die pre morbide vaardigheden aantoont, zouden de resultaten van de studie er ook op kunnen wijzen dat verfsnuivers zichzelf selecteren om te snuiven vanwege hun lagere premorbide vaardigheden en intelligentie. Een tendens naar significante duureffecten suggereert echter dat neurotoxische effecten kunnen optreden naast zelf-selectiefactoren (Tsushima & Towne, 1977).

Chronische effecten op de werkplek Chronische effecten van blootstelling aan toluen op de werkplek worden vaak gemeld. Zo onderzochten Ørbaek en Nise (1989) twee groepen Zweedse rotogravuredrukkers met een gemiddelde blootstelling van 29 jaar aan toluen. [234] Arbeiders rapporteerden beduidend vaker dan controles een verscheidenheid aan neurologische en psychologische klachten, waaronder vermoeidheid, recente geheugen- en concentratiestoornissen, paresthesiën, depressie, prikkelbaarheid, en seksuele problemen. Neuropsychologische testcores bleken niet te verschillen van controles wanneer de resultaten gecorrigeerd werden voor verbaal vermogen in een synoniemen-test, maar men vraagt zich af of deze test wel een geschikte index is van pre morbide functie (Mikkelsen, Jørgensen, Brown, & Gyldensted, 1988).

Vrouwelijke werknemers met een hoge blootstelling aan tolueen hebben significant hogere percentages spontane abortussen dan controles (Ng, Foo, & Young, 1992).

1,1,1- Trichloorethaan (Chlooroethaan)

Omrekeningsfactor	1 ppm = 5,55 mg/m ³
Geurdrempel	390 ppm
IDLH	1000 ppm
OSHA	350 ppm (1900 mg/m ³)
NIOSH	350 ppm (1900 mg/m ³)
STEL	450 ppm (2450 mg/m ³)
(Snelle gids, 1993)	

Over het algemeen werd 1,1,1-trichloorethaan beschouwd als een van de meer goedaardige oplosmiddelen wat betreft experimenteel geproduceerd neurotoxisch effect. Recente klinische studies hebben echter neurotoxische effecten van blootstelling gedocumenteerd. Enkele dagen blootstelling aan 500 ppm 1,1,1-trichloorethaan veroorzaakte geen aantasting van de psychomotorische vermogens (Stewart, Gay, Schaffer, Erley, & Rowe, 1969). Twee blootstellingen van 4 lh-uur aan 450 ppm vertoonden evenmin een verminderd functioneren op neuropsychologische maten (Salvini, Binaschi, & Riva, 1971a). Als alternatief vonden Gamberale en Hultengren (1973) dat eenvoudige en keuzereactietijd gestoord waren als functie van blootstelling aan 350 ppm 1,1,1-trichloorethaan.

Mackay e.a. (1987) wijzen erop dat geen van de eerder geciteerde studies de neuropsychologische prestaties gecorreleerd heeft met het oplosmiddelgehalte in bloed of adem (een tekortkoming die bij veel oplosmiddelonderzoek voorkomt). Ze voerden zo'n studie uit bij 12 proefpersonen in een tegengestelde opzet. De tests omvatten eenvoudige en vierkeuze reactietijd, Stroop Kleur-Woord Test, en ook tests van verbaal redeneren, motorisch volgen, en stress-arousal. Acute blootstelling aan 1,1,1-trichloorethaan verslechterde het volgen, de Stroop, en beide reactietijdtesten aanzienlijk. Blootstellingsconcentratie, duur, en de interactie van de twee veroorzaakten verschillende patronen van prestatievermindering.

1,1,1-trichloorethaan was het onderzochte oplosmiddel in een van de weinige studies waarin de Luria-Nebraska Neuropsychologische Batterij gebruikt werd (Berg & Kelafant, 1993). Dertig arbeiders met een gemiddelde blootstelling van 17,62 jaar werden geëvalueerd, waarbij significante verhogingen werden gevonden op de schalen Ritme, Geheugen, Tussengeheugen, en Snelheid. Sporen B benaderden de significantie. Evaluatie van de persoonlijkheid met de Personality Assessment Inventory toonde scores in het normale bereik, hoewel de gemiddelde somatisatie- en depressieschalen significantie benaderden.

[235] 1,1,1-Trichloorethaan kan toxische encefalopathie veroorzaken bij opvallend hoge dermale blootstelling, b.v.

wanneer arbeiders routinematig hun handen en armen met dit oplosmiddel wassen (Kelafant, Berg, & Schleenbaker, 1994). Perifere neuropathie door blootstelling aan 1,1,1-trichloorethaan op de werkplek is ook gemeld (Liss, 1988; House, Liss, & Wills, 1994, Liss & House, 1995). Progressieve leverziekte als gevolg van blootstelling aan 1,1,1-trichloorethaan is ook gemeld (Cohen & Frank, 1994), wat indirecte afwijkingen aan het centrale zenuwstelsel en neuropsychologische afwijkingen kan opleveren.

Trichlooretheen (*Tri Trichloroethene*)

Omrekeningsfactor	1 ppm = 5,46 mg/m ³
Geurdrempel	82 ppm
IDLH	1000 ppm
OSHA	50 ppm (270 mg/m ³)
STEL	200 ppm (1080 mg/m ³)
NIOSH	Niet gegeven
(Snelle gids, 1993)	

Trichloorethyleen (TCE) is al meer dan 50 jaar bekend als een neurotoxisch oplosmiddel. TCE wordt het meest gebruikt om machineonderdelen te ontvetten, maar wordt ook gebruikt in de stomerij, als huishoudreiniger, en als bestanddeel van smeermiddelen en kleefstoffen. Het is gebruikt als kortwerkend verdovingsmiddel bij tandheelkundige en verloskundige ingrepen (Annau, 1981). Meer recent is TCE een van de meest gebruikte oplosmiddelen geworden in de elektronica-industrie van Silicon Valley (USA) voor het reinigen, strippen of ontvetten (Baker & Woodrow, 1984; Feld-

man et al., 1985).

Gezien deze verscheidenheid aan toepassingen is het niet verwonderlijk dat ongeveer 3,5 miljoen arbeiders aan TCE worden blootgesteld, waarvan 100.000 op voltijdse basis. Ook is geschat dat 67% van deze arbeiders met TCE werkt onder ontoereikende veiligheidsomstandigheden (NIOSH, 1978).

Veel voorkomende neurologische effecten van TCE blootstelling zijn zintuigstoornissen en trigeminus – gezichtszenew-pijn – verdoving, die blijvend kunnen zijn en zich naar andere hersenzenuwen kunnen uitbreiden (Solvent Neurotoxicity, 1985). De neurotoxische effecten van TCE op de nervus trigeminus leidden er in feite ooit toe dat het gebruikt werd als behandeling voor tic douloureux. Schedelneuropathieën zijn ook voorgekomen als gevolg van het gebruik van TCE als tand- en verloskundig verdovingsmiddel (Firth & Stuckey, 1945).

Hoewel bij TCE concentraties onder 300 ppm geen consequente gedragsstoornissen zijn waargenomen, zijn "subtiële veranderingen in de hersengolf-activiteit" waargenomen bij proefpersonen die slechts aan 50 ppm gedurende 3,5 uur blootgesteld waren (Winneke, 1982, p. 126).

Neuropathologische veranderingen door TCE blootstelling zijn inconsistent gemeld. Perifere neuropathie en beschadiging van de schedelzenuwen zijn gevonden (Cavanaugh, 1983; King, 1983; Annau, 1981), hoewel verscheidene au-

topsie-rapporten van dodelijke slachtoffers van TCE inhalatie geen neurologische schade vermelden. Bij tenminste één proefpersoon echter vertoonde de hersendoorsnede "opvallende veranderingen" in de hersenstam, zenuwwortels, en perifere zenuwen met "uitgebreide" myeline degeneratie (Annau, 1981, p. 418). [236] Tegenstrijdigheden in het verslag van gevallen van zowel menselijke als dierlijke blootstellingsstudies hebben geleid tot de suggestie dat de perifere en centrale laesies misschien niet door TCE zelf veroorzaakt worden, maar eerder door zijn afbraakproduct, dichlooracetyleen (Annau, 1981). Er is ook beweerd dat TCE indirect neuraal weefsel vernietigt door te werken als een vrijlating voor een anders slapend virus (Solvent Neurotoxicity, 1985). Met drempelwaarde blootstellingsniveaus vonden Ruijten, Verbeck en Salle (1991) slechts geringe effecten van chronische trichloorethyleen blootstelling op de nervus suralis en de nervus trigeminus.

Een mogelijk verband tussen TCE en symptomen van systemische lupus erythematosus (SLE) is opgemerkt bij personen die via bronwater aan kleine hoeveelheden oplosmiddel werden blootgesteld (Kilburn & Warshaw, 1992). Kilburn en Warshaw evalueerden de symptomen van SLE bij een bevolking die tot 25 jaar lang aan 6-500 ppb TCE blootgesteld was. Met behulp van de SLE vragenlijst van de American Rheumatism Association en bloedonderzoek, naast andere symptomen, werd gevonden dat de incidentie van artritis 2-5 keer zo hoog was als normaal, dat de symptomen van Raynaud 2-40 keer zo hoog waren als bij controles, en dat neurologische stoornissen, waaronder toevallen, 3-6 keer zo

vaak voorkwamen bij blootgestelde personen. Een verhoogde prevalentie van antinucleaire antilichamen bij de blootgestelde groep suggereerde ook een verband met SLE. De auteurs suggereren dat hun resultaten analoog zijn aan door geneesmiddelen veroorzaakte lupus, die gezien wordt bij patiënten die behandeld worden met procainamide, hydralazine, isoniazide, chloorpromazine, methyldopa, kinine, en difenylhydantoïne. Ook werden overeenkomsten aangehaald met arbeiders die blootgesteld waren aan een op TeE gelijkende stof, vinyl monomeer, waarvan gezegd werd dat het scleroderma-achtige reacties veroorzaakte bij blootgestelde arbeiders (Arlie-Søberg, 1992.)

Neuropsychologische effecten

Eén studie van kortdurende, laag niveau, experimenteel opgewekte blootstelling aan TCE heeft verminderingen in handvaardigheid en visuospatiale nauwkeurigheid aangetoond (Salvini, Binaschi, & Riva, 1971b); deze resultaten zijn echter niet gerepliceerd en zijn niet consistent met andere studies met langere blootstellingen en hogere concentraties die geen vergelijkbare effecten vonden (Annau, 1981).

Meldingen van proefpersonen van andere niet-specifieke CNS-moeilijkheden lijken vaker voor te komen dan werkelijke neuropsychologische veranderingen. Tot de gemelde klachten behoren hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid en diplopie (Steinberg, 1981), maar ook tremor, duizeligheid, verhoogde traanproductie, verminderde huidgevoeligheid,

alcoholintolerantie, "neurasthenie en angst, bradycardie en slapeloosheid" (Spencer & Schaumburg, 1985).

Een 2-jarige follow-up van een 56-jarige man die acuut aan TCE was blootgesteld, toonde neuropsychologische tekorten die op posterieure corticale laesies wezen. Naast een verminderde algemene intelligentie vertoonde de patiënt verliezen in efficiëntie, concentratie, dyspraxie, dysgrafie, en visuele begripsvorming (Steinberg, 1981).

Veldstudies van aan TCE blootgestelde arbeiders zijn het niet eens over duidelijke patronen van neuropsychologische tekorten. Tenminste twee studies vonden geen chronische, laag-niveau neuropsychologische effecten van TCE. In de eerste werden geen effecten gevonden bij arbeiders die chronisch blootgesteld waren aan 50 ppm (Triebig, Schaller, Erzigkeit, & Valentin, 1977). [237] In de tweede vertoonden vrouwelijke proefpersonen die 6 jaar lang aan luchtconcentraties variërend van 110 tot 345 ppm waren blootgesteld geen effecten van de blootstelling (Maroni et al., 1977). In beide studies werd echter een klein aantal proefpersonen gebruikt, en het ontbreken van waakzaamheidstests en reactietijdtests in de tweede studie verzacht de conclusies ervan.

In verscheidene andere studies vertoonden aan TCE blootgestelde werkers wel een aanzienlijke stoornis in de keuze-reactietijd (Gun, Grysorewicz, & Nettelbeck, 1978) en verschillende soorten psychomotorische zwakte (Konietzko, Elster, Bencsath, Drysch, & Weichard, 1975). Grandjean (1960) onderzocht een groep van 50 arbeiders die met tus-

senpozen van 1 maand tot 15 jaar aan TCE blootgesteld waren. Negen van deze arbeiders vertoonden het "organisch psychosyndroom" van "geheugenstoornissen, begripsmoeilijkheden, en veranderingen in de affectieve toestand" (Lindstrom, 1982, p. 133).

Tenslotte nam het risico op het ontwikkelen van een "organisch psychosyndroom" toe bij metaalontvetters die gemiddeld 11 jaar hoofdzakelijk met TCE werkten, naarmate de blootstelling toenam (Rasmussen, Jeppesen, & Sabroe, 1993). De diagnose werd gesteld op basis van symptoomklachten en neuropsychologische testprestaties. De effecten bleven significant na correctie voor leeftijd, premorbide intellectueel niveau, alcoholmisbruik, en andere confounders.

Samenvattend lijkt de literatuur over TCE erop te wijzen dat kortdurende acute blootstelling onder de huidige drempelwaarde geen neuropsychologische stoornissen veroorzaakt. Een andere mogelijkheid is dat acute blootstelling aan giftige hoeveelheden TCE zowel trigeminusverdooving als langdurige neuropsychologische afwijkingen kan veroorzaken.

De effecten van chronische blootstelling aan TCE zijn onduidelijk. CNS stoornissen en neuropsychologische tekorten zijn inconsistent aangetoond. TCE lijkt geen algemene verhoging van de mortaliteit onder blootgestelde arbeiders te veroorzaken (Shindell & Ulrich, 1985).

1,1,1 -Trichloormethaan (Chloroform, Methaan Trichlo-

ride)

Omrekeningsfactor	1 ppm = 4,96 mg/m ³
Geurdrempel	133-276 ppm
IDLH	1000 ppm
OSHA	2 ppm (9,78 mg/m ³)
NIOSH TW A	niet gegeven
STEL	2 ppm (9,78 mg/m ³) (60 min)

(Snelgids, 1993)

1,1,1-Trichloormethaan is een gechloreerde koolwaterstof die op grote schaal gebruikt wordt als schoonmaakmiddel, drijfgas voor spuitbussen, droogkuismiddel, en in verschillende industriële processen. Berg en Kelafant (1993) onderzochten 15 arbeiders die aan 1,1,1-trichloormethaan blootgesteld waren en die moeilijkheden meldden in geheugen, aandacht, concentratie, evenwicht, en affectieve stoornissen. Enigszins ongebruikelijk voor een studie met oplosmiddelen, gebruikten de auteurs de Luria-Nebraska Neuropsychologische Batterij (LNNB), naast Trails, Symbol Digit, en de Personality Assessment Inventory (PAI). LNNB verhogingen werden gevonden op Ritme, Geheugen, Tussengeheugen, en Snelheid, tragere prestaties op Sporen B, en PAI aanwijzingen voor somatisatie en milde depressie. [238] Gegevens werden niet gerapporteerd in dit voorlopige verslag.

Xyleen (m-, o-, en p-Xyleen)

Omrekeningsfactor	1 ppm = 4,41 mg/m ³
IDLH	1000 ppm
OSHA/NIOSH	100 ppm (435 mg/m ³)
STEL	150 ppm (655 mg/m ³)
(Beknopte gids, 1994)	

Ongeveer 2 miljoen ton van deze aromatische koolwaterstof wordt jaarlijks in de Verenigde Staten geproduceerd (Arlie-Søberg, 1992). Xyleen wordt gebruikt in verfoplosmiddelen, vernis, lijm, drukinkt, en in de rubber- en leerindustrie (NIOSH, 1975, geciteerd in Savolainen, Riihimäki, & Linnoila, 1979). Histologische technici die weefsels prepareren voor kleuring en montage worden ook blootgesteld door hun gebruik van xyleen en andere oplosmiddelen om vet en paraffine uit weefselmonsters te verwijderen (Kilburn, Seidman, & Warshaw, 1985). Zuivere xyleenisomeren worden gebruikt bij de produktie van polymeren (Seppäläinen *et al*, 1991).

Xyleendamp wordt gemakkelijk door de longen geabsorbeerd en dringt in vloeibare vorm gemakkelijk door de huid. Het wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd, maar enige metabolisering kan in de reukbollen en het neusslijmvlies plaatsvinden (Arlie-Søberg, 1992). Chronische, lage blootstelling van tussen 160 en 320 ppm in diermodellen veroorzaakte langdurige gliosis in frontale en achterste cerebellaire vermi (Arlie-Søberg, 1992).

In hoge concentraties is acute blootstelling aan xyleen ver-

dovend en kan dodelijk zijn. Eén verslag beschrijft een dodelijk slachtoffer onder drie schilders die in een afgesloten ruimte aan xyleen blootgesteld waren. De xyleenconcentratie werd geschat op 10.000 ppm en de autopsie toonde petechiale hersenbloedingen en anoxische neuronale schade (Morley *et al.*, 1970).

De effecten van kortdurende blootstelling aan xyleen op de EEG patronen van jonge gezonde proefpersonen werden onderzocht door Seppalainen *et al.* (1991). De blootstelling van de proefpersonen was ofwel hoog (200 ppm) of laag (135 ppm), tijdens rust of inspanning. De blootstelling verhoogde de alfa golf frequentie en het alfa golf percentage tijdens inspanning, maar over het geheel genomen waren de effecten gering en werden niet als schadelijk beschouwd.

Acute blootstelling aan xyleen in lagere concentraties werd onderzocht door Gamberale, Annwall, en Hultengren (1978). In het eerste experiment inhaleerden de proefpersonen gedurende 70 min. ofwel gewone lucht, ofwel xyleen in hoge of lage concentratie. Er werden geen neuropsychologische effecten gevonden. Een andere groep inhaleerde eerst de hogere concentratie xyleen (12,3 mol/liter) tijdens het sporten op een fietsergometer om de opname van xyleen te verhogen. Deze proefpersonen raakten wel significant gestoord op drie neuropsychologische tests: reactietijd optelling, visueel gepresenteerde Digit Span, en keuzereactietijd. Een andere studie (Savolainen *e.a.*, 1979) onderzocht de acute effecten van xyleen op sedentaire proefpersonen tijdens langere inhalatieperioden (d.w.z. verscheidene opeen-

volgende dagen gedurende 6 uur per dag). [239] Onaangepaste proefpersonen vertoonden aanvankelijk evenwichtsproblemen bij blootstelling aan 4,18 mol/liter xyleen in ingeademde lucht; ze bleken zich echter aan te passen toen ze enkele dagen later getest werden met de dubbele dosis xyleen. De week daarop, toen de blootstelling steeg tot 16,4 mol/liter, waren zowel de reactietijd als het evenwicht verstoord. Er werden geen effecten gevonden op de kritische flikkerfusie, de Santa Ana Dexterity Test, of de Maddox Wing Test. De studie suggereert dat bij acute blootstelling aan xyleen zowel een snelle tijdelijke aanpassing als een langere-termijn stoornis mogelijke uitkomsten van inhalatie zijn. Een andere studie suggereert dat lagere doses xyleen bij kortstondige blootstelling de prestaties op sommige neuropsychologische tests juist kunnen verbeteren (Savolainen, Riihimäki, Laine, & Kekoni, 1981). Effecten van hogere doses leverden, in overeenstemming met eerdere studies, een verminderd functioneren op.

Acute blootstelling aan een geschatte 700 ppm xyleen, per ongeluk verspreid via een ventilatiesysteem van een ziekenhuis, veroorzaakte hoofdpijn, misselijkheid, duizeligheid, braken en irritatie van de slijmvliezen binnen 30 min na de blootstelling. De symptomen duurden van 2 tot 48 uur (Klaucke, Johansen, & Vogt, 1982).

Er zijn geen neuropsychologische studies over arbeiders die chronisch aan zuiver xyleen blootgesteld waren; één studie echter die de subjectief ervaren symptomen bij chronisch blootgestelde laboratoriumtechnici gedetailleerd beschrijft,

bevat meldingen van verminderde werkprestaties en verwardheid (Hipolito, 1980). Werknemers die blootgesteld worden aan mengsels van oplosmiddelen die xyleen bevatten, hebben een verscheidenheid van neuropsychiatrische symptomen vertoond, waaronder depressie, vermoeidheid, paresthesieën, hoofdpijn, nervositeit, droge keel, toegenomen dorst, alcoholintolerantie, en maagklachten (Arlie-Søberg, 1992).

Hoewel er dus niet veel validerende studies zijn geweest, lijkt xyleen wel degelijk het neuropsychologisch functioneren te beïnvloeden, hoewel bij lagere, kortdurende blootstelling het gedrag misschien niet verslechtert en zelfs vergemakkelijkt kan worden. Langere, experimentele blootstellingen aan hoge doses lijken de aanvankelijke aanpassingscompensatie te verminderen, en een consequente verslechtering van de reactietijd en het kortetermijngeheugen op te leveren, vooral nadat de opname via lichaamsbeweging verhoogd is.

PROGNOSE VAN CHRONISCHE BLOOTSTELLING AAN OPLOSMIDDELEN

Verschillende studies gaan in op de levensduur van neuropsychologische stoornissen secundair aan chronische langdurige blootstelling aan mengsels van oplosmiddelen. Brohn, Arlie-Søberg, Gyldensted, en Christensen (1981) gaven een vervolg aan hun eerdere studie (Arlie-Søberg *et al.*, 1979) door 26 van hun oorspronkelijke 50 schilderachtige

proefpersonen die gemiddeld 28 jaar chronisch aan oplosmiddelenmengsels blootgesteld waren, opnieuw te onderzoeken. Milde tot matige cerebrale atrofie werd bij tweederde van deze schilders bij hun eerste onderzoek gevonden (Arlie-Søberg *et al.*, 1979). Hoewel subjectieve klachten van hoofdpijn en duizeligheid bij de meeste proefpersonen waren afgenomen, vertoonde geen enkele proefpersoon verbetering in neuropsychologische, neurologische, of neuroradiologische toestand na 2 jaar zonder blootstelling aan oplosmiddelen. De auteurs concludeerden dat er wel degelijk een syndroom van chronische blootstelling aan oplosmiddelen bestaat, en dat zodra cerebrale atrofie of intellectuele veranderingen worden waargenomen, deze symptomen onomkeerbaar zijn.

[240] Een andere studie beoordeelde het herstel van 86 patiënten die blootgesteld waren aan TCE, PCE, of oplosmiddelenmengsels (Lindstrom, Antti-Poika, Tolla, & Hyytiäinen, 1982; Antti-Poika, 1982b). De gemiddelde follow-up periode was 5,9 jaar en de gemiddelde leeftijd van de patiënten op het moment van de eerste diagnose was 38,6 jaar. Hun gemiddelde blootstelling was 10,7 jaar. Drieënvijftig patiënten stopten met werken bij de eerste diagnose, de overigen bleven na de diagnose nog gedurende verschillende tijd werken.

De groepsgemiddelden voor Gelijkenissen en Plaatjes aanvullen stegen met de tijd, wat mogelijke leereffecten suggereert, maar twee tests van motorische functies vertoonden achteruitgang. De prognose was beter bij jongere patiënten,

bij degenen die geen geneesmiddelen met neurologische effecten gebruikten, en bij degenen met een langere follow-up (Lindstrom et al., 1982, p. 585). Enige verlichting van subjectieve symptomen werd gevonden bij 52% van de patiënten die geen andere neurologische aandoening hadden. Symptomen van "abnormale vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, slaapstoornissen, misselijkheid en emotionele labiliteit" werden gemeld als aanzienlijk verbeterd, hoewel meldingen van geheugenstoornissen iets toenamen (Antti-Poika, 1982a, p. 81).

Toen Seppäliinen en Antti-Poika (1983) het EEG herstel van deze patiënten onderzochten, vonden ze een langzaam herstel van het EEG in ongeveer 59% van de gevallen, een bevinding die ze gelijkstelden aan het herstelverloop bij verwondingen aan het gesloten hoofd. De auteurs merkten echter op dat een "aanzienlijk" aantal patiënten "drie tot negen jaar na hun diagnose nog steeds abnormale EEG's hadden" (Seppäläinen & Antti-Poika, 1983, p. 23).

In een "case-control" of "matched subject" studie, uitgevoerd in Denemarken, vonden Rasmussen, Olsen, en Lauritsen (1985) een op het randje significant verschil in risico op de ontwikkeling van "encefalopathieën" op latere leeftijd, als functie van beroepscategorieën die het gebruik van oplosmiddelen met zich meebrachten. De grootste blootstellingskansverhoudingen werden gevonden voor de ontwikkeling van psychose, hypertensieve cerebrovasculaire ziekte, en seniele dementie. Er was geen verhoogd risico op cerebrale en cerebellaire atrofie of ischemische cerebrale athero-

sclerose, een bevinding die moeilijk te begrijpen is, als je bedenkt dat cerebrale atrofie zelf een veel voorkomende bijkomstigheid van seniele dementie is.

Chronisch blootgestelde Finse oplosmiddelarbeiders hebben een verhoogd risico om "voortijdig gepensioneerd te worden wegens neurosen" (Lindstrom, Riihimaki, & Hanninen, 1984). Andere studies hebben aangetoond dat Zweedse en Deense arbeiders een verhoogd risico hebben op neuropsychiatrische invaliditeit (Axelson, Hane, & Hogstedt, 1976; Olsen & Sabroe, 1980) en op "preseniele dementie" (in deze landen gebruikt zonder de connotatie van de ziekte van Alzheimer) (Mikkelsen, 1980).

De meest uitgebreide neuropsychologische follow-up van chronische blootstelling aan oplosmiddelen betrof een gezamenlijke studie van zes Zweedse afdelingen bedrijfsgeneeskunde (Edling e.a., 1990). De gegevens van 111 patiënten werden in twee groepen verdeeld: een met symptomen maar geen neuropsychologische bevindingen, en een tweede met gediagnosticeerde toxische encefalopathie met positieve neuropsychologische tests en symptomen. De meeste proefpersonen waren blootgesteld aan mengsels van oplosmiddelen; 47 waren huisschilders of industrieel schilders, 24 waren autospuiteren of industrieel spuiters, 9 hadden vooral blootstelling aan petroleumbrandstoffen en 3 aan styreen. De blootstellingsduur was 23 ± 11 jaar voor de Type 1 groep en 26 ± 10 jaar voor de Type 28 groep. [241] De herbeoordeling vond niet minder dan 5 jaar na de eerste evaluatie plaats en omvatte een klinisch interview en een flexibele

batterij die sensitief gebleken is voor toxische encefalopathie (TUFF batterij, zie [hoofdstuk 2](#)). Uitgesproken symptomen van depressie, concentratiemoeilijkheden, en gebrek aan initiatief verbeterden bij meer proefpersonen van Type 1 (alleen symptoomklachten) dan bij Type 2B (neuropsychologisch gestoord). Wanneer de auteurs de scores op de vijf "kern" symptomen (geheugen, depressie, concentratie, gebrek aan initiatief, en vermoeidheid) samenvoegden, waren "meer proefpersonen in de type 2B groep verslechterd en minder ... verbeterd ... tussen de onderzoeken" (Edling et al., 1990, p. 78).

Psychometrische testresultaten toonden aan dat de meeste patiënten in de loop van de tijd dezelfde diagnose behielden, maar 12 Type 2B proefpersonen verbeterden naar Type 1 en drie Type 1 verslechterden naar Type 2B. Het aantal gerapporteerde symptomen bleef bij beide groepen in de loop van de tijd stabiel. Individuele vergelijking bij de Type 2B patiënten over de tijd toonde verslechterde prestaties op Block Design, terwijl ze stabiel (en laag) bleven in psychomotorische snelheid en geheugen. De levenskwaliteit van de werknemers was negatief gerelateerd aan de diagnose van Type 2B solvent encefalopathie. Vierenzeventig procent van deze mannen was gestopt met werken om een arbeidsongeschiktheids- of vervroegd pensioenuitkering te krijgen, tegenover 35% van de Type 1 groep.

Tekortkomingen van de studie zijn o.a. het feit dat de tweede vergelijking werd uitgevoerd op een vervolggroep waar 37% van de patiënten in oplosmiddel-gerelateerde beroepen

bleef werken. Het is dus niet duidelijk of opgemerkt herstel van 12 proefpersonen plaatsvond in de groep die met oplosmiddelen bleef werken, of die van beroep veranderd was. Een andere mogelijkheid zou kunnen zijn dat verbeteringen in de industriële hygiëne overeenkomen met herstel van functie in deze groep.

Het verband tussen neuropsychologische prestaties en prognose kreeg recente aandacht van Morrow, Ryan, Hodgson, en Robin (1991) die 27 arbeiders met "milde toxische encefalopathie" longitudinaal evalueerden op de MMPI en een standaard neuropsychologische batterij. Ongeveer 50% van de groep vertoonde neuropsychologische verbetering bij een tweede test, terwijl 50% als stabiel of slechter werd beoordeeld. Een geschiedenis van piekblootstelling die medische aandacht vereiste was goed voor 36% van de variantie die de groepsstatus bepaalde. Werknemers met een geschiedenis van piekblootstelling hadden meer kans om in de groep onverbeterden/verslechterden te zitten. Hoewel er geen verschil in processtatus tussen de groepen was, was geen van de arbeiders uit de slecht-uitgekomen groep weer aan het werk gegaan, terwijl negen uit de goed-uitgekomen groep hun werk hadden hervat. Het was onduidelijk of de afschrikking van de cognitieve functie na de blootstelling bij sommige arbeiders, neuropathologisch of psychosociaal van oorsprong was.

Andere studies hebben geen neuropsychologisch herstel na chronische blootstelling aangetoond (b.v. Bruhn et al., 1981; Gregersen, 1988), dus deze bijzondere bevinding moet als

voorlopig beschouwd worden.

Samenvattend wijzen prognostische studies er in het algemeen op dat als chronisch aan oplosmiddelen blootgestelde patiënten eenmaal corticale atrofie of andere hersenafwijkingen ontwikkeld hebben, ze ofwel heel langzaam ofwel helemaal niet meer herstellen.

Blootgestelde werknemers die verder gezond zijn en geen feitelijke structurele afwijkingen vertonen, lijken een grotere kans op herstel te hebben. Deze conclusie betreft de langetermijneffecten van mengsels van oplosmiddelen of voor oplosmiddelen als klasse. [242] Prognostische studies zijn niet beschikbaar voor afzonderlijke oplosmiddelen, maar verwacht mag worden dat de prognose ten minste zal variëren als functie van de a priori toxiciteit van het oplosmiddel, de blootstellingsniveaus, en de chroniciteit van de blootstelling.

CONCLUSIE

Er komen steeds meer bewijzen voor neurotoxiciteit bij een groot aantal oplosmiddelen. De behoefte aan aanvullend onderzoek blijft echter bestaan, omdat zeer fundamentele vragen onbeantwoord blijven, zoals de neurofysiologische mechanismen van de toxiciteit van oplosmiddelen, de plaatsen waar de effecten op de hersenen optreden, de invloed van individuele fysiologische verschillen in metabolisme, en de interactieve effecten van leeftijd, medicijnen, alcohol, en andere toxines. Zoals op het gebied van neurotoxiciteit in het algemeen, lijken de huidige pogingen om deze vragen te beantwoorden ver achter te blijven bij de afkondiging van

nieuwe industriële toxinen. Naarmate de effecten van oplosmiddelen meer bekendheid krijgen in wetenschap en overheid, zullen misschien meer multidisciplinaire onderzoeks-participatie, betere overheidsfinanciering en een verlicht regelgevingsbeleid de onderzoekers een betere kans geven om deze vragen eindelijk te beantwoorden.

HOOFDSTUK 5

Alcohol

INLEIDING

Alcohol is wel beschreven als "het bedwelmende middel bij uitstek in de Joods-Christelijke cultuur" (Parsons, 1986). Hoewel de gemiddelde hoeveelheid absolute alcohol die per persoon per jaar in de Verenigde Staten wordt geconsumeerd 2,77 gallon is, wijst Parsons (1986) erop dat deze schatting een derde van de bevolking omvat die geheelonthouder is. De overige tweederde van de bevolking moet dus een navenant grotere consumptie per hoofd hebben. **Bovendien zou 10% van de bevolking 50% van het beschikbare aanbod aan alcohol verbruiken** (Parsons, 1986, p. 101). De schatting van het aantal probleemdrinkers in de Verenigde Staten hangt grotendeels af van de vraag of men een categorisch, ziektemodel van alcoholmisbruik aanhangt, en van de strengheid van de criteria die gebruikt worden om alcoholisten van niet-alcoholisten te scheiden. De huidige schattingen lopen uiteen van 5,2 tot 13 miljoen alcoholisten, met iets meer dan tweemaal zoveel mannen als vrouwen (Hilton, 1989).

Zoals het geval is voor neurotoxiciteit door metalen en op-

losmiddelen ([hoofdstukken 3 en 4](#)), wordt neuropsychologische evaluatie van met alcohol samenhangende stoornissen aanbevolen vanwege de "aangetoonde werkzaamheid ervan bij het opsporen van hersendisfunctie" (Eckardt & Martin, 1986, p. 123). Neuropsychologische afwijkingen worden gevonden bij ongeveer 50-70% van ontgiftte alcoholisten zonder organische hersensyndromen, terwijl 10% van de alcoholisten stabiele en ernstige cognitieve stoornissen vertoont (Adams *et al.*, 1994). Neuropsychologische beoordeling is van waarde om het continuüm van ernst bij alcoholische patiënten te catalogiseren, en hoe tekorten in cognitief en emotioneel functioneren sociale en beroepsplannen kunnen beïnvloeden (Eckardt & Martin, 1986; Wilkinson & Carlen, 1980).

Alcohol en lood zijn de enige neurotoxinen waarvan de eigenschappen uitvoerig besproken zijn binnen de neuropsychologische gemeenschap. In tegenstelling tot de schaarste aan neuropsychologische informatie over de meeste andere neurotoxinen, is het nut van neuropsychologische methoden bij de evaluatie van alcoholisme algemeen erkend, en zijn er honderden onderzoeksstudies over de neuropsychologische begeleidende factoren van alcohol. Deze overvloed aan alcohol-gerelateerd neuropsychologisch onderzoek kan te maken hebben met de beschikbaarheid van gespecialiseerde federale financiering (Grant & Reed, 1985) of kan gewoon een weerspiegeling zijn van de populariteit en zichtbaarheid van alcohol als bedwelmend middel. [244] In beide gevallen verhindert de hoeveelheid beschikbare literatuur een uitputtend overzicht in het kader van een enkel boekhoofdstuk. In

plaats daarvan zal dit hoofdstuk proberen een algemene update te geven van de neurologische en neuropsychologische informatie in verband met dit alomtegenwoordige neurotoxine.

ACUTE EFFECTEN

Alcohol veroorzaakt duidelijke cognitieve en gedragsmatige effecten op het menselijk gedrag, die zowel door heilige als wetenschapper opgetekend zijn. Reeds in de derde eeuw was St. Basilius een voorbode van moderne studies over door alcohol veroorzaakte prefrontale stoornissen, toen hij opmerkte dat "dronkenschap de ondergang van het verstand is" (Byrne, 1982). Modern onderzoek naar de acute effecten van alcohol heeft over het algemeen zulke impressionistische waarnemingen van stoornissen bevestigd door verminderingen in een reeks psychologische functies te vinden. Stoornissen in deze basisfuncties, op hun beurt, veroorzaken in de praktijk de stoornissen in het autorijden of in het uitoefenen van een beroep waarvoor deze functies nodig zijn (Mitchell, 1985). Gezien de recente schattingen van het aantal alcoholgebruikende bestuurders op de weg, wordt de kwestie van acute neuropsychologische stoornissen meer dan alleen van academisch belang. Zo bleek uit een enquête van 1986 dat 3,1 % van de laat in het weekend rijdende automobilisten een bloedalcoholconcentratie (BAC) van 0,10% of meer heeft, en 8,3 % een BAC van 0,05% of meer (Lund & Wolfe, 1991).

Hoewel de aantallen iets gedaald zijn ten opzichte van het

vorige decennium, had 39% van de verkeersdoden uit de steekproef een BAC van 0,10% of meer (Lund & Wolfe, 1991). Acute stoornis is redelijk goed gecorreleerd met het bloedalcoholgehalte (BAL). BAL wordt berekend met de volgende formule (Segal & Sisson, 1985):

$$\text{BAL} = \frac{80 \times g}{f \times w} = \text{mg/100 mL}$$

De constante 80 wordt gebruikt omdat bloed 80% van de alcohol uit lichaamsweefselwater absorbeert; g is het aantal grammen absolute alcohol geconsumeerd (13.6 g x aantal standaard alcoholische drankjes); f is een schatting van het lichaamswatergehalte van de patiënt als fractie van lichaamsgewicht of -type (0.7 = zwart/spierachtig, 0.6 = gemiddeld, 0.5 = vet); en w is het gewicht van de patiënt in kilogrammen.

Acute neuropsychologische disfunctie is aantoonbaar wanneer BAL hoger is dan 50 mg/dl. Bij 60 mg/dl zijn reactietijd, anticipatie nauwkeurigheid, en dieptewaarneming gestoord (Nicholson *et al.*, 1992). BAL boven 100 mg/dl ontlokt duidelijke stoornissen in bijna alle gedragsvaardigheden (Mitchell, 1985). **Tabel 5.1** geeft een overzicht van de acute gedragseffecten van stijgende BAL's.

Voor een gegeven bloedspiegel zijn de neurobehaviorale stoornissen ernstiger wanneer alcohol aanvankelijk in het lichaam wordt opgenomen (de stijgende lijn van de bloedalcoholcurve) dan nadat het bloedalcoholgehalte zijn hoogste

punt heeft bereikt en begint te dalen (de dalende lijn) (Nicholson *et al.*, 1992; Jones & Vega, 1982). [246] De metabolische afbraak van alcohol bij volwassenen ligt in het bereik van 7-11 g ethanol per uur, wat overeenkomt met 0,5-1 ons 50-proef drank per uur (Klaasen *et al.*, 1986); vrouwen kunnen echter een maagaminozuur missen dat nodig is om alcohol te metaboliseren en vertonen een navenant trager alcoholmetabolisme (Frezza *et al.*, 1990).

TABEL 5.1. Acute effecten van toenemend bloedalcoholgehalte"

BAL	Gedragseffect
50–150 mg/100 ml	Ongecoördineerdheid, trage reactietijd, wazig zien
150–300 mg/100 ml	Stoomissen van het gezichtsvermogen, waggelen, onduidelijke spraak, duidelijke hypoglykemie, vooral bij kinderen
300–500 mg/100 ml	Duidelijke incoördinatie, stupor, hypoglykemie stuip trekkingen
500 mg of meer /100 ml	Coma en dood, behalve bij personen die alcohol verdragen

"Klaasen, Amdur, en DouB (1986, p. 889).

[246] Alcohol is vasoactief, - invloed op bloedvaten – en induceert vasodilatatie – verwijding – in kleine doses, maar vasoconstrictie – vernauwing – in grote hoeveelheden (Mathew & Wilson, 1991b). Corticale en cerebellaire gebieden vertonen grotere dalingen in het glucosemetabolisme dan callosale of basale ganglia gebieden (Volkow *et al.*, 1990). Alcoholisten vertonen deze veranderingen in sterkere mate dan niet-alcoholisten (Volkow *et al.*, 1990).

Acute inname van ethanol is in verband gebracht met verminderingen van bekwaamheid over een hele reeks neuropsychologische functies; een typische constellatie van verminderingen in een recente studie omvatte verliezen in aandacht, concentratie, auditief-verbaal en visuospatiële gebie-

den. De fijne motorische coördinatie was gestoord bij lage en hoge doses, hoewel de motorische snelheid alleen bij hoge doses gestoord was (Minocha, Barth, Roberson, Herold, & Spyker, 1985).

Tarter, Jones, Simpson, en Vega (1971) testten medisch student-vrijwilligers bij een BAL van 1.1 mg/kg lichaamsgewicht op een neuropsychologische batterij die de Stroop Test, Purdue Pegboard, Digit Span, een Dichotisch Luisteren taak, Critical Flicker Fusion, eenvoudige en keuze reactietijd, en de Shipley Institute of Living Scale omvatte. Alle tests behalve de Stroop werden beïnvloed door alcoholinname, hoewel alleen het abstracte redeneergeedeelte van de Shipley door alcohol verslechterde. Interessant is dat testtoefening alle neuropsychologische verschillen tegen de tweede testsessie deed verdwijnen. Dit wijst op de mogelijkheid van acute neuropsychologische aanpassing aan alcohol, althans bij heldere, vermoedelijk niet-alcoholische proefpersonen.

Acute effecten op waarneming, evenwicht, en aandacht werden gevonden door Baker, Chrzan, Park, en Saunders (1986). De auteurs testten 21 niet-alcoholische volwassen mannen op verschillende maten, waaronder Critical Flicker Fusion, Tachistoscopic Perception, Visual Afterimages, Digit Span, en standing stability. Behalve dat deze studie relatief ongebruikelijke psychofysische maten toepast op de studie van alcoholgebruik, valt ze op door haar zorgvuldige methodologie, waaronder het gebruik van een blaastest om het alcoholgehalte te meten, een MANOV A analyse, en de keuze van een dubbelblind, cross-over ontwerp waarbij de

proefpersonen als hun eigen controles dienden. De deelnemers kregen ofwel 0 ofwel 1,4 ml/kg lichaamsgewicht wodka om ademtesterwaarden van 0,004 of 0,054% te produceren (pregedragtest). De proefpersonen presteerden beduidend slechter in de bedwelmde toestand. [246] Significante dalingen werden gevonden in de tachistoscopische waarneming van de patiënten en in één van de stabilometrie maten. Trends in de richting van significantie werden gevonden bij de Kritische Flikker Fusie en de cerebellaire tests. Alcoholisten die minder dan 3 weken abtinent waren in een klinisch programma werden onderzocht op de WAIS-R en delen van de WMS-R door O'Mahony en Doherty (1993). Gelijkenissen, Digit Span, en Woordenschat scores waren significant groter dan Beeld Voltooiing, Blok Vormgeving, Geheugen subtests, en Sporen. De gestoorde scores verschilden onderling niet significant. De stoornissen werden gekarakteriseerd als diffuus, eerder dan selectief gericht op visuele of visuospatiale, "rechterhersenhelft" functies.

SOCIAAL DRINKEN

Er is veel controverse geweest over de effecten van matig, sociaal, niet-alcoholisch drinken op de neuropsychologische prestaties. Hoewel dierstudies veranderingen in dopamine receptor sites hebben opgemerkt bij geringe alcohol inname (b.v. Lograno e.a., 1993), blijft generalisatie van deze resultaten naar mensen controversieel en voorbarig. De controverse is waarschijnlijk in overeenstemming met de mogelijke gevolgen van een bevinding dat drinkers die gemiddeld een of twee drankjes of meer per dag drinken, last kunnen

krijgen van alcohol-gerelateerde veranderingen in de hersenen en het gedrag. Parsons (1986) schatte dat er alleen al in de Verenigde Staten miljoenen van zulke sociale drinkers zijn.

In een uitvoerig overzicht van het onderwerp concludeerde Parsons (1986) dat het huidige inzicht in het verband tussen sociaal drinken en neuropsychologische prestaties geen uitsluitel geeft, en dat het onderzoek nog in de kinderschoenen staat. Bestaande studies hebben te lijden gehad van een reeks methodologische tekortkomingen, waaronder het niet overeenstemmen van de opleiding in alcohol- en controle-groepen; het niet meten of controleren van acute versus chronische alcoholeffecten; en het niet meenemen van de invloed van relevante historische, medische, opleidings- of sociodemografische variabelen. Gezien de mogelijke omvang van het probleem, beveelt Parson (1986) grote aselechte steekproeven prospectieve studies aan met langdurige registratie van drinkpraktijken.

Bij het doornemen van de onderzoekssteun voor de hypothesen in **tabel 5.2** vond Parsons weinig steun voor hypothese 1, en suggereerde dat hypothese 2 het waard is verder onderzocht te worden. Er blijkt een kleine maar groeiende hoeveelheid bewijsmateriaal te zijn dat genetische aanleg in verband brengt met slechtere neuropsychologische prestaties in de families van alcoholisten (b.v. Schaeffer, Parsons, & Yohman, 1984; Drejer, Theilgaard, Teasdale, Schulsinger, & Goodwin, 1985). De "alcohol drempel" hypothese is potentieel interessant, want variatie in individuele drempels

zou verschillen tussen onderzoeksbevindingen kunnen verklaren. In de bestaande literatuur is echter geen methode gevonden om zulke drempels vast te stellen. Tenslotte is er voor deze hypothese geen direct bewijs dat eerder de hoeveelheid die per gelegenheid geconsumeerd wordt dan de frequentie van drinken verband houdt met hersenbeschadiging.

TABEL 5.2. Mogelijke verbanden tussen sociaal drinken en Neuropsychologische Prestaties"

1. Alcohol-veroorzakend	Alcohol veroorzaakt direct hersendisfunctie als gevolg van de hoeveelheid alcohol die per gelegenheid gedronken wordt
2. Cognitief-causaal	Degenen met een slechter verstand drinken meer dan personen met grotere cognitieve vermogens
3. Stress-emotioneel-causaal	Subjectieve stress of emotionele problemen leiden tot een hogere alcohol inname en een slechter neuropsychologisch functioneren
4. Genetisch-causaal	Genetisch erfgoed leidt tot meer drinken en slechtere neuropsychologisch functioneren
5. Alcohol-causaal-drempel	Hetzelfde als alcohol-causaal maar de schade treedt pas op nadat een drempel bereikt is
6. Alcohol-causaal-transient	Alcoholinname veroorzaakt "beperkte" veranderingen die gepaard gaan met neuropsychologische en emotionele stoornissen

"Aangepast van Parsons (1986)

CHRONISCHE EFFECTEN

[247] Acute intoxicatie en sociaal drinken zijn voor neuropsychologische onderzoekers doorgaans van minder belang geweest dan de chronische effecten van alcohol op hersenen en gedrag. Deze effecten kunnen conceptueel verdeeld worden in ten minste drie onderzoeksgebieden die het continuüm van de levensloop overspannen: (1) prenatale teratogene effecten, met inbegrip van het *foetale alcohol syndroom* (FAS), (2) de langetermijngevolgen van chronisch alcohol-misbruik, niet gecompliceerd door het Werniche-Korsakoff syndroom, en (3) specifieke neuropathologische en neuro-

psychologische tekorten veroorzaakt door het alcoholische Wernicke-Korsakoff syndroom.

Prenatale effecten van alcoholblootstelling

Er is een verondersteld continuüm van prenatale alcohol effecten, van minimale hersendysfunctie tot ernstige FAS. Het vaststellen van FAS in bevolkingsgroepen met lage inkomens of verarmde bevolkingsgroepen kan bijzonder moeilijk zijn, omdat milieustressoren, laag IQ van de ouders, en andere factoren moeilijk uit de alcohol effecten te covaryen zijn (Boyd, Ernhart, Claire, Greene, Sokol, *et al.*, 1991). Niettemin is het effect van alcohol op de foetus reëel en meervoudig bepaald. Alcohol kan de eiwitsynthese verstoren als gevolg van (1) verminderd placentatransport van aminozuren en voedingsstoffen, (2) effecten van alcohol of acetaldehyde op het ribosoomgehalte, het tRNA gehalte, de aminoacylering van het tRNA, of de werking van overdrachtsenzymen bij de eiwitsynthese, en (3) ondervoeding (Michaelis, 1990). Onderzoek bij ratten wijst erop dat alcohol de eiwitsynthese in de hersenen verstoort, vooral in de hippocampus, de amygdala en de cerebellaire gebieden (Peters & Steele, 1982). Enkele mogelijke effecten van prenatale blootstelling aan alcohol staan in **tabel 5.3**.

[248] De neurotoxiciteit van alcohol voor de zich ontwikkelende foetus kan zowel subtiele alcohol-gerelateerde geboortefwijkingen (ARBDs) veroorzaken als de ernstige tekortconstellatie van FAS, Jacobson e.a. (1994) onderzochten de eerstgenoemde met behulp van de Bayley Schaal om het

gedrag te analyseren van zwarte zuigelingen geboren uit binnenstadsmoeders die tijdens de zwangerschap matige tot zware drinkers waren. Klinisch significante stoornissen op de Mental Development Index (MDI) werden gezien wanneer de moeders een half ons of meer absolute alcohol per dag dronken, hoewel de onderzochte vrouwen meer leken op binge drinkers – braspertij drinkers – dan op dagelijkse drinkers, met een mediane inname van zes drankjes per gelegenheid.

TABEL 5.3. Pathofysiologische Mechanismen die bijdragen tot het foetaal alcohol syndroom"

Door ethanol veroorzaakte embryotoxiciteit
Acetaldehyde-geïnduceerde embryotoxiciteit
Chromosomale afwijkingen
Door ethanol veroorzaakte placentale dysmorfologie
Zink tekort
Door ethanol veroorzaakte vermindering van de bloedstroom die hypoxie induceert
Door alcohol veroorzaakte prostaglandine-afgifte
Gelijktijdig drugsgebruik, roken, ondervoeding, andere factoren

"Van Randall, Ekblad, en Anton (IWO) en Michaelis (1990).

Subtiele dalingen op de MDI werden bij lagere niveaus gezien, maar het risico op een lage score op de MDI of McCall Index verdubbelde meer dan boven dit niveau. De Psychomotorische Ontwikkelingsindex (PDI) op de Bayley was alleen verzwakt bij de zwaarste drinkers (2 ons¹⁸ of meer absolute alcohol per dag, of 4 ons op het moment van de conceptie¹⁹), wat suggereert dat "de grove motorische coördinatie minder gevoelig is voor prenatale blootstelling aan alcohol dan [is] de vroege mentale ontwikkeling" (Jacobson *et al.*, 1994, p. 181). Nadelige effecten op de Bayley kwamen

18 De Engelse ounce is 30 ml (of gram) – 2 resp. 4 ounce is 6 en 12 glazen drank

19 Elke soort alcoholhoudende drank heeft zijn eigen standaardglas. Op deze manier bevatten een standaardglas bier van 5 % (250 cc), wijn van 12 % (100 cc) en sterke drank van 35 % (35 cc) allemaal evenveel pure alcohol (circa 10 gram).

vaker voor bij zuigelingen geboren uit vrouwen ouder dan 30 jaar en de effecten van alcohol in het tweede en derde trimester waren erger dan die van blootstelling op het moment van de conceptie.

FAS bestaat uit biochemische, gedragsmatige en psychologische afwijkingen, waaronder craniofaciale en dysmorphe anomalieën, vertraging van de intra-uteriene groei, en betrokkenheid van het CNS, evenals tremulentie, fijn-motorische stoornissen, en slecht zuiggedrag (Rawat, 1979), FAS wordt gezien als de voornaamste oorzaak van mentale retardatie in de Verenigde Staten (Abel & Sokol, 1987). De globale incidentie wordt geschat op 0,4-3,1 per 1000 geboorten, maar kan oplopen tot 190/ 1000 in landelijke, inheemse gemeenschappen met een hoge incidentie van matернаal alcoholmisbruik (Conry, 1990).

De diagnose wordt gesteld bij een positieve geschiedenis van prenataal alcoholgebruik door de moeder en postnatale symptomen, waaronder (1) groeiachterstand van prenatale oorsprong (2) kleine lichamelijke afwijkingen, waaronder korte palpebrale fissuren, hypoplasie van het middengezicht, glad en/of lang philtrum, dunne bovenlip, en stoornissen van het CNS. Dit laatste kan zich uiten in microcefalie, ontwikkelingsachterstand, hyperactiviteit, aandachtstekort, leerstoornis, verlaagd IQ, of toevallen. Groei en lichamelijke ontwikkeling kunnen verstoord zijn, FAS kan het eindpunt zijn van een continuüm van prenatale alcoholeffecten, waarbij minder ernstige symptoomconstellaties gekarakteriseerd worden als *foetaal alcohol effect* (FAE) (Streissguth, Barr,

& Sampson, 1990).

Neuropsychologische effecten

[249] Neuropsychologische evaluatie van FAS kinderen is bepleit om meer inzicht te krijgen in de neuroteratogeniteit van alcohol en de correlatie met functionele aspecten van het zenuwstelsel (West, Goodlett, & Brandt, 1990). Conry (1990) diende een neuropsychologische en psycho-educatieve reeks toe aan 13 FAS en 6 FAE ²⁰kinderen, en vergeleek ze met leeftijdsgenootjes. Multivariate analyse wees op een significant hoofdeffect van alcohol en een borderline significante interactie, waarbij in het laatste geval getest werd of "het verschil tussen aangedane en controle kinderen groter was voor FAS dan voor FAE groepen" (p. 652).

Streissguth *et al.*, (1991) onderzochten een cohort van 61 FAS patiënten, variërend van 12 tot 40 jaar oud. De proefpersonen kregen WAIS-R of WISC-R IQ, WRAT-R prestatie-testen, en ondergingen een lichamelijk en klinisch dossieronderzoek met een interval van tussen de 5 en 12 jaar. Het gemiddelde IQ van alle proefpersonen was 68, maar het IQ varieerde van 20 tot 105. Achtenvijftig procent van de patiënten had IQ's in het bereik van mentale retardatie. Het gemiddelde IQ van volle FAS patiënten was 66, terwijl FAE kinderen een iets hoger gemiddeld IQ van 73 vertoonden. De onderwijsfuncties waren vergelijkbaar gestoord met lezen in de vierde klas, spellen in de derde klas en rekenen in de tweede klas. Intellectuele en educatieve stoornissen gin-

²⁰ FAS / FAE is resp. foetale alcohol syndroom / foetaal alcohol effect

gen gepaard met sociale en interpersoonlijke stoornissen. De Vineland maladaptieve gedragsschaal toonde aan dat 62% van de patiënten "aanzienlijke" niveaus van abnormaal sociaal gedrag vertoonden, waaronder slechte aandacht, afhankelijkheid, sociale terugtrekking, en angst. Maar, zoals de auteurs terecht opmerken, het is moeilijk om pre- en postnatale effecten uit te sluiten. Hun FAS populatie kwam uit ernstig disfunctionele gezinnen; bijna een derde was nooit door hun biologische moeder opgevoed, maar was bij de geboorte in de steek gelaten of voor adoptie afgestaan. Gemiddeld hadden ze in vijf verschillende tehuizen gewoond. De moeders van de patiënten waren misschien een bijzonder pathologisch monster, want 69% was ten tijde van het onderzoek dood. In hoeverre de extreem pathologische opvoeding invloed had op IQ en sociale competentie in deze FAS populatie is onbekend. Studies bij hogere SES/hoger opgeleide populaties zijn wellicht nodig om deze factoren beter uit te kunnen vlakken.

Chronisch alcoholisme bij volwassenen zonder Wernicke-Korsakoff Syndroom

Neuropathologie van het centrale en perifere zenuwstelsel

Het volwassen zenuwstelsel is ook een hoofddoelwit van dit bekende neurotoxine (Juntunen, 1982a) met neurochemische, gedragsmatige en neuropathologische veranderingen die gemeld worden als gevolgen van chronische blootstelling. Dierstudies suggereren dat alcohol de viscositeit van biologische membranen vermindert, wat op zijn beurt neu-

rotransmissie-afwijkingen veroorzaakt (Shoemaker, 1981). Neurochemische correlaten van acute alcohol toediening zijn ook veranderingen in de afgifte van acetylcholine (ACh) en Pelham, Marquis, Kugelmann, en Munsat (1980) vonden dat chronisch alcoholgebruik de cholinergische neuronen in de hersenen verandert. Zij suggereren dat zulke effecten blijvend, of tenminste hardnekkig kunnen zijn. Zulke bevindingen kunnen het ontstaan van sommige aan alcohol gerelateerde vormen van geheugenstoornis helpen verklaren. [250] Andere neurotransmitters, waaronder noradrenaline, worden beïnvloed door chronische alcohol inname, evenals de omzet van neurotransmitters (Hoffman & Tabakoff, 1980). Neuropathologische veranderingen in de structuur van de neuronale celmembraan worden ook in verband gebracht met chronisch gebruik (Hoffman & Tabakoff, 1979). Walker, Heaton, Lee, King, en Hunter (1994) stellen een rol voor door alcohol veroorzaakte vermindering van zenuwgroeifactoren die nodig zijn voor de "overleving, functie en instandhouding van cholinerge neuronen in de basale voorhersenen" (p. 13), wat suggereert dat neuronen in de hippocampus en septale gebieden, die van zulke neurotrofe invloeden afhankelijk zijn, bijzonder in het gedrang zouden komen. Excitotoxiciteit door overmatige glutamaterge zenuwtransmissie, veroorzaakt door alcoholmisbruik, kan selectieve neuronen vernietigen en ten grondslag liggen aan mechanismen van corticale atrofie en verlies van grijze stof (Lovinger, 1994).

Er zijn steeds meer aanwijzingen dat de werking van alcohol op zichzelf neurotoxisch is, zonder begeleidende avita-

minose. Recente dierstudies hebben een verscheidenheid aan door alcohol veroorzaakte neuropathologische veranderingen gevonden bij dieren die op een voedingscompleet ethanoldieet werden gehouden. Zo trachtten Rosengren, Wronski, Briving, en Haglid (1985) corticale veranderingen te onderzoeken bij gerbils die 3 maanden lang met alcohol gevoed werden in een verder uitgebalanceerd vloeibaar dieet. Neuropathologische studies werden uitgevoerd na nog eens 4 maanden, toen de dieren op een ethanolvrij dieet werden gezet om herstel van de acute toxische effecten mogelijk te maken. De auteurs vonden resultaten die wijzen op blijvende veranderingen in de samenstelling en het volume van de hersencellen, die varieerden naar gelang de bestudeerde corticale gebieden. Ze beschouwden dergelijke veranderingen als in overeenstemming met gliosis die gevonden wordt in de cerebrale frontale en temporale cortex en de cerebellaire vermis van menselijke alcoholisten (Rosengren *et al.*, 1985). Twee andere studies wijzen erop dat muizen die 4 maanden lang op een voedzaam ethanoldieet gehouden worden, verlies vertonen van hippocampale neuronen, hippocampale piramidale cel dendritische stekels, en dentate granule cellen (Walker, Hunter, & Abraham, 1981; Riley & Walker, 1978).

Cerebrale en cerebellaire schade zijn veel voorkomende gevolgen en de corticale neuropathologie wordt getypeerd door diffuse en uniforme atrofie, met zowel diffuus als fragmentarisch verlies van neuronen (Tarter & Van Thiel, 1985). Het verlies van subcorticale witte stof is verhoudingsgewijs groter dan de afname van cerebrale grijze stof (Charness,

1994). Corticaal verlies van witte stof wordt gevonden bij alcoholisten met en zonder leverziekte en de mate van verlies van witte stof (6-17%) is voldoende om de gedocumenteerde ventriculaire vergroting te verklaren (Charness, 1994).

Chronisch alcoholmisbruik kan het gewicht van de hersenen (en vermoedelijk ook de celmassa) verminderen. Harper en Blumberg (1982) vonden bij autopsies van alcoholisten een lager gewicht van de hersenen dan bij leeftijdsgenoten. In een latere studie bestudeerden Harper en Kril (1985) de gesautopsieerde hersenen van controles, alcoholisten, alcoholisten met Wernicke's encephalopathie, en alcoholisten met leverziekte. De auteurs schatten het verlies aan hersenweefsel in alle groepen alcoholisten, met een geleidelijk groter verlies in de groepen met Wernicke's en leverziekte. Een recent uitvoerig overzicht van Charness (1994) concludeert echter dat het hersengewicht bij alcoholisten "slechts weinig vermindert in vergelijking met dat bij niet-alcoholisten en sommige werkers vinden helemaal geen verschillen" (p. 8).

Atrofie van de cerebellaire vermis komt voor bij ongeveer 30% van de verder gezonde alcoholisten jonger dan 35 jaar, waarbij tweederde van deze groep een uitgebreidere, bilaterale cerebellaire atrofie vertoont (Tarter & Van Thiel, 1985). [251] Oudere alcoholisten vertonen vergelijkbare percentages van cerebellaire atrofie (Lindboe & Lpberg, 1988). Hersenbeschadiging wordt meestal gevonden na 10 of meer jaar alcoholmisbruik, en veronderstelde oorzaken voor deze bijzondere hersenafwijking zijn thiaminegebrek of elektrolyt-

tenstoornissen, eerder dan directe neurotoxiciteit (Charness, 1994).

Alcoholisme is ook een van de meest voorkomende oorzaken van perifere neuropathie; deze etiologie is verantwoordelijk voor bijna 30% van de gevallen van perifere neuropathie (Kemppainen, Juntunen, & Hillbom, 1982). Snellere grootgemyeliniseerde vezels zijn gevoeliger voor chronisch alcoholmisbruik dan langzamere grootgemyeliniseerde vezels. Neurofysiologisch onderzoek toont een matige vertraging in de motorische en sensorische zenuwgeleiding (Fujimura, Araki, Murata, Yokoyama, & Handa, 1993).

Indirecte toxische effecten

De geleidelijke verdringing van voedzame calorieën voor ethanol kan avitaminose veroorzaken, en daardoor de eliminatie van thiamine (B₁) uit de voeding. Een volledig thiamine-deficiënt dieet, hetzij door alcoholisme of door andere factoren, kan in enkele weken tijd blijvende structurele schade aan het CNS veroorzaken in de vorm van Wernicke's encefalopathie (Hartman, Sweet, & Elvart, 1985). Als het niet gecorrigeerd wordt, kan het syndroom fataal zijn. Neuropsychologische disfunctie als gevolg van dit indirecte effect van alcoholisme wordt verderop in het hoofdstuk besproken.

Alcohol kan het CNS ook indirect beschadigen door cerebrovasculaire spasmen en samentrekkingen van cerebrale microvaten te veroorzaken. Altura en Altura (1984) toonden

aan dat bloedalcoholconcentraties zo klein als het resultaat van een enkel drankje kunnen zijn, in staat zijn om aanzienlijke samentrekkingen van bloedvaten te veroorzaken. Bij alcoholbloedspiegels die hoog genoeg zijn om stupor of coma te veroorzaken, kunnen "intense spasmen ... en vaak scheuren" van cerebrale microvaten optreden (Altura & Altura, 1984, p. 328). Dit verschijnsel kan gedeeltelijk de bevindingen verklaren van Hillbom en Kaste (1983) dat 40 van 100 patiënten die zich presenteerden met een ischemisch herseninfarct in de voorafgaande 72 uur veel alcohol hadden gebruikt. Een mogelijk verband van door ethanol veroorzaakte vasculaire spasmen en hypertensie is ook gepostuleerd (Altura & Altura, 1984).

Ethanol schaadt het neurale herstel van functie na verwonding (Charness, 1994), en personen met een geschiedenis van alcoholisme vertonen een slechter postoperatief neurochirurgisch verloop en een hogere postoperatieve morbiditeit wanneer er bijkomend hoofdtrauma is (Sonne & Tonnese, 1992; Laatsch, Hartman, & Stone, 1994). Een geschiedenis van chronisch alcoholmisbruik wordt ook in verband gebracht met een slechtere prognose na ernstig gesloten hoofdletsel. Ruff *et al.* (1990) vonden een grotere prevalentie van door hoofdletsel veroorzaakte massa bij chronische alcoholmisbruikers, en een slechtere uitkomst met behulp van de Glasgow Outcome Scale (GOS). De associatie bleef significant wanneer de effecten van leeftijd en BAL gecontroleerd werden.

Overeenkomsten en interacties met andere neurotoxische blootstellingen

Omdat alcohol zelf een oplosmiddel is, zou het niet verwonderlijk zijn als de neurologische en neuropsychologische kenmerken van chronische blootstelling aan alcohol leken op die van chronische intoxicatie met oplosmiddelen. [252] Acute symptomen lijken erg op elkaar, hoewel ethanol bij lagere doses krachtiger kan zijn (Echeverria, Fine, Langolf, Schort, & Sampaio, 1991). Er lijken veel overeenkomsten te zijn in de symptoomontwikkeling. Bijvoorbeeld, beide stoornissen hebben een sluipend begin en zijn in het beginstadium moeilijk te diagnosticeren. Ten tweede wordt elk syndroom meestal veroorzaakt door herhaalde intoxicerende blootstellingen over een lange periode. Ten derde kan chronische blootstelling aan een van beide toxines verslechteringen in de beroepsmatige en intermenselijke coping veroorzaken (Juntunen, 1982a). Tenslotte zijn er voorlopige aanwijzingen dat de stoornissen in de centrale en perifere zenuwgeleiding groter zijn bij mensen die met oplosmiddelen werken en ook alcoholist zijn, wat wijst op een additief of synergistisch effect van de twee stoffen (Massioui et al., 1990). Blootstelling aan bepaalde oplosmiddelen, voorafgegaan door alcoholinname, vertraagt het metabolisme en de klaring van oplosmiddelen, waardoor oplosmiddelen langer in de weefsels van zware drinkers kunnen blijven en navenant meer schade veroorzaken. Werknemers met chronische blootstelling aan oplosmiddelen die ook zware alcoholmisbruikers zijn, hebben meer kans in het ziekenhuis opgenomen te worden met organische hersenbeschadiging dan voor

andere psychiatrische diagnoses (Cherry, *et al.*, 1992). Cherry (1993) besprak drie studies die erop wijzen dat werknemers met oplosmiddelen een bijzonder risico lopen op het ontwikkelen van aan alcohol gerelateerde handicaps, waaronder dementie, alcoholische psychose, of alcoholafhankelijkheid. Omdat de meeste studies niet vinden dat schilders verschillen van de controlegroep in alcoholgebruik, suggereert Cherry dat ofwel door oplosmiddelen beschadigde arbeiders geen grotere hoeveelheden alcohol kunnen verdragen zonder schade op te lopen, ofwel dat oplosmiddelen en alcohol elkaar versterken. Omdat experimentele blootstelling aan bepaalde oplosmiddelen, voorafgegaan door alcoholinname, het metabolisme en de klaring van oplosmiddelen vertraagt, kunnen oplosmiddelen langer in de weefsels van zware drinkers aanwezig blijven en navenant meer schade veroorzaken.

Alcohol kan veranderingen veroorzaken in de biologische beschikbaarheid of toxiciteit van andere neurotoxische stoffen. Zo kan alcohol de absorptie van lood in het maagdarmlkanaal verhogen, de doelwitten ervan veranderen, en gebonden lood uit weefsels mobiliseren (Cezard, Demarquilly, Boniface, & Haguenoer, 1992).

Er blijft een betrekkelijk gebrek aan informatie over de manieren waarop alcohol en andere neurotoxische stoffen op elkaar inwerken. Het onderwerp is complexer dan men op het eerste gezicht zou denken. Vragen die beantwoord zouden moeten worden zijn o.a. analyseren hoe drinkgewoonten de symptomen van oplosmiddelen beïnvloeden of ver-

sterken, of de tolerantie voor alcohol verandert na blootstelling aan oplosmiddelen, en zelfs hoe voorafgaande inname van alcohol de keuze voor een met neurotoxinen verwante bezigheid beïnvloedt (Baker & Seppalainen, 1986). Helaas zijn deze vragen op het ogenblik niet het onderwerp van onderzoek. Het blijft aan onderzoekers van alcohol of neurotoxiciteit om hun onderzoek tot deze effecten uit te breiden.

Pathologie van de ziekte

Terwijl de vergelijkende en interactieve effecten van alcohol met oplosmiddelen nog in detail bestudeerd moeten worden, zijn de neurologische en neuropsychologische effecten van alcohol alleen al uitgebreid bestudeerd.

TABEL 5.4. Primaire of Secundaire Neurologische Aandoeningen bij Alcoholisme"

Alcohol intoxicatie	Dementie geassocieerd met alcoholisme
Alcohol idiosyncratische intoxicatie	Wernicke-Korsakoff syndroom
Alcoholontwenning	Alcoholische polyneuropathie
Alcoholonttrekkingsdelirium	Alcoholische cerebellaire degeneratie
Alcohol epilepsie	Retrobulbar neuropathie
Alcohol hallucinose	Alcoholische myopathie
Alcohol amnestische stoornis	Hepatische encephalopathie en hepatocerebrale degeneratie
Centrale pontine myelinolyse	Foetaal alcohol syndroom

"Overgenomen, met toestemming van de uitgever, uit Juntunen, J. (1982a). Alcoholisme in de bedrijfsneurologie: Diagnostische moeilijkheden met speciale aandacht voor de neurologische syndromen veroorzaakt door blootstelling aan organische oplosmiddelen. Acta Neurol%gica Scandinavica, 66, 89-108.

Alcohol is in verband gebracht met een uitgebreide lijst van ziekte-pathologie, en is giftig over de hele menselijke levenscyclus, beginnend met prenatale blootstelling, en mogelijk al eerder, met directe alcohol-gerelateerde schade [253] aan sperma of eikel vóór de conceptie. Volwassenen zijn onderhevig aan een verscheidenheid van ziekten die het gevolg

zijn van overmatig alcoholgebruik (**tabel 5.4**).

Leverfunctiestoornissen

Leverziekte is een veel voorkomende bijkomstigheid van alcoholisme, en niet minder dan 30% van de alcoholisten ontwikkelt cirrose (Tarter, Moss, Arria, & Van Thiel, 1990). Leverbeschadiging door alcohol kan beschouwd worden als een indirecte oorzaak van neurotoxiciteit. Volledige hepatische encefalopathie wordt gekenmerkt door een gestoord sensorium, asterixis, frontale loslatingsteken, hyperreflexie, extensor plantaire respons, en af en toe toeval (Charness, 1994, p. 6). Er ontstaat hersenbeschadiging in de basale ganglia, thalamus, rode kern, pons, en cerebellum, maar neuronaal verlies of gliale veranderingen worden niet waargenomen (Charness, 1994). Een progressievere en ernstiger variant van het syndroom veroorzaakt fragmentarisch corticaal, cerebellair en basaal ganglia neuronaal verlies met "cavities van de cortico-subcorticale junctie en de superieure pool van het putamen" (Charness, 1993, p. 6).

Minder ernstige leverstoornissen blijken ook sterk gecorreleerd te zijn met zowel neurologische als neuropsychologische stoornissen. Acker e.a., (1982) vonden dat cerebrale atrofie – achteruitgang van hersenfuncties – samenhangt met leverziekte. Twee studies suggereren dat EEG afwijkingen slechter zijn bij cirrhotische alcoholisten dan bij die zonder leverziekte (Kardel & Stigsby, 1975; Kardel, Zander, Olsen, Stigsby, & Tonneson, 1972). Cirrose zonder alcoholisme kan ook neuropsychologische moeilijkheden veroorzaken die lijken op die van alcoholisten (Tarter *et al.*, 1983).



TABEL 5.5. Correlatie tussen leverfunctie-variabelen en neuropsychologische testprestaties"

Neuropsychological test	Liver function						Fasting plasma ammonia level
	Alanine transaminase	Aspartate transaminase	Alkaline phosphatase	Bilirubin direct	Albumin	Globulin	
Digit Span Plus One							
Fluency		-0.55*	0.48*		-0.51*		0.62*
Confrontation Naming	-0.50*						
TPT—Memory	-0.72**						
TPT—Location	-0.54*					-0.74*	
Raven's Matrices IQ							
Visual Memory		-0.53*					-0.71*
Logical Memory—							
Delayed							
Trail Making Test	0.57*			-0.49*			
Star Drawing							
Test—Errors						0.51*	
Purdue Pegboard			0.62**				0.59*

^aTarter *et al.* (1986, p. 76).

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

In wat uiteindelijk een mijlpaalstudie in de neuropsychologie van alcoholisme kan blijken te zijn, onderzochten Tarter, Hegedus, Van Thiel, Gavalier, en Schade (1986) de neuropsychologische prestaties van 15 proefpersonen bij wie alcoholisme bevestigd werd door het meest directe bewijs dat mogelijk was; alle proefpersonen kregen een diagnose van Laennec's cirrose na leverbiopsie. De proefpersonen waren ontgift vóór hun meest recente ziekenhuisopname en allen waren 2 maanden of langer abstinente geweest. De auteurs vonden dat afwijkingen van de leverbiochemie in een grote neuropsychologische batterij tussen 23 en 56% van de variantie verklaarden, afhankelijk van de specifieke combinatie van biochemische maat en neuropsychologische testscore (Tarter *et al.*, 1986; **Tabel 5.5**). [254] In een latere studie vergeleken Tarter et al. (1988) de neuropsychologische prestaties van alcoholisten met en zonder cirrose, met die van controles. Hoewel beide groepen alcoholisten stoornissen vertoonden, presteerden de cirrhotische alcoholisten slechter in kortetermijngeheugen, visueel volgen, en oog-vinger coördinatie (Tarter et al., 1990).

Tenslotte toonden Richardson *et al.* (1991) toonden aan dat extreem verhoogd leverenzym γ -glutamyl transferase (GGT) geassocieerd was met neuropsychologische stoornissen in Digit Symbol, Block Design, Category Test, TPT totale tijd en lokalisatie, Trails B, en Russell's modificatie van de Wechsler Memory Scale. GGT verhogingen tijdens de acute alcoholontwenning voorspelden residuele tekorten. Geen van de alcoholisten was klinisch cirrotisch, hoewel er geen biopsies werden genomen. Er werd geen alcohol ge-

consumeerd gedurende 21 dagen vóór de neuropsychologische tests.

Zonder longitudinale gegevens en overeenkomstige beeldvorming (b.v. CT, MR) is het niet mogelijk te bepalen of lever- en andere biochemische afwijkingen de neuropsychologische stoornissen ijken, of dat abnormale leverenzymen gewoon goed correleren met gelijktijdige neuropathologie. Dit studiegebied wacht ook op grotere replicaties en follow-up onderzoeksopzetten om de proefpersonen over langere tijd te onderzoeken en de omkeerbaarheid vast te stellen. De huidige bevindingen suggereren wel voorzichtigheid bij het automatisch toeschrijven van de neuropsychologische effecten van alcoholisme aan hersenafwijkingen op basis van psychometrische testgegevens alleen.

Andere Ziekten

Twee andere ziekten die gepaard gaan met neuropathologische afwijkingen die verband houden met alcoholisme zijn het Marchiafava-Bignami syndroom en centrale pontine myelinose. Het Marchiafava-Bignami syndroom is zeldzaam, maar komt vooral voor bij ondervoede alcoholisten. De ziekte wordt gekenmerkt door demyelinisatie of necrose van het corpus callosum. Ook de pericallosale witte stof kan beschadigd zijn. Kenmerkende symptomen zijn dementie, dysarthrie, onvermogen tot ambulant lopen, en spasticiteit. Centrale pontine myelinose treft meestal alcoholisten met leverziekte, maar kan ook voorkomen bij niet-alcoholisten met ziekten die de lever aantasten, bv. de ziekte van Wilson.

De laesies ontstaan aan de basis van het pons, met in 10% van de gevallen laesies op andere plaatsen, waaronder het striatum, de thalamus, het cerebellum, en de cerebrale witte stof (Charness, 1994). Het "Locked-in" syndroom kan waargenomen worden met een normaal bewustzijnsniveau, maar een beperkt vermogen om het gezicht of de ledematen te bewegen.

Bewijs van Chronische Effecten: Beeldvormende en elektrofysiologische studies

CT-scan

CT scans blijken een betrouwbare en geldige methode te zijn om hersenveranderingen van alcoholische etiologie te meten. Afhankelijk van de studie, de criteria, en de plaats van de atrofie, vertonen 33 tot 95% van de alcoholisten een of andere vorm van atrofie op CT scan (Begleiter, Porjesz, & Tenner, 1980). Er is algemene overeenstemming dat CT scan in staat is alcoholisten te onderscheiden van niet-alcoholische controles [255] (bv. Bergman, Borg, Hindmarsh, Idestrom, & Mutzell, 1980b). Zo onderzochten Bergman, Borg, Hindmarsh, Idestrom, en Mutzell (1980a) 130 alcoholisten met CT en neuropsychologische tests. Gediagnosticeerde alcoholisten en zware drinkers uit de controlegroep vertoonden grotere verbreding van de corticale sulci, grotere ventrikels, en cerebellaire atrofie. Hoewel deze afwijkingen ook correleerden met het ouder worden, was sulcale verwijding gebruikelijk bij alcoholisten jonger dan 40 jaar. Soortgelijke resultaten werden gevonden door Ron (1983).

CT schijnt ook nuttig te zijn om alcoholisten met Wernicke's encephalopathie te onderscheiden van niet geheugenverlies lijdende alcoholisten. Wilkinson en Carlen (1980c), bijvoorbeeld, vergeleken deze twee groepen die gediagnosticeerd werden aan de hand van de prestaties van de Wechsler Geheugenschaal en neurologische evaluatie. Alcoholici met geheugenverlies en een positief neurologisch onderzoek hadden op de CT-scan duidelijk grotere sulcusbreedtes en ventrikel- en sulcusscores.

Daarentegen kan CT alleen minder goed onderscheid maken tussen niet-Korsakoff alcoholisten met verschillende drinkgeschiedenissen. Ron (1983) onderzocht 100 alcoholisten met behulp van CT, en verzamelde informatie over alcoholinname in termen van piekhoeveelheid per dag (g/dag) en duur (aantal jaren waarin de patiënt meer dan 150 g alcohol per dag – 15 glazen – had gedronken, "meerdere" keren per week). Ook maten van drinkpatroon en abstinentie-duur werden verzameld (Ron, 1983, p. 12). CT maten waren o.a. ventrikelgrootte, en breedte van sulci, Sylvian en interhemisferische fissuren. Binnen oudere en jongere leeftijdsgroepen vertoonden alcoholisten significant grotere structurele afwijkingen op alle vier variabelen. Toen Ron haar groepen echter verdeelde in patiënten van vergelijkbare leeftijd maar met een verschillende drankgeschiedenis (gemiddeld = 10 versus 26 jaar), werden geen significante CT verschillen waargenomen tussen de twee groepen.

Hoewel de meeste CT studies een vorm van corticale atrofie bij chronisch alcoholische patiënten lijken aan te tonen, ma-

ken het gebrek aan goed gecontroleerde studies, en de voortdurende ontwikkeling van meer nauwkeurige machines, definitieve conclusies op dit moment onmogelijk. Er zijn ook verscheidene problemen met de opzet van CT-onderzoek, waaronder mogelijke selectiebias bij het doorverwijzen van alcoholisten voor CT; het kan zijn dat alleen meer zichtbaar gestoorde patiënten als alcoholist worden bestempeld en voor CT worden doorverwezen. Ten tweede hebben veel CT studies geen onthoudingsperioden voorafgaand aan CT geëist of gecontroleerd, waardoor acute en chronische effecten door elkaar kunnen lopen. Ten derde hebben sommige studies gemengde populaties alcoholisten gebruikt die ook andere vormen van neurologische of lichamelijke ziekte hebben, of hebben ze de effecten van cirrose niet gecontroleerd. Ten vierde, de loutere aanwezigheid van CT tekorten bij alcoholisten wijst niet noodzakelijk op een toevallig verband tussen alcohol en atrofie. De studie van Bergman *et al.* (1980a) vond significante CT afwijkingen in alle leeftijdsgroepen van alcoholisten ten opzichte van niet-alcoholische controles. Dit kan wijzen op een globale, acute toxische invloed van alcohol over alle leeftijdsgroepen, maar kan ook wijzen op reeds bestaande neuropathologische afwijkingen bij deze proefpersonen. Steun voor de laatste hypothese kan geëxtrapoleerd worden uit studies van alcoholische gezinnen (b.v., Alterman, Tarter, Petrarulo, & Baughman, 1984; Alterman & Tarter, 1985). Tenslotte kunnen leeftijds- en populatieverschillen een verklaring zijn voor sommige CT effecten (Ron, 1983).

CT Verband met Neuropsychologische Testresultaten. [257]
Het verband tussen CT scan resultaten en neuropsychologische tests is in verschillende studies onderzocht. Wilkinson en Carlen (1980a) vonden dat Wernicke's alcoholisten zowel slechtere CT's hadden als grotere stoornissen op de W AIS Digit Symbol Test en de geheugen subtest van de Tactual Performance Test. Gebhardt, Naeser, en Butters (1984) analyseerden het verband van CT scans met neuropsychologische prestaties bij 24 chronische alcoholisten die een verbale Paired Associate Learning Test, een vier-woord korte-termijn geheugentest, de Digital Symbol Substitution Test, en de Symbol Digit Paired Associate Learning Test kregen toegediend. De CT dichtheid in de dorsomediale kern van de thalamus correleerde met de scores op het verbaal gepaarde associatief leren en met de Symbool Cijfer prestatie. De derde ventrikel intracraniële breedte correleerde ook met de scores voor verbaal gepaard leren. De auteurs suggereren een verband tussen de integriteit van de middellijn thalamische structuren en het vermogen om nieuwe associaties te vormen in het lange termijn verbale geheugen. Alcoholici die de laagste gemiddelde CT dichtheid vertonen zijn ook het meest gestoord op een verbale gepaarde associate leer-taak. Daarentegen vertoonden tests van het kortetermijngeheugen of de bijbehorende hersenstructuren geen stoornissen. Hill (1980) vond dat de ventrikel/hersenindex correleerde met fouten bij de Categorietest in een steekproef van 42 proefpersonen die alcohol en/of heroïne gebruikten.

Tenslotte onderzochten Bergman *et al.* (1980c) een gemengde groep van binge – regelmatig stevige innemers – en dagelijkse

drinkers op CT met een mediaan van 11,7 jaar alcoholmisbruik. De Halstead-Reitan Impairment Index, Blokontwerp, Categorietest, en TPT-locatie correleerden significant met een index van sulcale breedte. Verbaal redeneren, Synoniemen, Blokontwerp, de Categorietest, Sporen A en B, en verschillende geheugentests correleerden met indices van ventriculaire grootte. De auteurs suggereren dat de Halstead-Reitan Impairment Index gevoelig is voor corticale veranderingen op CT, terwijl neuropsychologische tests van leren en geheugen subcorticale integriteit weerspiegelen.

Niet alle studies hebben het verband tussen CT en neuropsychologische stoornissen bevestigd. Ron (1983) bijvoorbeeld onderzocht 100 mannelijke alcoholisten en vergeleek ze met 50 vrijwilligers op CT en neuropsychologische tests. Ventrikels, sulci, en interhemisfeer spleten waren breder bij alcoholisten, en cerebellaire sulci waren "alleen zichtbaar in de alcoholische groep" (Ron, 1983, p. 13). Andere significante correlaties tussen CT scan resultaten en neuropsychologische maten gingen echter in tegengestelde richting; sommige maten van atrofie correleerden met betere prestaties op een visuo-perceptuele taak, en ook met maten van directe recall en partial cued recall. Het gebrek aan correlaties tussen CT resultaten en psychometrische gegevens in de richting van stoornissen werd "teleurstellend" genoemd door de auteur, die als hypothese stelde dat de discrepantie tussen onmiddellijk en vertraagd herinneren van verbaal materiaal wellicht beter gecorreleerd was met ventriculaire afwijkingen dan met sulcale of Sylvianse fissuur breedte. Wilkinson en Carlen (1980b) vonden echter geen significant ver-

band tussen de Halstead-Reitan Impairment Index en ventrikelgrootte of sulcusbreedte. De CT resultaten waren niet gerelateerd aan de score van de impairment index, of de alcoholisten nu neurologische afwijkingen hadden of niet. [257] Een grote variatie (tussen 2 en 20 weken) in onthouding bij de patiënten vóór het ontvangen van een CT-scan kan een verband tussen neurologische en neuropsychologische resultaten in deze studie vertroebeld hebben.

Lusins, Zimberg, Smokier, en Gurley (1980) onderzochten 50 alcoholische patiënten met CT en een batterij bestaande uit de W AIS en Trail Making Tests A en B. Duur van het drinken, en niet de neuropsychologische testresultaten, was de enige factor die correleerde met cerebrale atrofie zoals afgebeeld door CT. Deze studie kan echter bekritiseerd worden om haar gebruik van de W AIS, een maat die relatief ongevoelig is voor chronische alcoholintoxicatie. De auteurs wijzen terecht op de noodzaak van een meer omvattende neuropsychologische batterij in toekomstige studies. Melgaard, Danielsen, Sorensen, en Ahlgren (1986) onderzochten de CT-scans van 46 mannelijke, chronische alcoholisten en vergeleken CT-afwijkingen met neuropsychologische testprestaties. Ze konden niet aantonen dat de geschiedenis van het alcoholisme (zoals die bemonsterd werd met de Modified Missouri Alcohol Severity Scale) significant gecorreleerd was met CT of neuropsychologische gegevens. Het kan echter zijn dat vragenlijsten over alcoholgeschiedenis niet geldig waren voor de onderzochte populaties, vooral omdat verscheidene neuropsychologische tests ook niet correleerden met de twee indices van alcoholblootstelling.

Cala, Jones, Wiley, en Mastaglia (1980) konden evenmin een algemeen verband bevestigen tussen neuropsychologische prestaties en CT resultaten. De ongelijkheid tussen de verschillende studies blijft onopgelost, hoewel variaties in testgevoeligheid, verschillen in bevolking, bereidheid om drankverleden bekend te maken, en de multifactoriële aard van chronische alcoholische schade ongetwijfeld bijdragen tot de ongelijkheid tussen de resultaten.

PET scan

Positron emissie tomografie (PET) scan meet de plaatselijke weefselconcentratie van positron-emitterende radioactieve isotopen. In tegenstelling tot de meer conventionele CT scans kunnen PET scans het actieve regionale hersenmetabolisme in beeld brengen. PET apparatuur is duur en betrekkelijk ongebruikelijk; thUS zijn tot nu toe weinig onderzoeken van alcoholische patiënten met deze methode uitgevoerd. Enig voorlopig PET onderzoek heeft een lager glucosemetabolisme ontdekt in de mediale prefrontale en temporale cortex, thalamus, en basale ganglia van alcoholisten met het syndroom van Korsakoff (Kessler *et al.*, 1984). Niet-Korsakoff alcoholisten vertonen naar verluidt meer inconsistente PET afwijkingen, hoewel twee studies een beduidend lager dan normaal metabolisme aantoonden "overwegend in de frontale en pariëtale cortexen" (Volkow *et al.*, 1994, p. 178). Soortgelijke resultaten werden gevonden door Adams *et al.* (1994) die vonden dat oudere alcoholisten op PET scan een abnormaal plaatselijk cerebraal metabolisme vertoonden dat gelokaliseerd was in een sagittale strook van

de mediale frontale cortex.

Volkow *et al.* (1994) gebruikten PET om de herstelcurve van pas ontgifte, vermoedelijk niet-Korsakoff, alcoholisten te onderzoeken. Het hersenmetabolisme vertoonde een aanzienlijke toename tijdens de ontgiftiging, waarbij het meeste herstel optrad tussen 16 en 30 dagen. Aan het eind van de ontgiftiging vertoonden alcoholisten nog steeds een lager basaal ganglia metabolisme in vergelijking met hun eigen scans en dat van controles, samen met een lager pariëtaal cortex metabolisme in vergelijking met hun eigen scans.

Gebeurtenis-gerelateerde potentialen

[259] Alcoholisten vertonen over het algemeen twee soorten tekorten in deze elektrofysiologische evaluaties: N2 vertraging, wat wijst op een gebrekkige stimulus evaluatie, en lage P3 amplitude, wat wijst op een gebrekkige cognitieve verwerking die betrokken is bij het bepalen van de afstemming van de stimulus. Parsons, Sinha, en Williams (1990) vergeleken event-related potentials (ERPs) en neuropsychologische prestaties bij alcoholisten van middelbare leeftijd en controles in de gemeenschap. Er was een wisselwerking tussen de gebreken en het geslacht, en de familiegeschiedenis van alcoholisme. Alleen mannelijke alcoholisten waren gestoord op ERP, en vertoonden verminderde amplitudes voor P3, N1, en Nd, en een verhoogde latentie voor N2. ERPs onderscheidden alcoholisten en controles ook in een latere studie uit hetzelfde lab, waar controles hogere amplitudes en kortere latencies vertoonden dan alcoholisten

(Glenn, Sinha, & Parsons, 1993). Alcoholisten presteerden beduidend slechter op alle vier factor analytische groeperingen van neuropsychologische tests, waaronder verbale tests, visuospatiaal, perceptueel motorisch, en verbaal verhaal-paragraaf geheugen. Zowel mannelijke als vrouwelijke alcoholisten waren op deze groeperingen slechter dan controles.

ERP afwijkingen blijven bestaan bij recent abstinente alcoholisten. Realmuto, Begleiter, Odencrantz, en Porjesz (1993) onderzochten 63 alcoholisten met een gemiddelde abstinentie van 31 dagen. Alcoholisten vertoonden een beduidend lagere amplitude voor N2, P3, en N2-P3. Van de resultaten werd verondersteld dat ze een gebrekkige automatische verwerking weerspiegelen "door een defect in het mnemotechnische sjabloon dat nodig is om zich aan te passen aan een weinig voorkomende afwijkende stimuli" (p. 594). Bovendien stelden de auteurs voor dat de significant lagere amplitude van alcoholisten op de Fz elektrode wijst op "relatieve zwakte van de frontale corticale organisatie" (p. 598).

Positieve correlaties werden verkregen tussen ERP's en neuropsychologische testcores; een hogere ERP amplitude werd weerspiegeld in betere neuropsychologische prestaties. In de alcoholische steekproef correleerden de amplitude van visuele en auditieve P3's significant met de perceptueel-motorische testcluster op Pz. De visuele P3 latentie correleerde negatief met de perceptuele motorische prestatie: snellere latenties hingen samen met betere neuropsychologische prestaties. Geslacht en familiegeschiedenis variabelen lever-

den ook significante correlaties op met ERP en neuropsychologische prestaties. Positieve familiegeschiedenis van alcoholisme in de mannelijke steekproef correleerde met verschillende variabelen, wat suggereert dat positieve familiegeschiedenis proefpersonen "een minder efficiënte signaali-identificatie en -verwerking hebben dan [negatieve familiegeschiedenis] leeftijdgenoten," een resultaat dat de auteurs in verband brengen met aandachts- en concentratiemoeilijkheden (p. 753). Van de afzonderlijke tests was Symbol-Digit het sterkst gecorreleerd met P3 latentie.

ERP's kunnen misschien ook recidivisme voorspellen bij nuchtere alcoholisten. Glenn et al. (1993) onderzochten alcoholisten aan het eind van een klinisch behandelingsprogramma van 21-45 dagen. Toen de patiënten 13 maanden later opnieuw onderzocht werden, waren de N₂O latenties beduidend langer in de oorspronkelijke ERP's van hervattende alcoholisten en een discriminerende functie van N2L, P3A, en N1A identificeerde 61,5% van de onthouders en 65,6% van de hervatters correct. Iets hogere discriminantpercentages werden gevonden wanneer functionele en affectieve variabelen in aanmerking werden genomen. [260] Depressieve symptomen, psychosociale onaangepastheid, en N2L leverden een voorspellingspercentage van 71 % op, wat het construct van alcoholisme ondersteunt als het best begrepen binnen een biopsychosociaal kader (Glenn e.a., 1993).

Tenslotte kunnen ook ERPs voor visuele discriminatie voorspellen hoe waarschijnlijk het is dat men alcoholist wordt, want kinderen met een hoog familiaal risico op alcoholisme

blijken een vertraagde rijping te vertonen via een ontwikkelingsgereduceerde helling van de P300 amplitude in visuele en auditieve modaliteiten (Hill & Steinhauer, 1993; Steinhauer & Hill, 1993).

Regionale Cerebrale Doorbloeding

Cerebrale bloedstroom (CBF) en regionale cerebrale bloedstroom (rCBF) studies meten direct de hersenactiviteit en vertonen een hoge correlatie met het zuurstofverbruik van de hersenen (Berglund, 1981). Menselijke studies van de rCBF bij acuut alcoholgebruik vinden over het algemeen dat kleine hoeveelheden alcohol vasodilatatie veroorzaken, terwijl grotere doses vasoconstrictie induceren (Mathew & Wilson, 1991b), hoewel regionale verschillen dit effect complexer maken. In één studie bijvoorbeeld verhoogden kleine doses (0,7 g/kg) alcohol de gemiddelde doorbloeding van de hemisfeer met 12%, terwijl grotere doses (1,5 g/kg) een toename van de CBF met 16% over de hele hemisfeer veroorzaakten (Sano et al., 1993). In de temporale gebieden neemt de rCBF echter lineair toe met de dosis, terwijl in de prefrontale gebieden de rCBF toeneemt bij de lagere dosis, maar afneemt bij de hogere dosis (Sano *et al.*, 1993).

Chronische alcoholische schade aan de witte stof wordt onvoldoende gemeten met de xenon-133 inhalatie rCBF techniek, maar twee studies die ¹³³Xe inspotten vonden een verminderde doorbloeding van de witte stof bij deze populatie (Berglund & Ingvar, 1976; 10hannesson, Berglund, & Ingvar, 1982). Het nut van CBF en rCBF om de effecten van

alcoholisme te lokaliseren is besproken door Berglund (1981), die de effecten van ethanolvergiftiging opmerkt (**Tabel 5.6**).

Wernicke-Korsakoff syndroom

Het syndroom van Wernicke-Korsakoff is een hersenaandoening die veroorzaakt wordt door een thiaminedeficient dieet, een toestand die vernietiging van hersenweefsel in de middenhersenen rond de derde ventrikel veroorzaakt. [261]

TABEL 5.6. Overzicht van CBF en rCBF Effecten van Alcoholisme".

-
1. CBF verminderd in Wernicke's encefalopathie
 2. CBF vertoont grote variabiliteit in doorstroming bij Korsakoff's psychose
 3. Normale CBF in "gemiddelde alcoholist" maar alcoholisten met DT's en lichamelijke ziekten kunnen verlaagde CBF hebben
 4. Mogelijk versnelde afname van CBF als functie van veroudering bij alcoholisten ouder dan 50 jaar
 5. Verminderde gemiddelde hemisferische doorbloeding verbetert niet na de eerste week van onthouding bij de meeste alcoholisten: na 3 weken onthouding "zijn er nauwelijks veranderingen"
 6. rCBF blijkt ook positief te correleren met neuropsychologische testcores
-

"Berglund (1981).

Men denkt dat het syndroom het gevolg is van de toenemende afhankelijkheid van de alcoholist van ethanol als primaire, niet-voedzame caloriebron. Hoewel slechts een klein percentage (minder dan 10%) van de in het ziekenhuis opgenomen alcoholisten neurologische en neuropsychologische symptomen van het syndroom van WernickeKorsakoff vertoont, is het syndroom van theoretisch belang omdat het een van de weinige gevolgen van alcoholisme is die goed begrepen wordt; uitgebreid neuropsychologisch en neuropathologisch onderzoek is verricht bij slachtoffers van dit syndroom.

Het syndroom van Wernicke-Korsakoff komt vrijwel zeker

vaker voor dan de ziekenhuisstatistieken doen vermoeden. Harper (1983) vond dat 80% van de patiënten met kenmerken van het syndroom van Wernicke-Korsakoff eerder bij autopsie dan tijdens het leven gediagnosticeerd werden. Harper, Giles, en Finlay-Jones (1986) stellen dat veel gevallen gemist worden omdat de conventionele diagnostische criteria voor deze stoornis te streng zijn, en elk jaar in hun stad slechts 30 van de 200 mogelijk te diagnosticeren gevallen zouden identificeren.

Wernicke's Encephalopathie

Het klinisch verloop van het syndroom van Wernicke-Korsakoff verloopt in twee stadia, waarvan de eerste acute fase "Wernicke's encephalopathie" heet, een aandoening die fataal kan zijn als ze onbehandeld blijft. Carl Wernicke observeerde dit neurologisch syndroom voor het eerst in 1881. De diagnose wordt, toen net als nu, gesteld op grond van de geschiedenis en klinische waarnemingen van pathognomonische symptomen, waarvan de meest voorkomende te maken hebben met stoornissen in de hogere mentale functies en het bewustzijn (Harper et al., 1986). De klassieke "triade van Wernicke" van ataxie, oftalmoplegie, en geheugentekort wordt als diagnostisch genoemd door Victor, Adams, en Collins (1971), hoewel Harper et al. (1986) suggereren dat alle drie de tekenen "lang niet onveranderlijk aanwezig" zijn bij deze patiënten (p. 344). Andere veel voorkomende PNS en CNS afwijkingen zijn gemeld, waaronder polyneuropathie van armen en benen (Victor et al., 1971), een verwarde en/of versufte toestand, apathie, en een onvermogen om een

spontaan gesprek te voeren. Als de patiënt op dit punt met grote doses thiamine wordt behandeld, kan hij na enkele weken enige tekenen van verbetering vertonen, hoewel slechts ongeveer 25% van de Wernicke's patiënten naar verluidt uiteindelijk herstelt tot een pre morbide niveau van cognitief functioneren (Victor, Adams, & Collins, 1971). De encefalopathie van Wernicke is ook door andere thiamine-tekort etiologieën veroorzaakt, zoals hyperemesis gravis (langdurig braken tijdens de zwangerschap), anorexia nervosa, en gastro-intestinale stoornissen die de vitamine-absorptie verstoren. Alcoholisten zijn echter verreweg de groep die het meeste risico loopt het syndroom te ontwikkelen (Hartman *et al.*, 1985).

Wernicke's encefalopathie komt bij alcoholisten waarschijnlijk vaker voor dan uit de diagnostische statistieken zou blijken. Torvik, Lindboe, en Rogde (1982) ontdekten dat slechts 3 van 68 bij autopsie gediagnosticeerde gevallen van Wernicke's encephalopathie vóór de dood verdacht waren geweest. De neuropathologie van Harper's (1979) patiëntengroep werd op soortgelijke wijze onderschat. Slechts 17 van de 51 gevallen van Wernicke's encephalopathie werden vóór de autopsie gediagnosticeerd.

Syndroom van Korsakoff

[262] Ongeveer 6 jaar na de publicatie van Carl Wernicke's onderzoek publiceerde S. S. Korsakoff een aantal artikelen waarin de amnesische en confabulerende symptomen van de ziekte, die zijn naam ging dragen, gedetailleerd beschreven

werden. In het huidige gebruik duidt een "Korsakoff syndroom" op de chronische restverschijnselen van Wernicke's encefalopathie, meestal confabulatie en een ernstige anterograde amnesie, of het onvermogen om nieuwe informatie te leren, die dateren uit de tijd van de ziekte.

Neuropsychologisch onderzoek van het Wernicke-Korsakoff syndroom

Ernstige anterograde amnesie is ook uitvoerig gedocumenteerd in neuropsychologisch onderzoek. Het onderzoek van zijn collega's overziend, ontdekte Butters (1985) dat Korsakoff patiënten vrijwel niet in staat zijn korte lijsten van gepaarde associaties te leren, of zelfs maar drie woorden gedurende 9 seconden in het geheugen vast te houden als er een afleidingstaak tussenkomt. Gevoeligheid voor afleiders tijdens het repeteren was bijzonder kenmerkend voor Korsakoff patiënten.

De uitgebreide neuropsychologische invectaties die bij Wernicke-Korsakoff patiënten zijn uitgevoerd, zijn besproken door Brandt en Butters (1986). Deze auteurs merken karakteristieke patronen van neuropsychologisch functioneren op bij Korsakoff alcoholisten. Zo wordt gesteld dat de totale IQ scores van deze patiënten "niet te onderscheiden" zijn van op opleiding, leeftijd en sociaal-economische klasse afgestemde controles (Brandt & Butters, 1986, p. 456). Terwijl de W AIS-R Digit Symbol subtest score laag is, is Digit Span normaal.

Andere neuropsychologische tests sporen de patronen van

neuropsychologische disfunctie bij het syndroom van Korsakoff veel gevoeliger op dan IQ tests. Zo zijn de scores van de Wechsler Memory Scale (WMS) ernstig gedeprimeerd en kunnen 20-30 punten onder de IQ score liggen (Butters & Cermak, 1976). Logisch Geheugen, Figuraal Geheugen, en Geassocieerd Leren zijn de meest gevoelige maten, binnen de WMS, voor het syndroom van Korsakoff. Verder zou, gezien de gevoeligheid van Korsakoff patiënten voor afleiders, Russell's (1975) modificatie van de WMS om incidentele vertraagde 1½ -uurs recall van de Logisch en Figuraal Geheugen subtests op te nemen, de WMS nog gevoeliger maken voor het geheugentekort van het syndroom van Korsakoff.

Andere neuropsychologische stoornissen van Korsakoff patiënten kunnen gevonden worden op tests met constructieve of visuospatiale componenten, waaronder de Tactual Performance Test, en tests die ingebedde figuren bevatten. Tests van planning, categorisatie en het leren van regels (b.v. de Wisconsin Card Sorting Test en de Category Test) zijn ook gestoord.

Vergelijking van chronisch alcoholisten met en zonder Wernicke-Korsakoff Syndroom

Wat is het verband tussen chronisch alcoholisme met en zonder het Wernicke-Korsakoff syndroom? Butters (1985) vond bij beide groepen overeenkomsten in hun slechte prestaties op probleem-oplossende taken en op tests waarbij abstract redeneren een rol speelt. [263] Visuoperceptuele te-

korten komen ook bij beide typen patiënten voor. Korsakoff patiënten vertonen echter een veel ernstiger anterograde amnesie dan chronische alcoholisten zonder dit syndroom. De kwaliteit van de herinnering bij experimentele tests is ook verschillend tussen de twee groepen. Terwijl Korsakoff patiënten de neiging hebben intralistische intrusies van woorden (proactieve interferentie) uit vorige lijsten te produceren, maken chronische alcoholisten zonder Korsakoff's weglatingsfouten.

Wilkinson en Carlen (1980c) vergeleken de neuropsychologische prestaties van Wernicke's alcoholisten met die van andere, niet-amnesische alcoholisten op de WMS, de WAIS (IQ), en een aangepaste Halstead-Reitan batterij. De twee groepen werden het meest consequent onderscheiden door de WMS, waarvan alle subtests behalve Mentale Controle significant verschilden tussen de groepen. Cijfersymbool uit de WAIS en TPT Geheugen waren de enige andere tests die significant verschilden tussen de groepen, hoewel verscheidene andere scores, waaronder de Categoriëtest en Trails B, boven de standaard grenswaarden voor beperkingen lagen.

Zulke resultaten doen twijfel rijzen aan de geldigheid van de "continuïteits-hypothese", oorspronkelijk voorgesteld door Ryback (1971), die impliceerde dat het syndroom van Korsakoff het eindproduct kon zijn van chronisch alcoholisme. De continuïteits-hypothese suggereerde dat de neuropsychologische tekorten die Korsakoff patiënten vertoonden deel uitmaakten van een continuüm van cognitieve achteruitgang als functie van de hoeveelheid alcohol, de frequen-

tie van gebruik, en de jaren van intoxicatie. Wil de continuïteits-hypothese ondersteund worden, dan moet dus een soortgelijk, zij het minder ernstig, patroon van "pre-Korsakoff" tekorten eerder in de drinkgeschiedenis van chronische alcoholisten te zien zijn.

Butters (1985) beweert dat zulke pre-Korsakoff patronen niet gevonden zijn bij alcoholisten zonder het syndroom van Korsakoff. Bepaalde cognitieve vermogens vertonen weliswaar een voortdurende achteruitgang in de loop van chronisch alcoholisme, maar deze functies zijn eerder gelokaliseerd in de associatiecortex dan in de subcorticale gebieden die bij geheugen en leren betrokken zijn. Neuropsychologische studies wijzen er niet op dat subcorticale structuren geleidelijk afnemen tot de mate van Korsakoff stoornissen; chronische alcoholisten zonder het syndroom van Korsakoff zijn lang niet zo ernstig gestoord in geheugenfuncties als Korsakoff patiënten. De stoornissen van deze laatste patiënten kunnen het best begrepen worden als het gevolg van een acuut trauma (vitamine B1 tekort) dat bovenop de chronische traumata van langdurig alcoholmisbruik komt. Het beschikbare bewijsmateriaal ondersteunt de continuïteits-hypothese dus niet. In plaats daarvan zijn afzonderlijke, maar mogelijk additieve effecten van chronisch alcoholisme met en zonder het syndroom van Wernicke-Korsakoff gevonden.

Chronisch alcoholisme zonder Wernicke-Korsakoff

syndroom

Alcohol oefent directe toxische effecten uit op de hersenen die verder gaan dan die welke veroorzaakt worden door vitamine-depletie. Deze effecten zijn aangetoond op autopsie, CT scans, CBF studies, en neuropsychologische testresultaten. Zo deden Harper en Kril (1985) autopsies van de hersenen van controles, alcoholisten, alcoholisten met Wernicke's encefalopathie, en alcoholisten met leverziekte. Met behulp van een index van cerebrale atrofie schatten de auteurs een gemiddeld verlies van 41 g hersenweefsel in de alcoholische groep, 89 g in de groep met Wernicke's encefalopathie, en 109 g in de groep met zowel alcoholisme als leverziekte. [264] Alcoholisten die verlies van hersenweefsel vertonen kunnen dat doen in afwezigheid van andere aan alcohol gerelateerde orgaanpathologie. Een CT onderzoek bij alcoholisten zonder klinisch bewijs van leverziekte toonde een aanzienlijk grotere cerebrale atrofie dan aanwezig was in een leeftijdsgepaste controlegroep (Carlen *et al.*, 1981).

De strengste controle met een gematchte steekproef in een neuropsychologische studie van alcoholmisbruik zou een vergelijking zijn van monozygote tweelingen, van wie er slechts één alcoholmisbruiker was. Het onderzoek tot dusver in tweelingstudies is gemengd; een vroege monografie van Kaij (1960) vond geen tekorten tussen misbruikende en niet-misbruikende tweelingen, terwijl een recenter onderzoek een stoornis in veldafhankelijkheid bij alcoholmisbruikende tweelingen suggereerde (Bergman, Norlin, Borg, & Fyro 1975). Onlangs kreeg een andere groep van zulke tweelin-

gen een gecomputeriseerde neuropsychologische batterij, de Maudsley Automated Psychological Screening Tests. Subtests waren onder meer symboolgetal, visuospatiële vaardigheid ("mannikin"), verbaal en ruimtelijk herkenningssgeheugen, "visuele waarnemingsanalyse," woordenschat, tactuele prestaties, en een computergestuurde categorie-sorteertest. Alcoholgebruikende tweelingen presteerden beduidend slechter in TPT geheugen en lokalisatie, maakten meer hardnekkige fouten op de categorie-sorteertest, en maakten meer fouten in de moeilijkste conditie van de mannikin test. TPT lokalisatie correleerde met marginale significantie met CT ventriculaire oppervlakte, en het aantal jaren drinken correleerde significant met TPT geheugen, en marginaal met TPT lokalisatie (Guirling, Curtis, & Murray, 1991).

Locus of Damage-hypothesen

De drie belangrijkste hypothesen die naar voren gebracht worden om de neuropathologische effecten van niet-Wernicke-Korsakoff alcoholisme te verklaren zijn (1) diffuse schade, (2) gelateraliseerde schade aan de rechterhersenhelft, of (3) schade aan het frontale-limbische-diencephale gebied (Loberg, 1986). Recent klinisch onderzoek toont steeds meer neuropsychologische steun voor afwijkingen aan de frontale kwab-as, maar benadrukt moet worden dat de neuropathologie door alcohol duidelijk multifactorieel is. Verschillende combinaties van alcoholgebruik, voedingstoestand, en andere factoren kunnen in klinische gevallen een of andere combinatie van de drie zogenaamde "syndromen" veroorzaken.

Diffuus letsel. De hypothese van diffuus letsel is omstreden. Loberg (1986) beschouwt het bewijs voor diffuus letsel als het zwakste van de drie hypothesen en bekritiseert de dubbelzinnigheid van het begrip; "diffuus" kan zowel verdeelde focale laesies betekenen als globale, algemene schade. Bovendien worden neuropsychologische tests die een consequente verslechtering als gevolg van alcoholisme vertonen (bv. constructietaken, Performance IQ subtests) meestal eerder als "rechter hersenhelft" dan als diffuse beschadigingstaken beschouwd. Verbale vermogens die sterk aan de linker hersenhelft gelokaliseerd zijn, vertonen gewoonlijk geen alcoholische stoornis.

Als alternatief suggereert Goldman (1983) dat neuroradiologisch bewijs de hypothese van de diffuse schade bevoordeelt, waaronder studies naar chronisch alcoholisme die bilaterale vergroting van de laterale ventrikels, de derde ventrikel, en de cerebrale sulci aantonen. [265] Altura en Altura's (1984) theorie dat zwaar alcoholgebruik, samen met hypertensie, vernauwing en scheuring van cerebrale microvaten kan veroorzaken, kan ook opgevat worden als steun voor een vorm van diffuus alcoholgerelateerd letsel. Goldstein en Shelly (1979) suggereren dat veralgemeende beschadiging van het CNS zou verklaren waarom de prestaties van hun alcoholisten niet leken op die van controles met letsel aan de voorste of achterste hersenhelft.

Letsel aan de rechter hersenhelft. Van neuropsychologische

tekortpatronen bij alcoholisten, waaronder een intact verbaal IQ, een verminderd prestatie-IQ, visuospatiële moeilijkheden, en constructieve tekorten, wordt algemeen aangenomen dat ze wijzen op beschadiging van de rechter hersenhelft (bv. Jones, 1971; Parsons, Tarter, & Edelberg, 1972; Jones & Parsons, 1972). Er zijn verschillende redenen waarom deze bevindingen misschien niet zo'n sterke steun bieden voor de lokalisatie van de rechter hersenhelft als wel eens gedacht werd. Ten eerste lokaliseren veel van deze taken misschien niet zo duidelijk naar één hemisfeer als eerder werd aangenomen (Loberg, 1986). Ten tweede, omdat zulke taken, in tegenstelling tot taalkundige vermogens, niet dagelijks geoefend worden, zou het niet goed presteren ook de nieuwheid of moeilijkheid van die taak kunnen weerspiegelen (Loberg, 1986). Tenslotte, omdat de meeste van deze tests getimed zijn, kan elke affectieve of neuropsychologische stoornis die de opwindings- of cognitieve efficiëntie stoort, tekortpatronen veroorzaken die veel lijken op een beschadiging van de rechter hersenhelft.

Een van de elegantste tests van de rechterhersenhelft hypothese werd uitgevoerd door Ellis (1987) die geen verschillen vond tussen alcoholisten en normalen in dichotische luistertaken; beiden vertoonden superioriteit voor het rechteroor bij verbale fonemische taken en voorkeur voor het linkeroor bij een muzikale dichotische luistertaak. Visueel gepresenteerde dichotische luistertaken zijn inconsistent in het aantonen van alcoholisten als gestoord, waarbij één studie wijst op een beschadiging van de rechter hersenhelft (Ellis & Oscar-Berman, 1984) en een andere het effect niet vond (Os-

car-Berman, Weinstein, & Wysocki, 1983).

Frontaal-Limbisch-Diencefalisch Letsel. Deze hypothese voorspelt alcoholische schade aan de voorste en basale gebieden van de hersenen. Deze theorie strookt met PET scans die een verminderd glucosemetabolisme in de frontale kwabben hebben vastgesteld als functie van alcoholisme (Kessler e.a., 1984) en neuropsychologische studies die tekorten in de frontale kwab en het geheugen aantonen. Recente steun voor deze hypothese werd gemeld door Adams et al. (1994), die vonden dat oudere alcoholisten op PET scan een abnormaal lokaal cerebraal metabolisme (LCMR) vertoonden dat gelokaliseerd was in een sagittale strook van de mediale frontale regio van de cortex. Prestaties op de Wisconsin Card Sorting Test (maar niet op de Halstead Category Test) hingen significant samen met mediaal frontale LCMR. Deze bevinding suggereert dat abstract redeneer tekorten die eerdere onderzoekers (e.g., Fitzhugh, Fitzhugh, & Reitan, 1960, 1965; Smith, Burt, & Chapman, 1973; Long & McLachlan, 1974) op de Categorie Test vonden, misschien geen echte voorbeelden zijn van focale frontale abnormaliteiten.

Andere studies die de lokalisatie van neuropsychologische afwijkingen in de frontale kwab ondersteunen, zijn onder meer die welke alcoholische tekorten vinden op de Vingertikken Test [166] (Long & McLachlan, 1974), cognitieve impersistentie bij pogingen onoplosbare anagrammen op te lossen (Cynn, 1992), en motorische impersistentie op een Knop Draaien Taak (Parsons *et al.*, 1972). Ook algemeen

gerapporteerde geheugenstoornissen zoals die gevonden worden op de Russell-gemodificeerde Wechsler Geheugenschaal vertraagde oproeptaken (Russell, 1975) ondersteunen deze as van verwonding. Slechtere frustratietolerantie of cognitieve volharding kunnen een index zijn van subklinische afwijkingen aan deze as, omdat ze vooraf kunnen gaan aan afwijkingen in set-shifting en probleem-oplossing bij jongere, gezondere alcoholisten (Cynn, 1992).

Hypothalamus-hypofyse-gonadai (HPG) Asverwonding. Hoewel niet beschouwd als een primaire locus van beschadiging, kunnen neuropsychologische stoornissen van de HPG as afgeleid worden uit de bekende toxiciteit van alcohol voor de HPG as, en uit de wetenschap dat de geslachtshormoon dynamiek de neuropsychologische functie kan beïnvloeden, vooral de visuospatiale vermogens. Het verband tussen geslachtshormonen en het neuropsychologisch functioneren van alcoholisten werd onlangs onderzocht door Erico, Parsons, Kling, en King (1992). Terwijl normale mannelijke controles de bevinding herhaalden dat visuospatiale prestaties correleren met serum testosteron en folliculair stimulerend hormoon, slaagden alcoholisten er niet in dit verband te vertonen. Vreemd genoeg vertoonden alcoholische proefpersonen significante correlaties tussen verbaal geheugen/probleemoplossende vaardigheden en testosteronspiegels. Controles vertoonden significant betere prestaties op tests van visuospatiële vaardigheid dan alcoholisten.

WELKE TESTS VERTONEN STOORNISSEN?

De neuropsychologische complexiteit van alcoholisme maakt het begrijpelijk dat testmethoden even multifactorieel zijn. Bijna elke neuropsychologische test of testbatterij is op een bepaald moment onderzocht op zijn gevoeligheid voor de effecten van alcoholisme. Zoals het geval is met andere neurotoxinen, zijn niet alle neuropsychologische tests even gevoelig voor de effecten van alcohol. De testen die gestoord blijken te zijn, beoordelen meestal een gemeenschappelijke reeks functies. Daartoe behoren abstract redeneren, visuospatiële vermogens, geheugen, volgehouden aandacht, en cognitieve soepelheid. Het is dan ook niet verwonderlijk dat testreeksen die deze functies zwaar belasten ook gevoelige indicatoren van alcoholische effecten blijken te zijn.

Individueel Tests

Abstract redeneren

Verlies van vermogen om hypothesen te vormen en abstract te redeneren is een veel voorkomende bevinding bij alcoholisten. Een test van abstract, inductief probleem-oplossend vermogen die bij alcoholisten consequent gestoord wordt is de Categorietest. Zo vonden Jones en Parsons (1971) dat alcoholisten beduidend slechter presteerden op de Categorietest, maar niet op de Shipley-Hartford test van verbale abstractie. Alcoholisten hadden "normale en verrassend goede prestaties" op het Purdue Pegboard, Vingertikken, en Gripsterkte, wat de auteurs ertoe bracht te speculeren over een prefrontale corticale of subcorticale locus. [267] Een uitwerking van deze studie die een jaar later gepubliceerd werd,

repliceerde met succes de bevindingen van Jones en Parsons (1971) op de Categorie en de Shipley-Hartford (Jones & Parsons, 1972). Alcoholisten presteerden ook slechter dan controles op de Raven's Progressive Matrices, maar niet op de Embedded Figures Test. De auteurs suggereren dat hun resultaten te interpreteren zijn als een tekort in visuospatiale conceptvorming, mogelijk gepaard gaande met gebrekkig visueel scannen. Een recenter onderzoek suggereert dat de resultaten van de Categorietest gevoelig zijn voor duur, gemiddelde en maximale alcoholconsumptie, begin van het alcoholisme, en duur van de onthouding (Braun & Richer, 1993). Studies met een andere test van abstract redeneren, de Wisconsin Card Sorting Test (b.v. Klisz & Parsons, 1977), hebben ook alcohol-gerelateerde stoornissen aangetoond.

Visuospatiale Tests

Er is ruim bewijs dat alcoholisten, met en zonder het syndroom van WernickeKorsakoff, gestoord zijn in tests van ruimtelijke vermogens. Blokontwerp, Voorwerpsamenstelling en Beeldschikking subtests van de Wechsler Intelligentieschaal voor Volwassenen (WAIS) waren gestoord in 70% van de door Parsons en Farr (1981) beoordeelde studies.

Testen van Algemene Intelligentie (IQ)

De resultaten van IQ tests van alcoholische proefpersonen wijzen er gewoonlijk op dat de globale scores van Verbaal en Volledige Schaal 10 ongevoelig zijn voor de effecten van alcohol. Prestatie 10 blijkt veel vaker gestoord te zijn. omdat dat deel van de WAIS of WAIS-R belast is met deelttoet-

sen die ruimtelijke en constructieve functies vereisen, non-verbaal redeneren, cognitieve efficiëntie, en flexibiliteit. Overeenkomsten in het patroon van beperkingen tussen WAIS subtests en delen van de Halstead-Reitan Neuropsychologische Batterij zijn ook opgemerkt door Parsons en Farr (1981).

Geheugentests

Geheugentekorten bij alcoholische patiënten zijn veel voorkomende bevindingen, zowel bij Korsakoff patiënten als bij niet-Korsakoff chronische alcoholisten. Op alcohol gebaseerde geheugenstoornissen worden op een grote verscheidenheid van tests gevonden. In één voorbeeld van het genre vonden Ryan en Lewis (1988) tekorten op de Wechsler Memory Scale Revised bij pas ontgifte alcoholisten, waarbij alcoholisten slechter presteerden op alle vijf indexscores en 5 van de 12 subtests.

IQ-geheugen discrepantie

Het is gebruikelijk dat neuropsychologen de discrepantie tussen IQ en de scores op een geheugenindex (meestal de Wechsler Memory Scale MQ, of de WMS-R-GM) onderzoeken om de ernst van alcoholgerelateerde of andere geheugenstoornissen vast te stellen. [268] Een studie van Oscar-Berman, Clancy en Weber (1993) suggereert dat deze techniek alleen gevoelig is voor Korsakoff patiënten, bij wie de IQ-Geheugenscore discrepantie gemiddeld -19.7 punten voor MQ en -33.9 voor GM bedroeg. Oudere, niet Korsakoff alcoholisten vertoonden een veel kleinere discrepantiescore (5,5 MQ; -9,8 GM), niet significant verschillend van

de scores van leeftijdsgepaarde niet-alcoholisten.

Analyse van de efficiëntie

Glenn en Parsons (1992) hebben een methode van testanalyse voorgesteld die dwars door verschillende testmethodologieën en cognitieve domeinen gaat. Ze stellen het gebruik van Nauwkeurigheid/Tijd voor als een maat voor cognitieve efficiëntie die alcoholisten significant onderscheidt van controles op de neuropsychologische gebieden van probleem-oplossing, abstraheren, verbale functies, perceptueel-motorische vaardigheden, leren, en geheugen. Alcoholisten in hun studie bleken niet alleen hoofdeffecten van tragere snelheid en verminderde nauwkeurigheid te vertonen, maar ook in de verhouding van die twee. De auteurs stellen verder onderzoek voor om na te gaan of de slechtere efficiëntie die bij alcoholisten gevonden wordt het gevolg is van verhoogde impulsiviteit, of van een verschil in cognitieve strategie die bij alcoholisten algemeen voorkomt. Een bijkomende verklaring kan zijn dat een lagere cognitieve efficiëntie de verminderde capaciteit weerspiegelt van een cognitief systeem dat door alcohol beschadigd is. De auteurs suggereren dat verminderde efficiëntieratio's bij alcoholisten ecologische geldigheid hebben als verklaring voor de verhoogde incidentie van werkgerelateerde verwondingen, auto-ongelukken, en andere situaties waarin hun efficiënte reactie op een snel veranderende situatie verminderd is en onvoldoende om letsel te voorkomen.

Neurosensore Tests

Werk van Mergler *et al.* (1991; Mergler, Blain, Lemaire, & Lalande, 1988) hebben het gebruik van de desaturatie van de kleurwaarneming gevalideerd als een doeltreffende test van neurotoxische blootstelling in het algemeen, en chronisch alcoholisme in het bijzonder. In één zo'n studie maakten chronische alcoholisten meer dan twee keer zoveel fouten op deze kleursorteertest (d.w.z. Lanthony D-15 Desaturated Panel) als gematchte controles, wat wijst op een neurotoxisch effect van alcohol op het netvlies (Braun & Richer, 1993).

Test Batterijen

Halstead-Reitan Batterij (HRB)

Bij een groot aantal neuropsychologische onderzoeken met alcoholisten is de HRB gebruikt (Loberg, 1986). Verslechtering van HRB prestaties ten opzichte van controles of ten opzichte van relevante leeftijdsnormen is een gebruikelijke bevinding. Parsons en Farr (1981) constateerden dat chronische alcoholisten op de W AIS en de HRB een patroon vertonen dat lijkt op, zij het niet zo groot is als, dat van hersenbeschadigde en bejaarde niet-alcoholisten. Parsons en Farr (1981) concluderen dat alcoholisten consistent slechte prestaties vertonen op drie HRB subtests. [269] De verslechtering bereikte 87% op de Categorietest, 73% op Sporen B, en 62% op Tactuele Prestatie Test-Lokalisatie in de studies die ze bekeken. Fabian, Jenkins, en Parsons (1981) werkten verder een specifiek patroon van prestaties op de Tactuele Prestatie Test uit dat specifiek lijkt te zijn voor alcoholisten. In

tegenstelling tot controles slaagden alcoholisten er niet in hun prestaties te verbeteren bij de tweede proef met de niet-dominante hand. Bovendien verbeterden alcoholisten meer dan de controlegroep van de tweede naar de derde proef (beide handen). De auteurs stellen de hypothese dat disfunctie van de rechter hersenhelft, of misschien verstoring van minder ingeburgerd gedrag, dit patroon van TPT prestaties kan verklaren (Fabian *et al.*, 1981).

Luria-Nebraska Neuropsychologische Batterij (LNNB)

Slechts een paar studies hebben de LNNB (Golden *et al.*, 1980) gebruikt om de effecten van alcoholisme te onderzoeken. Eén zo'n studie werd uitgevoerd door de Obaldia, Leber, en Parsons (1981), die 30 mannelijke alcoholisten onderzochten. De helft bevond zich in de acute fase van ontgiftiging tussen 2 en 3 weken na ziekenhuisopname, de andere helft tussen 10 en 12 weken na opname. De alcoholische groepen werden vergeleken met een groep leeftijds- en opleidingsgeëvenaarde controles die uit de gemeenschap gerekruteerd waren. De controles waren significant beter dan beide alcoholische groepen op elke LNNB schaal behalve Lezen. Alleen de Ritme schaal (Schaal 2) onderscheidde de alcoholisten in de acute fase van detoxificatie van die 8-10 weken later.

Ondanks het vermogen van de LNNB om de twee groepen statistisch van elkaar te onderscheiden, was het blijkbaar geen bijzonder gevoelige klinische maat. Bijvoorbeeld, de gemiddelde T-score van de alcoholisten op de LNNB was ongeveer T50. Met Golden's afgrenzigen voor "hersenenbe-

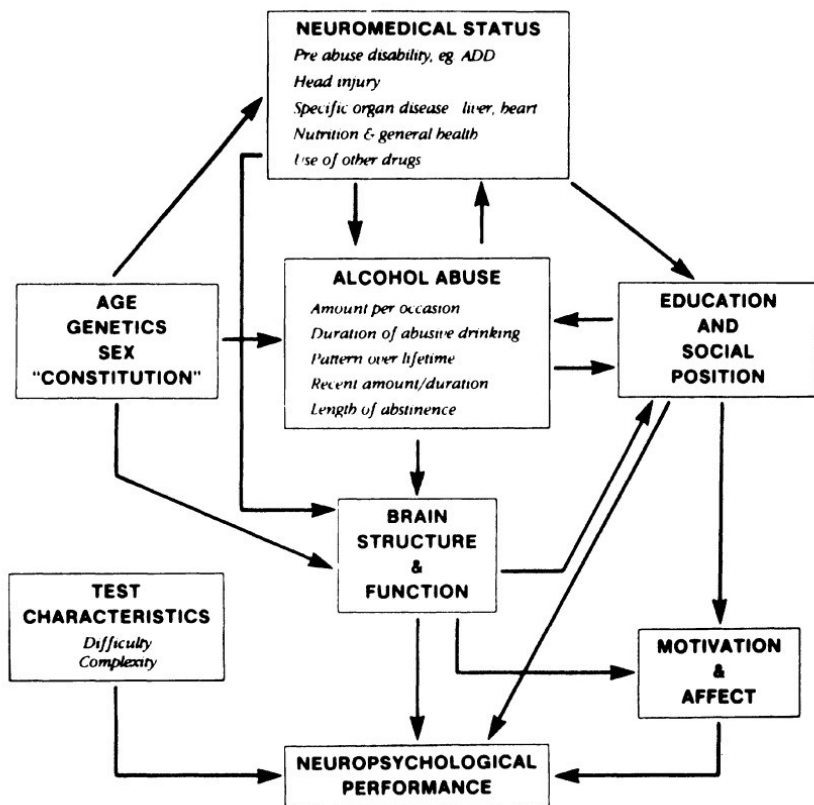
schadiging" werden slechts 50% van de alcoholisten geïdentificeerd, wat erop wijst dat ofwel de door de Obaldia et al. (1981) gebruikte groepen alcoholisten niet bijzonder beschadigd waren, ofwel dat de LNNB niet zo gevoelig is als de HRB voor het opsporen van alcohol-gerelateerde stoornissen.

De resultaten van de weinige andere studies die de LNNB bij een alcoholische populatie gebruikten, suggereren de laatste mogelijkheid. Zo vonden Chmielewski en Golden (1980) zes gestoorde schalen bij alcoholisten ten opzichte van controles: Visueel, Receptief Spreken, Rekenen, Geheugen, Intelligentie, en de Pathognomonische Schaal. Maar net als in de studie van de Obaldia *et al.* (1981) onderscheidden Chmielewski en Golden (1980) controles van alcoholisten op verscheidene schalen, maar slaagden er niet in klinisch significante verhogingen bij zichzelf aan te tonen; met uitzondering van één schaal (Pathognomonic) lagen alle schalen onder T60. Ook, net als in de Obaldia et al. (1981), kwamen Chmielewski en Golden (1980) tot de conclusie dat "de hersenen tamelijk veerkrachtig zijn tegen de effecten van alcohol" (p. 103), een veronderstelling die niet ondersteund lijkt te worden door de meer uitgebreide literatuur over HRB alcoholisme. Tenslotte beschreef een derde onderzoeksrapport (Rebeta, McAllister, Gange, Jordan, & Riley, 1986) het testen van 100 mannelijke V A alcoholisten met de LNNB en het vinden van geen verband tussen drinkvariabelen en LNNB schaalscores, wanneer leeftijd, opleiding en SES effecten uitgefilterd werden.

[270] De beschikbare studies ondersteunen dus niet het kli-

nisch gebruik van de LNNB om op stoornissen van alcoholische etiologie te testen. De HRB lijkt om verschillende redenen een duidelijk voordeel te hebben boven de LNNB voor het testen van alcoholisten. Ten eerste hebben de weinige beschikbare studies die de LNNB gebruiken inconsistente resultaten en patroonverhogingen gerapporteerd (b.v. Ritme schaal in één studie, zes schalen maar zonder Ritme in een andere, en geen verhogingen in een derde). Daarentegen laat de uitgebreide HRB literatuur vrij consistente stoornissen zien op de Categorieën, TPT, en Trails tests. Ten tweede, hoewel alcoholisten klinisch onderscheiden kunnen worden van controles op de LNNB, ligt hun werkelijke prestatieniveau meestal niet in het bereik van klinisch betekenisvolle stoornissen volgens Golden's afgrenzingen. Op de HRB geteste alcoholisten vallen vaker in een bereik van klinische stoornissen volgens algemeen aanvaarde afgrenzingen, zowel voor specifieke tests als voor de batterij als geheel (i.e., Impairment Index).

Concluderend kan gesteld worden dat, hoewel de trefpercentages voor het opsporen van structurele hersenafwijkingen vergelijkbaar zijn tussen de LNNB en de HRB, de twee batterijen toch een verschillende gevoeligheid voor alcoholisme blijken te vertonen. De HRB laadt zwaarder op neuropsychologische functies die moeilijk zijn voor alcoholisten, waaronder volgehouden aandacht, abstractie, en complexe perceptuele processen. Daarentegen legt de LNNB de nadruk op discrete eenvoudige taken die sterk gemedieerd worden door verbale functies waarvan aangetoond is dat ze bestand zijn tegen alcoholeffecten.



FIGUUR 5.1. Variabelen waarmee rekening moet worden gehouden in elk oorzakelijk model van alcohol-geassocieerde neuropsychologische tekortkomingen. ADD, aandachtstekortstoornis. (Overgenomen, met toestemming van de auteur, uit Grant, I. Alcohol en de hersenen: Neuropsychologische correlaten. Tijdschrift voor Consultende en Klinische Psychologie, 55, 310--324. Copyright 1987 door The American Psychological Association.)

Factoren die de neuropsychologische prestaties van

alcoholisten beïnvloeden

Recent neuropsychologisch onderzoek heeft sterk de nadruk gelegd op de multifactoriële aard van alcohol-gerelateerde neuropsychologische stoornissen (Tarter & Edwards, 1986; Eckardt & Martin, 1986; Alterman & Tarter, 1985). Vele nog niet eerder geïdentificeerde subjectvariabelen blijken de neuropsychologische prestaties van alcoholisten te beïnvloeden; variabelen die er sterk op wijzen dat familiale, genetische, en indirecte omgevings- en lichamelijke bijkomstigheden van alcoholmisbruik even waarschijnlijk met neuropsychologische stoornissen in verband kunnen worden gebracht als de eigenlijke door alcohol veroorzaakte hersenschade. Grant's (1987, p. 320) stroomschema geeft het complexe samenspel van invloeden met betrekking tot de neuropsychologie van alcoholisme weer (**Fig. 5.1**).

Voor de neuropsychologische onderzoeker kan de wetenschap dat de effecten van alcohol multifactorieel zijn, aanleiding zijn om bestaand onderzoek opnieuw te evalueren; veel vroege studies die verminderde neuropsychologische prestaties gelijkstelden aan alcoholgebruik, kunnen beïnvloed zijn door een of meer van deze reeds bestaande of bijkomende variabelen, en niet noodzakelijk door de directe toxische effecten van alcohol op het zenuwstelsel. Voor de clinicus die zich met de beoordeling van alcoholisme bezighoudt, moeten de vele nieuwe variabelen die met neuropsychologische prestaties in verband blijken te staan een aansporing zijn om meer gegevens over deze variabelen te verzamelen, en tegelijk de neiging temperen om directe oorza-

kelijke gevolgtrekkingen te maken over een enkele influentie van alcohol op de waargenomen neuropsychologische prestaties.

Leeftijd

[271] "Voortijdige Veroudering" versus Onafhankelijke Afname. De effecten van leeftijd op neuropsychologische prestaties zijn van nature complex, en worden nog complexer door de chronische aanslag op het zenuwstelsel door alcohol. Verschillende studies hebben opgemerkt dat chronische alcoholisten de neiging hebben neuropsychologische taken uit te voeren op een niveau dat meer past bij de normen van oudere intacte proefpersonen. De basistheorie, die "vroegtijdige veroudering" genoemd wordt, doet dubbelzinnige voorstellingen over de prestaties en andere auteurs (o.a. Noonberg, Goldstein, & Page, 1985) hebben alternatieven voorgesteld. De volgende alternatieven zijn voorgesteld. [272]

Vroegtijdige veroudering. De basistheorie, voorgesteld door Ryan en Butters (1980), suggereert dat de neuropsychologische prestaties van chronische alcoholisten zullen lijken op die van oudere niet-alcoholische controles.

Versnelde veroudering. Deze variant van de voortijdige verouderingstheorie veronderstelt dat alcoholische prestaties en onderliggende neuropathologie op elke leeftijd kunnen optreden na een voldoende lange en intensieve drinkgeschiedenis. Zo zullen alcoholisten op elk moment van de levensloop slechter presteren dan controles.

Verhoogde kwetsbaarheid. Deze tweede variant van de voor-

tijdige verouderingshypothese voorspelt dat jongere alcoholisten minder kwetsbaar zijn of tijdelijk beschermd tegen de neuropsychologische stoornissen van alcoholisme. Tekortkomingen kunnen bij deze proefpersonen optreden met toenemende leeftijd en daaruit voortvloeiende neuronale uitputting (Noonberg *et al.*, 1985). Deze hypothese zou een waaiervormige wisselwerking tussen veroudering en alcoholisme voorspellen. "Beginnende" alcoholisten zouden aanvankelijk op hun neuropsychologische controles lijken, maar de twee groepen zouden geleidelijk uiteenlopen, waarbij alcoholisten steeds slechter presteren in vergelijking met controles, als functie van leeftijd en drinkgeschiedenis.

Onafhankelijke achteruitgang. Alcohol en leeftijd hebben een verschillend effect op het cognitief functioneren. Deze effecten mogen elkaar niet overlappen. Steun voor "versnelde veroudering" of onafhankelijke achteruitgang bij alcoholisten kan geëxtrapoleerd worden uit verschillende studies, waaronder de oorspronkelijke studie uitgevoerd door Ryan en Butters (1980). De auteurs dienden een reeks neuropsychologische tests toe aan ontgiftte jongere (34-49) en oudere (50-59) alcoholisten en controles. Bij verschillende leer- en geheugentests, waaronder de Symbol Digit Test, een vierwoord korte-termijn geheugentest, en een gepaarde associatie learning test, presteerden de jongere alcoholisten meer als de oudere controles dan hun leeftijdsgenoten die geen alcoholisten waren. Er werden geen interacties waargenomen tussen leeftijd en alcoholstoornissen. Een studie van Brandt, Butters, Ryan, en Bayog (1983) vond ook effecten van alcohol en van leeftijd, maar geen wisselwerking, wat wijst op

onafhankelijke afnames van elke variabele.

Onafhankelijke afname-effecten zouden van voortijdige veroudering onderscheiden kunnen worden als er bewijs was van verschillende patronen van functioneren bij oude alcoholisten vergeleken met oude controles. Eén studie vond zulke verschillen in gedrag tussen normale oude volwassenen en alcoholisten; de eersten maar niet de laatsten vertoonden psychomotorische en aandachtsproblemen (Grant, Adams, & Reed, 1984). Reige, Tomaszewski, Lanto, en Metter (1984) vonden ook resultaten die overeenkomen met onafhankelijke effecten van leeftijd en alcoholisme. Bij tests van verbaal en niet-verbaal geheugen presteerden oudere alcoholisten niet volgens hetzelfde patroon als de controle-groep, maar onderscheidden zich door tekorten in auditief gepresenteerde geheugenstimuli. Jongere alcoholisten waren statistisch niet te onderscheiden van hun niet-alcoholische "sociaal-drinkende" controles.

Tenslotte zijn er nog andere aanwijzingen voor de onafhankelijkheid van de effecten van veroudering en alcoholisme. Ten eerste. ernstige geheugentekorten van alcoholische etiologie (b.v. het WernickeKorsakoff syndroom) hebben geen equivalent in de normale ouder wordende hersenen. Ten tweede doen alcoholisten vaker zelf-rapportages van cognitieve fouten dan niet-alcoholisten, wat wijst op mogelijk verschillende introspectieve capaciteiten in de twee groepen. [273] Brandt e.a. (1983) suggereren dat oudere niet-alcoholische patiënten benoemingsmoeilijkheden vertonen die bij alcoholisten van middelbare leeftijd niet voorkomen, ter-

wijl oudere alcoholisten veel meer uitgesproken niet-verbale leerstoornissen vertonen dan oudere controlepersonen. Oscar-Berman e.a. (1993) tenslotte onderzochten personen van 24 tot 74 jaar op discrepanties tussen IQ en Wechsler Memory Scale scores en vonden geen wisselwerking tussen leeftijd en alcoholisme. Ze vonden dat patiënten zonder klinisch bewijs van ernstige geheugenstoornis geen significante discrepantie vertoonden tussen IO (WAIS of WAIS-R) en een Globale Geheugen Index (WMS MO of WMS-R GM). Dit gold zowel voor normale controles als voor niet-Korsakoff alcoholisten. Er was geen verschil in snelheid van prestatiedaling tussen de jongere alcoholisten vergeleken met controles of hun oudere leeftijdgenoten.

Samenvattend lijken de meeste huidige gegevens de effecten van alcohol en leeftijd als onafhankelijke afnames op de neuropsychologische prestaties te bevestigen. Dat deze factoren afzonderlijk het gedrag aantasten, sluit echter de mogelijkheid van additieve of synergistische effecten niet uit.

Begin van de stoornis

De leeftijd waarop neuropsychologische stoornissen beginnen op te treden is een kwestie met ernstige sociale, politieke en klinische implicaties. Toen Grant, Adams, en Reed (1979b) bijvoorbeeld alcoholisten van in de 30 onderzochten met een drankverleden van 6 jaar, en geen tekorten vonden ten opzichte van controles, werden hun resultaten bekritiseerd omdat ze de ernstige effecten van alcoholmisbruik en andere problemen zouden minimaliseren (Eckardt, Ryback, & Pautler, 1980). Bovendien werd de studie bekritiseerd om

haar al te strenge selectiecriteria, want proefpersonen met een licht residueel organisch hersensyndroom werden geëlimineerd (Parsons & Farr, 1981).

Andere onderzoeken bij alcoholisten van in de 30 hebben resultaten gevonden die tegengesteld zijn aan die van Grant et al. (1979). Noonberg, *et al.* (1985) evalueerden alcoholisten van midden 30 met de Brein Leeftijd Quotiënt (BAO) batterij, een verzameling neuropsychologische tests die de Categorietest, Tactuele Prestatie Test, en Sporen B uit de Halstead-Reitan Batterij omvatte, en Blokontwerp en Digit Symbool tests uit de WAIS. Zelfs de jongste groep alcoholisten presteerde slechter op de BAO dan hun leeftijdsgenoten. Eckardt *et al.* (1980) vergeleken ook de neuropsychologische prestaties van alcoholische mannen van midden 30 jaar op 24 neuropsychologische maten. De primaire diagnose van de proefpersonen was alcoholisme zonder secundaire psychiatrische stoornis. Degenen die van 2 tot 6 dagen na hun laatste drank werden getest vertoonden een verminderd functioneren op 13 van de 24 afgenomen tests. Een tweede groep die na 14-31 dagen onthouding onderzocht werd, was gestoord op 11 van de 24 tests. Een all-possible-subsetsregressie analyse op de eerste (acute) groep toonde, na verwijdering van de drinkvariabelen, dat de hoeveelheid alcoholgebruik samenhang met 70% van de variantie. Leeftijd droeg nog eens 20% bij en opleiding nog eens 10%. De patiënten in deze studie hadden een beduidend langere drinkhistorie met een beduidend grotere alcoholinname dan die in de Grant et al. (1979) studie, wat de verschillen tussen de twee studies kan verklaren.

Drinkpatroon

[274] Er zijn tegenstrijdige bevindingen over de invloed van het drinkpatroon op de neuropsychologische prestaties. Meer bepaald draait de discussie om de vraag of neuropsychologische achteruitgang een functie is van de hoeveelheid die per zitting geconsumeerd wordt, van het recente drinkpatroon, of van het levenslange alcoholgebruik. Svanum en Schladenhauffen (1986) onderzochten 40 opgenomen ontgifte alcoholisten om na te gaan of recent drinkpatroon dan wel levenslang verbruik de Halstead-Reitan test scores verklaarde. Het drinkpatroon bleek even belangrijk te zijn als de duur in het verklaren van neuropsychologische tekorten. Tarbox, Connors, en McLaughlin (1986) vergeleken dagelijkse drinkers (5 of meer dagen per week) met "bout" drinkers (drinken gedurende dagen, weken, of maanden met tussenliggende onthouding). *Boutdrinkers* scoorden beduidend hoger op voor leeftijd gecorrigeerde prestatie-IQ metingen en op de Wechsler Memory Scale Mental Control en Digit Span tests. Post hoc vergelijkingen toonden ook aan dat oudere bingdrinkers beter presteerden dan oudere dagelijkse drinkers op de neuropsychologische tests.

Drinkgeschiedenis

Vroeg beginnen met drinken wordt in verband gebracht met grotere sociale onaangepastheid (Lee & DiClemente, 1985) en met neuropsychologische stoornissen. Pishkin *et al.* (1985) onderzochten de invloed van zowel leeftijd van begin als jaren van drinken. Oudere controles en laat beginnende alcoholisten presteerden beduidend beter op de Ship-

ley-Hartford test dan jongere, vroeg beginnende alcoholisten. De auteurs concludeerden dat vroeg beginnend alcoholisme bijzonder waarschijnlijk tot uiteindelijke cognitieve stoornissen leidt. Het is echter even waarschijnlijk dat jongere alcoholisten meer aanleg hebben voor neuropsychologische stoornissen vanwege dezelfde premorbide factoren die het vroege alcoholgebruik uitlokten.

Familiaire Factoren

Het is algemeen bekend dat de kwetsbaarheid voor alcoholisme intergenerationeel is. Ongeveer 50% van de alcoholisten heeft een familiegeschiedenis van alcoholisme (Berman, Whipple, Fitch, & Noble, 1993). Recente genetische, neurofysiologische en neuropsychologische studies ondersteunen de hypothese dat kwetsbaarheid voor alcoholisme meervoudig bepaald is en verband kan houden met genetische patronen zowel als met structurele en functionele verschillen in de hersenen die dateren van vóór het begin van alcoholmisbruik. Zo hebben Blum *et al.* (1993) hebben een dopamine receptor gen gelokaliseerd dat aanzienlijk vaker voorkomt bij ernstige alcoholisten en een etiologische rol bij die stoornis kan spelen. Verschillende studies vonden dat P3 (P300) afwijkingen voorkomen bij zonen van alcoholisten en zelfs de waarschijnlijkheid van alcohol- en middelenmisbruik bij adolescenten kunnen voorspellen (Whipple, Berman, & Noble, 1987; Whipple, Parker, & Noble, 1988; [375] Bennan *et al.*, 1993). Berman *et al.* (1993) vonden dat P3 of P300 gebeurtenis-gerelateerde potentiaal latentie, amplitude, en leeftijd van de proefpersoon de ontwikkeling van alcohol- en drugmisbruik 4 jaar later significant voorspelden. P3's

met de laagste amplitude waren gecorreleerd met de hoogste niveaus van middelenmisbruik. De resultaten zijn consistent met gegevens die erop wijzen dat zowel alcoholisten als hun zonen een verhoogde P3 latentie en een verminderde P3 amplitude vertonen ten opzichte van controles (Whipple, *et al.*, 1987,1988).

Verschillende studies suggereren evenzo dat familieleden en andere gezinsleden in alcoholische gezinnen neuropsychologische tekorten kunnen vertonen, ongeacht of ze nuchter zijn. Peterson, Finn, en Pihl (1992) vonden dat zonen van mannelijke alcoholisten beduidend slechter presteerden dan controles op vier neuropsychologische taken: zelfgeordend wijzen (wijzen naar een bekend voorwerp in reeksen van andere voorwerpen), Rey-Osterreith kopie, WMS Moeilijk Gepaarde Associates, en WAIS-R Informatie; taken die het vermogen om nieuwe informatie te categoriseren en te ordenen vereisen of weerspiegelen. Schaeffer e.a. (1984) vonden dat mannen met een alcoholisch familielid beduidend minder goed presteerden op verbale en non-verbale abstractie en perceptueel-motorische taken dan gematchte controles zonder een alcoholisch familielid. Een andere groep van artikelen van Alterman en collega's suggereert dat ook andere familiale factoren in aanmerking genomen moeten worden. Zo bekeken Alterman en Tarter (1985) mogelijke genetische factoren in verband met alcoholisme en concludeerden dat de hyperactiviteit in de kindertijd (met veronderstelde aandachtstekorten en geringe impulscontrole) een factor kan zijn in slechtere neuropsychologische prestaties bij alcoholisten.

Verschillende studies suggereren dat kinderen van alcoholische vaders leer- en neuropsychologische moeilijkheden kunnen vertonen in vergelijking met kinderen van niet-alcoholische ouders. Zo vergeleken Tarter, Jacob, en Bremer (1990) de cognitieve en gedragsmatige prestaties van schoolgaande zonen van vroeg- en laat-ontstane alcoholisten met zonen van normaal sociaal drinkende vaders en depressieve vaders. De auteurs vonden dat zonen van vroeg beginnende alcoholische vaders lagere verbale IO's vertoonden vergeleken met andere groepen, en lagere prestatie IO's hadden vergeleken met zonen van depressieve vaders. Neuropsychologische testfactoranalyse suggereerde dat zonen van vroeg beginnende alcoholisten gestoord waren ten opzichte van andere groepen op tests van algemene aandacht uit de Detroit Learning and Aptitude Test. In tegenstelling tot eerdere studies werden geen verschillen in visuospatiële vermogens, abstractie of praxis gevonden, wat suggereert dat de uit de gemeenschap gerecruteerde proefpersonen minder ernstig gestoord waren dan de typische klinische verwijzers (Tarter *et al*, 1989).

Een tweede studie van Tarter en collega's levert aanvullend bewijs voor stoornissen bij zonen van mannelijke alcoholisten. Zonen van alcoholisten presteerden minder goed dan controles op verbale tests (Peabody Picture Vocabulary, Peabody Individual Achievement Test, en een Peterson Memory Test) (Tarter *et al*, 1990). Tenslotte kunnen studies die stoornissen vinden bij jonge alcoholisten overeenstemmen met ofwel een reeds bestaand cognitief tekort ofwel een subtiële

neuropsychologische insult. De studie van Alterman e.a. (1984), die 30-jarige mannelijke alcoholisten onderzocht, zou in deze categorie vallen. De proefpersonen vertoonden duidelijk verminderde prestaties op taken die organisatie, volgorde en volgehouden doelgericht gedrag vereisten (Alterman *et al.*, 1984).

Handigheid

[376] (Links)Handigheid is een andere variabele waarvan gesuggereerd is dat ze met alcoholisme correleert. Studies van London (1985) suggereren dat grotere percentages alcoholisten linkshandig zijn dan voor de algemene bevolking geldt (17-39 tegen 10%). Bovendien werden beduidend minder linkshandige alcoholisten na 1 jaar als "verbeterd" geklasseerd (29 versus 56%). Hoewel andere factoren, zoals een kleine steekproefgrootte of het hebben van een alcoholische vader, evengoed de resultaten van Londen kunnen verklaren, hebben andere studies die niet specifiek de effecten van alcoholisme onderzochten bepaalde soorten linkshandigheid in verband gebracht met minimale hersendisfunctie of subtiele neurologische invaliditeit (b.v. Geschwind & Behan, 1982). Het is mogelijk dat welke mediërende variabelen deze vorm van pathologische linkshandigheid ook tot stand brengen, ze ook de kans op het ontwikkelen van alcoholisme verhogen.

Voedingsfactoren

Het verband tussen thiamine tekort en de bijdrage daarvan aan de neuropsychologische stoornissen van de ziekte van Wernicke-Korsakoff is algemeen bekend. Onlangs werd

voorgesteld dat een ander voedingsbestanddeel, **vitamine E**, ook een deel van de neuropsychologische prestaties op het gebied van de psychomotorische functie kan mediëren. Patiënten met primaire biliaire cirrose (PBC) en vitamine E tekort vertoonden significant slechtere prestaties dan normalen op zes verschillende motorische en visuomotorische tests, terwijl patiënten met PBC alleen een significante verslechtering vertoonden op slechts één zo'n test (Arria *et al*, in press, geciteerd in Tarter *et al*, 1990). Deze resultaten wijzen erop dat het nodig is het vitamine E gehalte te controleren bij alcoholisten die neuropsychologisch onderzocht worden.

Psychopathologie

Neuropsychologische tekorten bij alcoholisten gaan klinisch vaak gepaard met emotionele stoornissen en ernstige psychosociale problemen. Het verband tussen deze toxische hersenstoornis en emotioneel functioneren blijft duister. Loberg's (1986) overzicht van de literatuur concludeerde dat er "geen uniforme alcoholische persoonlijkheid" is (p. 431), hoewel het de mogelijkheid suggereert dat demografisch gelijksoortige groepen alcoholisten ook consistente profielen kunnen hebben en dat deze profielen, op hun beurt, verband kunnen houden met neuropsychologische maten. Toekomstig onderzoek kan ook de onderzoeken naar depressie en neuropsychologische tekorten (bv. Fisher, Sweet, & Pfaelzer-Smith, 1986; Newman & Sweet, 1986) uitbreiden tot alcoholische populaties. Het is onduidelijk hoe andere vormen van affect de neuropsychologische prestaties veranderen; bijvoorbeeld de angsttoestanden die zo vaak bij alcoholisten

worden opgemerkt. Er is heel weinig onderzoek dat deze mogelijke bronnen van variantie in neuropsychologische prestaties behandelt (Alterman & Tarter, 1985).

Hoofdtrauma

[377] Recente studies suggereren dat alcoholische personen met een familiegeschiedenis van alcoholisme tweemaal zoveel kans hebben op een geschiedenis van ernstig hoofdtrauma dan niet-familiale alcoholisten (Tarter & Edwards, 1986). Bovendien leidt de sociale en omgevingscontext van alcoholisme tot een verhoogd risico op hoofdletsel. Sommige waargenomen neuropsychologische tekorten kunnen dus geheel of gedeeltelijk het gevolg zijn van exogeen hersenletsel, eerder dan van endogene toxische aanvallen.

Geslacht

Seksegebonden verschillen in het alcoholmetabolisme suggereren dat vrouwen oraal ingenomen alcohol misschien niet zo efficiënt metaboliseren als mannen en dat vrouwen kwetsbaarder zijn voor de acute en chronische gevolgen van alcoholmisbruik (Frezza *et al.*, 1990). Neuropsychologische steun voor dit verschil wordt gevonden in een studie van Acker (1986), die de prestaties van mannelijke en vrouwelijke alcoholisten vergeleek op een reeks tests, waaronder Logisch Geheugen, Benton Visuele Retentie, Sporen, Digit Span, en een geautomatiseerde neuropsychologische batterij. Ze stelde vast dat vrouwelijke alcoholisten een grotere beperking vertoonden dan mannelijke op onmiddellijke herinnering, psychomotorische snelheid, abstract redeneren, en visuoperceptuele taken. Er werd gesuggereerd dat vrouwen

gevoeliger kunnen zijn dan mannen voor de neuropsychologische effecten van alcohol bij eenzelfde hoeveelheid drinken; maar omdat in de studie geen statistische vergelijking met vrouwelijke niet-alcoholische controles gemaakt werd, kunnen de bevindingen geen onderscheid maken tussen op alcohol gebaseerde en premorbide sekseverschillen in de bekwaamheden die volgens Acker gestoord zijn.

Steun voor een niet-alcoholische verklaring van Acker's resultaten kan geëxtrapoleerd worden uit de resultaten van Fabian *et al.* (1981), die de Tactual Performance Test (TPT) afnamen bij vier groepen proefpersonen; mannelijke en vrouwelijke alcoholisten werden vergeleken met mannelijke en vrouwelijke niet-alcoholische controles, waarbij leeftijd en opleiding op elkaar afgestemd waren. Er waren hoofdeffecten voor zowel geslacht als geheugen, want vrouwen herinnerden zich meer vormen maar lokaliseerden er minder dan mannen. Er was een hoofdeffect voor alcoholisme maar niet voor geslacht in TPT voltooiingstijd, waarbij de alcoholische groep langzamer presteerde dan de controles. De studie wijst dus op effecten van alcoholisme en effecten van geslacht, maar geen interactie tussen de twee. Het gebrek aan interactie ondersteunt het bestaan van premorbide verwerkingsverschillen.

Een studie die enige steun biedt voor een differentiële kwetsbaarheid voor alcohol bij vrouwen is die van Hannon *et al.* (1985) die vonden dat de hoeveelheid geconsumeerde alcohol significant samenhang met een verhoogd aantal totale fouten op de Categorietest, een effect dat niet bij mannen

gevonden werd. De studie van Hannon et al. (1985) wacht op replicatie. Resultaten die een tegengestelde conclusie suggereren werden echter verkregen door Silberstein en Parsons (1979), die vonden dat alcoholische vrouwen minder gestoord waren op visuoconstructieve taken dan mannen.

[278] Een factor om bij geslachtsstudies rekening mee te houden is de bevinding van Nicholson *et al.* (1992) dat acute neuropsychologische verschillen tussen mannen en vrouwen verdwenen als gecorrigeerd werd voor de samenstelling van het lichaamsvet, wat suggereert dat deze correctie in toekomstige geslachtsvergelijkende studies moet worden toegepast.

Samenvattend kunnen theoretische argumenten worden aangevoerd voor een verschillende kwetsbaarheid van vrouwen voor alcohol, zoals een verschillende efficiëntie van de alcohol-metabolisatie, een verschillende mate van cerebrale lateralisatie, een lagere lichaamsmassa bij vrouwen (en dus hogere bloedalcoholgehalten bij een gegeven aantal drankjes), of anderszins ongespecificeerde sekse-gerelateerde verschillen in de verwerking van alcohol. De beschikbare studies over sekseverschillen zijn er tot nu toe echter niet in geslaagd consequent de verschillende neuropsychologische stoornissen te verifiëren die met één van deze hypothesen samenhangen.

HERSTEL VAN FUNCTIES

Het is moeilijk het herstel van neuropsychologische functies na te gaan, niet alleen omdat de verbetering niet uniform is voor alle vermogens, maar ook om dezelfde redenen waarom het moeilijk is de precieze etiologie van neuropsychologische stoornissen bij alcoholisten vast te stellen. Alcoholisme is, zowel in zijn etiologie als in zijn herstelpatroon, een multifactorieel syndroom (Goldman, 1986). Drinkpatroon en ernst, mate van onthouding, leeftijd, opleiding, emotionele status, en druggebruik zijn slechts enkele van de factoren die het herstel kunnen beïnvloeden. Andere variabelen die met alcoholisch herstel te maken hebben zijn iemands specifieke definitie van "herstel" en het tijdstip waarop herstel wordt beoordeeld.

Neurologisch herstel

Carlen en Wilkinson (1980) onderzochten het herstel van 122 chronische alcoholisten met minstens een 10-jarige voorgeschiedenis die in een intramurale behandelingskliniek waren opgenomen. In de loop van een 6 weken durend onderzoek vonden de auteurs voortdurende neurologische verbetering op "eenvoudige gestandaardiseerde neurologische testen" met een "snelle daling gedurende de eerste 5 weken" (p. 109). De auteurs merken op dat oefening de prestaties misschien iets verbeterd heeft, maar citeren andere studies die controleerden voor oefening en die ook een aanzienlijke verbetering vertoonden. De resultaten van Carlen en Wilkinson gelden misschien niet voor de ernstigst gestoorde alco-

holisten, want deze patiënten werden van de studie uitgesloten.

CT Scan

De eerste beoordeling van recent abstinente alcoholisten onthult corticale atrofie (Wilkinson & Carlen, 1980a,b). Carlen, Wortzman, Holgate, Wilkinson, en Rankin (1978) toonden enige omkering van atrofie aan bij vier van acht met CT onderzochte patiënten. Een latere uitbreiding van de studie, waarbij meer patiënten gebruikt werden, bevestigde de resultaten van de eerste studie niet. [279] Wel hadden alcoholisten die abstinentie claimden tijdens het intertest-interval een significant negatief verband tussen leeftijd en sulcusmetingen, terwijl niet-abstinente alcoholisten geen verband vertoonden tussen leeftijd en sulci, wat de mogelijkheid suggereert dat jongere abstinente alcoholisten acuut herstel vertonen, terwijl oudere alcoholisten dat niet doen.

Ron (1983) voerde follow-up CT's uit bij 56 van haar oorspronkelijke 100 alcoholische patiënten, met perioden van 30 tot 152 weken. De patiënten werden volgens hun drinkgeschiedenis verdeeld in abstinente en niet-abstinente groepen. Aanvankelijk CT onderzoek toonde geen significante radiologische verschillen tussen deze subgroepen. Bij follow-up werden geen significante CT verschillen tussen deze groepen gevonden, hoewel "trends in de richting van verminderde sulcale en Sylvianse fissuurbreedten" werden gevonden in de abstinente groep (Ron, 1983, p. 20). Bovendien vertoonden de als abstant beoordeelde alcoholisten bij follow-up aanzienlijk kleinere ventrikels, in tegenstelling

tot de niet abstinente groep die er niet op vooruit ging. De betekenis van deze bevinding wordt vertroebeld door het feit dat de abstinente groep bij de eerste tests een tendens naar grotere ventrikels vertoonde. De "verbetering" kan dus artifactueel zijn. Toen Ron de resultaten van individuele patiënten analyseerde, bleken vijf van de zeven die bij de follow-up als verbeterd werden beoordeeld, onthouders te zijn, terwijl slechts één van de vijf in de verslechterde groep onthouding claimde.

Het bewijs voor alcoholisch herstel op CT wordt bemoeilijkt door twijfelachtige zelf-rapportages over de alcohol geschiedenis, het onvermogen om de vroegere hoofdposities precies te reproduceren in de CT evaluatie bij follow-up, het uitvallen van de groep, en een onbekend deel van de variatie die bijgedragen wordt door andere factoren die met alcoholisme gecorreleerd zijn. Misschien is de beste conclusie die op dit moment over de CT gegevens getrokken kan worden dat, hoewel onthouding niet noodzakelijk structureel herstel oplevert dat op CT te zien is, zo'n herstel veel waarschijnlijker is tijdens onthouding dan wanneer het drinken doorgaat. Er zijn geen aanwijzingen dat CT scans van niet-abstinente alcoholisten mettertijd verbeteren.

PET scan

Volkow et al. (1994) gebruikten PET om de herstelcurve van pas ontgifte alcoholisten te volgen. Het glucosemetabolisme in de hersenen vertoonde een aanzienlijke toename op PET tijdens de ontgiftiging, waarbij het meeste herstel optrad tussen 16 en 30 dagen. Aan het eind van de ontgiftiging vertoon-

den alcoholisten nog steeds een lagere basale ganglia ten opzichte van hun eigen scans en die van controles, samen met een lagere pariëtale cortex stofwisseling ten opzichte van hun eigen scans.

Regionale Cerebrale Doorbloeding

Berglund, Bliding, Bliding, en Risberg (1980) onderzochten het herstel tijdens de eerste 7 weken van alcoholisme met behulp van metingen van de globale en regionale cerebrale doorbloeding. De gemiddelde cerebrale doorbloeding bleef stabiel na de eerste week van onthouding. Binnen de eerste 2 dagen van onthouding werd een gemiddelde afname van 20% van de cerebrale doorbloeding gevonden, een resultaat dat Goldman (1983) in verband brengt met ionische onevenwichtigheid. Significante toenames in regionale cerebrale doorbloeding traden daarna op in de bovenste frontale en pariëto-occipitale gebieden van de rechter hemisfeer. [280] De rechter temporale regio vertoonde een duidelijk verminderde doorbloeding vergeleken met de linker. De auteurs vonden herstel van de rCBF in de frontale en anterieure temporale cortex samengaan met betere prestaties op de Koh's blok en Trails B neuropsychologische tests. Berglund (1981) vat de relaties tussen rCBF en herstel als volgt samen:

1. De gemiddelde hemisferische doorbloeding is bij de meeste patiënten niet omkeerbaar na één abstinente week, hoewel een minderheid van de patiënten tijdens de eerste weken gedeeltelijk herstel vertoont.
2. Relatieve verminderingen van de bloedstroom in de lagere frontale gebieden zonder veranderingen in de gemid-

delde hemisferische stroom kunnen "verband houden met de omkeerbaarheid van het verminderde ruimtelijk vermogen" (p. 298).

3. Oudere alcoholisten vertonen grotere verminderings van de bloedstroom in de lagere frontale gebieden dan jongere alcoholisten.
4. Wernicke-Korsakoff alcoholisten kunnen ook herstel van de cerebrale doorbloeding vertonen, "maar ... de normalisatie van de doorbloeding duurt bij veel patiënten waarschijnlijk langer dan een paar weken" (p. 298).

Neuropsychologisch herstel

Bij alcoholisten zijn vele soorten neuropsychologische stoornissen vastgesteld, waaronder stoornissen in motoriek, waarneming, verbaal en non-verbaal abstract redeneren, conceptueel verschuiven, en geheugen. Herstel van dergelijke stoornissen is afhankelijk van vele factoren. Ten eerste is het patroon van neuropsychologisch herstel niet uniform; sommige vermogens keren volledig terug, terwijl andere niet significant verbeteren boven het aanvankelijke niveau van de stoornissen. Ten tweede lijkt het herstel van neuropsychologische functies af te hangen van het abstinente blijven; neuropsychologische verbeteringen die opgemerkt werden bij alcoholisten die nuchter zijn gebleven, treden niet op bij alcoholisten die blijven drinken (Guthrie, 1980).

Acuut neuropsychologisch herstel

Onlangs ontgifte alcoholisten vertonen tekorten op een breed scala van neuropsychologische functies, waaronder globale stoornissen in geheugen en de meeste andere neuro-

psychologische vaardigheden (e.g., Ryan & Lewis, 1988). Korte-termijn (minder dan 6 maanden) herstel is samengevat door Goldman (1986), die vaststelt dat alcoholisten tijdens de eerste week van hun behandeling nog steeds stoornissen vertonen op de Halstead-Reitan. Ze vertonen enige verbetering gedurende de volgende 23 weken en blijven dan op dat niveau. Ze worden zelfs 6 maanden na de laatste drank nog niet "volledig normaal" (Goldman, 1986, p. 137).

Wisselwerking van herstel met leeftijd

Er zijn verschillende redenen om aan te nemen dat er een wisselwerking kan zijn tussen het neuropsychologisch herstel van alcoholisten en de leeftijd. Ten eerste kunnen oudere drinkers gewoon een langere geschiedenis van alcoholisme hebben. [281] Ten tweede kunnen ouder wordende alcoholisten andere directe en indirecte gevolgen van alcoholmisbruik ontwikkeld hebben, zoals ondervoedingseffecten, hoofdletsel, en hypertensie of verwante vasculaire letsels (bv. Altura & Altura, 1984). Tenslotte kan het verlies van hersenmassa door chronisch alcoholisme het aanpassingsvermogen van de ouder wordende hersenen beperken om zich volledig te herstellen van een chronische toxische aanval.

Verschillende studies hebben gesuggereerd dat alcoholisten ouder dan 40 jaar hun neuropsychologische functie langzamer en minder volledig herstellen dan jongere alcoholisten. Zo toonden Grant, Adams en Reed (1979) aan dat alcoholisten met een gemiddelde leeftijd van 37 jaar op de Halstead-Reitan batterij even goed scoorden als controlegroepgeno-

ten. De normale prestaties bleven gehandhaafd bij follow-up 1 jaar later (Adams, Grant, & Reed, 1980). Daarentegen bestudeerden Yohman, Parsons, en Leber (1985) alcoholisten wier gemiddelde leeftijd ongeveer 11 jaar ouder was (48) dan de Grant *et al.* studie. Yohman *et al.* (1985) vonden neuropsychologische verschillen in abstraheren, perceptueel-motorische, en leer-geheugentests die 13 maanden na ontgiftiging aanhielden.

Goldman, Williams, en Klisz (1983) volgden het visuospatiale herstel van alcoholisten in de loop van 3 maanden. Alcoholici ouder dan 40 jaar vertoonden weliswaar enig herstel bij herhaalde tests, maar bleven beduidend minder goed dan controles of jongere alcoholisten op Digit Symbol Substitution, Trails B, en Grooved Pegboard dominante hand. Drie maanden van 14 testsessies "waren niet voldoende om volledig herstel mogelijk te maken" (p. 373) in de oudere groep. Leeftijd, en niet het aantal jaren drinken, was de overheersende voorspeller van neuropsychologische testcores bij alcoholisten. Maar, zoals de auteurs opmerken, omdat oudere controles geen stoornissen vertoonden, moet chronisch alcoholisme toegevoegd worden aan normale veroudering om de resultaten van de studie te verklaren.

Herstel op lange termijn

Duidelijke praktische moeilijkheden om contact te houden met een experimentele populatie en hun drinkgeschiedenis te verifiëren maken studies van langdurig herstel van alcoholisme vrij moeilijk. Een van de langste perioden die onderzocht werden was 5 jaar, in een studie van Brandt *et al.*

(1983). Ze vergeleken drie groepen alcoholisten met geleidelijk langere perioden van onthouding, waaronder een "kortdurende onthouding" groep (tussen 1 en 2 maanden nuchter), een "langdurige onthouding" groep (van 1 tot 3 jaar onthouding), en een "langdurige onthouding" groep (die 5 jaar of langer alcoholvrij bleef) (p. 439). Leeftijd, jaren van drinken, en WAIS vocabulary score waren covariaten in de analyse.

De tijd van onthouding had een effect op sommige neuropsychologische maten, maar niet op andere. Herstel van functie in de langdurige onthoudingsgroep gelijk aan het prestatieniveau van gematchte niet-alcoholische controles werd aangetoond in verbale en visuele kortetermijngeheugentaken (Vier Woorden STM en Benton Visuele Retentie Test), en één test van cognitieve efficiëntie en flexibiliteit (Cijfer Symbool). Een andere test van efficiëntie (Symbol Digit Substitution Test) verbeterde na verloop van tijd maar kwam niet terug op het niveau van de controles, en er werd geen herstel waargenomen bij de Symbol Digit Paired Associate Learning Test of de Embedded Figures Test (Brandt et al., 1983). [282] De auteurs concludeerden dat, hoewel het psychomotorisch en kortetermijngeheugen zich kunnen herstellen bij langdurige onthouding, bepaalde neuropsychologische functies op het gebied van het langetermijngeheugen ongevoelig kunnen zijn voor herstel.

Een optimistischer kijk op het herstel van alcoholisten werd gegeven in een studie die geheugen, leren en neuropsychologisch functioneren beoordeelde bij niet-Korsakoff alcoho-

listen die zich gemiddeld 7 jaar van alcohol onthielden (Reed, Grant, & Rourke, 1992). De auteurs vergeleken een cohort van deze personen met pas ontgifte alcoholisten, 2 jaar abstinente alcoholisten, en gematchte niet-alcoholische controles. De tests omvatten de "Anna Thompson" studie van de Wechsler Geheugenschaal aanvankelijk ophalen en proeven tot criterium van 15 verhaalelementen, een Brown-Peterson interferentietest, WMS 30-minuten vertraagd vrij ophalen, WMS Figuren aanvankelijk ophalen en proeven tot criterium van 15 elementen, Aangezicht Leren, WMS Figuren 30 minuten vertraagd herinneren, Symbool-Cijfer-Paar-Associatie-Leren, Verbaal-Paar-Associatie-Leren, en zeven standaard neuropsychologische tests uit de Halstead-Reitan en de WAIS (Categorietest, TPT, Sporen, Cijfer-Symbool, Blokontwerp, Digit Span, en Woordenschat). Een verondersteld verband tussen de duur van de abstinentie en het leren werd alleen aangetoond voor visueel leren, waar bleek dat pas ontgifte alcoholisten beduidend slechter presteerden dan de andere drie groepen op WMS Visuele Proef 1, en slechter dan controles of langdurig abstinente alcoholisten op Figuraal Geheugen proeven tot criterium. Het belangrijkste was het feit dat niet-alcoholische controles en langdurig-onthouders niet verschilden, noch op geheugentaken, noch op de andere neuropsychologische tests. Het feit dat de groep alcoholisten in de 40 was toen ze begonnen te onthouden, is ook in tegenspraak met de conventionele klinische wijsheid dat herstel onmogelijk is of tenminste minder volledig na de leeftijd van 40 jaar. Enige grenzen van generalisatie moeten echter nog in acht genomen worden, want de alcoholisten van Reed et al. waren medisch "vrij gezond",

hadden gemiddeld 13 jaar opleiding, en begonnen blijkbaar pas te drinken aan het eind van hun 20ste. De auteurs merkten ook op dat het mogelijk is dat de "cognitief best begiftigde" alcoholisten het meest geneigd waren een behandeling te gebruiken om langdurig onthouder te worden, en dat alleen de meest intacte personen zich vrijwillig voor dit soort onderzoek zouden aanmelden. Toekomstige studies kunnen uitzoeken of langdurige onthouding neuropsychologische functies laat normaliseren, "of degenen die in de eerste plaats aan stoornissen ontsnappen beter in staat zijn langdurige nuchterheid te bereiken," of als er herstel optreedt in deze medisch gezonde groep onthoudende alcoholisten, of dat gegeneraliseerd kan worden naar andere groepen alcoholisten.

Andere Factoren

Alcoholisch herstel interacteert niet alleen met leeftijd, maar ook met onthouding of andere factoren. Deze vraag werd behandeld door Grant et al. (1984), die 4 weken abstinente alcoholisten vergeleken met 4 jaar abstinente alcoholisten en niet-alcoholische controles. De resultaten van hun factoranalyse suggereerden het bestaan van onafhankelijke, niet-interactieve factoren bestaande uit recent actief drinken en veroudering. Regressie-analyse suggereerde verder dat leeftijd, opleiding, en hoofdletselscores bijdroegen tot de variantie in verschillende factoren, hoewel de "aantal weken sinds de laatste drank" voorspeller slechts ongeveer 36% van de variantie in de verschillende factoren bijdroeg. [283] Multivariate analyse van de factorscores suggereerde dat pas ontgifte alcoholisten grote moeite hadden met het oplos-

sen van problemen en het leren van nieuwe stof. Hun bevindingen brachten Grant e.a. (1984) ertoe te suggereren dat, hoewel alcoholisten neuropsychologische stoornissen blijven vertonen na ongeveer 1 maand onthouding, ergens tussen 18 en 48 maanden, velen neuropsychologische functies lijken te herstellen.

MISBRUIK VAN ISOPROPYLALCOHOL

Het drinken van zogenaamde "wrijfalcohol" wordt nu en dan gezien bij gehospitaliseerde alcoholmisbruikers die geen toegang hebben tot ethanol. De acute symptomen lijken beduidend groter dan die ten gevolge van ethanolmisbruik. Kratz, Holliday, en Donahoe (1994) melden het geval van een patiënt die flessen wrijfalcohol had opgepot en die regelmatig dysartisch en ataxisch werd en buitengewone tekorten vertoonde in aandacht, verwerkingssnelheid, executieve functies, woordvinding, geheugen, en tijdsoriëntatie. De patiënt werd beschreven als normaal goed verzorgd en vertoonde een goede articulatie.

CONCLUSIES

Parsons en Farr (1981) concludeerden in een eerder overzicht van de neuropsychologische effecten van alcohol dat het "onmogelijk was te ontsnappen" aan de vele variabelen die de neuropsychologische prestaties van alcoholisten kunnen beïnvloeden. Recent onderzoek naar alcoholisme heeft de geldigheid van die opmerking bevestigd. De tijd is al lang voorbij dat een direct oorzakelijk verband kon worden

aangenomen tussen de inname van alcohol en neuropsychologische stoornissen. Dat simplistische verband is vervangen door het concept van meervoudige oorzakelijkheid in alcohol-gerelateerde neuropsychologische stoornissen. Familiaire, genetische, voedings-, sociaal-demografische en biochemische factoren blijken, soms aanzienlijk, bij te dragen tot de variantie die door neuropsychologische tests wordt aangesproken. Directe vergiftiging van de hersenen, indirecte afwijkingen van lever en bloedsomloop, thiamine tekort, genetische aanleg, en zelfs een verwondingsgevoelige alcoholische levensstijl, blijken allemaal het neuropsychologisch functioneren te beïnvloeden. Zulke uiteenlopende etiologieën wachten op een nieuwe synthese in toekomstige modellen van neuropsychologisch functioneren bij alcoholisme.

De individuele clinicus moet, bij uitbreiding, zich ook bewust zijn van deze verscheidenheid van factoren bij het evalueren van afzonderlijke gevallen. Een gedetailleerde klinische geschiedenis van alcoholische patiënten kan baat hebben bij het opnemen van deze nieuwe factoren. Deze omvatten informatie over ontwikkelingsgeschiedenis (b.v. geschiedenis van hyperactiviteit of alcoholisme in de familie), demografische factoren, reeds bestaande of gelijktijdige psychopathologie, leeftijd, lichamelijke aandoeningen (b.v. leverziekte), geschiedenis van hoofdletsel, en voedingstoestand (Alterman & Tarter, 1985).

[284] Toekomstig neuropsychologisch onderzoek naar alco-

holisme zal ongetwijfeld meer multidisciplinair worden naarmate psychologen steeds nauwkeuriger hersenbeeldvorming en metabole scans gebruiken om patronen van stoornissen die op neuropsychologische tests te zien zijn beter te valideren. De wisselwerking van alcohol met drugs en andere giftige stoffen (b.v. oplosmiddelen) op neuropsychologische prestaties is een ander gebied dat meer onderzoeksaandacht verdient.

Het doel om elke wisselwerking tussen alcohol en al zijn co-factoren te begrijpen is op zijn zachtst gezegd idealistisch. Maar het uitgebreide bestaande corpus van neuropsychologische gegevens en het lopende onderzoek op deze gebieden kunnen gezien worden als een paradigmatisch voorbeeld van de neuropsychologische bijdrage aan de toxicologie. Neuropsychologen die neuropsychologisch toxicoloog willen worden hoeven niet verder te kijken dan het onderzoek naar alcoholisme om de zeer reële huidige en potentiële bijdragen van neuropsychologische methoden aan het begrip van neurotoxische effecten te waarderen.

HOOFDSTUK 6

Drugs

Cognitieve en emotionele bijwerkingen van geneesmiddelen op recept zijn essentiële klinische informatie in de context van neuropsychologische evaluatie. Sommige geneesmiddelen hebben effect op zeer specifieke neuropsychologische functies, bv. benzodiazepinen hebben invloed op de consolidatie van het kortetermijngeheugen. Andere medicijnen kunnen depressieve stoornissen veroorzaken of verergeren.

GENEESMIDDELEN OP RECEPT

Anticholinergica

Veel soorten geneesmiddelen en neurotoxinen hebben anticholinerge eigenschappen. Anticholinerge middelen werden gebruikt om tremor bij de ziekte van Parkinson onder controle te houden, en zijn tegenwoordig gebruikelijke aanvullingen op neuroleptische therapie. Neuroleptische medicijnen hebben, zonder aanvullende antiparkinsonmiddelen, anticholinerge effecten. Tenslotte hebben bestrijdingsmiddelen krachtige anticholinerge eigenschappen.

Neuropsychologische symptomen van anticholinerge stoffen

kunnen onder meer amnesie en tekort aan kortetermijngeheugen zijn. Hoge doses induceren toxische toestanden van delirium, agitatie, verwarde toestand en hallucinaties. Dysartrie en ataxie kunnen ook aanwezig zijn (Goetz, 1985). Herschman, Silverstein, Blumberg, en Lehrfield (1991) melden een geval van hoofdpijn, blindheid, agitatie en desoriëntatie, veroorzaakt door het anticholinerge atropinesulfaat, dat in vernevelde vorm werd toegediend om bronchospasmen onder controle te houden. Chronisch gebruik van meerdere anticholinerge middelen kan dementie opwekken die ten onrechte aan een psychiatrische stoornis toegeschreven zou kunnen worden (Moreau, Jones, & Banno, 1986). Anticholinerge middelen blijken een dosis-responsgerelateerde aantasting van het vrije herinneren te vertonen, en wanneer bij schizofrene proefpersonen die al anticholinerge middelen krijgen de dosis verhoogd wordt tot het punt van droge mond of wazig zien, werd een duidelijk verminderd geheugen waargenomen (McEvoy & Freter, 1989). Ongereguleerde kruiden- en patentgeneesmiddelen kunnen anticholinerge eigenschappen hebben. Zo rapporteert Chan (1995) over negen gevallen van anticholinerge vergiftiging bij personen die door kruidendokters voor verschillende kwalen behandeld werden. Zowel *Datura Metel L* als *Panax ginseng* hebben anticholinerge vergiftigingen opgeleverd, hoewel uit het verslag niet duidelijk wordt of de vergiftigingen afkomstig waren van het kruid zelf of van versnijdingsmiddelen (scopolamine, reserpine) die in Amerikaanse ginsengpreparaten zijn aangetroffen. [286] In de handel verkrijgbare doornappel thee (*Datura Stramonium*) heeft anticholinerge vergiftiging geprecipiteerd bij adolescenten die

probeerden een hallucinogene "high" te krijgen (Coremans, Lambrecht, Schepens, *et al*, 1994). Neuropsychologische reacties op anticholinerge stoffen krijgen een extra bespreking in de hoofdstukken over neuroleptische medicijnen en pesticiden.

Anticonvulsiva – anti-epileptica

Anticonvulsiva, toegediend als anti-epileptica, worden vaak voor lange perioden, zo niet gedurende het hele leven voorgeschreven. Neuropsychologische studies naar de effecten van anti-epileptica kunnen moeilijk te interpreteren zijn, omdat ze a priori toegediend worden aan patiënten die een aanzienlijke hersendisfunctie vertonen of een risico daarop lopen. Een geselecteerde steekproef van neuropsychologische en neuropsychiatrische effecten van anticonvulsiva wordt hieronder beschreven.

Carbamazepine (Tegretol)

Carbamazepine wordt algemeen voorgeschreven voor aanvalsstoornissen bij kinderen. Carbamazepine blijkt ook verschillende toepassingen in de psychiatrie te hebben en kan nuttig blijken bij de behandeling van depressie, bipolaire stoornis, en als behandeling van chronische schizofrenie die refractief is gebleken op neuroleptica. Andere mogelijke, hoewel nog niet goedgekeurde, indicaties voor carbamazepine zijn het episodisch dyscontrolesyndroom en diverse gedragsstoornissen (Evans & Gualtieri, 1985).

Neurologische bijwerkingen van carbamazepine kunnen

milde "slaperigheid, duizeligheid, ataxie, wazig zien en diplopie" zijn, die voorkomen bij ongeveer een derde van de patiënten die dit geneesmiddel gebruiken (Evans & Gualtieri, 1985, p. 223). Minder vaak voorkomende effecten kunnen zijn: nystagmus, tics en verschillende vormen van dyskinesieën (Evans & Gualtieri, 1985), of omkeerbare dystonieën (Reynolds & Trimble, 1985). Diplopie, een vroeg teken van toxiciteit, treedt op wanneer de bloedspiegel van carbamazepine het normale bereik van 59 g/cm^3 overschrijdt (Goetz, 1985). Overdosering kan ataxie, nystagmus, toevallen, en myoclonus met asterixis veroorzaken. Serumspiegels $\geq 170 \text{ } \mu\text{mol/liter}$ (40 mg/liter) worden in verband gebracht met een hoog risico op ernstige complicaties, waaronder "coma, toevallen, ademhalingsstoornissen en hartgeleidingsstoornissen" (Hojer, Malmund, & Berg, 1993, p. 449).

Bij een bespreking van de neuropsychologische effecten van carbamazepine suggereren Evans en Gualtieri (1985) dat zowel kinderen als volwassenen een hogere alertheid vertonen met carbamazepine dan met andere anticonvulsiva (i.e. fenytoïne of fenobarbital). Eén studie testte patiënten op een enkel medicijn, in een cross-over opzet, en ontdekte dat patiënten beduidend beter presteerden op de Stroop Kleur-Woord Test en de Trail-Making Test tijdens een Tegretol proef dan tijdens een periode van Dilantin (fenytoïne) gebruik (Thompson & Trimble, 1982). Patiënten presteerden ook efficiënter op een cijferannuleringsstaak wanneer ze Tegretol gebruikten, een bevinding die de auteurs toeschrijven aan een groter vermogen om de aandacht vast te houden. Dezelfde studie vond een duidelijk verbeterde herinnering

voor plaatjes en woorden in zowel de onmiddellijke als de uitgestelde herinneringsconditie (Thompson & Trimble, 1982). [287] Evans en Gualtieri (1985) vonden geen goed gedocumenteerde neuropsychologische studies over de invloed van carbamazepine op de psychomotorische prestaties, hoewel hoge niveaus van carbamazepine in verband gebracht zijn met verminderde concentratie, motorische snelheid, reactietijd, beslissingssnelheid, en drempelwaarneming (Gillham, Williams, Wiedmann, Butler, Larkin, & Brodie, 1988; Massagli, 1991).

Carbamazepine is niet zonder risico voor bijwerkingen bij een minderheid van de patiënten. Silverstein, Parrish, en Johnston (1982) bekeken met terugwerkende kracht zeven gevallen waarin carbamazepine toediening bij kinderen gepaard ging met slapeloosheid, agressie, paranoia, ernstige prikkelbaarheid, en ontwikkelingsregressie. Ontwikkelingsneurotoxische effecten van carbamazepine zijn o.a. microcefalie, vroege ontwikkelingsachterstand, en meningomyelocele (Adams, Vorhees, & Middaugh, 1990).

Fenytoïne (Dilantin)

Fenytoïne wordt al meer dan 50 jaar voorgeschreven om epileptische aanvallen te behandelen en de werkzaamheid ervan in dat opzicht is onbetwist. Het is ook in verband gebracht met een reeks neurologische afwijkingen, neuropsychologische tekorten, en ontwikkelingsstoornissen.

Neurologische effecten. Reynolds en Trimble (1985) bespraken het bewijs voor langdurige toxiciteit van fenytoïne en

beschreven zowel PNS als CNS effecten. Fenytoïne is in verband gebracht met perifere neuropathie, of tenminste elektrofysiologische afwijkingen, bij ongeveer 18% van de patiënten met aanvallen, een klinisch resultaat dat niet gevonden wordt bij andere anticonvulsiva (bv. carbamazepine of natriumvalproaat). Blijvend cerebellair syndroom is opgemerkt in verschillende gevalsstudies van fenytoïne intoxicatie, hoewel deze uitkomst zeldzaam lijkt te zijn. Andere minder vaak voorkomende neurologische gevolgen van fenytoïne zijn verschillende soorten dystonie, omkeerbare onwillekeurige bewegingsstoornissen, en asterixis (Reynolds & Trimble, 1985).

Neuropsychologische effecten. Toxische bloedspiegels van fenytoïne hebben encefalopathie veroorzaakt, samen met veel voorkomende concomitanten van nystagmus en ataxie. Meer recent zijn onderzoekers zich bewust geworden van neuropsychologische stoornissen die veroorzaakt worden door therapeutische of zelfs subtherapeutische bloedspiegels van fenytoïne. Eén studie onderzocht de effecten van fenytoïne op normale, niet-epileptische vrijwilligers die ofwel placebo ofwel fenytoïne 200 mg. TID gedurende 2 weken, in een dubbelblind, cross-over opzet. Proefpersonen die fenytoïne kregen vertoonden een beduidend slechtere vertraagde herinnering van plaatjes, maakten meer fouten bij de Stroop Kleur-Woord Test, en vertoonden een verminderd vermogen om te beslissen over het lidmaatschap van kleur of categorie bij een keuzereactietijdtaak (Thompson, Huppert, & Trimble, 1981). Bovendien rapporteerden de auteurs significante correlaties van het serum phenytoine niveau

met scores op vijf neuropsychologische tests: onmiddellijk en vertraagd herinneren van plaatjes, reactietijden om woorden en plaatjes correct te identificeren, en beslissen over kleurcategorieën. In alle gevallen verslechterden de prestaties naarmate het serum phenytoïne gehalte [288] toenam (Thompson *et al.*, 1981). De auteurs waarschuwen terecht dat de resultaten niet noodzakelijk van toepassing zijn op chronische gebruikers van Dilantin, omdat kortdurende toediening het onderzoek naar mogelijke tolerantie of aanpassing uitsluit. De resultaten komen echter overeen met een latere studie van enkele van dezelfde auteurs. Zij onderzochten een groep van 28 patiënten die verschillende anticonvulsiva, waaronder fenytoïne, voorgeschreven hadden gekregen. Op één na hadden alle patiënten subtoxische bloedspiegels van het anticonvulsivum. Significante dalingen werden vastgesteld in metingen van het onmiddellijk herinneren van woorden en beelden, hoewel geen verschillen werden gevonden in vertraagd herinneren of herkennen. Andere neuropsychologische functies die aangetast bleken te zijn waren o.a. concentratie bij een visuele scantaak onder auditieve afleiding, en het nemen van beslissingen in een categorie. Vergelijkbare resultaten werden gevonden toen de auteurs hun gegevens opnieuw analyseerden en alleen de 16 patiënten opnamen die geen toxische of bijna-toxische hoeveelheden anticonvulsivum hadden. Ook deze patiënten vertoonden een slechtere onmiddellijke en uitgestelde woordherinnering, een slechtere visuele scanning onder afleiding, en een slechtere besluitvorming bij categorie-lidmaatschap. Helaas werden de resultaten van fenytoïne gebruikers niet apart geanalyseerd, omdat sommige van de patiënten in de studie fe-

nytoïne kregen, terwijl anderen carbamazepine kregen, een anticonvulsivum met minder neuropsychologische bijwerkingen (Reynolds & Trimble, 1985; Evans & Gualtieri, 1985; Thompson & Trimble, 1982).

Pulliainen en Jokelainen (1994) vergeleken de effecten van fenytoïne met carbamazepine op jong volwassen, pas gediagnosticeerde epileptische patiënten in een interessante studieopzet die neuropsychologische tests vóór en na toediening van het geneesmiddel omvatte, samen met een controlegroep die vergelijking van oefeneffecten mogelijk maakte. Een interactie tussen groep en tijd werd gezien op de Benton VRT onmiddellijke en vertraagde condities. Marginaal significante interacties werden ook waargenomen bij Purdue Pegboard en Symbol Digit; waarbij de carbamazepine groep snellere prestaties vertoonde in de medicijnconditie en de fenytoïne groep slechter presteerde. De medicijnspiegels van fenytoïne waren significant gecorreleerd met vertraagd pegboard in de dominante hand en vrouwen vertoonden een grotere vertraging dan mannen. Terwijl beide medicijnen het oefeneffect verminderden in vergelijking met controles, profiteerden fenytoïne patiënten veel minder van oefenen dan alle andere groepen, wat de auteurs tot de hypothese brengt dat dit medicijn het procedureel leren in veel sterkere mate verstoort dan carbamazepine.

Ontwikkelingseffecten. Fenytoïne kan een hele reeks teratogene effecten veroorzaken, variërend van groeiachterstand tot microcefalie en intellectuele stoornissen. Craniofaciale afwijkingen worden vaak opgemerkt, en omvatten een korte

neus, lage neusbrug, laag aangezette of abnormale oren, hypertelorisme, epicanthische plooien, ooglid ptosis, en vooruitstaande lippen (Adams *et al.*, 1990). De constellatie is door Hanson en Smith (1975) het foetale hydantoïne syndroom (FHS) genoemd. Er zijn geen grootschalige epidemiologische studies van ontwikkelingsneuropsychologische effecten in de literatuur verschenen; wel kan er een verhoogd risico op leerstoornissen zijn. Het IQ kan verlaagd zijn ten opzichte van controles, maar mentale retardatie is niet gestaafd (Adams *et al.*, 1990). De relaties tussen dosis en [289] latere neuropsychologische disfunctie zijn bij mensen niet vastgesteld (Adams *et al.*, 1990).

Natrium Valproaat (Depakote)

Depakote werd vergeleken met fenobarbital voor neuropsychologische effecten bij kinderen door Vining *et al.* (1983). Met behulp van een dubbelblind, cross-over opzet onderzochten de auteurs de effecten van beide geneesmiddelen op 21 kinderen. Hoewel de controle op aanvallen niet verschilde tussen de medicijnen, werden er wel belangrijke neuropsychologische verschillen opgemerkt tussen valproaat en fenobarbital. Wanneer kinderen fenobarbital kregen presteerden ze beduidend slechter in Full Scale IQ op een (niet nader gespecificeerde) Wechsler Intelligentieschaal. Proefpersonen met fenobarbital vertoonden ook verminderde prestaties op de subtests Blokontwerp, Beeldvolledigheid, en Woordenschat. Twee tests van de aandachtsspanne waren ook gestoord, en elk item op één na op een door ouders ingevulde gedragsvragenlijst vertoonde minder disfunctioneren met natriumvalproaat. Natriumvalproaat gebruik is ech-

ter niet geheel vrij van neuropsychologisch gerelateerde bijwerkingen. Valproaat gebruik is in verband gebracht met symptomen van milde sedatie, ataxie, dysartrie, en nachtmerries (Goetz, 1985). Hoge niveaus valproïnezuur zijn in verband gebracht met stoornissen in concentratie, beslissingssnelheid, en geheugen (Thompson & Trimble, 1983). Neurologische ontwikkelingsstoornissen in verband met valproaat omvatten ontwikkelingsachterstand en spina bifida (Adams *et al.*, 1990). Ethosuximide Een ander anticonvulsivum, ethosuximide, schijnt op het moment van dit schrijven nog niet het onderwerp van neuropsychologische studie te zijn geweest. Psychose is gerapporteerd als effect van ethosuximide gebruik, maar veel van de gerapporteerde patiënten hebben een voorafgaande psychiatrische voorgeschiedenis (Reynolds & Trimble, 1985).

Fenobarbital

Van fenobarbital, een barbituraat dat gebruikt wordt bij koortsachtige stuiptrekkingen bij kinderen, is aangetoond dat het bij kinderen een omkeerbare gedragsstoornis veroorzaakt, die gekenmerkt wordt door hyperactiviteit. Prikkelbaarheid, lusteloosheid, slapeloosheid, en oppositioneel gedrag worden soms ook gezien (Reynolds & Trimble, 1985). Fenobarbital voor koortsaanvallen bij kinderen heeft ongunstige neuropsychologische bijwerkingen vertoond in vergelijking met andere anticonvulsiva (bv. carbamazepine). Byrne, Camfield, Clark-Tovesnard, en Hondas (1987) voerden intellectuele en gedragsbeoordelingen uit bij een monozygoot tweelingpaar, waarvan een van de twee koortsaanvallen had ontwikkeld die van 17 tot 30 maanden oud met fenobar-

bital werden behandeld. Hoewel voor beide tweelingen een normale intelligentie werd gevonden op de schalen van Bayley en McCarthy, presteerde de tweeling die fenobarbital kreeg consequent minder goed dan de niet-behandelde tweeling. Evaluatie na de behandeling wees uit dat de gemedicineerde tweeling beter was geworden in uithoudingsvermogen en een betere emotionele toon toonde, hoewel hij minder coöperatief bleef dan zijn broer. [290] De oorspronkelijk gemedicineerde tweeling bleef ook beduidend lager op de subtests Kwantitatief en Geheugen van de McCarthy. De auteurs verdisconteren de mogelijkheid dat een koortsaanval en niet fenobarbital verantwoordelijk kan zijn geweest voor de blijvende stoornissen van de gemedicineerde tweeling, en citeren onderzoek dat op het tegendeel wijst. Ze suggereren dat toediening van fenobarbital "tijdens de kinderjaren zowel de algemene als de specifieke intellectuele vermogens licht verzwakt kan hebben, waarbij die verzwakking later in de kleuterperiode duidelijker wordt" (Byrne *et al*, 1987, p. 397).

Neuropsychologische effecten in relatie tot serumspiegels van anti-epileptica

Thompson en Trimble (1983) onderzochten de effecten van serumspiegels van anti-epileptica op geheugen, concentratie, waarnemingsvermogen en motorische snelheid, en stemming bij 28 patiënten met aanvallen die verschillende eenvoudige en dubbele anti-epileptica gebruikten. Hoewel de gemiddelde serumspiegels als subtoxisch gekarakteriseerd werden, hadden 12 patiënten toch toxische serumspiegels.

Vergeleken met hun eigen prestaties op laag-serumniveau, waren patiënten met hoge anticonvulsie-spiegels gestoord in het zich onmiddellijk herinneren van foto's, concentratie onder een afleidende stimulus, snelle beslissing op een kleuren categorietaak, en een verwante motorische latentietaak wanneer er geen beslissing nodig was. Er werden geen verschillen gevonden in motorische snelheid, stemming, of vertraagd herinneren. De auteurs verwijderden vervolgens de data van de 12 patiënten met serumspiegels boven het therapeutische bereik, zodat 16 patiënten overbleven. Minder neuropsychologische tests bleken gestoord te zijn bij therapeutisch hoge maar niet-toxische serumspiegels. Deze omvatten onmiddellijk woordherinnering, visueel scannen, beslissing nemen over categorieën (de moeilijkere taak) maar niet het kleurenlidmaatschap.

Concluderend kunnen we stellen dat anticonvulsiva een verscheidenheid aan neurotoxische en neuropsychologische effecten hebben, die variëren naar gelang de dosering en het soort geneesmiddel. Neuropsychologische functieverminderingen kunnen waargenomen worden zelfs wanneer de serumspiegels van anticonvulsiva subtoxisch zijn. Bepaalde veelgebruikte medicijnen zoals fenytoïne zijn in verband gebracht met een verscheidenheid aan neuropsychologische tekorten, waaronder volgehouden aandacht, perceptuele en motorische prestaties, en versnelde besluitvormingstaken. Andere anticonvulsiva lijken minder neuropsychologische tekorten op te leveren dan fenytoïne, vooral carbamazepine (Tegretol) en natriumvalproaat. Toediening van enkelvoudige anticonvulsiva wordt in verband gebracht met betere neu-

ropsychologische prestaties dan toediening van polydrugs.

Toekomstig neuropsychologisch onderzoek is nodig om de nieuwere anticonvulsiva zoals valproaat en carbamazepine verder te onderzoeken, en het is te hopen dat onderzoekers gebruik zullen maken van de cross-over, dubbelblinde opzet die Trimble en consorten verkiezen. Zo'n opzet zou veel van de moeilijkheden voorkomen die inherent zijn aan het uitvoeren van neuropsychologische tests bij mensen met reeds bestaande hersendisfunctie.

Normen voor personen die anticonvulsiva gebruiken zouden ook van nut zijn voor klinici en neuropsychologische onderzoekers. Intussen moeten neuropsychologen [291] die zich bezighouden met het testen van individuele patiënten rekening houden met door deze middelen veroorzaakte veranderingen in gedrags- en cognitieve functies.

Antidepressiva

Tricyclische antidepressiva (TCA) als klasse (b.v. amitriptyline, imipramine, desipramine, doxepine) kunnen bij hoge plasmaspiegels openlijke CNS-toxiciteit veroorzaken, maar ook subtielere bijwerkingen bij toediening van normale doses die de neuropsychologische prestaties kunnen beïnvloeden. Echte tricyclische CNS toxiciteit komt bij 6% van de patiënten voor en presenteert zich meestal met symptomen van delirium: desoriëntatie, geheugenstoornissen, en agitatie. Ongeveer een derde van de onderzochte gevallen vertoonde symptomen van psychose (Preskorn & Jerkovich,

1990). Het risico op vergiftiging correleert positief met de plasmaspiegel van TCA en het risico is tienmaal groter als de plasmaspiegel hoger is dan 45 ng/ml (Preskorn & Jerkovich, 1990).

Algemeen gerapporteerde symptomen bij lagere plasmaspiegels zijn trillen, wazig zien, en posturale hypotensie. Neuropsychologische studies van toediening van antidepressiva geven gemengde resultaten te zien. Zo hebben verscheidene neuropsychologische onderzoeken van proefpersonen die tricyclische middelen kregen geen significante neuropsychologische stoornissen gevonden, noch na een enkele dosis (Heimann, Reed, & Witt, 1968), noch na langdurige (6 en 12 weken) therapie (Kendrick & Post, 1967). In de studies die afwijkingen van de basisprestaties vonden, blijken er ongeveer evenveel positieve als negatieve effecten te zijn. Bijvoorbeeld. Liljequist, Linnoila, en Mattila (1974) vonden dat nortriptyline de Paired-Associate en Digits Backward scores iets verslechterde. Legg en Stiff (1976) onderzochten proefpersonen die gedurende 3 weken klinische proeven met imipramine kregen en vonden significante verslechtingen ten opzichte van controles op de Benton Visual Retention Test, de Wechsler Memory Scale Logical Memory subtest, de WAIS Digit Symbol en prorated Performance IQ. In tegenstelling tot Liljequist *et al.* (1974) waren de prestaties van de gepaarde-associeerde test echter niet verminderd.

Omdat ouderen een verhoogd risico lopen op zowel depressie als geheugentekort, is de invloed van antidepressiva op

het geheugen bij die groep een belangrijke vraag. Verwar-
ringstoestanden bij patiënten ouder dan 45 jaar die amitrip-
tyline of imipramine krijgen zijn gerapporteerd voor wel
35% (Deptula & Pomara, 1990). Marcopulos en Graves
(1990) vergeleken 27 bejaarde proefpersonen die verschil-
lende antidepressiva gebruikten met een gelijk aantal niet-
gemedicineerde controles, afgestemd op de mate van de-
pressie. De medicijngroep vertoonde een milde, maar signi-
ficante verslechtering op alle variabelen. De auteurs wijzen
er terecht op dat hun studie niet noodzakelijk anticholinerge
geheugenstoornis aantoont, vooral omdat ze geen anticho-
linerge dosis-effect relatie vonden. Verdoving, of andere niet
gemeten factoren kunnen daartoe bijdragen. Hoff, Ollo, en
Helms (1986) meldden stoornissen in het verbale geheugen
bij 9 bejaarde patiënten die nortriptyline kregen. De stoor-
nissen namen toe met de leeftijd en de plasmaconcentratie
van het geneesmiddel.

[292] Het verband tussen antidepressiva en geheugen wordt
bemoeilijkt door storende effecten van depressie op het ge-
heugen. Het afzwakken van depressie met tricyclische mid-
delen kan de prestaties van depressieve patiënten op een
batterij geheugen- en leerproeven juist verbeteren (Stern-
berg & Jarvik, 1976).

De beschikbare resultaten suggereren een complex verband
tussen TCA medicijnen en neuropsychologische stoornissen.
Individuele verschillen in cholinerge respons op antidepres-
siva, ernst van depressieve effecten die tegenwicht bieden
aan op medicatie gebaseerde verbeteringen in functie, en de

multifactoriële neurochemische aard van depressie kunnen allemaal relevante factoren blijken voor toekomstig onderzoek. Deptula en Pomara (1990) bekritisieren terecht het huidige onderzoek naar antidepressiva, en wijzen op problemen zoals de kleine groepsgrootte, vage, gemengde of meervoudige diagnoses bij de "depressieve" groep, het gebrek aan controlepersonen, en ontoereikende neuropsychologische testbatterijen. Ze concluderen dat tot nu toe alleen amitriptyline en in mindere mate imipramine redelijke aanwijzingen voor neuropsychologische effecten laten zien. Bij jongere proefpersonen kunnen deze effecten tijdelijk zijn, omdat de tolerantie zich over een periode van 1-2 weken ontwikkelt.

Selectieve serotonine heropname remmers

Er is nog weinig neuropsychologisch onderzoek gedaan naar recenter ontwikkelde selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's). Fluoxetine (**Prozac**) is de bekendste van deze groep en wordt sinds de introductie in de Verenigde Staten in 1987 op grote schaal gebruikt voor depressiebestrijding. Veel voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn, slapeloosheid, misselijkheid en nervositeit, die bij 15-23% van de patiënten voorkomen (Messiha, 1993). Andere meer ongewone neurologische bijwerkingen zijn akathisia, dystonie, dyskinesie, en geïsoleerde gevallen van parkinsonachtige syndromen (Messiha, 1993). Het zogenaamde "serotoninesyndroom" is een andere ongewone complicatie, waarvan begrepen wordt dat het veroorzaakt wordt door serotonerge stimulatie. Symptomen zijn agressie, hypomanie, beven, rillen, myoclonus, diaphoresis, rusteloosheid, en denkstoornissen (Messiha, 1993). De combinatie van fluoxetine en lithi-

um heeft in twee rapporten neurotoxische bijwerkingen opgeleverd (Noveske, Hahn, & Flynn, 1989; Sacristan *et al.*, 1991).

Een ongewoon neuropsychologisch gevolg van stoornissen in de frontale kwab werd opgemerkt als een omkeerbare bijwerking bij een patiënt die fluoxetine nam. De patiënt was een 23-jarige studente die het middel kreeg toegediend voor symptomen van obsessief-compulsieve stoornis en sociale angst. De behandeling werd geleidelijk opgevoerd tot een wonderbaarlijke 100 mg/dag gedurende een periode van 8 weken, op welk moment de patiënte apathie, verminderde aandacht, volharding en geheugenproblemen ontwikkelde. Een SPECT scan toonde een verminderde doorbloeding van de frontale kwabben ten opzichte van de pre-morbide scan. Neuropsychologische screening toonde dalingen in woordvloeiendheid, productie van complexe nieuwe ontwerpen, en het kopiëren van een complex ontwerp. Vier weken na het staken van de medicatie meldde de patiënt dat de waargenomen symptomen waren opgeklaard, maar gepaard gingen met hervatting van obsessief-compulsieve symptomen (Hoehn-Saric *et al.*, 1991).

Antihypertensives

[293] Stoornissen van het CNS door adrenerge remmende antihypertensiva zijn opgemerkt sinds men vond dat reserpine depressie en stoornissen in de psychomotorische coördinatie veroorzaakte. Neuropsychologische effecten van de momenteel beschikbare adrenerge remmende antihyperten-

siva zijn vergelijkbaar en zijn vooral opgemerkt op het gebied van depressief affect, verlaagde aandacht/arousal, en gestoord geheugen. Zeer lipofiele bètablokkers (b.v. propranolol) produceren hoge hersenconcentraties en worden geacht neuropsychologisch meer te storen dan hydrofiele bètablokkers zoals atenolol (Neil-Dwyer, Bartlett, McAinish, & Cruickshank, 1981). Neuropsychologische symptomen blijken te correleren met plasma-hersenconcentraties (Neil-Dwyer *et al.*, 1981).

Er zijn verschillende anekdotische verslagen van "vergeetachtigheid" die toegeschreven wordt aan bloeddrukverlagende en stabiliserende medicijnen (bv. Ghosh, 1976; Fernandez, 1976). Deze waarnemingen kregen een voorlopige bevestiging in een recente studie die gebruik maakte van Russell's (1975) modificatie van de Wechsler Memory Scale (Solomon *et al.*, 1983). Hun studie vergeleek hypertensieven die propranolol of methyldopa kregen met hypertensieven die alleen een diureticum gebruikten, en met normotensieven die propranolol voorgeschreven kregen. Proefpersonen die ofwel propranolol ofwel methyldopa kregen vertoonden een aanzienlijke verzwakking op de subtest Logisch (Verbaal) Geheugen van de Wechsler Geheugen Schaal, zowel in onmiddellijke als in 20-minuten herinnering. Er werden geen andere tekortkomingen gevonden, en de resultaten konden niet verklaard worden door variaties in de bloeddruk van de patiënt. Omdat de gemiddelde leeftijd van de normotensieve proefpersonen (60,5) ongeveer 8 jaar verschilde van die van de andere proefpersonen (begin 50), wordt de conclusie van een hoofdeffect van propranolol op

het verbale geheugen enigszins afgezwakt omdat leeftijdsgebonden veranderingen in het geheugen van normotensieven een deel van de variantie die de auteurs aan propranolol toeschreven, kunnen hebben bijgedragen. Niettemin presenteert de studie een mogelijk belangrijk neuropsychologisch neveneffect van antihypertensiva, en verdient replicatie.

Benzodiazepinen

Benzodiazepinen zijn een groep geneesmiddelen die gewoonlijk voorgeschreven worden voor hun angstmiddelende, hypnotiserende en spierontspannende effecten. Het gebruik van deze middelen op recept is werkelijk omvangrijk, met recente schattingen van meer dan \$ 400 miljoen die jaarlijks aan deze middelen besteed wordt. Uit een enquête die in de jaren '70 in de omgeving van Boston werd gehouden, bleek dat 30% van alle in het ziekenhuis opgenomen patiënten diazepam voorgeschreven kregen en 32% flurazepam (Greenblatt & Shader, 1974; Hall & Zisook, 1981). Bijna 1,25 miljoen volwassenen in het Verenigd Koninkrijk gebruiken al langer dan een jaar kalmerende middelen (vooral benzodiazepinen) (Balter, Manheimer, Mellinger, & Uhlenhuth, 1984). Bijna 1 op de 10 Amerikaanse volwassenen neemt ten minste één benzodiazepine per jaar. Tussen 1965 en 1985 werden in de Verenigde Staten één tot 1,5 miljard recepten voor benzodiazepinen uitgeschreven (Salzman, 1992).

[294] De neurochemie van benzodiazepinen omvat de stimulatie van GABA receptoren in het opstijgende reticulaire

activerende systeem, dat de opwinding van het corticale en limbische systeem afremt. Anxiolytische, sedatieve, spierontspannende, ataxische en amnestische effecten kunnen teruggevoerd worden op neuronale remming in diverse hersengebieden die door deze receptoren beïnvloed worden (Roy-Byrne et al., 1993). Ook ontladingen van het limbisch systeem worden onderdrukt (Hall & Zisook, 1981). Benzodiazepine kan ook de catecholamine-opname in delen van de hersenen verminderen, en de acetylcholine-concentraties verhogen (Hall & Zisook, 1981). De cerebrale doorbloeding neemt sterk af in de rechter hemisfeer en borderline sterk in de linker, waarbij de meest opvallende vermindering optreedt in de rechter frontale kwab (Mathew & Wilson, 1991a). Benzodiazepinen worden als euforigenen beschouwd en euforische roesverschijnselen kunnen gecorreleerd zijn met de snelheid van de piekplasma'spiegels, waarbij grote doses een grotere euforie veroorzaken dan kleinere doses die met tussenpozen worden toegediend (de Wit, Durdish, & Ambre, 1993).

Valium (diazepam) is de bekendste van de benzodiazepine-derivaten, een groep kleine kalmerende middelen met wisselende halfwaardetijd en potentie. Andere benzodiazepinen zijn chloordiazepoxide (Librium), alprazolam (Xanax), lorazepam (Ativan), oxazepam (Serax), flurazepam, en clobazam.

Neurofysiologische effecten

Het verband tussen benzodiazepine toediening en hersenactiviteit is niet helemaal uitgewerkt. Eén studie (Buchsbaum

e.a., 1987) toonde op PET scans een verminderd cerebraal glucosemetabolisme in de frontale en occipitale cortex, vooral in de rechter hemisfeer. Een andere vond dat de frontale kwabben, in het bijzonder de rechter frontale kwab, een verminderde cerebrale doorbloeding (CBF) vertoonden (Mathew, Margolin, & Kessler, 1985). Deze resultaten werden echter niet herhaald in een vervolgstudie van dezelfde auteurs, waarbij een 20% hogere dosis werd gebruikt die sneller werd ingespoten (Mathew & Wilson, 1991a). Roy-Byrne e.a., (1993) vonden ook geen plaatselijke CBF verminderingen met benzodiazepine, maar constateerden een verminderde CBF van de hele hersenen (25-30% afname) na de eerste dosis alprazolam. Tolerantie-effecten werden gevonden ten aanzien van CBF in de hele hersenen, geheugenprestaties, en plasma-epinefrine in de loop van 1 week ononderbroken behandeling met alprazolam.

Acute neuropsychologische effecten

Acute subjectieve effecten van lage doses (7-10 mg) benzodiazepine lijken vrij sterk op die van alcohol, maar aanzienlijk grotere stoornissen worden door benzodiazepines veroorzaakt op metingen van geheugen, lichaamsbeweging, en tijdsinschatting (Schuckit, Greenblatt, Gold, & Irwin, 1991). Hogere doses (gemiddeld 12 mg) veroorzaken onhandigheid, slaperigheid en concentratiestoornissen in een mate die het zeer gevaarlijk zou maken om machines of een motorvoertuig te bedienen (Schuckit et al., 1991). Klinische afwijkingen op tests voor dronken bestuurders zijn positief gecorreleerd met de benzodiazepineconcentratie in het bloed (Kuituren, Aranko, Nuotto, *et al.*, 1994).

[295] Het meest gemelde acute neuropsychologische effect van benzodiazepine is geheugenstoornis geweest. Er zijn acute amnestische reacties opgetreden bij proefpersonen die deze middelen vlak voor de operatie kregen. Verscheidene studies suggereren dat benzodiazepinen het terughalen kunnen belemmeren van woorden die gepresenteerd worden inder de toediening van de drug, maar geen invloed hebben op het voorafgaande leren van woorden, een bevinding die geïnterpreteerd wordt als consistent met een stoornis in het coderen maar niet in het terughalen (Lister, 1985).

Block en Berchou (1984) gebruikten de Buschke Selectieve Herinneringstest om de acute effecten van lorazepam (Ativan) en alprazolam (Xanax) te onderzoeken. Beide middelen verslechterden de totale herinnering in vergelijking met placebo. De aantasting van de totale herinnering was groter bij opeenvolgende proeven. Beide drugs verminderden ook aanzienlijk het beeldvoordeel dat inherent is aan het herinneren van woorden met een hoge beeldvoorspelling.

Op dezelfde dag verminderde de toediening van benzodiazepinen ook de prestaties in een discriminerende reactietijdtaak en verminderde de frequentie waarmee Kritische Flikkering Fusie kon worden waargenomen. De hoofdeffecten van verminderd leren en terughalen die in deze studie gevonden werden, komen overeen met verminderingen in geheugen en/of motivatie om informatie te coderen die in andere studies gezien werden. Maar het gebruik door de auteurs van meervoudige ANOVAs over dezelfde gegevens maakt het moeilijk in te staan voor hun vele significante be-

vindingen.

Lucki, Rickels, en Geller (1986) onderzochten de acute effecten van benzodiazepinen op 22 chronische gebruikers van deze medicijnen. De proefpersonen kregen een vaste dosis van hun gebruikelijke benzodiazepine en werden 60-90 min later getest. Vergeleken met hun toestand vóór de drugs, vertoonden de proefpersonen een duidelijk verminderde Flicker Fusion maar verbeterden hun prestaties op de Digit Symbol substitutie test. Het geheugen werd getest op onmiddellijke en 20-minuten herinnering aan de hand van een 16-item woordenlijst van ongecategoriseerde zelfstandige naamwoorden. Het onmiddellijke geheugen werd niet aangetast, maar het vertraagde geheugen werd duidelijk minder.

Bornstein, Watson, en Kaplan (1985) vonden geen neuropsychologische effecten van triazolam op normale universiteitsvrijwilligers die een eenmalige dosis flurazepam of triazolam kregen. Andere studies die hogere doses benzodiazepinen gebruikten en complexere taken vonden aanzienlijke stoornissen. Hindmarch en Gudgeon (1980) vonden bijvoorbeeld dat lorazepam een vier-letter annuleringstaak verslechterde in doses van 1 mg.

Een recente studie tenslotte onderzocht geheugenverminderingen als functie van toenemende doses diazepam (Wolkowitz *et al.*, 1987). Proefpersonen kregen cumulatief intraveneus diazepam in een dosis van 8,8, 35,1, en 140,1 $\mu\text{g/kg}$. Dit zou overeenkomen met doses van 0,625, 2,5, en 10 mg

bij een proefpersoon van 70 kg. Elke proefpersoon werd een lijst van 18 woorden in dezelfde semantische categorie voorgelezen in een tempo van één woord per 3 seconden. Zes van de woorden werden tweemaal gelezen, en zes werden slechts eenmaal gepresenteerd. De proefpersonen werden gevraagd de examiner te verwittigen als een herhaling gehoord werd, als een test van de aandacht. Er volgde een afleid- of taak waarin de proefpersonen een semantische categorie kregen en gevraagd werd een woordenlijst uit die categorie te genereren. Een herinnerings- en herkenningstaak volgde op deze afleidproef, en de proefpersonen werden ook gevraagd of de woorden die ze herkenden één of twee keer voorkwamen, wat de auteurs karakteriseerden als een maat voor "automatische verwerking" (Wolkowitz, *et al.*, 1987). Er werden hoofdeffecten gevonden voor diazepam op aandacht, herkenning, en automatische verwerking, met afnemende prestaties als gevolg van diazepam toediening. [296] Onjuiste woord-intrusies in het vrij herinneren waren ook significant verhoogd. Hoewel diazepam het vrij herinneren op zich niet beïnvloedde, vonden de auteurs, wanneer ze corrigeerden voor intrusies als raden, wel een significant verminderde recall in de diazepam condities. De auteurs merkten anekdotisch op dat de amnestische effecten van diazepam zo uitgesproken waren dat sommige proefpersonen "zich zelfs niet herinnerden een bepaalde geheugenlijst gehoord te hebben" (Wolkowitz *et al.*, 1987, p. 27).

In tegenstelling tot deze stoornissen van het episodisch geheugen, vertoonden de proefpersonen geen tekorten in hun vermogen om semantische categoriewoorden te genereren in

de interferentietaak. De auteurs interpreteerden hun resultaten als consistent met een model waarin diazepam interfereert met het verwerven of consolideren van nieuwe herinneringen, maar geen invloed heeft op het geheugen of het terughalen van eerder verworven informatie. De auteurs suggereren verder dat dit patroon van geheugenstoornis lijkt op dat wat bij Korsakoff patiënten gevonden wordt, en dat diazepam een farmacologisch model kan zijn voor bepaalde organische amnesieën. Omdat de geheugenvermogens van de proefpersonen sterk gecorreleerd waren met subjectieve waarden van sedatie, kan helaas niet uitgesloten worden dat eerder de aandacht dan de geheugenfunctie verstoord is.

Temazepam en flunitrazepam werden met elkaar en met controles vergeleken. Toediening van het geneesmiddel aan verder niet-gemedicineerde proefpersonen bleek de EEG en de neuropsychologische functies te veranderen (Saletu, Grunberger, & Seighart, 1986). Vergeleken met placebo veroorzaakte temazepam toenames in EEG bèta en verminderde alfa activiteit. Delta/theta activiteit was verhoogd. Er werden dalingen in neuropsychologische tests van aandacht, concentratie, algemene cognitieve functie, en geheugen gevonden, hoewel lage bloedspiegels enkele gunstige effecten in reactietijd en verscheidene andere tests teweegbrengen.

Verschillende studies hebben gekeken naar acute benzodiazepine-effecten bij een meer "echte wereld" taak, namelijk het besturen van een auto. Hindmarch en Gudgeon (1980) vergeleken toediening van clobazam en lorazepam bij vijf

auto-rijtaken, waaronder parkeren, driepuntsbocht, slalom, breedte schatten tussen obstakels, en remreacties. Beoordelingen van examinatoren toonden significante rijbelemmeringen voor lorazepam maar niet voor clobazam. Helaas werden geen gelijktijdige neuropsychologische testen afgenomen om het bestaan van subtielere stoornissen vast te stellen.

O'Hanlon en Volkerts (1986) dienden nitrazepam en temazepam toe in een dubbelblinde cross-over opzet, en gebruikten preciezer maatstaven van rijbeperking dan de beoordeling van de examiner; Doppler radar om de snelheid te meten en een elektro-optische rijstrookvolger om de positie van het voertuig binnen zijn rijstrook te berekenen. Elf volwassen vrouwen die eerder benzodiazepinen hadden gekregen voor slapeloosheid werden beoordeeld terwijl ze de avond tevoren medicijnen toegediend kregen en de volgende dag getest op hun rijvaardigheid in het werkelijke verkeer. De resultaten suggereren dat korter werkende benzodiazepinen (i.e. Temazepam) het rijden (d.w.z. het vermogen om een nauwkeurige rijstrookpositie te behouden) de dag na toediening van het geneesmiddel niet nadelig beïnvloeden, terwijl benzodiazepinen met een lange halfwaardetijd wel een aanzienlijke verslechtering van het volgen van de rijstrook veroorzaken. De auteurs merken ook op dat twee andere benzodiazepinen, flurazepam 30 mg en loprazolam 2 mg, een groter effect hadden dan een bloedalcoholconcentratie van 1,0 mg/ml, een HAC dat geassocieerd wordt met zevenmaal meer kans op dodelijke verkeersongelukken.

[297] Er zijn weinig studies die de vergelijkende neuropsychologische effecten van benzodiazepinen op dezelfde maten beoordelen. Eén zo'n studie vergeleek de effecten van alprazolam 1 mg/2 mg, bromazepam 3 mg/6 mg, clobazam 10 mg/20 mg, oxazepam 30 mg/50 mg, lorazepam 1 mg/2 mg, en placebo op 28 vrouwelijke vrijwilligers (leeftijd 21-45 jaar). Het statistisch ontwerp was een 7 X 7 Latijns vierkant. Neuropsychologische tests waren kritische flikkerfusie en keuze-reactietijd. De enige benzodiazepine die de kritische flikkering aantastte was oxazepam. Daarentegen werd de keuzereactietijd beïnvloed door hogere doses bromazepam, alprazolam, lorazepam en oxazepam; de laatste drie veroorzaakten ook opmerkelijke "kater-effecten", zoals moeilijkheden met wakker worden de volgende morgen en met het coördineren van gedrag. Bromazepam 6 mg vertoonde een verminderde katerreactie, terwijl clobazam en bromazepam 3 mg vrij waren van katereffecten.

Benzodiazepinen hebben de neiging grotere neuropsychologisch beschadigende effecten te vertonen ten opzichte van anxiolytica die niet tot de benzodiazepine familie behoren. Eén daarvan zette diazepam en buspiron tegenover elkaar op tests van geheugen, motorische snelheid en coördinatie, en cognitieve efficiëntie (Unrug-Neervoort, Luijtelaar, & Coenen, 1992). Diazepam veroorzaakte aanzienlijke verminderingen in motorische coördinatie, motorische snelheid in de niet-voorkeurshand, vertraagd herinneren van een complexe figuur, en verbaal leren in vergelijking met buspirone.

Chronische effecten

Er is gemengde steun voor chronische door benzodiazepine veroorzaakte neuropsychologische stoornissen. In wat als "experimentele chronische" benzodiazepine toediening beschouwd zou kunnen worden, gaven Bornstein, Watson, en Pawluk (1985) normale studenten vrijwilligers zonder voorgeschiedenis van neurologische of psychiatrische ziekte gedurende 7 dagen nachtelijke capsules van hetzij triazolam, flurazepam, of placebo. Er werden basis-, tussen- en afsluitende neuropsychologische tests afgenomen, waaronder Grooved Pegboard, Trails, Finger Tapping, Hand Dynamometer, Wechsler Memory Scale Logical and Figural Memory, de Knox Cube Test, en een keuze-reactietijd taak. De proefpersonen kregen ook een vragenlijst om mogelijke bijwerkingen aan het licht te brengen. Hoewel er geen significante verschillen op geen enkele neuropsychologische maat gevonden werden wanneer de basislijnverschillen gecontroleerd werden, werden er veel meer bijwerkingen gemeld door de experimentele groepen. Hoewel deze studie suggereert dat een lage dosis, tussentijds gebruik van bepaalde benzodiazepinen geen neuropsychologische tekorten veroorzaakt, gaat de studie niet echt in op de langetermijngevolgen van chronisch gebruik of misbruik van kleine kalmerende middelen.

Verscheidene recentere studies die langdurig gebruik van benzodiazepinen onderzochten, leverden gemengde resultaten op. De eerste gebruikte een patiëntenpopulatie die gemiddeld 60 maanden lang benzodiazepinen voorgeschreven had gekregen (Lucki *et al.*, 1986). Drieëndertig van de expe-

rimentele proefpersonen waren enkelvoudige-benzodiazepine gebruikers, vier extra patiënten kregen er twee (flurazepam en triazolam), en één patiënt kreeg regelmatig clorazepaat dipotassium (Tranxene) en lorazepam (Ativan). Zes van de totale groep kregen aanvullende medicijnen - vier namen antidepressiva en twee kregen antihypertensiva. [298] De dagelijkse inname lag "in bijna alle gevallen" in het therapeutische bereik (Lucki *et al.*, 1986, p. 427). Zesentwintig medicamenteuze controles werden gerekruteerd uit een patiëntengroep die zich in dezelfde kliniek met angststoornissen presenteerde. De controlepersonen werden naar geslacht, leeftijd en opleiding gematcht met de normen van de experimentele groep. Tot de afgelegde tests behoorden subjectieve stemmingsschalen, de Digit Symbol Substitution Test, en tests met het kopiëren van symbolen, het opzeggen van letters, Critical Flicker Fusion, en het vrij oproepen van woordenlijsten. Alleen de prestaties op Critical Flicker Fusion onderscheidden de experimentele proefpersonen van de controlegroep, en omdat meervoudige vergelijkingen werden gemaakt zonder het alfa niveau aan te passen, kan dit ene significante resultaat artefactueel zijn. Dezelfde auteurs testten 17 van hun proefpersonen opnieuw 48 dagen na het stoppen van de benzodiazepine. Opnieuw vertoonden alleen de Flicker Fusion drempels een significante toename. De patiënten meldden ook beduidend meer sedatie en angst tijdens de ontwenning.

Twée latere onderzoeken van Golombok en haar collega's suggereren dat chronisch gebruik van benzodiazepinen wel degelijk structurele en functionele veranderingen in de her-

senen teweegbrengt. De eerste studie (Golombok, Moodley, & Lader, 1988) vergeleek 50 patiënten die nu minstens 1 jaar benzodiazepinen gebruikten met een groep die gestopt was met het gebruik van benzodiazepinen, en een gematchte controlegroep die nooit het middel had gebruikt. Tot de afgelegde tests behoorden de Nationale Leestest voor Volwassenen (NART), Annulering, Reactietijd, Cijfer Symbool, Symbool Kopiëren, Blokontwerp, Verbaal Geheugen Herinnering, Nieuw Leren, Visueel Ruimtelijk Herkenningsgeheugen, een "Manikin" ruimtelijke oriëntatietoets, Sporen, de Bexley-Maudsley Categorie Sorteringstest, Gecontroleerde Mondelinge Woordassociatie (COWAT), een test van visuospatiële analyse, een staatsangst-inventaris, en een vragenlijst die de frequentie van zelf-gerapporteerde cognitieve mislukkingen beoordeelt.

Verscheidene van de neuropsychologische tests hingen significant samen met een maat voor de inname van benzodiazepinen bij proefpersonen die momenteel het middel gebruiken: Annulering, Cijfer Symbool, Symbool Kopiëren, Blokontwerp, Nieuw Leren, de "Manikin" test, en visuele perceptuele analyse. Proefpersonen met een hoge benzodiazepine inname waren beduidend minder goed op deze tests na controle voor toestandsangst. De auteurs suggereerden dat hun resultatenpatroon pariëtale, posterieure temporale en occipitale effecten weerspiegelt, een patroon dat verschilt van acute effecten, vooral in de weergave van visuospatiële stoornissen. Het ontbreken van geheugenstoornissen bij chronische gebruikers biedt ook steun voor tolerantie voor dat effect bij langdurige gebruikers. Het patroon van de

stoornissen kan omkeerbaar zijn, want een groep die zich van langdurig benzodiazepinegebruik had teruggetrokken kon niet van controles onderscheiden worden. De groep die zich had teruggetrokken had echter over het algemeen een lagere levenslange benzodiazepine inname, wat erop wijst dat de kritische vergelijking-vormer hooggedoseerde, langdurige benzodiazepine gebruikers tegenover controles- nog niet onderzocht is.

Een recentere studie van dezelfde groep nam CT's op van personen met chronische benzodiazepine-gebruikers tegen vergelijkbare vergelykingsgroepen (Moodley, Golombok, Shine, & Lader, 1993). Verminderde dichtheid werd geconstateerd in verschillende gebieden, vooral in de frontale en de occipitale kwabben, en in de caudatekernen. De meeste resultaten werden gevonden bij lorazepam gebruikers. [299] De auteurs suggereren dat lorazepam en andere hoogpotente anxiolytica grotere neuropathologische correlaties kunnen hebben; ze konden echter niet uitsluiten dat ernstiger angstige patiënten (met vermoedelijk grotere premorbide neuropathologie) lorazepam voorgeschreven kunnen hebben gekregen.

De resultaten van de studie van Lucki *et al.* (1986) suggereren dat chronisch gebruik van benzodiazepinen binnen therapeutische richtlijnen geen neuropsychologische effecten heeft op de door de auteurs geteste functies. Dit gebrek aan effect kan echter te maken hebben met tolerantie en aanpassing aan het geneesmiddel bij zeer langdurige gebruikers, of anders met de mogelijkheid dat moeilijkere neuropsycholo-

gische taken (bv. die waarbij verdeelde aandacht of parallelle verwerking nodig is) nodig zijn om subklinische effecten bij deze populatie te vertonen. Dat verscheidene van zulke "menselijke prestatie" taken in de Golombok studie gestoord bleken te zijn, suggereert dat bepaalde soorten taken, en misschien specifieke benzodiazepinen nodig zijn om abnormale neuropsychologische en neurofysiologische effecten te veroorzaken bij chronische gebruikers.

Chronisch gebruik van benzodiazepinen in combinatie met andere medicijnen kan ernstige neuropsychologische stoornissen veroorzaken. Brooker, Wiens, en Wiens (1984) melden het geval van een 53-jarige mannelijke advocaat die ernstige neuropsychologische stoornissen vertoonde op de Halstead-Reitan Batterij na langdurig gebruik van diazepam (Valium) en meprobumaat (Equanil/Miltown). De patiënt vertoonde een bijna volledige symptoomomkering op 1 jaar na de eerste beoordeling, toen hij 6 maanden abstinent was geweest.

Vergelijking met alcohol. Hoewel de klasse van benzodiazepinen in de volksmond als "poedervormige alcohol" wordt beschouwd, zijn hun acute neuropsychologische profielen verschillend. Hoewel beide bij hoge doses psychomotorische stoornissen veroorzaken, veroorzaakten benzodiazepinen (i.e., triazolam) geheugenstoornissen bij zowel een cijferoproep-taak als een beeldherkennings-test, vooral bij vertraagd oproepen, terwijl alcohol dat niet deed (Roache, Cherek, Bennett, Schenkler, & Cowan, 1993).

Gebruikte tests. Wittenborn (1980) besprak tests die benzodiazepinegebruikers van controles onderscheidden. Hij suggereert dat de volgende tests het meest geschikt zijn om de twee groepen te onderscheiden: Critical Flicker Fusion, leer- en geheugentests, manipulatietests, tijdschatting, Digit Symbol Substitution Test, en annuleringstaken. In het algemeen lijken testbatterijen die zwaar leunen op geheugen- en aandachtsprocessen het meest gevoelig voor door benzodiazepine veroorzaakte stoornissen.

Psychologische en Psychiatrische Effecten. Hoewel het verwachte therapeutische effect van benzodiazepinen gewoonlijk de vermindering van angst is, zijn er ook paradoxale veranderingen in affect en gedrag gemeld. Hall en Zisook (1981) bespraken deze paradoxale reacties, waaronder depressie, beven, ongerustheid, slapeloosheid, ernstige angst, suïcidale gedachten, haatgevoelens en woede. Grove cognitieve stoornissen die in verband gebracht worden met het gebruik van benzodiazepinen zijn psychose, manisch of hypomanisch gedrag, verwarde toestanden, en visuele hallucinaties. Er zijn ook Korsakoff-achtige syndromen gerapporteerd (Hall & Zisook, 1981).

Chemotherapie en antineoplastische geneesmiddelen

[300] Per definitie zijn antineoplastische geneesmiddelen cytotoxisch, en complicaties van het CNS worden vaak waargenomen bij kinderen en volwassenen die therapie voor kanker ondergaan. Kinderen kunnen een hoger risico lopen op intellectuele en neuropsychologische schade door deze

geneesmiddelen, vanwege de onvolledige myelinisatie (Brown *et al.*, 1992).

Bij volwassenen is intrathecaal (via een lumbaalpunctie of een inwendig Ommaya reservoir) toegediende antineoplastische therapie gezien die voorbijgaande complicaties kan veroorzaken van aseptische meningitis, acute myelopathie (voorbijgaand of blijvend), en, zelden, toevallen. Toediening van hoge doses intraveneus geneesmiddel kan acute focale cerebrale disfunctie veroorzaken, b.v. gedissemineerde necrotiserende encefalopathie, geïnduceerd door alleen methotrexaattherapie (Asada *et al.*, 1988).

Cyclosporine

Belangrijke neuropsychiatrische bijwerkingen zijn tremor, angst, toevallen, ataxie, visuele hallucinaties, en desoriëntaties. Minder vaak voorkomende reacties zijn corticale blindheid, paresthesieën, dysarthrie, en parese (Trzepacz, DiMartini, & Tringali, 1993).

Methotrexaat

Schade aan het CNS wordt ook in verband gebracht met wekelijks behandeling met lage doses methotrexaat bij patiënten die geen kanker hadden (Wernick & Smith, 1989). Van 25 opeenvolgende patiënten die methotrexaat kregen om reumatoïde artritis onder controle te houden, meldden 5 patiënten spontaan subtiele cognitieve stoornissen, stemmingsveranderingen, of ongewone craniale gewaarwordingen. De symptomen waren onder andere "trillerig," "zwaar hoofd," "vreemd of grappig," "dik," "verminderd geheugen," "gek,"

"hoofd in een bankschroef," "wazig," en "veranderde stemming". Andere symptomen die door methotrexaat therapie worden veroorzaakt zijn hallucinaties, ataxie, depressie en verwarring. Nyfords (1978) merkte op dat 11% van de patiënten hoofdpijn kreeg, 5% had duizeligheid, en 2% meldde geheugenstoornissen. Men dacht dat de klachten te weinig gerapporteerd werden, omdat ze niet als ernstig werden beschouwd in vergelijking met meer levensbedreigende situaties die vaak voorkomen bij kanker-gerelateerde ziekte. Wernick en Smith concluderen dat "vanwege de negatieve invloed op de totale kwaliteit van leven, de mogelijkheid van CNS toxiciteit overwogen moet worden bij patiënten die methotrexaat therapie krijgen" (p. 774).

5-FU

Neurologische bijwerkingen van 5-FU therapie zijn o.a. cerebellaire ataxie, ataxie van gang en ledematen, dysartrie, nystagmus en hypotonie. Hoge doses kunnen encefalopathie veroorzaken bij tot 40% van de patiënten. De symptomen variëren van lethargie tot coma (Shapiro & Young, 1984).

Vincristine

[302] Vincristine is een alkaloïde dat sinds 1962 in de chemotherapie tegen kanker gebruikt wordt. Het is "voorspelbaar en gelijkmatig neurotoxisch" (Le Quesne, 1984). De neurotoxische symptomen beginnen met paresthesieën, met ernstige zwakte als gevolg. De strekspieren van de vingers, polsen en benen worden zwak. Er treedt gedeeltelijk herstel op met eliminatie van paresthesieën; maar enkelschokken vertonen meestal geen herstel en oppervlakkig gevoelsver-

lies kan aanhouden (Le Quesne, 1984).

Disulfiram (Antabuse)

Disulfiram wordt voorgeschreven bij de behandeling van chronisch alcoholisme. Het dagelijks gebruik ervan veroorzaakt een overdreven en aversieve gevoeligheid voor ethanol. Door het enzym aldehyde dehydrogenase te blokkeren, veroorzaakt disulfiram een ophoping van acetaldehyde, met als gevolg autonome reacties, waaronder misselijkheid, braken, hoofdpijn en hypotensie. Na 19-38 dagen behandeling was de gemiddelde concentratie van CS₂ bij alcoholisten die Antabuse gebruikten 9482 ng/liter, ongeveer 35 maal die van niet-medicamenteuze proefpersonen (Brugnone *et al.*, 1992). De gemiddelde waarde van totaal CS₂ was ongeveer 50 maal die van normale proefpersonen. De halfwaardetijd van het bloed voor vrij CS₂ was 10,6 h en 6,9 h voor totaal CS₂ (Brugnone *et al.*, 1992).

Sterman en Schaumburg (1980) vinden distale axonale afbraak, resulterend in perifere neuropathie, bij standaard therapeutische doses (250-500 mg per dag). Het beloop van de aantasting begint enkele maanden na het begin van de behandeling en het duurt nog enkele maanden om te herstellen nadat het geneesmiddel gestopt is. Paresthesieën, zwakte en zintuiglijke stoornissen zijn kenmerkend, met zeldzame episoden van neuritis optica. Disulfiram is ook in verband gebracht met een omkeerbaar toxisch encefalopatisch syndroom met symptomen van delirium, psychose, en cerebellaire verschijnselen. Deze centrale en perifere symptomen kunnen verband houden met ophoping van koolstofdissulfide.

de, omdat disulfiram in het lichaam gekataboliseerd wordt tot dit krachtige neurotoxine (Serman & Schaumburg, 1980).

Palliyath, Schwartz, en Gant (1990) breidden de bevindingen van Serman en Schaumburg uit, door aan te tonen dat bij alcoholische patiënten die een lagere dosis Antabuse (125 mg) kregen geen significante elektrofysiologische afwijkingen te zien waren, terwijl ze eerdere bevindingen van Antabuse neurotoxiciteit bij een dosis van 250 mg repliceerden. Binnen 6 maanden na toediening veroorzaakte de grote dosis aanzienlijke dalingen in de mediane motorische latentie, peroneale geleidingssnelheid, mediane sensorische snelheid en amplitude, en sural sensorische geleidingssnelheid. Omdat de patiënten in deze periode geen alcohol gebruikten, hielden de dalingen hoogstwaarschijnlijk verband met Antabuse.

Algemeen wordt aangenomen dat een hoge dosis of zelfs overdosis disulfiram bij volwassenen meestal omkeerbaar is en "zelden ernstig" (Ryan, Sciara, & Barth, 1993, p. 389; Brewer, 1984). Een recente gevalsstudie van een cirrhotische alcoholicus die dagelijks tot 1500 mg nam, noteerde echter een progressie van verwardheid naar lethargie en coma na 16 dagen disulfiram toediening (Ryan *et al.*, 1993). [302] Zes jaar later onderging de patiënt neuropsychologische tests, waarvan het profiel gekarakteriseerd werd als diffus gestoord, met een HRB Impairment Index van 0,7,100 Categorie Test fouten, een Digit Symbol schaalscore van 3, en Trails B bij 232 s. Gezien de voorgeschiedenis van de pa-

tiënt van alcoholisme, leverschade, en andere moeilijkheden, weerspiegelen de testresultaten waarschijnlijk zowel Antabuse overdosis als premorbide factoren. Er werd echter geen negatieve overdrijving van symptomen op de MMPI van de patiënt opgemerkt en de patiënt had vóór een zelfgekozen ziekenhuisopname blijkbaar adequaat in zijn werk gefunctioneerd (Ryan *et al.*, 1993).

Het profiel van een overdosis disulfiram is meer variabel bij kinderen, waarbij sommigen herstellen, maar anderen matig of ernstig hersenletsel oplopen (Benitz & Tatro, 1984).

Er zijn weinig gecontroleerde studies over de effecten van Antabuse op het neuropsychologisch functioneren, maar de beschikbare gegevens suggereren dat verdere studies nodig zijn. Prigatano (1977) vergeleek het neuropsychologisch functioneren van 22 opgenomen, recidiverende alcoholisten die met disulfiram behandeld werden met een gelijk aantal opgenomen alcoholisten die deelnamen aan een 90 dagen durend programma van milieubehandeling. De patiënten werden zo nauwkeurig mogelijk gematcht op leeftijd, opleiding, jaren van alcoholmisbruik, en algemene intelligentie. De proefpersonen in de Antabuse groep hadden dit medicijn ergens tussen de 14 en 21 dagen ingenomen.

Met disulfiram behandelde alcoholisten waren beduidend meer gestoord dan de milieubehandelingsgroep in abstract redeneren (Categorietest), spraakwaarneming (Spccch Perception Test), en in hun algemene stoornis indexen. Percentages van patiënten uit elke groep die volgens de normen

van Reitan als gestoord zouden worden geclassificeerd staan in **Tabel 6.1**. Hoewel het verleidelijk is dergelijke resultaten toe te schrijven aan Antabuse toediening, zijn ze hoogstwaarschijnlijk een functie van reeds bestaande verschillen in de twee groepen, vooral omdat de Antabuse groep bestond uit recidivisten met een geschiedenis van eerder falen van behandeling.

TABEL 6.1. Neuropsychologische stoornissen als functie van de behandeling met disulfiram"

Test	Percentage proefpersonen dat als gestoord werd beoordeeld	
	Antabuse alcoholisten	Milieu alcoholisten
Categorie Test	91	59
TPT Totale Tijd	82	68
TPT Geheugen	23	27
TPT Plaatsbepaling	86	77
Zeekust Ritme Test	50	41
Spraakwaarnemingstest	91	36
Tikken met voorkeurshand	91	55
Index van de beperkingen	82	50

"Overgenomen, met toestemming van de uitgever, uit Prigaluno, G. P. (1977). Neuropsychologisch functioneren bij recidiverende alcoholisten behandeld met di "ulfiram. *Alcoholisme: Cilicol and Experimental Research*, 1. 81-86.

Steun voor deze hypothese werd gevonden in een voorlopige vervolgstudie die Prigatano (1977) in hetzelfde artikel rapporteerde. Toen zes iets jongere en beter opgeleide alcoholisten werden getest bij hun intrede in de behandeling, en daarna nog eens na 2 weken behandeling met Antabuse, vertoonden ze geen significant toegenomen stoornis. [303] De Categorietest van deze proefpersonen was significant gestoord bij binnenkomst in het programma, en dus niet als functie van Antabuse. Bij de test na 2 weken Antabuse toediening verbeterden deze proefpersonen zelfs aanzienlijk op de Categorietest (75,2 versus 48,5 fouten), de TPT totale tijd, en de Impairment Index. Er was een niet-significante

tendens voor Spraakwaarneming om slechter te zijn bij de tweede test, die volgens de auteur significantie zou kunnen bereiken met een grotere N. De vraag of Antabuse neuropsychologische stoornissen veroorzaakt, blijft dus voorlopig open. Studies die de effecten van Antabuse testen op meer volledig gematchte groepen die controleren voor recidive lijken van essentieel belang om de vraag te beantwoorden.

Naloxon

Naloxon is een opioïde antagonist die gebruikt wordt om de emotionele of toxische effecten van inname van opiaten te blokkeren. Naloxon schijnt in staat te zijn zijn eigen effecten op de menselijke neuropsychologische functie teweeg te brengen. In een studie van 12 uur naloxon infusie bij normale vrijwilligers vonden Del Campo, McMurray, Besser, en Grossman (1992) een toename van de keuze-reactietijd, een verminderd serieel herinneren van cijfers en letters, en een lagere nauwkeurigheid van ruimtelijke oriëntatie. Een verhoogde depressie werd gevonden op de POMS, wat in verband kan staan met door naloxon veroorzaakte verhogingen van de cortisolproductie.

Neuroleptica

Neuroleptica of "grote kalmerende middelen" worden voorgeschreven om de symptomen van verwarde toestanden, schizofrenie, late ziekte van Alzheimer, en andere functionele of structurele stoornissen die een instorting van het cognitieve en emotionele functioneren veroorzaken, te beheersen

en onder controle te houden. Tot de neuroleptische middelen behoren de fenothiazines, thioxanthenen, en butyrofenon. De typische werking is de blokkade van dopamine Dz receptoren, hoewel er weinig gedetailleerd onderzoek is naar de effecten van neuroleptica op de hersenen van gezonde mensen zonder psychiatrische ziekte. Een belangrijke vooruitgang op dit gebied werd onlangs gepubliceerd door Bartlett et al. (1994) die PET scans gebruikten om het regionale glucosegebruik te bestuderen van normale proefpersonen die haloperidol (Haldol) toegediend kregen. Twaalf uur na toediening van 5 mg Haldol werd een duidelijk lagere glucosebenutting gemeten in de cortex, het limbisch systeem, de thalamus, en de nucleus caudatus, maar niet in het putamen of het cerebellum. Plaatselijke verminderingen werden ook gezien in de frontale, occipitale, en anterieure cingulate cortex.

Neurologisch

Effecten Neuroleptica kunnen verschillende schadelijke effecten op het CNS hebben. Acute intoxicatie door neuroleptica kan niet-specifieke veranderingen van het CNS veroorzaken, waaronder hersenoedeem, omkeerbare neuronale zwelling en vacuolatie, secundaire anoxische en vasocirculatoire laesies (Jellinger, 1977). [304] Acute gedragsveranderingen ten gevolge van neuroleptische toediening zijn onder meer akathisieën of toestanden van intense rusteloosheid gepaard gaande met angst, die meestal gezien worden in de eerste dagen van neuroleptische therapie of wanneer de dosis van het middel aanzienlijk verhoogd is. De symptomen kunnen ongedaan gemaakt worden met anticholinergische

behandeling (Goetz, 1985) en kunnen binnen enkele weken spontaan verdwijnen. Dystonieën zijn een andere mogelijke bijwerking die vroeg in het verloop van neuroleptische toediening gezien wordt, en al bij één parenterale dosis kunnen optreden. Het hoofd en de nek vertonen abnormale houdingen, en de ogen kunnen een gefixeerde opwaartse blik houden. Piperazine derivaten zijn het meest waarschijnlijk om dystonieën te precipiteren (Goetz, 1985).

Een van de beter herkende symptomen van chronische neuroleptische behandeling is het ontstaan van parkinsonachtige verschijnselen. Patiënten met een voorgeschiedenis van de ziekte van Parkinson en/of essentiële tremor bij de naaste familie of naaste verwanten lopen het grootste risico deze symptomen te ontwikkelen (Negretti, Calzetti, & Sasso, 1992).

Bij sommige patiënten worden toxische verwardheidstoestanden veroorzaakt, die verband kunnen houden met de anticholinerge effecten van deze middelen.

Neuroleptisch Malignant Syndroom (NMS)

De ernstigste acute reactie op neuroleptica is die van het "neuroleptisch maligne syndroom", een mogelijk fatale reactie op antipsychotische medicatie. Het syndroom wordt gekenmerkt door extrapyramidale verschijnselen, waaronder parkinsonachtige verschijnselen, spierstijfheid, dystonie, akinesie, en tremor. Onderkoeling en andere tekenen van autonome disfunctie zijn ook aanwezig, waaronder zeer hoge koorts, dysarthrie, toevallen, en verslechtering van de men-

tale toestand.

NMS wordt zeldzaam geacht en de schattingen variëren naargelang de strengheid van de diagnostische criteria. Grotere prospectieve studies suggereren frequenties tussen 0,03 en 0,12%. Het meerekenen van mildere of atypische varianten van NMS blaast dat cijfer op tot wel 12,2% (Modestin, Toffler, & Drescher, 1992). Er zijn tot nu toe meer dan 150 gevallen gemeld, met een sterftecijfer van ongeveer 22% (Shalev & Munitz, 1986). NMS begint meestal binnen een paar dagen na toediening van het geneesmiddel en ontwikkelt zich vrij snel. Beëindiging van de behandeling met neuroleptica keert de symptomen gewoonlijk "binnen 4 tot 40 dagen" om (Shalev & Munitz, 1986, p. 339). Hoewel de etiologie onbekend is, zijn patiënten met bestaande neurologische afwijkingen, waaronder 08S, mentale retardatie, en middelenmisbruik (opiaten en alcohol) "oververtegenwoordigd onder de fatale gevallen; ze omvatten 32% van de sterfgevallen" (Shalev & Munitz, 1986, p. 340). Het syndroom is blijkbaar niet dosis-gebonden.

Neuropsychologische effecten van NMS. Er is weinig literatuur die ingaat op de specifieke neuropsychologische effecten van NMS. In dit verband onderzochten Rothke en Bush (1986) een 28-jarige vrouw met postpartum psychotische depressie. Ze ontwikkelde NMS nadat ze in de loop van 8 dagen toenemende doses haloperidol had gekregen in een laatste, wonderbaarlijke dosering van 70 mg/dag. [305] Neuropsychologische onderzoeken werden ongeveer 4 maanden en 10 maanden na haar eerste opname in het zie-

kenhuis uitgevoerd. De eerste evaluatie wees op aanzienlijke tekorten in visuospatiale functies en in geheugen. Terwijl het onmiddellijke verbale geheugen onaangetast was, werden milde tot matige tekorten in het vertraagd herinneren gevonden. Ernstige stoornissen in het onmiddellijk en vertraagd visueel geheugen werden ook opgemerkt. Het totale geheugenquotiënt van de patiënte op de Wechsler Geheugenschaal was slechts 69. Haar score op de Categorietest was 103, wat wijst op een belangrijke stoornis in abstract ruimtelijk redeneren. MMPI scores werden niet gerapporteerd, maar werden als onopmerkelijk beschreven.

Bij het vervolgonderzoek vertoonde de patiënte enige verbetering in aandachtsvermogen en algemene intellectuele vermogens. Haar geheugenquotiënt steeg tot 101. Daarentegen was haar vertraagd verbaal geheugen ernstig aangetast, meer dan bij het eerste onderzoek, en bleef haar vertraagd visueel geheugen ernstig aangetast. De score van de categorietest van de patiënte bleef in het bereik van klinische stoornissen. Omdat de aandachtsvermogens van de patiënt en de niet pathologische MMPI de invloed van psychopathologie op de testcores lijken uit te sluiten, suggereren de auteurs dat NMS de blijvende neuropsychologische stoornissen van de patiënt veroorzaakt kan hebben. Neuropsychologisch onderzoek van andere gevallen van NMS lijkt gerechtvaardigd om de typicaliteit van Rothke en Bush's (1986) resultaten vast te stellen.

Chronische effecten

Jellinger (1977) voerde neuropathologisch postmortem on-

derzoek uit bij patiënten met langdurig gebruik van neuroleptica. Hij vond neuronale zwelling, gliale satellitose en neuronofagie in de caudatekernen van patiënten, waarbij veranderingen vaker voorkwamen bij patiënten met symptomen van tardieve dyskinesie. Christensen, Moller, en Faurbye (1970) deden postmortaal neuropathologisch onderzoek bij schizofrenen met tardieve dyskinesie en vonden degeneratie van de substantia nigra bij 27 van de 28 patiënten, en gliosis van de middenhersenen bij 25. Slechts 7 van de 28 niet-gemedicineerde controlepersonen vertoonden een soortgelijke degeneratie van de substantia nigra, en slechts 4 van de 28 vertoonden afwijkingen van de middenhersenen en de hersenstam. Omdat neuroleptica zowel acetylcholine als dopamine in het CNS blokkeren, is het mogelijk dat sommige van de hierboven aangehaalde neuropathologische effecten het gevolg zijn van langdurige veranderingen in de niveaus van deze neurotransmitters. Het is echter onduidelijk of premorbide neuropathologie die bij een subset van schizofrenen gevonden wordt ook verantwoordelijk kan zijn voor autopsie-bevindingen als deze.

Chronische gedragseffecten van neuroleptische medicatie omvatten extrapyramidale syndromen, gedragsmatige en autonome effecten (Stermán & Schaumburg, 1980). Het bekendste extrapyramidale effect van neuroleptische toediening is tardieve dyskinesie (TD), een syndroom dat onwillekeurige choreiforme bewegingen van gezicht, lippen en tong omvat. Het syndroom wordt meestal beschouwd als een mogelijke bijwerking van chronische neuroleptische toediening, hoewel ook kortdurende medicatieproeven symptomen

blijken op te roepen. TD kan omkeerbaar zijn bij het stoppen van de veroorzakende medicatie, hoewel ook langetermijnverschijnselen zijn opgemerkt.

Neuropsychologische effecten-Tardieve dyskinesie

[306] De respons op neuroleptische middelen varieert sterk van patiënt tot patiënt. Er is heel weinig onderzoek gedaan naar neuropsychologische verschillen als functie van neuroleptische respons. Een voor de hand liggend onderzoeksonderwerp is het onderzoek van normale en abnormale (TD) neuroleptische responders. Struve en Willner (1983) voerden zo'n studie uit en onderzochten de scores op een analoge redeneertaak van alle patiënten die met een neuroleptische behandeling begonnen. Patiënten die later TD zouden ontwikkelen bleken beduidend lager op deze taak te scoren dan patiënten die uiteindelijk tot de "normale" niet-TD controles zouden gaan behoren (Struve & Willner, 1983). Bovendien veranderden de scores van TD patiënten niet als functie van de medicatie in de loop van de tijd, wat ofwel een abnormale maar stabiele aanvankelijke medicatie-respons suggereert, ofwel structurele hersenverschillen tussen de twee groepen. Hoewel de bevindingen van deze studie vertroebeld worden doordat niet gecontroleerd werd voor verschillen in opvoeding tussen de patiënten, is het doel, een neuropsychologische voorspeller van TD te ontdekken, het waard verder onderzocht te worden.

Andere Effecten

Dezelfde door neuroleptica veroorzaakte veranderingen van dopamine en acetylcholine die verband kunnen houden met neuropathologie op lange termijn, kunnen tegelijk neuropsychologische bijwerkingen veroorzaken. Een overzicht van relevante studies door Heaton en Crowley (1981) suggereerde dat neuroleptica met weinig cholinerge activiteit, waaronder de piperazine fenothiazines en haloperidol, "de cognitieve functie of de snelheid van de motoriek niet lijken aan te tasten Deze middelen hebben echter meer kans op acute extrapyramidale en andere bijwerkingen en kunnen daardoor de prestaties op sommige motorische coördinatietaken nadelig beïnvloeden" (p. 501).

De neuroleptica die wel de CNS cholinerge activiteit verminderen, zijn in verband gebracht met andere soorten neuropsychologische tekorten. Tune et al. (1982) testten het recente geheugen van 24 poliklinische chronische schizofrenen, met behulp van een tien-item free recall woordenlijst. De proefpersonen gebruikten het equivalent van 200 mg chloorpromazine per dag en kregen ook anticholinerge medicijnen (benztropine of trihexyfenidyl) voor extrapyramidale symptomen. De auteurs melden een "zeer significante omgekeerde correlatie tussen toenemende serumspiegels van anticholinergica en terugroepscores." Recall correleerde niet met een schatting van het IQ of de algemene ernst van de schizofrene symptomen (Tune *et al.*, 1982, p. 1461).

Het verband tussen geheugentekort en serum anticholinerge

niveaus werd verder onderzocht in een studie die zowel het vrij herinneren als het herkenning geheugen onderzocht als functie van anticholinerge activiteit (Perlick et al., 1986). De auteurs onderzochten 17 chronische schizofrenen die mesoridazine, haloperidol, chloorpromazine, thioridazine, of fluphenazine kregen. De proefpersonen kregen een neuropsychologische batterij toegediend die bestond uit WAIS-R Woordenschat, Similarities, Block Design, en Picture Completion Tests, de Associate Learning subtest van de Wechsler Memory Scale, Benton's Revised Visual Retention Test (BVRT), en de Mattis-Kovner Memory Inventory (een test van verbaal terugroepen met periodieke herkenning geheugen-"probes"). [307] De resultaten van Tune et al. (1982) replicerend, vonden de auteurs dat, na controle voor IQ, proefpersonen met anticholinerge serumniveaus (ASL's) boven het groepsgemiddelde een beduidend verminderd vrij geheugen vertoonden, vergeleken met proefpersonen onder het gemiddelde ASL. Het herkenning geheugen voor de "probes" werd niet beïnvloed door ASL. Er was ook geen verband tussen ASL en de andere neuropsychologische maten, of tussen serum neuroleptische gehalten en geheugen.

Terwijl de patiënten in de Tune *et al.* (1982) studie anticholinerge effecten hadden die met antiparkinson middelen geïnduceerd werden, hadden de Perlick *et al.* (1986) proefpersonen het merendeel van hun anticholinerge verminderingen door de neuroleptische medicijnen zelf teweeggebracht hadden. De resultaten van deze studies tezamen suggereren dat zowel anticholinerge neuroleptische medicijnen als antiparkinson middelen geheugenstoornissen kunnen veroorza-

ken die gecorreleerd zijn met het serum anticholinerge gehalte. Verder onderzoek van anticholinerge geheugentekorten lijkt gerechtvaardigd omdat het ongestoorde herkenningsgeheugen bij de proefpersonen van Perlick *et al.* suggereert dat de anticholinerge "geheugen"-tekorten zich misschien niet in de coderende fase voordoen. In plaats daarvan kan het ophalen op de een of andere manier gestoord zijn door gebrekkige aandachts-, motivatie-, of planningsprocessen (Perlick *et al.*, 1986). Klinisch wordt opgemerkt dat cognitieve stoornissen veroorzaakt door anticholinerge middelen de toch al aangetaste mentatie van patiënten met de ziekte van Parkinson of psychose die deze middelen krijgen nog verder kunnen aantasten (McEvoy & Freter, 1989).

Niet alle neuropsychologische functies van schizofrenen worden door neuroleptische medicijnen gestoord. Strauss, Lew, Coyle, en Tune (1985) toonden gunstige effecten van neuroleptica op afleidbaarheid. Ze onderzochten 28 poliklinische patiënten met een diagnose van chronische ongedifferentieerde schizofrenie op reactietijd en een met geluid gepresenteerde digit span test. Deze laatste test werd gepresenteerd met alleen een vrouwenstem, of met een mannenstem die tussen de presentaties door van de vrouwenstem vreemde cijfers opsomde (afleidende conditie). In beide gevallen werd de proefpersonen gevraagd alleen te letten op de cijfers die door de vrouwelijke stem werden gepresenteerd. Neuroleptische niveaus vertoonden een significante negatieve correlatie met auditieve afleidbaarheid. Serum anticholinerge niveaus waren niet significant gecorreleerd met testcores.

Evenzo vonden Braff en Saccuzzo (1982) een verbeterde snelheid van informatieverwerking in een tachistoscopische taak bij schizofrenen met medicatie, vergeleken met niet-ge-mediceerde schizofrenen. Omdat beide groepen beduidend slechter presteerden dan depressieve controles, concludeerden de auteurs dat eerder de schizofrene stoornis dan de medicatie verantwoordelijk was voor de tragere informatieverwerking, en neuroleptische medicatie kan zelfs bepaalde tekorten in de informatieverwerking ongedaan maken.

Het probleem van het beoordelen van de effecten van medicatie los van het schizofrene ziekteproces zelf werd aangepakt in een studie-opzet waarbij tests met herhaalde metingen werden uitgevoerd op schizofrenen, eerst bij hun normale medicatiedoseringen en dan met een gemiddeld interval van 29 weken later bij 80-90% dosisvermindering (Seidman et al., 1993). Elf gematchte, normale controles ondergingen een keer testen om test-basislijnen vast te stellen. De enige neuropsychologische testscore die veranderde was een meting van auditief dichotisch luisteren, waarbij de nauwkeurigheid voor het linkeroor aanzienlijk verbeterde. [308] De interpretatie van de resultaten wordt bemoeilijkt door de leeftijd van de schizofrene groep (gemiddelde=52, SD=11.3), het feit dat 9 van de 11 een geschiedenis van matig tot ernstig alcoholmisbruik hadden, de controle populatie die bijna 13 jaar ouder was dan de patiënten, en het feit dat geen Bonnferroni correcties voor meervoudige tests werden uitgevoerd. De algemene opzet verdient echter replicatie met beter gematchte, iets jongere patiënten, en een controle-groep die tweemaal getest wordt om praktischeffecten te be-

palen.

Clozapine

Clozapine is gebruikt om symptomen te behandelen die refractair zijn voor meer gebruikelijke neuroleptische medicijnen, waarbij één studie vaststelde dat 30% van de patiënten die refractair waren voor Haldol verbeterden met clozapine (Kane *et al.*, 1988). Er zijn op dit moment twee neuropsychologische studies over toediening van clozapine. De eerste vond geen verschillen tussen clozapine en Haldol of flupenthixol op verschillende sensorimotorische tests (Classen & Laux, 1988). Een recenter onderzoek vond dat clozapine het WMS Figuraal Geheugen aanzienlijk verslechterde, een waarschijnlijke functie van de krachtige anticholinerge eigenschappen van het middel (Goldberg *et al.*, 1993). De auteurs merken ook op dat clozapine weliswaar 17 maal minder krachtig is dan het anticholinergicum, benztropine, maar dat het toegediend wordt in doses die 100 maal hoger zijn.

Neuropsychologische effecten-kinderen

Kinderen krijgen veel minder vaak neuroleptische medicijnen voorgeschreven, en er zijn navenant minder studies over neuropsychologisch disfunctioneren bij kinderen die neuroleptische medicijnen krijgen toegediend. Een voorbeeld is Platt, Campbell, Green, en Grega (1984) die milde effecten op de cognitieve functies vonden bij 61 kinderen met een diagnose van ondergesocialiseerde agressieve gedragsstoornis. Een gemiddelde dosis van 2,95 mg/dag haloperidol ver-

oorzaakte vertraging in eenvoudige reactietijd en verslechterde Porteus Maze scores. Er werden geen effecten gevonden bij tests van geheugen, begripsvorming, korte-termijn herkenningsgeheugen, of de Stroop test.

Lithium

Lithium werd in 1817 ontdekt en wordt geclassificeerd als een groep I alkalimetaal. Vóór het huidige gebruik als psychiatrisch geneesmiddel werd het eerst uitgetest als jichtbehandeling, en later als zoutvervanger, waarbij het laatste giftige of fatale gevolgen had. Het nut van lithium bij het normaliseren van de psychiatrische symptomen van manie en bipolaire stoornis was pas bekend in 1949, toen de eerste gevalsbeschrijvingen gepubliceerd werden (Sansone & Ziegler, 1985). Tegenwoordig wordt lithium algemeen aanvaard als de voorkeursbehandeling voor bipolaire stoornis en unipolaire manische stoornis en wordt het ook gebruikt voor de behandeling van chronische clusterhoofdpijn (Serman & Schaumburg, 1980). Personen die risico lopen op lithium neurotoxiciteit zijn degenen die behandeld worden voor de bovengenoemde psychiatrische stoornissen. Hoewel lithium in verschillende industriële hoedanigheden wordt gebruikt, o.a. bij de productie van kunststoffen en keramiek, en in smeermiddelen [309] (Dempsey & Meltzer, 1977), wordt lithiumtoxiciteit niet als een industrieel probleem gemeld (Hamilton & Hardy, 1974).

Neurologische effecten

Lithium vertoont een voorkeursgiftigheid voor het CNS boven het hart of de nieren. Neurotoxische lithiumgehalten kunnen een abnormaal EEG en dysarthrie veroorzaken, evenals ataxie van het lopen en de ledematen; deze lijken zonder blijvende gevolgen af te nemen naarmate de lithiumgehalten dalen. Acute overdosis lithium kan coma teweegbrengen, en de langetermijngebreken van door lithium geïnduceerd coma zijn misschien meer een functie van het coma zelf dan van lithium (Sterman & Schaumburg, 1980). Overdosering van lithium kan fataal zijn en onmiddellijke hemodialyse is aangewezen om de dood of blijvende hersenbeschadiging te voorkomen (Sansone & Zeigler, 1985).

PNS Effecten. Girkem, Krebs, en Muller-Oerlinghausen (1975) vonden bij 6 van 17 bipolaire patiënten die langdurig lithium gebruikten een aanzienlijke vertraging van de motorische zenuwgeleidingssnelheid (NCV); de helft van deze patiënten gebruikte echter tegelijkertijd andere medicijnen en één patiënt had kanker. In hetzelfde rapport repliceerden de auteurs hun bevinding van lagere NCV's in een groep van 7 normale vrijwilligers die gedurende 1 week lithium kregen. De NCV's bleven significant verlaagd 7 dagen na het ontnemen van lithium en kunnen de oorzaak geweest zijn van de klachten van vijf vrijwilligers over zwakte of vermoeidheid (Sansone & Zeigler, 1985; Girkem et al., 1975). Andere PNS-effecten van onderhoudstherapie met lithium zijn o.a. "fijne snelle tremor van milde tot matige intensiteit" (Sansone & Zeigler, 1985, p. 242). Parkinsonachtige verschijnselen en cogwheelrigiditeit zijn zelden waargenomen.

Omkeerbare lithium neurotoxiciteit is klinisch waargenomen, zelfs in de context van normale serumspiegels (Bell, Cole, Eccleston, & Ferrier, 1993). Symptomen kunnen zijn: verwarde toestand, cerebellaire afwijkingen, waanideeën, en neuromusculaire symptomen. Patiënten met premorbide EEG afwijkingen, gelijktijdige organische stoornissen, en diegenen die een hoge beginndosis krijgen hebben een verhoogd risico op neurotoxische reacties (Bell *et al.*, 1993).

CNS Effecten. Lithium encefalopathie door overdosering kan gepaard gaan met "slappe verlamming, proximale spierzwakte, fasciculaties, en areflexie" (Sansone & Zeigler, 1985, p. 243). EEG patronen vertonen dosis-gerelateerde vertraging die "minstens 11 dagen na de laatste dosis lithium" kan aanhouden (Sansone & Zeigler, 1985, p. 245).

Ernstige en soms fatale reacties op lithium in de context van normaal bloed-lithium zijn in verband gebracht met toxische ophopingen van het metaal in de hersenen. Dierstudies suggereren dat het lithiumgehalte in de hersenen hoger kan zijn dan de serumconcentratie nadat steady-state bloedspiegels zijn gevormd. Sansone en Zeigler (1985) melden twee studies waarin autopsies verhoogd hersen-lithium aantoonde in vergelijking met serum-lithium. In een daarvan vertoonde de pons 1,5-2 maal de concentraties van serum-lithium, terwijl de tweede studie algehele hersentoxiciteit vond met de hoogste ophopingen in de witte stof en de hersenstam (Sansone & Zeigler, 1985). Een derde studie meldt blijvende schade aan de basale ganglia en cerebellaire verbindingen als gevolg van lithiumtoxiciteit (Hartitzsch *et al.*, 1972).

[310] Smith en Kocen (1988) merken op dat lithiumtoxiciteit kan lijken op een Creutzfeldt-lakob-achtig syndroom.

Neuroleptica in combinatie met lithium. Lithium kan, wanneer het in combinatie met neuroleptica gebruikt wordt, eerder neurologische afwijkingen geven dan het gebruik van lithium alleen. Fetzter, Kader, en Danahy (1981) melden drie gevallen van organisch hersensyndroom die ontstonden wanneer deze twee medicamenten gecombineerd werden. Terugtrekken van lithium verbeterde de symptomen bij twee van deze patiënten, hoewel de auteurs wijzen op een mogelijk risico van irreversibiliteit. Prakash, Kelwala, en Ban (1982) bekeken 39 gevallen van lithium/neuroleptische neurotoxiciteit en merkten op dat het syndroom gekenmerkt werd door verwardheid, desoriëntatie, en bewusteloosheid. Extrapiramidale verschijnselen waren vaak aanwezig en omvatten tremor, akathisia, dyskinesie, en dystonie. Af en toe werden ook cerebellaire verschijnselen en traaggolvend EEG gemeld. De auteurs speculeren dat neuroleptica op de een of andere manier de hersenopname van lithium tot toxische niveaus kunnen verhogen.

Neuropsychologische effecten

Patiënten die lithium nemen genieten meestal niet van de effecten van het medicijn, en geven subjectieve verklaringen van cognitieve en vooral geheugenstoornissen. Verschillende studies hebben neuropsychologische stoornissen aangetoond in het korte-termijn geheugen, lange-termijn geheugen, visueel geheugen, en psychomotorische snelheid (Kocsis et al., 1993). De resultaten van de verschillende studies

zijn nogal inconsistent, waarschijnlijk door de vele mogelijke verwarringen die inherent zijn aan dit soort onderzoek. Zo worden neuropsychologische en structurele hersenafwijkingen vaak gevonden bij personen die het meest kans maken op het geneesmiddel, d.w.z. die met de diagnose bipolaire stoornis (e.g., Savard, Rey, & Post, 1980; Pearlson *et al.*, 1984). Andere mogelijke verwarringen die de interpretatie van vroege neuropsychologische studies beperken zijn o.a. het niet controleren van effecten van leeftijd, inadequate beoordeling van pre- en postmorbide stemming, het niet beoordelen van serum lithiumspiegels met als gevolg het niet uitsluiten van lithiumtoxiciteit, onderwijsvariatie tussen proefpersonen, en inadequate statistische behandeling (e.g., Lund, Nissen, & Rafaelsen, 1982).

Lithium is in verschillende studies onderzocht op zijn effecten op het geheugen. In sommige studies bleek lithium het geheugen niet noemenswaardig te beïnvloeden. Zo probeerden Ghadirian, Engelsmann, en Ananth (1983) na te gaan of de duur van de lithiumbehandeling verband hield met de geheugenfunctie. Wanneer leeftijd, serum lithium, psychopathologie en lichamelijke ziekte gecontroleerd werden, waren er geen significante effecten van de lithium duur. Toen Christodoulou, Kokkovi, Lykouras, Stefanis, en Papadimitriou (1981) echter het geheugen testten van euthymische patiënten die op lithium waren gehandhaafd nadat ze 15 dagen placebo hadden gekregen, vonden ze geheugenverbeteringen in het geheugen van de woordenlijst en in twee maten van visuele retentie.

Een andere studie sloot affectieve of psychiatrische stoornis uit als bron van variantie door de neuropsychologische effecten te onderzoeken van lithium toediening aan normale studenten mannen [311] (Weingartner, Rudorfer, & Linnoila, 1985). De proefpersonen werden op standaard lithium doses van 1225 300 mg/dag gehouden tot steadystate serumconcentraties van 0,82 0,17 mEq/liter op de 8e dag. Er werd een dubbelblind, cross-over experimenteel ontwerp toegepast, waarbij alle proefpersonen aan beide condities deelnamen en elke proefpersoon als eigen controle werd gematcht. De proefpersonen werd gevraagd te luisteren naar sets van categorisch verwante woorden, die één of twee keer werden gepresenteerd. Ze moesten woordherhalingen herkennen, proberen zich de woorden vrij te herinneren, en dan de juiste woorden herkennen tussen de afleiders in een herkenningstaak. Ook werd hen gevraagd te beoordelen of elk geïdentificeerd woord één of twee keer voorkwam.

Er werden geen verschillen gevonden in vrije herinnering of herkenning, ongeacht het aantal woordpresentaties. De proefpersonen produceerden echter meer intrusiefouten in de lithium conditie dan in de controle conditie, zowel bij het herinneren als bij het herkennen. De auteurs suggereren dat lithium weliswaar geen invloed heeft op het aantal teruggeroepen of herkende items, maar wel op de "helderheid" van wat herinnerd wordt en dat het dus een analogie kan zijn van de "cognitieve vervaging" die optreedt bij patiënten met lithium, en die verantwoordelijk kan zijn voor hun niet-trouw (Weingartner *et al.*, 1985).

Een derde studie gebruikte psychiatrische patiënten als eigen controles en vond geen algemene effecten tussen patiënten voor en na het begin van hun lithium behandeling (Smigan & Perris, 1983). De auteurs vonden echter ook geen effecten van andere drugs, leeftijd, en serum lithium gehalte op de prestaties; factoren die door veel andere studies bij neuropsychologische stoornissen betrokken zijn. De algemene gevoeligheid van hun methodologie is dus enigszins verdacht.

Bij onderzoek naar het effect van leeftijd en lithium toediening vonden Friedman, Culver, en Ferrell (1977) dat patiënten jonger dan 55 jaar geen neuropsychologische stoornissen vertoonden. Acht patiënten jonger dan 55 jaar die voorgeschreven doses lithium kregen voor bipolaire affectieve stoornis vertoonden een gemiddelde waardevermindering-index van 0,26 op de Halstead-Reitan Batterij. Vijf oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 62,4) die even lang lithium kregen (gemiddeld 3,6 jaar) hadden een gemiddelde waardevermindering-index van 0,72, wat suggereert dat leeftijd alleen, of een mogelijk interactief effect van leeftijd, ziekte, en lithiumgebruik, neuropsychologische waardevermindering kan hebben veroorzaakt.

Andere neuropsychologische functies kunnen consequenter door lithium beïnvloed worden dan het geheugen, vooral die welke betrekking hebben op motorische en/of perceptuele snelheid. Zo testten Squire, Lewis, Janowsky, en Huey (1980) een gemengde groep psychiatrische patiënten in een dubbelblind, cross-over opzet. Proefpersonen die een ge-

middelste dosis van 0,94 mEq/liter innamen vertoonden geen leer- of geheugentekort, maar waren wel gestoord in verschillende snelheidstaken, waaronder Digit Symbol en een administratieve kopieertaak. Het serum lithium gehalte correleerde significant met de tijd om Trails B te voltooien, wat wijst op een verlies van cognitieve efficiëntie of flexibiliteit. Dit effect werd ook gevonden door Small, Small, Milstein, en Moore (1972), die delen van de Halstead-Reitan Batterij toedienden aan een gemengde groep van affectieve en schizofrene stoornis patiënten. De auteurs meldden dat hoge lithiumgehalten gecorreleerd waren met slechte prestaties op Vingertikken, Blokontwerp, Sporen B, Cijfer Symbool, de Minnesota Paper Form Board Test, en een verbale test. [312] Bovendien veroorzaakte lithium ook een aanzienlijke verlaging van de scores op de Tactuele Prestatie Test. Deze effecten kunnen verband houden met PNS afwijkingen of nog niet begrepen corticale mechanismen. Judd, Hubbard, Janowsky, Huey, en Takanashi (1977) onderzochten normale proefpersonen die lithium kregen en vonden dat de algemene vertraging van de proefpersonen op informatieverwerkingstaken maar niet op tests van de motorische snelheid erop kan wijzen dat de vertraging eerder van centrale dan van perifere oorsprong is. Verder onderzoek zal de aard en de etiologie van de neuropsychologische effecten van lithium beter kunnen verduidelijken.

Een van de beter gecontroleerde studies over het stoppen met lithium testte psychiatrische poliklinische patiënten (gemiddelde leeftijd 54) herhaaldelijk op drie neuropsychologische maten: vingertikken, Buschke Selectieve Herinnerings-

test, en een test van woordassociatieproductiviteit en idiosyncrasie (Kocsis e.a., 1993). De auteurs verkregen eerst een testbasislijn, onderwierpen de patiënten dan gedurende 1-2 weken aan een geblindeerde placebo en herbeoordeelden de neuropsychologische functies aan het eind van de placebo toediening. De proefpersonen werden voor een derde maal beoordeeld na 2 weken hervatte lithium toediening. Leeftijd, geslacht, plasma-lithium, schildklierfunctie, duur van lithiumtoediening, en depressieve symptomen werden geanalyseerd als interveniërende variabelen. Vergeleken met de basisprestaties werd aan het eind van de placebo uitwasperiode een aanzienlijke verbetering gevonden op maten van geheugen en motorische snelheid. Verbeteringen zouden variëren van 8 tot 44% boven de uitgangswaarde. Argwanend tegen oefeneffecten, daalden alle maten van geheugen en woordassociatieproductiviteit weer aanzienlijk na het hervatten van de lithiumperiode. Stemmingsswaarderingen veranderden niet in de loop van de studie. Leeftijd en depressie hadden geen wisselwerking met de resultaten. Hoewel de studie bekritiseerd kan worden wegens datamasserings (50 analyses, 10 afhankelijke maten, en 5 groeperingsvariabelen), zijn de gegevens consistent met neuropsychologische effecten van lithium op geheugen, woordassociatie, en motorische snelheid.

Samenvattend lijken de gegevens toe te nemen die lithium betrekken bij milde tot matige aantasting van geheugen, psychomotorische functies, en algemene informatieverwerkingsproductiviteit. Hoge serum lithium concentraties kunnen neurotoxisch zijn en gecorreleerd met acute effecten op

verschillende neuropsychologische tests, vooral die waarmee aandacht, cognitieve efficiëntie, en flexibiliteit gemeten worden. Het is niet bekend of deze acute effecten chronische, cumulatieve neuropsychologische schade veroorzaken.

Voortgezet neuropsychologisch onderzoek met dubbelblinde, cross-over, counterbalanced ontwerpen lijkt nodig om de resterende vragen op te lossen. Er moet aandacht besteed worden aan populatievariabelen van de proefpersonen; individuele verschillen in hersenstructuur bij bipolaire patiënten moeten gecontroleerd worden; proefpersonen die eerst lithium krijgen, moeten voldoende intervallen krijgen om het geneesmiddel te laten klaren en er moet aandacht besteed worden aan praktijkeffecten. Neuropsychologische interacties, als die er al zijn, van lithium en veroudering moeten ook verder onderzocht worden.

Spierontspanners

Baclofen is in verband gebracht met zowel toxische als aan ontwenning gerelateerde encefalopathie syndromen. Toxische encefalopathie wordt gekenmerkt door verwardheid, en somnolentie en coma kunnen het gevolg zijn. Aanvallen, myoclonus, en "strijdlustige hallucinerende agitatie" tijdens bewusteloosheid kunnen voorkomen (Goetz, 1985, p. 205). [313] Abrupte ontwenning kan ook psychiatrische en neurologische verschijnselen, waaronder hallucinaties, toevallen, en manie, versnellen. Dantroleen is een ander spierverslappend middel waarvan Goetz (1985) vermeldt dat het neurologische effecten heeft. Spierzwakte, "euforie, licht in het

hoofd, duizeligheid en vermoeidheid" zijn gerapporteerd (Goetz, 1985, p. 206).

Steroïden

Corticosteroïden (b.v. dexamethason, prednison) worden gebruikt bij een spectrum van ziekten die hun immunosuppressie of ontstekingsremmende eigenschappen nodig hebben. Veel voorkomende symptomen van met steroïden behandelde patiënten zijn emotionele labiliteit, depressie, slapeloosheid, slechte concentratie, en psychose (Wolkowitz *et al.*, 1990). Belangrijke psychiatrische bijwerkingen van corticosteroïden zijn delirium, depressie en manie, vaak bij patiënten die doses van meer dan 40 mg/dag krijgen (Trzepacz *et al.*, 1993). Dementie kan ook voorkomen.

Corticosteroïden kunnen het zenuwstelsel direct en indirect beïnvloeden. Receptoren voor corticosteroïden worden gevonden in de hypothalamus, de hypofyse, de hippocampus, het septum en de amygdala. De volledige reeks interacties tussen corticosteroïden en lichaamssystemen is nog niet bekend, maar omvat invloed tussen steroïden en "genomisch verwante gebeurtenissen i.e., transcriptie," nucleotiden metabolisme, verandering van neuronale membraan ionengeleidingen, centraal koolhydraat-, eiwit-, en lipiden metabolisme (Wolkowitz *et al.*, 1990). Steroïden veranderen het metabolisme van monoamine neurotransmitters en neuropeptiden.

Toediening van steroïden kan zowel een middel tegen als

een oorzaak van dementie zijn. Dementie die het gevolg is van ontstekingsprocessen met als gevolg verhoogde intracraniele druk kan tijdelijke of blijvende remissie vertonen met steroïden toediening. Paulson (1983) somt verschillende dementerende ziekten op die positief reageren op steroïden, waaronder globale encefalopathieën, b.v. subacute scleroserende panencefalitis en de ziekte van Kreutzfeldt-Jacob. Ook van lupus erythematosus, sarcoïde meningitis, en dementie met wisselende mentale toestanden wordt gesuggereerd dat ze met steroïden verbeteren.

Steroïden kunnen ook het functioneren van het CNS verslechteren en zo dementerende ziekten eerder opwekken dan verbeteren (Varney, Alexander, & MacIndoe, 1984; Paulson, 1983). Varney et al. (1984) onderzochten zes patiënten die 60-125 mg/dag prednison kregen voor een verscheidenheid van met steroïden te behandelen ziekten. Twee van de zes patiënten hadden langdurige cognitieve gevolgen na het verdwijnen van de steroïdenpsychose. De andere vier patiënten vertoonden globale, maar omkeerbare, tekorten bij follow-up (die varieerde van 80 dagen tot 2 jaar). Alle patiënten werden getest met een neuropsychologische batterij die WAIS, delen van de Wechsler Memory Scale, verschillende van Benton's tests (bv. BVRT, Facial Recognition Test, 3D Constructional Praxis schaal, en andere tests) omvatte. De auteurs karakteriseerden de tekorten als stoornissen in "geheugenbehoud, aandacht, concentratie, mentale snelheid en efficiëntie, en beroepsprestaties" (Varney et al., 1984, p. 372). De auteurs merken op dat de patiënten niet openlijk giftig, bedwelmd of dement waren, maar eerder dat elk ge-

stoord was in verhouding tot zijn eigen vroegere en latere functioneren.

TABEL 6.2. Geselecteerde Geneesmiddelen met Neurotoxische Effecten'

Geneesmiddel	Gebruik	Effect
Acyclovir	Antiviraal middel	Trillen, verwardheid, lethargie, psychotische depressie, toevallen, agitatie, abnormaal EEG
Aminoglycosiden	Antibioticum	Schade aan de achtste hersenzenuw; ototoxische, vestibulaire toxiciteit, neuromusculaire blokkade
Chlooramfenicol Ciprofloxacin	Antibioticum Antibacterieel middel	Distale symmetrische neuropathie, optische neuropathie Desoriëntatie, rusteloosheid, hoofdpijn hallucinaties
Clioquinol	Amebicide	CNS degeneratie van optische traktaten en lange ruggenmerg ruggenmergtrajecten
Dapsone	Behandeling van lepra	Omkeerbare motorische neuropathie
Ethionamide	Behandeling van tuberculose	Symmetrische sensorische polyneuropathie, paresthesiën van de voeten
Glutethimide	Sedati velhypnotica	Zelden-distale sensorische axonopathie (omkeerbaar)
Isoniazide	Behandeling van tuberculose	Zintuiglijke paresthesiën (gevoelloze vingers en tenen); langzaam maar volledig herstel van de perifere neuropathie
Metronidazol (Flagyl)	Antibacterieel/protozoïsch	Perifere distale neuropathie
Misonidazol	Radiosensibiliserend middel	Perifere neuropathie, CNS pathologie vergelijkbaar met thiaminedeficiëntiesyndroom (Wernicke's encefalopathie)
Nitrofurantoïne	Antimicrobieel	Perifere neuropathie met paresthesiën, snelle verslechtering kan optreden met ernstig zintuiglijk verlies
Lachgas	Verdoovingsmiddel	Milde, distale, symmetrische polyneuropathie, hoge mate van misbruik kan myelopathie veroorzaken
Perhexilinemaleaat	Angina pectoris	Perifere neuropathie bij 300-400 mg per dag, 4 maanden tot 1 jaar
Pyridoxine	Vitamine B ₆	Distale sensorische neuropathie
Sulfonamide	Behandeling van urineweg infecties	Perifere neuropathie, CVA, hoofdpijn, vermoeidheid, oorsuizingen, psychose, focale CZS symptomen, bv.

"Schaumburg et al. (1983) en Goetz (1985).

' Trzepacz et al. (1993).

[314] Gedrags- en cognitieve stoornissen door toediening van corticosteroïden zijn dosis-gerelateerd, waarbij één studie verhoogde intrusiefouten (commissiefouten) in verbaal herinneren vond, en een verminderd gecorrigeerd vrij herinneren (Wolkowitz, Reus, Weingartner, Thompson, et al., 1990). Plasma prednisolonniveaus waren direct gecorreleerd met commissiefouten, wat leidt tot de hypothese dat cortico-

steroïden het vermogen van de hersenen onderdrukken om vreemde informatie uit te filteren via verminderde prikkelbaarheid van bepaalde hippocampale neuronen, en tevens de niveaus van cortisol, ACTH, (3-endorphin, norepinephrine, en somatostatine beïnvloeden, die secundair de cognitieve functie kunnen beïnvloeden (Wolkowitz e.a., 1993).

Anabole steroïden omvatten een klasse van synthetische testosteronen die beperkte, zij het legitieme behandelingstoepassingen hebben van borstkanker, aplastische anemie, angioneurotisch oedeem, en groei- of seksuele ontwikkelingsachterstand bij jonge mannen (Daigle, 1990). Het voornaamste gebruik van deze middelen is momenteel echter het verbeteren van atletische prestaties. In die hoedanigheid heeft het gebruik van steroïden epidemische proporties aangenomen, waarbij vooral beroeps- en amateursporters gevaar lopen. [315] Meer dan 80% van de bodybuilders en 50% van de profvoetballers hebben steroïden gebruikt, en bij atletiek, wielrennen en andere sporten is op grote schaal ruchtbaarheid gegeven aan steroïdenmisbruik. De verspreiding van steroïden naar de middelbare school en de lagere school is bijzonder zorgwekkend, met recente schattingen van 6-10% van de mannelijke middelbare scholieren die toegeven steroïden te gebruiken om hun atletische prestaties of hun fysieke verschijning te "verbeteren" (Katz & Pope, 1990). Individuele gevalsstudies hebben verhoogde agressiviteit, depressie, angst, en soms psychose met visuele en auditieve hallucinaties, religieuze en paranoïde ideaties opgemerkt. Ongeveer een derde van de ondervraagde personen in een studie uit 1988 gaf symptomen aan die de DSM-IIIR

criteria voor een manisch syndroom benaderden of eraan voldeden (Katz & Pope, 1990). Systematische studies van neuropsychologische effecten van anabole steroïden misbruik zijn nog niet in de literatuur verschenen.

Andere geneesmiddelen

De in **tabel 6.2** genoemde geneesmiddelen zijn niet met neuropsychologische maten onderzocht. Van hun effecten kan echter verwacht worden dat ze afwijkingen op zulke tests veroorzaken, vooral in de zintuiglijke en motorische functies.

MISBRUIKTE EN NIET-RECEPTPLICHTIGE DRUGS

Drugsmisbruik blijft een probleem van internationale omvang. In vergelijking met vroeger zijn de tegenwoordig verkrijgbare illegale drugs vaak krachtiger, verslavender en misschien schadelijker voor het zenuwstelsel. "Crack" cocaïne, "ice" methamfetamine, marihuana, en lyserginezuur-diethylamide (LSD) zijn verkrijgbaar in nieuwe of potentere varianten dan vroeger mogelijk was (Smith, Ehrlich, & Seymour, 1991). Drugsmisbruik teistert vooral adolescenten, waarbij 25% van de kinderen in de leeftijd van 12-17 jaar melding maakt van illegaal druggebruik (National Institute on Drug Abuse, 1988).

Misbruikte drugs zijn stoffen die bij de mens een hoog versterkingspotentieel hebben. Tot op zekere hoogte overlapt

deze categorie eerder beschreven neurotoxinen (b.v. toluëen, benzodiazepinen); andere misbruikte drugs zijn echter receptgeneesmiddelen met een legitiem gebruik, die echter ook lichamelijke en/of psychische verslaving teweegbrengen. Hoewel niet alle sterk versterkende drugs chronisch neurotoxisch zijn, veroorzaken ze wel allemaal acute neuropsychologische stoornissen.

Amfetaminen

Amfetaminen en verwante stimulerende middelen worden op de juiste manier voorgeschreven voor narcolepsie en voor hyperactiviteit bij kinderen. Ze zijn ook sterk versterkend en hebben dus een hoog misbruikpotentieel. Neurologische gevolgen van amfetaminemisbruik zijn o.a. arteritis, vasculitis en intracranieële bloedingen (Carlin, 1986). Evenals cocaïne werken amfetaminen vaatvernauwend op kleine slagadertakken, waardoor de gebruiker een risico loopt op beroerte en verhoogde bloeddruk. [316] Bij menselijke proefpersonen lijkt amfetamine de cerebrale doorbloeding te verminderen, waardoor Mathew en Wilson, (1991b) speculeren dat de door amfetamine veroorzaakte corticale doorbloeding subcorticale ontremming kan veroorzaken, die tot opgetogenheid of euforie leidt.

Psychiatrische gevolgen van langdurig gebruik van amfetaminen zijn o.a. paranoïde-schizofrenie-achtige psychoses. Er is heel weinig neuropsychologische literatuur over de effecten van amfetaminegebruik of -misbruik op zich. Medische complicaties met neuropsychologische invoer zijn o.a.

hypertensie, beroerte, netvliesbeschadiging, hyperpyrexie, pancreatitis, nierfalen, en neuropathie (Kroft & Cole, 1992). De psychologische effecten op lange termijn van amfetaminegebruik moeten nog in een onderzoeksstudie behandeld worden (Carlin, 1986).

Ontwikkelingsneurotoxiciteit van amfetaminen (d.w.z. methamfetamine) is een meer vaststaande bevinding. Verscheidene studies van zuigelingen die prenataal aan methamfetamine blootgesteld werden, hebben effecten opgemerkt die sterk lijken op die gevonden bij zogenaamde *cocaïnebaby's*, waaronder lusteloosheid en beven. Ook een verhoogde incidentie van intraventriculaire bloedingen en andere structuurbeschadigingen wordt gevonden (Vorhees, 1994).

Amylnitriet

Amylnitriet heeft een legitieme, hoewel weinig voorgeschreven, medische toepassing als coronaire vasodilator. De psychische effecten omvatten vasodilatatie, ontspanning van de gladde spieren, en verlaging van de bloeddruk. Het middel zou op grote schaal recreatief gebruikt worden door mannelijke homoseksuelen ter verhoging van het orgasme en ontspanning van de anale sluitspier om anale geslachts-gemeenschap mogelijk te maken. Amylnitriet verhoogt aanzienlijk de bilaterale cerebrale doorbloeding en de polsslag (Mathew, Wilson, & Tant, 1989). Er schijnen geen neuropsychologische gevalsstudies van druggebruik te bestaan, maar cerebrovasculair accident en daaruit voortvloeiende neuropsychologische tekorten zijn risico's die in overeen-

stemming zijn met de eigenschappen van het middel.

Cafeïne

Van cafeïne wordt gezegd dat het de meest gebruikte psychoactieve stof ter wereld is. Cafeïne verhoogt bij mensen het plasma catecholamines, en beïnvloedt ook de centrale noradrenaline en centrale dopamine omzet (Stoner, Skirboll, Werkman, & Hommer, 1988). Van prestatiebevorderende effecten van cafeïnehoudende dranken is verondersteld dat ze tolerantie uitlokken. Een recent, grootschalig onderzoek suggereerde echter dat de psychomotorische en cognitieve effecten van het drinken van koffie of thee groter kunnen zijn dan de tolerantie-effecten. Jarvis (1993) bekeek het verband tussen cognitieve prestaties en gewoonte-gebruik van koffie en thee bij een dwarsdoorsnede van 9003 Britse volwassenen. Na controle voor sociale, leeftijds-, gezondheids- en demografische variabelen werden significante trends voor betere prestaties als functie van een hogere koffie-inname waargenomen op keuze-reactietijd, incidenteel verbaal geheugen, en visuospatieel redeneren. Vergeleken met koffietoters waren personen die meer dan zes koppen koffie per dag dronken 6% sneller in eenvoudige reactietijd, 4% in keuzereactietijd, en 4-5% beter in geheugen en visuospatiale taken. De betere prestaties in reactietijden gingen niet ten koste van een verhoogd foutenpercentage. [317] Theedrinkers vertoonden iets zwakkere verbeteringen in cognitieve functies. De grootste verbeteringen leken zich voor te doen bij de oudste proefpersonen. De enquêteresultaten moeten als voorlopig beschouwd worden omdat informatie over

koffie- en theegebruik verkregen werd zonder de soort koffie of thee (instant, gemalen cafeïnevrij) of de sterkte te bepalen. De auteur suggereert terecht de noodzaak van een vervolgstudie waarbij gebruik gemaakt wordt van bloedspiegels van cafeïne op het moment van testen.

Cocaïne

Geschiedenis

Cocaïne is afgeleid van een alkaloïde van de cocaplant, *Erythroxylon coca*, en wordt al sinds minstens 3000 v. Chr. gebruikt voor verschillende sacramentele, medische en recreatieve doeleinden. Cocaïne zou al vóór de Inca beschaving algemeen gebruikt zijn, en de Inca's zelf geloofden dat de plant goddelijk was, en beperkten het gebruik ervan tot edelen en priesters (Mulve, 1984). Ze kunnen ook gecocainiseerd speeksel gebruikt hebben om zich voor te bereiden op trephining (Nicholi, 1984).

De psychologische en farmacologische effecten van cocaïne werden herontdekt door de medische gemeenschap in de jaren 1880. Sigmund Freud beval het middel enthousiast aan vanwege zijn verdovende en stemmingsverhogende eigenschappen. Freud schreef cocaïne voor aan verscheidene van zijn patiënten en nam ook zelfmedicatie om zijn eigen migraine en "neurasthenie" te verlichten.

Freud's ervaring met cocaïne was waarschijnlijk vergelijkbaar met die van talloze hedendaagse gebruikers: aanvaankelijk matig gebruik en enthousiaste aanbevelingen, gevolgd

door verslaving, verslechtering van affect, geheugen en aandacht. Er is tenminste indirect bewijs dat Freud's snel geschreven, cryptische en ondoorzichtige *Project voor een Wetenschappelijke Psychologie* (1895) in verband brengt met een periode van cocaïnegebruik, een jaar voordat hij in 1896 eindelijk "de cocaïnekwast terzijde legde" (Freud, in Masson, 1985, p. 201).

In het begin van de 20e eeuw werden veel met cocaïne verrijkte patentmedicijnen gemaakt, waarvan Coca-Cola het populairst was. De Pure Food and Drug Act van 1906 dwong de verwijdering van cocaïne uit Coke af en de Harrison Narcotic Act maakte cocaïne illegaal in 1914 (Mulve, 1984).

Er zijn nog verschillende legitieme medische toepassingen van cocaïne, vooral als verdovingsmiddel bij neusoperaties (Nicholi, 1984).

Alle beschikbare gegevens wijzen erop dat het cocaïnegebruik in de Verenigde Staten epidemische proporties heeft bereikt, met schattingen van 33 miljoen personen die cocaïne hebben gebruikt, tegen ongeveer 9 miljoen in 1972 (Nicholi, 1984). Een toename met 10 miljoen gebruikers alleen al in dit decennium doet vermoeden dat het een belangrijk nationaal gezondheidsprobleem is geworden (Mulve, 1984). Er is een toename van meer dan 200% van cocaïne-gerelateerde sterfgevallen en bezoeken aan de spoedeisende hulp, en een toename van 500% van opnames in door de federale overheid gefinancierde cocaïne behandelingsprogramma's

van 1976 tot 1981 (Washton & Tatarsky, 1984). Cocaïnegebruik omspannt nu alle demografische groepen: 9% van alle beroepsbeoefenaars heeft cocaïne geprobeerd (Siegel, 1982). Met de productie van "crack" cocaïne, en een verlaging van de prijs per dosis, is er ook een brede adoptie van cocaïne door de rest van de samenleving, met schattingen van ongeveer 14% van de bevolking van de V.S. die tenminste eenmaal cocaïne geprobeerd heeft (Washton & Tatarsky, 1984, p 247; [318] Kain, Kain, & Scarpelli, 1992). In ziekenhuizen in binnensteden heeft 18-20% van de zwangere vrouwen urinemetaboliëten die op cocaïnegebruik wijzen (Kain *et al.*, 1992). Zelfs middelbare scholieren hebben cocaïne ontdekt; een recente studie schatte dat een op de zes middelbare scholieren cocaïne had geprobeerd, en dat bijna 5% deze drug in de maand voorafgaand aan de enquête had gebruikt (O'Malley, Johnston, & Bachman, 1985, geciteerd in Melamed & Bleiberg, 1986).

Aanvankelijk dacht men dat cocaïne tamelijk goedaardig en niet-verslavend was, maar men is steeds meer gaan inzien dat het verslavend kan werken en giftig is. Ratten die zichzelf cocaïne-injecties mochten toedienen, en die als gevolg daarvan ernstige tonisch-clonische aanvallen ontwikkelden, zouden de cocaïne toediening opnieuw beginnen "zodra de stuip trekkingen afnamen" (Bozarth & Wise, 1985, p. 83). In dezelfde studie werden ratten op een 30 dagen durend protocol van ofwel cocaïne ofwel heroïne zelftoediening gezet. De groepssterfte van de cocaïne-injecterende ratten was 90%, tegen 36% voor de heroïne-groep (Bozarth & Wise, 1985). Cocaïne werkt versterkend, ongeacht de toedienings-

weg.

Cocaïne kan worden geïnhaleerd (gesnoven), gerookt, of geïnjecteerd. Het middel is algemeen verkrijgbaar in verschillende vormen: als cocaïnehydrochloride zout met verschillende zuiverheidsgraden, of door het zout te mengen met een alkali (b.v. zuiveringszout) om een vetoplosbare alkaloïde te verkrijgen die veel krachtiger is (vrije base of crack). Kain et al. (1992) schatten dat 40% van de cocaïneverslaafden het middel intranasaal gebruiken, 30% zijn free base rokers, 20% injecteren het middel, en 10% gebruiken een of andere combinatie van de bovenstaande middelen.

De gerookte vorm van cocaïne bereikt de hersenen sneller dan andere preparaten, met productie van tachycardie en "intense euforie" binnen 5-10 min (Kain *et al.*, 1992). Het wordt ook in verband gebracht met een verhoogd risico op epileptische aanvallen en beroerte (Smith *et al.*, 1991). Omdat het lipofiel is, passeert cocaïne gemakkelijk de bloed-hersenbarrière en veroorzaakt hersenconcentraties van ongeveer vier maal de piekplasmaconcentratie (Kain *et al.*, 1992).

De lage tot gemiddelde dosis van conventioneel geïnhaleerde cocaïnekristallen bedraagt ongeveer 25-150 mg. De toxiciteit hangt af van de toedieningsweg. Gerapporteerde toxische reacties op plaatselijke verdoving met cocaïne in de plastische chirurgie zijn ongewoon, en een voorzichtige schatting van de maximale veilige dosis is van 100 tot 300 mg (Jones, 1984). De fatale dosis is ongeveer 1 g.

Neurochemische effecten

Cocaïne is in lipiden oplosbaar en kan door de bloed-hersenbarrière dringen. Het wordt normaal door plasma- en levercholinesterasen snel afgebroken tot wateroplosbare metabolieten, maar de afbraak wordt vertraagd bij personen met minder actieve bloedcholinesterasen, zoals baby's, zwangere vrouwen, oudere mannen, en personen met leverziekten (Dial, 1992). Cocaïne heeft effecten op alle belangrijke neurotransmittersystemen. Stimulatie van dopamine in de hersenen is blijkaar verantwoordelijk voor de korte, maar zeer lonende effecten van cocaïne toediening; wanneer dieren behandeld werden met een middel dat vernietiging of blokkering van dopamineneuronen veroorzaakt (b.v. 6-hydroxydopamine, pimozide), deden ze niet langer zelf cocaïne toedienen (de Wit & Wise, 1977). [319] Cocaïne stimuleert de aanmaak van dopamine, maar blokkeert de heropname. In dit geval legt een uitblijvende recyclage een extra beslag op de dopamineproductie, die er spoedig niet in slaagt voldoende vervangende voorraden te produceren. Beperkte voorraden dopamine veroorzaken dopamine receptor overgevoeligheid en verhoogde receptor binding (Daigle, Clark, & Landry, 1988). De stimulerende effecten van cocaïne omvatten ook het PNS. Effecten op dit laatste zijn onder meer vasoconstrictie, verwijding van de pupil, sinustachycardie, en ventriculaire aritmieën (Goetz, 1985).

Cocaïne schijnt zijn krachtige versterkende eigenschappen uit te oefenen door de heropname van dopamine te blokkeren, waardoor de beschikbaarheid van dopamine op receptorplaatsen toeneemt en een verhoogde neurotransmissie

ontstaat. Verder moet, omdat heropname en hergebruik van dopamine niet kan plaatsvinden, de dopamineproductie opgevoerd worden. Dit suggereert dat depressieve uitputtings-toestanden na voortgezette cocaïne toediening het gevolg zijn van uitputting van dopamine productie plaatsen (Dackis & Gold, 1985). Verdere steun voor de werking van cocaïne op het dopaminerge systeem wordt geboden door dierlijke en menselijke studies die een vermindering van de versterkingsmogelijkheden van cocaïne en amfetamine aantonen wanneer dopamine-antagonisten worden toegediend (Wise, 1984).

Uitputtingstoestanden van schildklier-ashormonen kunnen ook gedeeltelijk de psychologische symptomen van door cocaïne veroorzaakte depressie verklaren, waardoor een toestand van door drugs veroorzaakte hypothyreoïdie ontstaat (Dackis & Gold, 1985). Cocaïne beïnvloedt ook andere neurotransmittersystemen. Cocaïne blokkeert de norepinefrine heropname, vergemakkelijkt de centrale en perifere norepinefrine afgifte, en activeert remmende presynaptische norepinefrine neuron autoreceptoren (Gold, Washton, & Dackis, 1985). Ook de afgifte en heropname van serotonine kunnen geblokkeerd worden (Taylor & Ho, 1977, 1978).

Neurofysiologische effecten

Hoewel het plaatselijk verdovend gebruik van cocaïne bij moderne plastische chirurgische ingrepen als betrekkelijk veilig wordt beschreven, heeft cocaïnemisbruik verscheidene vaak gemelde en krachtige neurotoxische effecten. Ten eerste is cocaïne een krachtige CNS stimulant die massale

adrenerge ontlading mobiliseert en de neurofysiologische reactie van een "vecht of vlucht" reactie stimuleert. EEG en ECG vertonen algemene desynchronisatie na cocaïne toediening (Gold & Verebey, 1984). Acute blootstelling aan cocaïne bij chronische druggebruikers wordt in verband gebracht met verhoogd EEG alfa in frontale en temporale structuren en verhoogd bèta in frontale en centrale regio. Heming, Glover, Koepl, en collega's (1994) suggereren dat zo'n patroon kan wijzen op verminderde corticale neurale activiteit, want het EEG effect is vergelijkbaar met dat verkregen met barbituraten en benzodiazepinen. Cocaïnegebruik wordt in verband gebracht met CV As, cerebritis, en hyperpyrexie.

Ten tweede zijn toevallen, mogelijk van het tonisch-clonische type (Cohen, 1984), gemeld door ongeveer een kwart van de vrije base en intraveneuze cocaïnegebruikers die geïnterviewd werden op een cocaïne hotline (Washton & Gold, 1984) en zijn gedocumenteerd in neurologische onderzoeksrapporten (zie Pascual-Leone, Dhuna, & Anderson, 1991a, voor een overzicht). Aanvallen door herhaalde toediening van cocaïne kunnen te maken hebben met het verschijnsel van "kindling", een naar buiten gerichte verspreiding van elektrische activiteit vanuit het limbisch systeem als gevolg van herhaalde stimulatie (Melamed & Bleiberg, 1986). [320] Experimentele kindling paradigma's bij dieren hebben geleid tot een verlaagde aanvalsdrempel. Twee andere acute neurotoxische effecten van cocaïne zijn vasospasmen en daaropvolgende cerebrovasculaire schade (Altura, Altura, & Gebrewold, 1985), en meervoudige focale tics bij voorheen

asymptomatische personen (Pascual-Leone *et al.*, 1991a). Vaatvernauwing en voorbijgaande bloeddrukverhogingen kunnen bij menselijke cocaïnegebruikers weefselischemie en -bloedingen of een cerebrovasculair accident induceren (Volkow, Mullani, Gould, Adler, & Krajewski, 1988). Aanhoudende handtrillingen in rust na 12 weken onthouding kunnen wijzen op subklinische extrapyramidale disfunctie die lijkt op, maar milder van karakter is dan bij patiënten met de ziekte van Parkinson (Bauer, 1993); nog een bewijs voor dopamine depletie in deze populatie die de vroege ontwikkeling van het volledige parkinson syndroom kan voorspellen. De ernst van de cerebrale atrofie op CT correleert met de duur van chronisch misbruik (Pascual-Leone *et al.*, 1991b).

Acute effecten van cocaïne toediening bij acht ervaren IV gebruikers werden grafisch aangetoond in een recente PET scan studie (London *et al.*, 1990). Elk proefpersoon kreeg twee PET scans, vergezeld van ofwel 40 mg cocaïnehydrochloride ofwel een placebo met zoutoplossing in een dubbelblind cross-over ontwerp. De tracer was fluor-18 deoxyglucose (FDG). Cocaïne toediening verlaagde het glucose gebruik aanzienlijk met 14% over de hele hersenen, maar tot 26% in hogere corticale gebieden. Ook de Caudatekern, het putamen, de amygdaloïde kern, de hippocampus en de parahippocampale gyrus vertoonden een sterk verminderde cerebrale glucosemetabolisme. Alleen de pons en het cerebellum vertoonden geen metabole verminderingen. De auteurs suggereerden dat dopaminerge werking een verklaring kan zijn voor het verminderde glucosemetabolisme. Eufori-

serende effecten van cocaïne, en verlagingen van het glucose metabolisme kunnen met elkaar in verband staan, want soortgelijke verlagingen zijn ook gevonden bij andere euforiserende middelen. waaronder benzodiazepinen, barbituraten, en amfetamine.

Chronische effecten

Chronische CNS effecten van cocaïne misbruik zijn eveneens aangetoond met elektrofysiologische en beeldvormende technieken. EEG bij cocaïnemisbruikers vertoonden duidelijk verminderde alfa kracht in frontale en temporale gebieden, samen met duidelijk verhoogde gemiddelde relatieve kracht in delta, theta, en bèta (Pascual-Leone *et al.*, 1991a). Longitudinale EEG's uitgevoerd op vijf patiënten toonden geleidelijk toenemende theta kracht over de temporale gebieden (Pascual-Leone *et al.*, 1991a).

Beeldvormingsstudies hebben ook afwijkingen gevalideerd die met chronisch cocaïnemisbruik geassocieerd worden. Pascual-Leone en collega's (1991b) vonden CT-bewijs van cerebrale atrofie bij chronische cocaïnegebruikers. Volkow *et al.* (1988) maten de cerebrale doorbloeding met PET scan en zuurstofgelabeld water. De proefpersonen waren 20 jong volwassen gemengde IV of vrije base cocaïne gebruikers. De scans werden uitgevoerd binnen 72 uur na de ziekenhuisopname en 10 dagen na de eerste scan. Zeven van vierentwintig normale controles hadden één gebied met abnormale CBF, terwijl veertien van de cocaïnegebruikers vóór de ontgiftiging abnormaal waren. [321] Negen van twaalf cocaïnegebruikers die na 10 dagen opnieuw beoordeeld werden,

vertoonden nog steeds ten minste één gebied van abnormale CBF. Verschillen tussen normalen en cocaïnegebruikers waren het duidelijkst in de linker frontale en pariëtale cortex en de occipitale kwab, waarbij cocaïnegebruikers een beduidend lagere CBF in die gebieden vertoonden (Volkow *et al*, 1988). De mentale toestand vertoonde concentratietekorten en een neuropsychologische screening (waarbij aandacht of executieve functies niet beoordeeld werden) was grotendeels normaal, behalve licht verminderde schaalscores op W AIS Rekenen en Digit Span. Mogelijke verklaringen zijn door cocaïne veroorzaakte occlusies van kleine bloedvaten, neurotransmitterveranderingen, hemorragische reacties, allergische vasculopathie, of microembolieën van cocaïnevervalsers.

Baxter et al. (1988) scanden cocaïnegebruikers op glucosegebruik met FDG, een tracer waarvan het transport evenredig is met glucose. Hoewel deze auteurs, in tegenstelling tot Volkow e.a., geen hypometabolisme vonden in frontale kwabgebieden, verzwakken zeer kleine aantallen proefpersonen deze bevinding. Voorlopige PET studie van catecholaminesystemen suggereert schade aan presynaptische dopamine neuronen, vergelijkbaar met de ziekte van Parkinson.

Recente studies die de levensduur van door cocaïne veroorzaakte neuropsychologische stoornissen onderzoeken, hebben verontrustende bevindingen opgeleverd. Zo vonden Berry, van Gorp, Herzberg, en collega's (1993) dat door cocaïne veroorzaakte neuropsychologische stoornissen in geheugen, visuospatiele vermogens, en concentratie minstens

twee weken aanhouden bij abstinente gehospitaliseerde cocaïnegebruikers.

Tenslotte onderzochten Strickland e.a. (1993) acht vrije base cocaïnegebruikers met SPECT en MRI en neuropsychologische maten na een verblijf van 6 maanden in een drugsvrije gesloten behandelingsinrichting. De proefpersonen waren jong (gemiddelde leeftijd 32 jaar) maar hadden gedurende 3-6 jaar dagelijks 2-6 g cocaïne gebruikt en werden geclassificeerd als matige tot zware cocaïnemisbruikers. De proefpersonen werden vergeleken met leeftijdsgepaste controles. SPECT gegevens toonden aan dat alle cocaïnegebruikende proefpersonen "regio's van aanzienlijke cerebrale hypoperfusie in de frontale, periventriculaire en/of temporaal-pariëtale gebieden" hadden, die samenhangen met "opvallende" neuropsychologische tekorten (p. 419). Stoornissen in aandacht, concentratie, en nieuw leren werden gezien bij zeven van de acht patiënten, terwijl geheugenstoornissen werden gezien bij vijf van de zeven. MRI gegevens werden bij alle proefpersonen als onopmerkelijk beschouwd, zonder aanwijsbare aanwijzingen voor een beroerte of focale hersenatrofie. Eén proefpersoon vertoonde vergrote ventrikels en diffuse atrofie, en twee anderen vertoonden een enkele kleine witte stof laesie. Als etiologie werd volgens Strickland (persoonlijke mededeling) gesuggereerd dat gebruikers van vrije base cocaïne micro-infarcten of andere vasculaire of neurochemische schade oplopen die zich blijkbaar niet herstelt tijdens 6 maanden onthouding.

De schade die deze studies aantoonden is in overeenstem-

ming met recente onderzoeken die wijzen op een verhoogd risico op door cocaïne veroorzaakte beroerte. Toen opeenvolgende opnamen van 214 jong volwassen patiënten die opgenomen waren voor een ischemische of hemorragische beroerte vergeleken werden met een controle populatie met niet-verwante ziekte, bleek 34% van de beroerte patiënten drugsgebruikers te zijn, terwijl dat bij slechts 8% van de controles het geval was (Kaku & Lowenstein, 1990). Bij patiënten jonger dan 35 jaar was drugsmisbruik de meest vastgestelde etiologie, die bij 47% van de beroertepatiënten voorkwam. Cocaïne was de drug die het vaakst geïmpliceerd werd (Kaku & Lowenstein, 1990). [322] Recente neuro-imaging studies van chronische cocaïnegebruikers zijn bijzonder verontrustend omdat ze de suggestie wekken van langdurige hersenbeschadiging tijdens gedwongen onthouding. Gedragmatige, cognitieve en emotionele correlaten van deze subtiele hersenbeschadigingen kunnen worden aangezien voor functionele problemen of slechte motivatie in rehabilitatie-instellingen waar neuropsychologische en neuro-imaging studies gewoonlijk niet worden uitgevoerd. De resultaten suggereren ook voorzichtigheid bij het terugplaatsen van chronische cocaïnegebruikers in werk dat volgehouden aandacht en/of geheugen vereist (b.v. luchtverkeersleider).

Prenatale effecten

Cocaïne passeert de placenta en veroorzaakt stimulatie van het CNS, perifere vasoconstrictie, tachycardie, en verhoogde bloeddruk (Schneider & Chasnoff, 1992). Een groot deel van de ontwikkelingsstoornissen wordt verklaard door de

vasoconstrictieve effecten van cocaïne, omdat vaten zoals de midden cerebrale slagader een vroege spierontwikkeling doormaken en dus bijzonder kwetsbaar zijn voor door drugs veroorzaakte samentrekking en daaropvolgende ischemie. Maternale cocaïne tijdens de zwangerschap wordt in verband gebracht met verhoogde percentages spontane abortus, in utero herseninfarct, hypoperfusie, hypoxie, en intracraniële bloeding (Schneider & Chasnoff, 1992; Kain et al., 1992). Neurale buis-, hart-, gastro-intestinale- en urogenitale defecten kunnen ook voorkomen. Door cocaïne veroorzaakte hyperthermie kan ook hersenbloedingen veroorzaken. Tijdens de hele zwangerschap gebruikt, beïnvloedt cocaïne de foetale groeiparameters aanzienlijk, met bijzondere gevolgen voor het geboortegewicht en de hoofdomtrek (Coles, Platzman, Smith, James, & Falek, 1992). Zuigelingen die het niet overleefden vertonen een verscheidenheid aan histologische afwijkingen, vooral in prefrontale en temporale gebieden.

Prenatale neurotoxiciteit kan afhangen van zowel de ernst van het misbruik als van factoren die extrinsiek zijn aan cocaïnemisbruik (prenatale zorg, polydrugsmisbruik). Er is gemengd bewijs voor effecten van cocaïne op de Brazelton Neonatale Gedragsbeoordelingsschaal, waarbij sommige auteurs aanzienlijke verslechtingen vinden (Chasnoff, Burns, Burns, & Schnoll, 1986; Chasnoff, Griffith, MacGregor, Dirkes, & Burns, 1989; Schneider, Griffith, & Chasnoff, 1989) en anderen die dat niet vinden (Coles *et al.*, 1992; Eisen et al., in druk; Neuspiel, Hamel, Hochberg, Greene, & Campbell, 1991; Richardson & Day, 1991). Vier maanden

oude zuigelingen die in de baarmoeder blootgesteld werden aan cocaïne- en polydrugsmisbruik presteren beduidend slechter dan controles in spiertonus, primitieve reflexen, en volitionele beweging (Schneider & Chasnoff, 1992).

Postnataal gedrag bij baby's geboren uit cocaïneverslaafde moeders omvat beven, slaapstoornissen, hypotonie, hooggestemd huilen, prikkelbaarheid, hyperreflexie, slechte voeding, verhoogde spierspanning, motorische stoornissen, toevallen, apathie, en een verminderd oriëntatievermogen. Sommige klinische verschijnselen verminderen of verdwijnen met vermindering en eliminatie van de cocaïnemetabooliet uit het lichaam (Kain et al., 1992). Zuigelingen zijn na 1 maand iets verbeterd, maar 42% van de kinderen in een studie die in de baarmoeder aan cocaïne blootgesteld waren, hadden een vertraagde fijne motoriek, 32% had problemen met de grove motoriek, en 24% had neuromusculaire afwijkingen (Belcher & Wallace, 1991).

Psychologische effecten

[323] Het profiel van het ontstaan van psychologische symptomen varieert met de soort toediening; inhalatie of injectie van cocaïne geeft bijna onmiddellijk stemmingsveranderingen. Orale cocaïne heeft 10 tot 20 min nodig om zijn effecten volledig tot uiting te brengen.

Klinische waarnemingen bij voortgezet gebruik van cocaïne suggereren een systematische symptoom progressie. De eerste acute reacties van lage tot gemiddelde doses (25-150 mg) omvatten euforie, een verhoogd gevoel van alertheid,

mentale scherpte, en energie. Anorexia en verminderde behoefte aan slaap komen vaak voor. Opgewekte stemming gaat langzaam over in irritatie, rusteloosheid, depressie, en psychomotorische retardatie. Deze zijn omkeerbaar bij voortgezette toediening van cocaïne, waardoor een cyclus van positieve en negatieve bekrachtiging ontstaat die een krachtige verslaving wordt (Gold & Verebey, 1984).

Ernstiger psychologische symptomen treden op bij toenemend gebruik, waaronder paniekaanvallen bij de helft van de gebruikers die zich bij een cocaïne hotline meldden (Washton & Gold, 1984). Paranoïde ideatie, depressie, prikkelbaarheid, angst en verlies van motivatie worden door meer dan de helft van de andere proefpersonen gemeld, en geheugenproblemen worden door een derde van alle onderzochten beschreven (Washton & Tatarsky, 1984).

Cocaïnepsychose treedt op bij giftig cocaïnegebruik, en wordt gekenmerkt door waanbeelden van vervolging en auditieve, visuele of olfactorische hallucinaties. Parasitose en formicatie, het gevoel dat er slangen of insecten onder de huid kruipen, komen veel voor, en van verslaafden is bekend dat ze naalden in hun huid steken, op zoek naar "cocaïne beestjes" (Nicholi, 1984). Overeenkomsten tussen de toxische psychose die door cocaïne wordt veroorzaakt en die als gevolg van amfetaminegebruik zouden "veel opvallender zijn dan hun verschillen" (Fischman, 1984, p.86).

Ontwenningverschijnselen

Verschillende soorten depressieve stoornissen komen vaak voor en duren lang bij cocaïne-ontwenning. Een "onthoudingssyndroom" is gepostuleerd door Gawin en Kleber (1986), die een aanvankelijke depressieve "crash" opmerkten met lusteloosheid, extreme dysforie, suïcidale ideaties, intens verlangen naar cocaïne, paranoia en hypersomnie, die duurde van 1 tot 40 h na beëindiging van de cocaïne toediening. Deze symptomen werden gevolgd door een subfase van hypersomnolentie, intermitterend ontwaken, en hyperfagie, die 8-50 h duurde.

Fase twee, de ontwenning, bestond uit 15 dagen van genormaliseerde affectieve respons, die overging in angst, toegenomen hunkering, en anhedonie. Deze symptomen duurden nog eens 110 weken tot het hunkeren ophield. Als de proefpersonen abstinente bleven, keerde het basale emotionele functioneren terug in deze derde fase, die gekenmerkt wordt door meer beperkte cyclische hunkeringen, mogelijk uitgelokt door omgevingscues. Deze hunkeringen kunnen voor onbepaalde tijd zijn (Gawin & Kleber, 1986). Lithium en antidepressiva kunnen het vermogen tot onthouding vergroten.

Interacties met alcohol

[324] De diagnose van cocaïne misbruik bij personen met een familiegeschiedenis van alcoholisme komt blijkbaar vaak voor; ongeveer 70-90% van de intramurale patiënten die behandeld worden voor cocaïne en 50% van degenen die poliklinisch behandeld worden voor cocaïne afhankelijkheid

zijn tegelijk afhankelijk van alcohol (Higgins et al., 1992). Het kan zijn dat genetische kwetsbaarheid en/of "priming" van alcohol de voorliefde voor cocaïnemisbruik vergroten (Dial, 1992). Zowel alcohol als cocaïne werken in op dopaminerge neuronale activiteit, terwijl cocaïne in combinatie met alcohol catecholamines kan uitputten en de omzet van acetylcholine kan verhogen (Cocores, Miller, Pottash, & Gold, 1988). Gebruik van cocaïne in combinatie met alcohol verzwakt de effecten van een van beide stoffen alleen (Higgins et al, 1992). Dit suggereert dat cocaïnegebruikers alcohol gedeeltelijk gebruiken om ongewenste bijwerkingen van langdurig cocaïnegebruik te verminderen.

Neuropsychologische effecten

Neuropsychologisch onderzoek is achtergebleven bij neuroimaging onderzoek. Aanvankelijke gegevens over specifieke neuropsychologische bijkomstigheden van cocaïnegebruik werden vergaard uit subjectieve symptoomvragenlijsten zonder begeleidende neuropsychologische validatie. Zo suggereerde een enquête onder cocaïnegebruikers dat 57% geheugenproblemen ondervindt (Wash ton & Gold, 1984). Press (1983) onderzocht de neuropsychologische effecten van ofwel cocaïne- ofwel opiaatgebruik op de LuriaNebraska Batterij. Zestien proefpersonen hadden ofwel een 2-jarige geschiedenis van regelmatig zwaar cocaïnegebruik ofwel een 3-jarige geschiedenis van halfjaarlijkse eetbuien. Alle cocaïnegebruikers waren voor de test minstens 2 maanden abstinente geweest. Deze groep werd vergeleken met 16 opiaatgebruikers met een 5-jarige geschiedenis, 5 maanden abstinente gebruikersprofiel. Een gelijk aantal gematchte niet-

drugsgebruikende proefpersonen vormde de controlegroep. Polydrugsgebruikers en zware alcoholgebruikers werden van de studie uitgesloten.

De resultaten op de Luria-Nebraska benaderden maar bereikten geen significantie ($p=0.068$), waarbij de opiaatgebruikers slechter presteerden dan de cocaïnegebruikers. In post hoc vergelijkingen bleken de controles beter te presteren dan beide drugsgroepen op de Ritme en Expressieve Spraak Schalen. Druggebruikers vertoonden ook een tendens om meer schalen op de LNNB in het gestoorde bereik te hebben. Factoranalytische studies suggereerden verder dat het verbale geheugen beduidend meer gestoord was bij zowel heroïne- als cocaïnegebruikers. Bij het doornemen van de gegevens van verschillende proefpersonen suggereert de auteur dat hooggedoseerde chronische gebruikers van vrije base cocaïne wellicht meer kans hebben dan snuivers om "ernstige gegeneraliseerde tekorten in het geheugen" te vertonen (Press, 1983, p. 119).

Melamed en Bleiberg (1986) bestudeerden gebruikers van vrij basische cocaïne nadat psychiatrisch verplegend personeel in een drugsziekenhuis een anekdotische indruk had opgemerkt dat gebruikers van vrij basische cocaïne veel meer kans leken te hebben dan andere patiënten om zich te verwonden bij deelname aan honkbalspelletjes voor patiënten (Melamed, 1986, persoonlijke mededeling). De auteurs onderzochten vervolgens een groep van deze jong-volwassen proefpersonen die een gemiddeld gebruik van 32,5 maanden vrije base cocaïne rapporteerden. Voor de eerste

beoordeling werden de proefpersonen getest 48-72 h na hun laatste gemelde gebruik van vrije base cocaïne. [325] De opzet van het experiment omvatte het gebruik van meervoudige t-toetsen; de toets van Bonferroni corrigeerde echter voor meervoudige vergelijkingen.

De resultaten van het onderzoek, hoewel enigszins inconsistent, suggereerden een verminderd neuropsychologisch functioneren. Zowel spoor A als B lagen binnen het bereik van de beperkingen, waarbij spoor B een "ernstige" beperking vertoonde op de normen van Reitan en Wolfson (1985). Op de Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) vertoonden de free base gebruikers alleen stoornissen op de gemakkelijkere 2.4- en 2-s sporen, maar niet op de kortere, moeilijkere 1.6- en 1.2-s sporen. Dit laatste resultaat is moeilijk te begrijpen als een functie van neuropsychologische stoornis, hoewel Melamed (persoonlijke communicatie) de hypothese stelt dat de gemakkelijkere subtest PAS AT een gevoeliger maat kan zijn dan de moeilijkere versie. Anders kunnen motiverende of functionele factoren, eerder dan de hypothese van de neuropsychologische factoren, een betere verklaring bieden voor de gegevens van de auteurs. Een tweede beoordeling, uitgevoerd na 10 dagen onthouding, toonde een aanzienlijke verbetering in de Trails testen en in de PASAT 2.4 en 2.0 condities. De Trails Band PASAT 2.4-s proef bleef echter uitgevoerd worden op een significant niveau van verzwakking ten opzichte van normatieve gegevens. De bevindingen komen overeen met wat verwacht zou kunnen worden bij patiënten met symptomen die door Gawin en Kleber (1986) werden opgemerkt na ontwenning van

cocaïne.

De studie van Melamed en Bleiberg (1986) is niet zonder methodologische problemen, waaronder het gebruik van gepubliceerde normen in plaats van een gematchte controle-groep. Het is onduidelijk of de neuropsychologische normen van Reitan en Wolfson (1985) een geschikte controle zijn voor de prestaties van Melamed en Bleiberg's overwegend uit de hogere middenklasse en middenklasse afkomstige proefpersonen.

Nieuwere studies blijven milde neuropsychologische stoornissen vinden die verband houden met cocaïne misbruik. O'Malley e.a. (1988, geciteerd in O'Malley & Gawin, 1990) vergeleken 20 op leeftijd en opleiding afgestemde controles met chronisch misbruikers. Cocaïne misbruikers scoorden significant lager op WAIS-R rekenen, symbool-cijfer modaliteiten, verhaalgeheugen, Halstead Categorie Test, en de stoornis index voor hun neuropsychologische screeningsbatterij. De tekorten waren mild, overschreden niet de normatieve cutoffs voor de klinische diagnose van stoornissen, en zouden waarschijnlijk verdwenen zijn met Bonferroni meer-voudige vergelijkingscorrectie. Cocaïnegebruikers blijken ook tragere reactietijden te vertonen dan controles, en een vergelijkbare responsnauwkeurigheid op visuele en auditieve stimulus-discriminatietaken, die gedurende een periode van 3 maanden aanhield (Roberts & Bauer, 1993). Dergelijke resultaten komen overeen met die van Strickland et al. (1993) en suggereren langer aanhoudende veranderingen in de hersenfunctie bij cocaïnemisbruik dan tot nu toe werd ge-

dacht.

Bewijzen van blijvende verbale geheugenstoornissen en aandachtsstoornissen zijn ontdekt bij cocaïnegebruikers die ook polydrugsgebruikers waren (Ardila, Rosselli, & Strumwasser, 1991). Met een gemiddelde van 16,6 maanden cocaïnemisbruik waren de proefpersonen gestoord ten opzichte van gematchte controles op de Wechsler Memory Scale MQ, Logical Memory, en Associatief Leren tests. De proefpersonen waren gemiddeld 27 dagen abstinente geweest. Mittenberg en Motta (1993) onderzochten 16 cocaïne misbruikers in een soortgelijke studie, maar met strengere uitsluitingscriteria dan Ardila et al. (1990). [326] Proefpersonen die opgenomen waren in een particuliere kliniek voor middelennisbruik waren gemiddeld 20 dagen abstinente geweest, en werden gescreend om personen met een voorgeschiedenis van alcohol- of ander middelennisbruik uit te sluiten. Controles werden gerekruteerd uit het ziekenhuispersoneel en gematcht op leeftijd, ras, geslacht en IQ. Op de California Verbal Learning Test (CVLT) leerden cocaïnegebruikende proefpersonen minder woorden over vijf lijstherhalingen, en herinnerden zich minder woorden nadat een afleidende lijst was tussengevoegd. Ze produceerden ook minder woorden bij onmiddellijke en vertraagde cued recall, na vertraagde recall, en tijdens een herkenningstoets. Cocaïnegebruikers leerden aanzienlijk langzamer woorden dan de controlegroep. Significante negatieve correlaties werden gevonden tussen geld uitgegeven aan cocaïne en IQ en uitgesteld herinneren, maar niet op leeftijd of opleiding.

De huidige stand van de neuropsychologische literatuur bij cocaïnemisbruik maakt differentiële diagnoses van hersenafwijkingen niet mogelijk. Bevindingen zoals die van Melamed en Bleiberg (1986) of O'Malley, Gawin, Heaton, en Kleber (1988), en ook de resultaten van Strickland e.a. (1993) zouden in overeenstemming kunnen zijn met ofwel neurotransmitter uitputting, een diffuus microinfarct proces, of een ander vasculair of metabool mechanisme. Gezien de zichtbare effecten van neurotransmitter depletie en/of microinfarct beschadiging door cocaïne misbruik, lijkt het relatieve gebrek aan neuropsychologische validatie erop te wijzen dat het meeste onderzoek methodologieën heeft gebruikt die relatief ongevoelig zijn voor subtiele, diffuse tekorten (zie Hartman, 1991). Bovendien suggereren recente resultaten dat "crack" cocaïnemisbruikers een neuropsychologisch aparte klasse kunnen vormen met gemakkelijker aanwijsbare stoornissen in hersenstructuur en -functie (zie Strickland e.a., 1993).

Designer drugs

De voorgestelde Analogue Enforcement Act definieert designerdrugs als stoffen die in structuur of werking sterk lijken op stoffen die al door de Controlled Substances Act gereguleerd zijn (Ziporyn, 1986). In de praktijk zijn designer drugs meestal verdovende middelen die in clandestiene laboratoria gesynthetiseerd zijn om bestaande drugs van misbruik na te bootsen of "te verbeteren". De toxiciteit en potentie worden vaak sterk verhoogd. Zo is voor 3-methyl fentanyl, een synthetische analoog van heroïne, slechts 2 µg per

dosis nodig; een hoeveelheid op de kop van een speld geplaatst is voldoende om 50 mensen te doden (Ziporyn, 1986).

De synthese van deze verbindingen is lucratief geweest en aanvankelijk ook legaal, want de Food and Drug Administration kan synthetische drugs momenteel niet verbieden voordat ze gemaakt zijn. Het bewustzijnsverhogende middel MDMA (3,4- methyleendioxymethamfetamine) behoort tot deze klasse, evenals de fentanyls, een groep middelen die veel in de anesthesiologie gebruikt worden. Beide zijn nu gecontroleerde stoffen; de eerste werd onlangs verboden vanwege de gelijkenis met een andere verbinding waarvan is aangetoond dat ze bij dieren hersenbeschadiging veroorzaakt.

Misschien wel de meest opvallende waarneming van neurotoxiciteit als gevolg van het gebruik van designer drugs was het recent verschijnen van een ernstig Parkinson syndroom bij gebruikers van het synthetische heroïne vervangmiddel MPPP (methyl-4-fenyl-4-propionoxy-piperidine). Bij distillatie bij de verkeerde temperatuur of pH ontstaat ook een andere verbinding, "MPTP" (1-methyl-4-fenyl-1,2,4,5-tetrahydropyridine) (Campagna, 1986). [327] MPTP vernietigt selectief dopamine-producerende neuronen in de substantia nigra. De ongelukkige slachtoffers van dit middel, van wie de meesten jonger waren dan 35 jaar, ontwikkelden symptomen die kenmerkend zijn voor de ziekte van Parkinson in een gevorderd stadium, waaronder stijfheid, een gebukte houding en moeite met spreken. Pardonisch kunnen de

onomkeerbare gevolgen die deze drugmisbruikers werden aangedaan, waardevol blijken voor onderzoekers die op zoek zijn naar oorzaken van de ziekte van Parkinson. Omdat dit de eerste keer is dat Parkinson op een exogeen gif is terug te voeren, onderzoeken onderzoekers nu gevallen van Parkinson die zich voordeden waar bepaalde onkruidverdelgers die qua samenstelling op MPTP lijken (b.v. paraquat) in de watervoorziening terecht zijn gekomen (A bad drug's benefit, 1985).

De designer drug, 3,4-methyleendioxymethamfetamine (MDMA; ook bekend als "Adam," "X," of "Ecstasy") is een synthetische amfetamine waarvan bekend is dat ze stuip-trekkingen, psychose, hersenbloeding, subarachnoïdale bloeding en cerebrale sinustrombose veroorzaakt (Rothwell & Grant, 1993). Dierstudies tonen aan dat MDMA de serotonine neuronen in de hersenen beschadigt en primatenstudies suggereren dat typische menselijke doses MDMA neurotoxisch zijn (McCann & Ricaurte, 1993). Neurotoxiciteitsstudies van MDMA en zijn analoog, MDE, tonen serotonine depletie en axonale schade. MDE is iets minder neurotoxisch dan MDMA (Hermle, Spitzer, Borchardt, Kovar, & Gouzoulis, 1993). Er is enige suggestie dat fluoxetine (Prozac) de door MDMA veroorzaakte serotonine-afgifte kan verhinderen, terwijl het er niet in slaagt andere prominente psychoactieve effecten (euforie, gevoel van welbehagen, gorgeligheid) te remmen. Er zijn nog geen neuropsychologische evaluaties van patiënten die MDMA of MDE gebruiken in de literatuur verschenen.

De toekomst van het gebruik van designer drugs is "somber", volgens een bron, met voorspellingen over het toenemend voorkomen van neurodegeneratieve ziekten als gevolg van het gebruik van deze synthetische neurotoxinen (Roberton, geciteerd in Ziporyn, 1986). Bovendien worden in het laboratorium al verwoestend verslavende varianten van bestaande drugs ontwikkeld (b.v. cocaïne analogen die 3-34 maal krachtiger zijn dan cocaïne bij het veranderen van reactieschema's in dieren) (Boja et al., 1992). De mogelijkheden voor neurotoxische schade evenredig met het verslavend vermogen lijken zeer reëel. Hoewel er tot nu toe nog geen neuropsychologische studies van de effecten van designer drugs in de literatuur zijn verschenen, lijken zulke onderzoeken sterk geïndiceerd, zowel uit theoretisch oogpunt, als voor de mogelijkheid om de gevaarlijke en giftige effecten van deze stoffen verder af te bakenen.

Lijmen snuiven

Zie hoofdstuk 4, blz. 190-191 en 214-215.

LSD en psychedelische drugs

Stoffen die "veranderde toestanden" van bewustzijn opwekken, die het cognitieve, zintuiglijke en perceptuele bewustzijn verstoren, zijn oude roesmiddelen. Natuurlijk voorkomende hallucinogene stoffen worden al duizenden jaren gebruikt, en worden vermeld in oude Vedische geschriften. [328] Ondanks een oude afkomst zou misbruik van deze stoffen betrekkelijk zeldzaam zijn geweest, misschien omdat

ze religieuze of culturele functies dienden die het juiste gebruik strikt afbakenden (Strassman, 1984).

LSD werd ontdekt als hallucinogeen in 1943 door onderzoeker Albert Hoffman, die het per ongeluk innam. Het wordt gesynthetiseerd uit lyserginezuur dat gevonden wordt in moederkoren, een rogge-schimmel, en diethylamine. Het middel wordt oraal ingenomen en wordt goed door het maag-darmkanaal opgenomen. Piek LSD niveaus treden op na 60 min na inname. Doses zo laag als 1 μg zijn in staat merkbare effecten te induceren (Gold, 1994). Een dosis van 10- μg induceert euforie, 50 μg geeft psychotomimetische effecten, en 400-500 μg veroorzaakt openhartige hallucinerende ervaringen (Miller & Gold, 1994; Gold, 1994). Hallucinerende effecten van LSD zijn gecorreleerd met het effect van het middel op 5-HT₂ receptoren, maar er zijn ook "duidelijke effecten" opgemerkt op de 5-HT_{1a} of synaptische autoreceptoren in de raphe kern en elders (Gold, 1994, p. 126). Het primaire effect van LSD schijnt op het serotonine systeem te zijn, en het heeft een hoge affiniteit voor beide soorten serotonine receptoren (5-HT_{2a} en 5-HT_{2c}) (Miller & Gold, 1994; Aghajanian, 1994). Dit suggereert dat 5-HT₂ antagonisten zoals clozapine werkzaam kunnen zijn bij het blokkeren van ongunstige "bad trip" reacties die sommige LSD gebruikers ervaren (Aghajanian, 1994).

LSD's doeltreffendheid als psychedelicum en zijn gemakkelijke synthese stimuleerden een wijdverbreid gebruik, zowel onder wetenschappers als onder misbruikers. Onderzoekstoepassingen van LSD omvatten experimentele proeven

met vergevorderde kankerpatiënten om hun bewustzijn te verruimen en de acceptatie van hun toestand te vergroten. Dergelijk onderzoek werd aan het eind van de jaren 1960 beëindigd toen de misbruikmogelijkheden van de drug onder de nationale aandacht kwamen.

Terwijl andere psychedelica op grote schaal beschikbaar zijn en misbruikt worden (b.v. psilocybine, mescaline, STP), is alleen LSD neuropsychologisch onderzocht. Het bewijs voor neuropsychologische stoornissen is wisselend in de beschikbare literatuur, en wordt bemoeilijkt door gebrek aan premorbide testgegevens, slechte methodologie van bestaande studies, en het feit dat LSD gebruik zelden geïsoleerd van misbruik van andere drugs voorkomt.

Een van de meer ongewone rapporten is Abrahams (1982) vondst van chronisch tekort aan kleurenzicht bij een groep van 46 personen die gemiddeld 88 LSD ervaringen hadden. De auteurs suggereren dat hun resultaat in overeenstemming is met abnormale kleurbehoud langs de neuro-ophthalmische weg, veroorzaakt door LSD's competitieve remming van serotonine. De duur van het tekort aan kleurenzicht is blijkbaar langdurig, hoewel niet bekend is of het blijvend is. Replicatie en validatie van de Abraham studie lijkt aangewezen. Een andere soort van mogelijk verwante perceptuele stoornis die met LSD gebruik in verband gebracht wordt, wordt posthallucinogeen perceptuele stoornis (PHPD) genoemd. De stoornis wordt als zeldzaam beschouwd, maar is invaliderend als ze zich voordoet. PHPD personen melden dat ze in een perceptuele waas leven, lichtsporen of beelden

zien na handbewegingen, en verschillende psychologische symptomen van angst, depressie, paniek, of een openlijke fobische reactie vertonen (Smith & Seymour, 1994). Voor de behandeling zijn SSRI en/of benzodiazepinen voorgeschreven.

McGlothlin, Arnold, en Freedman (1969) bestudeerden LSD-gebruikers met een mediaan van 75 LSD-ervaringen. De auteurs gebruikten een uitgebreide reeks neuropsychologische tests, waaronder de Halstead-Reitan Batterij. [329] De enige significante bevinding was dat, vergeleken met controles, LSD-gebruikers meer gestoord waren op de Categoriëtest. Het absolute niveau van de stoornissen was echter niet, op zichzelf, in het gestoorde bereik en correleerde niet met het aantal blootstellingen.

Cohen en Edwards (1969) onderzochten LSD-gebruikers die minstens 50 keer LSD namen en controles die op leeftijd, opleiding, IQ, en SES gematcht waren. Ze sloten lijmsnui-vers, maar niet andere soorten drugsgebruik uit van de experimentele groep. Drugs proefpersonen presteerden beduidend slechter op Sporen A en een test van ruimtelijk inzicht. Stoornissen op Trails A en The Raven Progressive Matrices Test correleerden met het aantal LSD "trips". Jammer genoeg verzwakken gebrek aan informatie over ander druggebruik, en de uitsluiting van een onbekend aantal duidelijk gestoorde patiënten, de conclusies van deze studie.

Wright en Hogan (1972) bestudeerden een kleine groep LSD gebruikers met minder LSD ervaring (gemiddeld aan-

tal ervaringen 30). Er werden geen verschillen gevonden tussen experimentele en controlegroepen op de Halstead-Reitan batterij en de Afasie Screening Test. Het is onduidelijk of negatieve resultaten eenvoudigweg een ontoereikende blootstellingsgeschiedenis weerspiegelen. Culver en King (1974) vonden dat gebruikers van LSD iets minder goed presteerden op de Tests, hoewel hun scores niet in het verminderde bereik lagen.

In een overzicht van studies van vóór 1975 concludeerden Grant en Mohns (1975) dat er gemengde aanwijzingen waren voor neuropsychologische stoornissen bij LSD gebruikers, maar dat er geen consistent bewijs was dat erop wees dat LSD blijvende neuropsychologische stoornissen veroorzaakte. Strassman (1984) sloot zich hierbij aan in een recent overzicht, en stelde vast dat "de meest zorgvuldig uitgevoerde studies tot nu toe geen ... steun geven aan de stelling dat veelvuldig LSD gebruik gepaard gaat met blijvende hersenbeschadiging" (p. 588). Carlin (1986) heeft alle voorafgaande LSD onderzoekers bekritiseerd wegens hun vertrouwen op univariate statistische procedures, en omdat ze niet lieten te corrigeren voor meervoudige of F tests. Hij speculeert ook dat onderzoeksontwerpen met centrale tendensen individueel-specifieke patronen van stoornissen kunnen wegspoelen (Carlin, 1986).

Hoewel er in de jaren 1980 weinig LSD studies waren, kan dit veranderen met de heropleving van LSD gebruik onder middelbare scholieren. In een onderzoek onder 522.328 middelbare scholieren vond Gold (1994) dat het gebruik van

hallucinogenen toenam van 4,9% tot 5,3%. In 1990 nam de Drug Enforcement Administration meer dan 500.000 doses LSD in beslag, het op twee na hoogste aantal inbeslagnames van drugs dat jaar. Zogenaamde "raves" of non-stop dansfeesten met onder meer het gebruik van LSD en MDMA en/of methamfetamine hebben bijgedragen tot een heropleving van psychedlische middelen.

MDMA is een drug met zowel psychedelische als stimulerende eigenschappen. Duidelijk bewijs voor neurotoxiciteit van MDMA werd gevonden in dierstudies, waar MDMA de 5-HT in de hersenen met 90% verminderde, met chronische dalingen in hippocampus en cortex gedurende minstens 12-18 maanden. Typische menselijke doses MDMA zijn ook neurotoxisch (McCann & Ricaurte, 1993). Menselijke studies tonen aan dat MDMA een daling van 30-35% in het 5-HT metabolisme veroorzaakt, waarbij de effecten bij vrouwen veel groter neigen te zijn, dichterbij 50% (Miller & Gold, 1994). Bijwerkingen van MDMA kunnen zijn: stuip-trekkingen, psychose, hersenbloeding, subarachnoïdale bloeding, en cerebrale sinustrombose (Rothwell & Grant, 1993). [330] Er is enige suggestie dat fluoxetine (Prozac) de door MDMA veroorzaakte serotonine-afgifte kan verhinderen, terwijl het er niet in slaagt andere prominente psychoactieve effecten (euforie, gevoel van welbehagen, gorgeligheid) te remmen. Er zijn nog geen neuropsychologische evaluaties van patiënten die MDMA of MDE gebruiken in de literatuur verschenen.

Marihuana

Geschiedenis

Een bedwelmend middel dat bestaat uit de bladeren en bloemen van de vrouwelijke *Cannabis sativa* plant, citaten van marihuana gebruik dateren van 2737 v. Chr. in China, waar het de "bevrijder van de zonde" genoemd werd (Abel, 1976a). O'Shaughnessy (1839) introduceerde de effecten van cannabisvergiftiging bij een westers medisch publiek, met beschrijvingen van het "delirium dat het onvoorzichtige gebruik van de Henneppreparaten vaak teweegbrengt " In de jaren 1800 werden tincturen van cannabis gebruikt om neuralgieën te behandelen, hoewel de variabele potentie een probleem vormde bij de dosisebepaling.

Marihuana was een van de populairste bedwelmende middelen voor de tegencultuur van de jaren 1960, maar recente schattingen suggereren dat het gebruik ervan wat afgenomen kan zijn. Een opiniepeiling van de *New York Times* uit 1984 suggereerde dat het percentage tieners dat marihuana had geprobeerd daalde van 51 % in 1979 tot 42 % in 1982. Het dagelijks gebruik daalde van 10,7% in 1978 tot 5,5% in 1983 (Murray, 1986); recente schattingen in de V.S. suggereren echter dat meer dan 29 miljoen mensen marihuana blijven gebruiken, met meer dan 7 miljoen dagelijkse gebruikers (Verenigde Naties, 1990).

Het psychoactieve bestanddeel in marihuana is Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC). De tegenwoordig verkrijgbare marihuana varieert sterk in THC gehalte; de potentie varieert van 0,35% voor een V.S. monster tot 11 % voor de Sinsemilla

soort. Ruw marihuana extract bevat 20% THC, terwijl hasjolie varieert van 10 tot 60% THC (Mikuriya & Aldrich, 1988). Schwartz (1991) uitte de bezorgdheid dat de tegenwoordig verkrijgbare soorten marihuana 600% potenter zijn dan vroegere soorten. Deze hypothese wordt betwist door Mikuriya en Aldrich (1988) die de lage potentieschattingen van het vorige decennium toeschrijven aan het artefact van het gebruik van oude, gedegradeerde politiemonsters bij het meten van het THC gehalte.

Experimenteel gebruik van THC heeft verscheidene gunstige medische toepassingen gesuggereerd, waaronder de behandeling van open hoek glaucoom en astma. Bovendien maken de antiemetische en antianorexische effecten het mogelijk nuttig bij kankerbestralingstherapie en chemotherapie (Cohen, 1980).

Neurologische effecten

Naast de bekende euforiserende werking kan marihuana intoxicatie tremor, korte perioden van spierstijfheid, of myoclonische spieractiviteit veroorzaken. Hoge doses veroorzaken "hyperexciteerbaarheid van knieschokken met clonus" (Jones, 1980, p. 67). Oppervlakte EEG opnamen brengen typisch geen significante veranderingen aan het licht, in schril contrast met de resultaten van primatenstudies met diepe elektrode-implantaat opnamen. [331] Deze laatste studies toonden "duidelijke veranderingen" in de septale en amygdala gebieden; veranderingen die tot 8 maanden aanhielden na het inhaleren van rook gelijk aan drie marihuana sigaretten per dag gedurende een periode van 36 maanden

(Jones, 1980, p. 68). CBF bleek toe te nemen bij ervaren marihuanarokers, maar niet significant meer dan in een placebo conditie. CBF daalde echter bij onervaren rokers, beduidend meer dan bij placebo (Mathew & Wilson, 1991 b). De auteurs suggereren dat experiment-geïnduceerde angst of andere verwachtingen de bevindingen beïnvloed kunnen hebben. Chronisch zwaar gebruik van marihuana lijkt gepaard te gaan met een algemene verlaging van CBF, die weer toeneemt na een periode van onthouding (Tunving et al., 1986).

Een recent PET scan onderzoek van het actieve bestanddeel van marihuana, THC, wijst op de mogelijkheid dat het bedwelmende effect van marihuana helemaal niet gelokaliseerd is in corticale gebieden. Wanneer menselijke proefpersonen een acute IV toediening van THC kregen, was er geen consistente verandering in het globale cerebrale glucosemetabolisme. Wel vertoonden alle proefpersonen een toename van het cerebellaire metabolisme. Bovendien was de subjectieve intoxicatie met THC gecorreleerd met toenemende cerebellaire metabolische activiteit (Volkow *et al.*, 1991). De resultaten zijn in overeenstemming met de zeer hoge dichtheid van cannabinoïde receptoren in het cerebellum. Bovendien kan THC intoxicatie verband houden met cerebellaire functies van affectmodulatie, aandacht, en bekrachtiging, en met de anatomische verbindingen met het limbisch systeem en de prefrontale cortex (Volkow et al., 1991). Hoge concentraties cannabinoïde receptoren bevinden zich ook in de substantia nigra, pars reticulata, globus pallidus, en hippocampale dentate gyrus; maar correlaties van PET scans met

neuropsychologische of subjectieve bedwelmingseffecten zijn bij dit schrijven nog niet uitgevoerd (Herkenham, Lynn, Little, Johnson, et al., 1990).

Slechts een enkele studie met neurologisch gecompromitteerde personen vond cerebrale atrofie bij marihuanagebruikers (Campbell, Evans, Thomson, & Williams, 1971). Deze bevinding is niet gerepliceerd in studies van gezonde langdurige marihuanagebruikers.

Neurofarmacologische studies van cannabinoïden suggereren dat ze hun effect vooral via cholinerge routes uitoefenen. Cannabis lijkt de limbische omzet en synthese van acetylcholine te beïnvloeden. Van THC is ook aangetoond dat het de hippocampale omzet van acetylcholine vermindert. Het voornaamste neurotoxische mechanisme omvat "selectieve vermindering van de Ach-synthese in de muscarinepaden van het limbisch systeem" vanwege de hoge-affiniteit opname van choline (Miller & Branconnier, 1983, p. 448).

Naast de psychoactieve effecten verhoogt ingeademde marihuanarook acuut het carboxyhemoglobinegehalte meer dan viermaal dat van een tabakssigaret. Hoewel de chronische carboxyhemoglobinespiegels veel lager zijn dan die van tabaksrokers, kan er toch sprake zijn van herhaald acuut cardiovasculair risico bij chronische gebruikers (Tashkin, Wu, & Djahed, 1988).

Acute neuropsychologische effecten

Acute intoxicatie-effecten hangen af van de marihuanapotentie, de rooktechniek, en de individuele variatie in de bio-

logische beschikbaarheid van marihuana. [332] Psychoactieve effecten van THC omvatten onmiddellijke geheugen/aandachtsstoornis voor de cijferreeksen, die een piek vertoont tussen 1,5 en 3,5 uur na orale toediening (Tinklenberg, Melges, Hollister, & Gillespie, 1970). De door THC veroorzaakte geheugenstoornis lijkt invloed te hebben op het verwerken, maar niet op het terughalen, want lijstleerders werden gestoord wanneer THC werd ingenomen vóór het leren, maar niet in het interval tussen leren en terughalen (Darley, Tinklenberg, Roth, Hollister, & Atkinson, 1973). Vermindering van aandacht, concurrentie van opdringende gedachten, of sneller verlies van informatie uit de kortetermijnopslag waren mogelijke verklaringen (Darley *et al.*, 1973).

Recreatief gerookte marihuana heeft een snel (1- 10 min) begin en een duur van ongeveer 3-4 h (Abel, 1976a). Het gevoel van roes wordt beïnvloed door de context van toediening en is vatbaar voor placebo-effecten. Acute intoxicatie lijkt globale veranderingen in het neuropsychologisch functioneren te induceren. Geheugen, spraak, cognitieve efficiëntie en soepelheid, aandacht, en ruimtelijke vermogens zijn alle verstoord, en de mate van deze verstoring is dosis-afhankelijk (Ferraro, 1980). Zo vonden Dornbush, Fink, en Freedman (1976) dat metingen van het kortetermijngeheugen en de reactietijd beïnvloed werden bij een niet nader gespecificeerde "hoge dosis" maar niet bij een evenzo niet nader gespecificeerde "lage dosis". Evenzo wijzen verschillende studies van Abel en zijn mede-auteurs (1976b,c) op acute geheugenveranderingen onmiddellijk na het roken van marihuana. In één studie liet Abel (1976b) acht proefpersonen

dienen als hun eigen tegengebalanceerde controles. Elk werd gevraagd Bartlett's War of the Ghosts te lezen en het 15 minuten later schriftelijk op te roepen. Onder invloed van marihuana herinnerden zeven van de acht proefpersonen zich beduidend minder woorden in het algemeen, en minder inhoudswoorden in vergelijking met hun testresultaten terwijl ze nuchter waren. Vergelijkbare resultaten werden gerapporteerd door Miller, Drew, en Kiplinger (1976) in hetzelfde deel. Maar omdat geen van beide studies een herkenningsconditie had, konden de resultaten verklaard worden als een functie van ofwel het geheugen, ofwel van de motiatiestoornis.

Hoewel stoornissen in het herkenningsgeheugen niet onvermijdelijk zijn (b.v., Darley, Tinklenberg, Roth, & Atkinson, 1974; Miller *et al.*, 1977) wanneer er wel stoornissen in het herkenningsgeheugen optreden, houden ze vooral verband met de neiging van marihuana-intoxische proefpersonen om vals-positieve identificaties te maken van niet eerder geleerd materiaal. Indringingsfouten voor zowel woorden als non-verbale stimuli zijn een veel voorkomende onderzoeksbevinding (b.v. Miller, Cornett, & Wikler, 1979; Miller, Cornett, & NaHan, 1978). Abel (1976c), bijvoorbeeld, vond dat marihuana-intoxicated proefpersonen meer intrusiefouten maken in een herkenningstaak. Dornbush (1974) vond een kleine afname in geheugen en een toename in valse alarmen bij proefpersonen die getest werden op herkenningsgeheugen terwijl ze marihuana gebruikten. Het effect werd gevonden ongeacht of de proefpersonen materiaal leerden terwijl ze bedwelmd waren of "nuchter".

Zowel het nieuwe leren als het geheugen wordt aangetast bij marihuana gebruik. Rickles, Cohen, Whitaker, en McIntyre (1973) vonden resultaten die erop wijzen dat matige doses marihuana het leren van nieuwe stof bemoeilijkten en bemoeilijkten.

Dergelijke acute stoornissen lijken beperkt te blijven tot materiaal dat onder invloed van de drug geleerd werd. Net als bij toediening van alleen THC wordt het terugroepen of herkennen van materiaal dat geleerd werd terwijl men "nuchter" was, niet beïnvloed als het later in bedwelmd toestand teruggeroepen of herkend wordt (Ferraro, 1980; Darley *et al.*, 1973; Darley, Tinklenberg, Roth, Vernon, & Koppell, 1977; Stillman, Weingartner, Wyatt, Gillin, & Eich, [333] 1974). Miller en Branconnier (1983) hebben gesuggereerd dat het acute geheugen tekort patroon als gevolg van marihuana intoxicatie lijkt op dat wat voorkomt bij patiënten met een gestoorde werking van het cholinerge limbische systeem, waaronder herpes simplex encefalitis, Korsakoff psychose, en de ziekte van Alzheimer. Aandachtsstoornissen hangen samen met ontremming van septaal-hippocampale inputs naar het reticulair activerend systeem. Dit veroorzaakt onvermogen om corticale opwinding aan nieuwe stimuli te gewinnen en dientengevolge onvermogen om de aandacht te richten (Miller & Branconnier, 1983).

Van marihuana is ook aangetoond dat het invloed heeft op de reactietijd, de motorische coördinatie bij het bedienen van machines, de nauwkeurigheid, en de handvastheid. In

een Duitse studie werd vermeld dat de rijvaardigheid tot 6 uur na de inname van marihuana gestoord was (Kielholz et al., 1972, geciteerd in Yesavage, Leirer, Denari, & Hollister, 1985). Verschillende ecologisch relevante en verontrustende studies hebben de effecten van marihuana op het complexe perceptueel-motorische en besluitvormingsvermogen van verkeersvliegers onderzocht. De eerste vroeg gebrevetteerde piloten om houdingspatronen op een vluchtsimulator vol te houden nadat ze marihuana hadden gerookt. Significante effecten op de prestaties werden gevonden tot 4 uur na het roken, vergeleken met placebo (Janowsky, Meacham, Blaine, Schoor, & Bozzetti, 1976).

Een tweede studie onderzocht tien ervaren gediplomeerde privé-piloten die 8 uur lang op een vluchtsimulator getraind werden, één marihuanasigaret mochten roken, en dan 1,4 en 24 uur later opnieuw op de simulator getest werden (Yesavage et al., 1985). De proefpersonen waren beduidend minder goed in staat om op het midden van de landingsbaan uit te lijnen en te landen nadat ze marihuana hadden ingenomen; stoornissen die gedurende de testperiode van 24 uur aanhielden. Helaas hadden de auteurs geen controle conditie opgenomen waarmee mogelijke verwarring (b.v. vermoeidheid, regressie naar het gemiddelde) kon worden aangepakt.

Meer recent testten Yesavage en collega's opnieuw piloten op een vluchtsimulator met resultaten die hun vorige studie uitbreiden en verduidelijken. Ditmaal varieerde het experiment de leeftijd van de piloot (jong versus oud), de marihuana-dosis (0, 10, of 20 mg), en de tijd (1, 4, 8, 24, 48 h na het

roken) (Leirer, Yesavage, & Morrow, 1989). De belangrijke vergelijking voor dit overzicht is de Dosis X Tijdvertraging interactie, die nadelige effecten van een enkele 20-mg THC sigaret aantoonde bij 1 en 4 h, maar niet daarna, waardoor Yesavage et al. 1985) niet replicateerde. Noch de 10-mg THC-bevattende sigaret, noch de placebo veroorzaakten prestatieverminderingen. Leeftijd, dosis en taakmoeilijkheid werden geacht cumulatief te zijn in het veroorzaken van verminderde simulatorprestaties. Omdat de bloedserum THC-spiegels in de 20-mg conditie als "relatief matig" werden beschouwd en in overeenstemming waren met sociaal gebruik van de drug, suggereren de resultaten dat de complexe cognitieve taakprestaties tot 4 uur na het gebruik van de drug gestoord blijven.

Deze simulatorstudies suggereren dat marihuana het complexe psychomotorische en besluitvormingsgedrag subtiel maar aanzienlijk kan belemmeren lang nadat de subjectieve intoxicatie beëindigd is. Zelfs goed getrainde proefpersonen zijn blijkbaar niet in staat de door marihuana veroorzaakte perceptueel-motorische stoornissen te compenseren. De resultaten zijn bijzonder verontrustend in het licht van verschillende geruchtmakende trein- en vliegtuigongelukken in dit decennium, waarbij de machinisten achteraf positief op marihuana testten.

Acute interacties met alcohol. [334] Alomtegenwoordig gebruik van deze twee bedwelmende middelen maakt gecombineerd persoonlijk gebruik van alcohol en marihuana waarschijnlijk, maar er zijn weinig gecontroleerde studies die

hun interactieve effecten testen. Perez-Reyes e.a. (1988) pakten de kwestie aan in een enkelblind, drie doses/Latijn-vierkant cross-over ontwerp. Neuropsychologische effecten werden beoordeeld met een complexe, computergestuurde beslissingstaak die

twee-cijferige getallen in het centrale gezichtsveld toonde die ongeveer elke halve seconde veranderden Als deze getallen boven een kritische waarde (57) kwamen, kreeg de proefpersoon de opdracht op toets 3 te drukken Vielen deze getallen hel beneden een kritieke waarde (53), dan moest de proefpersoon op toets 2 drukken Gelijktijdig werden de perifere beeldschermen ... geprogrammeerd om een van de vier cijfers weer te geven Veranderde de linker of rechter perifere weergave van de constante waarde van 4 in een 5, dan kreeg de proefpersoon de opdracht niet te reSpelen Veranderde de waarde in een 3, dan moest de proefpersoon een overeenkomstige linker cijfertoets I of rechter cijfertoets 4 indrukken Veranderde de waarde in een 7 op een van de perifere displays, dan moest de proefpersoon op [een] voetpedaal drukken. [p. 269]

Gemiddelde subjectieve waarderingen van marihuana intoxicatie werden verhoogd door voorafgaande inname van alcohol op een dosis-afhankelijke manier. De nauwkeurigheid en snelheid van het computerantwoord vertoonden hoofdeffecten voor alcohol, marihuana, of hun combinatie, maar geen differentiële effecten. Alle proefpersonen vertoonden een monotone verslechtering gerelateerd aan de alcohol dosis. Vier van de zes proefpersonen vertoonden nauwkeurighedsstoornissen, en vijf van de zes vertragingen-

stoornissen onder invloed van marihuana. De wisselwerking tussen marihuana en alcohol leidde bij drie proefpersonen tot grotere nauwkeurighedsstoornissen en bij vier tot grotere latentiestoornissen. Na 360 min werden geen significante drugseffecten meer waargenomen.

Marihuana en formaldehyde. Een drugscombinatie die verbaast om zijn neurotoxiciteit en om de naïviteit van de gebruikers, werd deze combinatie van marihuana en formaldehyde-houdende balsemvloeistof ("Wicky Sticks," "AMP") gemeld door Hawkins, Schwartz-Thompson, & Kahare (1994). De eerste persoon zonder bekende psychiatrische voorgeschiedenis werd in het ziekenhuis opgenomen met auditieve hallucinaties, ongeorganiseerd denken, en andere symptomen van een ernstige psychose. Neuropsychologisch onderzoek, 6 weken na de opname, toonde volledige disorientatie voor tijd en datum, met ernstige stoornissen in het nuw leren die niet verbeterden bij herhaalde proeven. Ernstige geheugentekorten hielden aan bij een herhalingsonderzoek 7 weken later. Een tweede geval had geen tekenen van psychose maar vertoonde ook desoriëntatie en ernstig geheugengebrek. Een test op malingering leverde geen bewijs van opzettelijke overdrijving.

Chronische effecten

Onderzoekers beginnen de chronische neurotoxiciteit van marihuana opnieuw te evalueren. Studies in de jaren '70 waren inconsistent en leverden grotendeels geen bewijs van significante cognitieve en persoonlijkheidsstoornissen als gevolg van langdurig marihuanagebruik. Sommige studies

vonden een gestoorde complexe verwerking en een stoornis in het kortetermijngeheugen (b.v., Melges, Tinklenberg, Hollister, & Gillespie, 1970a,b; Casswell & Marks, 1973b; Carlin & Trupin, 1977). [335] Een aantal andere studies vond echter geen consistente tekorten als functie van chronische marihuana intoxicatie. Schaeffer, Andrysiak, en Ungerleider (1981) onderzochten bijvoorbeeld een groep van tien proefpersonen die meldden dat ze gemiddeld 7,4 jaar lang tussen de 2 en 4 ons – 60 en 120 gram – marihuana vermengd met tabak hadden gebruikt. Bij het testen met een uitgebreide neuropsychologische batterij, waaronder de WAIS, de Benton VRT, de Rey Auditory Verbal Learning Test, Trails, en andere tests, vertoonden de proefpersonen geen verslechtering in cognitief functioneren; in feite lagen de 10 scores allemaal in het bereik Superior tot Very Superior - dit alles ondanks het feit dat de meeste van de experimentele vrijwilligers marihuana bleven gebruiken tijdens de periode van de neuropsychologische tests. Soortgelijke negatieve resultaten werden ook door eerdere onderzoekers verkregen (e.g., Grant, Rochford, Fleming, & Stunkard, 1973; Rochford, Grant, & LaVigne, 1977). Met name toen grote groepsstudies in Jamaica (Beaubrun & Knight, 1973) en Costa Rica (Satz, Fletcher, Sutker, 1976) geen significante effecten van chronisch gebruik konden aantonen, werd de heersende opinie dat marihuana wel acute, maar geen chronische neuropsychologische gevolgen had.

Recent onderzoek heeft deze veronderstelling in twijfel getrokken. Met name zware marihuanagebruikers blijken stoornissen in de neuropsychologische functie te vertonen

die met het druggebruik samenhangen. Zo vonden Block en Ghoneim (1993) bij proefpersonen die zeven of meer keer per week marihuana gebruikten tekorten in het geheugen voor woorden met een hoge beeldspraak. Ze vonden ook tekorten op wiskundige vaardigheden en verbale expressie op de Iowa Tests of Educational Development bij proefpersonen die eerder op elkaar waren afgestemd door testcores van de vierde klas. De gegevens gaan echter niet in op de vraag of verlaagde onderwijsscores en marihuanagebruik effecten waren van andere, niet-drugsgerelateerde variabelen. Varma, Malhotra, Dang, Das, en Nehra (1988) onderzochten zwaar cannabisgebruik in India, waar de sociale sanctie tegen buitensporig gebruik zwak is, en hoogpotente vormen van de drug gemakkelijk verkrijgbaar zijn. De proefpersonen waren 26 dagelijkse (minstens 20 keer per maand) gebruikers met een dagelijkse inname van 150 mg THC. Controles werden gematcht op leeftijd, opleiding en beroep. Een verscheidenheid van neuropsychologische screening maten werd gebruikt, waaronder tests van geheugen, persoonlijkheid, reactietijd, potloodtikken. Trails A, Standard Progressive Matrices, WAIS-R verbale schaal, Indiase aanpassing, en andere. De groepen verschilden niet op basis-intelligentie-maten, verschillende tests van reactietijd, motorische en perceptuele snelheid, en tijdschatting. Een geheugenbatterij toonde alleen significante verschillen op recent geheugen. Gebruikers scoorden ook significant hoger op psychoticisme en neuroticisme, en beoordeelden zichzelf meer gehandicapt op maten van persoonlijke, sociale en beroepsmatige invaliditeit.

Methodologische problemen van de studie zijn o.a. het gebruik van een gespecialiseerde Hindi taal geheugentest waarvan de vergelijkbaarheid met westerse geheugentests onbekend is, en het gebruik van meervoudige t-toetsen zonder correctie. Bovendien lijkt de minimale onthoudingsperiode van 12 uur onvoldoende om acute effecten bij deze zeer zware gebruikers gedeeltelijk uit te sluiten. Verder suggereren de auteurs weliswaar dat gebruikers die geen deel uitmaken van een sociaal geïsoleerde drugs subcultuur verwarrende demografische selectiefactoren uitsluiten, maar hun cross-sectionele studie kan niet uitsluiten dat reeds bestaande persoonlijkheids- of andere factoren tot zwaar druggebruik leiden.

[336] Twee studies die longitudinale follow-up van zware marihuanagebruikers behandelen, leveren sterker bewijs dat chronisch marihuanagebruik de neuropsychologische functie aantast. De eerste studie volgde Costa Ricaanse marihuanagebruikers die eerder in 1980 getest waren. Toen vertoonden de proefpersonen, die 17 jaar lang gemiddeld 9,6 marihuana joints per dag rookten, geen significante effecten (Carter & Doughty, 1976). Naar aanleiding van een niet-significante tendens dat gebruikers slechter presteerden op leeren geheugentests, zochten Page, Fletcher, en True (1988) de oorspronkelijke 82 proefpersonen uit voor een nieuwe test. Zevenenvijftig proefpersonen (30 gebruikers en 27 niet-gebruikers) waren beschikbaar voor neuropsychologische follow-up en legden een uitgebreide batterij neuropsychologische tests voor. De auteurs trachtten de oorspronkelijke testbatterij te repliceren, maar voegden ook verscheidene ande-

re tests toe om meer specifiek onderzoek van geheugen, leren en aandacht mogelijk te maken. De volledige screeningsbatterij omvatte tests voor intelligentie, geheugen, motoriek, volgehouden aandacht, en persoonlijkheid.

De resultaten waren opmerkelijk in die zin dat de oorspronkelijke neuropsychologische tests uit 1980 er opnieuw niet in slaagden onderscheid te maken tussen gebruikers en niet-gebruikers. Drie tests die aan de latere studie werden toegevoegd, maakten echter een significant onderscheid tussen de twee groepen: "onderstrepren" (een annuleringstest), Buschke Selectieve Herinnering, en een computergestuurde continue prestatietest. De auteurs karakteriseerden de door marihuana veroorzaakte tekorten als optredend tijdens volgehouden aandacht, moeizame verwerking, en lange-termijn opslag woord ophalen. De resultaten van Page e.a. (1988) suggereerden dat eerdere studies die geen drugseffect aantoonde, wellicht ongevoelige neuropsychologische maten gebruikten.

Nog zwaarder gebruik van cannabis werd onderzocht door Mendhiratta et al. (1988), die charas/ganja rokers en bhang (een cannabis-bevattende drank) drinkers onderzochten. De dagelijkse gemiddelde THC inname werd geschat op een wonderbaarlijke 140-150 mg. De gebruikers werden voor het eerst geëvalueerd in 1972 en opnieuw getest in 1982. Vergeleken met controles vertoonden de hergeteste gebruikers een slechtere woordassociatie-reactietijd, potlood-tik-snelheid, Bender Visual Motor Gestalt score, en achterwaartse cijferreeksen. Gebruikers scoorden ook beduidend

hoger op de Neuroticisme schaal van de Maudsley Personality Inventory. Na 10 jaar gingen de gebruikers beduidend achteruit in woord geassocieerde reactietijd en BVMG score vergeleken met de controles. Hoewel de studie niet zonder methodologische problemen was, waaronder een minimale uitwasperiode (12 h) en het niet corrigeren voor meervoudige vergelijkingen, suggereert het feit dat effecten werden gevonden op relatief ongevoelige maten dat extreem zwaar, chronisch gebruik van THC-bevattende stoffen uiteindelijk duidelijke klinische effecten oplevert. Samen geven Page et al. (1988) en Mendhiratta et al. (1988) aan dat matig chronisch marihuanagebruik "subklinische" effecten veroorzaakt op zeer gevoelige tests, en dat extreem hoge inname van marihuana gedurende 10 jaar duidelijker klinische tekorten kan veroorzaken op minder gevoelige maten.

Voorlopige gegevens van een studie van het National Institute on Drug Abuse (NIDA) toonden statistische verbanden tussen $p < 0.1$ en $p < 0.05$ op een reeks neuropsychologische maten bij twee groepen chronische (15 of meer jaar) gebruikers (Leavitt *et al.*, 1991). Er werd gecorrigeerd voor leeftijd en opleiding, maar er is geen aanwijzing of samengaan druggebruik, culturele factoren, of werkgelegenheid de resultaten beïnvloedden. Omdat de auteurs niet in staat waren een set full-time werklozen te testen die ook chronisch marihuana gebruikten, is dit laatste een belangrijk punt van zorg. [337] De auteurs waarschuwen terecht tegen het toeschrijven van effecten met hun relatief kleine steekproefgrootte. De ontdekking van neuropsychologische effecten van chronisch marihuanagebruik maakt de weg vrij voor een heron-

derzoek van verwante vragen, zoals of een "amotivatiesyndroom" of structurele hersenveranderingen kunnen worden aangetoond bij chronische gebruikers. Onderzoek naar acute vergiftiging moet ingaan op de bevindingen van Yesavage et al. (1985) en de subtiele effecten en het tijdsverloop van acute intoxicatie bepalen.

Een andere NIDA studie gebruikte kwantitatief EEG (QEEG) om kaarten van elektrische hersenactiviteit van 15 "buitengewoon" langdurige gebruikers van THC (gemiddeld gebruik 19,6 jaar) te vergelijken met die van korter durende gebruikers (gemiddeld 4,1 jaar) en twee niet-gebruikende controlegroepen (Struve et al., 1991). De studie vond verschillende interessante resultaten:

1. Zeer langdurige (VLD) gebruikers hadden significant verhoogde Absolute Power (voltage) van de theta-activiteit over de bilaterale frontale-centrale cortex, vergeleken met de groepen die korter gebruikten of niet gebruikten.
2. Relatieve Kracht (Hoeveelheid) van theta was ook significant verhoogd bij VLD gebruikers vergeleken met korter durende gebruikers, maar niet met controles.
3. De VLD groep vertoonde een significant verhoogde interhemisferische coherentie van theta vergeleken met korter en niet-gebruikers. De auteurs vonden ook dat de VLD groep hyperfrontaliteit van alfa bilateraal over de frontale cortex vertoonde. Voorlopige analyse van begeleidende neuropsychologische gegevens suggereert dat VLD marihuanagebruikers grotere tekorten vertonen dan korter durende gebruikers; leeftijd en opleiding blijken in deze voorlopige analyse echter geen covariaten te zijn. Neuropsychologische tekorten WOUTEN echter de speculatie

van de auteurs ondersteunen dat toenemende hoeveelheden theta bij VLD gebruikers die door QEEG gevonden worden, "indien bevestigd, kunnen wijzen op organische schade".

Prenatale blootstelling, postnatale blootstelling, en neurotoxiciteit

Van marihuanagebruik onder zwangere vrouwen is bekend dat het varieert van 5 tot 34%, met als effecten een verminderd geboortegewicht, een grotere kans op een vroegtijdige bevalling, en meer complicaties tijdens arbeid en bevalling (Astley & Little, 1990). Fried (1980) ontdekte dat moeders die meer dan vijf joints per week rookten bevielen van zuigelingen die tussen 2 en 4 dagen postpartum tremoren, een abnormale schrikreactie, en een veranderd visueel reactievermogen vertoonden. De symptomen verminderden na 30 dagen en in een vervolgstudie werden geen effecten op de motorische ontwikkeling gevonden op de leeftijd van 1 en 2 jaar (Fried & Watkinson 1988).

Omdat Δ THC zich in moedermelk verzamelt tot achtmaal het niveau dat in bloed gevonden wordt, is het verband tussen marihuanagebruik door de moeder en neuropsychologische prestaties van zuigelingen die borstvoeding krijgen een logisch onderwerp van onderzoek. Zo'n studie werd uitgevoerd door Astley en Little (1990), die de prestaties van zuigelingen op de Bayley Scales of Infant Development maten als functie van het marihuanagebruik van de moeder in de eerste en derde maand na de geboorte. [338] Stoorvariabelen waren leeftijd, ras, medische voorgeschiedenis van de zwan-

gerschap, tabak, koffie, alcohol, psychoactief druggebruik, marihuanagebruik tijdens de zwangerschap, vaderlijk alcohol- en tabaksgebruik, en leeftijd en geslacht van de zuigeling. Zowel de experimentele als de controlegroep waren doorgaans blank, uit de middenklasse, en hadden een universitaire opleiding.

Vijf procent van de variantie van de motorische vaardigheden van de zuigeling werd verklaard door postpartum marihuanagebruik. Na controle voor de effecten van roken van tabak, alcoholgebruik en cocaïne tijdens zwangerschap en borstvoeding, was de blootstelling van zuigelingen aan marihuana in de moedermelk op 1 maand postpartum geassocieerd met een afname van 14 ± 5 punten in het Bayley PDI (psychomotorisch) functioneren. Een ongelukkige verstoringende invloed was marihuanagebruik tijdens het eerste trimester, hoewel regressie-analyse aantoonde dat postpartum gebruik tijdens de lactatie de sterkere voorspeller was. Er werden geen significante effecten gevonden voor postpartum marihuanagebruik in de derde maand. Andere mogelijke verwarrende factoren zijn prenataal marihuana roken, blootstelling van de zuigeling aan passieve rook, en ongeadresseerde maternale-infant interactionele variabelen (Astley & Little, 1990).

Opiaten

Opiaten, vooral heroïne, lijken geen chronische neurotoxische effecten op de cognitie van volwassenen te hebben. Rounsaville, Jones, Novelly, en Kleber (1982) vonden wei-

nig significante verschillen bij het gebruik van een korte batterij om 72 opiaatverslaafden te testen in vergelijking met epileptici en CETA (Comprehensive Employment Training Act) werknemers. Verslaafden presteerden zelfs beter dan CET A controles bij het vingertikken. Bij de keuze van de controlegroepen door de auteurs moeten vraagtekens geplaatst worden, want alle groepen presteerden in het licht gestoorde bereik voor Sporen A en B, Digit Symbol, en een pegboard taak. Er was ook geen verband tussen recent drug-gebruik en de neuropsychologische status, wat suggereert dat de gebruikte tests misschien niet gevoelig waren voor drug-gerelateerde stoornissen. Fields en Fullerton (1975), die de volledige Halstead-Reitan Batterij gebruikten, vonden echter ook geen significante verschillen tussen verslaafden en controles.

Recenter onderzoek van opiaat neurotoxiciteit suggereert dat opiaten selectief giftig kunnen zijn voor neuro-endocriene structuren, eerder dan voor corticale functies. Mutti et al. (1992) onderzochten neuro-endocriene changes bij heroïne-verslaafden als functie van de prestaties op een neuropsychologische waakzaamheidstaak. Terwijl de reactietijden niet verschilden tussen verslaafden en controles, was het plasma ACTH "duidelijk gedaald" bij heroïneverslaafden vergeleken met controles. Normale proefpersonen vertoonden progressieve toenames in ACTH gedurende de testtijd, terwijl het ACTH van heroïneverslaafden niet veranderde. Een tweevoudige toename van serum prolactine werd aanvankelijk ook waargenomen bij de heroïneverslaafden, maar verminderde tot controle niveaus bij langdurige onthouding.

f3-Endorfine niveaus van heroïneverslaafden waren ook veel hoger dan die van controles gedurende tenminste de eerste 2 maanden van onthouding. Verder onderzoek is nodig om uit te maken of deze ongewone neuro-endocriene reacties neurale afwijkingen of endocriene disfunctie weerspiegelen. Bovendien kunnen de abnormale waarden voorafgegaan zijn aan het drugsmisbruik. Verder onderzoek is duidelijk aangewezen.

Hoewel de huidige literatuur niet wijst op neuropsychologische risico's voor volwassenen van chronische opiaat intoxicatie, brengt intraveneuze toediening van opiaten welomschreven gevaren met zich mee. [339] Secundaire infecties die de bloed-hersenbarrière binnendringen worden gemakkelijk binnengebracht via besmette naalden of omstandigheden van injectie. Verworven immuundeficiëntiesyndroom (AIDS) wordt aantoonbaar op deze manier overgedragen en veroorzaakt neurotoxische bacteriële, fungale en virale infecties.

Neurotoxiciteit van foetussen en zuigelingen

Materiële toediening van verdovende middelen schijnt invloed te hebben op de opwekkingssystemen van de foetus en de zuigeling. Hoewel er veel methodologische moeilijkheden zijn in bestaand onderzoek (b.v. slecht gedefinieerde populatie, tekort aan voeding en onderwijs, polydrugsmisbruik, en slecht ouderschap), concluderen Householder et al. (1982) dat er een "opmerkelijke consistentie is tussen de studies". Neonaten van peuters die verslaafd waren geweest aan verdovende middelen hadden de neiging een korte aan-

dachtsspanne, onvolgroeide fijne motorische coördinatie, hyperactiviteit, en lage frustratietolerantie te vertonen (Lodge, 1976; Ting, Keller, Bergman, & Finnegan, 1974; Wilson, Desmond, & Verniaud, 1973).

Fencyclidine (PCP)

Fencyclidine werd in 1956 ontwikkeld en was bedoeld als een nieuw pijnstillend middel (Maddox, 1981). Klinische proeven met mensen werden uitgevoerd nadat uit dierstudies was gebleken dat de stof krachtige pijnstillende eigenschappen had. Meer dan 3000 onderzoekspatiënten kregen PCP voor plaatselijke chirurgische ingrepen of ter voorbereiding op algemene chirurgie. De eerste bijwerking die opgemerkt werd was dat alle patiënten volledig geheugenverlies ervoeren voor de operatie en de postoperatieve fase van herstel, een gevolg dat door sommigen als gunstig beschouwd werd. De tweede, die "opwekkingsverschijnselen" genoemd werden, waren "opwindingsreacties die het vaakst voorkwamen bij jonge mannen of mannen van middelbare leeftijd"-reacties die, samen met symptomen van hallucinaties, agitatie, geweld en langdurige bewustzijnsdepressie, er uiteindelijk toe leidden dat de klinische studies bij mensen stopgezet werden (Maddox, 1981, p. 5; Baldridge & Bessen, 1990). PCP werd een "straatdrug" in 1967 en werd onmiddellijk op grote schaal gebruikt door een polydrugs misbruikende bevolking die het ofwel injecteert, "snuift", eet, of rookt bij marihuana (Fauman & Fauman, 1981).

Meer specifiek zijn de reacties op PCP door Burns *et al.*

(1975) gekarakteriseerd als het veroorzaken van agitatie, opwinding, incoördinatie, catalepsie, en mutisme bij "lage dosering", "matige dosering" die lichte coma of stupor veroorzaakt, en "hoge dosering" die langdurig coma veroorzaakt.

Neurotoxicologie

PCP is zeer vetoplosbaar en hoopt zich op in vet en in de hersenen (Baldrige & Bessen, 1990). Dierstudies toonden aan dat PCP tot 48 uur na toediening in de hersenen aanwezig blijft, zelfs nadat de bloedspiegels niet meer aantoonbaar zijn (Meibach, Glick, Cox, & Maayani, 1979). Metabolisme van lichaamsvet kan PCP vrijmaken, waardoor het psychoactieve effect weer opduikt. Dierproeven hebben ook aangetoond dat PCP "dramatische" veranderingen in het glucosemetabolisme in specifieke hersengebieden veroorzaakt. [340] Het lijkt een bijzondere affiniteit te hebben voor het limbisch systeem, waarbij het glucosemetabolisme in de hippocampus, de subiculaire cortex, en vooral de cingulate gyrus toeneemt (37% toename). Kleinere toenames werden gezien in de substantia nigra. Het metabolisme van de colliculus inferior daalde met 54% na toediening van PCP (Meibach *et al.*, 1979).

Men denkt dat PCP met hoge specificiteit bindt aan een receptor die "colokaliseert" met N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptoren, een type glutamaatreceptor (Olney, Labruyere, & Price, 1989). Bij dierlijke preparaten is gebleken dat PCP de werking van glutamaat en aspartaat tegengaat, wat wijst op een mogelijk profylactisch gebruik bij het voorkomen van hersenbeschadiging door beroerte, hartaan-

val, of perinatale asfyxie; PCP veroorzaakt echter blijkbaar zelf een neurotoxisch effect. Ratten die onderhuidse injecties met PCP kregen, vertoonden dosis-afhankelijke neurotoxische schade bestaande uit acute vacuolisatie en mitochondriale vernietiging (Olney *et al.*, 1989). Het effect is blijkbaar acuut, niet cumulatief en omkeerbaar, althans bij een betrekkelijk ongevoelig lichtmicroscopisch onderzoek. Cingulate en retrospleniale cortex bleken selectief kwetsbaar te zijn. Er ontwikkelt zich ook tolerantie en neuronen verliezen hun gevoeligheid, tenzij ze gescheiden worden door een lang drugsvrij interval (Olney *et al.*, 1989).

Klinische effecten

De klinische presentatie is nogal variabel, met mogelijk CNS stimulatie, depressie, cholinerge, anticholinerge en adrenerge effecten. Onmiddellijke veranderingen in de mentale toestand kunnen verwardheid, desoriëntatie, auditieve en visuele hallucinaties, waanideeën omvatten, en kunnen lijken op een acute schizofrene episode (Baldrige & Bessen, 1990). Het gedrag is wisselend en patiënten kunnen wisselen tussen alertheid, gewelddadigheid, bizar gedrag, of agitatie. De analgesie van PCP kan aanzienlijk lichamelijk letsel maskeren dat tijdens het bedwelmen opgelopen maar niet waargenomen werd, in één geval kon een PCP-gebruiker zijn onderarmen doorbijten "bijna tot op het bot" (McCarron *et al.*, 1981, p. 211). Analgesie en verlies van zintuiglijke integratie zijn voorgesteld om te verklaren waarom een andere PCP-gebruiker naakt en met het hoofd omlaag in een vuilniscontainer gevonden werd, maar het niet koud of ongemakkelijk leek te hebben (McCarron *et al.*, 1981).

Neonatale effecten

De beoordeling van neonatale blootstelling aan PCP wordt bemoeilijkt door verstorende variabelen, waaronder slechte of afwezige prenatale zorg, en polydrugsmisbruik, waaronder cocaïne. Niettemin wordt PCP via de placenta overgedragen en bij zuigelingen van wie het drugsgebruik van de moeders PCP-inname omvatte, zijn postnatale prikkelbaarheid, overgevoeligheid voor auditieve stimuli, tremoren, hypertoniciteit, stuiptrekkingen in het gezicht, bizarre oogbewegingen, en staren waargenomen (Howard, Kropenski, & Tyler, 1986; Chasnoff, Burns, Hatcher, & Burns, 1983). Howard et al., die 12 prenataal blootgestelde zuigelingen gedurende 18 maanden volgden, ontdekten dat, ondanks plaatsing in een verzorgende postnatale omgeving, de zuigelingen een borderline functioneren vertoonden in fijne motoriek, aanpassingsvermogen, taal en persoonlijk-sociale ontwikkeling. [341] De auteurs suggereren dat neonatale blootstelling aan PCP grotere ontwikkelingsstoornissen kan veroorzaken dan blootstelling aan heroïne of methadon.

Kinderen jonger dan 5 jaar die bedwelmd raken door PCP, vertonen lethargie, staren, of bewustzijnsdepressie, maar agressie of geweld is ongewoon (Baldrige & Bessen, 1990).

Neuropsychologische effecten

Helaas is er heel weinig informatie over de neuropsychologische effecten van PCP-gebruik op lange termijn. PCP-gebruikende populaties zijn waarschijnlijk polydrugsgebruik-

kers, waardoor de unieke bijdrage van PCP aan neuropsychologische stoornissen moeilijk te bepalen is. Bovendien is gebleken dat een derde tot de helft van de bemonsterde "straat" PCP andere chemische stoffen bevat met een ongelijke farmacologische structuur maar met vergelijkbare gedragseffecten (Lewis & Hordan, 1986).

De acute effecten van PCP zijn echter duidelijk. Stoornissen in oordeel, logisch redeneren, abstractievermogen en aandacht zijn opgemerkt, evenals "extreem" verlies van vermogen om georganiseerd denken vol te houden (Domino & Luby, 1981, p. 405).

Chronische effecten van PCP zijn behandeld door Carlin, Grant, Adams, en Reed (1979), die 12 chronische PCP-gebruikers vergeleken met normale controles en 12 polydrugsgebruikers die geen PCP gebruikten. Zowel PCP gebruikers als polydrugs misbruikers waren significant gestoord, wat suggereert dat de chronische neuropsychologische effecten van PCP vergelijkbaar kunnen zijn met die van polydrugs misbruik.

Een andere recente studie gebruikte een screeningsbatterij aanpak om 30 adolescenten en jong volwassenen te bestuderen die doorverwezen waren naar drugsmisbruik counseling (vermoedelijk PCP uit de context van het artikel) (Lewis & Hordan, 1986). De gemiddelde Full Scale IQ van deze steekproef was 92,5, waarbij Performance IQ enkele punten hoger lag (96,2) dan Verbal IO (91,7). De tests die bij deze populatie het meest gevoelig waren voor stoornissen waren

Trails B, waar 30% scores vertoonde boven de grens voor hersenbeschadiging, en de Categorietest, waar "meer dan 70 procent van de steekproef in het licht, matig of ernstig gestoorde bereik zat" (Lewis & Hordan, 1986, p. 198). Bijna 60% van de proefpersonen presteerde ook "beneden normaal" op de vingertik-test, een bevinding die wijst op een verminderde fijne motoriek of een motiveringsgebrek.

Zoals in elke niet-gecontroleerde studie kunnen geen conclusies getrokken worden over de vraag of populatie-effecten of drug-effecten deze neuropsychologische stoornissen veroorzaken. Replicatie in een gecontroleerde opzet is aangewezen.

Emotionele effecten

In één studie meldden 19 van de 24 PCP gebruikers dat ze slechte reacties op PCP hadden, waaronder verlies van gevoel of motorische controle, verlamming, verwarring, zintuiglijke vervorming, of bewusteloosheid. Drieëntwintig van de proefpersonen gaven toe dat ze tijdens de PCP intoxicatie hun beoordelingsvermogen en geheugen verloren, waardoor ze soms ongelukken kregen. Helaas waren deze reacties niet ontmoedigend voor deze groep, die bijna allemaal doorging met het misbruik van PCP (Fauman & Fauman, 1981).

[342] Gewelddadig gedrag is in verband gebracht met PCP misbruik, en verschillende studies hebben de geweldsopwekkende eigenschappen van het middel ondersteund. Graeven, Sharp, en Glatt (1981) bijvoorbeeld namen een steekproef van zelfrapportages van 200 PCP gebruikers met

een IQ-jarige geschiedenis van PCP misbruik. Met factoranalyse identificeerden de auteurs drie duidelijke factoren, wat ze een "energie" factor noemden, een "geweld" factor, en een "negatieve ideatie" factor. Gecontroleerd voor leeftijd rapporteerden zware gebruikers vaker gewelddadige effecten dan recreatieve gebruikers, een dosis-respons relatie die meer geloof hecht aan het effect van de drug dan aan culturele invloed; maar omdat 30% van de populatie Spaanstalig was en deze resultaten niet apart geanalyseerd werden, is de vraag nog open. Zware gebruikers meldden ook toegenomen energie, geluk, en seksuele opwindning, dus het is mogelijk dat de invloed van PCP op het limbisch systeem meer algemeen is dan specifiek voor geweld. Kijken ze naar vergelijkingen tussen recreatieve en heavy gebruikers, dan vonden de auteurs dat recreatieve gebruikers tijdens PCP gebruik een depressie ervoeren, terwijl "expert" gebruikers stemmingsverhogingen ervoeren.

Gewelddadig gedrag is in verband gebracht met PCP misbruik, maar het blijft onduidelijk of PCP unieke geweldopwekkende eigenschappen heeft of dat personen die PCP misbruiken meer kans hebben op een geschiedenis van gewelddadig optreden. Psychose is een vaak voorkomende bijkomstigheid van PCP misbruik en is van een toxisch verward type dat niet op schizofrenie lijkt.

Polydrugsmisbruik

Polydrugsmisbruik is kenmerkend voor veel zware druggebruikers. Gebruikers zullen vaak gelijktijdig of achtereen-

volgens alcohol, cocaïne, opiaten, barbituraten, en andere drugs gebruiken in verschillende combinaties.

Van alle misbruikte drugseffecten lijkt polydrugsmisbruik de meeste onderzoekssteun voor neurotoxiciteit te vertonen. Twee van de drie onderzoeken waarvoor een Impairment Index kon worden samengesteld, lagen in het bereik van de gestoorde (Parsons & Farr, 1981). Grant e.a. (1978), die de resultaten rapporteerden van een drie maanden durende multisite studie, vonden bijvoorbeeld dat 37% van de polydrugsgebruikers neuropsychologische stoornissen vertoonden op de Halstead-Reitan Batterij. Drie maanden follow-up testen zagen stoornissen bij 31 van de 91 proefpersonen die de tweede batterij afmaakten (Grant *et al.*, 1978).

Een latere studie vergeleek de waarschijnlijkheid van neuropsychologische stoornissen bij jonge (gemiddelde leeftijd 30) alcohol- versus polydrugs misbruikers (Grant, Adams, Reed, & Carlin, 1979). De helft van de polydrugs misbruikers was gestoord op een clinicusbeoordeling van de Halstead-Reitan Batterij scores, vergeleken met slechts 20% van de alcohol misbruikers. Gelijkwaardige verbale IQ scores tussen de twee groepen pleiten tegen onderwijsverschillen als verklaring voor deze resultaten, maar de betrekkelijk kleine steekproefgrootte in elke groep ($n = 20$) beperkt de generaliseerbaarheid van deze conclusies.

Sedatief-hypnotische middelen

Er zijn weinig neuropsychologische studies over de effecten

van sedatief-hypnotische middelen. Bergman, Bord, Engelbrekton, en Vikander (1989) onderzochten de neuropsychologische functie in een vervolgstudie van 30 hypnotisch-sedatief misbruikende patiënten. [343] Hoewel op de meeste tests aanzienlijke verbetering werd waargenomen, bleef bijna de helft van de groep tekenen van neuropsychologische achteruitgang vertonen, wat de auteurs tot de conclusie bracht dat hun gemengde groep van patiënten die angstmiddelen, sedativa en hypnotica misbruikten blijvende neuropsychologische tekorten vertoonde als gevolg van drugmisbruik.

CONCLUSIES-N EUROPSYCHO LOGISCHE TOXICOLOGIE VAN DRUGS

Neuropsychologen die met medische patiënten werken, of die gevraagd worden de stoornissen bij drugsgebruikende personen te evalueren, moeten zich ervan bewust zijn dat acute neuropsychologische effecten mogelijk zijn bij bijna alle medicijnen, en dat chronische effecten gezien zijn bij vele andere. Sommige geneesmiddelen veroorzaken blijkbaar heel specifieke neuropsychologische stoornissen (bv. verbaal geheugentekort bij patiënten die antihypertensiva krijgen). Andere kunnen specifieke encefalopathieën veroorzaken (b.v. steroïden). Een zorgvuldige medische, opleidings- en demografische geschiedenis is in zulke gevallen een noodzakelijke aanvulling op de neuropsychologische testresultaten. Soms is het alleen met zulke informatie dat de klinisch neuropsycholoog de testresultaten kan evalueren in

de context van mogelijk verstorende invloeden.

Het is jammer dat studies naar drugsmisbruik gewoonlijk nalaten zulke informatie in hun experimentele opzet op te nemen, waardoor ze voor klinici en onderzoekers minder bruikbaar zijn. De meeste neuropsychologische studies naar drugseffecten vertonen methodologische of statistische ontwerpfouten die hun conclusies moeilijk te interpreteren maken. Sommige van deze gebreken zijn binnen de controle van de experimentator, zoals het gebruik van kleine aantallen proefpersonen, ontoereikende of ontbrekende controlegroepen, en het niet controleren van premorbide bekwaamheden. Andere minder dan optimale omstandigheden zijn buiten de controle van de onderzoeker. Zo bestaan sommige soorten drugmisbruik niet los van andere factoren, b.v. lidmaatschap van een onderklasse, alcoholmisbruik, hoofdletsel, of slechte voeding.

Voor gezondheidsonderzoekers wordt steeds meer ingezien dat zowel misbruikte als voorgeschreven drugseffecten multifactorieel van aard zijn. Alcoholonderzoekers zijn tot een soortgelijke conclusie gekomen. Naarmate de klinische complexiteit van drugseffecten duidelijk wordt, worden experimentele ontwerp-overwegingen saillant, en neuropsychologische onderzoekers worden steeds vaker ingeschakeld bij het ontwerpen van drugsexperimenten, het ontwikkelen en afnemen van tests, en het uitvoeren van interventies op basis van de testresultaten. Dit zou tot gevolg moeten hebben dat de kwantiteit en de kwaliteit van het geneesmiddelenonderzoek in de komende decennia toenemen.

HOOFDSTUK 7

Pesticiden

INLEIDING

De meeste algemeen gebruikte pesticiden, waaronder de ge-chloreerde koolwaterstoffen (b.v. DDT), de organofosfaten (b.v. Malathion, Diazinon, Ronnel), en de carbamaten (b.v. Baygon, Maneb, Sevin, Zineb), zijn dodelijk voor insecten via neurotoxische werking (Morgan, 1982). Studies met hogere zoogdieren hebben ook neurotoxiciteit van pesticiden aangetoond (bv. Vandekar, Plestina, & Wilhelm, 1971; Aldridge & Johnson, 1971; DuBois, 1971). Het is dus niet verwonderlijk dat neurotoxische effecten van pesticiden ook gevonden worden bij menselijke blootstellingslachtoffers, en dat zowel de cognitieve als de emotionele functies aangetast zijn. Wat misschien verbaast is de omvang van het potentiële probleem, want van alle neurotoxische stoffen die door de beschaving worden geproduceerd, wedijveren pesticiden waarschijnlijk met lood om de ruimste verspreiding in het milieu. In de Verenigde Staten, waar een door de overheid opgelegd verbod op loodhoudende brandstoffen bestaat, hebben pesticiden misschien wel de plaats van lood ingenomen als de meest alomtegenwoordige neurotoxische stof die opzettelijk in het ecosysteem wordt gebracht.

De werkelijke hoeveelheid bestrijdingsmiddelen die in het milieu terecht komt is duizelingwekkend. Er zijn meer dan 34.000 bestrijdingsmiddelen door de EPA geregistreerd. De laatste jaren werd alleen al in de Verenigde Staten ongeveer 1,1 miljard pond bestrijdingsmiddelen gebruikt (Lang, 1993); niet noemenswaardig verschillend van schattingen van 1,4 miljard pond in 1975 (Ecobichon & Joy, 1982). Wereldwijd wordt meer dan 4 miljard pond toegepast, waarbij de Verenigde Staten jaarlijks 1,1 miljard pond van dat totaal gebruiken (Lang, 1993). Op meer dan 900.000 landbouwbedrijven in de Verenigde Staten worden bestrijdingsmiddelen toegepast. Vijfenzeventig procent van alle akkerland en zeventig procent van al het vee wordt met pesticiden behandeld (Lang, 1993). Naar schatting 340.000 arbeiders zijn in de Verenigde Staten betrokken bij een of ander aspect van de pesticidenproductie (Moses, 1983). Nog eens naar schatting 2,5-2,7 miljoen migrerende of seizoenarbeiders komen elk jaar in contact met pesticiden (Moses, 1983). Pesticidenverwerkers vormen een extra risicogroep, met naar schatting 1,3 miljoen gecertificeerde pesticidenverwerkers in de Verenigde Staten. Samenvoeging van deze cijfers zou nog steeds een onderschatting geven van het totale aantal blootgestelden, want ze omvatten niet degenen die betrokken zijn bij de handel, het vervoer en de distributie van pesticide. Kort samengevat zijn "aan pesticiden blootgestelde arbeiders een van de grootste beroepsrisicogroepen ter wereld" (Davies, 1990, p. 330).

Ook bij niet-beroepsmatige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen zijn grote aantallen mensen betrokken. Gezien de

schatting van de EPA dat 69 miljoen gezinnen pesticiden opslaan en [345] gebruiken is het misschien niet verwonderlijk dat er jaarlijks naar schatting 60.000 tot 70.000 vergiftigingen door organofosfaten alleen al zijn (Lang, 1993; Muldoon & Hodgson, 1992). Het aantal niet-beroepsgebonden vergiftigingen kan onderschat worden, want uit de resultaten van een ziekenhuisonderzoek in South Carolina bleek dat de helft van alle patiënten die in het ziekenhuis werden opgenomen wegens blootstelling aan pesticiden, blootstelling hadden opgelopen in niet-beroepsgebonden situaties (Schuman, Whitlock, Coldwell, & Horton, 1989). Het overheersende risico op vergiftiging door specifieke bestrijdingsmiddelen kan in feite groter zijn voor niet-beroepsgebonden blootstelling dan voor beroepsgebonden situaties. Blootstelling aan malathion thuis, op school of in een openbaar toegankelijk gebouw tussen 1966 en 1980 was bijvoorbeeld goed voor 92% van de meldingen van symptomatische blootstelling (Muldoon & Hodgson, 1992).

Gezien de omvang van de mogelijke blootstelling is het des te opzienbarender dat er minder neuropsychologisch onderzoek naar de effecten van pesticiden gevonden wordt dan voor bijna elke andere neurotoxische stof die algemeen gebruikt wordt. "In de Verenigde Staten zijn de neurotoxicologische en neurobehaviorale gevolgen van pesticiden meer door serendipiteit dan door opzet herkend" (Davies, 1990, p. 328). Er zijn waarschijnlijk verschillende redenen waarom aan pesticiden blootgestelde personen en neuropsychologen elkaar niet vaker tegenkomen, redenen die zowel van individuele als van sociaal-culturele factoren afhangen. Zo zijn

veel blootgestelde werknemers in de Verenigde Staten migrerende, of seizoensgebonden, doortrekkende arbeiders. Medische voorzieningen zijn niet altijd voorhanden; Californië is de enige staat waar medisch toezicht op organofosfaatwerkers bij wet verplicht is (Coye *et al.*, 1986). Zelfs als er toegang tot behandeling zou zijn, zouden seizoenarbeiders zonder vakbondsvertegenwoordiging terecht bang kunnen zijn voor baanverlies als lichamelijke ziekte gemeld wordt. Bovendien is het mogelijk dat vergiftigingen niet als zodanig worden herkend door rondtrekkende landarbeiders die niet op de hoogte zijn van de plaatselijke sproeischema's met pesticiden of van de te verwachten symptomen van toxische blootstelling. Ten vierde hebben weinig industriële werknemers van pesticidenfabrikanten toegang tot, of zijn ze zich bewust van de waarde van, neuropsychologisch onderzoek als onderdeel van een gezondheidsonderzoek. Tenslotte zijn neuropsychologen, als groep, nog niet actief aanwezig in industriële omgevingen of bedrijfsgeneeskundige klinieken.

Om welke reden dan ook kan het beperkte aantal klinisch en onderzoekspersoneel dat zich bezighoudt met neuropsychologisch onderzoek naar bestrijdingsmiddelen niet eens een begin maken met het aanpakken van de complexiteit en de omvang van het probleem, de potentiële gevaarlijkheid van deze stoffen, of de frequentie van toxische reacties bij de mens. Alleen al in de Verenigde Staten wordt het aantal aan pesticiden gerelateerde ziekten geschat op 150.000 tot 500.000 per jaar (Coye, 1985; Koloyanova & El Batawi, 1991) en wereldwijd variëren de schattingen van jaarlijkse

vergiftigingen van 500.000 tot 3.000.000 met een sterfte van meer dan 1 % (Ecobichon & Joy, 1982; Jeyaratnam, 1985). Elk jaar kunnen wel 40.000 personen sterven door vergiftiging met pesticiden, waarbij 75% van de dodelijke gevallen in ontwikkelingslanden voorkomen (Koloyanova & El Batawi, 1991). Maar ook in de Verenigde Staten komen veel gevallen voor, met naar schatting 113-295 vergiftigingen per 10.000 veldwerkers onder citrusveldwerkers in Florida (Koloyanova & El Batawi, 1991). De EPA van de Verenigde Staten schat dat er jaarlijks 45.000 mensen vergiftigd en 200 mensen gedood worden door pesticiden (Ecobichon & Joy, 1994). Chronische neuropsychologische stoornissen als gevolg van acute vergiftigingen komen naar schatting voor bij 4-9% van de slachtoffers van blootstelling (Holmes & Gaon, 1956; [346] Tabershaw & Cooper, 1966; Hirshberg & Lerman, 1984). Uit deze statistieken lijkt duidelijk dat nadelige gevolgen van het gebruik van pesticiden een veel voorkomend en ernstig gevaar zijn. Het valt te hopen dat de groeiende belangstelling van neuropsychologen voor toxicologie ook tot uiting zal komen in meer aandacht voor de cognitieve en affectieve gevolgen van blootstelling aan pesticiden.

ROUTES VAN BLOOTSTELLING EN INDIVIDUALS OP RISICO

De meeste patiënten die zich met vergiftigingen door pesticiden presenteren zijn betrokken bij de formulering van de stoffen, of bij de toepassing ervan in de landbouw. Maar ook personen die niet met de landbouwindustrie te maken hebben, kunnen risico lopen. Onopzettelijke blootstelling is ge-

rapporteerd als gevolg van het eten van met pesticiden verontreinigd, ongewassen fruit (Ratner, Oren, & Vigder, 1983), het drinken van verontreinigd woonwater (Dean *et al.*, 1984), of door verkeerd gebruik van huishoudelijke insecticiden (Reichert, Yaeger, Rashad, & Klemmer, 1977). Opzettelijke inname van bestrijdingsmiddelen als zelfmoordpoging is ook gemeld (Lerman, Hirshberg, & Shteger, 1984). Ziekenhuispersoneel kan een risicogroep voor blootstelling aan pesticiden zijn, omdat in de fysieke installatie van het ziekenhuis vaak en routinematig insecticide wordt toegepast. Ziekenhuispersoneel dat blootgesteld werd aan professionele toepassingen van insecticide heeft geestelijke verwarring, misselijkheid en andere symptomen ontwikkeld (Biskind & Mobbs, 1972).

Zelfs kantoorpersoneel is niet beschermd tegen toevallige blootstelling. Eén studie beschrijft subjectieve symptomen en neurochemische veranderingen bij een groep van vijf kantoormedewerkers die blootgesteld waren aan chloorpyrifos (Dursban) en methylcarbamaatzuur (Bendiocarb 1 %) dat aan de buitenkant van het gebouw was uitgestrooid om termieten te doden, maar vermoedelijk via een luchtinlaat-rooster het kantoor was binnengekomen (Hodgson, Block, & Parkinson, 1986). Het is niet bekend hoeveel van zulke uitbraken ongemeld blijven, want kantoor- en beroepspersoneel kan niet op de hoogte zijn van routinematige toepassingen van insecticiden en daardoor door pesticiden veroorzaakte symptomen aan andere factoren toeschrijven (Biskind & Mobbs, 1972).

ORGANOPHOSFATEN

Malathion

Omrekeningsfactor	1 ppm = 13. 73 mg/m ³
IDLH	500 mg/m ³
OSHA/NIOSH	10 mg/m ³

Parathion

Omrekeningsfactor	1 ppm = 12,11 mg/m ³
IDLH	20 mg/m ³
OSHA	0,1 mg/m ³
NIOSH	0,05 mg/m ³

(Quick Guide, 1993)

Er is meer onderzoek gedaan naar organofosfaat (OP) verbindingen dan naar andere pesticiden, misschien omdat ze oorspronkelijk ontwikkeld werden voor hun neurotoxische eigenschappen als "zenuwgassen" tijdens de Tweede Wereldoorlog. Soman, Sarin, en Tabun zijn OP middelen, die van hun insectendodende tegenhangers vooral verschillen in potentie en werking (Duffy & Burchfiel, 1980). Een OP verbinding, tri-o-cresyl fosfaat (TOCP), was verantwoordelijk voor de veel publiciteit veroorzakende epidemie van ernstige perifere neuropathie aan het eind van de jaren 1920 en het begin van de jaren 1930, die "Ginger Jake" verlamming genoemd werd, een syndroom dat uiteindelijk in verband gebracht werd met de vervalsing met TOCP van het drankje "Jamaica Ginger".

TABEL 7.1. Werkzame bestanddelen in Organofosfaatverbindingen"

acephate	edifenphos	oxydemeton methyl
Akton	endothion	parathion
Aspon	EPBP	parathion methyl
azinophosmethyl	EPN	phencapton
bensophos (phosalone)	ethion	phenthoate
bensulide	ethoprop	phorate
Bomyl	ethyl parathion	phorazetim
bromophos	famphur	phosalone
carbophenthion	fenamiphos	phosfolan
chlorfenvinphos	fenitrothion	phosmet
chlormephos	fensulfothion	phosphamide (dimethoate)
chlorphoxim	fenthion	phosphamidon
chlorypyrifos	fonophos	phoxim
chlorthiophos	formothion	pirimiphos-ethyl
Coumaphos	fosthietan	pirimiphos-methyl
crotoxyphos	IBP	profenfos
crufomate	iodofenfos (jodenfos)	propaphos
cyanofenphos	isofenphos	propetamphos
cyanophos	isofluorphage (DFP)	prothoate
DDVP (dichlorvos)	isoxathion	pyrazophos
DEF	jodfenfos	pyridaphenthion
demeton	leptophos	pyrophosphate
demeton methyl	malathion	quinalphos
demeton- <i>O</i> -methyl sulfoxide	mephosfolan	ronnel
dialifor (dialifos)	Merphos	schradan
dialifos	methamidophos	stirofos
Diazinon	methidathion	sulfotepp
dicapthion	methyl demeton (demeton-methyl)	sulprofos
dichlofenthion	methyl parathion	temephos
dichlorvos	methyl systox	terbufos
dicrotophos	Methyl Trithion	tetrachlorvinphos
diisopropyl fluorophosphate (DFP)	mevinphos	tetraethylpyrophosphate
dimefox	mipafox	thiometon
dimephenthoate (phenthoate)	monocrotophos	timet (phorate)
dimethoate	naled	triazophos
dioxathion	nephocarp (carbophenothion)	trichlorfon
disulfoton		trichloronate

"Hallenbeck and Cunningham-Burns (1985).

[348] OP-verbindingen zijn acuut giftiger dan andere soorten pesticiden (Stopford, 1985). Parathion is het giftigst met een dodelijke dosis zo laag als 100 mg/kg, terwijl malathion (LD van 858 mg/kg) een van de minst giftige OP producten is (Namba, 1971). Bij de meeste incidenten van belangrijke

OP vergiftiging ging het om blootstelling aan parathion of methylparathion. OP vergiftiging is minder frequent voorgekomen in de Verenigde Staten dan in Egypte, Mexico en India, waar massale epidemieën zijn gemeld (Goetz, 1985). Suïcidale personen in het laatstgenoemde land zijn verantwoordelijk voor veel acute OP vergiftigingen; ze vormden 67,4% van een cohort van 190 patiënten die in India onderzocht werden door Agarwal (1993).

In de Verenigde Staten zijn OP en carbamaat blootstellingen verantwoordelijk voor de meeste acute beroepsvergiftigingen en 20-40% van de OP toepassers hebben verlaagde cholinesterase niveaus (een marker van OP toxiciteit) (Lang, 1993).

OP insecticiden kunnen langs "alle mogelijke wegen" geabsorbeerd worden, o.a. via de huid, de longen, het maagdarmkanaal en het bindvlies (Namba, 1971, p. 290). Drie soorten neurotoxische reacties zijn tot nu toe gecatalogiseerd van OP bestrijdingsmiddelen, waarbij "cholinerge aandoeningen [de eerste] meest frequente en klassieke ongewenste manifestaties van organofosfaat ... blootstellingen zijn" (Davies, 1990, p. 328). De productie van muscarine-, nicotine-, en CNS-effecten weerspiegelt "de remming van acetylcholinesterase op de receptorplaatsen van parasympatische, sympatische en centrale zenuwstelsels" (Davies, 1990, p. 328). De remming van acetylcholinesterase kan onomkeerbaar zijn (Arian, geciteerd in Gershon & Shaw, 1961). Lesie of verandering van de acetylcholine receptoren in het CNS kan optreden (Duffy, Burchfiel, Bartels, Gaon, & Sim, 1979), door

"ophoping van acetylcholine bij neuro-effector knooppunten en autonome ganglia" (Morgan, 1982, p. 12). Men heeft de hypothese dat dit de belangrijkste oorzaak is van de toxicologische effecten van OP's (Levin & Rodnitzky, 1976).

Een tweede neurotoxisch effect van progressieve en onomkeerbare perifere sensorimotorische neuropathie kan volgen op blootstelling aan bepaalde OP bestrijdingsmiddelen. Het effect treedt op van 2 tot 5 weken na een enkele blootstelling, en is in verband gebracht met indirecte fosforylering en remming van een enzym dat "neurotoxisch esterase" wordt genoemd (Davies, 1990).

Een derde neurotoxisch effect met een "tussenliggende" vertraging van 24-96 h is opgetekend door Senanayake en Karalliedde (1987), dat zich ontwikkelde tussen 24 en 96 h na de blootstelling aan chloorpyrifos, trichloorfon, trichloronaat, en methamidofos. Vier van de tien patiënten stierven aan ademhalingsverlamming. De patiënten ervoeren schedelzenuw-, ledemaat- en nekzwakte die niet reageerde op atropine of oxime.

De vermoedelijke diagnose OP vergiftiging kan gesteld worden wanneer de serum cholinesterase activiteit met 10-50% verlaagd is bij blootstelling aan OP (Goetz, 1985). Milde gedragssymptomen kunnen vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid en buikklachten zijn. Ernstiger symptomen zijn miosis en spierfasciculaties, hoewel deze verschijnselen "zelfs bij ernstige vergiftiging" niet aanwezig hoeven te zijn (Namba, 1971, p. 295). Extreme zwakte of verlamming kan

het gevolg zijn van acute blootstelling (Stopford, 1985). Er kunnen bulbair verschijnselen optreden, waaronder moeite met spreken en slikken, en kortademigheid (Goetz, 1985). Andere kenmerkende lichamelijke verschijnselen zijn zweeten, emesis, en overmatig tranen (Namba, 1971). [349] Tenslotte kan een "knoflook" geur op de adem van de patiënt wijzen op OP vergiftiging.

Neurologische effecten

Neurologische effecten van OP vergiftiging kunnen verdeeld worden in effecten die zichtbaar zijn bij terloops lichamelijk onderzoek, en symptomen die waarneembaar zijn bij laboratorium- of neuropsychologisch onderzoek. Klinisch waarneembare symptoompatronen werden gerapporteerd door Whorton en Obrinsky (1983), die de dossiers onderzochten of opnieuw bekeken van 19 landarbeiders die te vroeg een veld betraden na toepassing van *fosfamidon* (*Dimecron*) en *mevinfos* (*Phosdrin*), twee zeer giftige OP's.

Aanvankelijke klachten waren zwakte, wazig zien, en misselijkheid. Visuele klachten van ongemak aan de ogen bij lezen of televisiekijken waren de langst aanhoudende symptomen, die minstens 5 maanden na de blootstelling aanhielden. Een maand na de blootstelling bleven 11 van de proefpersonen hoofdpijn en zwakte melden. Angst werd door ongeveer een derde van de proefpersonen gemeld, maar deze symptomen waren misschien eerder reactief op angst voor inkomensverlies of toekomstige medische storingen dan een functie van neurotransmitter abnormaliteiten. Drie kinderen

die deel uitmaakten van deze groep vertoonden hetzelfde patroon van symptomen als blootgestelde volwassenen, waaronder zwakte, vermoeidheid, en onvermogen om leeftijdgenootjes bij te houden bij spelactiviteit of sport. De symptoomconstellatie bij de kinderen zou binnen 23 maanden oplossen (Whorton & Obrinsky, 1983).

Een syndroom van vertraagde polyneuropathie, gewoonlijk aanwezig 8 tot 14 dagen na de blootstelling, wordt ook gezien, gekenmerkt door **gevoelloosheid en tintelingen in de ledematen**, zwakte en afzetten van de voeten in de onderste ledematen, evenwichtsstoornissen, en vermindering of afwezigheid van knie- en enkelsprongen (Otto, Molhave, Rose, Hudness, & House, 1990).

Subklinische effecten "kunnen met grote regelmaat bij blootgestelde personen gevonden worden, ondanks het ontbreken van klinisch duidelijke verschijnselen en tegenover normale cholinesterase niveaus bij deze zelfde personen" (Rodnitzky, 1973, p. 165). Subklinische neurologische verschijnselen van OP blootstelling zijn onder andere verminderde sensorische zenuwgeleidingssnelheden, en verhoogde vezeldichtheid (Stalberg, Hilton-Brown, Kolmodin-Hedman, Holmstedt, & Augustinsson, 1978). Er kunnen blijvende neurologische effecten optreden. In één studie werden 77 aan *Sarin* blootgestelde industriearbeiders gevolgd. Hoewel de arbeiders klinisch asymptomatisch waren en in het jaar voorafgaande aan het onderzoek geen verminderingen in cholinesterase activiteit vertoonden, verschilden hun EEG's aanzienlijk van die van controles uit dezelfde fabriek. Bloot-

gestelde proefpersonen vertoonden verhoogde hoogfrequente beta activiteit (12-30 Hz) bij spectrale analyse en visuele inspectie van de EEG opname suggereerde verhoogde hoeveelheden langzame activiteit, aspecifieke afwijkingen, en verhoogde hoeveelheden REM in het slaap EEG (Duffy *et al.*, 1979; Duffy & Burchfiel, 1980). Het EEG bij aan OP blootgestelde werknemers wordt gekenmerkt door "een hoge incidentie van trage activiteit met lage tot gemiddelde spanning in het theta bereik, dat wil zeggen, 4 tot 6 Hz activiteit ... tijdens lichte slaperigheid in korte episoden van 2-4 seconden" (Kaloyanova & El Batawi, 1991, p. 18).

[350] Recent onderzoek heeft ook kleine, maar statistisch significante, tekenen van subklinische neuropathie gevonden bij verder asymptomatische personen die aan OP verbindingen blootgesteld waren, hoewel ook gesuggereerd is dat perifere en polyneuropathieën die gemeld werden na blootstelling aan OP niets met cholinesterase remming te maken hebben (Namba, 1971). Kaplan, Kessler, Rosenberg, Pack, en Schaumburg (1993) bijvoorbeeld melden acht patiënten die klinische en elektrofysiologische symptomen van sensorische neuropathie ontwikkelden na blootstelling aan chloorpyrifos (*Dursban*) dat door een verdelger was aangebracht. Chronische visuele stoornissen kunnen het gevolg zijn van acute OP intoxicatie en bestaan uit "gezichtsveldstenose, progressieve bijziendheid, astigmatisme, oedeem en atrofie van de oogzenuw" en andere visuele veranderingen die toegeschreven kunnen worden aan anticholinesterase effecten (Kaloyanova & El Batawi, 1991, p. 19).

Neuropsychologische effecten

Neuropsychologische symptomen van OP vergiftiging omvatten een verscheidenheid aan cognitieve en affectieve symptomen, waaronder "verminderde waakzaamheid en verminderde concentratie, vertraging van informatieverwerking en psychomotorische snelheid, geheugengebrek, taalstoornis, depressie, angst en prikkelbaarheid" (Ecobichon & Joy, 1982, p. 171). Ernstige neuropsychologische stoornissen en depressie zijn opgemerkt in afwezigheid van CT of andere laboratorium afwijkingen (Rosenstock, Daniell, Barnhart, Schwartz, & Demers, 1990). Een studie waarbij vrijwilligers met een OP geïnjecteerd werden vond vertraagde reacties op motorische en intellectuele taken, onvermogen om aandacht en concentratie vast te houden, en slechter leren en geheugen. Een proefpersoon beschreef zijn ervaringen:

Verschillende dingen zijn vreemd. Alles wat ik denk gaat van groot naar klein ... Mijn armen voelen vreemd aan ... Ik kan mijn gedachten niet bij de dingen houden waar ik aan probeer te denken ... Ik ga gewoon blanco , ... Waar hadden we het over Ik vergeet gewoon alles. [Bowers, Goodman, & Sim. 1964. p. 385]

Rosenstock *et al.* (1990) vonden een gemengd scala van lichamelijke en psychische symptomen bij een 60-jarige landarbeider met twee episodes van acute OP intoxicatie, gescheiden door 5 jaar. De symptomen 2 jaar na de laatste blootstelling omvatten hoofdpijn, geheugenverlies, verwardheid en vermoeidheid. Hoewel de beschrijvingen van de

proefpersonen overeenkomen met andere klinische verslagen van intoxicatie door pesticiden, namen de auteurs helaas geen placebo-conditie op, en specificeerden ze evenmin de OP dosering.

Savage *et al.* (1980, 1988) pasten neuropsychologische tests toe op aan OP blootgestelde arbeiders, met behulp van de Halstead-Reitan Batterij. De resultaten bevestigden: 24% van de blootgestelde personen presteerde in het gestoorde bereik, tweemaal zoveel als het aantal gestoorde controles. De auteurs meldden hoofdeffecten van de blootstelling aan pesticiden op 34 neuropsychologische subtestscores. Tenslotte vertoonden de proefpersonen tekorten in coördinatie en fijne motoriek na acute OP pesticide vergiftiging.

Visuele retentie en constructieve tekorten zijn ook gemeld (Jusic, 1974) en geheugenstoornissen worden vaak genoemd.

[351] Metcalf en Holmes (1969) vonden verminderde prestaties op de WAIS, de Benton Visual Retention Test, en een verhaalherinneringstaak bij een groep landbouw- en industriearbeiders die chronisch blootgesteld waren aan pesticiden. "Mentale verwarring" is ook een vaak gerapporteerde bevinding als gevolg van intoxicatie, en heeft blijkbaar geleid tot ongelukken in de lucht door gewasbespuiters die niet meer konden vliegen (bv. Reich & Berner, 1968). De meeste van deze bevindingen zijn echter niet gevalideerd met geschikte neuropsychologische tests (Levin & Rodnitzky, 1976).

Korsak en Sato (1977) dienden een deel van de Halstead-Reitan Batterij – hoeveelheid testen – toe aan 59 mannelijke vrijwilligers die in verschillende (niet gespecificeerde) mate blootgesteld waren aan OP en andere pesticiden. Proefpersonen met een hoge blootstelling aan OP presteerden beduidend slechter op Bender-Gestalt en Trails B in vergelijking met proefpersonen met een lage blootstelling aan OP. Jammer genoeg gaven de auteurs geen informatie over de eventuele matching-procedures voor de proefpersonen - waardoor de resultaten mogelijk onderhevig zijn aan verwarring door opvoeding of andere factoren.

Otto *et al.* (1990) onderzochten de neurologische en neuropsychologische toestand van mannelijke OP arbeiders in Egypte. De tests werden uitgevoerd in drie fabrieken waar van 1961 tot 1986 samen 31.800 ton van verschillende OP bestrijdingsmiddelen werd geproduceerd. Werknemers met bestrijdingsmiddelen en kunstmest hadden meer neurologische stoornissen dan textielarbeiders, waaronder "vrij dramatische" stoornissen in coördinatie, onvrijwillige tremor, en kniereflexen (p. 312). Trillingsgevoeligheid op de Opticon was de gevoeligste index voor blootstelling aan pesticiden. De trillingsgevoeligheid nam bij de blootgestelde werkers sneller af met de leeftijd dan bij de controles. Twee neuropsychologische tests (Block Design en Santa Ana) varieerden niet significant met LNTE (lymphocyte neuropathy target esterase) of cholinesterase inhibitie.

Tenslotte melden Daniell *et al.* (1992) dat ze geen verschillen in neuropsychologische prestaties op de NES vóór en na

het seizoen vonden bij een groep pesticiden toepassers. De conclusies van de studie worden echter ernstig ondermijnd door de gekozen controlegroep: 68% van de controles had gewassen geplukt of gesnoeid en 27% had met pesticiden gewerkt.

Ook personen die na verdelgingsbehandelingen thuis aan OP bestrijdingsmiddelen zijn blootgesteld, lopen mogelijk risico op neuropsychologische stoornissen. Dursban (chloorpyrifos) bleek het actieve bestrijdingsmiddel te zijn in verschillende gevallen die Kaplan *et al.* (1993) rapporteerden, waar zowel centrale als perifere neurotoxische effecten werden gemeld. Eén gezin ontwikkelde hoofdpijn, misselijkheid, pijnlijke spierkrampen, gevoelloosheid en paresthesiën – verstoorde werking van een of meer sensorische zenuwen – (meer uitgesproken in de benen), samen met schooluitval bij twee tienerkinderen. Sural zenuwgeleidingsonderzoeken toonden lage amplitudes **die na 6 maanden weer normaal waren**. Een tweede patiënte was een arts die paresthesiën, geheugenstoornissen en abnormaal neuropsychologisch functioneren ontwikkelde nadat Dursban op haar kelder-ruimte was aangebracht. Het neuropsychologisch disfunctioneren werd gekarakteriseerd als een "aanhoudend disfunctioneren in geheugen, woordvinding, en visuele waarneming" (p. 2196). In totaal bleken vijf van de acht door Kaplan *et al.* gerapporteerde patiënten tekortkomingen te vertonen in woordvinding, concentratie, en geheugen, waarbij de symptomen bij vier patiënten omkeerbaar waren. De auteurs suggereren dat de effecten kunnen aanhouden zelfs nadat de cholinesterase niveaus weer normaal zijn.

[352] Mearns, Dunn, en Lees-Haley (1994) vatten de neuropsychologische effecten van OP bestrijdingsmiddelen als volgt samen: effecten op korte termijn omvatten geheugen- en concentratiestoornissen, terwijl personen die een duidelijke vergiftiging door OP's hebben opgelopen problemen kunnen hebben die een decennium of langer aanhouden.

Effecten op Persoonlijkheid en Emotioneel Functioneren

Er zijn ook veel veranderingen in persoonlijkheidsvariabelen gerapporteerd als functie van blootstelling aan OP en andere bestrijdingsmiddelen. Hoewel vroege gevalsbeschrijvingen van "schizofrene" en depressieve reacties op OP vergiftiging (bv. Gershon & Shaw, 1961) betwist zijn omdat ze impressionistisch en niet-kwantificeerbaar zouden zijn (bv. Barnes, 1961; Bidstrup, 1961), blijven recente rapporten verhoogde spanning, rusteloosheid, angst en bezorgdheid opmerken als functie van blootstelling aan OP en andere pesticiden (Russell, 1983; Ecobichon & Joy, 1982; Levin, Rodnitzky, & Mick, 1976; Levin, 1974; Namba, 1971). Dille en Smith (1964) meldden het geval van twee gewasbestrijdingspiloten met chronische OP blootstelling; beiden hadden symptomen van depressie en angst. Een grotere groep van 16 arbeiders werd 18 weken lang gevolgd na een acute OP blootstelling. Angstklachten waren aanwezig bij 44% van deze groep.

Emotionele effecten van OP blootstelling komen overeen met wat bekend is over de cholinesterase-remmende eigenschappen van bestrijdingsmiddelen, want percutane injecties

met anticholinesterase bij menselijke vrijwilligers veroorzaakten aanvankelijk gevoelens van vermoeidheid, gevolgd door subjectieve gevoelens van "jitteriness or tenseness inside". Proefpersonen werden depressief, prikkelbaar en "lusteloos" (Bowers *et al.*, 1964, p. 384). Angst en prikkelbaarheid kunnen optreden bij langdurige blootstelling aan lage doses OP (Rosenthal & Cameron, 1991).

Levin *et al.* (1976) onderzochten de mogelijkheid van subklinische persoonlijkheidsstoornissen bij 24 personen die in een agrarische of commerciële omgeving aan OP's blootgesteld waren. De controles bestonden uit een gemengde groep boeren die buiten het sproeiseizoen getest werden, of uit boeren die niet deelnamen aan de toepassing van insecticiden. De controles waren qua leeftijd en opleiding gelijk aan de experimentele proefpersonen. Vergeleken met de controles vertoonden de aan pesticiden blootgestelde proefpersonen een beduidend hogere angst op de Taylor Manifest Anxiety Scale, een effect dat bepaald werd door de scores van de 13 commerciële pesticiden toepassers, en niet door die van de boeren. Commerciële pesticidenwerkers hadden ook een lagere plasma cholinesterase dan de controles. Andere maten, b.v. de Beck Depression Inventory, vertoonden geen differentiële effecten van blootstelling aan pesticiden of soort werk.

Het is natuurlijk mogelijk dat een depressief plasma cholinesterase gewoon samenvalt met hogere stressniveaus die inherent zijn aan de baan van commercieel pesticiden toepasser, en niet een direct gevolg is van de blootstelling aan

pesticiden. De auteurs stellen terecht voor hun studie te herhalen met grotere en meer diverse proefpersonenpopulaties.

Emotionele symptomen kunnen beter gecorreleerd zijn met plasma cholinesterase niveaus dan met bloed cholinesterase, hoewel de symptomen kunnen aanhouden na herstel [353] van bloed en plasma cholinesterase niveaus, mogelijk gedurende 6 maanden of langer na blootstelling (Levin *et al.*, 1976).

DURSBAN²¹ (CHLOORPYRIFOS)

Dursban is een organofosfaat dat algemeen veilig werd geacht voor gebruik in huis en industrie. Onlangs echter wijzen verschillende rapporten op belangrijke neurotoxiciteit en neuropsychologische stoornissen die zich ontwikkelen ten gevolge van dit "goedaardige", commercieel toegepaste pesticide. Kaplan, Kessler, Rosenberg, Pack en Schaumburg (1993) geven uitvoerige case reports over 8 personen die perifere neuropathie ontwikkelden, met of zonder cognitieve stoornissen. De neuropathiesymptomen omvatten gevoelsverlies van alle modaliteiten in een kousenband verdeling met milde distale zwakte en areflexie in de onderste ledematen. Cognitieve stoornissen omvatten licht geheugenverlies op korte termijn bij een routine onderzoek van de mentale status, een achteruitgang in schoolprestaties bij 2 kinderen die 6 maanden aanhield, en klachten van vertraagd denken. Neuropsychologisch onderzoek van een arts met de laatste klacht suggereerde stoornissen in een ingebedde figurentest,

21 Nu – april 2022 – nog volop te koop....

gestoorde beeldcompletering, computergestuurde abstracte vormdiscriminatie, en laag-gemiddeld proza-geheugen en seriële cijferherinnering. De auteurs vermelden dat, van de 5 personen met concentratie-, woordvind-, en geheugentekort, de stoornissen omkeerbaar waren bij 4. Eén patiënt vertoonde aanhoudende stoornissen. De auteurs stellen voor de veronderstelde veiligheid van dit bestrijdingsmiddel opnieuw te beoordelen.

In een andere reeks gevalsstudies vertoonden aan Dursban blootgestelde personen meervoudige orgaanklachten, waaronder een "aanvankelijke griepachtige ziekte, gevolgd door chronische klachten van vermoeidheid; problemen met het centrale zenuwstelsel (hoofdpijn, duizeligheid, geheugenverlies); symptomen van de bovenste en onderste luchtwegen; gewrichts- en spierpijn; en maag-darmstoornissen" (Thrasher, Madison, & Broughton, pp. 90-91). Alle auto-antilichamen, ook ANA, waren verhoogd vergeleken met controles. Ongeveer de helft was positief voor antimyeline antilichamen, tweemaal zoveel als bij de controles. Blootstelling bleek ook nieuwe allergieën te veroorzaken en reeds bestaande allergieën te verergeren (Thrasher, Madison, & Broughton, 1993). Tenslotte bekeek Sherman (1995) de symptomen van 41 aan Dursban en Dursban-met-andere-pesticiden blootgestelde personen. Achtentwintig procent ontwikkelde hoofdpijn en centrale of perifere zenuwstelselsymptomen. Er werden centrale zenuwstelselproblemen van geheugenverlies, verwardheid, slaapstoornissen, zwakte en vermoeidheid gemeld. Van degenen die perifere neuropathie ontwikkelden, was 50% niet in staat verder te werken.

TABEL 7.2. Scores van aan Dursban blootgestelde patiënten op Tests van Neuropsychologische Functies

Test	Ruwe score	T score (Heaton) of geschaalde score
Category Test	79 errors	t 36
Trails A	39"	t 41
Trails B	87	t 44
TPT Geheugen	6	t 37
TPT Lokalisatie	4	t 50
Vinger Tikken Dom. Hand	39.75	t 42
Vingertikken N.D.	40.13	t 51
Gegroefde Pegboard DH	61"	t 53
Gegroefde NDH	68"	t 49
TPT DH	.5 min/block	t 52
TPT NDH	.975 min/block	t 36
TPT Beide	.508 min/block	t 41
Vingertop Nummer Schrijven	DH 8 fouten, NDH 1 fout	
Gordon Diagnostic System III	Waakzaamheid 27/30 correct	Afleidbaarheid 0/30 correct
Stroop Color Word Test	Woorden t 35. Kleuren t 43. Kleur-woorden t 37	
KBIT IQ schatting	Verbaal (vocab) 98, Matrices (prestaties) 105. Samengesteld (volledige schaal) 102	
COWAT	28	30%ile
WCST	Perservatieve antwoorden 29	9th %ile t 37
Hooper VOT	27.5	Normaal
Visueel Zoeken/Attentie (VSAT) (Annuleringstest)		Zwak
Meercijferig Geheugen Test (Maling)	64/72 correct	Borderline
Geheugen Evaluatie Schalen	Verminderde visuele spanwijdte, onmiddellijke en vertraagde proza recall. en vertraagde/ visuele herkenning	
Observaties	Ataxische onregelmatigheid aan arm beweging	
Neurologisch	MRI atrofie: positief schok in de kaak	

Casestudie: Blootstelling aan Dursban

[354] De patiënte is een middelbare-school-geschoolde vrouw van in de 40 die blootgesteld werd toen haar houten

huis behandeld werd met verscheidene pinten Dursban, met de hand aangebracht. De eerste symptomen leken op griep, maar ontwikkelden zich tot een "spelden en naalden" gevoel in alle ledematen, duizeligheid, extreem verhoogde ANA titer,²²⁾ en diepe spierpijn. De patiënte klaagde over aandachts- en geheugenproblemen en was niet in staat verder te werken. [254] Aanvankelijke toediening van steroïden gaf geen verbetering en evaluaties voor lupus en multiple sclerose bleken negatief. De patiënte werd ongeveer een jaar na de blootstelling gezien voor neuropsychologische evaluatie met aanhoudende klachten op bovengenoemde gebieden. **Tabel 7.2** toont de scores van de patiënte op verschillende tests van neuropsychologische functies.

Intellectuele, Taal, en Algemene Cognitieve Functies. Op een test die het IQ schat uit beeldwoordenschat, woordidentificatie, en niet-verbaal analogisch redeneren, scoorde de patiënte in het gemiddelde bereik voor verbale, niet-verbale, en [354] volledige capaciteiten. De verbale en non-verbale vaardigheden verschilden niet noemenswaardig. De huidige schatting van het IQ van de patiënte is in overeenstemming met haar opleidingsniveau en beroepsprestaties.

De aandachtsvaardigheden varieerden van grenssgewijs tot ernstig gestoord, afhankelijk van de taak. Op een **test van visueel aftasten**, volgorde bepalen, visuomotorische snelheid en aandacht - waarbij de patiënte met een potloodlijn 25

22 Een positieve ANA test betekent dat er een hogere concentratie van auto antistoffen aanwezig is dan normaal. Wanneer er ook klachten zijn van een auto-immuunziekte, geeft dit de huisarts een reden om verder uit te laten zoeken of en welke auto-immuunziekte het zou kunnen zijn.....

willekeurige getallen op een bladzijde met elkaar moest verbinden - waren de prestaties op de grens tussen laag gemiddeld en licht klinisch gestoord. Vergelijkbare prestaties werden gezien bij de complexere versie van dezelfde test, waarbij snel lijnen getrokken moesten worden tussen opeenvolgende afwisselende cijfers en letters die willekeurig op een bladzijde waren verdeeld (b.v. A-1-B-2-C-3, enz.).

De patiënte presteerde iets minder goed op een test van aandacht bij voortdurende afleiding, waarbij ze een lijst van kleurnamen moest lezen die in een contrasterende kleur gedrukt waren en de naam van de gekleurde inkt moest zeggen, in plaats van het woord (b.v. het woord "ROOD" gedrukt in blauwe inkt-patiënte zegt "blauw"). De patiënt was ernstig gestoord op een test van snelle visuele reactie en beslissingen nemen, die, in tegenstelling tot de andere, niet op eigen tempo verliep. Deze "continue prestatie" test (GDS) vereiste visuele identificatie en motorische reactie op vooraf bepaalde reeksen getallen (b.v. 1-9) die snel op een computerpaneel werden getoond. De prestaties bleven ernstig achter bij de moeilijkere variant van deze test, die de visuele aandacht meet onder sterk afleidende omstandigheden, d.w.z. waarbij het visueel scannen van cijferreeksen vereist wordt terwijl afleidende getallen aan weerszijden knipperen (GDS). In de laatste conditie was de patiënte eenvoudigweg niet in staat de taak helemaal uit te voeren; ze verklaarde dat ze geen "1-9" cijferreeksen zag.

Tests van executief functioneren en complexe verwerking lagen in het milde bereik van klinische stoornissen. Zo was

de patiënte licht gestoord op een test van volgehouden inductieve probleemoplossing, waarvan gedacht wordt dat het een maat is voor zowel de algemene corticale integriteit als de prefrontale corticale functie (Categorie Test). Bovendien vertoonde ze lichte perseveratieve stoornissen op een soortgelijke test die de meer sterk gelokaliseerde capaciteit van de prefrontale kwab meet om inductief problemen op te lossen en sets te verschuiven (WCST).

Een test van verbale vloeiendheid die typisch de linker frontale kwab activeert, werd in het lage gemiddelde bereik uitgevoerd.

Sensorimotorische Vaardigheden. Op een vingertiktest vertoonde de patiënte een lage gemiddelde fijne motoriek in de dominante hand en een gemiddelde snelheid voor de niet dominante hand. Ze vertoonde niet de verwachte snelheidsvoorkeur voor de dominante hand, en was in feite iets langzamer in de dominante hand dan in de niet-dominante hand. De fijne motorische coördinatie op een pegboard test was bilateraal normaal.

De tastgevoeligheid was abnormaal; de patiënte maakte 8 fouten bij het waarnemen van getallen die op de vingertoppen van haar dominante hand waren overgetrokken, maar slechts 1 in haar niet-dominante hand. Bij cerebellaire testen, en bij elke taak die snelle motorische bewegingen vereiste, vertoonde de patiënte een ongewone, schokkerige "ataxische" beweging van elke arm [356] bij pogingen om snelle vinger-naar-neus bewegingen te maken. Ze vertoonde

ook aanzienlijke stoornissen bij pogingen haar duim snel aan te raken aan elke opeenvolgende vinger.

Basale objectidentificatie en gezichtsscherpte leken normaal, maar bij het grof testen van het gezichtsveld bleek de patiënte een consequente lichte rechtsonder (vanuit het gezichtspunt van de onderzoeker) bilaterale quandrantanopsie te vertonen.

Geheugen en Leren. Het algemene niveau van geheugen-functioneren van de patiënt op een uitgebreide test van verschillende geheugendomeinen was lager dan het geschatte IQ terwijl deze scores gewoonlijk vrij gelijkaardig zijn. Gebieden met een belangrijk klinisch tekort waren o.a. het kortetermijngeheugen voor ruimtelijke locaties, het vermogen om proza te begrijpen en te onthouden, en het vermogen om eerder geziene ontwerpen te herkennen en te onderscheiden van afleiders. Het geheugen voor tactiel waargenomen vormen was ook licht gestoord. Een test van het herkenningngeheugen die gevoelig is voor malingering geheugentekort (MDMT) werd goed uitgevoerd zonder enig bewijs van opzettelijke overdrijving.

Visuospatiale Vaardigheden. Op een test waarbij de patiënt gewone voorwerpen moest herkennen die als "ontplofte" lijntekeningen van puzzelstukjes werden gepresenteerd, was de visuele identificatie van de patiënt normaal en ongestoord. Ruimtelijke waarneming van vormen die alleen door tactiele stimulatie werden waargenomen was normaal voor de dominante hand, maar licht gestoord voor de niet-domi-

nante hand. De patiënte ontkende significante depressie op zelfrapportage-inventarisaties en leek tijdens het testen niet beïnvloed te worden door emotionele moeilijkheden.

Samenvatting en Conclusies. Dit is een vrouw die doorverwezen werd om de aard, omvang en mogelijke etiologie van gerapporteerde cognitieve stoornissen te evalueren. Op dit moment vertoont de patiënte een verscheidenheid aan neuropsychologische stoornissen, het ernstigst in snelle visuele aandacht onder afleidende omstandigheden. Ook het visueel geheugen, het proza-geheugen, en het niet-verbaal inductief problemen oplossen waren aanzienlijk gestoord. Een test op geheugenvervalsing toonde geen bewijs van opzettelijke overdrijving van geheugenstoornissen. Bovendien vertoonde de patiënte een ongewone, bijna ataxische, beweging met haar arm bij het uitvoeren van vinger-naar-neus testen of elke andere motorische taak die armbeweging vereiste. Informele gezichtsveldtesten suggereerden de mogelijkheid van een bilaterale veldafsnijding in het rechter onderkwadrant. Formele gezichtsveldtesten om deze bevinding te bevestigen zijn aangewezen.

In het algemeen wijst het profiel van de patiënt op diffuse, fragmentarische stoornissen van de cognitieve en subcorticale functies en mogelijk ook van de cerebellaire functies, iets meer gelokaliseerd in de rechter hemisfeer. Bij de voorafgaande medische evaluaties van de patiënt is blijkbaar geen afdoende verklaring gevonden voor zijn symptoomklachten. De symptoomontwikkeling, de huidige klachten en aandoeningen van de patiënt, en de neuropsychologische

stoornissen komen overeen met gevalsbeschrijvingen van met Dursban vergiftigde patiënten, die een constellatie van neuropsychologische en een stoornis van het immuunsysteem vertonen. Er is geen premorbide geschiedenis van psychiatrische disfunctie, middelenmisbruik, of somatisatie die de huidige bevindingen kan verklaren [357] en voor de hand liggende medische alternatieven zijn uitgesloten. Voortzetting van het neurologisch onderzoek wordt aanbevolen.

CARBAMATEN

Carbamaten zijn synthetische bestrijdingsmiddelen, onkruidverdelgers en fungiciden die in de laatste 40 jaar een grote verspreiding hebben gekregen. Insecticiden zijn onder andere: adoxycarb, allyxycarb, aminocarb, bendiocarb, BPMC, bufencarb, butacarb, carbanolaat, carbaryl, carbofuran, cloethocarb, dimethalan, dioxacarb, ethiofencarb, formethanaat, hoppicide, isoprocarb, trimethacarb, metolcarb, mexacarbaat, pirimicarb, promacyl, promecarb, propoxur, XMC, xylycarb, aldicarb, methomyl, ox amyl, thiofonax, en thiodicarb. Herbiciden zijn onder meer: asulam, chloorbufam, desmedifam, fenmedifam. Fungiciden zijn onder andere: benomyl, carbendazim, thiofanaat-methyl, thiofanaat-ethyl.

Carbamaten worden gemakkelijk door de huid geabsorbeerd en vergiftigingsverschijnselen zijn waarneembaar binnen enkele minuten na absorptie. Vergiftigingseffecten ontstaan door ophoping van acetylcholine aan de zenuwuiteinden,

omdat carbamaten, net als OP bestrijdingsmiddelen, acetylcholinesterase inactiveren. Acute vergiftigingseffecten zijn vernauwde pupillen, speekselen, epigastrische pijn, zweten, lusteloosheid, braken, en in ernstige gevallen toevallen, bewusteloosheid, hartritmestoornissen, hypertensie, en de dood. Een gedeprimeerde cholinesterase activiteit in het bloed kan een marker zijn van een recente intoxicatie. Acute symptomen zijn o.a. licht in het hoofd, wazig zien, speekselen, zwakte, en spierfasciculaties (Stopford, 1985). Hoewel er geen rapporten zijn van formeel neuropsychologisch onderzoek uitgevoerd op met carbamaat vergiftigde personen, zijn blootgestelde arbeiders zeer symptomatisch. Symptomen die arbeiders in een methomyl produktiefabriek vertoonden zijn hoofdpijn, wazig zien, duizeligheid, krampen, diarree, ongemak op de borst, en zwakte (Morse & Baker, 1979).

Ecobichon en Joy (1982) beschreven een geval van blootstelling aan carbamaten bij een 55-jarige boer die een moestuin met de hand met carbaryl besproeide. Acute symptomen waren ernstige duizeligheid, visuele stoornissen, paresthesieën, vermoeidheid en geheugenverlies. Fotofobie, lichte paresthesie en geheugenverlies bleven zich ook 1 jaar na de blootstelling voordoen, waarbij de patiënt naar verluidt het geheugenverlies voortdurend moest compenseren met schriftelijke geheugensteuntjes. Er kunnen ook persoonlijkheidsveranderingen optreden, waarbij één gevalsbeschrijving melding maakte van ongecontroleerd agressief gedrag bij zowel een man als zijn huiskat, waarop de proefpersoon een commercieel tekenpoeder aanbracht dat voor 5% uit

carbaryl bestond (Bear, Rosenbaum, & Norman, 1986).

GECHLOREERDE KOOLWATERSTOFFEN

[385] Gechloreerde koolwaterstoffen of organochloorverbindingen zijn een structureel diverse groep bestrijdingsmiddelen die cyclodienen, gehalogeneerde aromaten, en andere omvat. [359] Het bekendste organochloorbestrijdingsmiddel is **DDT**, een bestrijdingsmiddel dat zeer persistent is in het ecosysteem, en waarvan het gebruik om die reden in veel ontwikkelde landen verboden is. Omdat organochloorverbindingen zich ophopen, zijn **chronische vergiftigingen waarschijnlijker dan acute vergiftigingen**. Acute vergiftiging is het meest waarschijnlijk met aldrin, endrin, dieldrin en toxafeen, met acute gastro-intestinale symptomen, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, paresthesieën, tremor, en toevallen. Lever- en nierbeschadiging kunnen het gevolg zijn (Kaloyanova & El Batawi, 1991).

TABEL 7.3. OCP-waarden

Organochloor pesticide	Hoogst toelaatbare luchtconcentratie (mg/m ³) (USA)	Veilige waarden in volbloed
Aldrin	0.25	0.1 µg/ml
DDT	1.0	0.2 µg/ml
Dieldrin	0.25	0.1 µg/ml
Lindane	0.5	0.02 µg/l
Endrin	0.1	
Heptachlor	0.5	
Chlordane	0.5	

^aFrom Kaloyanova and El Batawi (1991).

Chronische blootstelling aan organochloorpesticiden kan kenmerkende schade aan metabolische en neuro-endocriene

mechanismen vertonen, waardoor een syndroom ontstaat dat lijkt op het syndroom van Itzenko-Cushing (Kaloyanova & El Batawi, 1991). Abnormale EEG's werden gevonden bij 21,9% van de arbeiders die 1 tot 2 jaar chronisch blootgesteld waren aan organochloorpesticiden, met bitemporale pieken, lage spanning, en diffuse theta (Mayersdorf & Israeli, 1974). Chronische neurologische effecten van blootstelling omvatten polyneuritis, ataxie, nystagmus, verstoring van de reukzin, hoofdpijn, duizeligheid, en maagpathologie (Kaloyanova & El Batawi, 1991).

DDT

OSHA	1 mg/m ³ (huid)
NIOSH	0,5 mg/m ³

DDT (dichloordifenyiltrichloorethaan) is een gechloreerde koolwaterstof die tot voor kort een van de meest gebruikte pesticiden was. Het was het eerste synthetische insecticide dat een wijdverbreid gebruik bereikte, en werd in de jaren 1940 en 1950 op grote schaal gebruikt (Stopford, 1985). De laatste jaren is het gebruik van DDT in ontwikkelingslanden echter afgenomen omdat het zeer stabiel is in het milieu en in concentratie toeneemt langs de voedselketen. Zoals alle organochloorpesticiden is DDT sterk in vet oplosbaar en hoopt het zich op in vetweefsels. Het is ook een potentieel carcinogeen. DDT wordt nog steeds verkocht in ontwikkelingslanden waar politiek, predatie door insecten, of ziekterisico's zwaarder wegen dan de bezorgdheid om het milieu.

TABEL 7.4. Organochloorpesticiden'

Productnaam	Handelsnaam
Endrin	Hexadrin
Aldrin	Aldrite, Drinox
Endosulfan	Thiodox
Dieldrin	Dieldrite
Toxaphene	Toxakil, Strobane-T
Lindane	Isotox, gammaBHC or HCH
Hexachlorocyclohexane	BHC
DDT	Chlorophenothane
Heptachlor	Heptagran
Chlordecone	Kepone
Terpene polychlorinates	Strobane
Chlordane	Chlordan
Dicofol	Kelthane
Mirex	Dechlorane
Methoxychlor	Marlate
Dienochlor	Pentac
TDE	DDD, Rhothane
Ethylan	Perthane

"Morgan (1989).

TABEL 7.5. Werkzame bestanddelen van Organochloorpesticiden'

aldrin	DDT	isobenzan
benzene hexachloride	dicofol	lindane
γ-benzene hexachloride (lindane)	dicophane (DDT)	methoxychlor
BHC (benzene hexachloride)	dieldrin	methoxy-DDT (methoxychlor)
γ-BHC (lindane)	dienochlor	mirex
camphechlor (toxaphene)	endosulfan	octachlorocamphene (toxaphene)
chlordane	endrin	polychlorinated camphene (toxaphene)
chlordecone	ethylan	TDE
chlorinated camphene (toxaphene)	HCH (benzene hexachloride)	tetrachlorodiphenylethane (TDE)
chlorobenzilate	γ-HCH (lindane)	toxaphene
chlorophenothane (DDT)	heptachlor	
chloropropylate	hexachlorocyclohexane (benzene hexachloride)	
DDD (TDE)	γ-hexachlorocyclohexane (lindane)	

"Hallenbeck and Cunningham-Burns (1985).

De neurotoxische werking van DDT is dat het de zenuwimpulsoverdracht verstoort door de normale repolarisatie van het axon na de impulsoverdracht te blokkeren. Het resultaat is "een min of meer ononderbroken trein van impulsen langs

de vezel na een eenvoudige impuls", wat leidt tot "ernstige verstoring van de werking van het zenuwstelsel" (Morgan, 1982, p. 7).

]

DDT verandert de elektrische activiteit in de hersenen, waaronder "het cerebellum, de cortex, het limbisch systeem en verschillende subcorticale structuren" (Eeobichon & Joy, 1982, p. 107). Acute inname van DDT veroorzaakt nystagmus, hyperesthesieën, en motorische stoornissen, in dosis-afhankelijke ernst. In milde gevallen verdwijnen de meeste symptomen binnen enkele dagen, hoewel ook ernstige, mogelijk allergische reacties gemeld zijn. Doses zo laag als 6 mg/kg per dag worden in verband gebracht met matige vergiftiging. Twee veel voorkomende symptomen van zo'n vergiftiging zijn beduchte opwinding en aanhoudende zwakte in handen en voeten. **Gevallen van chronische DDT-blootstelling zijn zeldzaam en neuropsychologisch onderzoek van blootstellingsgevallen is nog niet in de literatuur voorgekomen.** Polyneuropathieën zijn in individuele gevallen gemeld, hoewel de rol van DDT betwist wordt.

[360] Er zijn weinig gegevens over neuropsychologische stoornissen in verband met DDT. Misra, Nag, en Krishna Murti (1984) vonden dat de prestaties van de Bender-Gestalt test gecorreleerd waren met de DDT serumspiegels bij DDT sproeiers, maar IQ en geheugen functioneren op de Wechsler Geheugenschaal werden niet beïnvloed. EEG-afwijkingen werden gevonden bij 55% van de sproeiers. Vier van de sproeiers vertoonden geen alfa-activiteit.

GECHLOORDE CYCLODIENEN

Gechloreerde cyclodienen, waaronder *chloordaan*, *heptachloor*, *aldrin*, *dieldrin*, *endrin*, en *endosulfan*, behoren tot de organochloorpesticiden met de hoogste toxiciteit. Ze veroorzaken stuiptrekkingen als primaire manifestatie van blootstelling (Stopford, 1985). Andere neurologische effecten zijn vergelijkbaar met die gevonden voor pesticiden als groep, waaronder hoofdpijn, duizeligheid, fasciculatie, EEG-afwijkingen, hyporeflexie, coördinatieverlies, hersenoedeem, en toxische hepatitis.

Chloordaan

Omrekeningsfactor	1 ppm = 17,04 mg/m ³
IDLH	500 mg/m ³
OSHA/NIOSH	0,5 mg/m ³ (huid)

Ongeveer 40 jaar lang werd in de Verenigde Staten ongeveer 200 miljoen pond chloordaan gebruikt, voordat het op 14 april 1988 commercieel verboden werd. Van 1983 tot 1988 was het gebruik van chloordaan beperkt tot ondergrondse termietenbestrijding. Vóór die tijd was chloordaan echter op grote schaal gebruikt als landbouwbestrijdingsmiddel. Omdat chloordaan meer dan 20 jaar in de bodem blijft, en in behandelde huizen tot 15 jaar, blijft het blootstellingsrisico bestaan, ondanks het verbod op de stof.

Het wonen in een met chloordaan behandeld huis is een van

de meest voorkomende routes van blootstelling aan chloordaan. De EPA schat dat ongeveer 19,5 miljoen huizen met chloordaan behandeld zijn, waardoor 52 miljoen mensen blootgesteld worden (ATSDR, 1989). Omdat chloordaan zeer langzaam in het milieu afbreekt, kunnen verhoogde luchtconcentraties van chloordaan in huis tot wel 15 jaar na toepassing blijven bestaan (Livingston & Jones, 1981).

Andere blootstellingen buiten de werkplek kunnen optreden via contact met met chloordaan behandelde grond, of via verontreinigde voedingsmiddelen. Neurotoxische effecten van blootstelling aan chloordaan zijn gedocumenteerd via inhalatie, huid en mondelinge wegen. Van chloordaan is aangetoond dat het neurotoxisch is bij acute hoge dosis of langdurige, lagere blootstelling. Na acute inname migreert chloordaan naar de vetreserves van het lichaam en binnen 48 uur verblijft meer dan 300 keer meer chloordaan in het vet dan in de urine wordt uitgescheiden (Curley & Garrettson, 1969). [361] Mensen kunnen gevoeliger zijn voor dit bestrijdingsmiddel dan dieren, want de geschatte dodelijke dosis voor de mens van 25 mg/kg is ongeveer 10 keer lager dan de waarden die voor dieren gemeld zijn (ATSDR, 1989).

Neurologische effecten

Chloordaan en zijn metaboliëten zijn aanwezig in veel menselijke weefsels, waaronder hersenweefsel. Neurologische afwijkingen zijn gemeld als gevolg van blootstelling aan chloordaan door orale, huid-, of inhalatieblootstelling. De gevoeligste aanwijzingen voor acute chloordaan intoxicatie

zijn symptoomklachten, waaronder hoofdpijn, duizeligheid, prikkelbaarheid, spiertrilling, verwardheid, stuiptrekkingen en coma (ATSDR, 1989). Er is momenteel niet genoeg informatie beschikbaar om dosis-respons relaties bij mensen te voorspellen, vooral als het om subtiele neuropsychologische effecten gaat.

Optische neuritis is gemeld bij menselijke blootstelling, terwijl de dierlijke literatuur geen neurologische stoornissen lijkt aan te tonen.

Chloordaan veroorzaakt foetale neurotoxiciteit, hetzij door blootstelling in de baarmoeder, hetzij door borstvoeding, bij muizen. Symptomen zijn onder andere een verhoogde aanvalsdrempel, vertraagd leren, en toegenomen exploratief gedrag (AI-Hachim & AI-Baker, 1973). Er schijnen geen menselijke gegevens te zijn over de ontwikkelingsneurotoxiciteit van chloordaan.

Agent Orange en dioxine

Blootstelling aan dioxine heeft een zeer lange halfwaardetijd in menselijk weefsel. In één geval bleef een chemicus die TCDD, een van de giftigste congenen van de dioxine familie, synthetiseerde, 35 jaar na de blootstelling verhoogde dioxinegehalten vertonen (Schechter & Ryan, 1992). Agent Orange, een van de chloorfenoxxy herbiciden, is een 1:1 mengsel van 2,4,5-T en 2,4-D. Meer dan 100 miljoen pond van dit krachtige herbicide werd door de Amerikaanse luchtmacht als ontbladeringsmiddel toegepast in Vietnam

van 1962 tot 1970. Agent Orange is in verband gebracht met een reeks toxische effecten, waaronder chloracne, porphyria cutanea tarda, leveraandoeningen, en afwijkingen aan het immuunsysteem. Psychologische en neuropsychologische metingen hebben tot nu toe echter geen neurotoxische effecten op blootgestelde Vietnam-veteranen kunnen bevestigen. Zo evalueerden Korgeski en Leon (1983) 100 veteranen die aan de oorlog in Vietnam hadden deelgenomen. De auteurs gebruikten zowel neuropsychologische als persoonlijkheids-tests, waaronder de Wechsler Logical Memory Subtest van de Wechsler Memory Scale met vertraagde recall, de Porteus Maze Test, de MMPI, een zelfrapportage van psychologische problemen, en andere (niet nader gespecificeerde) tests van ruimtelijk geheugen, probleem oplossen, en leren.

Korgeski en Leon (1983) analyseerden de gegevens van hun proefpersonen tweemaal; eenmaal om het verband te bepalen tussen de overtuiging van de proefpersonen over hun blootstelling en de testprestaties, en een tweede maal om te zien of de computergegevens van het Ministerie van Defensie over het sproeien met herbiciden samenhangen met de prestaties van de proefpersonen. Veteranen die meenden dat ze blootgesteld waren rapporteerden beduidend meer subjectieve psychologische moeilijkheden, zowel op de MMPI als op de zelfrapportage inventaris. [363] De gerapporteerde problemen omvatten depressie, angst, woedeaanvallen en prikkelbaarheid. Wanneer echter de nabijheid van de proefpersonen tot de werkelijke bespuitingen geëxtrapoleerd werd uit de gegevens van het Ministerie van Defensie, verdwenen alle verschillen tussen blootgestelde en niet-bloot-

gestelde personen. Er werden geen enkele verschillen gevonden in de neuropsychologische prestaties van de veteranen, of ze nu volgens objectieve of subjectieve criteria werden ingedeeld. Tenslotte, terwijl algemene medische problemen in elke groep in gelijke mate werden gediagnosticeerd, waren huidproblemen alleen significant geassocieerd in de groep die meende blootgesteld te zijn. De auteurs suggereerden dat de overtuiging van blootstelling aan Agent Orange meer geassocieerd kan zijn met psychische moeilijkheden dan de werkelijke blootstelling, hoewel er altijd de mogelijkheid is dat het verslag van de proefpersonen een nauwkeuriger index van blootstelling is dan de registers van het Ministerie van Defensie.

Een andere studie onderzocht de blootstelling aan dioxine in een niet-militaire populatie en meldde soortgelijke bevindingen (Hoffman *et al.*, 1986). De auteurs onderzochten een groep huishoudens die blootgesteld werden aan 2,3,7,8-tetrachloordibenzo-p-dioxine (het actieve bestanddeel in Agent Orange) toen dat gecombineerd werd met afgewerkte olie en op woon-, handels-, en recreatieterreinen werd gespoten om stof te bestrijden. Huishoudens in een mobile home park vormden het middelpunt van de studie.

Hoewel in de blootgestelde groep een depressieve reactie van het immuunsysteem op dioxine werd vastgesteld, werden geen neuropsychologische afwijkingen op Sporen, Gripsterkte, en reactietijd aangetoond. De blootgestelde groep vertoonde wel significant verhoogde spanning/angst en woede/vijandigheid scores op het Profile of Mood States

(POMS), maar de etiologie van deze symptomen is onduidelijk.

Eén studie die wel neuropsychologische aanwijzingen voor dioxine-effecten vond, werd in het zuidwesten van Duitsland uitgevoerd door Peper, Klett, Frentzel-Beyme, en Heller (1993). De proefpersonen waren personen die in de buurt woonden van een met dioxinen (PCDD's) en furanen (PCDF's) verontreinigde gebied. De blootstelling was chronisch met een gemiddelde duur van 21 jaar en de meerderheid at groenten die geteeld waren in met PCDDs/PCDFs verontreinigde tuinen (200-8000 ppt). Zolderstof van particuliere woningen in de omgeving bevatte 585.000 ppt. De proefpersonen werden voor analyse gegroepeerd op basis van de vraag of hun bloedspiegel boven of onder de groepsmediaan lag. Verscheidene tests van het verbale geheugen, zowel als WAIS-R Similarities en Picture Completion waren verzwakt in de boven-mediane groep. Wanneer leeftijd uitgefilterd werd, bleven zowel dioxines als furanen significant gecorreleerd met Picture Completion, een herkenningsscore, Stroop, Trails A, visueel geheugen, en gepaarde associates. De studie vermeldt niet of de individuen zich bewust waren van hun mediane status voordat ze getest werden en het aantal geteste individuen is klein (19), zodat de studie meer als een proefstudie beschouwd moet worden die replicatie met een grotere groep waard is.

Bolla (1994) suggereert in een overzicht van de neuropsychologische effecten van Agent Orange dat er ten tijde van haar overzicht onvoldoende bewijs was om een verband te

leggen tussen Agent Orange blootstelling en neuropsychologische of neuropsychiatrische afwijkingen. De rol van de Reagan administratie in het ontmoedigen of verdraaien van onderzoek op dit gebied is echter onlangs aan het licht gekomen. De juridische en medische controversen blijven dus onopgelost, waarbij een definitief oordeel afhangt van onpartijdig, onafhankelijk onderzoek.

Kepone

[363] Chloordecon, dat onder de merknaam *Kepone* bekend is, is verantwoordelijk voor een van de meest recente en ernstige uitbraken van pesticidenvergiftiging. In 1975 vertoonden arbeiders van de Life Sciences Products Company in Hopewell, Virginia, een aanvalspercentage tot 70%, omdat "arbeiders regelmatig door een slurry van het bestrijdingsmiddel liepen zonder laarzen of beschermende kleding, ... een poederig residu ... bevulde arbeiderskleding [en] klodderde op hun huid ... [en] de weinige beschermende maskers die verstrekt werden, werden zelden gebruikt" (Taylor, Selhorst, & Calabrese, 1980, p. 411). Blootgestelde arbeiders ontwikkelden de "Kepone shakes" met bewegen en trillen van de ogen. Prikkelbaarheid en geheugenverlies werden gemeld bij 13 van 23 patiënten, hoewel geen tests of statistieken worden geciteerd (Taylor *et al.*, 1980).

Tetone

Telone (1,3-dichloorpropeen) wordt gebruikt als pesticide en als nematocide, en wordt vervaardigd door Dow Chemical

Company. Er zijn verschillende neuropsychologische en neuropsychiatrische effecten van blootstelling aan Telone beschreven. Eén blootgestelde persoon ontwikkelde in de loop van enkele weken persoonlijkheidsveranderingen, werd angstig en vreesachtig, en ontwikkelde 4 jaar later zwakte, onvermogen om zich te concentreren, en anhedonie (Peoples, Maddy, & Thomas, 1976). Dezelfde auteurs verhaalden ook over de geschiedenis van 36 brandweermannen die hoofdpijn, angst en geheugen- en concentratieproblemen ontwikkelden, als vermoedelijk gevolg van blootstelling aan een 1200- gallon gemorste Telone op de rijweg. Russell (1983) testte 11 Californische wegwerkers die aan Telone blootgesteld waren en vergeleek hen met zeven niet blootgestelde werknemers op een screeningsbatterij bestaande uit de Wechsler Memory Scale, Trail-Making Tests, en de Minnesota Multiphasic Personality Inventory. Significante verschillen werden alleen gevonden voor MMPI persoonlijkheidsvariabelen, waarbij Depressie, Maladjustment, en Manifest Anxiety schalen verhoogd waren ten opzichte van de controles.

ANDERE PESTICIDEN

Pyrethroïden

Pyrethroïden zijn synthetische derivaten van het natuurlijke bloemenextract pyrethrine. Ze vertonen selectieve toxiciteit voor het CNS door interferentie met de ionische doorlaatbaarheid van het celmembraan en blokkeren zo de productie en geleiding van zenuwimpulsen. Ze vertragen ook het slui-

ten van natriumkanalen. Neurotoxische effecten kunnen dodelijk zijn, en omvatten ook coördinatieverlies en verlamming. Zintuiglijke irritatie die lijkt op een paresthesie of dysesthesie wordt vaak gemeld (Kaloyanova & El Batawi, 1991). Er lijken in de literatuur geen neuropsychologische studies over deze klasse van blootstelling aan pesticiden te bestaan.

Paraquat

[364] Paraquat is een onkruidverdelgingsmiddel dat recent de aandacht van het publiek trok toen het door de Amerikaanse regering werd gekozen om clandestiene marihuana-gewassen te vernietigen. Hoewel er geen neuropsychologische studies beschikbaar zijn, wijzen autopsie hersenonderzoeken van twee fatale paraquat vergiftigingen op veranderingen in de celinhoud die overeenkomen met effecten van veroudering, vitamine E tekort, hypoxie, en andere oorzaken. Ook werden cerebrovasculaire veranderingen en duidelijke verandering van myeline gevonden (Grcevic, Jadro-Santel, & Jukic, 1977). Het onderzoek naar paraquat gaat door sinds gebleken is dat het chemisch lijkt op een verkeerd gefabriceerde "designer drug" die in verband gebracht wordt met parkinson-afwijkingen (A bad drug's benefit, 1985).

FUNGICIDEN EN FUMIGANEN

Chloorpikrine

Dit fungicide en fumigatiemiddel heeft bij dieren nier- en leverbeschadiging veroorzaakt, evenals necrose van de skeletspieren bij chronische blootstelling (Anger *et al.*, 1986). Oogirritatie, hoornvliesletsel, vermoeidheid, duizeligheid en hoofdpijn zijn bij mensen gevonden (ACGIH, 1982; Goldman *et al.*, 1987).

Methylbromide

IDLH 2000 ppm

Methylbromide is een van de twee belangrijkste fumiganten die in de Verenigde Staten gebruikt worden met een jaarlijks gebruik in de orde van 35 miljoen pond (Alexeeff & Kilgore, 1983). Zowel landbouwers als industriële fumigatiebedrijven van bedrijfsgebouwen lopen risico's op blootstelling, een risico dat nog versterkt wordt doordat methylbromide reukloos is en geen betrouwbare waarschuwingseigenschappen heeft. Van 1953 tot 1981 werden 60 sterfgevallen en 301 gevallen van vergiftiging gemeld (Herzstein & Cullen, 1990).

Bij ratten en muizen is methylbromide sterk neurotoxisch, waarbij ratten necrose vertoonden in hersenschors, hippocampus, en thalamus, terwijl muizen cerebellaire schade vertoonden. Vrouwelijke ratten waren minder gevoelig voor methylbromide dan mannelijke ratten (Eustis, Haber, Drew,

& Yang, 1988).

Blootstelling van de mens veroorzaakt verschillende neurologische afwijkingen, waaronder ataxie, reflexafwijking, visuele stoornissen, spierzwakte, vermoeidheid, frontale hoofdpijn, en trillen (Shield, Coleman, & Markesbery, 1977; Herzstein & Cullen, 1990). Ook depressie, prikkelbaarheid, verwarring, en persoonlijkheidsveranderingen zijn gemeld (Alexeeff & Kilgore, 1983). Milde blootstelling is in verband gebracht met chronische polyneuropathie, terwijl ernstige blootstellingen motorische incoördinatie en geheugenstoornissen hebben veroorzaakt (Alexeeff & Kilgore, 1983; Greenberg, 1971). [365] Verlies van handvaardigheid samen met paresthesieën van de bovenste en onderste extremiteit werden gemeld door twee arbeiders 3 weken na de blootstelling (Herzstein & Cullen, 1990). Bishop (1992) rapporteert een gevalsbeschrijving van een persoon die aan het gas werd blootgesteld na grondontsmetting in kassen. De patiënt raakte verward, apractisch, en verloor zowel stem als gehoor. Hij kreeg grand mal toevallen en raakte bij ziekenhuisopname in coma. In de loop van de ziekenhuisopname van de patiënt werden lichte toenames in de grootte van zijn laterale ventrikels en corticale sulci opgemerkt. Verbetering werd beschreven als "langzaam maar gestaag" over een periode van 4 maanden; de patiënt bleef echter intentietremor vertonen en periodes van agressie en depressie. De patiënt werd doorverwezen naar een residentiële revalidatie-afdeling.

Er zijn maar weinig neuropsychologische studies van me-

thylbromide beschikbaar. Anger *et al.* (1986) vonden dat aan methylbromide blootgestelde proefpersonen over het algemeen minder goed presteerden dan controles. Maar grote verschillen tussen de groepen in etniciteit, aantal die dag gebruikte medicijnen, alcoholgebruik, en opleiding maken harde conclusies moeilijk.

Sulfurylfluoride

Aanvallen zijn aangetoond bij dieren en er is een enkele gevalsstudie van een 30-jarige man die 4 uur lang aan sulfurylfluoride was blootgesteld. De patiënt ontwikkelde misselijkheid met emesis, maagkrampen, pruritus, en speldenprik paresthesie aan het rechterbeen (Taxay, 1966).

BLOOTSTELLING AAN COMBINATIES VAN PESTICIDEN

Er is maar weinig literatuur over de gecombineerde effecten van neurotoxische bestrijdingsmiddelen. Bij het doornemen van de beschikbare literatuur vatten Kaloyanova en EI Batawi (1991) combinatieblootstellingsverschijnselen samen als o.a. "asthenovegetatief syndroom, vegetatieve polyneuritis, radiculitis en diencephalitis, vegetatieve vasculaire dystonie, en hersensclerose" (p. 169).

HERBICIDEN

Herbiciden die gebruikt worden om ongewenste concurre-

rende plantensoorten te doden en onder controle te houden zijn over het algemeen giftiger voor planten dan voor dieren; veel herbiciden bevatten echter neurotoxische metalen en verbindingen. De bestanddelen van herbiciden kunnen arseenverbindingen, chloraatzouten, en andere zeer giftige stoffen bevatten. Het aantal gemelde vergiftigingen door herbiciden in de V.S. neemt gestaag toe, van 1054 in 1983 tot 5531 in 1989 (Smith & Oehme, 1991). Hoewel de meeste dodelijke slachtoffers van herbiciden opzettelijk zijn (zelfmoord) zijn er weinig gegevens over chronische niet-fatale menselijke blootstellingen door beroepsmatig gebruik of grondwaterverontreiniging.

Extra aanvulling op boek Via: www-gezondheidaanhuus.nl/.

Bestrijdingsmiddel Glyfosaat schadelijk?

Glyfosaat is een herbicide, een bestrijdingsmiddel dat in de landbouw wordt gebruikt om onkruid, dat het gewenste gewas verhindert in groei, te verdelgen. Dit bestrijdingsmiddel is een organische fosforverbinding welke ruim kan worden ingezet. In de jaren '70 heeft het Amerikaanse bedrijf Monsanto deze stof voor het eerst op de markt gebracht onder de productnaam Roundup. De laatste tijd is er veel commotie omtrent de schadelijkheid van Glyfosaat voor de gezondheid, aangezien dit bestrijdingsmiddel ook in ons voedsel terecht komt.

De werking van Glyfosaat

Glyfosaat is een systemische totaalherbicide. Dit wil zeggen een chemisch bestrijdingsmiddel (herbicide) dat door het blad wordt opgenomen, waarna het door de gehele plant wordt getransporteerd, zodat niet geraakte bladeren en de wortels ook afsterven (systemisch).

Glyfosaat is dan ook een geschikt middel bij de bestrijding van hardnekkige onkruiden.

Wanneer er in de dagen na het gebruik van het bestrijdingsmiddel veel zonlicht en goede groeiomstandigheden aanwezig zijn, zorgt dit voor een actief gewas en een goede, snelle werking van de herbiciden. Dit klinkt positief, maar dit ligt toch anders. Glyfosaat bindt namelijk aan elk positief geladen deeltje, zoals magnesium, mangaan, calcium, zink en vele andere mineralen.

Van de Glyfosaat waarmee de plant bespoten wordt, wordt 80% opgeslagen in de bladeren. Het gedeelte dat opgeslagen wordt in de wortels komt tevens in de bodem terecht. Glyfosaat is toxisch (giftig) voor het bodemleven, hierdoor verandert het ecosysteem in de aarde. Het gevolg hiervan is dat planten minder voedingsstoffen kunnen opnemen, daarmee gevoeliger zijn voor ziekten en meer blootgesteld worden aan ziekmakende micro-organismen, zoals schimmels en hierdoor weer meer antischimmelmiddelen nodig hebben. Je kunt het gebruik van het bestrijdingsmiddel Glyfosaat dan ook zien als een soort 'neerwaartse spiraal'.

Is Glyfosaat schadelijk voor de gezondheid?

Glyfosaat werkt op de zogenaamde 'shikimaat' stofwisseling die alleen aanwezig is bij planten, schimmels en bacteriën. Deze stofwisselingsvorm komt niet bij mensen voor. Doordat de shikimaat stofwisseling niet bij mensen

aanwezig is wordt dit gezien als voldoende bewijs dat Glyfosaat niet schadelijk/toxisch is voor de menselijke gezondheid.

Toch wijzen enkele studies uit dat er wel degelijk mogelijkheid is van de toxiciteit van het bestrijdingsmiddel Glyfosaat voor de mens. Dit is rationeel gezien ook best logisch wanneer je nagaat dat dit bespoten voedsel in onze darmen wordt opgenomen. We weten dat alleen al in onze darmen zo'n 1,5 kilo aan bacteriën zorgt voor de vertering van ons voedsel, het aanmaken van vitamines en andere essentiële stoffen voor een gezond fysiek en mentaal functioneren.

Het is aangetoond dat Glyfosaat werkt als een sterk soort antibiotica, met name tegen de lichaamseigen beschermende bifidobacteriën, lactobacillen en *Enterococcus faecalis*.

De inname van Glyfosaat leidt dus tot een afname van deze drie beschermende bacteriën in de menselijke darm. Als gevolg van deze afname ontstaat een verslechtering van de verdediging tegen ziekmakende bacteriën. Je kunt hierbij denken aan de *Salmonella* bacterie en *Clostridium* bacterie.

Hier komt nog bij dat de ziekmakende *Salmonella*- en *Clostridium* stammen resistent zijn voor Glyfosaat. Deze bacteriën kunnen dan ook ongestoord doorgroeien, terwijl ons eigen darmmicrobioom verstoord wordt. Dit wordt ook wel een dysbiose genoemd. Uit talrijke studies blijkt dat een dysbiose van het darmmicrobioom geassocieerd wordt met verschillende ziekten, zoals metabool syndroom, darmkanker, calciumoxalaat stenen, hart- en vaatziekten, reumatoïde artritis en neurologische stoornissen.

Wanneer is het nodig te achterhalen of er Glyfosaat aanwezig is in mijn lichaam?

Het is raadzaam om het Glyfosaatgehalte in het lichaam te bepalen bij een vermoeden van een dysbiose in de darm of bij bovengenoemde ziekten. Ook wanneer u beroepsmatig of via hobby (tuinieren) veel in aanraking komt/bent geweest met het bestrijdingsmiddel **Roundup** is het raadzaam om het Glyfosaatgehalte in het lichaam te testen. Tevens zijn kinderen gevoeliger voor de blootstelling aan pesticiden, doordat kinderen meer contact hebben met bodemstof. De lever en nieren van kinderen zijn nog niet voldoende ontwikkeld om deze stoffen af te breken en uit het lichaam te verwijderen en ook de hersenen zijn nog niet volgroeid, waardoor deze gevoeliger zijn voor de invloed van vervuilende stoffen.

Hoe kan ik het Glyfosaatgehalte in mijn lichaam testen?

U kunt hiervoor gebruik maken van een speciale Glyfosaat Urinetest. Dit is een handige test, die u gemakkelijk thuis kunt uitvoeren. Bij deze test wordt gebruik gemaakt van de ochtendurine om het gehalte Glyfosaat in het lichaam te bepalen. Nu vraagt u zich waarschijnlijk af: Waarom wordt er gekozen voor urine in plaats van ontlasting? Aangezien Glyfosaat voornamelijk werkt op de darmen is dit een terechte vraag. Maar Glyfosaat zorgt niet alleen voor dysbiose in de darm, maar wordt in de darmen ook opgenomen in het lichaam. Glyfosaat is wateroplosbaar en wordt om deze reden voornamelijk uitgescheiden via onder andere de urine. U kunt de Glyfosaat opsturen naar het laboratorium, waarna de uitslag na 7-10 werkdagen beschikbaar is.

In het laboratorium wordt de ochtendurine getest middels een laboratoriumtechniek genaamd ELISA (Enzyme Lin-

ked Immunosorbent Assay). Deze ELISA test herkent bepaalde lichaamsvreemde structuren van de Glyfosaat, waardoor het gehalte bepaalt kan worden. Waarden onder de 0,6 ng/ml worden als veilig gezien.

Wat te doen bij een positieve uitslag

Bij een “positieve uitslag” kan de aangerichte schade verder in kaart worden gebracht met een darmtest. Daarnaast is het erg belangrijk om ervoor te zorgen dat u niet nog meer Glyfosaat binnenkrijgt, zodat het lichaam de Glyfosaat kan gaan opruimen. Het is onmogelijk Glyfosaat van de voeding af te wassen, aangezien het er helemaal in zit. Het beste is dan ook te kiezen voor biologische gewassen/producten, welke niet (of minder) aan chemische bestrijdingsmiddel(en) blootgesteld zijn. Bewerkte voeding stelt u zonder twijfel bloot aan Glyfosaat, vanwege toevoeging als tarwe, soja, plantaardige olie en mais. Denk ook aan vlees van dieren die voeding met soja en mais hebben gekregen.

Een aantal tips om Glyfosaat te vermijden of beter uit te scheiden:

- Vermijd zo veel mogelijk bewerkte voeding (zeker de typische Amerikaanse producten).
- Eet zoveel mogelijk biologisch, ook qua vlees- en zuivelproducten (van gras gevoerde dieren).
- Glyfosaat stapelt zich op in dierlijk weefsel, let er dus op dat de dieren van het vlees niet GMO-gevoed zijn.
- Neem bruine rijstpoeder om de eliminatie van organofosfaat en glyfosaat te ondersteunen.
- Neem een multimineralen supplement met sporenelementen.

[....]

HOOFDSTUK 8

Andere neurotoxinen

ACRYLAMIDE

Omrekeningsfactor Niet gegeven

IDLH Onbekend

OSHA/NIOSH 0,03 mg/m³

(Beknopte gids, 1993)

Acrylamide is een neurotoxisch vinylmonomeer waarvan de effecten gekarakteriseerd zijn als vergelijkbaar met die van organische oplosmiddelen (Tilson, 1981). Alleen het monomeer wordt als neurotoxisch beschouwd en deze vorm van acrylamide wordt gebruikt om vaste stoffen uit oplossingen te scheiden (uitvlokkingsmiddel), als voegmiddel, en als versteviger van papier of karton. Het wordt ook gebruikt in fotografie, kleefstoffen, metaalcoatings, algiciden, en bactericiden (Tilson, 1981).

Dierstudies wijzen erop dat acrylamide zich aan plasma erytrocyten bindt en dat minder dan 1% van de beschikbare dosis in het zenuwstelsel wordt aangetroffen. De halfwaardetijd in bloed is ongeveer 2 uur, maar de halfwaardetijd in het ruggenmerg kan oplopen tot 24 dagen (Tilson, 1981). Acrylamide is foetotoxisch en de ontwikkelingsneurotoxiciteit

wordt verergerd door een eiwitarm dieet (Khanna, Husain, & Seth, 1988).

Het neurotoxische effect van acrylamide zou te maken hebben met een vermogen om het eiwittransport langs de axon te verstoren (Pleasure, Mishler, & Engel, 1969). Tilson (1981) suggereerde in een recenter en uitgebreider overzicht dat "acrylamide het snelle axonale transport vermindert en ingrijpt in de energieproductie en het neuronale metabolisme" (p. 451). Bij ratten verlaagt acrylamide de hersenconcentratie van noradrenaline, dopamine, en 5-hydroxytryptamine na 9 dagen blootstelling aan 50 mg/kg per dag (Dixit, Husain, Mukhtar, & Seth, 1981).

Bij de mens is blootstelling aan acrylamide door Tilson (1981) ingedeeld in vroege, intermediaire, en late stadia van effecten, zoals weergegeven in **tabel 8.1**.

Effecten op het CNS kunnen onafhankelijk zijn van PNS effecten. CNS effecten zijn op verschillende manieren in verband gebracht met cerebellaire of middenhersenen abnormaaliteiten (Fujita, Shibota, Kato, et al., 1961; Garland & Patterson, 1967). Eén recent model heeft voorgesteld dat de neurotoxische werking van acrylamide gekenmerkt wordt door reusachtige axonale zwelling en dat de ernstigste effecten optreden in axonen met een grotere diameter en in ongemyeliniseerde axonen. De auteurs noemden dit effect een "centraal-perifere distale axonopathie" (Schaumburg, Wisniewski, & Spencer, 1974; Spencer & Schaumburg, 1977).

TABEL 8.1. Menselijke acrylamide vergiftiging per stadium"

Blootstelling	Symptomen van
Vroeg	Gevoelloosheid van de onderste ledematen Paresthesieën Tederheid bij aanraking Koudheid Overmatige transpiratie van voeten/handen Schilfering van voeten/handen Spierzwakte in de ledematen
Intermediair	Verlies van lichaamsgewicht Futloosheid Hypersomnolentie Emotionele veranderingen
Laat	Positieve Romberg Verlies van trillings- en positiezin Zwakke of afwezige peesreflexen Ataxie Voetval Spieratrofie Af en toe vasthouden van urine en ontlasting

"Tilson (1981).

[367] Acrylamide wordt gebruikt om voegmiddelen of flocculenten te maken en wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie als neurotoxisch beschouwd (WHO, 1985). Veel van de recente gevallen van acrylamide vergiftiging werden gevonden in de Volksrepubliek China, omdat het gebruikt wordt in huisnijverheid die door townships of dorpen gerund wordt. He *et al.* (1989, 1993) onderzochten de neurologische en electroneuromyografische effecten op arbeiders die zwaar aan acrylamide blootgesteld waren. Symptomen van zware blootstelling waren een afbladderende huid en gevoelloosheid, kou en onhandigheid in de handen, spierzwakte, lusteloosheid, en slaperigheid. Drie patiënten werden in het ziekenhuis opgenomen met horizontale nystagmus, truncal ataxie, en onhandigheid van de handen. Het verloop van de vergiftiging omvatte verbetering van de cerebellaire symptomen, gevolgd door verlies van trillingszin

en peesreflexen.

ENMG onderzoek van blootgestelde proefpersonen noteerde een gedeeltelijke denervatie van de distale spieren, veroorzaakt door axonale degeneratie. De H-reflex was niet responsief bij een derde van de proefpersonen en de enkelpeesreflexen waren afwezig bij 30,4%. De auteurs concludeerden dat chronische blootstelling aan acrylamide de PNS functie beschadigt, waarbij zware blootstelling cerebellaire stoornissen veroorzaakt, gevolgd door polyneuropathie.

VERDOVINGSGASSEN – anesthetica.

Inleiding

Het eerste verdovende inhaleermiddel was diethylether, gebruikt door een Amerikaanse arts in 1842 (Edling, 1980). [368] Sindsdien zijn veel verbindingen gebruikt voor hun verdovende eigenschappen, waaronder halothaan (2-broom-2-chloor-1,1,1-trifluorethaan), lachgas, chloroform, trichloorethyleen, en methoxyfluraan (Edling, 1980; Bach, Arbit, & Bruce, 1974; Patterson *et al.*, 1985). Er is geen literatuur die erop wijst dat patiënten belangrijke neuropsychologische gevolgen overhouden van op de juiste manier toegediende anesthetica. Het voornaamste blootstellingsrisico wordt verondersteld voor het operatiekamerpersoneel, waar wel 200.000 personen routinematig aan anesthesiegassen worden blootgesteld. Vijfenzeventigduizend van deze personen werken in ziekenhuizen (Patterson *et al.*, 1985). De operatiekamer zelf kan chronisch blootgesteld worden aan lage

concentraties van anesthesiegassen: tot 500 ppm halothaan in het werkgebied van de anesthesist, en van 1 tot 85 ppm in het hele operatiegebied (Dudley, Chang, Dudley, Bowman, & Katz, 1977).

Omdat verdovingsgassen, per definitie, ontwikkeld zijn om hun bewustzijnsveranderende eigenschappen, is het niet verwonderlijk dat acute blootstelling aan verdovingsmiddelen het neuropsychologische testgedrag kan veranderen. Maar ondanks de a priori neurotoxiciteit van oplosmiddelen/anesthetica zijn de meeste beschikbare onderzoeken van aan verdovingsmiddelen blootgesteld personeel epidemiologisch van aard en berusten ze eerder op vragenlijstgegevens dan op neuropsychologische testresultaten (Patterson *et al.*, 1985). Een van de betere studies van dit type peilde naar symptoomklachten als functie van hoe vaak de lucht in de operatiekamer werd ververst (Saurel-Cubizolles *et al.*, 1992). Na controle voor verschillende werkomstandigheden vonden de auteurs dat het risico op het ontwikkelen van neuropsychologische klachten 3,6 maal hoger was dan bij controles waar 10 maal per uur of minder lucht werd ververst. Het aangepaste risico was driemaal hoger bij lucht die van 11 tot 20 keer per uur ververst – gespoeld – werd, en er was geen extra risico vergeleken met controles wanneer meer dan 20 keer per uur ververst werd (Saurel-Cubizolles *et al.*, 1992). Er zijn weinig studies van blootgestelde groepen waarbij neuropsychologische maten gebruikt worden, en geen longitudinale onderzoeken van risicogroepen. Er zijn geen studies van chronisch blootgesteld operatiekamerpersoneel; dierproeven hebben echter wel schade aan het

CNS na voortdurende blootstelling aan halothaan gedocumenteerd.

Acute neuropsychologische effecten

Er valt natuurlijk niet te twisten over de bewustzijnsveranderende effecten bij klinische toepassingen van anesthesie. De effecten van kleinere, subklinische blootstellingen die typisch zijn voor operatiekamers zijn meer omstreden. Verschillende studies van Bruce en zijn collega's ondersteunen de opvatting dat zeer lage doses anesthesie bepaalde neuropsychologische stoornissen kunnen veroorzaken. Zo stelden Bach *et al.* (1974) vrijwilligers bloot aan 500 ppm lachgas gemengd met 15 ppm halothaan in lucht. De proefpersonen vertoonden aanzienlijke afnames in keuzereactietijd, verscheidene subtests van de Wechsler Geheugenschaal en geheugen voor tachistoscopisch gepresenteerde patronen. Bruce en Bach (1975) stelden proefpersonen gedurende 4 uur bloot aan 500 ppm lachgas en 15 ppm enfluraan en dienden daarna een neuropsychologische batterij van 35 minuten toe. Twee tests toonden stoornissen: Digit Span en een verdeelde aandachtsbeslissingstaak. Andere tests waren onaangetast, waaronder geheugen-subtests van de Wechsler Memory Scale, een tachistoscopische taak, en vijf subtests van de WAIS.

[369] Bij proefpersonen die alleen 500 ppm NSIO kregen, was alleen de Digit Span significant verminderd. Bruce en Bach (1976) testten 100 mannelijke proefpersonen die blootgesteld werden aan ofwel lachgas alleen, ofwel in com-

binatie met halothaan. Er waren vijf onafhankelijke groepen:

1. 500 ppm lachgas + 10,0 ppm halothaan
2. 50 ppm lachgas + 1.0 ppm halothaan
3. 25 ppm lachgas + 0,5 ppm halothaan
4. 500 ppm lachgas alleen
5. 50 ppm lachgas alleen

Elke proefpersoon werd eenmaal getest met blootstelling aan alleen lucht en eenmaal na 2 uur blootstelling aan het verdovingsmiddel. Alle proefpersonen kregen een tachistoscopische test van het visueel kortetermijngeheugen, de Raven's Progressive Matrices Test, de O'Connor Dexterity Test, een audiovisuele keuze-reactietijd taak, een test van waakzaamheid, en de Digit Span test. Hoewel logische redeneertaken zoals de Raven's en de manuele behendigheid bestand waren tegen verdovingseffecten, werden in alle condities aanzienlijke prestatieverminderingen gevonden. Proefpersonen in de laagste dosis conditie (50 ppm lachgas alleen) vertoonden alleen bij de meest complexe taak, de audiovisuele verdeelde aandachtstest, significante dalingen. Vrijwilligers die blootgesteld waren aan de hoogste hoeveelheid verdovingsmiddel presteerden ook beduidend slechter op de tachistoscope en Digit Span tests. Digit Span bleek gevoelig voor alle groepen, behalve de groep met de laagste blootstelling (50 ppm N₂O, geen halothaan). De auteurs speculeren op grond van hun resultaten dat zelfs zeer lage niveaus van het in operatiekamers aanwezige afvalgas in staat kunnen zijn het neuropsychologisch functioneren van operatiekamerpersoneel te schaden.

Er zijn echter enkele inconsistenties in de studie van Bruce en Bach (1976). De resultaten omvatten een onverklaarbare (waarschijnlijk toevallige) verbetering van de waakzaamheid in de 50 ppm lachgas-1 ppm halothaan groep. Ook waren proefpersonen die alleen een hoge dosis lachgas kregen gestoord op meer taken dan degenen die een hoge dosis lachgas plus halothaan kregen, een resultaat dat alleen verklaarbaar lijkt in termen van reeds bestaande verschillen tussen de groepen proefpersonen.

De bevindingen van Bruce en zijn collega's zijn ook in twijfel getrokken door verschillende studies die er niet in slaagden hun resultaten te repliceren. Cook, Smith, Starkweather, Winter, en Eger (1978) stelden proefpersonen bloot aan 20 maal de hoeveelheid halothaan van de eerste studie - 200 ppm halothaan - en van 1000 tot 4000 ppm lachgas. Hoewel de dosis verdovingsmiddelen vele malen groter was dan in de Bruce en Bach (1976) studie, werd geen bewijs van neuropsychologische stoornissen gevonden.

In de studie die het meest leek op Bruce's paradigma (naïeve proefpersonen en gelijksoortige tests) vergeleken Cook e.a. (1978) de prestaties van de proefpersonen op lucht versus verdoving op dezelfde dag, terwijl Bruce en Bach een week wachtten tussen de proeven met lucht en die met verdoving. [370] Zo kunnen proefpersonen in de Cook *et al.* studie zich hun prestaties op de eerste proef beter herinnerd hebben dan proefpersonen in de Bruce en Bach studie, en geprobeerd hebben de prestaties tussen de proeven gelijk te trekken.

Ook telden Bruce en Bach (1976) 100 responsen op complexe reactietijd stimuli per proef, terwijl Cook *et al.* 50 responsen per proef gebruikten, wat suggereert dat vermoeidheid of falende waakzaamheid over de proeven heen de proefpersonen van Bruce en Bach bij de laatste 50 proeven slechter kunnen hebben doen presteren, waardoor de totale prestatie achteruit ging.

Smith en Shirley (1977) vonden ook geen neuropsychologische effecten van blootstelling aan anesthesie bij proefpersonen die ofwel aan halothaan 100-150 ppm, ofwel aan een mengsel van halothaan 15 ppm en lachgas 500 ppm waren blootgesteld. In de laatste studie werkten echter anesthesisten of anesthesietechnici die "een groot deel van de werkdag in een operatiekamer doorbrachten" (Smith & Shirley, 1977, p. 65), wat de mogelijkheid suggereert dat in deze groep aanpassing of selectie voor een hoge tolerantie voor anesthetica kan hebben plaatsgevonden.

De neuropsychologische effecten van inhalatie van anesthesie op lage niveaus zijn dus dubbelzinnig. Hopelijk zullen toekomstige studies de tegenstrijdige resultaten die in deze studies gerapporteerd worden, kunnen oplossen. Een waarneming van Cook *et al.* (1978) suggereert dat variaties tussen proefpersonen een belangrijke factor kunnen zijn bij het onderzoek naar de neuropsychologische effecten van anesthesische blootstelling. Ze merkten een grote variatie op in de reacties van proefpersonen op klinische hoeveelheden anesthesie, wat suggereert dat misschien de sterkere responders op klinische doses de enige proefpersonen kunnen zijn

die stoornissen vertonen bij subklinische blootstellingen.

Ontwikkelingsneurotoxiciteit

Dudley et al. (1977) documenteerden onverwachte en langdurige leerstoornissen bij rattenpups die in utero aan sporen van halothaan blootgesteld waren. Op grond van hun bevindingen waarschuwen de auteurs vrouwelijk operatiekamerpersoneel om minstens 1 maand voor de conceptie over te stappen naar andere medische diensten. Er schijnt een verhoogd risico op spontane abortus en aangeboren afwijkingen te zijn bij operatiekamer- en verkoeverkamerpersoneel (Guirguis, Pelmear, Roy, & Wong, 1990). Er is op dit moment geen bewijs dat postnatale blootstelling aan operatiekamer verdovingsgassen in verband brengt met blijvende neuropsychologische invaliditeit (Edling, 1980). Er is echter ook geen studie die de vraag behandelt. Longitudinale neuropsychologische studies van operatiekamerpersoneel lijken sterk geïndiceerd te zijn.

Lachgas²³

Lachgas werd ontdekt door Priestley in 1779 en werd voor het eerst als verdovingsmiddel gebruikt in 1844. Geen tijd werd verloren onder de recreatieve druggebruikers van die tijd, die onmiddellijk experimenteerden met lachgas en het in de loop van de jaren 1840 tot een populair misbruikt mid-

²³ De invloed van lachgas op B12 was ten tijde van het schrijven van dit boek niet bekend (?) - via www is er op dit moment – 2022 – veel over te vinden, de strekking is: '*Door veelvuldig gebruik van lachgas kan een tekort aan vitamine B12 ontstaan. Klachten van een vitamine B12-tekort zijn: tintelingen, duizeligheid, verdoofd gevoel in ledematen en pijnscheuten (vooral in vingers en voeten)*'.

del maakten. Omdat lachgas door de Food and Drug Administration is goedgekeurd als levensmiddelenadditief, en op de GRAS (Generally Recognized As Safe) lijst staat, wordt het legaal gebruikt als drijfgas-aerosol in slagroomblikken. Deze blikken bevatten ongeveer 3 liter 87-90% N₂O. [370] Lachgasladers voor commerciële slagroom bevatten 4,3-5 liter 93-98% N₂O (O'Donoghue, 1985a). O'Donoghue (1985a) meldde dat er minstens 22 gevallen van myeloneuropathie en/of polyneuropathie zijn geweest door chronisch gebruik van N₂O. In op twee na al deze gevallen ging het om vrijwillig, recreatief misbruik. De overige patiënten waren blootgesteld aan N₂O in slecht geventileerde ruimten. Vroege symptomen waren onder andere gevoelsparesthesiën, evenwichtsverlies, ataxie van het lopen, en impotentie. Ook persoonlijkheidsveranderingen zijn gemeld. Grigg (1988) meldde het geval van een lachgas misbruiker met slaapstoornis, verminderde eetlust, racende gedachten, en "opdringerige hypnotische suggesties". De resultaten van het neurologisch onderzoek kwamen overeen met sensorimotorische neuropathie, waarbij het ruggenmerg en mogelijk de kleine hersenen betrokken waren (O'Donoghue, 1985a).

Acute neuropsychologische effecten

Experimentele blootstelling aan 15% lachgas werd onderzocht bij vrijwillige proefpersonen die gedurende 45 min lachgas in zuurstof inhaleerden (Tiplady, Sinclair, & Morrison, 1992). Kleine maar significante vertragingen in Cijfer Symbool, Symbool Cijfer, samen met snelheid en foutenpercentages van een zinsverificatie taak werden gevonden in de

lachgas conditie. De effecten verminderden vrijwel onmiddellijk bij toediening van zuivere zuurstof. Greenberg *et al.* (1985) testten de acute neuropsychologische effecten van 20% lachgas op 12 mannelijke proefpersonen die als eigen controles dienden. De proefpersonen kregen negen tests van een geautomatiseerde neuropsychologische batterij, gepresenteerd op een COMPAQ microcomputer (Baker, Letz, & Fidler, 1985). Drie tests werden significant beïnvloed door lachgas: Vingertikken; een Continue Prestatietest waarbij de proefpersonen een toets moesten indrukken telkens wanneer ze een grote "S" zagen die willekeurig in een reeks andere letters verscheen; en een Symbol Digit test waarbij getallen werden vergeleken met abstracte symbolen die op het scherm werden gepresenteerd. Lachgas vertraagde in beide gevallen de prestaties van de proefpersonen.

ARTHRINIUM

Arthriniem, een schimmel die op suikerriet groeit, veroorzaakt toxische encephalopathie en laat ontstane dystonie bij Chinese kinderen (Spencer, Ludolph, & Kisby, 1993). De symptomen zijn plotselinge misselijkheid, braken, diarree, en, bij kinderen, diplopie, nystagmus, somnolentie, toevallen, decerebrate rigiditeit, en coma. Het beeld voor herstel is grimmig, met de ontwikkeling van vertraagde dystonie 7-40 dagen na inname, met "grimassen in het gezicht, aanhoudende athetose van handen en vingers, torsiespasme, spasmodische torticollis, hermi-ballismus, en pijnlijke spasmen van de ledematen" (Spencer et al., 1993, p. 109). CT scans van kin-

deren met deze symptomen onthullen bilaterale hypodensiteiten in het putamen en iets minder vaak, in de globus pallidus, caudatus, en claustrum. Tussen 1972 en 1989 zijn er bijna 900 geregistreerde gevallen, met 88 sterfgevallen.

ASPARTAME

[372] Ondanks het feit dat deze wijdverbreide kunstmatige zoetstof metaboliseert in asparaginezuur. fenylalanine. en methanol. is er geen bewijs voor zijn gedrags-toxiciteit bij normale volwassenen. waarschijnlijk omdat alleen fenylalanine en asparaginezuur in het portale bloed terechtkomen (Tollefson. 1993). Bij kinderen. echter, zijn er twee bedenkingen in verband met de excitotoxische eigenschappen. Ten eerste. Zorumski en Olney (1992) waarschuwen dat "onvolwassen mensen met meerdere excitotoxinen worden gevoed, waaronder Asp dat in aspartaam (Nutrasweet®) zit" (p. 284) en dat stille schade aan de hypothalamus het gevolg kan zijn van de consumptie van normale hoeveelheden aspartaam en andere excitotoxische stoffen door kinderen en adolescenten.

Ten tweede. suggereren verschillende studies dat aspartaam de drempel voor chemisch veroorzaakte convulsies kan verlagen (Sze. 1989). De effecten van aspartaam op kinderen zijn misschien iets duidelijker. maar. vooral bij kinderen bij wie al een aanvalstoornis is vastgesteld. Aan de hand van een populatie kinderen met onbehandelde gegeneraliseerde absence aanvallen. Camfield en collega's (1992) vonden dat

de duur (maar niet het aantal) van de spike wave ontladingen aanzienlijk toenam met aspartaam vergeleken met sucrose. Hoewel de benodigde dosis wat groot was (gelijk aan een kind van 25 kg dat 1,6 liter dieetcola drinkt). Aspartaam zit in veel andere bronnen van kunstmatig gezoete voedingsmiddelen. en dus. zou deze hoeveelheid door een kind kunnen worden ingenomen. De resultaten suggereren het vermijden van Aspartaam bij kinderen bij wie al een aanvalstoornis is vastgesteld.

Aanvalstoornis bij volwassenen door Aspartaam is niet gevalideerd. In de 265 gevallen van epileptische aanvallen in verband met aspartaam inname die van 1986 tot 1992 bij de FDA geregistreerd werden. 50% had doktersverslagen of andere gegevens waaruit bleek dat de aanvallen geen verband hielden met aspartaam. Slechts 36 meldingen werden geregistreerd als zijnde opgetreden in verband met aspartaamconsumptie, consequent meer dan eens. Bij een dubbelblind. placebo-gecontroleerd kruisproef-onderzoek, waarbij continue EEG-monitoring werd gebruikt, werden geen toevallen waargenomen tijdens aspartaam-inname. Bij twee proefpersonen werden aanvallen geregistreerd, maar na toediening van placebo. Vier hoofdpijnen werden gemeld na placebo-inname (Tollefson, 1993).

BROMINE (BROOM)

Omrekeningsfactor	1 ppm = 6,64 mg/m ³
Geurdrempel	<0,0099-0,46 ppm
IDLH	10 ppm
OSHA/NIOSH	0,1 ppm (0,7 mg/m ³)
STEL	0,3 ppm (2 mg/m ³)
(Snelgids, 1993)	

[373] Broomgas is irriterend voor de ademhalingswegen en kan chemische brandwonden veroorzaken op blootgestelde huid. Carel, Belmaker, Potashnik, Levine, en Blau melden dat er 4 ton broomgas vrijkwam uit een gekantelde tankwagen. Vertraagde cognitieve en emotionele klachten werden gemeld na 6-8 weken, maar werden niet bevestigd door psychologisch onderzoek. Er werden geen testgegevens gemeld.

BUTANE

Mathew, Kapp, en Jones (1989) melden het geval van een 16-jarige vrouw die gedurende meer dan een jaar commercieel butaangas inademde. De patiënte werd steeds prikkelbaarder, agressiever en impulsiever, waardoor ze door een leeftijdsgenootje verstoet werd. De etiologie en de gevolgen blijven onduidelijk, want de patiënte weigerde een gedetailleerde medische of neuropsychologische evaluatie. De frequentie van misbruik door inhalatie van butaan is niet bekend.

KOOLMONOXIDE

Omrekeningsfactor	1 ppm = 1,16 mg/m ³
Geurdrempel	100.000 ppm
IDLH	1500 ppm
OSHA/NIOSH	35 ppm (40 mg/m ³)
Plafond	200 ppm (229 mg/m ³) (gemeten over een periode van 5 minuten; een momentane waarde van 1500 ppm mag niet overschreden worden)

(Beknopte gids, 1993)

De giftige eigenschappen van koolmonoxide werden al gebruikt in de tijd van Cicero (106-43 v. Chr.) waar houtskool-dampen gebruikt werden door zelfmoordpogers en bij de executie van misdadigers (Shepherd, 1983). Ramazini, een 17de eeuwse arts, schreef over de mijnwerkers die koolmonoxidedampen inademen die "de natuurlijke samenstelling van het zenuwvocht perverteren en vervuilen, en het gevolg is zwakte, loomheid en de hierboven genoemde kwalen" (geciteerd in Shephard, 1983, pp. 3-4).

Koolmonoxide is een kleurloos, geurloos, lichter dan lucht (soortelijk gewicht=0,98) gas dat zowel ontstaat als natuurlijk oxidatieproduct van methaan, als als onvolledig verbrandingsproduct bij verbranding van brandstoffen op basis van koolstof. Het is de meest voorkomende luchtverontreinigende stof, met naar schatting 360-600 miljoen ton die jaarlijks geproduceerd wordt door door de mens veroorzaakte bronnen van CO, waaronder het verbranden van afvalmateriaal, uitstoot van gasfabrieken, garages en benzinestations, cokesovens en hoogovens, en defecte kachels en for-

nuizen. Tabaksrook is ook een belangrijke bron van CO in een gesloten omgeving (Wereldgezondheidsorganisatie, 1979b).

[374] Zware sigarettenrokers kunnen hun koolmonoxide-hemoglobinegehalte (COHb) doen stijgen tot niveaus van wel 18% (Winter & Miller, 1976). Methyleenchloride verfabijtmiddel is een ongebruikelijke bron, want het wordt gemetaboliseerd tot CO, waarbij een blootstelling van 3 uur in een geventileerde kamer COHb verzadigingen van 8-16% kan opleveren (Stewart, 1975).

Epidemiologie

Blootstelling aan koolmonoxide is een van de hoofdoorzaken van de ongeveer 10.000 gemelde vergiftigingsgevallen per jaar in de Verenigde Staten. Daarvan zijn ongeveer 3800 sterfgevallen per jaar het gevolg van CO blootstelling, waarvan 40% per ongeluk en 60% het gevolg van zelfmoord (Smith & Brandon, 1970). In landen waar binnenshuis kolenvuren worden gebruikt (b.v. China), is acute CO vergiftiging een veel voorkomend en levensbedreigend probleem (He *et al.*, 1993).

Toxicologische effecten

Koolmonoxide remt de cellulaire ademhalingsmechanismen. Het verdringt zuurstof van hemoglobine en is ongeveer 250 maal "gretiger" om zich aan hemoglobine te binden. Maar omdat de zuurstof in koolmonoxide niet door het

lichaam gebruikt kan worden, hongert een met koolmonoxide verzadigd hemoglobine het lichaam uit van zuurstof. Bovendien heeft koolmonoxide een wisselwerking met het hemoglobine molecuul waardoor het vermogen van dit molecuul om nog resterende zuurstof af te staan nog verder afneemt, wat het zuurstofgebrek verergert. Men heeft gesuggereerd dat hypoxie door het binden van hemoglobine op zichzelf niet voldoende is om demyeliniserende effecten te veroorzaken, maar dat meestal doet in de context van cerebrale ischemie door systemische hypotensie en acidose (Ginsberg, 1985). Vorming van vrije radicalen die leidt tot lipide peroxidatie en directe toxiciteit door binding van CO aan intracellulaire eiwitten zijn twee aanvullende neuropathologische mechanismen die voorgesteld zijn om de neurotoxiciteit van CO te verklaren (James, 1989; Penney, 1990).

Eliminatie

De halfwaardetijd van koolmonoxide na blootstelling is ongeveer 250 tot 320 minuten en ongeveer 15% van het COHb wordt na 1 uur geëlimineerd (Ginsberg, 1980). De eliminatie onder 100% zuurstof is teruggebracht tot ongeveer 80 min. en in een hyperbare kamer bij 3 atmosferen is de biologische halfwaardetijd van koolmonoxide 23,5 min. (Stewart, 1975). Het precieze verband tussen CO opname en eliminatie is ingewikkelder en hangt af van de lengte en de continuïteit van de blootstelling (Stewart, 1975).

Koolmonoxide is vooral giftig voor de hersenen en het hart, "de meest vatbare organen in het lichaam voor een zuurstoftekort" (Grandstaff, 1974, p. 292). De ernst van de orgaan-

schade en de symptoomuiting wordt algemeen geacht gro-
tendeels af te hangen van het percentage koolmonoxide dat
aan de bloedhemoglobine gebonden is, hoewel dit betwist
wordt door Myers, Mitchell, en Cowley (1983) die verkla-
ren dat ze bewusteloze patiënten gezien hebben met COHb
gehaltes van minder dan 1 %, en "schijnbaar goed georiën-
teerde patiënten" met COHb gehaltes van 45% (p. 279).

TABEL 8.2. Koolmonoxide hemoglobinegehaltes en ernst van de symptomen

COHb	Symptoms
0-10%	Geen symptomen
10-20%	Milde hoofdpijn of kortademigheid
20-30%	Indringende hoofdpijn
30-40%	Verwardheid, overgeven, slecht zien, slecht oordelen
40-50%	Verwardheid, mogelijk flauwvallen, snelle hartslag
50-60%	Bewusteloosheid, toevallen, coma
60-70%	Coma, dood
>70%	Snel fataal

[375] Als algemene regel geldt echter dat slachtoffers van
blootstelling symptomen zullen vertonen als functie van
hoeveel koolmonoxide er in het bloed (COHb) zit op het
moment van de intoxicatie, Bij zwaardere blootstellingen
worden steeds ernstiger symptomen verwacht (zie **Tabel
8.2**).

Neurologische en neuropsychologische effecten

Kortstondige blootstelling en blootstelling op laag niveau

Kortstondige blootstelling of blootstelling op laag niveau
aan koolmonoxide lijkt de hersenfuncties niet noemens-
waardig te beïnvloeden (Laties & Merigan, 1979), Benig-
nus, Vernon, Otto, Prah, en Benignus (1977) stelden proef-

personen bloot aan wel 200 ppm koolmonoxide (een COHb van 12,62%; zie **tabel 8.3**) en vonden geen effecten op de waakzame aandacht, Zware rokers, bij wie het COHb-gehalte tot 18% kan stijgen, vertonen gewoonlijk geen belangrijke, acute neuropsychologische of psychiatrische stoornissen als gevolg van het roken.

Zeer lage niveaus van CO blootstelling kunnen lichte veranderingen in lichtgevoeligheid veroorzaken als functie van milde hypoxie (bv, Richalet, Duval-Arnould, Darnaud, Keromes, & Rutgers, 1988), Laboratoriumexperimenten met hogere CO concentraties zijn inconsistent, waarbij sommige studies kleine effecten aantonen van 45 min. blootstelling aan CO (COHb van 4. 5%) (Ramsey, 1972) terwijl andere studies die COHb niveaus zo hoog als 34% testten geen vertraging van arm-, pols-, of vingerbewegingen konden aantonen (Fodor & Winneke, 1972), De proefpersonen van Bender et al. (geciteerd in Shephard, 1983) zouden een verslechtering van de prestaties op de Purdue Pegboard Test vertonen na 3 uur blootstelling aan 10 Pa CO (COHb = 7,2%) terwijl Stewart *et al.* (1970) geen achteruitgang melden. Shephard (1983) heeft gesuggereerd dat de gevoeligheid van verschillende taken voor blootstelling aan CO verband houdt met de moeilijkheidsgraad van de taak, want proefpersonen blijken in staat te zijn uit "reserve mentale capaciteit" te putten en de prestatie op peil te houden door de concentratie te verhogen (Shephard, 1983).

Minimale acute experimentele effecten werden gevonden bij gezonde proefpersonen die gedurende 2 uur aan 100 ppm

CO werden blootgesteld en enkelvoudige of dubbele informatieverwerkingstaken moesten uitvoeren (Mihevic, Gliner, & Horvath, 1983), Proefpersonen vertoonden alleen een lichte verslechtering in het uitvoeren van gelijktijdige taken wanneer de CO blootstelling gecombineerd werd met secundaire taken van matige moeilijkheid. Er werden geen afnames in motorische prestaties gevonden.

TABEL 8.3. Verband tussen ingeademd CO en COHb niveau

ppm ingeademd CO	COHb
1	0.5%
3	0.8
7	1.1
9	1.5
10	1.9
30	5.0
50	7.9
70	10.7
90	13.2
100	14.5
500	45.4
1,000	62.4
5,000	89.2
10,000	94.3

[376] Algemeen wordt aangenomen dat COHb niveaus van minder dan 20% bij gezonde personen geen belangrijke schade aan het zenuwstelsel veroorzaken. Patiënten met een reeds bestaande hartziekte of hersenbeschadiging kunnen echter schadelijke gevolgen ondervinden van veel lagere niveaus van blootstelling. (Winter & Miller, 1976). Een overzicht van de klinische literatuur over koolmonoxide toont aan dat geringe, kortdurende blootstelling aan koolmonoxide "waarschijnlijk niet neurotoxisch is bij normale, gezonde mannen" (Harbin, Benignus, Muller, & Barton, 1988, p. 93). Stewart (1975) suggereert dat kleine COHb verhogingen

(b.v. tot 5%) visuele drempels kunnen veranderen, maar meer complexe neuropsychologische taken worden niet noemenswaardig beïnvloed door COHb verzadigingen van minder dan 10%. Benignus, Muller, en Malott (1990) bekeken de literatuur over menselijke, experimentele blootstelling en meldden dat "geen enkele studie waarin dosis-effect functies met COHb en een gedragsrespons voorkomen, gerepliceerd is" (p. 112) en herhalen dat menselijke gegevens geen overtuigend effect laten zien beneden 20% COHb. Dezelfde auteurs bekeken de COHb studies bij laboratoriumdieren, die bij COHb waarden onder 20% niet-significante verschillen in gegevenswaarden ten opzichte van controles vertoonden. Boven 20% "begonnen de effecten statistisch significant te worden in de afzonderlijke rapporten en namen ze snel in omvang toe naarmate het COHb verder verhoogd werd. Uiteindelijk werden de effecten groot in omvang, overeenkomend met wel 50% vermindering van de respons" (Benignus *et al.*, 1990, p. 116). Ze suggereren dat menselijke gegevens een soortgelijk niet-lineair positief verband met blootstelling vertonen, waarbij "grote en betrouwbare" effecten voorspeld worden bij COHb niveaus van meer dan 20%. De auteurs merken terecht op dat dit patroon van blootstellingsgegevens, dat geldt voor gezonde jonge mannen in rust, misschien niet opgaat voor andere bevolkingsgroepen. Zonder een meer volledige theorie van de interacties tussen CO en het zenuwstelsel is het niet duidelijk of negatieve dan wel positieve experimentele resultaten de CO effecten nauwkeuriger beschrijven.

Ernstige vergiftiging

[377] Matige gevallen van koolmonoxidevergiftiging kun-

nen verkeerd gediagnosticeerd of niet herkend worden. In een prospectieve studie van patiënten met neurologische klachten die in de winter op de eerste hulp onderzocht werden, concludeerden Heokerling, Leiken, Terzian, en Maturer (1990) dat "onherkende koolmonoxidevergiftiging voorkomt bij een kleine maar belangrijke fractie van patiënten met neurologische ziekte in de winter ..." (p. 29). In een andere studie van patiënten uit de binnenstad (die vaak alternatieve verwarmingsbronnen gebruiken) had 23,6% van de onderzochte patiënten met flulachtige symptomen een COHb gehalte boven 10% (Dolan, Haltom, Barrows, Short, & Ferriell, 1987). Algemene malaise, misselijkheid, of hoest in verband met CO vergiftiging kunnen verkeerd gediagnosticeerd worden als een virale of bacteriële infectie.

Bij ernstiger vergiftigingen (d.w.z. bij patiënten die bewusteloos geraakt waren of bij patiënten met COHb waarden van 50% of meer) kan koolmonoxide een verscheidenheid van neurologische gevolgen veroorzaken, die Garland en Pearce's (1967) opmerking uitlokken dat CO vergiftiging met bijna elk bekend neurologisch syndroom geassocieerd wordt. Bijvoorbeeld, bij ernstige acute CO vergiftigingen (waarvan in een recent onderzoek ongeveer de helft pogingen tot zelfdoding betrof) vertoonde de helft van de totale groep een abnormale mentale toestand. Depressie kwam veel voor, hoewel dit symptoom waarschijnlijk al vóór de blootstelling bestond. Andere veranderingen in het emotioneel functioneren, waaronder delirium, hielden tot 4 weken aan. Blijvende dementie trad op bij 4% van deze patiënten (Ginsberg, 1980). Andere chronische gevolgen van ernstige

blootstelling kunnen zijn: **parkinsonisme**, aanhoudende vegetatieve toestand, akinetisch mutisme, agnosie, apraxie, gezichtsstoornissen, amnesie, confabulatie, en psychose.

Fatale blootstelling aan CO vertoont effecten die typisch zijn voor hypoxisch-ischemische laesies, waaronder verstopping van de cerebrale bloedvaten, oedeem, en petechiale witte stof bloedingen. Corticale en hippocampale laesies worden bij 50% van de patiënten gevonden. MR beeldvorming wijst op laesies van de globus pallidus en op bilaterale laesies in de temporale, occipitale en achterste pariëtale lobben (Horowitz, Kaplan, & Sarpel, 1987).

Ernstige acute blootstelling

Patiënten met ernstige acute blootstelling kunnen hersenbeschadiging en ernstige mentale stoornissen ontwikkelen. Ernstige blootstelling kan diffuse of frontale kwab hersenbeschadiging veroorzaken, of schade aan de basale ganglia. Schade aan de hersenvliezen of basale ganglia kan het vermogen om soepel te bewegen of te lopen aantasten. Deze patiënten kunnen lijden aan algemene verlaging van de cognitieve functie, maar ook aan specifieke geheugen-, visuospatiale stoornissen, en persoonlijkheidsveranderingen.

He *et al.* (1993) onderzochten somatosensorische (SEP), visuele (VEP), en hersenstem auditieve evoked potentials (BAEP) bij 88 volwassenen met acute CO vergiftiging, waarvan één subgroep onmiddellijk na de vergiftiging werd onderzocht. De andere bestond uit 35 patiënten met vertraagde encefalopathie na een periode van pseudo-herstel

van 2 tot 35 dagen. SEP componenten met lange latentie (N32 en N60) waren in beide groepen verzwakt, wat wijst op diffuse corticale disfunctie. SEP veranderingen waren gecorreleerd met de ernst van de stoornis. [378] Zes patiënten met een abnormale korter-latency component N20 hebben subcorticale laesies, bevestigd door CT. De II-IV interpiek latentie van BAEP was langer bij comateuze patiënten dan bij patiënten bij bewustzijn. Bijna tachtig procent van de patiënten met matig tot diep coma en verminderde hersenstam reflexen hadden abnormale BAEP, vergeleken met 12,5% van de patiënten met licht coma en intacte hersenstam reflexen. YEP werden verlengd bij 67,9% van de patiënten die geclassificeerd werden als dement van vertraagde encefalopathie. Herstel van de YEP bleek parallel te lopen met klinische verbetering van de mentale functies. Abnormale BAEP voorspelden een langere duur van bewusteloosheid en een hogere mortaliteit. Aanhoudend abnormale YEP P100 was geassocieerd met een slechte prognose, evenals YEP die langer werd bij herhaalde beoordelingen.

Effecten van vertraagde blootstelling

CO vergiftiging wordt ook meer zelden in verband gebracht met vertraagde neuropsychologische en psychiatrische gevolgen. Bij bepaalde patiënten lijkt een hoge mate van acute blootstelling aan koolmonoxide een vertraagde achteruitgang van de hersenfunctie te veroorzaken. Meestal bestaat het patroon uit enkele dagen tot weken van ogenschijnlijk herstel, gevolgd door acuut optredende dementie, verslechtering van de neurologische toestand, en soms blijvende invaliditeit of overlijden. Patiënten met vertraagd intredende

sequelae vertoonden een mengeling van psychiatrische en neurologische symptomen, waaronder "apathische maskerachtige gelaatsuitdrukking, symptomen van dementie, zoals amnesie en desoriëntatie, urine-incontinentie en hypokinesie" (Min, 1986, p. 82). Andere veel voorkomende symptomen waren prikkelbaarheid, afleidbaarheid, verschillende soorten apraxie en gedragsafwijkingen, waaronder onnozel glimlachen, fronsen, of zich herhalend gedrag (Min, 1986).

Min (1986) onderzocht de dossiers van 738 patiënten die in het ziekenhuis opgenomen waren met een accidentele CO vergiftiging. Elf procent van deze patiënten (86) kreeg vertraagde gevolgen. Bijna al deze patiënten waren door de CO vergiftiging bewusteloos geraakt; slechts 1 % van de oorspronkelijke 738 patiënten ontwikkelden vertraagde sequelae zonder eerst bewusteloos gemaakt te zijn. Deze kleine groep vertoonde duidelijke neurologische tekorten, waaronder glabella teken, en grijpreflex. Ongeveer de helft van de patiënten in deze studie met vertraagde sequelae hadden abnormale EEG's, en Min's overzicht van de literatuur concludeerde dat meer dan 90% van zulke patiënten abnormale EEG's hebben (Min, 1986).

Neuropathologische bevindingen van vertraagde CO vergiftiging omvatten uitgebreide gebieden van witte stof myeline beschadiging, bilaterale necrose van de globus pallidus, en schade aan de hippocampus en focale corticale gebieden (Zagami, Lethlean, & Mellick, 1993). Lesies van de globus pallidus zijn niet onvermijdelijk; geen van de twee met MRI onderzochte gevallen had deze "kenmerkende" vorm van

plaatselijke schade (Zagami *et al.*, 1993). De eerste patiënte vertoonde een abnormale MRI signaalintensiteit in de grijze stof van de frontale kwabben bilateraal, en ook in de linker pariëtale cortex achteraan. De MRI van de tweede patiënte werd gekenmerkt door uitgebreide bilaterale witte stof laesies. De patiënten met vertraagde CO encefalopathie in het He et al. (1993) onderzoek vertoonden een soortgelijke neuropathologie, waaronder "uitgebreide demyelinisatie in de subcorticale witte stof en verweking van het bilaterale globus pallidum" (p. 225). [379] Er werden SEP en YEP afwijkingen gevonden, samen met verlengde P100 latenties zonder configuratie of amplitude veranderingen.

Toen Min 56 van de groep met vertraagde stoornissen volgde, vond hij dat 60% (34) herstelden tot "bijna premorbide niveaus", 19% (11) vertoonden lichte zwakte en geheugenstoornissen, 14% (8) hadden matige geheugenstoornissen, 8% (5) vertoonden geen cognitief herstel van de aanvangelijke demente toestand, en 10% (6) stierven aan infecties.

Er bleken geen voorspellers bruikbaar te zijn om te bepalen wie vertraagde CO neurotoxiciteit zal ontwikkelen, hoewel het syndroom vaker lijkt voor te komen bij patiënten met een voorgeschiedenis van neurologisch verwante ziekte (b.v. diabetes mellitus, hypertensie) (Min, 1986). Chronisch,

Blootstelling op laag niveau

Chronische CO vergiftiging bij lagere blootstellingsniveaus kan verscheidene effecten op het CNS veroorzaken, aanvankelijk op de auditieve en visuele waakzaamheid (aandacht),

en ook op het perifere gezichtsvermogen. Bijvoorbeeld, Johnson et al. (1974) vonden tollenaars op snelwegen (die ook aan lood blootgesteld kunnen zijn geweest) slechter presteren op parallelle verwerkingstaken als functie van de CO niveaus. Werknemers die op propaan werkende vorkheftrucks of soortgelijke apparaten in gesloten ruimten gebruiken, lopen risico's op zowel acute als chronische CO blootstellings-effecten, omdat een enkele op propaan werkende vorkheftruck in staat is 60 liter koolmonoxide per minuut te produceren. Met dat tempo zou het, zelfs in een magazijn van 60.000 m³, slechts 9 minuten duren voor de EPA normen overschreden worden (Fawcett *et al.*, 1992). Eén verslag van arbeiders die zo blootgesteld werden, noteerde symptomen van globale hoofdpijn, misselijkheid, licht gevoel in het hoofd, en soms syncope of bewusteloosheid (Fawcett *et al.*, 1992).

Langdurige blootstelling aan hoge CO concentraties kan andere neuropsychologische functies aantasten. In één zo'n geval runde een 48-jarige vrouw 6 jaar lang een bedrijf in een thuishandelaar in de kelder waar ook een oven stond. Na 3 jaar van hoofdpijn, depressie, en zelfgerapporteerde geestelijke verwarring, bleek haar oven 180 ppm koolmonoxide te produceren, driemaal de OSHA grenswaarden (Ryan, 1990). De blootstelling was zonder enige voorgeschiedenis van bewusteloosheid, hoewel de patiënte een episode van bijna-syncope meldde. Neuropsychologische testresultaten toonden een slecht verbaal geheugen en leervermogen, een gestoord onmiddellijk en vertraagd visueel geheugen, en een slecht terughalen onder cued recall. Metingen van perceptu-

ele snelheid waren onopmerkelijk. We hebben een geval gezien dat lijkt op dat van Ryan, waar de patiënte chronische flulachtige symptomen ontwikkelde en aanzienlijke geheugenstoornissen. De patiënt werd doorverwezen voor neuropsychologisch onderzoek om te bepalen of cognitie, gedrag, of affecten zich presenteren op een manier die overeenkomt met chronische koolmonoxide blootstelling.

Gevalverslag: Lage blootstelling aan CO zonder bewuste-loosheid

Afgelegde tests

Wechsler Geheugen Schaal subtests: Logisch en Figuurlijk Geheugen, direct en 30 minuten vertraagd herinneren, Associate Learning Test. [380]

Halstead-Reitan Batterij subtests: Vinger Tik Test, spoor-maak Testen

A&B, Categorieën Test, Tactuele Prestatie Test, Zintuiglijk Waarnemings Onderzoek (Geselecteerde Items)

Wechsler Volwassen Intelligentieschaal subtests: Cijfer Symbool Test, Blok Ontwerp Test, Symbool Cijfer Test

Andere Testen

Stroop Kleur-Woord Test

Luria-Nebraska Pathognomonische Schaal

Ruimtelijke Relatietest

Gegroefde Knijperplank Test

Gripkracht Test

Shipley Instituut van Leven Schaal

Beck Depressie Inventarisatie

Profiel van Stemmingsstaten
Checklist Persoonlijke Problemen
Minnesota Multiphasic Personality Inventory

Klinisch Interview. De patiënte bleek onzeker te zijn over data en volgordes van haar ziekte; de volgende informatie is verkregen met medewerking van haar echtgenoot. De patiënte is een 65-jarige blanke vrouw met 2 jaar universiteit en een graad in het beroepsonderwijs. Ze is getrouwd en heeft verschillende kinderen met haar echtgenoot, die ook een beroepsbeoefenaar is.

De lichamelijke klachten van de patiënte zouden begonnen zijn in 1980, waarbij ze zich aanvankelijk presenteerde als gastro-enteritis, gevolgd door migrerende neuritis. De voornaamste symptomen van de patiënte in die tijd waren vermoeidheid van de rechtersvoet bij het autorijden en het gebruik van het gaspedaal, en scherpe gewaarwordingen "alsof je met een naald gestoken wordt, luid genoeg dat je het uitschreeuwt" terwijl je in bed ligt.

De lichamelijke klachten van de patiënte namen in de loop van de volgende jaren toe, en omvatten frequente infecties van de urinewegen, evenals episodes van longontsteking, depressie, neuritis, en paresthesieën. "Mijn benen voelden aan als lood; gevoelloos met gevoelens van kou en nat rond de billen." De pijnscheuten namen toe tijdens infecties van de urinewegen.

Tegen 1985 kreeg de patiënte last van chronische infecties en depressies; "erge depressies alsof iemand de tinten in de

kamer naar beneden trok." Ook begonnen paniekaanvallen, angst voor water of drinken, en slapeloosheid. De patiënte kwam ongeveer 30 pond aan. Symptomen van een hiatus hernia werden in deze tijd ontdekt, maar er werd geen andere diagnose ontdekt die de vele symptomen van de patiënt kon verklaren. Andere afwijkingen die zich in deze tijd ontwikkelden waren krampen in rug en maag, en vermoeidheid die haar noopte meteen na het eten naar bed te gaan. Ze meldt dat 's morgens ontwaken gepaard ging met verlies van tonus in haar gezichtsspieren, zo diep dat "mijn gezicht hing". De patiënte had in deze periode last van bloederige ontlasting, maar een IQ onderzoek was negatief. Ook werd zwart worden van vinger- en teennagels gemeld.

[381] In 1986-1987 begon de patiënte haar evenwicht in de douche te verliezen, trok zich terug uit sociale en luidruchtige situaties, en staakte het tuinieren, een favoriete bezigheid. Na een episode waarbij ze op de trap van het huis viel en een black-out kreeg, werd de patiënte bang om buiten of zonder begeleiding te lopen. De patiënte kreeg in deze periode ook te maken met het ontstaan van ernstige allergieën.

Verslechterd cognitief functioneren werd in deze periode ook gerapporteerd, vooral klachten van geheugenstoornissen. "Ik kon een film zien en hem helemaal vergeten." De patiënte meldt dat ze een tijdschrift of krantenartikel kon lezen en het zo volledig vergeten dat ze het bij herlezing niet zou herkennen. Er waren ook episodes van duidelijke desoriëntatie. "Een keer kwam ik bij een stoplicht en wist niet meer wat ik moest doen" ... Ik dacht dat ik Alzheimer

kreeg ... Ik moest dan controleren en nog eens controleren, ik kon gewoon niet meer bij de les blijven Mijn moeder vertelde mijn zus dat er iets mis met me was".

Om meer te weten te komen over haar vermeende toestand werd de patiënte actief in Alzheimer organisaties, ook al meldt ze dat er in haar langlevende familie geen dementerende aandoeningen zijn geweest. Vóór 1980 beweert ze in uitstekende gezondheid te zijn geweest zonder vooraf bestaande lichamelijke of emotionele beperkingen.

De patiënte ontkent elke geschiedenis van emotionele ziekte vóór 1980. Sinds 1980 bezocht ze kort een psycholoog die ze niet behulpzaam vond, en bezocht ze ook een psychiater die *Ativan* voorschreef voor haar depressieve symptomen. Het premorbide gebruik van alcohol was "twee tot drie drankjes per week en iets meer tijdens de vakantie". De patiënte ontkent alcohol gebruikt te hebben sinds haar urine-weginfecties begonnen.

De patiënte en haar echtgenoot konden de oorzaak van haar steeds slechter wordende lichamelijke en geestelijke conditie niet ontdekken. Aanvankelijk werd het door beide partijen toegeschreven aan stress, omdat bij haar broer kanker was geconstateerd, en drie andere familieleden binnen een jaar waren gestorven. "We dachten dat alle problemen aan stress te wijten waren".

Andere feiten leidden uiteindelijk tot een andere conclusie. In 1980 vervingen de patiënte en haar man twee oude ovens

in hun huis, samen met hun warmwaterboiler. Na die tijd merkten ze dat planten voortdurend afsterven en dat zilverwerk vrijwel onmiddellijk zwart wordt bij het uit de opslag halen. De patiënte merkte ook dat ze zich veel beter voelde nadat ze het huis had verlaten om haar moeder voor het weekend te bezoeken. Na thuiskomst zou ze echter weer ziek worden. De echtgenoot van de patiënte werd zich ervan bewust dat zijn vrouw haar ergste symptomen slechts in één deel van het huis leek te vertonen. "Toen zag ik dat de aansluiting op de pijp naar de boiler open was gegaan en ik zag een koolstreep op de pijp van de warmwaterkachel onder de schoorsteen." Op dit punt verving haar man de kachel en belde een reparateur. Deze eerste reparateur merkte geen probleem op, maar toen de echtgenoot van de patiënte een industrieel hygiënist het huis liet inspecteren, merkte deze op dat een pijp van de warmwaterkachel zwart en verroest was. De echtgenoot van de patiënt kreeg te horen dat de pijp verkeerd geïnstalleerd was en dat zonder een ventilator koolmonoxidedampen de pijpverbinding zouden verlaten om in de oven te worden opgevangen en door het hele huis te worden geblazen.

Onmiddellijk voordat de patiënte zich realiseerde dat een defect geïnstalleerde warmwaterboiler koolmonoxide in het huis loosde, was ze zo invalide geworden dat ze het zelfs pijnlijk vond in bed te liggen. Ze meldt een langzaam herstel van lichamelijke gezondheid en mentale functie sinds die tijd. [382] Reststoornissen en vervorming van het gezichtsvermogen merkt de patiënte nog steeds op, met lichtflitsen, zigzaggen, en af en toe verlies van perifeer zicht in

het rechteroog.

Het geheugen zou sterk verbeterd zijn; de patiënte meldt echter dat er af en toe problemen blijven bestaan bij pogingen schriftelijk materiaal te onthouden. Door haar vele allergieën blijft de patiënte sociaal geïsoleerd en beperkt in activiteit. "Ik stel niet zo veel eisen aan mezelf. Ik kan niet naar buiten vanwege parfums en allergieën." De patiënte houdt haar tijd bezig met koken en huishoudelijke klusjes. Ze praat met vrienden via de telefoon, probeert te lezen en naar muziek te luisteren.

De slaap verbetert, hoewel de patiënte nog verschillende keren per nacht wakker wordt. De eetlust is goed op een beperkt roulatiedieet waarbij de patiënte hooguit twee voedingsmiddelen per maaltijd mag eten. Ze mag geen smaakmakers of zoetigheden.

Ook het effect zou sterk verbeterd zijn, zonder terugkeer van depressies, behalve af en toe een "blauwe dag" sinds de vervanging van de heetwaterkachel en de therapie voor allergieën. De patiënte meldt dat haar angst om alleen te lopen afneemt, evenals haar angst om te eten.

Tenslotte heeft de patiënte, sinds de verwarming en de leidingen gerepareerd werden, weer planten in haar huis kunnen laten groeien. De patiënte merkt op dat bloeiende planten die ze sinds Thanksgiving 1987 kocht, op dit moment nog steeds in leven zijn.

De huidige medicijnen omvatten vitamine C en schildklier-
vervangend hormoon 1,5 korrel per dag. De patiënte heeft
blijkbaar nog geen EEG, CT, visual evoked potential, of ze-
nuwgeleidingsonderzoek ondergaan om de correlaten van
haar klachten met het zenuwstelsel te onderzoeken.

Gedragsobservaties. De patiënte arriveerde op tijd voor het
onderzoek, vergezeld door haar man. Ze was netjes gekleed
en beheerst. De patiënte was georiënteerd op tijd, plaats en
persoon. De spraak was normaal in volume, snelheid en tim-
bre. Affect was onopmerkelijk, hoewel de patiënte mild van
streek leek te raken bij haar prestaties bij verschillende van
de moeilijkere neuropsychologische tests. Er waren geen
aanwijzingen van vermoeidheid of verlies van motivatie tij-
dens een evaluatie die langer dan 5 uur duurde. De patiënte
was niet in staat een consistente geschiedenis te geven zon-
der de hulp van haar echtgenoot. Daarom werden beide par-
tijten samen geïnterviewd.

Resultaten van de neuropsychologische tests

Intellectueel. taal en algemeen cognitief functioneren. Het
geschatte niveau van intellectueel vermogen van de patiënte
ligt in het superieure bereik, een niveau dat in overeenstem-
ming is met de universitaire opleiding en de gevorderde be-
roepsopleiding van deze patiënte. Expressieve en receptieve
spraak waren normaal zonder aanwijzingen voor afasie,
dysarthrie, alexie of agrafie.

Ook de aandachtsprocessen waren ongestoord. De patiënt
toonde voortdurend bovengemiddelde tot superieure presta-

ties bij tests die voortdurende aandacht vereisen, evenals snelle, efficiënte en soepele cognitieve verwerking.

[383] Verbaal abstract redeneren was bovengemiddeld en in overeenstemming met de gevorderde opleiding van de patiënt. Afwisselend vertoonde de patiënte lichte stoornissen op een taak die niet-verbaal inductief redeneren, ruimtelijk geheugen, en probleem oplossen vereiste.

Leren en geheugen. De klachten van de patiënt over slecht geheugen lijken eerder betrekking te hebben op het geheugen voor non-verbale ruimtelijke informatie dan op verbale gegevens. Gebruik makend van voor leeftijd gecorrigeerde normen, vertoonde de patiënte een ongeveer normaal verbaal geheugen voor complexe verhaal alinea's, zowel voor onmiddellijke herinnering als voor verrassing 30-minuten uitgestelde herinnering.

Het leren van gemakkelijke en moeilijke verbale paren-associaties (b.v. "fruit-appel"; "pletten-donker") was bijna perfect na slechts één leerproef. Latere proeven werden perfect herinnerd.

Daarentegen vertoonde het niet-verbale geheugen een lichte tot matige stoornis, wat erop wijst dat de patiënt niet in staat is ruimtelijke informatie met hetzelfde gemak te onthouden als verbale informatie.

Sensorimotorische functies. De patiënt is rechtshandig en vertoont dominantie van de rechterhand in snelheid, kracht

en coördinatie. De motorische snelheid van de dominante hand is uitstekend en onbelemmerd, terwijl de linkerhand in vergelijking daarmee licht vertraagd is. De motorische coördinatie op een taak die fijne motoriek en ruimtelijke manipulatie van materialen vereist, vertoont een milde tot matige bilaterale vertraging die eerder een functie lijkt te zijn van de ruimtelijke componenten van de taak dan van gebrek aan motorische snelheid op zich.

De patiënte vertoont intacte basale zintuiglijke vermogens in de handen (bv. tast, druk, scherp-dof), zonder aanwijzingen van onderdrukking. Haar vermogen om complexe stimuli waar te nemen en te integreren via alleen tactuele waarneming is echter matig tot ernstig gestoord (astereognose). Zo vertoonde de patiënte bilateraal zeer slechte prestaties bij pogingen om getallen te identificeren die op haar vingertoppen getekend waren. Bij een iets gemakkelijker taak, waarbij de patiënte alledaagse voorwerpen alleen door aanraking moest identificeren, presteerde de patiënte voldoende met haar dominante hand, maar ze slaagde er niet in de helft van de voorwerpen die ze aan haar niet-dominante hand voorgeschooteld kreeg correct te identificeren.

De waarnemingen van auditieve stimuli waren voor beide oren adequaat, zonder aanwijzingen van onderdrukking wanneer beide oren tegelijk gestimuleerd werden.

Visuospatiale functies. Er is geen aanwijzing voor constructieve apraxie; de patiënte kan eenvoudige en complexe geo-

metrische figuren foutloos kopiëren. De gezichtsvelden leken intact bij terloops onderzoek. Daarentegen is het vermogen van de patiënt om complexe tactiel waargenomen materialen ruimtelijk te integreren beduidend slechter dan verwacht. De patiënte had grote moeite met een taak waarbij ze geblinddoekt houten vormen in een vormbord moest plaatsen. Ze deed er langer over dan verwacht en bleek grote moeite te hebben bij pogingen de vorm van een blokje aan zijn bepaalde plaats op het bord aan te passen. Bovendien was haar geheugen voor blokvormen vrij slecht. Bij een onmiddellijke herinneringstaak kon de patiënte zich slechts twee van de tien blokken herinneren die ze zojuist gedurende 30 minuten gemanipuleerd had.

Persoonlijkheidsfunctioneren. De resultaten van de persoonlijkheidsbeoordeling van de patiënte wijzen op een profiel dat overeenkomt met grote terughoudendheid om zich psychologisch bloot te geven. [384] Het persoonlijkheidsprofiel van de patiënte komt overeen met dat van een zeer conventioneel en zeer vrouwelijk-geïnteresseerd individu dat psychische moeilijkheden ontkent of minimaliseert en een optimistische kijk op het leven benadrukt. Iemand met dit profiel kan waarschijnlijk niet goed omgaan met boosheid of zelfbevestiging. Gezien de lijst van stressoren die de patiënt in het klinisch interview noemt, is de depressie waarschijnlijk groter dan de patiënt op formele psychologische tests wil toegeven. Uit de klinische geschiedenis en het interview blijkt dat de patiënt een aanzienlijke psychologische reactie op de stressoren van de ziekte ondervond, waaronder sociaal isolement, terugtrekking uit favoriete activiteiten, en fobie-

ën. Op grond van de voorgeschiedenis was de depressie de laatste jaren vrij hevig en kan het resultaat zijn geweest van organische en reactieve componenten.

Samenvatting en Conclusies. De patiënte is een 65-jarige blanke vrouw die voor neuropsychologische evaluatie werd doorverwezen als gevolg van een verslechterende gezondheid die vermoedelijk verband houdt met een defecte warm-waterboiler installatie en voortdurende blootstelling aan koolmonoxide gedurende een periode van 6-7 jaar. De huidige neuropsychologische evaluatie suggereert een superieur premorbide intellectueel functioneren en een onaangestast verbaal geheugen. Daarentegen vertoont de patiënt aanzienlijke en matige tot ernstige tekorten in het tactueel waarnemen van complexe stimuli (astereognosis), evenals een gestoord ruimtelijk geheugen en ruimtelijk redeneren. Deze tekorten zijn duidelijk niet in overeenstemming met zowel het premorbide opleidings- of werkniveau van de patiënte als met haar huidige geschatte intellectuele niveau. De gebreken zijn ook erger dan verwacht zou mogen worden wanneer de prestaties van de patiënte vergeleken worden met relevante leeftijdsnormen.

Hoewel er geen onveranderlijk pathognomonisch syndroom is dat geassocieerd wordt met chronische koolmonoxide vergiftiging, is de toenemende achteruitgang van cognitie en affect van de patiënte, die pas stopte na het repareren van het verwarmingssysteem, zeker consistent met chronische koolmonoxide vergiftiging.

Het effect van chronische koolmonoxide blootstelling zou zijn dat lichaams- en hersenweefsels aan langdurige hypoxie worden blootgesteld. Koolmonoxide hersenletsels die bij autopsie gevonden werden lijken op andere soorten hypoxisch-ischemische letsels. Men rapporteert ook hippocampus, globus pallidus, en witte stof laesies. Neuropsychologische afwijkingen bij andere aan koolmonoxide blootgestelde patiënten lijken op corticale disfuncties bij deze patiënt.

Het is dus heel goed mogelijk dat de tekorten van de patiënte in geheugen en complexe ruimtelijke integratie veroorzaakt zijn door langdurige blootstelling aan koolmonoxide. Haar patroon van prestaties lijkt niet typisch voor gewone dementerende syndromen; het is ook slechter in sommige vermogens dan de leeftijdsnormen en het premorbide functioneren zouden doen vermoeden. De gebreken komen overeen met pariëtale kwab corticale disfunctie met mogelijke uitbreiding naar subcorticale structuren. De slechte prestaties van de patiënt op complexe tactuele stimuli doet ook vermoeden dat PNS betrokkenheid moet worden uitgesloten.

Door het zelfrapport van de patiënte ervaart ze enig herstel van functie sinds de vervanging van hun warmwaterboiler installatie. Dit geeft enige basis voor optimisme voor verder herstel. Maar omdat aan CO blootgestelde patiënten nogal wisselende herstelpatronen vertonen, moet elk geval op individuele basis longitudinaal beoordeeld worden. [385] Een herevaluatie na 1-2 jaar wordt voorgesteld om het herstel

van de functie te volgen.

Diagnose (DSM-III-R). 294.80 Organisch Mentaal Syndroom Niet Anderszins Gespecificeerd; 293.83 Organisch Mentaal Syndroom-Depressief.

Aanbevelingen.

1. Herhaal neuropsychologische tests over 1-2 jaar om de cognitieve functie opnieuw te beoordelen.
2. Neurologische workup om alternatieve oorzaken van gedragsstoornissen uit te sluiten. Evaluatie van PNS functies zou nuttig zijn om niet corticale bijdragen aan waargenomen sensorische afwijkingen uit te sluiten.
3. Als sociale fobieën en depressief gedrag aanhouden, kan ondersteunende begeleiding nuttig zijn.

Vervolgonderzoek. De patiënt werd doorverwezen voor vervolg neuropsychologische testen om het verloop en de ernst vast te stellen van neuropsychologische stoornissen die een jaar geleden bij de eerste test werden vastgesteld en toegeschreven aan chronische koolmonoxide blootstelling.

Afgelegde tests

Wechsler Geheugen Schaal subtests (Russell Modificatie):
Logisch en Figuurlijk, Geheugen onmiddellijk en 30 minuten vertraagd terugroepen, Geassocieerd Leren Test
Halstead-Reitan Batterij subtests:
Vinger Tik Test, Spoor-Maken Tests A&B, Categorie Test, Tactuele Prestatie Test, Zintuiglijk Waarnemings Onderzoek (Geselecteerde Items), Grip Kracht (Dynamometer)
Wechsler Volwassen Intelligentieschaal subtests: Cijfer

Andere Testen

Stroop Kleur-Woord Test
Luria-Nebraska Pathognomonische Schaal
Ruimtelijke Relatietest
Gegroefde Knijperplank Test
Shipley Instituut van Leven Schaal
Beck Depressie Inventarisatie
Profiel van Stemmingstaten
Minnesota Multiphasic Personality Inventory

Klinisch Interview. [387] In het klinisch interview ter voorbereiding van haar tweede neuropsychologisch onderzoek beschreef de patiënte zichzelf als "alerter en beter begrijpend ... nu kan ik de krant lezen," maar ze heeft nog steeds enkele dagen per week moeite. Haar huidige moeilijkheden omvatten enkele begrips- en geheugenproblemen bij het voeren van gesprekken met haar echtgenoot.

De patiënte voelt zich bijna niet meer gedesoriënteerd tijdens het autorijden, hoewel ze vorige week één recente episode had, waarbij ze "moest stoppen en denken 'wat betekent een groen licht?'" De patiënte verklaarde dat haar verbetering de laatste jaren "heel geleidelijk" en voortdurend is geweest.

De patiënte ontkende depressie tijdens het tweede klinische interview, hoewel ze zichzelf huilend terugvindt als ze denkt dat ze in de aanwezigheid is van een giftige chemische stof,

een ervaring die de patiënte doet vermoeden dat "ik emotioneel geen controle heb". De patiënte verklaarde dat ze moeite heeft haar tranen te zien als een emotionele reactie op blootstelling, omdat "ik er een soort afstomping van krijg". Ze verklaarde echter dat deze episodes "zelden voorkomen... niet meer dan een keer per maand, en alleen als ik in iets heel ergs terecht kom," bijvoorbeeld toen haar burens het gazon met pesticide besproeiden.

Ondanks haar emotionele episodes beschreef de patiënte zichzelf als positief ingesteld en schrijft ze die houding toe aan haar verbetering. De patiënte gelooft sterk dat ze in de loop van de tijd en sinds haar laatste test verbeterd is.

De slaap werd tot voor kort als goed beschreven, maar is de laatste tijd verslechterd, waarbij de patiënte deze verandering toeschrijft aan stress als gevolg van toegenomen activiteit. De patiënte heeft moeite in slaap te blijven, en leest 1-3 uur voor ze weer in slaap kan komen. De eetlust is goed en stabiel. De patiënte blijft evenwichtsproblemen hebben, maar verbergt dat voor anderen. "Ik loop altijd bij de muur.... Ik ben voorzichtig, nu val ik niet meer."

De patiënte neemt vitaminen en mineralen in een multivitaminesupplement. Ze neemt ook megadoses vitamine C. Ze gebruikt geen drugs en drinkt geen alcohol. De patiënte meldt nog steeds af en toe "lichtjes" die aan de rand van haar gezichtsveld zichtbaar zijn, en ze is bij een oogarts geweest "die zegt dat 'het in de hersenen zit, niet in de ogen'." De patiënte kreeg tijdens haar periode van koolmonoxide-

blootstelling nooit een hyperbare behandeling, maar neemt verschillende keren per maand zuivere zuurstof.

Gedragsobservaties: De patiënte is een blanke vrouw met een uitstekende hygiëne, kleding en verzorging.

De patiënte arriveerde op tijd voor de evaluatie, vergezeld door haar echtgenoot. De patiënte was in staat deel te nemen aan het klinisch interview en de neuropsychologische tests, maar had verschillende onderbrekingen, als gevolg van hoesten, pijn, of emotionele ontsteltenis. Tegen het einde van een test van complexe ruimtelijke vaardigheden, bijvoorbeeld, kreeg de patiënte last van zwakte en buikpijn. De patiënte schreef de pijn toe aan de aanwezigheid van een onbekend toxine in de directe omgeving. In haar verslag van hevige buikpijn verklaarde ze dat ze "inwendig bloedde" telkens wanneer ze dat soort pijn ervoer. Deze opmerking werd geverifieerd door haar echtgenoot, die vaststelde dat de patiënte leed aan een darmaandoening die leek op de **ziekte van Crohn**. [387] De samenwerking was over het algemeen goed, hoewel de patiënte haar frustratie uitte over haar onvermogen goed te presteren op tests die integratie van ruimtelijke informatie vereisten via tactiele stimulatie.

Resultaten van neuropsychologische testen

Algemene cognitieve functies. Op een screening meting van het IQ waarbij de nadruk lag op woordenschat en verbaal abstract redeneren, scoorde de patiënte in het midden van het Helder Normaal bereik (IQ est.=124). Hoewel de indivi-

dule testcores van de patiënt bij de tweede test enkele punten lager waren voor deze test, elimineert correctie voor leeftijd elk significant verschil tussen de twee scores. Het niveau van het IQ van de patiënte is in overeenstemming met haar onderwijsachtergrond.

Het aandachtsvermogen was uitstekend en onverstoord. De patiënte evenaarde en overtrof in sommige gevallen haar eerdere testprestaties op taken die een snelle, soepele visuele scanning vereisten, aandacht bij afleiding, en efficiënte verwerking van zich herhalende informatie. Zo kon de patiënte bijvoorbeeld snel een bladzijde scannen en verbindingslijnen trekken tussen afwisselend cijfers en letters (bv. A-1-B-2-C-3, enz.).

Abstract redeneren vertoonde verbeterde vermogens op het gebied van niet-verbaal inductief redeneren. De patiënte kon ruimtelijke overeenkomsten en verschillen tussen reeksen geometrische figuren bepalen (Categorietest) op een ongeaafd prestatieniveau. Dit is een verbetering ten opzichte van haar eerdere testresultaten, waarbij de prestaties in het matige bereik van de beperking lagen.

Sensorimotorische functies. De fijne motoriek is uitstekend en bilateraal ongestoord, een verbetering ten opzichte van de vorige testresultaten, waar de snelheid van de niet-dominante hand een lichte beperking vertoonde. Daarentegen is de coördinatie van de fijne motoriek verslechterd sinds de vorige test van de patiënt. De patiënt presteerde ernstig gestoord op een test met een pegboard met snelheid, waarbij

de snelheid van de dominante hand bijzonder slecht was en bijna aan de onderkant van de meetbare normen lag.

De patiënte had moeite met het onderscheiden van enkelvoudige versus gelijktijdige tactiele stimulatie. Ze kon geen enkelvoudige of gelijktijdige punten onderscheiden die 5 mm van elkaar verwijderd waren, een abnormaal resultaat. Bij 10 mm kon de patiënte nauwkeurig enkelvoudige versus gelijktijdige punten onderscheiden in alle vingers behalve de vijfde vinger van de dominante hand. De linkerhand van de patiënt vertoonde over het algemeen een minder constante nauwkeurigheid dan de dominante rechterhand.

De patiënte vertoonde zeer ernstige stoornissen in het interpreteren en integreren van complexe tactiele waarnemingen (astereognosis). Ze maakte bijvoorbeeld verschillende fouten toen haar gevraagd werd een vinger te noemen die aangeraakt werd terwijl ze geblinddoekt was, en slaagde er niet in grote letters of cijfers te onderscheiden die op de achterkant van haar pols getekend waren. Ze was bijna helemaal niet in staat om getallen die op haar vingertoppen waren overgetrokken nauwkeurig te benoemen. Haar prestaties waren ernstig verminderd en vertoonden geen verbetering sinds haar laatste evaluatie 1½ jaar geleden. De patiënte verbeterde enigszins toen haar gevraagd werd gewone voorwerpen alleen door aanraking te benoemen. Ze noemde nauwkeurig een sleutel, gum, en paperclip die in haar handpalm gelegd waren, maar noemde een kwartje "een stuiver". De grove motorische kracht was ongeveer onveranderd ten opzichte van eerdere tests en onopvallend voor de leeftijd en

het geslacht van de patiënte.

Visuospatiale functies. [388] De patiënte vertoonde bovengemiddelde, voor leeftijd gecorrigeerde scores op tests van visuospatiale manipulatie. Ze was bijvoorbeeld in staat blokpatronen correct samen te stellen om te passen bij een sjabloon. Wanneer de patiënte daarentegen niet het voordeel van visuele input had, werden haar prestaties ernstig aangetast. Op de Tactual Performance Test, waarbij geblinddoekt houten vormen in een vormplankje geplaatst moeten worden, vertoonde de patiënte ernstig verminderde prestaties. De patiënte was niet in staat de vormen alleen door aanraking correct op te merken en kon de houten vormen niet in overeenstemming brengen met hun juiste inkepingen op het vormenbord. Bovendien was ze verminderd in haar vermogen om die vormen op papier te herinneren of te lokaliseren nadat de taak voltooid was. De prestaties op deze test waren slechter dan op de vorige beoordeling van de patiënte 11/2 jaar geleden.

Hoewel de velden niet getest werden, toonde de patiënte bij alle taken een nauwkeurige visuele waarneming.

Geheugen en leren. De patiënt toonde een goed en onverstoorde verbaal geheugen en leervermogen. Het onthouden van korte verhalen bleef ongeveer gelijk aan de vorige testresultaten. Herinnering bleef goed na een uitgesteld herinneringsinterval van 30 minuten. Het non-verbale geheugen voor visueel gepresenteerde informatie was uitstekend en vertoonde verbetering sinds de vorige test. Er was geen ver-

lies van visuele informatie gedurende een uitgesteld herinneringsinterval van 30 minuten, een uitstekend resultaat. Het non-verbale geheugen voor vormen die alleen door aanraking werden waargenomen was matig.

Persoonlijkheidsfunctioneren. Vergeleken met haar vorige tests bleek het persoonlijkheidsprofiel van de patiënte iets beter in staat zich psychologisch bloot te geven. **Stress wordt nog steeds op somatische manieren ervaren**, en het profiel van de patiënte stemt overeen met een algemene ontkenning van psychologisch gebaseerde symptomen, met een voorkeur voor specifieke somatische zorgen (b.v. hoofdpijn, GI symptomen). Dit patroon is ook iets minder uitgesproken dan bij eerdere testen, hoewel het een belangrijk kenmerk van het huidige persoonlijkheidsfunctioneren blijft. Soms uitte de patiënte symptomen die heel ongewoon leken, zoals in haar overtuiging dat een onbekend toxine haar gedrag tijdens de zitting beïnvloedde.

De patiënte bleef een profiel vertonen dat overeenkomt met traditioneel vrouwelijke interesses en attitudes, waaronder consciëntieusheid, gevoeligheid, passiviteit en onderdanigheid.

Het huidige persoonlijkheidsprofiel van de patiënte is minder verheven geworden ten opzichte van eerdere testen, in de richting van meer normale houdingen en affecten. De patiënte blijft depressie of andere psychologisch gebaseerde invloeden op haar huidige gezondheidstoestand ontkennen. Net als bij de vorige beoordeling blijven depressie en psy-

chologisch gebaseerde moeilijkheden echter groter dan de patiënte bereid is op formele psychologische tests toe te geven.

Samenvatting en aanbevelingen. Dit is een 67 -jarige blanke vrouw die verwezen werd voor neuropsychologische evaluatie als onderdeel van een longitudinale follow-up van chronische koolmonoxide blootstelling.

De patiënte blijft sensorimotorische en ruimtelijke integratie tekorten vertonen. [389] Er is bilateraal verlies van vermogen om één-versus tweepunts aanrakingen op de vingertoppen te onderscheiden, enkele fouten bij het lokaliseren van de vingertoppen, en een ernstig verminderd vermogen om complexe informatie te integreren door alleen aanrakingen, De fijne motoriek was adequaat, maar de fijne motorische coördinatie die ruimtelijke oriëntatie van pinnen voor het plaatsen vereiste, was ernstig verstoord.

Andere neuropsychologische functies waren grotendeels intact, waaronder geheugen, aandacht, en abstract redeneren. Er waren aanwijzingen voor enige neuropsychologische verbetering op deze gebieden bij de tweede beoordeling.

Het patroon van neuropsychologische afwijkingen van de patiënt is iets minder diffuus geworden dan voorheen, en lijkt in overeenstemming te zijn met laesies van de rechter pariëtale cortex, hoewel PNS betrokkenheid ook kan bijdragen aan de zeer slechte prestaties van deze patiënt op ruimtelijke en sensorimotorische taken. Het uitblijven van verde-

re achteruitgang op andere neuropsychologische gebieden is niet consistent met voortgaande degeneratieve dementie, b.v. de ziekte van Alzheimer, maar consistent met een geschiedenis van door CO veroorzaakte neuropsychologische achteruitgang met stabilisatie na correctie van een defect verwarmingssysteem.

De presentaties van koolmonoxideblootstelling variëren sterk van patiënt tot patiënt, maar de symptomen van de patiënt kunnen zeker overeenkomen met onopgeloste nasleep van chronische, geringe CO blootstelling.

Diagnose (DSM-III-R). 294.80 Organische Geestelijke Stoornis Niet Anderszins Gespecificeerd-Blootstellingsetiologie aan CO.

De frequentie van dergelijke stoornissen bij lage chronische blootstelling aan koolmonoxide is op dit moment onbekend en wacht op klinisch/epidemiologisch onderzoek op grotere schaal.

Er zijn aanwijzingen bij dieren dat herhaalde blootstelling aan koolmonoxide cumulatieve of synergistische effecten op neurochemische systemen kan hebben. Elovaara en Rantanen (1983) vonden dat biochemische veranderingen in de hersenfunctie "meer bepaald werden door het aantal vergiftigingen dan door de dosis van een enkele blootstelling". De auteurs suggereren dat cumulatieve blootstellingen aan CO kunnen leiden tot onherstelbare hersencelbeschadiging.

Neuropsychologisch herstel

Een gevalsstudie van acute en chronische effecten van koolmonoxide is gerapporteerd door Vincente (1980), die seriële neuropsychologische evaluaties toediende aan een patiënt 4 en 13 maanden na de CO vergiftiging. Er werden gebreken vastgesteld in cognitieve efficiëntie en flexibiliteit, ritme, verbaal en visueel geheugen op korte termijn, oriëntatie, en complex leren. 13 maanden na het trauma vertoonde de patiënt fragmentarische gebieden van herstel, b.v. normale prestaties op de sporen A en B, maar bleef geheugen- en ruimtelijke tekorten houden. Bryer, Heck, en Reams (1988) meldden een geval van CO vergiftiging en coma dat aanvankelijk en 11 jaar na de blootstelling de Wechsler Adult Intelligence Scale (W AIS) kreeg toegediend. Het totale IQ bleef stabiel met bijzondere tekorten in vi suo/ruimtelijke probleem-oplossen (Object Assemblage).

[390] Herstel van CO vergiftiging is afhankelijk van de ernst, de chroniciteit en het aantal herhaalde blootstellingen. Systematisch neuropsychologisch onderzoek is moeilijk vanwege de variabiliteit tussen klinische gevallen, hoewel Veil et al. (1970) suggereren dat de meeste patiënten 1 jaar na de blootstelling nog afwijkingen vertonen.

Gevalverslag: CO vergiftiging met bewusteloosheid

Het volgende geval is helaas nogal typerend voor veel verwijzingen naar neurotoxiciteit in zijn complexe en mogelijk verwarrende medische voorgeschiedenis. De patiënt had een gedocumenteerde koolmonoxide intoxicatie, maar ook een

voorgeschiedenis van verscheidene verwondingen aan het gesloten hoofd. Het lage opleidingsniveau van de patiënt draagt verder bij tot de moeilijkheid van een nauwkeurige beoordeling. Maar ondanks zo'n gecheckte neurologische voorgeschiedenis bleef ze tot haar koolmonoxide-blootstelling een ononderbroken arbeidsverleden houden.

Afgelegde tests

Shipley Instituut van Leven Schaal
Vinger Tik Test
Wechsler Geheugenschaal subtests: Logisch en figuurlijk geheugen, onmiddellijke en uitgestelde herinnering
Trail-Making Tests A & B
Stroop Kleur-Woord Test
Cijfer Symbool Test
Luria-Nebraska Pathognomonische Schaal
Ruimtelijke Relatietest
Gegroefde Knijperplank Test
Minnesota Multiphasic Personality Inventory
Checklist Persoonlijke Problemen voor Volwassenen
Klinisch Interview

Achtergrondinformatie. De patiënte was een zwarte vrouw van in de 40 met een opleiding van de achtste graad. Haar meest recente baan was die van magazijnbediende/beheerder, die ze op verantwoorde wijze uitvoerde met goede toezichthoudende evaluaties. Ze werd doorverwezen voor een neuropsychologische evaluatie door de kliniek voor arbeidsgeneeskunde van het Cook County Hospital om de cognitieve en emotionele gevolgen vast te stellen van een koolmonoxide vergiftiging die veroorzaakt was door een defecte

ruimteverwarming in haar appartement.

Twee dagen voor haar ziekenhuisopname verklaarde de patiënte dat ze 's morgens wakker werd met buikpijn, maar toen ze die dag een arts bezocht, werd ze blijkbaar naar huis gestuurd. De volgende dag werd de patiënte 's morgens wakker, naar verluidt niet in staat de beweging van haar armen en benen te controleren. Mevrouw Y. probeerde toen zichzelf aan te kleden, waarbij ze de hulp inriep van haar 12-jarige zoon, maar hun gezamenlijke inspanningen hadden geen succes en de patiënte gaf het op en ging weer slapen. Mevrouw Y. herinnerde zich dat ze tegen de middag wakker werd en weer in slaap viel. [391] Ze werd diezelfde dag om 17.30 uur bewusteloos ontdekt door haar volwassen dochter. Mevrouw Y. bleef ongeveer 1 week in coma, maar heeft geen persoonlijke herinnering aan hoe lang ze bewusteloos was.

De patiënte meende dat haar geheugen sinds het ongeluk achteruit was gegaan, en inderdaad was ze haar eerste testafpraak de week ervoor vergeten. Ze gaf ook toe vergeten te zijn dat ze op het fornuis staat te koken en regelmatig haar eten verbrandt. Vóór de CO blootstelling zou het per ongeluk aanbranden van voedsel hooguit twee of drie keer per jaar voorkomen. Daarentegen heeft de patiënte naar verluidt haar eten "bijna elke dag" laten aanbranden sinds ze uit het ziekenhuis ontslagen werd. De patiënte verklaarde ook dat ze vergeet waar ze haar geld verstopt, met als gevolg dat ze enkele maanden geleden \$60 permanent verloor. Bovendien verklaarde de patiënte dat ze haar werk als bevoorradingsbe-

diende niet meer naar behoren kon voortzetten; ze was 3 dagen terug op haar werk en merkte dat ze de functies van haar werk niet meer kon uitoefenen. Ze ontkende perioden van desoriëntatie.

De medische voorgeschiedenis van de patiënte omvatte twee verwondingen aan het gesloten hoofd, de eerste toen ze door haar verloofde met een stok in het occipitale gebied werd geslagen. Het tweede, meer recente hoofdletsel ontstond in de jaren 1970 toen de patiënte haar hoofd stootte bij een auto-ongeluk, waarbij de voorruit barstte. De patiënte bleef in beide gevallen bij bewustzijn, zocht geen medische hulp, en kon zonder incidenten haar werk hervatten. Er was geen geschiedenis van toevallen, hoge koortsen, of andere perioden van bewusteloosheid. De patiënt ontkende alcohol- of drugsmisbruik.

Bespreking. De huidige testresultaten van de patiënt suggereerden een milde tot matige neuropsychologische disfunctie die overeenkomt met koolmonoxide intoxicatie. De belangrijkste tekorten van de patiënte betroffen zowel het visuele geheugen als haar vermogen om te organiseren, plannen, zelfcontrole uit te oefenen en de aandacht vast te houden. Zo vertoonde de patiënte een slecht geheugen voor abstracte ontwerpen, en toen ze eenvoudige patronen aan getallen moest koppelen, presteerde ze traag en keerde veel patronen om. Ze presteerde ook slecht en maakte verschillende fouten bij pogingen om lijnen te trekken tussen afwisselend letters en cijfers (Sporen B).

Sommige gebieden van slechte prestaties kunnen gemakkelijker in verband gebracht worden met de relatief lage opleiding van de patiënte (achtste klas). Zo deed de patiënte het slecht op een IQ screening maat waaruit bleek dat haar woordenschat en abstracte vermogens ver beneden het gemiddelde lagen. Maar de goede staat van dienst van de patiënte vóór haar ongeval suggereert dat het non-verbale geheugen en het organiserend vermogen die nodig zijn voor een goed functioneren als magazijnbediende sterk vermindert zijn ten gevolge van haar recente blootstelling aan koolmonoxide.

Persoonlijkheidsonderzoek suggereerde dat de patiënte slecht omgaat met de stress van haar verwonding en daaropvolgende werkloosheid. Ze meldde gevoelens van depressie, slecht slapen, spanning, sociaal isolement, en een laag gevoel van eigenwaarde. De patiënte probeerde de huidige stressoren in het leven aan te pakken met inflexibele en waarschijnlijk ineffectieve coping strategieën. Ze kan perioden gehad hebben waarin haar afweer verslechterde en ze ongeorganiseerd en niet in staat tot zelfbeheersing leek. [392] Het huidige persoonlijkheidsfunctioneren van de patiënte kan te maken hebben met structurele gevolgen van koolmonoxide intoxicatie en coma, want depressie en slechte coping zijn algemeen gerapporteerde neuropsychologische gevolgen van dit soort gevallen.

Samenvatting en aanbevelingen. Dit is een zwarte vrouw van begin 40 die ongeveer 1 week bewusteloos was ten gevolge van koolmonoxide vergiftiging door een defecte ruim-

teverwarming. De patiënte vertoonde tekorten in visueel geheugen, non-verbaal abstraheren, planning, aandacht en concentratie, die allemaal overeenkomen met bekende effecten van CO intoxicatie en coma. De lager dan gemiddelde resultaten van de intellectuele screening zijn waarschijnlijk meer toe te schrijven aan de opvoeding dan aan de blootstelling aan CO. De patiënte gaat slecht om met de sociale en psychologische gevolgen van haar handicap; ze is depressief, geïsoleerd, gespannen, en kan emotioneel niet goed omgaan.

De patiënte zal in de nabije toekomst hoogstwaarschijnlijk haar werk niet kunnen hervatten. Cognitieve revalidatie van wat tekorten in de rechter hersenhelft lijken te zijn op het gebied van non-verbaal geheugen en abstractie, kan de patiënte in de toekomst in staat stellen weer aan het werk te gaan. Ondersteunende psychotherapie om het zelfbeeld en de copingvaardigheden te vergroten is ook aangewezen; een doorverwijzing naar het plaatselijke centrum voor geestelijke gezondheidszorg van de patiënte zou wenselijk zijn.

CASSAVISME

Komt voor bij bevolkingsgroepen die cassavewortel als voedselhoofdbestanddeel gebruiken, en de symptomen lijken op die van lathyrisme. De etiologie schijnt samen te hangen met het hoge cyanide gehalte van de plant, gekoppeld aan een eiwitarm dieet dat geen zwavel kan leveren die nodig is om het cyanide te ontgiften (Spencer *et al.*, 1993).

Klinische verschijnselen zijn symmetrische spastische paraparese, hyperreflexie, bilaterale extensor plantar tekenen, en piramidale tekenen in de bovenste ledematen (Spencer et al., 1993). Andere symptomen zijn gezichtsstoornissen met mogelijke optische atrofie, dysarthrie, gehoorverlies, en gevoelloosheid in de benen. Loopstoornissen kunnen blijvend zijn.

CHLORINE (CHLOOR)

Omrekeningsfactor	1 ppm = mg/m ³
Geurdrempel	0,08 ppm
IDLH	30 ppm
OSHA	0,5 ppm (1,5 mg/m ³)
STEL	1 ppm (3 mg/m ³)
NIOSH	TW A niet gegeven
Plafond	0,5 ppm (1,45 mg/m ³) (15 min)
(Snelgids, 1993)	

[393] Blootstelling aan chloorgas is betrekkelijk ongewoon, maar heeft duidelijke neurotoxische gevolgen. Verscheidene meldingen van door chloorgas veroorzaakte hersenbeschadiging zijn gecompliceerd door fatale blootstellingsniveaus (Adelson & Kaufman, 1971) of niet-fatale blootstelling gecompliceerd door gelijktijdige hypoxie en premorbide lage intelligentie (Auerbach & Hodnett, 1990). Een geval dat eerdere tekortkomingen aan de orde stelt werd besproken door Holmes en Haben (1991) die twee niet-fatale gevallen van chloorvergiftiging zonder hypoxie melden. Symptomen

in beide gevallen waren dubbelzien, beven en gevoelloosheid, en neuropsychologische tekortkomingen. In het eerste geval ging het om een 30-jarige man met een middelbare schoolopleiding die had geprobeerd chloor toe te voegen aan een tank in een afgesloten gebouw. De tank ontplofte en er kwamen hoge concentraties chloorgas vrij. De patiënt was ongeveer 30 seconden in het gebouw, verliet het gebouw, en kreeg medische behandeling. Het aanvankelijke trauma bleef beperkt tot ademhalingsmoeilijkheden, met negatieve CT en MRI. Het herstel werd bemoeilijkt door een longontsteking. Aanvankelijk neuropsychologisch onderzoek 4 maanden na de verwonding toonde gegeneraliseerde achteruitgang in IQ, geheugen, psychomotorische snelheid, probleemoplossend vermogen, fijne motoriek, expressieve taal, en visuospatiale functies. Evaluatie na acht maanden toonde een fragmentarisch herstel van geheugen en visuospatiale functies, maar een slechtere dominante handmotoriek. Vergelijkbare bevindingen deden zich voor bij een oudere man wiens geval ook door dezelfde auteurs werd beoordeeld. Het mechanisme van de door chloor veroorzaakte hersenbeschadiging is op dit moment niet bekend. als HCN

CYANIDE

Omrekeningsfactor	1 ppm (1,12 mg/m ³)
Geurdrempel	0,1-5,0 ppm
IDLH	50 ppm
OSHA/NIOSH	TWA niet gegeven
STEL	4,7 ppm (5 mg/m ³)

Cyaniden komen van nature voor in bepaalde voedingsmiddelen, en worden geproduceerd in industriële processen. In kleine hoeveelheden is het als vitamine B12 (cyanocobalamine) essentieel voor de menselijke gezondheid. Uitlaatgasen van auto's zijn de grootste bron van cyanide in de lucht, met 11-14 mg/mijl voor auto's zonder katalysator of met defecte converters, en 1 mg/mijl voor auto's uitgerust met volledig werkende converters. Cyanide komt ook in de lucht uit metallurgische industrieën, aardolieraffinaderijen, afvalwaterzuiveringsinstallaties, ijzer- en staalfabrieken, en organische chemische fabrieken (ATSDR, 1989b). Naar schatting 143.720 arbeiders kunnen aan cyanide in verschillende verbindingen worden blootgesteld, onder meer in de galvanindustrie, de metallurgie, de toepassing van bestrijdingsmiddelen, brandbestrijding, de staalproductie, de bediening van gasarbeiders en de metaalreiniging. Ook de fabricage van farmaceutische producten, fotgraveren en fotografie, cyanideproductie, leerlooierijen en smederijen zijn mogelijke bronnen van blootstelling (ATSDR, 1989b). **[394]** Cyanide wordt ingeademd uit sigarettenrook, waarbij de dosis per sigaret varieert van 10 tot 400 µg. Het Agency for Toxic Substances and Disease Registry schat dat tussen 25 en 30% van de bevolking van de V.S. dagelijks tussen 250 en 10.000 µg cyanide inhaleert.

Blootstelling aan 270 ppm waterstofcyanide is onmiddellijk fataal, terwijl een lagere blootstelling van 110 ppm de dood veroorzaakt in 30-60 min. (zie **Tabel 8.4**).

Niveaus zo laag als 18 ppm veroorzaken hoofdpijn, zwakte en misselijkheid na enkele uren blootstelling. De karakteristieke geur van bittere amandel wordt voor het eerst waargenomen bij ongeveer 0.6 ppm. Het risico van cyanidotoxiciteit neemt toe als het gepaard gaat met tekorten aan jodium, eiwit, B12, of riboflavine.

TABEL 8.4. Gegevens over menselijke sterfgevallen: Waterstofcyanide in de lucht"

Reactie	Concentratie	
	mg/liter	ppm
Onmiddellijk dodelijk	0.3	270
Geschatte menselijke LDC ₅₀ na 10 min	0.61	546
Dodelijk na 10 min	0.2	181
Dodelijk na 1/2 - 1 uur of langer of levensgevaarlijk	0.12-0.15	110-135

*Hartung (1981).

Cyanide tast vele doelorgaansystemen aan, waaronder het cardiovasculaire, pulmonaire, endocriene en zenuwstelsel. De buitengewone giftigheid van het cyanide ion ontstaat door zijn snelle reactie met het driewaardig ijzer van cytochrome oxidase. Het cytochrome oxidase-cyanide complex "maakt cellen onbruikbaar voor zuurstof, en ze worden snel hypoxisch en sterven" (Politis *et al.*, 1980, p. 617).

Neurologische effecten van niet-dodelijke blootstelling aan cyanide worden meestal opgemerkt in het bereik van 5 tot 44 ppm (6 tot 49 mg/m³). Symptomen zijn o.a. doofheid, visuele stoornissen, en incoördinatie. Patiënten die vergiftigd werden door cyanide vertoonden abnormale EEG, verwijde pupillen, hemiparese, hoofdpijn, vermoeidheid, duizeligheid, oorsuizen, "sensorische obtusie", dyspneu, tremor, en

bewustzijnsverlies. Zware sigarettenrokers kunnen cyanide-geïnduceerde "tabak amblyopie", optische atrofie, erfelijke optische atrofie van Leber, retrobulbar neuritis, pernicioze anemie en optische atrofie vertonen (ATSDR, 1989b).

Cyanide veroorzaakt schade aan corticale neuronen, cerebellaire cortex, hippocampus corpora striata, en substantia nigra. Ook beschadiging van de witte stof in het corpus callosum kan optreden (Norton, 1986). Een zelfmoordpogingster die tussen 975 en 1300 mg KCN (390-519 mg CN) binnenkreeg, ontwikkelde in de onmiddellijke nasleep CNS depressie en gedragsveranderingen, met parkinsonachtige verschijnselen in de maanden daarna. Toen de patiënt 19 maanden later aan een overdosis drugs/alcohol overleed, werd neuropathologie vastgesteld in de globus pallidus en het putamen, een bevinding die niet met een overdosis te rijmen valt en toegeschreven wordt aan cyanide neurotoxiciteit.

Mechanismen van neurotoxiciteit, selectieve encefalopathische effecten, en cyanideproducerende neurotransmitter afwijkingen zijn niet goed begrepen (ATSDR, 1989b). Er is gesuggereerd dat focale encefalopathische effecten kunnen overeenkomen met vasculaire verdeling en vasculaire insufficiëntie; de schade kan zowel cytotoxisch als anoxisch zijn. [395] Werknemers die aan cyanide blootgesteld zijn geweest, hebben een verscheidenheid van CNS en PNS effecten ervaren, waaronder verwijde pupillen, hemiparese, hoofdpijn, malaise, hemianopsie, abnormaal EEG, en getallen of tintelingen in de handen. Fumigators die met HCN werkten ervoeren tachycardie, duizeligheid, oorsuizen,

hoofdpijn, epigastrisch branderig gevoel, braken, zwakte, tremor, "sensorische obtusie," nystagmus, vertigo, evenwichtsstoornissen, en bewustzijnsverlies (Carmelo, 1955). Er is gesuggereerd dat tabak amblyopie, Leber's hereditaire optische atrofie, retrobulbar neuritis, complicerende perniciëuze anemie, en optische atrofie een defect metabolisme van cyanide tot thiocynaat kunnen inhouden (ATSDR, 1989b).

Er zijn maar weinig neuropsychologische studies van cyanide vergiftiging beschikbaar. Bij een vrouw die een met cyanide verrijkte frisdrank had gedronken, toonde neuropsychologische evaluatie 1 jaar na de vergiftiging een gestoord visuospatiaal geheugen, slechte prestaties op visuospatiale taken, en gestoord abstract redeneren (Carella *et al.*, 1988). 5 jaar na de vergiftiging presenteerde de patiënte zich met klinisch parkinsonachtige kenmerken. Ze vertoonde een diffuus prikkelend EEG, vooral in de linker temporo-occipitale gebieden. De visuele opgewekte respons vertoonde een verminderde amplitude van P100. BAEP was vertraagd tot de piek van de VI golf. Neuropsychologische testresultaten werden niet in detail gerapporteerd, maar werden gekarakteriseerd als stabiel, met blijvende stoornissen in visueel en constructief vermogen, en abstract redeneren. MRI toonde cerebellaire en cerebrale atrofie met "duidelijke" ventriculaire verwijding. Abnormaal hoge signaalintensiteit werd opgemerkt in beide cerebellaire hemisferen, posterieure subcorticale witte stof, beide hersenhelften, globus pallidus, posterieur putamen, en de rechter pariëtale cortex.

CYCADS

De inname van zetmeel gemaakt van de valse sagopalm (*Cycas circinalis*) is verantwoordelijk gehouden voor de aanvalspercentages van ALS (motorische neuronziekte) met parkinsonisme en dementie (ALSIP-D) op Guam en de Marianen onder de Chamorro bevolking die 50-100 maal hoger zijn dan de Amerikaanse incidentie. Meel bereid uit het zaad van *C. circinalis* bevat neurotoxinen, het excitotoxine B-N-methyl amino-L-alanine en cycasine, een krachtig neurotoxine (Spencer et al., 1993).

EXTREEM LAAGFREQUENTE ELEKTROMAGNETISCHE STRALING (ELF)

Er is veel controverse over de gezondheidseffecten van magnetische velden in verband met hoogspanningsleidingen en videobeeldschermen (VDT's). Het vermogen van elektromagnetische velden om de natuurlijke elektrische velden in het menselijk lichaam te beïnvloeden is gedocumenteerd. Zo veroorzaakt blootstelling aan hoge magnetische velden "magnetofosfenen", een flikkerend licht dat door het netvlies wordt waargenomen. Verschillende voorvallen van verhoogd kankerrisico bij kinderen die in de buurt van hoogspanningsleidingen wonen hebben ook de bezorgdheid verhoogd.

[396] Neuropsychologische studies over ELF zijn op dit moment dubbelzinnig. Verschillende onderzoeken gesponsord door het St. Louis, Missouri Department of Energy toonden weinig bewijs van neuropsychologische stoornis-

sen, maar gaven wel duidelijke veranderingen in evoked potentials en hartslag in rust (Fotopoulos *et al.*, 1984; Graham *et al.*, 1984). Proefpersonen die blootgesteld werden aan een elektrisch veld van 36 kV/m vertoonden veranderingen in stemming en een verminderd redeneervermogen (Bonnell *et al.*, 1985; Stollery, 1986). Een studie die de neuropsychologische prestaties vergeleek van lijnwerkers die werkten aan actieve versus niet-actieve hoogspanningslijnen, toonde echter geen verschillen die aan ELF toegeschreven konden worden (Gamberale, Anselm, Eneroth, Lindh, & Wennberg, 1989).

EOSINOFILIE MYALGIESYNDROOM (EMS)

EMS is een ziekte van onzekere pathofysiologie, die gezien wordt bij patiënten die het vrij verkrijgbare aminozuur L-tryptofaan innemen tegen slapeloosheid of depressie. Hoewel de FDA L-tryptofaan in 1989 uit de handel nam, lieten staats- en federale gegevens tegen september 1992 een totaal van 1511 gevallen zien, waarvan 38 met dodelijke afloop (Kilbourne, 1992). De aandoening was niet zeldzaam onder L-tryptofaan patiënten, want in een gestructureerd telefonisch interview van 418 patiënten die het aminozuur hadden gebruikt werden 47 "zekere" en 68 "mogelijke" gevallen gesuggereerd (Kamb *et al.*, 1992).

Ook buiten de Verenigde Staten zijn gevallen van EMS gemeld, met 97 in Duitsland, 24 in Frankrijk, 16 in Canada, 3 in België en Zwitserland, samen met geïsoleerde gevallen in Zwitserland, het Verenigd Koninkrijk, Japan, Spanje, en Au-

stralië (Kilbourne, 1992).

De meeste gemelde gevallen van EMS zijn bij vrouwen: in de Verenigde Staten maakten vrouwen 84% van de gevallen uit, in Canada 80%, en in Duitsland meer dan de helft (Kilbourne, 1992). Verschillen tussen de geslachten worden eerder toegeschreven aan verschillen in gebruik van L-tryptofaan dan aan geslachtsgebonden gevoeligheid. Personen ouder dan 58 hadden twee keer zoveel kans op EMS als personen jonger dan 35 (Kilbourne, 1992).

De aandoening wordt gekenmerkt door een verscheidenheid van symptomen, die dosisgebonden bleken te zijn, waaronder een eosinofiel aantal van minstens 1000 cellen/mm³ en spierpijn (myalgie). Het begin van de ziekte verloopt meestal geleidelijk, waarbij de symptomen zich over een periode van dagen of weken ontwikkelen. Myalgie is een invariant beginsymptoom en is ernstig genoeg om de dagelijkse activiteiten te beperken. Vermoeidheid, hoofdpijn, en ademhalingsproblemen waren vaak voorkomende symptomen. Andere symptomen zijn spierzwakte, vermoeidheid, verstraking van de huid en huiduitslag, ontsteking en fibrose van vele lichaamsweefsels, en opstijgende polyneuropathie. Dyspneu, pulmonale hypertensie, vasculitis, en ademhalingsmoeilijkheden komen voor bij 59% van de patiënten en huidziekten bij 60%, bv. sclerodermie, fascitis, peau d'orange, en periorbitaal oedeem. Sicca en Sjogren's syndroom zijn ook gemeld, evenals cardiale, pulmonale, maag-, lever- en nierstoornissen.

Progressieve, diffuse perifere neuropathie was de meest opvallende neurologische stoornis die tijdens het eerste jaar van de ziekte werd opgemerkt (Varga, Uitto, & Jimenez, 1992). [397] Epidemiologisch onderzoek vond dat perifere neuropathie in verband met axonaal verlies in 15-75% van de gevalserie-rapporten voorkwam (Kilbourne, 1992). Bij sommige patiënten wordt de polyneuropathie ernstig en progressief, met als gevolg "diepe zwakte en gevoelsverlies" (Freimer *et al.*, 1992, p. 352). Sommige patiënten ontwikkelden ernstige quadriparesis en "hadden mechanische beademing nodig wegens neurologisch veroorzaakte ademhalingsinsufficiëntie" (Kilbourne, 1992, p. 19). Cognitieve stoornissen gaan meestal niet gepaard met de vroegste stadia van EMS, maar kunnen zich ontwikkelen naarmate het syndroom vordert.

Minstens drie agentia voor de neurotoxische werking van EMS zijn gepostuleerd: verhoogd CSF kinolienzuur, een marker van zenuwweefselontsteking (Austin *et al.*, 1991), van eosinofielen afgeleid neurotoxine (Martin *et al.*, 1990), of de verontreiniging "piek E" [U-ethyleenbis(tryptofaan)] (Mayeno *et al.*, 1990). Zo is een van de metaboliëten van L-tryptofaan, chinolininezuur, sterk neurotoxisch, en kan het EMS-symptomatologie veroorzaken of ertoe bijdragen. Maar het feit dat de meeste personen ziek werden na inname van L-tryptofaan van een specifieke fabrikant suggereert eerder een contaminant dan een metabolië etologie. Steun voor de contaminant-theorie komt uit het feit dat de meeste gevallen van EMS teruggevoerd werden op L-tryptofaan dat vervaardigd was door een farmaceutisch bedrijf (Showa-

Denko) dat drie veranderingen in zijn fabricageproces had aangebracht: (1) gebruik van een andere stam van *Bacillus amylolique facians*, (2) halvering van de hoeveelheid actieve kool die voor de zuivering van het geneesmiddel gebruikt werd, en (3) het laten omzeilen van zuivering door een omgekeerd osmose membraan bij sommige partijen. Bovendien is er een gepubliceerd geval van een patiënt die L-tryptofaan van andere fabrikanten verdroeg zonder symptomen, maar reageerde met manifestaties van acuut EMS bij inname van Showa-Denko's L-tryptofaan (Goronzy & Weyand, 1990).

Caston *et al.* (1992) stellen voor dat 1,1'-ethylidenebis tryptofaan zich in de cellen kan ophopen en een toxisch-allergische reactie kan veroorzaken, met als gevolg microvasculitis.

Er zijn ook overeenkomsten gesuggereerd tussen het toxische-oliesyndroom (TOS) en EMS (Austin *et al.*, 1991). TOS, veroorzaakt door inname van verontreinigde koolzaadolie, trof in 1981 20.000 mensen in Spanje en veroorzaakte ook eosinofilieverhogingen, spierzwakte, neuropsychiatrische veranderingen, en perifere neuropathie (Lopez-Ibor, Soria, Canas, & Rodriguez-Gamazo, 1985).

De hersenen blijven niet gespaard van de verwoestingen van EMS. Nonspecifieke witte stof en andere diffuse afwijkingen zijn gemeld. Een recent geval documenteerde een progressieve achteruitgang van het zenuwstelsel met zwakte, ataxie van het gangpatroon, dysfagie, en ernstige neuropsychologische stoornissen in geheugen [California Verbal

Learning Test (CVLT), Continuous Visual Memory Test], lenigheid (Trails A&B), begripsvorming (WCST), en andere stoornissen. Een MRI toonde laesies in de witte stof van de rechter temporale kwab en het peri ventriculaire gebied, die op een tweede MRI 6 weken later toenamen in de periventriculaire en centrum scmi-ovalc gebieden. De auteurs karakteriseerden het syndroom als suggestief voor een subcorticaal dementie profiel (Austin *et al.*, 1991). Hoewel een recent gevalsverslag de mogelijkheid suggereert dat EMS vasculitis de kwetsbaarheid voor beroerte verhoogt, was de gerapporteerde patiënt hypertensief geweest voordat hij L-tryptofaan nam (Austin *et al.*, 1991). [398] Bovendien zijn allerlei cognitieve en affectieve neuropsychiatrische afwijkingen gemeld, waaronder depressie, geheugenstoornissen, en psychomotorische stoornissen.

De neuropsychologische effecten van EMS lijken chronisch te zijn, en ofwel progressief, ofwel, op zijn minst, onvolledig omkeerbaar. Drie EMS patiënten die een complete neuropsychologische batterij kregen van Austin *et al.* (1991) vertoonden cognitieve en affectieve stoornissen. Allen vertoonden een matige depressie. Moeilijkheden op de CVLT wezen op gestoord verbaal leren en vrij herinneren bij alle drie de patiënten, en gestoord herkenningsgeheugen bij twee. Aandacht en concentratie waren bij alle drie gestoord. Hoewel elk van de drie patiënten medicijnen met lage doses steroïden kreeg, leek de mate van stoornis groter dan steroïdenmedicatie alleen zou voorspellen. Stoornissen van de Halstead-Reitan Batterij kunnen in het ernstige bereik liggen, zelfs als premorbide 10 gemiddeld of hoger was en alle

andere verklaringen voor de stoornissen waren uitgesloten (Horton & Hartlage, 1993).

Divalproex natrium is voorgesteld als een mogelijke behandeling voor EMS door Caston et al. (1992), die ontdekten dat behandeling van EMS-patiënten met aanvallen met divalproex natrium het eosinofilgehalte over een periode van 60 tot 90 dagen serendipitant verlaagde. De auteurs behandelde EMS-patiënten zonder aanvalsstoornis met divalproex-natrium in doses van 125-750 mg/dag, om de valproïnezuurspiegel tussen 10 en 30 µg/ml te houden. De patiënten werden 1 tot 3 maanden later van de corticosteroïden medicatie afgebouwd zonder verergering van de eosinofilie of verslechtering van EMS. Caston et al. suggereren dat valproïnezuur kan concurreren met de bindingsplaatsen voor 1,1'-ethylidenebis tryptofaan, en de eliminatie ervan uit het lichaam kan versnellen. Het is op dit moment onduidelijk of de veelbelovende verminderingen van hoge eosinofilie-aantallen en myalgie met valproaat (Depakote) vergelijkbare verbeteringen van de neuropsychologische functie zullen opleveren.

Casus verslag: Neuropsychologische effecten in een geval van EMS

EMS gevallen variëren sterk in symptoom patroon en ernst. Het volgende geval was op het moment van testen neuropsychologisch relatief minder ernstig aangedaan dan de eerder besproken gevallen, maar de symptoomklachten en systemische problemen zoals verhaald zijn vrij typisch.

Afgenomen testen

Halstead-Reitan Batterij subtests: Vinger Tik Test, Spoor-Mak Testen

A&B, Tactuele Prestatie Test, Categorie Test, Vingertop Nummer Schrijf Test

Wechsler Geheugenschaal (Russell Herziening): Logisch en Figuurlijk Geheugen, onmiddellijke en 30 minuten uitgestelde herinnering

Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised: Cijfer Symbool Test, Blok Ontwerp Test

Gordon Diagnostisch Systeem Model III

Volwassenen waakzaamheidstest

[399]

Afleidbaarheidstest voor volwassenen

Andere Testen

MLAE Gecontroleerde Mondelinge Woordassociatie Test (COWAT)

Stroop Kleur-Woord Test

California Verbal Learning Test (CVLT)

Continu Visueel Geheugen Test (CVMT)

Rey Auditieve Verbale Leertest (AVLT)

Shipley Instituut van Leven Schaal (SILS)

Gegroefde Knijperplank Test

Persoonlijke Geschiedenis Checklist voor Volwassenen

Checklist gezondheidsproblemen

Checklist Persoonlijke Problemen

Beck Depressie Inventarisatie

Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2

Klinisch Interview. De patiënte is een blanke vrouw van in de 40 die doorverwezen werd voor neuropsychologische evaluatie om na te gaan of de gediagnosticeerde EMS her-

sendisfunctie veroorzaakt kan hebben. De patiënte dateert het syndroom aan haar gebruik van L-tryptofaan in 1986 als slaapmiddel dat zonder recept verkrijgbaar was. Ze begon ongeveer 1000 mg 's avonds voor het slapen gaan in te nemen, 7 dagen per week. Aanvankelijk merkte de patiënte een betere, meer uitgeruste slaap met minder storende dromen en meer energie en alertheid gedurende de dag. Ze merkte ook dat de maandelijks baarmoederkrampen, die voorheen vrij pijnlijk waren geweest, verminderd of verdwenen waren.

In de vroege winter van 1989 ging de patiënte naar haar arts met klachten over vermoeidheid, slecht slapen en zich uitgeput voelen. De patiënte meldt ook dat ze in deze periode regelmatig koortslip kreeg. Haar arts meende dat de symptomen verband hielden met werkstress en schreef 's nachts 2 mg Valium voor.

Binnen 2 maanden begon de patiënte echter last te krijgen van "zwarte, harde blauwe plekken" op haar dijen, en ontwikkelde daarna verspreide clusters van spontaan optredende blauwe plekken. Bij een bloedonderzoek werd gemeld dat haar eosinofielengehalte hoog was, maar haar arts schreef de symptomen aanvankelijk niet toe aan L-tryptofaan omdat de patiënte eerder goede resultaten had gevonden. Op aanraden van de arts bleef de patiënte L-tryptofaan innemen, 6 maanden nadat het was teruggeroepen. De symptoomontwikkeling ging door gedurende de winter en het voorjaar van 1990. De patiënte bleef blauwe plekken krijgen en kreeg daarna rode vlekken op haar dijen en buik.

In juni 1990 werd ze gezien door een dermatoloog, die haar opdroeg te stoppen met het innemen van L-tryptofaan.

De patiënte ging in juni terug naar haar oorspronkelijke arts voor een niet verwant probleem, en meldde haar klachten van blauwe plekken en huiduitslag. Noch die klacht, noch een bijkomende klacht in verband met gevoelloosheid in armen en benen bij het grasmaaien werd verder onderzocht. Kort daarna werd een huidbiopsie, uitgevoerd door de tweede arts, in overeenstemming geacht met EMS.

In de zomer van 1990 begon patiënte gevoelloosheid in haar rechterschoet te krijgen. Ze meldde dat toen ze stopte met het innemen van L-tryptofaan, de gevoelloosheid en pijn toenamen en er koortslip begon te ontstaan. [400] Haar schoeten "voelden aan alsof er een vrachtwagen overheen gereden was". Een van haar armen werd zo zwak dat ze die niet meer kon bewegen.

Een dagenlange evaluatie in een academisch ziekenhuis bevestigde de diagnose EMS. De patiënte ontkende een voorgeschiedenis van chronische, reeds bestaande ziekten. Haar familiegeschiedenis is echter positief voor reumatoïde artritis en meervoudige CVAs bij de vader.

De huidige klachten zijn vermoeidheid, geheugenproblemen, problemen met intensief problemen oplossen, volgehouden aandacht, voorbijgaande gevoelloosheid in de rechterschoet, arm en been, en af en toe gewrichtspijn. Er wordt gemeld dat er rode vlekken op de benen van de patiënt zijn,

maar deze zijn niet vooruitgegaan. Raynaud-achtige verschijnselen begonnen in het afgelopen jaar in de handen, oren en neus van de patiënt, maar zijn dit jaar minder geworden. Andere huidige symptomen zijn een droge huid, gewrichtspijn, frequente verkoudheid, gemakkelijk blauwe plekken krijgen, spierkrampen, onregelmatige menstruatie, terugkerende blaasontsteking, kokerblaasjes, en dermatologische afwijkingen.

Momenteel neemt de patiënte ongeveer een of twee gecoate aspirines per maand, vooral na het zitten in een benauwde houding of het dragen van zware voorwerpen. De patiënte neemt Anaprox tegen baarmoederkrampen tijdens de menstruatie, ongeveer 3 dagen per maand. Ze begon ongeveer 1 maand geleden multivitaminen in te nemen, samen met 500 mg vitamine C per dag. Er is geen voorgeschiedenis van hoofdletsel of een ernstig auto-ongeluk. De patiënte ontkent perioden van bewusteloosheid of syncope.

Er is geen voorgeschiedenis van auditieve of visuele hallucinaties, of waanideeën. De patiënt ontkende enige geschiedenis van suïcidale gedachten, plannen, of handelingen.

Voordat ze L-tryptofaan innam was de patiënte een uitstekend atlete geweest, die zich bezighield met zware lichaamsbeweging in de buitenlucht en met zowel aerobe als anaerobe oefeningen in een fitnessclub. In de jaren '80 had ze tot 13 mijl achter elkaar gejogd, en tot 50 mijl kunnen fietsen, maar nu kan ze die inspanning nog maar 4-5 mijl volhouden. Voordat ze L-tryptofaan nam, kon ze 45-60 mi-

nuten inspannende aerobe oefeningen doen. Haar huidige grenzen liggen bij ongeveer 15-30 minuten inspanning op zeer laag niveau.

Geschiedenis van de geestelijke gezondheid. De patiënte was al twee keer eerder bij een psycholoog geweest, een keer in verband met overwerk, en een keer voor een kortdurende reactieve depressie. De symptomen verdwenen in elke situatie volledig na een korte behandeling. Sinds ze EMS had ontwikkeld, werd de patiënte gezien voor cognitieve therapie en depressie als reactie op het verlies van haar voorheen actieve levensstijl. Ze werd geprobeerd met verschillende antidepressiva, maar stopte ermee nadat zich bijwerkingen ontwikkelden.

Academische geschiedenis. De cijfers van de patiënte op de middelbare school waren "gemiddelde" C's maar ze zette zich in op de universiteit en slaagde met hoge onderscheiding en Phi Beta Kappa. Ze behaalde verder een masterdiploma.

Gedragsobservaties en mentale toestand. De patiënte arriveerde op tijd voor het onderzoek. De kleding was netjes en de hygiëne was goed. De patiënte was georiënteerd op tijd, plaats, persoon en situatie en kon gedurende een hele dag van testen haar medewerking volhouden, met slechts een enkele intrusie van emotionele verstoring. [401] Dit gebeurde toen ze haar eerste geheugentest kreeg en tranen in haar ogen opwelden toen ze er moeite mee begon te krijgen. Op dit punt was de patiënte haar gevoelens snel de baas en ging

zonder waarneembaar effect verder op volgende tests.

Neuropsychologische testresultaten

Intellectueel, taal en algemeen cognitief functioneren. Algemene intelligentie, zoals geschat uit een test van woordenschat en verbale begripsvorming, bevond zich op het kruispunt tussen Gemiddeld en Hoog Gemiddeld, een resultaat dat in overeenstemming is met het werk en de opleiding van de patiënte. De spraak was normaal in volume, snelheid en timbre. Er waren geen tekorten in expressieve of receptieve spraak, en geen aanwijzingen voor dysarthrie of afasie. De meest opvallende stoornis van de patiënt was op het gebied van snelle, volgehouden, visuele aandacht. Bij één test bijvoorbeeld moest de patiënt een toets indrukken nadat hij de getallen 1 en 9 na elkaar op een computerpaneel had zien verschijnen. De prestatie op deze test was ernstig verminderd in vergelijking met die van personen in haar leeftijdsgroep; de prestatie was de onderste 1 % van de bevolkingsnormen. De patiënte bleef gestoord in een complexere versie van dezelfde taak, waarbij de aandacht voor de getallen 1-9 in een middenpaneel werd afgeleid door zijpanelen met willekeurig knipperende getallen. De patiënt vertoonde matige stoornissen in aandacht, met prestaties die in de onderste 10% van de populatie vielen. Bovendien waren er bij deze taak veel fouten waarbij het ging om niet-reageren (omissies) in plaats van impulsief of laat reageren (commissie), wat wijst op een gebrekkige capaciteit om snelle, flexibele visuele aandacht vast te houden.

Andere minder moeilijke aandachtstaken vertoonden nor-

male prestaties. De patiënt presteerde normaal op taken met repeterende niet-afleidende visuele stimuli, en volgehouden aandacht voor verbale en niet-verbale auditieve stimuli.

Conceptvorming en inductief problemen oplossen waren onopvallend en ongestoord. Twee tests die in verband gebracht zijn met de werking van de frontale kwab waren uitstekend en ongestoord. Bij de eerste (WCST), die flexibele set shifting vereiste, presteerde de patiënt zo goed dat de taak vroegtijdig werd afgebroken. De patiënt toonde ook hoog gemiddelde prestaties in een test van versnelde woordproductie, die ook cognitieve flexibiliteit en prefrontale kwabfunctie vereist. Tenslotte toonde de patiënt gemiddelde vaardigheid in een taak waarbij langdurig inductief redeneren aan de orde was.

Sensorimotorische functies. De fijne motoriek was in het gemiddelde bereik voor beide handen, met de verwachte voorkeur voor de dominante hand. De coördinatie van de fijne motoriek was mild laag in de dominante hand, maar normaal in de niet dominante hand.

Geheugen en leren. Het verbale geheugen voor gecategoriseerde woordenlijsten (b.v. gereedschap, specerijen, fruit) vertoonde een lichte achteruitgang bij de eerste presentatie, maar verbeterde tot normale herinnering na verschillende presentaties. De patiënte vertoonde een lichte achteruitgang in het direct onthouden van lijsten, maar gebruikte expliciete aanwijzingen om haar prestaties op te voeren tot het gemiddelde. De uitgestelde herinnering van twintig minuten

toonde een lichte achteruitgang in zowel vrije herinnering als herinnering met cued recall. Het voornaamste probleem van de patiënte met het verbale geheugen betrof een ernstig onvermogen om alleen eerder gehoorde items correct op te roepen zonder intrusies.

[402] De patiënte presteerde ook binnen het normale bereik bij het oproepen en herkennen van een moeilijkere lijst zonder expliciete categorieën, door mnemotechnische strategieën te proberen om haar geheugen op te vijzelen.

Het visueel geheugen voor figuren was toereikend toen de patiënte ontwerpen moest tekenen onmiddellijk en na een verrassende 3D-herinnering. Het vermogen van de patiënte om complexere ontwerpen van elkaar te onderscheiden was echter betrekkelijk gering, vooral wanneer aanhoudende aandacht vereist was om nieuwe ontwerpen van oude te onderscheiden. De patiënte herkende deze visueel waargenomen ontwerpen items slechter dan 96% van de bevolking. Bovendien maakte ze meer onjuiste visueel geheugen discriminaties dan 70,5% van de bevolking. Het vermogen van de patiënte om voorwerpen correct te onderscheiden lag in het gestoorde bereik. Het ruimtelijk geheugen voor voorwerpen die alleen door aanraking werden waargenomen was matig gestoord voor zowel de vorm als de plaats van de voorwerpen.

Visuospatiale functies. De patiënt vertoonde geen aanwijzingen voor constructieve apraxie of andere stoornissen in de visuospatiale informatieverwerking. De patiënt was in staat

gewone voorwerpen te herkennen die als door elkaar gehusselde puzzelstukjes werden gepresenteerd en kon snel blokontwerpen samenstellen aan de hand van een sjabloon.

Persoonlijk functioneren. De patiënte ontkende ongewone emotionele reacties te hebben in de week van haar neuropsychologisch onderzoek en schilderde zichzelf af als ontspannen, goedaardig, vriendelijk en opgewekt. Scores op een zelfrapportage depressie-inventaris plaatsten de patiënte echter in het Mild bereik van depressie, met bekentenissen van zelfkritiek, toegenomen huilen, prikkelbaarheid, verlies van belangstelling voor andere mensen, en toegenomen vermoeidheid.

Persoonlijkheidstesten op een uitgebreidere inventaris suggereerden veralgemeende verhogingen op de meeste schalen, die hoogstwaarschijnlijk wijzen op acute ontregeling en een groot aantal lichamelijke en reactieve psychische moeilijkheden. Het profiel van de patiënt komt overeen met een grote mate van bezorgdheid over lichamelijk disfunctioneren, wat onder de omstandigheden niet onrealistisch is. Bovendien wijzen de schaalscores van de patiënt op bezorgdheid over het verlies van controle over geest en emoties, en op het toelaten van chronisch stressvolle en onbelonende levensomstandigheden.

Tot de door de patiënte opgesomde spanningen behoren werkstress, angst om te falen in haar werk vanwege hoge verwachtingen, en moeilijkheden bij het herstructureren van haar huwelijk in het licht van lichamelijke handicaps. Deze

lijken grotendeels reactief te zijn op het begin van de EMS ziekte.

Samenvatting en Conclusies. Dit is een blanke vrouw die verwezen werd voor neuropsychologische evaluatie om de aard en de mate van neurologische betrokkenheid van de ge-diagnosticeerde EMS vast te stellen. Gedragmatig rapporteert de patiënte een aanzienlijk verlies van lichamelijk uithoudingsvermogen sinds ze de diagnose EMS kreeg. Hoewel ze oefent en probeert haar uithoudingsvermogen te vergroten, ervaart ze matige tot ernstige beperkingen van haar uithoudingsvermogen en mogelijkheden ten opzichte van het premorbide functioneren. Neuropsychologisch vertoont de patiënte ernstige tekortkomingen bij een visuele aandachtstest die een snelle visuele besluitvorming over een langere periode vereist. De betreffende test wordt algemeen gebruikt om moeilijkheden met aandachtstekort te beoordelen, en de resultaten zijn in overeenstemming met het rapport van de patiënte over moeilijkheden bij het verwerken van snel gepresenteerde, gelijktijdige taakeisen.

[403] Het geheugen was een bijkomend gebied van belangrijk disfunctioneren. De patiënte vertoonde lichte stoornissen in het verbale geheugen, die waarschijnlijk erger zouden zijn geweest als ze geen mnemotechnische strategieën had gebruikt om haar geheugen op te vijzelen en te verbeteren. Toch vertoonde ze abnormaal hoge aantallen herinneringsintrusies, wat wijst op een onvermogen om juiste versus onjuiste woorden te onderscheiden. Visueel geheugen en onderscheid van fijn gedetailleerde abstracte tekeningen was

ook matig tot ernstig gestoord, evenals geheugen voor informatie die alleen door tactiele gewaarwording werd waargenomen.

Daarentegen waren de algemene intelligentie, het probleemoplossend vermogen en het abstract redeneren van de patiënt ongestoord, vergeleken met de pre morbide schattingen. Het algemene patroon van de stoornissen van de patiënt wijst op hoofdmoeilijkheden met aandacht en snelle overdracht van informatie door de hersenen. Zulke moeilijkheden kunnen wijzen op diffuse beschadiging van de witte stof door EMS.

Omdat het een pas ontdekt syndroom is, is er geen literatuur over het levenslange beloop van EMS. Daarom is het ziekteverloop of het herstel van de patiënte onbekend. Het is echter waarschijnlijk dat haar huidige neuropsychologische tekorten langdurig, zo niet blijvend zullen zijn. Omdat de patiënte sinds haar diagnose aan zelfrevalidatie doet, moeten haar prestaties tijdens deze tests geacht worden op haar optimale niveau te liggen. Het is dus waarschijnlijk dat ze nog slechter zou hebben gepresteerd, als ze niet haar eigen vorm van cognitieve rehabilitatie strategie had beoefend (b.v. gebruik van mnemonics om het memoriseren te helpen).

Hoewel de patiënte symptomen van depressie en psychologische stress heeft, werden deze tijdens het neuropsychologisch onderzoek niet voldoende geacht om klinisch storend te zijn. De huidige resultaten worden dus geacht niet beïnvloed te worden door de emotionele toestand. De mate van

stressreactie wijst wel op de noodzaak van voortgezette stressmanagement psychotherapie. Ook wordt aanbevolen de werkefficiëntie van de patiënte te verhogen door afleiding en gelijktijdige onderbrekingen van haar werk te beperken. In het algemeen zal de werkefficiëntie maximaal zijn als de patiënte in staat is haar taken zo te structureren dat ze opeenvolgend in plaats van gelijktijdig plaatsvinden.

ETHYL CHLORIDE

Omrekeningsfactor	1 ppm = 2,68 mg/m ³
Geurdrempel	4,2 ppm
IDLH	20.000 ppm
OSHA	1000 ppm (2600 mg/m ³)
NIOSH	Gegevens niet gegeven
(Beknopte gids, 1993)	

Ethylchloride ("Ethyl Gaz," "Ethyl Four Star") werd in de 17de eeuw ontwikkeld door Basil Valentine. Het werd als plaatselijk verdovingsmiddel gebruikt tot een Zweedse tandarts de algemeen verdovende eigenschappen ontdekte door per ongeluk een patiënt bewusteloos te maken na het spuiten van zijn tandvlees voor een tandextractie.

[404] Ethylchloridegas is vluchtig en kan binnen 1-4 min. anesthesie veroorzaken. Eliminatie via de longen verloopt langzaam door de hoge oplosbaarheid in het bloed. Het gas veroorzaakt vagale stimulatie en kan hartritmestoornissen veroorzaken (Nordin, Rosenqvist, & Hollstedt, 1988). In de Verenigde Staten wordt het gebruikt door fysiotherapeuten

en sportgeneeskundigen om te behandelen als plaatselijk verdovingsmiddel bij spier- en peesletsel. In sprayvorm is het een misbruiksmiddel met neurologische en psychologische gevolgen. Ethylchloridemisbruik komt voor in de industrie (Nordin *et al.*, 1988), bij homoseksuele mannen in plaats van amylnitraat (Hersh, 1991), en in andere omstandigheden (Hes, Cohn, & Strefier, 1979).

Kortetermijnsymptomen van verwardheid, hallucinaties, ataxie, en geheugenstoornissen op korte termijn zijn opgemerkt. Nordin *et al.* (1988) melden het geval van een 52-jarige man die 30 jaar lang regelmatig ethylchloride snoof, samen met misbruik van alcohol en barbituraten. Vóór de ziekenhuisopname had de patiënt 100 ml ethylchloride per dag ingeademd. Toxicologische controles op alcohol en andere misbruikte drugs waren bij opname negatief. Euforie, visuele en auditieve hallucinaties, amnestisch syndroom, en diffuse matige neuropathie werden opgemerkt, maar waren na 3 weken grotendeels verdwenen. Een neuropsychologische screeningsbatterij, die 6 weken na de ziekenhuisopname werd afgenomen, vond ook geen stoornissen in geheugen of algemene intelligentie.

Een andere gevalsstudie met acuut gebruik van 200-300 ml per dag noteerde fijne horizontale nystagmus, ataxie, en paranoïde auditieve hallucinaties (Hes *et al.*, 1979). Cerebellaire tekenen, nystagmus, en vingertrilling verdwenen tegen het eind van de derde week. Intelligentietesten waren onopmerkelijk, maar meer formele neuropsychologische testen werden niet uitgevoerd.

ETHYLEENOXIDE

Omrekeningsfactor	1 ppm = 1,83 mg/m ³
Geurdrempel	257-690 ppm
IDLH	800 ppm
OSHA	< 1 ppm; 5 ppm (15 min excursie)
NIOSH	< 0,1 ppm (0,18 mg/m ³)
Plafond	5 ppm (9 mg/m ³) (10 min/dag)
Geurdrempel	257-690 ppm
(Snelgids, 1993)	

Ethyleenoxide (EtO) is een zeer reactief gas dat vooral gebruikt wordt om materialen te ontsmetten die door sterilisatie met hitte beschadigd zouden worden, maar het wordt ook gebruikt om ethyleenglycol, polyesters en detergenten te produceren. Omdat het gas gemakkelijk door cellofaan en andere wikkels dringt, wordt het door fabrikanten van medische artikelen gebruikt om voorverpakt materiaal te ontsmetten. Omdat EtO de geprefereerde (en soms de enige) manier is om deze materialen te steriliseren, is de blootstelling wijdverbreid. Alleen al in de gezondheidszorg worden 75.000 tot meer dan 100.000 arbeiders aan EtO blootgesteld (Gross, Haas, & Swift, 1979; [405] Landrigan, Meinhardt, & Gordon, *et al.*, 1984). Nog veel meer personen kunnen met het gas in aanraking komen bij andere industriële processen waarbij ethyleenglycol betrokken is, zoals begassing, en bij de productie van pigmenten, raketdrijfgassen en ethyleenglycol (Gross *et al.*, 1979).

Neurologische stoornissen in de vorm van sensorimotorische neuropathie kunnen ontstaan bij 3-5 maanden herhaalde blootstelling aan enkele honderden delen per miljoen EtO. Sensorimotorische neuropathie ontwikkelt zich met een meer chronisch verloop bij blootstelling van ongeveer 10 ppm. Ohnishi en Murai (1993) hebben de neurologische literatuur over EtO in verschillende cohorten patiënten doorgenomen, en vatten de resultaten als volgt samen:

- 10/12 onderzochte patiënten vertoonden spierzwakte en verminderd gevoel in de distale onderste ledematen.
- De enkelstoot was afwezig bij 9/10 patiënten en verminderd bij 1/10.
- Zenuwgeleiding was abnormaal bij 8/10.
- Drie patiënten vertoonden milde histologische afwijkingen waaronder verminderde dichtheid van grote gemyeliniseerde vezels en andere aanwijzingen voor milde axonale degeneratie.
- De liquor toonde verhoogd eiwit bij 2/6 patiënten.
- Naald EMG toonde neurogene veranderingen bij 8/11 patiënten.
- Stoppen van de blootstelling geeft sensorimotorische verbetering in de meeste gevallen.

Dermatologische, bindvlies- en slijmvliesirritatie zijn gevolgen van blootstelling aan EtO. Astma, longoedeem, misselijkheid en braken zijn ook opgemerkt (Deschamps *et al.*, 1992; Finelli, Morgan, Yaar, & Granger, 1983). Er zijn CNS en PNS sequelae gemeld, waaronder hoofdpijn, abnormaal EEG, toevallen, en gegeneraliseerde sensorimotorische polyneuropathie. Neurologisch onderzoek van sommige pati-

ënten toont een aanzienlijk herstel na 2 weken na de blootstelling, hoewel er aanzienlijke individuele variatie lijkt te zijn, waarbij sommige personen na 6 maanden herstellen, maar anderen na 1 jaar follow-up nog niet (Gross *et al.*, 1979; Finelli *et al.*, 1983). Verwante verbindingen van propyleenoxide en butyleenoxide zijn ook neurotoxisch, hoewel hun neurotoxiciteit niet zo groot is als die van EtO (Onishi & Murai, 1993).

Neuropsychologische effecten

Zowel individuele gevalsstudies als vergelijkingen van kleine groepen hebben bij de mens neurotoxische gevolgen van EtO blootstelling gevonden. Crystal, Schaumburg, Grober, Fuld, & Lipton (1988) bijvoorbeeld melden neurologische en cognitieve stoornissen bij een 29-jarige vrouw met 10 jaar EtO blootstelling. De symptomen begonnen 7 jaar na de eerste blootstelling, en omvatten hoofdpijn, vermoeidheid, duizeligheid, geheugenstoornissen, en concentratieverlies. De symptomen waren erger aan het eind van de werkdag maar beter in het weekend. De tijd-gewogen gemiddelde EtO niveaus waren 2.4 ppm, maar de niveaus in de buurt van de steriliseerapparatuur waren 4.2 ppm. Algemeen lichamelijk onderzoek 3 maanden na de blootstelling toonde verlies van het gevoel voor trillingen in de onderste ledematen, maar geen andere symptomen. [406] Een jaar na de blootstelling was de patiënte angstig, emotioneel labiel, en vertoonde een slecht woordgeheugen en een slecht cijferbereik. Gevoel voor koude was afgenomen tot halverwege de dij, diepe peesreflexen waren 2+. De trillingsdrempels wa-

ren 3 standaarddeviaties hoger dan het gemiddelde van de referentiepopulatie. EEG toonde een lichte achtergrondvertraging, maar MRI was normaal.

Neuropsychologisch onderzoek toonde een laag gemiddeld IQ dat niet strookte met aangetoonde leesvaardigheid en een associate college graad. Er werden verbaal geheugen, visueel geheugen en aandachtsstoornissen vastgesteld, samen met perceptuele en visuomotorische vertragingen. Geheugenproblemen werden gekarakteriseerd als een patroon van "intact leren met diepgaand vergeten".

Verschillende studies van Estrin en collega's suggereren aanzienlijke neuropsychologische stoornissen als gevolg van blootstelling aan Eta. Estrin *et al.* (1986) gebruikten een computergestuurde neuropsychologische batterij om de prestaties van acht vrouwelijke ziekenhuisarbeiders met chronische blootstelling aan ethyleenoxide te vergelijken met controles die op leeftijd, geslacht en opleiding gematcht waren. De ethyleenoxide proefpersonen waren gemiddeld 11,6 jaar blootgesteld. De proefpersonen kregen verschillende neurologische tests en een gecomputeriseerde neuropsychologische batterij die de Continuous Performance Test, Simple Reaction Time, Digit Span Forward, Symbol Digit, Pattern Memory en Horizontal Addition and Hand-Eye Coordination omvatte. Er werd een significant dosis-respons verband gevonden tussen de scores op de Continue Prestatie Test en het aantal jaren blootstelling aan ethyleenoxide, dat bleef bestaan na controle voor leeftijd. Blootgestelde proefpersonen presteerden ook beduidend slechter op de Hand-

Oog Coördinatie Test, waarbij de Symbol Digit Test de significantie benaderde ($p=0.06$). Hoewel geen enkel ander testresultaat significantie bereikte, presteerde de blootgestelde groep op alle tests slechter. Jammer genoeg analyseerden de auteurs hun gegevens met meervoudige t-toetsen en werden de significantieniveaus niet gecorrigeerd voor meervoudige vergelijkingen.

De enige neurologische test die correleerde met de blootstelling aan ethyleenoxide was een significant (leeftijd gecorrigeerd) dosis-respons verband tussen het aantal jaren blootstelling en de verminderde geleidingssnelheid van de nervus suralis (Estrin et al., 1986).

Een recentere studie (Estrin, Bowler, Lash, & Becker, 1990) evalueerde tien ziekenhuisarbeiders die chronisch aan Eta blootgesteld waren en vergeleek hun prestaties met controles die gematcht waren voor leeftijd, geslacht, ras, en opleiding. Eta niveaus werden niet gecontroleerd tijdens de blootstelling, maar onafhankelijke luchtmonsters varieerden van 15 ppm tot 250 ppm. Alle proefpersonen kregen een neuropsychologische screeningsbatterij, het computergestuurde Neurobehavioral Evaluation system (NES), P300, een twee-elektrode ERP signaal, en verschillende andere neurologische tests (o.a. reflex, speldenprik, vibratie).

De resultaten van het neurologisch onderzoek toonden een duidelijk verminderde enkelreflex bij de blootgestelde groepen. Gegevens over zenuwgeleiding onderscheidden de blootgestelde patiënten niet van de controles. P300 toonde

een significant lagere amplitude in de blootgestelde groep.

Neuropsychologisch onderzoek met Bonferroni-gecorrigeerde significantieniveaus toonde gelijkwaardige woordenschatvaardigheden tussen patiënten en controles, een te verwachten bevinding in een op opleiding afgestemde steekproef. Sporen A was significant slechter bij blootgestelde patiënten, en er werden borderline significante verschillen gevonden op een annuleringstaak en WMS Visuele Reproductie. [407] De gecomputeriseerde NES batterij toonde van Mood States. De MMPI schalen Hypochondriasis, Depressie, en Hysterie waren klinisch abnormaal en significant hoger bij blootgestelde patiënten.

Problemen in de studie zijn de opname van neuropsychologische gegevens van proefpersonen met geschiedenissen van diabetes en polio, en de onbekende invloed van depressie en psychologische factoren op de neuropsychologische resultaten. Niettemin wijzen deze en eerdere studies (b.v. Crystal *et al.*, 1988) op de waarschijnlijkheid van neuropsychologische en neurologische stoornissen ten gevolge van EtO blootstelling.

Casus verslag

Toegediende testen

Vinger Tik Test
Wechsler Geheugen Schaal subtests: Logisch en Figuurlijk
Geheugen, onmiddellijk en vertraagd herinneren, Cijfers
Vooruit en Achteruit, Geassocieerd Leren Test
Trail-Making Tests A & B
WAIS-R Digit Symbol sub test Stroop Kleur-Woord Test
Luria-Nebraska Pathognomonische Schaal
Ruimtelijke Relatietest
Gegroefde Knijperplank Test
Gripkracht Test
Shipley Instituut van Leven Schaal
Profiel van gemoedstoestanden

Achtergrondinformatie. De patiënt was een Afro-Amerikaanse man van achter in de 30 die verwezen werd voor neuropsychologisch onderzoek om de cognitieve en emotionele gevolgen van chronische blootstelling aan ethyleenoxide te evalueren. Dhr. N. meldde dat hij 5 jaar lang een sterilisator van plastic ziekenhuismateriaal bediende, eindigend in 1985 toen hij overgeschakeld werd op de bediening van een UPS machine. De sterilisator gebruikte ethyleenoxide gas als onderdeel van het sterilisatieproces. De heer N. verklaarde dat gedurende de eerste 4 jaar van zijn blootstelling de sterilisatiemachines geen afzuigsystemen hadden, waardoor het gas in zijn richting kon ontsnappen telkens als hij de deur opende om het materiaal te verwijderen.

De heer N. merkte voor het eerst lichamelijke symptomen op tijdens zijn derde jaar in dienst; deze bestonden uit droog, beschadigd haar en een grijzige verkleuring van de huid. Hij herinnerde zich dat hij zich afvroeg wat de effec-

ten van de sterilisatiechemicaliën waren, vooral omdat ze corrosief leken voor zijn kleding en schoenen. Vervolgens kreeg de patiënt "ruwe hoofdpijn". Bovendien beweerde hij tijdens zijn periode van blootstelling zo'n 10-12 keer te zijn "flauwgevallen" voor perioden van maximaal een minuut.

Dhr. N. ontkende een voorgeschiedenis van hoofdletsel, hoge koortsen, of aanvalsstoornis. Er was geen huidige of vroegere geschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik. De patiënt meldde een episode van hypertensie in februari 1985, maar verklaarde dat die bij een latere evaluatie verdwenen was. [408] Hij krijgt momenteel ergotamine voorgeschreven tegen hoofdpijn.

Discussie. De huidige neuropsychologische testresultaten suggereren een patroon van tekorten die toe te schrijven zijn aan zowel blootstelling aan ethyleenoxide als aan een reeds bestaande leerstoornis. De patiënt vertoont ernstige tekorten in visueel geheugen, het leren van nieuwe verbale stof, en aanzienlijke moeilijkheden met het vasthouden van aandacht en concentratie; tekorten die waarschijnlijk niet alleen aan een lage opleiding zijn toe te schrijven. Andere gebieden van slechte prestaties zijn eerder toe te schrijven aan een reeds bestaande leerstoornis, waaronder zeer slechte lees- en spellingvaardigheden, en het manipuleren van abstracte verbale begrippen. Dhr. N. gaf toe schoolmoeilijkheden te hebben gehad die zijn prestaties op school beperkten en die er misschien toe geleid hebben dat hij de middelbare school voor het eindexamen verliet.

Persoonlijkheidsonderzoek in het klinisch interview wees niet op opmerkelijke moeilijkheden. Meneer N. ontkende symptomen van depressie en had geen voorgeschiedenis van psychiatrische ziekenhuisopname of gebruik van geestelijke gezondheidszorg. De patiënt gaf toe zich boos en mishandeld te voelen door zijn werkgevers die, naar hij gelooft, informatie achterhielden die hem in staat zou hebben gesteld een weloverwogen beslissing te nemen over het voortzetten van zijn werk met ethyleenoxide. Hij vertoonde echter geen tekenen van ongewoon wantrouwen of waanideeën betreffende zijn blootstelling.

Samenvatting en aanbevelingen. Dit is een man van in de 30 die verwezen werd voor neuropsychologische evaluatie na een 5-jarige geschiedenis van werkgerelateerde blootstelling aan ethyleenoxide. De patiënt vertoonde opvoedingsstoornissen die door patroon en voorgeschiedenis van voor de blootstelling lijken te dateren. Andere stoornissen lijken in overeenstemming met de gepubliceerde literatuur over ethyleenoxide neurotoxiciteit. Er zijn ook CNS effecten van ethyleenoxide gerapporteerd en het slechte visuele geheugen van de patiënt en het onvermogen om aandacht en concentratie vast te houden kunnen CNS gevolgen van de blootstelling zijn.

VOEDSELVERGIFTIGING

De meeste soorten voedselvergiftiging zijn het gevolg van

bacteriële bloei of andere besmetting. Belangrijke uitzonderingen hebben te maken met voedsel met excitotoxisch potentieel. Dierstudies hebben de extreme kwetsbaarheid van de zuigelingen- en adolescentenhypothalamus voor glutamaat – gebruikt als smaakversterker E620-E625 – opgemerkt. Zuigelingenmuizen die met glutamaat behandeld werden ontwikkelden een neuro-endocrien syndroom dat verkorting van het skelet, zwaarlijvigheid en voortplantingsstoornissen inhield (Zorumski & Olney, 1992). Bewerkte en kunstmatig gezoete voedingsmiddelen zijn potentiële bronnen van verschillende excitotoxinen, waaronder glutamaat (Glu) en aspartaat (Asp), en het is zorgwekkend dat "onvolwassen mensen meerdere excitotoxinen te eten krijgen, waaronder asperge in aspertaam (Nutrasweet®), Glu, asperge, en cysteïne in eiwithydrolysaten" (p. 284). De auteurs waarschuwen dat er geen uiterlijke tekenen van hypothalamusvernietiging kunnen zijn en dat "onvolwassen mensen, op grond van soort en leeftijd, buitengewoon kwetsbaar kunnen zijn voor door Glu veroorzaakte hersenbeschadiging" (p. 284).

Levensmiddelenadditieven

[409] Van algemeen verkrijgbare smaakversterkers, zoetstoffen, en andere voedseladditieven wordt ontdekt dat ze mogelijk neurotoxische eigenschappen hebben. Het mechanisme waardoor neuronen beschadigd of vernietigd worden heet excitotoxiciteit - het vermogen om hersenneuronen stiltejes te vernietigen door overactivering. Bewerkte en kunstmatig gezoete voedingsmiddelen zijn de voornaamste bron-

nen van glutamaat en andere excitotoxinen, waaronder aspartaat (Asp), dat in aspartaam voorkomt (Olney, 1994). Glutamaat (Glu), een van de meest voorkomende voedseladditieven, is het bekendste voorbeeld van een neurotoxische stof die bij jonge dieren "slechts een enkele voeding nodig heeft (...) om neuronen snel en onomkeerbaar te vernietigen" (Olney, 1994, p. 537). Dierstudies hebben herhaaldelijk extreme kwetsbaarheid van de zuigelingen- en adolescentenhypothalamus voor glutamaat gevonden. Zuigelingenmuizen die met glutamaat behandeld werden ontwikkelden een neuro-endocrien syndroom dat verkorting van het skelet, zwaarlijvigheid en voortplantingsstoornissen inhield (Zorumski & Olney, 1992). Er is blijkbaar een heel kleine veiligheidsmarge voor kinderen die bepaalde bewerkte voedingsmiddelen eten. Olney (1994) merkt op dat een kop soep met 1300 mg glutamaat een kind van 10 kg ongeveer 130 mg/kg glutamaat zou geven, terwijl de hoeveelheid die nodig is om hypothalamus neuronen bij dieren te vernietigen slechts 2-3 maal dat totaal bedraagt - een erg dunne veiligheidsmarge, gezien het feit dat glutamaten en andere excitotoxinen in meer dan één voedsel per maaltijd kunnen voorkomen. "Onrijpe mensen krijgen meerdere excitotoxinen te eten, waaronder Asp in Aspartaam (Nutrasweet®); Glu, Asp, en cysteïne in eiwithydrolysaten" (p. 284). Er kunnen geen uiterlijke tekenen van hypothalamusvernietiging zijn. Volwassenen zijn misschien niet immuun voor excitotoxische schade, want ze handhaven bloedglutamaatconcentraties die twintig maal hoger zijn dan die van volwassen muizen, op wie veel van het onderzoek is gedaan. Olney (1994) betwist het onderzoek van de voedingsindustrie naar

de effecten van glutamaat op primaten, omdat de proefpersonen tijdens het experiment verdoofd werden met een glutamaat-antagonist en zo bescherming kregen tegen excitotoxische schade.

FORMALDEHYDE

Omrekeningsfactor	1 ppm = 1,25 mg/m ³
Geurdrempel	0,027 -0,9770 ppm
IDLH	30 ppm
OSHA	0,75 ppm
STEL	2 ppm
NIOSH	0,016 ppm
Plafond	0,1 ppm (15 min)
(Beknopte gids, 1993)	

Formaldehyde is een sterk irriterende en mogelijk kanker-verwekkende vloeistof of gas dat gebruikt wordt in kiemdo-dende middelen, fungiciden, balsemvloeistoffen, kunstvezels, en verfstoffen (Anger & Johnson, 1985). [410] Het is een bijproduct van sigarettenrook, auto- en dieseluitlaatgas-sen en wordt geleidelijk uitgestoten uit ureumschuimisola-tie, spaanplaat, en andere bouwmaterialen (Kilburn, Wars-haw, *et al.*, 1985). Formaldehyde wordt ook gebruikt in his-tologische laboratoria om dierlijk en menselijk weefsel te fixeren voor pathologische diagnose (Kilburn, Seidman, & Warshaw, 1985). Beroepsmatige blootstelling aan formalde-hyde komt voor bij histologietechnici, glasvezelmattenma-kers, en andere beroepen waar formaldehyde geproduceerd wordt. NIOSH schat dat 1,7 miljoen arbeiders in hun werk

aan formaldehyde worden blootgesteld (Anger & Johnson, 1985).

Niet-beroepsmatige blootstelling aan formaldehyde vindt vooral plaats in woningen die geïsoleerd zijn met ureum-formaldehyde isolatie. Werknemers en huurders in deze woningen hebben symptomen gemeld van oogirritatie, benauwdheid op de borst, en neuropsychologische symptomen, waaronder geheugenverlies, prikkelbaarheid, en hoofdpijn (Kilburn, Seidman, & Warshaw, 1985). Dialysepatiënten worden blootgesteld aan formaldehyde dat gebruikt wordt als ontsmettingsmiddel in capillaire flow dialyses, waarbij de blootstelling tijdens een enkele dialysesessie kan oplopen tot 126 mg (Chang & Gershwin, 1992). Formaldehyde is ook een van de meest alomtegenwoordige moleculen in het milieu. Het normale menselijke weefselgehalte varieert van 3 tot 12 ng/g weefsel en mensen kunnen de geur van formaldehyde al bij 0-5 ppm waarnemen (Chang & Gershwin, 1992).

Formaldehyde wordt anekdotisch in verband gebracht met allerlei neurologische klachten, waaronder hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid, paresthesieën, en depressie (Chang & Gershwin, 1992).

Neuropsychologische effecten

Er is betrekkelijk weinig informatie beschikbaar over de

neuropsychologische effecten van blootstelling aan formaldehyde. Kilburn, Seidman, en Warshaw (1985b) onderzochten neuro-gedragssymptomen bij histologie-technici en formaldehyde-batmakers. Tot de gerapporteerde symptomen behoorden slaapstoornissen, veranderd evenwichtsgevoel, concentratieverlies, en geheugengebrek. Stemningsveranderingen kwamen ook voor. Er werden meer symptomen gerapporteerd door werknemers die in beroepen met een hogere blootstelling werkten.

Kilburn, Seidman, en Warshaw (1985a) onderzochten vrouwelijke histologie-technici die dagelijks aan formaldehyde blootgesteld werden, maar die ook blootgesteld werden aan xyleen en toluen. Neuropsychologische symptomen die de technici opgaven waren onder andere recent geheugenverlies, concentratieverlies, duizeligheid en licht gevoel in het hoofd. De gerapporteerde symptomen van verminderde concentratie en recent geheugen kwamen "driemaal zo vaak" voor in een groep die 4 uur per dag aan formaldehyde was blootgesteld, vergeleken met de controlegroep. De analyse van de auteurs suggereerde dat de neuropsychologische symptomen toenamen met de duur van de blootstelling aan formaldehyde en niet met die aan toluen of xyleen.

Cripe en Dodrill (1988) onderzochten 13 proefpersonen met chronische formaldehydeblootstelling die gedurende enkele maanden van de blootstelling waren afgevoerd. Het onderzoek omvatte een uitgebreide Halstead-Reitan Batterij en MMPI. [411] Acht van de twintig maten verschilden significant van een op leeftijd, geslacht en opleiding afgestemde

controlegroep; wanneer echter patiënten met een leerstoornis, neurologische of hartziekte werden uitgesloten, verdwenen alle verschillen. Alleen MMPI schalen verschilden significant tussen de groepen, waarbij de aan formaldehyde blootgestelde proefpersonen verhogingen vertoonden op de Hs, D, en Hy schalen; een profiel dat lijkt op dat van patiënten met hoofdletsel. Problemen in de studie zijn o.a. het ontbreken van informatie over alcohol- of medicijngebruik in de controlegroep, het kleine aantal proefpersonen, en het feit dat de proefpersonen met formaldehyde persoonlijk letsel hadden opgelopen.

De grootste studie tot nu toe van aan formaldehyde blootgestelde werknemers werd gerapporteerd door Kilburn en Warshaw (1992). Zij onderzochten 318 aan histologie blootgestelde werknemers longitudinaal en verkregen neuropsychologische gegevens van nog eens 418 blootgestelde werknemers uit één enkele test. De proefpersonen werden getest over een verscheidenheid van neuropsychologische, neurologische (EMG-knipperen), en neurofysiologische (b.v. evenwicht, kleurenzien) tests. Er werden geen directe luchtmonsters genomen en de auteurs 'baseerden zich op NIOSH schattingen uit 1983, van tien representatieve histologiela-boratoria, waaruit bleek dat formaldehydegehaltes varieerden van 0,2 tot 5 ppm, xyleen van 8,9 tot 12,6 ppm, en chlo-roform van 2 tot 19,1 ppm. De resultaten waren overwegend negatief, met "vrijwel identieke resultaten" over 4 jaar van longitudinaal geteste proefpersonen, en dus geen bewijs van progressieve stoornissen. Zwakke punten van de studie zijn o.a. het ontbreken van directe metingen ter plaatse van de

niveaus bij de proefpersonen, en het achterwege laten van lange- of middellange-termijn herinneringstests, een gevoeliger maatstaf dan onmiddellijke herinnering.

Een recentere gevalsstudie van Kilburn (1994) wijst wel op duidelijke neuropsychologische en elektrofysiologische afwijkingen als gevolg van meer verkwistend gebruik van formaldehyde (Kilburn, 1994). Drie van de patiënten waren laboranten die jarenlang formaldehyde hadden gebruikt om hele dierpreparaten te fixeren. De andere patiënten waren meermalen met formaldehyde en fenol overgoten door productiemorsingen. Twee van de patiënten kregen toevallen - alle vier hadden duidelijke neuropsychologische stoornissen in keuzereactietijd, een cultuur eerlijke IQ test, en blokontwerp en cijfer symbool tests. De psychomotorische snelheid op de parcoursmakingstests was bij alle proefpersonen gestoord, evenals de fijne motorische coördinatie op een peg-boardtest. Het verbale en visuele korte termijn geheugen waren bij drie van de vier patiënten gestoord. Alle vier de patiënten werden als gehandicapt beschouwd.

VLIEGTUIGBRANDSTOFFEN

Deze loodvrije brandstoffen bestaan uit aromatische, olefine en verzadigde koolwaterstoffen, waaronder kleine hoeveelheden benzeen en toluen (Knave *et al.*, 1978). Acute neuropsychologische effecten op brandstofarbeiders zijn onder meer duizeligheid, hoofdpijn en vermoeidheid. Chronische blootstelling blijkt symptomen van "neuraesthenie, angst

en/of mentale depressie" te veroorzaken. De eenvoudige reactietijd vertoonde een stijgende lineaire trend in de tijd, die bij blootgestelde personen beduidend groter was dan bij controles (Knave et al., 1978, p. 29). Prestatieverminderingen ten opzichte van gematchte controles werden ook gevonden in een aangepaste versie van de Bourdon-Wiersma Vigilantie Test waarbij de proefpersonen lijnen moesten trekken over groepen van vier stippen. [412] De auteurs karakteriseerden deze resultaten als effecten op aandacht en sensorimotorische snelheid. Er werden geen verschillen in geheugenfunctie of beweeglijkheid gevonden (Knave *et al.*, 1978).

In een recenter onderzoek vonden Struwe, Knave, en Mindus (1983) een significant verhoogd gebruik van de medische dienst voor emotionele problemen bij aan vliegtuigbrandstof blootgestelde arbeiders, vergeleken met gematchte controles. Van de meest ernstig symptomatische proefpersonen bleken er 7 van de 14 een licht organisch hersensyndroom te hebben. Hoewel de auteurs de gebruikte neuropsychologische tests opsomden (nl. "SRB, Benton, stippen, cijfer symbool, blot en pennen") (Struwe *et al.*, 1983, p. 58), gaven ze helaas geen gegevens, criteria, of statistieken met betrekking tot de diagnose.

WATERSTOFSULFIDE

Omrekeningsfactor $1 \text{ ppm} = 1,42 \text{ mg/m}^3$

Geurdrempel	0,001-0,13 ppm
IDLH	300 ppm
OSHA	10 ppm (14 mg/m ³)
STEL	15 ppm (21 mg/m ³)
NIOSH	Niet gegeven
Plafond	10 ppm (15 mg/m ³ (10 min)

(Beknopte gids, 1993)

Waterstofsulfide is een uiterst giftig gas dat in concentraties boven 700 ppm snel dodelijk kan zijn. In toxiciteit en snelheid van werking zou het lijken op waterstofcyanide. Net als veel andere neurotoxische stoffen is de gevaarlijke aard van blootstelling aan waterstofsulfide al eeuwenlang bekend. Beschrijvingen van waterstofsulfide vergiftigingen die lijken op de huidige meldingen zijn er al sinds 1785 (Yant, 1929), hoewel er in de Verenigde Staten weinig informatie beschikbaar was tot in de jaren 1920 (Poda, 1966). Voornaamste bronnen van blootstelling zijn gips- en zwavelmijnen, riolen, leerlooierijen, en andere afgesloten ruimten waar ontbinding van organisch materiaal plaatsvindt. Productie, opslag en vervoer van petroleum met een hoog zwavelgehalte, gasfabricage, en fabricage van chemicaliën, verfstoffen en pigmenten zijn bronnen van waterstofsulfide. Het pompen van mest, vooral varkensmest, levert een hoog risico op blootstelling op (Tvedt, Skyberg, Aaserud, Hobbesland, & Mathiesen, 1991).

De vaker genoemde effecten bij menselijke blootstelling zijn plaatselijke ademhalingsstoornissen en oogirritaties. De karakteristieke "rotte eieren" geur van waterstofsulfide is

waarneembaar bij concentraties van 0.02-0.13 ppm en wordt intens bij 20-30 ppm. Blootstelling aan 100-150 ppm veroorzaakt echter snelle vermoeidheid of verlamming van de reukzenuw en elimineert de waarneming van de geur (Beauchamp, Bus, Popp, *et al.*, 1983).

Blootstelling aan niveaus onder de drempel van metabolische klaring (b.v. 20 ppm) lijkt goed verdragen te worden zonder cumulatieve effecten. [413] Systemische effecten kunnen echter snel en ernstig zijn als waterstofsulfide sneller in het bloed wordt opgenomen dan het geoxideerd kan worden.

Beschrijvende studies hebben over het algemeen uitgewezen dat overmatig blootgestelde arbeiders snel herstellen als ze niet daadwerkelijk door waterstofsulfide bewusteloos gemaakt worden. Personen die door waterstofsulfide bewusteloos gemaakt worden, kunnen encefalopathie en abnormale CT ontwikkelen die meer is dan alleen het effect van anoxie. Blootstelling aan waterstofsulfide interfereert met mitochondriale cytochrome oxidase en kan daardoor directe cellulaire toxiciteit veroorzaken. Er is ook gesuggereerd dat er ook acute systemische hypotensie moet optreden om de ernst van waterstofsulfide laesies te verklaren (Matsuo, Cummins, & Anderson, 1979).

Het risico van neurotoxisch letsel op lange termijn door blootstelling aan H₂S vond weinig steun in twee eerdere rapporten (Burnett, King, Grace, & Hall, 1977; Arnold, Dufresne, Alleyne, & Stuart, 1985). Tvedt *et al.*, (1991) stellen

echter dat deze rapporten het risico onderschatten omdat ze gevallen van zeer geringe blootstelling omvatten en de patiënten niet longitudinaal volgden.

TABEL 8.5. Medische bevindingen bij aan H₂S blootgestelde patiënten bij de follow-up, en duur van Bewusteloosheid ¹⁾

Patiënt nummer	Leeftijd ²⁾	Jaren ³⁾	Belangrijkste aangetaste functies	CT			H ₂ S exposed unconscious (min)
				EEG	PEG	Test ⁴⁾	
1	46	5	(reuk, gezichtsvermogen, geheugen)	– ⁶⁾	–	–	<1
2	31	8	Dementie, motorische functie, gezichtsvermogen	–			5–10
3	59	7	Geheugen, motorische functie (zicht)	+ ⁷⁾	+	+	~15
4	53	6	Motorische functie (geheugen, visie)	(+) ⁵⁾		+	~10
5	30	10	Visuele vermogens, geheugen	+	–	+	<15
6	31	6	Motorische functie, gezichtsvermogen, geheugen	+	+	+	15–20

¹⁾ Uit Tvedt et al. (1991).

²⁾ Leeftijd ten tijde van de vergiftiging.

³⁾ Aantal jaren tussen de vergiftiging en het laatste onderzoek.

⁴⁾ Neuropsychologisch onderzoek.

⁵⁾ Tijdelijke en onzekere bevindingen staan tussen haakjes.

⁶⁾ Normaal.

⁷⁾ Pathologische bevinding.

Vijf van hun zes patiënten cohorten die 5-20 min bewusteloos waren geweest vertoonden chronische neurologische en neuropsychologische stoornissen, waarbij geheugen en motoriek het meest aangetast waren. Eén arbeider was te dement om getest te worden, en een andere (Patiënt 1) die waarschijnlijk minder dan 1 min was blootgesteld verloor 3 jaar lang zijn reukzin (anosmie). Een andere patiënt (nr.6) had een tijdelijk verminderd gehoor en een gestoord audiogram. De bevindingen bevestigen dat een zeer kortdurende blootstelling met bewusteloosheid (Patiënt 1) geen blijvende invaliditeit lijkt te veroorzaken, hoewel het herstel langdurig is. De medische en neuropsychologische bevindingen zijn samengevat in de **tabellen 8.5 en 8.6** en documenteren de

ernst en omvang van de bevindingen.

TABEL 8.6. Neuropsychologische testresultaten van vijf patiënten met H₂S vergiftiging ^{a)}

	Patient				
	1	3	4	5	6
Leeftijd bij onderzoek (jaren)	51	66	59	40	36
Jaren sinds de vergiftiging	5	7	4 $\frac{1}{2}$	10	5
Overeenkomsten	11 (7) ^r	4 (6)	13 (8)	12 (7)	17 (8)
Cijferreeksen	9 (8)	9 (9)	7 (3)	7 (3) ^b	10 (9)
Woordenschat (gesplitst de helft)	46 (8) ^r	24 (5)	24 (4)	34 (5)	38 (5)
Cijfersymbool	36 (8) ^r	21 (7)	21 (6)	32 (5)	39 (7)
Beeldaanvulling	16 (12)	8 (6)	7 (4)	5 (2) ^s	15 (10)
Blokontwerp	24 (7)	20 (7)	24 (7)	14 (2) ^s	13 (12)
Benton Vis. Ret. Test, fouten	4	7	8	6	3
Tien woorden, leren, vijf proeven	12 ^{h,r}	7 ^s	9	10 ^b	12 ^b
Tien woorden, retentie 1 h	11 ^{h,r}	3 ^s	7	9 ^b	11 ^b
Vijftien woordparen, leren, fouten	19	67 ^{r,s}	12	27	42 ^b
Vijftien woordparen, ret. fouten	9 ^b	— ^{c,s}	6	11 ^s	8 ^b
Visuele Gestalt, leer, fouten	4 ^r	9	—	7 ^b	7 ^b
Visuele Gestalt, ret. fouten	5 ^r	11	—	13 ^s	8 ^b
Trail-Making, A	37	50	42	41	40
Trail-Making, B	129 ^b	166 ^b	170 ^b	230 ^s	73
Vingertikken, dom. hand	50	41	17 ^s	49	36 ^s
Vingertikken, niet-dom. hand	48	40	17 ^s	47	35 ^s
Knijperplank, dom. hand	58	— ^d	185 ^s	75	79
Pegboard, nondom. hand	70	150 ^s	155 ^s	83	83
Knijperplank, niet dom. hand	73 ^r	235 ^s	210 ^s	150	131
Statische standvastigheid, aantal niet-dom. hand	44 ^r	222 ^s	>210 ^s	133	260 ^s
Reactietijd, 10e percentiel	21	20	—	20	19
Reactietijd, mediaan	23	22	—	24	22
Reactietijd, 90ste percentiel	28	27	—	31	27

^{a)} Uit Tvedt, al. (1991). Patiënt 2 was te dement om getest te worden. Noorse voor leeftijd gecorrigeerde geschaalde score (mediaan 10) voor de WAIS tests tussen haakjes.

^{b)} De schaalscores voor Woordenschat Noors zijn waarschijnlijk te laag.

^{c)} Twaalf in plaats van tien woorden, maximum aantal woorden juist in vijf proeven.

^{d)} Gestopt wegens traag leren, en relentiaan kon toen niet getest worden.

^{e)} Patiënt 3 had IOS1 een vinger bij een arbeidsongeval.

^{f)} Resultaten bij de eerste ex.aminatie 1 jaar na het ongeluk. Niet opnieuw getest.

^{g)} Eenvoudige visuele reactietijd 5 min.

^{h)} Testresultaten die zeker verminderd zijn in vergelijking met leeftijd en geschatte premorbide functie.

ⁱ⁾ Test resultaten die waarschijnlijk verminderd zijn.

HYPERBARE STIKSTOF

[414] Stikstofnarcose, voor het eerst beschreven in 1835,



treedt op wanneer inerte stikstof in duikflessen in de bloedbaan komt en zwelling van neurale cellen veroorzaakt, waardoor de zenuwoverdracht gestoord wordt. Experimentele studies hebben onder bedwelmde omstandigheden verminderde verwerkingssnelheid, handvaardigheid, keuzereactietijd, geheugen en verbale vloeiendheid aangetoond (O'Reilly, 1974; Rostain, Lemaire, Gardette-Chauffour, Doucet, & Naquet, 1983; Logue, Schmitt, et al., 1986). [415] Het tijdsverloop en de druk die nodig zijn om neuropsychologische gevolgen van stikstof op te wekken zijn onduidelijk, maar één gecontroleerde dubbelblinde studie slaagde er niet in verminderde prestaties aan te tonen bij korte blootstelling aan 4 atm (100 voet diepte-equivalent) (Gallway et al., 1990).

IONISERENDE STRALING

Ioniserende straling, aanwezig in röntgenstraling, kerncentrales, uranium, en andere natuurlijke en kunstmatige bronnen, kan bij hoge doses dodelijk zijn, en bij subfatale blootstelling vertraagde kanker of genetische veranderingen veroorzaken. De neurotoxische effecten van ioniserende straling op de menselijke ontwikkeling laten zien dat het hoogste risico op ernstige mentale retardatie optreedt bij blootstelling 8-15 weken na de bevruchting, de tijd waarin de "grootste proliferatie van neuronen en hun migratie naar de hersenschors optreedt". De frequentie van achterstand hangt in een lineair model samen met de stralingsdosis die het foetale weefsel ontvangt (Schull, Norton, & lensh, 1990, p. 257). Intelligentie-testen op overlevenden van Hiroshima/

Nagasaki, die 10 jaar na het bombardement werden afgenomen, suggereerden geen effect op personen die binnen 0-7 weken of na 25 weken na de bevruchting werden blootgesteld. Ook hier waren tussen 8 en 15 weken blootgestelde personen het zwaarst aangetast, terwijl personen uit de groep van 16 tot 25 weken in mindere mate beschadigd waren. Soortgelijke patronen werden gezien bij de schoolprestaties. Blootstellingsniveaus van 1.0 Gy en meer werden in verband gebracht met ernstige neurotoxische gevolgen, waaronder mentale retardatie (Schull *et al.*, 1990).

Onzekerheid en stress over de mogelijkheid aan straling blootgesteld te worden kan op zichzelf een psychiatrische stoornis opwekken. House, Sax, Rumack, en Holness (1992) melden een geval van drie arbeiders die bij een ongeluk in een kerncentrale aan hoge niveaus ioniserende straling waren blootgesteld. Geen van de arbeiders ontwikkelde symptomen van stralingsziekte. Eén arbeider ontwikkelde angstsymptomen die opgewekt leken te worden door het bespreken van de blootstelling. Een andere arbeider met een voorgeschiedenis van steeds terugkerende angst begon dagelijks last te krijgen van hoofdpijn, misselijkheid, apathie, slechte concentratie, en slaapproblemen. Hij ervoer levendige nachtmerries van zijn blootstelling en kreeg de diagnose posttraumatische stressstoornis (PTSS), De symptomen hielden 6 maanden aan en namen geleidelijk af, De derde arbeider vertoonde slechts lichte angstsymptomen, nadat hem verteld was dat zijn dosis de laagste van de drie was.

LATHYRUS SATIVUS (NEUROLATHYRISME)

Lathyrus sativus is een kikkererwt, waarvan het meel, wanneer het gedurende 2 maanden of langer als hoofdbestanddeel gegeten wordt, een ernstig neurotoxisch syndroom veroorzaakt. Wanneer het als hoofdbestanddeel van het dieet gegeten wordt, of als hongersnoodvoedsel wanneer andere gewassen mislukken, is het resultaat een vorm van motor-neuronziekte met plotseling optredende pijn rond het middel, stijfheid van de kuitspieren, zwakte van de benen, paresthesieën, en grove bewegingen van de bovenste extremiteit (Jahan & Ahmad, 1993; Zorumski & Olney, 1992). [416] De ziekte gaat niet gepaard met dementie.

Neuropathologische studies tonen degeneratie van de spinale lange traktaten, vooral van de corticospinale traktaten, ernstig verlies van Betz-cellen in de motorische cortex, vooral in de precentrale sulcus, en de paracentrale lobule (Spencer, 1990; Zorumski & Olney, 1992). De ziekte is endemisch in delen van India, Bangladesh, Ethiopië, China en Nepal, met een verbazingwekkende aanvalskans van wel 2,5% van de regionale bevolking.

Het actieve neurotoxine is een excitotoxine waarvan door onderzoek bij primaten is vastgesteld dat het β -N-oxalyl-L- α,β -diaminopropionzuur (ODAP of BOAA) is. De aandoening schijnt te voorkomen te zijn met een kleine hoeveelheid vitamine C die dagelijks aan het dieet wordt toegevoegd, maar het is onwaarschijnlijk dat bevolkingsgroepen die van dit meel afhankelijk zijn toegang hebben tot vitamine C-bevattende voedingsmiddelen of vitamines (Jahan &

Ahmad, 1993). Door de zaden een nacht in kalkwater te weken en ze gedurende 25 minuten te koken werd alle ODAP verwijderd (Jahan & Ahmad, 1993).

OZONE (OZON)

Omrekeningsfactor	1 ppm = 2,00 mg/m ³
Geurdrempel	0,0076-0,036 ppm
IDLH	10 ppm
OSHA	0,1 ppm (0,2 mg/m ³)
STEL	0,3 ppm (0,6 mg/m ³)
NIOSH	TWA niet gegeven
Plafond	0,1 ppm (0,2 mg/m ³)

(Beknopte gids, 1993)

Meer dan de helft van de bevolking van de V.S. woont in gebieden waar de National Ambient Air Quality norm overschreden wordt (Weschler, Shields, & Naik, 1989). Binnenconcentraties kunnen sterk samenhangen met de buitenconcentraties (Weschler et al., 1989). Blootstelling aan ozon veroorzaakt keelirritaties, longbeschadiging, ademhalingsveranderingen, en in ernstige blootstellingsgevallen fataal longoedeem (Menzel, 1984; Nasr, 1971). Mensen en dieren die blootgesteld worden aan ozonconcentraties zo laag als 0.26 ppm gedurende slechts 2 uur ontwikkelen een oppervlakkige ademhaling, veroorzaakt door reflexmatige bronchoconstrictie. De ademhaling wordt gewoonlijk binnen 30 min na beëindiging van de blootstelling weer normaal (Menzel, 1984).

Symptomen van acute ozonvergiftiging zijn ernstige hoofdpijn, duizeligheid, branderig gevoel in de ogen en keel, en een verstikkend gevoel. Blijvende symptomen na acute blootstelling kunnen gegeneraliseerde klachten zijn die verkeerd gediagnosticeerd kunnen worden als functioneel, waaronder zwakte, vermoeidheid, gewichtsverlies, en kortademigheid.

Psychologische effecten van acute (2 uur) blootstelling aan 2 ppm ozon werden opgetekend door Griswold, Chambers, en Motley (1956), waarbij de eerste auteur van de studie zich vrijwillig blootstelde aan ozon in een afgesloten fumigatiekamer. [417] De blootgestelde auteur beschreef "een zeer duidelijk effect in coördinatie en articulatie en uitdrukking van mondelinge gedachten gedurende het laatste half uur [van de blootstelling] en tot aan het terugtrekken [die avond]". Andere symptomen waren pijn op de borst, verlies van eetlust, hypogcusie, slecht slapen, en een "duidelijk gevoel van extreme vermoeidheid gedurende ongeveer twee weken".

PENTABORANE (PENTABORAAN)

Omrekeningsfactor 1 ppm = 2,62 mg/m³

Geurdrempel	0,97 ppm
IDLH	3 ppm
OSHA/NIOSH	0,005 ppm (0,01 mg/m ³)
STEL 0,015 ppm	(0,03 (mg/m ³))
(Beknopte gids, 1993)	

Pentaboraan is een vluchtig vloeibaar boriumhydride dat gebruikt wordt bij de fabricage van halfgeleiders. Het is selectief neurotoxisch met een toxiciteit die gelijk aan of groter zou zijn dan die van hydrocyanide (Roush, 1959). Men denkt dat het mechanisme van de CNS toxiciteit veroorzaakt wordt door uitputting van monoamine neurotransmitters (Merritt, Schultz, & Wykes, 1964).

De neuropsychologische effecten van pentaboraan intoxicatie werden behandeld door Hart et al. (1984) die een groep reddingswerkers bestudeerden die aan pentaboraan waren blootgesteld. De patiënten vertoonden stoornissen in volgehouden aandacht met behulp van Rennick's digit vigilance taak, verbaal geheugen uit de logisch geheugen subtest van de WMS, en visueel geheugen (BVRT) en visuospatiale vaardigheden (WAISR Block Design). Het percentage patiënten dat op deze tests gestoord was varieerde van 36 tot 57%, gebaseerd op gepubliceerde normen. Bij vijf van de patiënten werden hogere ventriculaire hersenverhoudingen vastgesteld, maar EEG's waren normaal. De mate van blootstelling was statistisch gerelateerd aan gerapporteerde symptomen en neuropsychologische maten van aandacht (Silverman et al., 1985). Bij zeven van de patiënten werd bovendien PTSS gediagnosticeerd, hoewel uit het verslag niet dui-

delijk is in hoeverre PTSS samenviel met positieve neuropsychologische of VBR bevindingen.

PHENOL (FENOL)

Omrekeningsfactor	1 ppm = 3,91 mg/m ³
Geurdrempel	0.06 ppm
IDLH	250 ppm
OSHA/NIOSH	5 ppm (19 mg/m ³)
Plafond (NIOSH)	15,6 ppm (60 mg/m ³) (15 min; huid) (Snelgids, 1993)

[418] In zuivere vorm is fenol een kleurloze of witte vaste stof, maar het wordt meestal als vloeistof gebruikt. Het wordt het meest gebruikt in industrieën die kunststoffen maken, maar wordt ook gebruikt om caprolactam (voor nylon en andere vezels) en bisfenol A (voor epoxy's en harsen) te maken (ATSDR, 1989).

Fenol is een bestanddeel van veel pijnstillende of antiseptische vrij verkrijgbare geneesmiddelen, waaronder zalven, oor- en neusdruppels, koortslipotions, mondspoelingen, kiespijndruppels, pijnstillende wrijfmiddelen, keelpastilles, en antiseptische lotions. Het behoudt medische toepassingen als antisepticum en verdovingsmiddel. Fenol is een bestanddeel van 15% van de gevaarlijke afvalstoffen op de Amerikaanse National Priorities list (ATSDR, 1989).

Er schijnen geen groepsstudies te zijn waarin neurologische of neuropsychologische stoornissen ten gevolge van blootstelling aan fenol gedetailleerd zijn beschreven, hoewel er in

de literatuur verscheidene meldingen van gevallen zijn. Zo meldt Merliss (1972) een geval van spierpijn en zwakte bij een patiënt die blootgesteld was aan fenol, cresol en xylol. Neudorfer en Wolpert (1976) melden een reeks psychometrische en psychiatrische afwijkingen bij een 30-jarige ingenieur, die ze toeschreven aan fenolvergiftiging. Dierstudies wijzen op achterpootverlamming bij cavia's die gedurende 41 dagen aan 26-52 ppm werden blootgesteld, maar konijnen en muizen die 88 en 74 dagen aan vergelijkbare hoeveelheden fenol werden blootgesteld vertoonden geen neurologische stoornissen. Ratten die continu aan 26 ppm blootgesteld waren, vertoonden spiertrillingen, stuiptrekkingen en verstoringen van ritme en houding na 3-5 dagen blootstelling en moeite met lopen op een schuin vlak na 15 dagen; een mate van stoornis die als ernstig gekarakteriseerd wordt (Dalin & Kristofferson, 1974).

Bij ratten is de laagste waarneembare schadelijke invloed 26 ppm. De dodelijke orale dosis voor de mens wordt geschat op 140 mg/kg (5000 ppm in water). Huidapplicatie van fenol kan dodelijk zijn. In één rapport trad de dood in nadat 25% van het lichaam van de patiënt blootgesteld was aan vloeibaar fenol (Lewin & Cleary, 1982). Er zijn geen studies bij mensen over neurologische effecten van blootstelling aan fenol in de literatuur verschenen, Fenol wordt gemakkelijk geabsorbeerd en bijna volledig in de urine uitgescheiden.

POLYCHLOORBIFENYLEN

Arochler 1242

Omrekeningsfactor 1 ppm = 10,72 mg/m³ (ong.)
IDLH 10 mg/m³
42% chloor: OSHA 1 mg/m³ (huid)
NIOSH 0,001 mg/m³

54% chloor (Arochlor 1254)

Omrekeningsfactor 1 ppm = 13,55 mg/m³ (ong.)
IDLH 5 mg/m³
OSHA 0,5 mg/m³ (huid)
NIOSH 0,001 mg/m³
(Snelgids, 1993)

[419] Polychloorbifenylen (PCB's) werden in de jaren 1930 geïntroduceerd in hoogspannings elektrische en elektronische toepassingen, en bij de productie van verf, kunststoffen, en zelfkopiërend papier. Bij hun introductie werden ze gezien als een verbetering ten opzichte van minerale oliën, omdat ze niet ontploften of in brand vlogen (Rogan & Gladen, 1992), maar tegenwoordig worden ze "tot de giftigste chemische stoffen gerekend," breken ze in het milieu niet af, en vertonen ze een toenemende concentratie in lichaamsweefsels langs de voedselketen (Reggiani & Bruppacher, 1985, p. 225). De halfwaardetijd in het menselijk lichaam varieert van 1,5 tot 5,7 jaar, afhankelijk van de verbinding en de serumconcentratie (Taylor & Lawrence, 1992). Door deze factoren worden PCB's overal in de ontwikkelde wereld in achtergrondconcentraties aangetroffen. Belangrijke bronnen van verontreiniging op hoog niveau zijn industriële blootstelling en consumptie van vette vis gevangen in verontreinigd water (b.v. Lake Michigan) (Jacobson, Jacobson,

& Humphrey, 1990).

Er zijn twee grote episodes van massale vergiftiging met PCB's geweest, de eerste in 1968 in het westen van Japan. Ongeveer 1600 mensen werden blootgesteld aan een mengsel van PCB's en andere polychloorverbindingen toen ze rijstolie binnenkregen die met deze stoffen verontreinigd was (Reggiani & Bruppacher, 1985).

Het tweede incident was vergelijkbaar met het eerste. Het deed zich voor in 1978 in Taiwan toen ongeveer 2000 mensen vergiftigd werden door met PCB's verontreinigde bakolie. PCB's waren gebruikt als warmtegeleider in de fabriek waar bakolie verwerkt werd, en een pijp met PCB's was in de bakolie gelekt (Chia & Chu, 1984). Deze ongelukkige epidemie heeft de onderzoekers de meeste van de nu beschikbare informatie over de neurotoxische eigenschappen van PCB's opgeleverd.

Blootstelling aan PCB's blijkt een hele reeks symptomen te veroorzaken, waarvan de meest opvallende ernstige acnelike uitbarstingen zijn. Blootstellingsverschijnselen in een vroeg stadium zijn onder andere ooguitvloeiing, verstoring van het gezichtsvermogen, vermoeidheid, malaise, en aspecifieke verschijnselen zoals hoest, slechte eetlust, pijnlijke ledematen, pruritus, en abnormale menstruatie (Lu & Wong, 1984).

Er is enige onenigheid over de vraag of PCB zelf neurotoxisch is of dat massale blootstellingen met aangetoonde neurotoxiciteit veroorzaakt werden door de aanwezigheid

van meer toxische polychloordibenzofuranen (PCDF's) (James *et al.*, 1993). PCB werkers hebben de neiging consequent subjectieve neurologische symptomen te melden, waaronder hoofdpijn, nervositeit, vermoeidheid, verlies van eetlust, geheugenstoornissen, en paresthesieën, maar standaard neurologisch onderzoek valideert deze klachten niet. Grootschalige neuropsychologische tests om gevoeliger naar deze afwijkingen te zoeken zijn blijkbaar niet uitgevoerd; Peper e.a. (1993) melden echter de resultaten van een kleine studie waarin de bloedgehalten van zowel dioxinen als furan significant gecorreleerd waren met het aanvullen van plaatjes, een herkenningsscore, Stroop, Trails A, visueel geheugen, en gepaarde associaties.

Ontwikkelingseffecten

Verskillende studies hebben de neonatale effecten van PCB-blootstelling onderzocht en opgemerkt dat aan PCB's blootgestelde Japanse kinderen hypotoon, apathisch en suf waren (Harada, 1976). [420] Japanse kinderen, geboren uit aan PCB's blootgestelde moeders, waren intellectueel gestoord, en vertoonden een verscheidenheid aan ontwikkelingsachterstanden op het gebied van taal, spraak en psychomotorische functies, met klinische indrukken van vertraging tot 10% van de blootgestelde kinderen, tegenover 3% van de controles (Rogan & Gladen, 1992). Kinderen geboren uit blootgestelde Amerikaanse moeders waren bij de geboorte ook hypoactief en hypotoon (Rogan et al., 1987). In utero-PCB-blootgestelde Taiwanese kinderen werden echter als hyperactief gekarakteriseerd (Hsu et al., 1988).

Jacobson et al. (1990) evalueerden twee cohorten kinderen, waaronder die van sportvisetende moeders uit Lake Michigan, en die met langdurige familiale blootstelling aan PCB's of PBB's uit verontreinigde landbouwproducten. Kinderen kregen de McCarthy Scales of Children's Abilities, reactietijdtesten, en lieten hun gewicht en maten opnemen. Tijdens huisbezoeken werden het alcohol- en sigarettengebruik van de moeder, de medische voorgeschiedenis en intelligentieschattingen verkregen, evenals de beoordelingen van de moeders over de persoonlijkheid en het sociaal functioneren van hun kind. Kinderen werden ook onafhankelijk beoordeeld door examinatoren op activiteit en gedrag. Nadat storende variabelen uit een regressie-analyse waren verwijderd, vertoonde prenatale PCB blootstelling een dosis-afhankelijke associatie met een lager gewicht en activiteitsniveau op de leeftijd van 4 jaar. "Eenendertig procent van de kinderen met niveaus van 9 ng/ml of meer werden beoordeeld in het onderste tiende percentiel voor de hele steekproef, en geen enkele zat in het bovenste percentiel" (Jacobson et al., 1990, p. 323). De auteurs geven aan dat gewichtstekort samenhang met prenatale maar niet met postnatale blootstelling, en dat kinderen hun achterstand niet meer inhaalden tegen de leeftijd van 4 jaar. Mogelijke verklaringen die de auteurs voorstellen zijn toxiciteit voor neuro-endocriene of CZS groeiregulerende mechanismen, grotere kwetsbaarheid van foetale cellen, onvolledige ontwikkeling van de bloed-hersenbarrière, en/of onontwikkelde mechanismen voor de metabolisering van geneesmiddelen in de foetus. Prenatale PCB blootstelling wordt ook in verband gebracht met 5- tot 8-punts

slechtere prestaties op de Bayley Scales of Infant Development op 6, 12, 18, en 24 maanden (Rogan & Gladen, 1991).

Neurologische Manifestaties

Chia en Chu (1984) onderzochten 35 opeenvolgende dermatologische opnamen in hun ziekenhuis en melden dat 31 (88,6%) een of meer neurologische klachten hadden gehad. Hoofdpijn en duizeligheid werden bij ongeveer een derde van de patiënten gevonden. Paresthesieën in vingers en tenen werden gemeld bij 65,7% van de patiënten. Hyperesthesie werd gevonden in 37% van de gevallen. Diepe peesreflexen werden bij 17% van de patiënten als afwezig of traag gekarakteriseerd, en nog eens een derde meldde rug- en ledemaatpijn.

EEG-onderzoeken van zes gevallen (17%) waren abnormaal bij personen zonder voorafgaande aanvalsgeschiedenis. De gemiddelde zenuwgeleidingssnelheid was beduidend trager in de blootgestelde groep dan in een controlegroep. De auteurs vonden bewijzen van perifere neuropathie bij 28,6% van hun patiënten. Ondanks de vondst van abnormaal EEG bij een vijfde van de steekproef, en hoofdpijn of duizeligheid bij tweevijfde, suggereerden de auteurs dat hun bewijsmateriaal geen CNS disfunctie ondersteunde. Jammer genoeg werden er geen neuropsychologische maten toegepast om die hypothese te testen. Verder lijken er in de literatuur op dit moment geen neuropsychologische studies van PCB vergiftiging te bestaan. [421] De beschikbare gegevens wijzen sterk op de noodzaak van zo'n project, en gehoopt mag

worden dat neuropsychologen die aan PCB-blootgestelde patiënten zien, een poging zullen doen tot relevant onderzoek.

In de recente literatuur is er enige discussie over de neurotoxiciteit van "zuivere" PCB's, en sommige auteurs hebben gesuggereerd dat de neurotoxiciteit die waargenomen werd bij de Yusho en Yu-Cheng massa vergiftigingspatiënten eigenlijk te maken had met de aanwezigheid van PCDF's (James et al., 1993). Rogan en Gladen (1992) vinden weinig studies van neurotoxiciteit bij arbeiders die aan zulke "schone" PCB's blootgesteld zijn.

PROPAAN

Omrekeningsfactor	1 ppm = 1,83 mg/m ³
Geurdrempel	12.225-20.000 ppm
IDLH	20.000 ppm
OSHA/NIOSH	1000 ppm (1800 mg/m ³)
(Beknopte gids, 1993)	

Propaan is een alkaangas bij kamertemperatuur dat gewoonlijk onder druk in bussen wordt opgeslagen, waar het als een vloeistof bestaat. Er zijn weinig verslagen beschikbaar van gevallen van blootstelling aan dit gas, maar recreatief misbruik houdt een aanzienlijk risico op plotseling overlijden in. Het schijnt hypoxemie te veroorzaken en kan hartritme stoornissen opwekken. Bij hoge concentraties is propaan verdovend, wat het risico van onvrijwillige verstikking verhoogt. Er is één geval van chronische (6 maanden), dage-

lijkse propaaninhalatie gemeld, waarbij de proefpersoon euforie, ataxie en licht gevoel in het hoofd ervoer, zonder verlies van bewustzijn (Wheeler, Rozycki, & Smith, 1992). Het individu meldde ernstige hoofdpijn op de ochtend na het misbruik, maar onderzoek van de mentale status en neurologisch onderzoek waren normaal. Neuropsychologisch onderzoek werd niet uitgevoerd.

SILICIUM EN SILICONE

Silicium vormt ongeveer 28% van het gewicht van de aardkorst. Het komt van nature voor in het menselijk skelet, en in het milieu als een oxide of een silicaat. Silicium is een hoofdbestanddeel van glas, klei, en micro-elektronische toestellen. Silicium verwerkt zuiver silicium via een aantal stappen tot een polymeer met hoog moleculair gewicht. De laatste tijd bestaat er grote bezorgdheid over ongewenste bijwerkingen van siliconen borstvergroten implantaten. Gevalverslagen en anekdotische verhalen hebben gewezen op het bestaan van door siliconen gemedieerde autoimmuunziekten, waaronder sclerodermie, het syndroom van Reynaud, systemische sclerose, systemische lupus erythematosus (SLE), en het syndroom van Sjogren, maar het voorkomen ervan wordt zeldzaam geacht (b.v. 39 tot 115 gevallen per miljoen voor het ontstaan van SLE) (Yoshida et al., 1993). [422] Yoshida e.a. (1994) hebben opgemerkt dat er grote overeenkomst bestaat tussen reacties op de "olieachtige substantie" die vrijkomt uit siliconen borstimplantaten en auto-immuun stoornissen door versneden bakolie (toxisch oliesyndroom), en versneden L-tryptofaan (eosino-

filie myalgie syndroom). Verscheidene van deze aandoeningen hebben duidelijke neuropsychologische gevolgen (b.v. EMS, SLE), maar het verband tussen blootstelling aan siliconen en immunologische of neuro-immunologische afwijkingen is inconsistent en ongewoon, en de etiologie van de symptomen is op het moment van dit schrijven nog niet geverifieerd. Er zijn geen neuropsychologische studies van siliconen-gemedieerde immuunstoornissen in de literatuur verschenen.

GIFTIGE (BAK)OLIE SYNDROOM

Net als EMS is het toxische olie syndroom (TOS) een voorbeeld van een door voedsel of voedselverontreiniging veroorzaakte vorm van neurotoxische aandoening. TOS was een auto-immuunziekte die in Spanje ontstond toen ongeveer 20.000 mensen versneden bakolie consumeerden. De olie was afkomstig van koolzaad en gedenatureerd met aniline, bedoeld voor industrieel gebruik, maar werd illegaal huis-aan-huis verkocht als goedkope olijfolie (Yoshida *et al.*, 1994). Oliezuuranilide is de toxische stof die het meest waarschijnlijk het syndroom veroorzaakte, dat symptomen geeft die erg lijken op EMS. De symptomen in een vroeg stadium omvatten eosinofilie, oedeem, myalgie, neuropathie, malaise, en soms de dood door ademhalingsstilstand. Eén procent van de patiënten in de vroegere fase had duidelijke afwijkingen van het eNS. In latere stadia ontstonden de syndromen van sicca en Reynaud, met sterfte door trombo-embolieën en ischemische colitis, secundaire infecties en bloedingen (Yoshida *et al.*, 1994). Zowel TOS als EMS wor-

den in verband gebracht met verhogingen in het tryptofaan metabolisme, maar oxidatieve schade is de meest algemeen aanvaarde etiologie van TOS symptomen. Een uitgebreid model van TOS immunotoxiciteit is voorgesteld door Yoshida et al. (1994).

HOOFDSTUK 9

Psychosomatische stoornissen

Psychosomatische en psychologische aandoeningen zijn impliciete diagnostische uitsluitingen bij elke evaluatie van neurotoxische blootstelling. Deze kwalen veronderstellen noch elimineren de mogelijkheid van neurotoxische beschadiging van het zenuwstelsel, in die zin dat neurotoxische beschadiging van het limbisch systeem en de emotionele substraten kunnen wijzen op een organische stemmingsstoornis. Het huidige inzicht in neurotoxische hersenbeschadiging wijst er echter op dat ernstig emotioneel disfunctioneren zonder neuropsychologische stoornissen niet geloofwaardig is vanuit het standpunt van neurotoxische pathologie, en daarom als van functionele oorsprong beschouwd moet worden. Deze klinische veronderstelling kan natuurlijk veranderen, als een mechanisme ontdekt wordt dat selectieve schade aan affectieve subcorticale structuren verklaart. Hoe dan ook, de differentiële diagnose van functionele stoornis versus door gifstoffen veroorzaakte hersenlaesie heeft belangrijke implicaties voor behandeling en herstel. Neuropsychologische stoornissen wijzen op de noodzaak van beheersing van de milieublootstelling, verder medisch onderzoek, en misschien cognitieve revalidatie. Een onderzoek dat op functionele stoornissen wijst, stuurt interventies naar psychiatrische of stress-management modaliteiten.

MEERVOUDIGE CHEMISCHE GEVOELIGHEID

Een merkwaardige wisselwerking tussen psyche en soma is onder de aandacht van gezondheidswerkers gekomen in het verschijnsel van *meervoudige chemische gevoeligheid* (MCS). Ook bekend als *ecoziekte of ecologische ziekte, twintigste-eeuws syndroom, totaal allergiesyndroom*, of andere termen (zie Terr, 1989), is MCS een diagnostische stoornis van onzekere etiologie, maar gewoonlijk gekenmerkt door de volgende symptomen (naar Cullen, 1987):

1. Verworven in verband met gedocumenteerde omgevingsblootstellingen, -insulten, of -ziekten
2. Betrekken meer dan één orgaansysteem
3. Symptomen komen terug en nemen af in reactie op voorstelbare stimuli
4. Symptomen opgewekt door chemicaliën met uiteenlopende structuur en toxicologische werking
5. Symptomen opgewekt door aantoonbare, zij het ultra-lage blootstellingen
6. Blootstellingen ver beneden niveaus waarvan bekend is dat ze schade veroorzaken, lokken symptomen uit
7. Geen enkele test verklaart de symptomen

[424] Symptomen kunnen soms heel bizar overkomen, zoals in het geval van een MCS patiënt die geïnterviewd werd voor een artikel in *The New York Times Magazine*, en die klaagde over de symptomen die opgewekt werden door de polyester broek van de interviewer.

MCS wordt gekenmerkt door remissie of dissipatie van de

symptomen als de blootstelling beëindigd wordt. Het profiel van de symptomen lijkt meer op een acute reactie op een stimulus dan op chronische oplosbare encefalopathie type 2A, 2B, of 3; stoornissen die gekenmerkt worden door stoornissen die onafhankelijk zijn van de blootstelling (Fiedler, Maccia, & Kipen, 1992). Klinisch overlappen de symptomen van MCS meestal die van somatoforme stoornis, massale psychogene vergiftiging, en posttraumatische stressstoornis, *wat op zijn minst een gedeeltelijke psychosomatische component van de stoornis suggereert*. In veel gevallen zijn er geen waarneembare lichamelijke correlaten van de ziekte, anders dan het verslag van de patiënt. In Ter-r's (1986) overzicht van 50 rechtszaken hadden 31 geen lichamelijke of laboratorium abnormaliteiten.

Ondanks de recente publieke belangstelling en discussie zijn symptomen die op MCS lijken niet nieuw. De roman *Madame Bovary* bevat een grafische beschrijving van een persoon die wellicht de vroegste "chemisch gevoelige" patiënt was. De aandoening die bekend staat als "neurasthenie" en die in 1986 op het spoor van Glenard kwam, vertoont veel overeenkomsten met MCS, waaronder vermoeidheid, geestelijke duifheid, hoofdpijn, buikpijn, en slechte eetlust. De aandoeningen zijn beide grotendeels subjectief van karakter (Gots, 1993).

Patiëntenprofiel

Patiënten die zich vrijwillig aanmelden voor MCS studies zijn meestal vrouwelijke Kaukasiërs met een goede oplei-

ding en een bovengemiddelde sociaal-economische status (b.v. Black, Rathe, & Goldstein, 1990). Het is echter niet duidelijk of dit profiel vertekend wordt door zelf-selectie biases en de hoge kosten van de behandelingen (Mooser, 1987). De meeste MCS patiënten hebben een uitgebreide geschiedenis van gezondheidszorg met minder dan bevredigende resultaten, en een "diepe afkeer van psychiatrie" (Gots, Hamosh, Flamm, & Carr, 1993). Zulke patiënten zijn ervan overtuigd dat ze door de omgeving beschadigd worden, misschien als gevolg van een ongewoon ziekteproces dat nog niet ontdekt is. Ze hebben de "waarheid" over hun symptomatologie ontdekt, zoals het volgende fragment uit een brief aan de auteur van een patiënt die beweert MCS te hebben duidelijk moet maken:

Ik heb een passie om volledig te beseffen wat er in mijn lichaam en geest aan de hand is Het is duidelijk dat mijn problemen psychologisch (jouw vakgebied) van aard zijn, maar ze zijn heel erg ondergeschikt aan de verbinding milieu-hersenen-lichaam. Producten op chemische basis zijn alomtegenwoordig en onvermijdelijk en ze hebben een giftig effect op me Wie is meer een expert over hoe een weinig begrepen ziekte de werking van je lichaam en geest uitholt? Een arts die een stapel subjectief geschreven artikelen heeft gelezen via zwart-wit feiten. die bovendien niets onder een microscoop ziet, of een patiënt die ervaart, leeft met het proces van intermitterende stoornissen, die ook subjectieve artikelen leest. maar bovendien met kennis uit de eerste hand aanvoelt, de waarheid die in een of andere theoretische studie geschreven staat Ik heb artsen en anderen gezien die vinden dat ik vreselijk objectief en intelli-

gent ben over mijn problemen en rationeel over mijn bezorgdheid over mijn toekomstige medische behoeften en de realistische mogelijkheid van verdere dementie Ik ben niet meer zo naïef om een "genezing" te verwachten, maar ik hoop wel oprecht dat, door mij voor onderzoek te gebruiken, er misschien een beter begrip komt van wat er mis is gegaan[425] Ik ben wanhopig op hoop dat mijn lijden misschien op een of andere manier kan helpen bij de vooruitgang van de medische wetenschap Er moet een reden zijn, let wel, een goddelijke bedoeling voor mijn leven om door te gaan sinds deze chemische blootstelling.

Het wereldbeeld van deze patiënt strookt met de hypothese van Gots (1993) dat, door de algemene afname van het vertrouwen in de "deskundige" conventionele geneeskunde, gekoppeld aan de omarming door het publiek van een participerend, holistisch gezondheidsideaal, elk individu "een persoonlijk laboratorium wordt, dat zijn of haar eigen lichaam 'begrijpt', [en] 'weet' hoe verschillende factoren of stoffen het beïnvloed hebben" (p. 11).

Zulke patiënten ontwikkelen vaak een levensstijl, waargenomen door Brodsky (1983) en Black *et al.* (1990), die sterk betrokken is bij activiteiten, literatuur, vriendschappen, en steungroepen die hun symptomen valideren. Velen zijn in behandeling bij zogenaamde "klinische ecologen" die allerlei vitamines, "immuun boosters", en andere heilzame middelen voorschrijven om de symptomen te verlichten. De aanbevelingen omvatten vaak het verwijderen van alle overtredende produkten uit de onmiddellijke omgeving, met dure verbouwingen in huis tot gevolg, het bouwen van

"schone kamers" of "veilige kamers," meestal omgeven met keramische tegels of glas, en soms, verhuizen naar een zogenaamd minder vervuilde omgeving. De meesten hebben de instructie gekregen zuurstof- of houtskoolmaskers te dragen als ze niet kunnen vermijden in contact te komen met een schadelijke stof, Het opvolgen van deze aanbevelingen heeft vaak als neveneffect dat de patiënten geïsoleerd worden van vrienden, familie en werkgevers.

Rechtszaken gaan vaak gepaard met de poging om als "chemisch gevoelig" individu gevalideerd te worden. In een cohort van 50 MCS patiënten waren er 40 verwickeld in rechtszaken over arbeidsongevallen en 6 waren partij in andere soorten rechtszaken (Terr, in Gots *et al.*, 1993). Deze auteur heeft veel patiënten gezien die een uitkering van de Sociale Zekerheid aanvroegen wegens het onvermogen van MCS om te werken.

Etiologie van MCS: Meerdere diagnostische mogelijkheden

De ongewone symptoomconstellatie die MCS patiënten ervaren onttrekt zich aan een gemakkelijke verklaring. Het MCS syndroom is verklaard als een stoornis in de immuunregulatie, biochemische onevenwichtigheid, voedingstekort, en psychologische/psychiatrische afwijkingen.

Immuunregulatie

Eén verklaring die voor MCS wordt voorgesteld is dat het vasculitis van auto-immuun etiologie veroorzaakt; doordat

milieutoxines antilichamen opwekken voor bloedvat antige-
nen (Terr, 1989; Rea, 1977). Een andere auto-immuun hypo-
these werd voorgesteld door McGovern, Lazaroni, Hicks, *et*
al. (1983) om T-suppressor cel toxiciteit te betrekken.

TABEL 9.1. Verontreinigende stoffen in de binnenlucht en immunologische effecten"

Stof	Immunologisch effect
Rook. stof. vluchtige of gasvormige chemicaliën	Ontsteking secundair aan irriterende en adjuvante reacties
Biologische antigenen (bacteriën, schimmels, planten, mijten, insecten, huisdieren); industriële chemicaliën (beryllium, isocyanaten)	Ontsteking door overgevoeligheidsreacties
Vinylchloride	Autoimmuunreacties
Benzeen, trinitrotolueen	Immunosuppressie
Benzeen	Neoplastische proliferatie
Dimethylsulfide, trimethylamine	Geconditioneerde neuro-endocriene effecten op immuun functies (in dier- modellen)

"Vogt (1991).

Steun voor immunotoxiciteit van geselecteerde stoffen is in
de literatuur binnengekomen; zo bleken proefpersonen die
blootgesteld waren aan het pesticide chloorpyrifos hoge per-
centages atopie en antibioticumgevoeligheid te hebben ont-
wikkeld, en verscheidene andere markers van immunologi-
sche afwijkingen te vertonen (Thrasher, Madison, &
Broughton, 1993). **Tabel 9.1** geeft een opsomming van be-
kende immunologische effecten van verscheidene andere
toxinen die in beroepszettingen en als binnenluchtvervuilers
voorkomen (Vogt, 1991).

Biochemisch

[426] Enige steun voor biochemische abnormaliteit bij MCS
patiënten komt van Rea e.a., die verhoogde organische ver-
ontreinigende stoffen en verlaagd erytrocyt-chroom vonden.

Andere studies hebben echter geen afwijkingen in de biochemie bij MCS patiënten gevonden. Een andere verklaring werd voorgesteld door Levine en Reinhardt (1983) die MCS zien als het gevolg van het falen van de menselijke antioxidant mechanismen, waardoor vrije radicalen, geproduceerd door milieutoxines, systemische schade kunnen aanrichten.

Anekdotische familiegeschiedenissen van chemisch gevoelige patiënten zouden positief zijn voor allergie, schildklierdisfunctie, collageen vaatziekte, en andere aandoeningen (Ross, 1992). De mogelijkheid dat MCS een vorm van auto-immuunziekte is, is vaak geopperd (o.a. door Ross, 1992; Levin & Byers, 1992; Kippen *et al.*, 1992). Op dit moment is er echter geen manier om biochemische of auto-immuun afwijkingen, waarvan gezegd wordt dat ze het gevolg zijn van MCS, te onderscheiden van alternatieve en minder duistere oorzakelijke oorzaken, zoals chronische stress, depressie, angst, of andere factoren. Het is dus niet duidelijk of (1) deze fysiologisch gestresste bevolking gemakkelijker MCS ervaart vanwege een verhoogde fysiologische kwetsbaarheid, (2) MCS op de een of andere manier verantwoordelijk is voor een subset van klachten, of (3) reeds bestaande diagnoses de klachten veroorzaken die aan MCS toegeschreven kunnen worden.

Psychologisch

Psychologische verklaringen vallen in vijf categorieën uiteen:

- (1) die welke MCS patiënten classificeren als hebbende een psychische stoornis met lichamelijke symptoomexpressie

- in de vorm van een hysterische of somatoforme stoornis (Kahn & Letz, 1989; Schottenfeld, 1987),
- (2) die welke het gevolg zijn van ernstige psychologisch traumatische dreiging van vergiftiging (posttraumatische stressstoornis),
 - (3) die welke verband lijken te houden met conditionering en veralgemening van autonome en/of neurotoxische afwijkingen,
 - (4) MCS is een iatrogene psychologische stoornis die veroorzaakt wordt door een arts/klinisch ecooloog "behandeling" (Terr, in Gots et al. , 1993), en
 - (5) MCS patiënten vormen een gemengde groep van psychiatrische stoornissen zonder onderliggende factor, behalve "dat iemand in de medische gemeenschap hen verteld heeft dat ze een milieuziekte hebben en dat geloof gekoesterd heeft" (Black, in Gots et al., 1993, p. 73).

[427] Schottenfeld (1987) steunt een in de psychiatrische gemeenschap gangbare opvatting dat MCS-gerelateerde stoornissen onder de DSM-III-R categorisering van Somatoforme Stoornissen vallen. Hij suggereert ook dat MCS-patiënten een heterogene groep kunnen vormen, waaronder proefpersonen die

- (1) ongewone gevoeligheden vertonen die niet op allergie of immuunsysteem gebaseerd zijn,
- (2) somaticizers die normale lichaamssymptomen overdrijven,
- (3) somaticizers die irriterende symptomen versterken,
- (4) primaire psychiatrische diagnoses, en
- (5) psychiatrische diagnoses die reageren op en verergerd worden door MCS (Schottenfeld, 1987).

Steun voor een hoge incidentie van psychiatrische stoornissen werd gevonden in verschillende studies, waaronder Stewart en Raskin (1985) die meldten dat alle 18 patiënten die naar een psychiatrische kliniek van een universiteit verwezen waren voor MCS symptomen, een somatoforme, psychotische of persoonlijkheidsstoornis bleken te hebben. Brodsky (1983) beschreef 8 MCS patiënten als patiënten met een lange voorgeschiedenis van somatisatie, ongedocumenteerde ziektebeelden, en een hoog gebruik van de gezondheidszorg. Dit wordt verder ondersteund door Black *et al.* (1990) die vonden dat de levenslange prevalentie van belangrijke psychische stoornissen, vooral grote depressies, angststoornissen en somatoforme stoornissen, beduidend groter was bij MCS patiënten dan bij leeftijd- en geslachtsgeëvenaarde controles. Anekdotisch merken de auteurs op dat veel van hun patiënten gediagnosticeerd zouden worden onder de DSM-III categorie hypochondriasis, maar deze stoornis werd in hun gestructureerde interview niet geëvalueerd.

Het argument dat zulke patiënten verkeerd gediagnosticeerd worden, of dat de psychiatrische diagnose secundair was aan MCS, is aan de orde gesteld door Simon, Katon, en Sparks (1990), die gestructureerde interviews en zelfrapportage maten afnamen bij 37 symptomatische werknemers in de lucht- en ruimtevaart die een arbeidsongeschiktheidsclaim indienden wegens MCS-gerelateerde symptomen. Er waren nieuwe samengestelde kunststoffen op de werkplek gekomen, met meetbare, maar subtoxische, gehalten aan fe-

nol, formaldehyde, en methylethylketon. Symptomatische arbeiders klaagden over hoofdpijn, vermoeidheid, duizeligheid, misselijkheid, kortademigheid, en cognitieve stoornissen. De sterkste voorspeller van het ontstaan van milieuziekten was een geschiedenis van psychiatrische morbiditeit die voorafging aan de chemische blootstelling, zoals opgetekend in het Diagnostisch Interview Schema (DIS). Iets meer dan de helft van de 13 proefpersonen met gediagnosticeerde MCS had zo'n voorgeschiedenis, terwijl slechts 1 van de 23 symptomatische, niet-MCS patiënten zo'n voorgeschiedenis had. De MCS groep was ook vaker geassocieerd met iemand met een somatoforme stoornis. Geen van de proefpersonen voldeed aan de criteria voor posttraumatische stress stoornis (PTSD). Evenals de studie van Black *et al.* (1990) zijn de resultaten specifiek voor kleine aantallen patiënten. Verder waren de arbeiders afkomstig uit één fabriek en procedeerden ze tegen blootstellingseffecten. Niettemin is het argument van de auteurs voor overeenkomst tussen MCS en andere somatisch beïnvloede aandoeningen, waaronder fibromyalgie, chronisch vermoeidheidssyndroom, en chronische bekkenpijn, intrigerend en verdient verdere studie.

[428] Een ander argument voor de psychosomatische en/of stress-gerelateerde aard van MCS is dat soortgelijke symptomen worden uitgelokt door stimuli die van cultuur tot cultuur verschillen. In Zweden bijvoorbeeld hebben duizenden werknemers beweerd dat ze "allergisch" zijn voor elektriciteit, en veel symptomen vertonen die lijken op MCS, hoewel geen enkele gecontroleerde studie een direct verband tussen de symptomen en elektrostatische of magnetische

velden aan het licht gebracht heeft (Berg, Arnetz, Liden, Eneroth, & Kallner, 1992).

Fiedler *et al.* (1992) voerden medische, neuropsychologische en psychiatrische screening uit bij 11 patiënten die voldeden aan Cullen's criteria voor MCS. Eerdere medische en psychiatrische voorgeschiedenis werd als niet-bijdragend beschouwd, hoewel de screening van psychiatrische factoren minimaal was, waarbij alleen gebruik gemaakt werd van het verslag van de patiënt op een vragenlijst. Vier patiënten hadden een voorgeschiedenis van astma. Hoewel verschillende proefpersonen geïsoleerde immunologische vondsten hadden die buiten het normale bereik lagen, werd geen significante of consistente immunologische disfunctie vastgesteld. Vier proefpersonen voldeden aan de SCID-III-R criteria voor depressie. Het gemiddelde MMPI profiel leek op een "conversie V" resultaat, met primaire verhogingen op de schalen 1 (hypochondriasis) en 3 (hysterie). Zes van de acht vrouwelijke proefpersonen vertoonden profielen die "kenmerkend zijn voor een somatoforme stoornis" (p. 534). De scores op een maat voor psychosociale aanpassing waren vergelijkbaar met die van depressieve en alcoholistische proefpersonen. De groep als geheel leek geen belangrijke neuropsychologische stoornissen te hebben, hoewel vier proefpersonen gestoorde CVL T bevindingen hadden. De CVL T bevindingen werden eerder gekenmerkt door gestoord aanvankelijk leren dan door gestoord herinneren (een patroon dat ook bij depressieve patiënten wordt gezien). De patiënt met zowel een voorgeschiedenis van als gelijktijdige astma was ook gestoord op verschillende andere tests (Digit

Span, Digit Symbol, Visual Reproduction I), maar er wordt geen informatie gegeven over medicijnen of andere acute concomitanten van astma die de prestaties op deze tests zouden kunnen belemmeren.

De sterkste, en schijnbaar afdoende studie die bewijst dat de meeste beweerde MCS patiënten een vorm van primaire psychische en/of somatoforme stoornis hebben en geen fysiologische of immunologische overgevoeligheidsziekte, is die van Staudenmayer, Selner, en Buhr (1993) die beweerde MCS patiënten (ook die van wie de diagnose "bevestigd" was door klinisch ecologen) onderwierpen aan gecontroleerde proeven van chemische provocatie in een speciaal gebouwde blootstellingskamer van geporseleineerd staal, glas, en aluminium. De kamer leverde lucht die gefilterd was met een HEPA filter, actieve kool en een Purafil bed, dat meer dan 90% van de vluchtige organische verbindingen en atmosferische oxidanten, en meer dan 99% van alle deeltjes uit de gefilterde lucht verwijderde.

De patiënten werden blootgesteld aan chemische uitdagingen met chemische stoffen die ze zelf hadden uitgekozen om symptomen op te wekken, in concentraties en tijdsduur die symptomen zouden kunnen opwekken (van 15 min tot 2 h). Onderscheidende geuren van bepaalde stoffen werden gemaskeerd met een getolereerd maskeermiddel, bv. pepermunt, kaneel, of anijs.

De eerste blootstelling bestond uit eenmalige, blinde controleproeven met schone lucht en een maskerend middel.

Proefpersonen die niet op deze controleconditie reageerden, gingen over in een dubbelblinde conditie, waarin ze een willekeurige reeks chemische en schijnuitdagingen kregen voorgeschoteld. [429] Een uitdaging werd geacht een positieve reactie te veroorzaken bij het optreden van ofwel (1) een objectieve fysiologische reactie (b.v. netelroos, bloeddruk daling), (2) symptoom-zelfwaardering door de patiënt, of (3) de presentatie van een toename in symptoom-zelfwaardering na de uitdaging.

De resultaten werden geanalyseerd met een signaaldetectie-paradigma dat de gevoeligheid (percentage positieve reacties op echte chemische agentia), de specificiteit (echte negatieve reacties op schijnuitdagingen), en de efficiëntie (percentages correcte identificaties van actieve en schijnuitdagingen) analyseerde. MCS patiënten vertoonden slechts 33.3% gevoeligheid, 64.7% specificiteit, en het meest veelzeggende 52.4% efficiëntie, dat wil zeggen dat hun reacties op een zuiver toevalsniveau optraden. Bij geen enkele patiënt werd ooit een algemene chemische gevoeligheid ontdekt, hoewel Dr. Staudenmayer specifieke reacties op afzonderlijke chemische stoffen gevalideerd heeft, b.v. TDI astma (Gots *et al.*, 1993).

Op een volgende conferentie over MCS meldde Dr. Staudenmayer dat van 20 patiënten die hun negatieve challenge resultaten voorgelegd kregen en die vervolgens psychotherapie ondergingen, 75% "erkende dat ze psychologische problemen hadden ... , pakte deze problemen aan en zag in dat hun projectie op de omgeving fout was en ze gaven hun

geloof op. Vijfentwintig procent wilde het geloof niet opgeven" (Gots *et al.*, 1993, p. 76).

MCS patiënten omvatten waarschijnlijk een heterogene groep van psychische stoornissen, waaronder somatoforme stoornissen, samen met meer conventionele karakterpathologie. We hebben een aantal MCS patiënten gezien die passen in de diagnostische categorie van "Borderline" persoonlijkheidsstoornis. Deze patiënten zijn meestal te onderscheiden door een marginale werk- en sociale aanpassing, met bijna-dissociatieve ervaringen van emotionele ontregeling. Eén zo'n patiënt uit onze ervaring vertoonde intense intermenselijke woede tegen een belangrijke andere, gevolgd door een post hoc zoektocht naar de veronderstelde giftige stof die de episode veroorzaakte, waaronder bladeren die een straat verderop brandden, kookgeuren, of parfums. Wanneer een gemakkelijk herkenbare geurstof ontbrak, concludeerde de patiënt dat de toxische chemische blootstelling onder de olfactorische drempel plaatsvond.

Deze patiënten zijn meestal nogal weigerachtig tegenover suggesties van psychologische of intermenselijke moeilijkheden, en houden vol dat hun lichaam een toxische aanval ondergaat waarvoor ze een diagnose en uitgebreide ontgiftingskuren nodig hebben. Patiënten in onze klinische ervaring hebben zich gemakkelijk vrijwillig aangemeld voor elke lichamelijke diagnostische procedure die hun symptomen zou kunnen bevestigen. Tegelijk hebben ze de neiging zich afwijzend op te stellen tegenover psychiatrische verklaringen voor de symptomen, zelfs als mogelijke interacties

tussen stress en het immuunsysteem in een verklaring worden betrokken.

Een derde subcategorie van MCS patiënten lijkt te lijden onder de gevolgen van een geconditioneerd aversie syndroom. Bolla-Wilson, Wilson, en Bleecker (1988) beschrijven verschillende gevalsbeschrijvingen waarin hoofdpijn, duizeligheid, geheugenproblemen, en pijn in de ledematen werden ervaren als reactie op gewone omgevingsgeurstoffen zoals haarlak, parfum, benzine, en sigarettenrook. Opmerkend dat MCS niet ontstaat bij geurloze neurotoxinen, suggereren de auteurs dat MCS symptomen ontstaan als onderdeel van een Pavloviaans conditioneringsparadigma. MCS ontwikkelt zich wanneer een chemische geur een geconditioneerde prikkel wordt voor de ongeconditioneerde prikkel (toxine) nadat hij ermee gepaard is gegaan. Vervolgens worden symptomen veroorzaakt door de geur alleen. [430] Generalisatie kan optreden naar nieuwe geuren, en de intensiteit van de reactie hangt samen met de gelijkenis van de geur met de oorspronkelijke geconditioneerde geur. Bovendien wijzen Cone en Shusterman (1991) op de rol van acute overmatige blootstelling bij het veroorzaken van geconditioneerde gedragssensibilisatie. Ze halen verschillende gevallen aan van terugkerende paniek of hyperventilatie bij patiënten die bepaalde geuren konden verdragen tot ze overmatig blootgesteld werden. Latere blootstelling aan geuren activeerde de symptomen.

Terwijl de door Bolla-Wilson *et al.* voorgestelde conditioneringseffecten de productie van psychiatrische symptomen

verklaren, kan conditionering ook een verklaring bieden voor de allergische en immuundisfunctie waarop een subset van MCS patiënten aanspraak maakt. Onlangs werden bewijzen verkregen die erop wijzen dat het immuunsysteem ook onderhevig is aan conditionering. MacQueen *et al.* (1989) koppelden mucosale mestcel-stimulerende ei-albumine/ Bordetella pertussis injecties aan een knipperend licht. Ze ontdekten dat werkelijke histamine-afgifte door de CS alleen op gang gebracht kon worden, wat suggereert dat "echte" allergische reacties opgewekt kunnen worden door situaties die gunstig zijn voor klassieke conditionering.

Tenslotte blijken ook niet-MCS personen te geloven dat bepaalde geuren hun niveau van gezondheid negatief zullen beïnvloeden. Zo ontdekte Knasko (1993) dat wanneer proefpersonen aan aversieve geuren werden blootgesteld, ze geloofden dat hun prestatieniveau op eenvoudige optel- en aandachtstaken eronder leed, en dat de blootstelling aan de geur hun gezondheid en humeur beïnvloedde. In werkelijkheid verschilden de proefpersonen op geen enkele index van gezondheid, stemming of prestatie van de controlegroep. Dit suggereert dat MCS patiënten een ongerelateerde psychiatrische overlay kunnen hebben op een normale menselijke reactie op aversieve geurwaarneming. Omdat blootstelling aan mucosale irriterende stoffen het algemene stressniveau verhoogt en premorbide coping mechanismen belast (Staudenmayer e.a., 1993), is het niet onredelijk te veronderstellen dat bepaalde patiënten met een lage stressdrempel (of hoge niveaus van gelijktijdige stress) "over de rand" geduwd kunnen worden door de chronische lage, maar additieve stress

van een aversieve geur.

Behandelingen

Een optimale behandeling zou de multifactoriële invloeden van MCS aanpakken. De patiënt verwijderen van klinisch toxische blootstelling ligt voor de hand en is verstandig. Het zou echter moeilijk of onmogelijk zijn om patiënten te sekwestreren uit de buurt van krantenpapier, hout, verf en andere uitgassende materialen, hoewel zelfs dit geprobeerd is, waarbij mensen zich verenigden en naar relatief ongerepte omgevingen verhuisden (Belkin, 1990). In onze ervaring accepteren veel patiënten met beweerde MCS niet gemakkelijk de mogelijkheid van meervoudige oorzakelijkheid voor behandelingen, en zien zichzelf liever als "kanaries in een kolenmijn", d.w.z. dat ze gevoeliger en kwetsbaarder zijn dan de doorsnee patiënten voor een aantoonbaar giftige omgeving. Het is gebruikelijk dat ze aandringen op een unifactorieel verband tussen symptomen en toxische blootstelling; dat hun symptomen het directe gevolg zijn van toxische blootstelling, zonder psychologische interveniërende variabelen. Dit standpunt wordt helaas aangewakkerd door behandelaars die hun angsten delen en versterken. [431] Hoewel biofeedback en hypnose dus enige werkzaamheid hebben aangetoond (bv. Podell, 1983; Bolla-Wilson, Wilson, & Bleeker, 1988), is het vaak moeilijk of onmogelijk patiënten ervan te overtuigen psychologische behandelingen te ondergaan.

SICK BUILDING SYNDROOM ²⁴

Het sick building syndroom (ook wel "benauwd gebouw syndroom" genoemd) wordt gekenmerkt door slijmvliesirritatie van ogen, neus, keel en lagere luchtwegen, dermatologische reacties, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, en andere specifieke somatische en psychologische symptomen. De symptoomconstellatie wordt onderscheiden van gebouwgebonden ziekte, waartoe ook medische ziekten behoren die verband houden met slechte binnenluchtkwaliteit, zoals overgevoeligheidspneumonitis, bevochtigingskoorts, astma, en legionellose (Welch, 1991). De symptomen verergeren tijdens de werkdag en kunnen afnemen nadat de arbeiders het gebouw verlaten hebben. De aandoening komt veel voor, want in een Deense studie werd kantoorwerkgerelateerde slijmvliesirritatie geschat op 44% bij vrouwen en 25% bij mannen [tegenover 21% vrouwen en 12% mannen in de algemene bevolking (Valbjorn *et al.*, 1986, geciteerd in Skov *et al.*, 1989)]. Morrow (1992) schat dat van 800.000 tot 1,2 miljoen commerciële gebouwen in de Verenigde Staten ten minste enkele sick building gerelateerde symptomen oproepen, waarvan de gevolgen zo ernstig zijn dat ze elk jaar naar schatting 500.000 verloren werkdagen veroorzaken.

Er is een internationale inspanning geleverd om de etiologie van het sick building syndrome te achterhalen, wat culmineerde in verscheidene internationaal bezochte conferenties

24 Meer hier over op site in jhaker.www///// Boek Chemical Sensitivity uit 2017
Waar het 'probleem' wel serieus wordt genomen....

over binnenluchtkwaliteit. Een van de meer recente werd in 1990 in Toronto gehouden met 542 geplande presentaties (Lebowitz & Walkinshaw, 1992). Net als MCS wordt het sick building syndrome op verschillende manieren beschouwd als van chemische, biologische, psychosociale, of fysische oorsprong (Skov *et al.*, 1989). Vroege studies suggereerden associaties tussen waargenomen symptomen en formaldehydegehaltes (Main *et al.*, 1983; Olsen & Dossing, 1982), totale koolwaterstofconcentraties (Skov *et al.*, 1989), roken (Skov *et al.*, 1987), interpersoonlijke samenwerking en stress. Sommige vormen van het sick building syndroom kunnen verband houden met een combinatie van onvolkomenheden in het ontwerp van het gebouw en de waarneming van geuren. Cone en Shusterman (1991) vonden zo'n probleem in een lagere school, waar een combinatie van brandwerende geurstof en slechte luchtverversing symptomen opleverde van hoofdpijn, duizeligheid, buikpijn, hoest, loopneus, en jeukende ogen. Andere recente studies concluderen dat multifactoriële verklaringen de klachten het best kunnen verklaren. Zo vonden Skov *et al.* (1989) dat individuele factoren (b.v. vrouwen onder de 40 met een geschiedenis van allergieën of migraine), soort werk (hanteren van carbonpapier, fotokopieer- en VDT-werk), en psychosociale factoren in verband met ontevredenheid over het werk allemaal samenhangen met het ervaren van symptoomproductie.

Norback, Torgen, en Edling (1990) vonden soortgelijke resultaten, waarbij een mengsel van psychosociale factoren, persoonlijke gewoonten, en chemische blootstelling in verband werd gebracht met symptomen. Niet-specifieke hyper-

reactiviteit, ziekteverlof in verband met luchtwegaandoeningen, huidige rookgeschiedenis, blootstelling aan statische elektriciteit, en totale koolwaterstofconcentraties binnenshuis waren allemaal gerelateerd aan symptomen. [432] Bauer e.a. (1992) toonden aan dat patiënten in zieke gebouwen een groter wantrouwen tegen gezag, defensiviteit, angst en verwarring hadden, maar psychologische inventarisaties alleen maakten geen onderscheid tussen patiënten met sick building symptomen en niet-symptomatische werknemers.

Er bestaat weinig literatuur over de vraag of het sick building syndroom gepaard gaat met neuropsychologische tekorten. Otto, Mulhare, Rose, e.a., (Annals of the New York Academy of Sciences, 1992) probeerden bijvoorbeeld een experimentele analogie van het sick building syndroom te maken door 66 gezonde mannelijke proefpersonen gedurende 2,75 uur bloot te stellen aan een mengsel van vluchtige organische oplosmiddelen. Subjectief ervaren symptomen van ongemak werden geregistreerd, en objectieve neuropsychologische gegevens werden verzameld met het Neurobehavioral Evaluation System (NES). Hoewel de auteurs veronderstellen dat waakzaamheid en aandachtstaken het meest gevoelig zouden blijken voor lage concentraties van vluchtige koolwaterstoffen, gebaseerd op de bekende verdovende/depressieve effecten van oplosmiddelen, gingen geen neuropsychologische afwijkingen gepaard met klachten over sterke geur, verminderde luchtkwaliteit, toegenomen hoofdpijn, en toegenomen slaperigheid. Helaas, zoals de auteurs opmerken, is hun experimentele populatie "misschien wel de minst waarschijnlijke deelgroep van de algemene bevolking

die door chemische blootstelling wordt getroffen". Een heropzet van het experiment om ook zelf beschreven "chemisch gevoelige" personen op te nemen, en herhaalde blootstellingsontwerpen zouden vollediger informatie kunnen opleveren. De mogelijkheid van beter gecontroleerd onderzoek zou echter belemmerd kunnen worden door moeilijkheden bij het maken van dubbelblinde ontwerpen met olfactorische stimulerende middelen, en bij het vinden van zelf-benoemde chemisch gevoelige patiënten die bereid zijn een aversieve procedure te ondergaan.

De noodzaak van het testen van subpopulaties van chemisch gevoelige personen wordt onderstreept door twee recente studies. In de eerste stelden Koren, Graham, en Devlin (1992) 14 proefpersonen bloot aan een mengsel van vluchtige organische stoffen, gevolgd door nasale lavage om neutrofiële (PMN) aanwijzingen van ontstekingsreacties te controleren. Een deelverzameling (4/14) van de proefpersonen die verder "normaal" waren en geen voorgeschiedenis van allergieën hadden, vertoonde een duidelijke toename van PMN's onmiddellijk na de blootstelling en 18 uur later. De tweede studie van Berg *et al.* (1992) analyseerde bloedmonsters van 47 werknemers met aan videoschermen gerelateerde huidklachten. Personen met huidklachten vertoonden significant verhoogde stresshormonen prolactine en thyroxine in vergelijking met controles tijdens het werk, maar niet tijdens een vrije dag.

Uit de bovenstaande gegevens blijkt waarschijnlijk dat het sick building syndroom multifactorieel van aard zal blijken

te zijn, hoewel volwaardige MCS nog steeds het beste lijkt te passen bij een of meer psychiatrische, in plaats van organische stoornissen.

MASSALE PSYCHOGENE ZIEKTE

Massa psychogene ziekte wordt meestal gekenmerkt door een snelle verspreiding van lichamelijke en psychosomatische symptomen in de context van een echte of ingebeeldde omgevings-trigger (b.v. een chemische geur; een "onzichtbaar gas"). Hoewel men denkt dat de stof schadelijk is, slaagt men er bij industrieel-hygiënisch onderzoek meestal niet in een stof in voldoende hoeveelheid te ontdekken om neuropsychologische of psychiatrische klachten te veroorzaken. [433] Gedragscontagie kan hele gemeenschappen treffen, zoals gebeurde in een woonwijk van Memphis, Tennessee, waar bewoners bij hun artsen klaagden over verschillende kwalen nadat valse geruchten waren opgedoken dat de stad gebouwd was op een giftige afvalstortplaats (Schwartz, 1985). Symptomen van massale psychogene ziekte lijken op die van het sick building syndrome, bv. irritatie van de keel, droogheid of irritatie van de ogen, neus, mond, of keel, duizeligheid, angst, of vermoeidheid.

Het model individu dat waarschijnlijk getroffen wordt, is gekarakteriseerd als een zeer gestresste vrouw die ontevreden is met haar werk. Hall en Johnson (1989) toonden aan dat 33% van de variantie in de karakterisering van een massale psychogene ziekte-uitbraak verklaard werd door vijf factoren: werkintensiteit, psychische belasting, problemen

thuis en op het werk, opleiding, en geslacht, in afnemende volgorde. Ryan en Morrow (1992) suggereren dat personen die vatbaar zijn voor MPI een premorbide psychische kwetsbaarheid hebben en chronisch hoge niveaus van stress. Pennebaker (1982) stelt de hypothese dat MPI patiënten verhoogde niveaus van autonome opwinding hebben door spanning, angst en stress. Morrow en Ryan dragen een vorm van biopsychosociaal model aan, en speculeren dat zowel gebouwenmerken als psychologische make-up bijdragen tot het ontstaan van MPI. Er is weinig bewijs dat het Sick Building Syndrome het gevolg is van MPI (Morrow, 1992).

STRESS OP DE WERKPLEK

Een rapport van de Wereldgezondheidsorganisatie geeft aan dat ongeveer de helft van de werkende bevolking ongelukkig is met hun baan (Levi, 1989). In een rapport uit 1985 wordt geschat dat 11 miljoen werknemers gezondheidsschade veroorzakende niveaus van mentale stress op het werk rapporteren. In 1988 was 21 % van alle invaliditeitsuitkeringen van de Social Security Administration voor psychische stoornissen (Social Security Bulletin, 1989). De effecten van stress kunnen de neuropsychologische functie direct en indirect verstoren. Directe effecten zijn onder meer depressie en psychische stoornissen. Indirecte effecten van stress zijn onder meer hypertensie en maladaptief gedrag, waaronder middelenmisbruik of chemische afhankelijkheid. Jaarlijks worden meer dan 5 miljard doses Valium en andere kleine kalmeringsmiddelen voorgeschreven.

Er is gesuggereerd dat hoge psychosociale stress en weinig

inbreng in het werkproces lichamelijk en emotioneel gevaarlijk kunnen zijn (Social Security Bulletin, 1989). Werkstress kan zich gedragsmatig manifesteren als affectieve stoornissen of maladaptief gedrag of levensstijl, waaronder chemische afhankelijkheid en/of alcoholmisbruik. Neuropsychologische methoden kunnen een belangrijke bron zijn voor de differentiële diagnose van deze syndromen, omdat de aspecifieke klachten van werkstress en/of middelenmisbruik vaak lijken op die van neurotoxische blootstelling.

Stappen die genomen kunnen worden om werkstressoren te evalueren zijn een essentiële opname in een arbeidsneuropsychologische work-up. Naast standaard persoonlijkheidsinventarisaties zijn specifieke vragen over werkaanpassing nodig. [434] Sauter et al. (1990) specificeerden verschillende wegen om vragen te stellen die de kennis van psychosociale risicofactoren bij werkstress kunnen vergroten:

1. Persoonlijke controle of zeggenschap over werklast en werktempo: Onderzoek wijst uit dat emotioneel leed het gevolg is van een gebrek aan inspraak van de werknemer op deze factoren.
2. Consistentie van het werkschema: Ploegendienst en nachtwerk leveren meer stress op dan een consequent werkrooster.
3. Dubbelzinnigheid van de rol: Dubbelzinnige rol of conflictueuze positie op de werkplek is in verband gebracht met hypertensie en verhoogde hartslag.
4. Zekerheid: Angst voor gedwongen pensionering, weinig werkzekerheid.
5. Interpersoonlijke relaties.
6. Jobinhoud: Bekrompen, repetitieve banen zijn stressvol-

ler.

7. Psychologische factoren: De betekenis die het individu aan de baan toekent, b.v. de een kan de baan van een etensbediende als interessant ervaren, een ander als zeer stressvol en vernederend vanwege uiteenlopende verwachtingen.

Mensen met traumatische stressreacties klagen vaak over neuropsychologische stoornissen, vooral in geheugen en aandacht. Hoewel klinische gevallen op individuele basis bekeken moeten worden, suggereren de huidige gegevens dat er weinig of geen neuropsychologische correlaten van stress zijn wanneer groepen PTSD en angststoornis patiënten vergeleken worden met controles (Zalewski & Thompson, 1994).

Neuropsychologische klachten kunnen ook verweven zijn met ernstige PTSS en het is soms moeilijk uit te maken welke effecten van directe toxische etiologie zijn en welke reactief zijn op het feit of de bezorgdheid over vergiftiging. In tegenstelling tot het robuuste verband tussen MCS en voorafgaande psychopathologie, is er geen goed bewijs voor een verband tussen PTSS en verhoogde niveaus van premorbide psychische aandoeningen (Silverman et al., 1985).

POSTTRAUMATISCHE STRESS STOORNIS

Vroeger vastgesteld bij oorlogsveteranen, is PTSS een diagnose die steeds vaker op de werkplek gesteld wordt, bij personen die schrijnende ervaringen overleefd hebben. Onmid-

dellijke of latente bedreigingen van het leven of de lichamelijke integriteit zijn stressoren die PTSS op de werkplek kunnen veroorzaken.

De psychiatrische criteria voor PTSS staan beschreven in **tabel 9.2**; maar PTSS op het werk kan enigszins afwijken van de strikte criteria. Neurotoxische blootstelling of blootstelling aan potentieel schadelijke, zij het niet-dodelijke stoffen kunnen PTSS-symptomen veroorzaken. Hoge niveaus van aanhoudende stress als gevolg van een onzekere afloop zijn vrijwel zeker oorzakelijk, zoals het geval was bij drie werknemers van een kerncentrale die blootgesteld waren aan hoge, maar niet schadelijke stralingsniveaus (House *et al.*, 1992). Een van de arbeiders met een voorgeschiedenis van steeds terugkerende angst begon dagelijks last te krijgen van hoofdpijn, misselijkheid, apathie, slechte concentratie, en slaapproblemen. Hij ervoer levendige nachtmerries van zijn blootstelling en kreeg de diagnose PTSS. De symptomen hielden 6 maanden aan en werden geleidelijk minder. [435]

CHRONISCHE TECHNOLOGISCHE RAMP

[436] Kroll-Smith en Couch (1991) stelden de term chronische technologische ramp (CTO) voor, voor lagere niveaus, chronische psychologische en psychosomatische stress effecten van aanhoudende toxische dreiging.

TABEL 9.2. Diagnostische Criteria voor 309.81 Posttrau-

matische Stressstoornis".

1) De persoon is blootgesteld aan een traumatische gebeurtenis waarbij beide van de volgende aanwezig waren:

- a) de persoon beleefde, was getuige van, of werd geconfronteerd met een gebeurtenis of gebeurtenissen die gepaard gingen met werkelijke of dreigende dood of ernstig letsel, of een bedreiging van de lichamelijke integriteit van zichzelf of anderen
- b) de reactie van de persoon hield intense angst, hulpeloosheid of afschuw in. Opmerking: Bij kinderen kan dit in plaats daarvan tot uiting komen in ongeorganiseerd of geagiteerd gedrag

2) De traumatische gebeurtenis wordt aanhoudend opnieuw beleefd op een (of meer) van de volgende manieren:

- a) steeds terugkerende en indringende verontrustende herinneringen aan de gebeurtenis, waaronder beelden, gedachten of waarnemingen. Opmerking: Bij jonge kinderen kan herhaaldelijk spel voorkomen waarin thema's of aspecten van het trauma tot uitdrukking komen.
- b) steeds terugkerende verontrustende dromen over de gebeurtenis. Opmerking: Bij kinderen kunnen er angstige dromen zonder herkenbare inhoud zijn.
- c) doen of voelen alsof de traumatische gebeurtenis zich herhaalt (omvat een gevoel van herbeleving van de ervaring, illusies, hallucinaties, en dissociatieve flashback episodes, ook die bij het ontwaken of bij bedwelming). Opmerking: Bij jonge kinderen kan traumaspecifieke herbeleving voorkomen.
- d) intens psychisch leed bij blootstelling aan interne of externe cues die een aspect van de traumatische gebeurtenis symboliseren of erop lijken
- e) fysiologische reactiviteit bij blootstelling aan interne of externe cues die een aspect van de traumatische gebeurtenis symboliseren of erop lijken.

3) Aanhoudende vermijding van stimuli die met het trauma in verband worden gebracht en afstomping van het algemene reactievermogen (niet aanwezig vóór het trauma), zoals blijkt uit drie (of meer) van de volgende zaken:

- a) pogingen om gedachten, gevoelens of gesprekken te vermijden die met het trauma in verband worden gebracht
- b) pogingen om activiteiten, plaatsen of mensen te vermijden die herinneringen aan het trauma oproepen
- c) onvermogen om zich een belangrijk aspect van het trauma te herinneren

- d) duidelijk verminderde belangstelling voor of deelname aan belangrijke activiteiten
- e) gevoel van onthechting of vervreemding van anderen
- f) beperkt bereik van affecten (b.v. niet in staat liefdevolle gevoelens te hebben)
- g) gevoel van een voorgekorte toekomst (bv. verwacht geen carrière, huwelijk, kinderen, of een normale levensduur te hebben)

4) Aanhoudende symptomen van verhoogde opwinding (niet aanwezig vóór het trauma), zoals aangegeven door twee (of meer) van de volgende:

- a) moeite om in slaap te vallen of te blijven
- b) prikkelbaarheid of woede-uitbarstingen
- c) moeite om zich te concentreren
- d) hypervigilantie
- e) overdreven schrikreactie

5) Duur van de stoornis (symptomen in de criteria B, C, en D) is meer dan 1 maand.

6) De stoornis veroorzaakt klinisch significante distress of stoornis in sociaal, beroepsmatig, of andere belangrijke gebieden van functioneren.

Specificiteer indien:

Acuut: als de duur van de symptomen minder dan 3 maanden is

Chronisch: als de duur van de symptomen 3 maanden of langer is

Specificiteer indien:

Met vertraagd begin: als het begin van de symptomen minstens 6 maanden na de stressor is.

"Overgenomen met toestemming uit American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Vijfde Editie. Washington. DC: Auteur.

[Vervolg tekst] In tegenstelling tot natuurrampen, die een snel,

zij het rampzalig verloop hebben, hebben chronische technologische rampen "de neiging een deel van een bevolking gevangen te houden in de waarschuwings- en dreigingsfase, waardoor ze bevriezen in langdurige perioden van vrees en angst" (p. 63).

Giftige besmetting door Love Canal of Times Beach worden aangehaald als twee voorbeelden waar verplaatsing van een gemeenschap de enige interventie was die verlichting bracht uit een technologisch opgelegde toestand van kwetsbaarheid voor giftig letsel. CTO bedreigingen kunnen neurotoxisch zijn, oncogeen, of gewoon "een onzichtbare gezondheidsbedreiging [die] beantwoord wordt door de ontwikkeling van niet-empirische geloofssystemen over de aard van de bedreiging" (p. 63). Deze overtuigingssystemen kunnen enige basis verschaffen voor het omschrijven van een anders dubbelzinnige en potentieel gevaarlijke situatie, en verlichten enig element van stress omdat "gelovigen kunnen ophouden vragen te stellen over de omvang en de mate van het gevaar". De situatie zorgt voor verdere angstvermindering door projectie van gevaar op elementen buiten de individuele controle mogelijk te maken, bijvoorbeeld de persoon die weigerde te geloven dat een twee pakjes per dag sigaretten-gewoonte iets te maken had met zijn productieve hoest, en in plaats daarvan volhield dat die veroorzaakt werd door een nabijgelegen mijnbrand (Kroll-Smith & Couch, p. 64).

HOOFDSTUK 10

Forensische en privé praktijk problemen

GIFTIGE ONRECHTMATIGE DADEN

De toxische onrechtmatige daad is een recent juridisch verschijnsel. Borel v. Fibreboard, 1973 stelde de aansprakelijkheid vast voor een isolatiearbeider die 33 jaar in dienst was geweest om asbesthoudende isolatie aan te brengen. De arbeider kreeg asbestose en maligne mesothelioom als gevolg van de blootstelling. Een jury was het erover eens dat de asbestfabrikanten nalatig en strikt aansprakelijk waren omdat ze de arbeiders niet gewaarschuwd hadden voor de risico's bij het werken met asbest. In hoger beroep oordeelde de Fifth Circuit dat de fabrikant van een produkt geacht wordt over deskundige kennis over dat produkt te beschikken en dus verantwoordelijk is voor een plicht tot waarschuwen voor relevante gevaren. De zaak heeft duidelijk relevantie voor personen die blootgesteld zijn aan neurotoxische stoffen op de werkplek, waar de werkomstandigheden onveilig zijn, de materialen gevaarlijk, of waar duidelijk letsel aan het zenuwstelsel is opgetreden.

De rol van de neuropsycholoog als getuige-deskundige

In zaken over toxische onrechtmatige daden worden routinematig deskundigen met gespecialiseerde wetenschappelijke kennis ingeschakeld om het oorzakelijk verband vast te

stellen of te weerleggen. Arbeidsgeneeskundigen, toxicologen, neurologen, en neuropsychologen zijn de meest relevante deskundigen om neurotoxische schade te analyseren. De rol van de getuige-deskundige is gewoonlijk te bewijzen dat een toxische stof meer dan waarschijnlijk een significante invloed had op het teweegbrengen van het (de) specifieke nadelige gezondheidseffect(en) waarop de claim gebaseerd is (Henderson, 1990).

Sinds de publicatie van de eerste uitgave van *Neuropsychological Toxicology* hebben vele neuropsychologen zich opgeworpen als dienstverleners voor deze discipline. De onontwarbare verstrengeling van forensische en gezondheidskwesties is gebruikelijk wanneer iemand neurotoxische schade claimt als gevolg van blootstelling op de werkplek. Zogenaamde "toxic tort" claims stellen speciale eisen aan neuropsychologen voor het differentiëren van de diagnose van toxische stoornissen en het toeschrijven van het oorzaikelijk verband. In het bijzonder moeten neuropsychologen die hun deskundigheid bij rechtszaken willen aanwenden acht slaan op de waarschuwingen van Foster, Bernstein, en Huber (1993) in hun kritiek op de klinische ecologie van toxische onrechtmatige daden. [438] Neuropsychologen moeten verwachten dat hun geloofsbrieven zorgvuldig onderzocht worden om de reikwijdte van hun deskundigheid vast te stellen; clinici wier opleiding uitsluitend gericht is op het diagnosticeren van hersenletsel zullen moeten verantwoorden of ze wel voldoende opgeleid zijn om de meer gebruikelijke "psychologische" uitsluitingen van somatisatiestoornis, conversiestoornis, affectieve stoornis, persoonlijk-

heidsstoornis, of malingere stoornis te diagnosticeren en uit te sluiten. Neuropsychologen moeten verwachten dat ze moeten uitleggen waarom hun conclusies verschillen van de conclusies van andere beroepsbeoefenaars en waarom hun specifieke mening de doorslag moet geven (Foster *et al.*, 1993). Het meest voor de hand liggend en belangrijk is dat de neuropsychologische getuige-deskundige bereid moet zijn om op grond van wetenschappelijk onderzoek en klinische expertise redelijke verklaringen te geven waarom een bepaald letsel neurotoxisch van aard is en hoe neuropsychologische tests de aard en ernst van dat letsel ophelderen. Verschillende hieronder besproken principes kunnen toegepast worden om de kans op een juiste en verantwoorde diagnose en getuigenis zo groot mogelijk te maken.

1). *Maak gebruik van een multidisciplinair diagnostisch team.* Neuropsychologen die buiten het ziekenhuis/arbeidsgeneeskundige kliniekmilieu werken moeten in de particuliere sector opnieuw een gelijkwaardig multidisciplinair diagnostisch team samenstellen. Nauwe samenwerking met bedrijfsartsen, neurologen, en toxicologen zal de kans op een juiste diagnose en een doeltreffende behandeling zo groot mogelijk maken. Het ontwikkelen van een systeem-perspectief is vooral belangrijk om verschillende redenen, waaronder (1) het uitsluiten van alternatieve diagnoses of stoornissen, (2) het verkrijgen van algemene medische en toxicologische evaluaties in combinatie met neuropsychologische evaluatie, en (3) het nagaan of andere systeemstoornissen zijn opgetreden in samenhang met toxische blootstelling. Veel neurotoxinen veroorzaken ook lever- of longscha-

de die elkaar kunnen beïnvloeden of [zoals Tarter e.a. (1988) hebben aangetoond] grotendeels de oorzaak kunnen zijn van neuropsychologische stoornissen.

2). Verkrijg alle gegevens. De neuropsycholoog is, net als alle andere zorgverleners, slechts zo'n doeltreffende'diagnosticus als de gegevens toelaten. Het is niet ongebruikelijk dat een clinicus door een overenthousiaste (of machiavellistische) advocaat onvolledige gegevens voorgelegd krijgt in ,een poging zijn of haar medewerking aan een zaak te verkrijgen. Niettemin is het de verantwoordelijkheid van de neuropsycholoog om alle mogelijke medische, beroeps-, psychologische en onderwijsgegevens te verzamelen om te bepalen of een conclusie over neuropsychologisch letsel mogelijk is. Men moet er absoluut van uitgaan dat al dergelijke gegevens uiteindelijk door het proces van hoor en wederhoor aan het licht zullen komen. Het is nodig pro-actief naar zulke informatie te zoeken. Er zijn weinig situaties ongemakkelijker voor het individu en onflatteuzer voor het beroep van neuropsycholoog dan verrast te worden door nieuwe informatie in een depositie of in de getuigenbank die dwingt tot het terugtrekken van anders zorgvuldig uitgewerkte conclusies. Het axioma "kennis is macht" moet de leidraad zijn voor de deelname van de neuropsycholoog aan een zaak over een giftige onrechtmatige daad.

3). Bewijsstandaard Giftige stoffen kunnen niet door een eenvoudige post hoc beslisregel in verband gebracht worden met afwijkingen in neuropsychologische tests. Met andere woorden, er moet een hogere standaard van bewijs

zijn dan "patiënt was in de buurt van een giftige stof ... patiënt vertoont abnormale neuropsychologische testresultaten ... daarom ... vertoont patiënt neurotoxische hersenbeschadiging". [439] De diagnose moet zowel inductief als deductief zijn; bewijsmateriaal moet wijzen op blootstelling als de primaire etiologie, terwijl alternatieve verklaringen systematisch worden uitgesloten. Zelfrapportage door de patiënt is op zichzelf waarschijnlijk de minst geldige aanwijzing voor toxische blootstelling, en zelfrapportage neuropsychologische vragenlijsten zijn misschien niet in staat onderscheid te maken tussen neurotoxische blootstellingsprofielen en patronen die wijzen op veel persoonlijk leed (Dunn et al, 1993). Er zijn weinig universele pathognomonische effecten ten gevolge van neurotoxische blootstelling, waardoor het absoluut noodzakelijk is vast te stellen dat symptomen meer dan waarschijnlijk met blootstellings-effecten in verband staan. Om oorzakelijk verband te kunnen afleiden, moeten verschillende criteria aanwezig zijn, zoals hieronder.

A). Gedocumenteerde blootstelling. Misschien wel het meest cruciale stukje informatie; alle volgende diagnostische uitspraken zullen afhangen van de adequaatheid en nauwkeurigheid van de blootstellingsgegevens. Wat giftige "blootstelling" is zal van stof tot stof sterk verschillen; de onderzoeker kan blootstelling niet eenvoudigweg afleiden uit de symptomen van de patiënt, maar moet een uitgebreide poging doen om vast te stellen of er significante blootstelling plaatsvond. Dit vereist antwoorden op de volgende vragen.

B). Zijn de symptomen vanuit toxicologisch oogpunt geloofwaardig? Is het op grond van de toxische eigenschappen van de stof in kwestie waarschijnlijk dat de blootstelling schadelijk was? Bijvoorbeeld, de toxicologische en klinisch waargenomen effecten van blootstelling aan toluene wijzen erop dat een korte blootstelling van geringe omvang in de open lucht waarschijnlijk geen neurotoxische schade zal veroorzaken. Anderzijds kan ernstige neurotoxische hersenbeschadiging, zo niet fataliteit, optreden bij grote, eenmalige blootstellingen aan stoffen als koolstofdissulfide, koolmonoxide, of cyanide.

C). Kloppen de symptomen met betrekking tot de hersen-gedrag relaties? Neuropsychologische testgegevens moeten zinvol zijn wat betreft zowel de interne consistentie van de verkregen tekorten als de ecologische validiteit bij het vergelijken van testgedrag met mogelijkheden in de echte wereld. Binnen een testbatterij moet de patiënt met klachten van ernstig aandachtstekort de P ASAT niet foutloos afronden, maar wel falen in Spraakklanken Waarneming en Zeeklank Ritme. De patiënt die moeite heeft om tien tikjes in een interval van 10 seconden te produceren op de Vinger Oscillatie Test moet niet in staat zijn zijn hand snel in de lucht te wiebelen, noch zijn vaste wekelijkse tennisafpraak op de gezondheidsclub te houden.

D). Zijn de testsymptomen ecologisch geldig? Er moet een duidelijk en overtuigend verband bestaan tussen de mate van stoornis op de testprestaties en de mate van stoornis in

het dagelijks leven. In hun overzicht van de ecologische geldigheid van neuropsychologische testresultaten tonen McCue & Goldstein (1990) een substantieel verband aan tussen testprestaties en dagelijkse mogelijkheden bij een populatie met hersenletsel. Als een vorm van hersenletsel moet van neurotoxische blootstelling evenzeer verwacht worden dat ze verband houdt met alledaagse vermogens. Maar de compensabele aard van een letselclaim maakt het noodzakelijk dat de clinicus zich ervan vergewist dat testprestaties inderdaad de alledaagse vermogens weerspiegelen. Deze auteur betwistte de ecologische geldigheid van een reeks testresultaten waar de sterk verminderde neuropsychologische testprestaties van de eiser op taken die aandacht en concentratie betroffen in strijd waren met het vermogen om onder toezicht vlieglessen te geven in een klein vliegtuig. [440] In een soortgelijke zaak werden neurotoxische aandachtsafwijkingen beweerd, maar de abnormale testresultaten van de eiser waren niet logisch in de context van zijn voortdurende squashspel bij de plaatselijke gezondheidsclub. Een andere rechtzoekende beweerde ernstige aandachts-, concentratie-, en motorische controletekortkomingen die hem verboden te werken. Intussen bracht hij thuis de tijd door met het in elkaar zetten van plastic modellen als hobby (een hobby die duidelijk concentratie en fijne motorische controle vereiste).

Secundaire winst in de vorm van grote schadeprijzen is in dit soort gevallen een duidelijke invloed op het gedrag van de patiënt. Alleen zorgvuldige correlatie van de geschiedenis van de patiënt en klinische observatie met de testresultaten zal de neuropsycholoog in staat stellen onderscheid te

maken tussen geldige psychometrische aanwijzingen voor hersenbeschadiging, en uitvoerige overdrijvingen ten dienste van secundair gewin.

E). Is er een unieke relatie van blootstelling tot symptoom? Als de symptomen zich vóór de neurotoxische blootstelling ontwikkelden, kunnen ze niet van neurotoxische etiologie zijn, hoe gelijkaardig en "leerboek" ze ook mogen lijken. De patiënt die beweert intellectueel achteruit te zijn gegaan na blootstelling aan oplosmiddelen, maar die al lang problemen had met academische prestaties (zie Matarazzo, 1990), kan de academische tekorten natuurlijk niet aan de neurotoxische insultatie toegeschreven krijgen.

F). Er zijn geen andere ziekten, medicijnen, spanningen of andere psychologische diagnoses die de symptomen even goed zouden kunnen verklaren. Neurotoxische verwondingen hebben niet dezelfde uitwendige validatiecriteria die diagnoses van kanker of hartziekten hebben; tenzij er matige tot ernstige schade is, zijn er geen abnormale cellen of verstopte bloedvaten te observeren. De veroorzaakte symptomen zijn niet uniek voor toxische blootstelling, maar kunnen voorkomen bij onder andere niet-verwante ziekte-toestanden, psychische aandoeningen, drugs- of alcoholmisbruik, of het gebruik van voorgeschreven geneesmiddelen.

G). Er is geen bewijs van malingering of van een patroon dat wijst op bewuste motivatie of opzettelijke manipulatie van de prestaties om de stoornissen te overdrijven. Patronen op de MMPI, wild inconsistente prestaties binnen of

over vergelijkbare tests, en overdreven prestaties op gedwongen-keuzetests van malingering (bv. Hiscock & Hiscock, 1989) kunnen allemaal bewijzen zijn van minder dan geloofwaardige medewerking en prestaties.

Neuropsychologen die aan het forensisch proces meewerken moeten bereid zijn hun mondelinge of schriftelijke adviezen aan een intensief onderzoek te onderwerpen. Elk opgetekend oordeel zal niet alleen regel voor regel worden doorgenomen, maar de neuropsycholoog kan de rest van zijn of haar beroepsleven herhaaldelijk over die oordelen worden ondervraagd bij toekomstige afzettingen of rechtszaken. De enige verdedigbare houding van de neuropsychologisch toxicoloog is die van de onderzoeks-clinicus die begrijpt dat meningen gerechtvaardigd moeten worden door wetenschappelijke, klinische, neuropsychologische en historische gegevens. In het volgende voorbeeld werd deze auteur door een verdedigende advocaat gevraagd de waarschijnlijkheid van vermeende neurotoxische blootstelling aan waterstofsulfide te bekritisieren in het licht van de geschiedenis en de beweerde symptomen van een eiser.

Advocaat
Chicago, Illinois

Geachte advocaat:

[441] In een bespreking van het boek, *Hydrogen Sulfide*, uitgegeven door University Park Press, 1979, zal ik de in het boek genoemde effecten vergelijken met de door de eiser in deze zaak gemelde symptomen. Ik zal me concentreren op de blootstelling van de mens, en vooral op de neuropsychologische effecten van H₂S blootstelling. De opgesomde bladzijden komen uit het boek, en de cursief gedrukte opmerkingen zijn de contrasterende klachten van de eiser.

p. 25. "Ontstekingen van de ogen en slijmvliezen worden waargenomen bij riool- en tunnelarbeiders die chronisch aan waterstofsulfide blootgesteld waren geweest".

De eiser verzuimde oogirritatie of slijmvliesirritatie te melden toen hij zijn vermeende "blootstelling" beschreef.

p. 47. "De karakteristieke olfactorische reactie op waterstofsulfide is een belangrijk aspect van de toxicologie ervan. De typische 'rotte-eieren'-geur ervan is al bij zeer lage concentraties door de reukzin waarneembaar." De geurdrempel is ongeveer .1-.2 ppm. Aanstootgevende geur is 3-5 ppm. Drempel voor ernstig oogletsel is 50-100 ppm, en olfactorische verlamming is 150-250 ppm.

De eiser meldde niet dat hij deze rotte-eierengeur rook, daarom was er geen sprake van een significante blootstelling onder de 5ppm. Men kan niet beweren dat de eiser blootgesteld werd aan voldoende H₂S om zijn reukzin te verlammen, want dat niveau zou ook "ernstig oogletsel" en mogelijk andere onmiddellijke gevolgen veroorzaken. De eiser heeft nooit oogletsel of andere on-

middellijke effecten gehad.

p. 47. "Waterstofsulfide is een irriterend gas. Zijn directe inwerking op weefsels wekt plaatselijke ontsteking op van de vochtige membranen van het oog en de luchtwegen. ... Subacute effecten hebben vaker te maken met blootstellingen van enkele uren. Oogirritatie wordt na enkele minuten merkbaar en irritatie van de ademhalingswegen zonder hoesten kan na ongeveer 30 minuten optreden."

De eiser meldt dat hij verschillende keren het dok opliep om "hallo" te zeggen tegen een andere werknemer. Hij ondervond niet onmiddellijk oogirritatie, maar meende 4 dagen later symptomen te voelen.

p. 48. "De term 'acute waterstofsulfide vergiftiging' is het vaakst gebruikt om episoden van systemische vergiftiging te beschrijven die gekenmerkt worden door een snel begin en een overheersing van tekenen en symptomen van betrokkenheid van het zenuwstelsel."

De eiser meldde geen symptomen van problemen met het zenuwstelsel in zijn gesprek met zijn werkgever een maand na zijn vermeende "blootstelling". "Daarom was er geen sprake van een acute waterstofsulfide intoxicatie zoals gedefinieerd door het Subcomité voor Waterstofsulfide. [442]

p. 48. "Bij 'subacute intoxicatie' overheersen tekenen en symptomen van irritatie van de ogen en de ademhalingswegen ... subacute effecten hebben vaker te maken met blootstellingen van enkele uren." De eiser meldde geen van die symptomen terwijl hij "rondliep op het dok". Bovendien is er geen aanwijzing dat

hij verscheidene uren op het dok bleef.

De eiser rookte ook elke dag een pakje sigaretten sinds hij een tiener was. Er is geen enkele aanwijzing dat hij ooit meer moeilijkheden had ondervonden dan van zijn pakje-per-dag gewoonte verwacht zou mogen worden, b.v. bronchitis. In feite bleek uit medische evaluatie van zijn longfunctie dat het longvolume van de eiser na zijn vermeende blootstelling zelfs verbeterd was. Er was dus geen sprake van een subacuut vergiftigingssyndroom zoals gedefinieerd door het Subcomité voor Waterstofsulfide.

Laten we de gevallen van menselijke blootstelling die in Hydrogen Sulfide worden aangehaald en waarin informatie over symptomen na de blootstelling voorkomt, nog eens bekijken. De lezer zal snel zien dat de symptomen van de eisers niet passen bij die van typische gevallen van blootstelling aan waterstofsulfide, noch tijdens de vermeende blootstelling, noch daarna.

Ahlborg (1951): Bestudeerde Zweedse schalie-olie arbeiders die blootgesteld werden aan H_2S . 58 arbeiders bewusteloos, 14 opgenomen in het ziekenhuis, maar geen sterfgevallen. Slechts 25 procent van hen ontwikkelde symptomen. De meesten (80) procent) hadden een geschiedenis van herhaalde vergiftiging en symptomen die zich onmiddellijk of kort na de acute vergiftiging ontwikkelden.

Kaipainen (1955). Boer zakt bewusteloos in elkaar door blootstelling aan waterstofsulfide en wordt twee uur later gereanimeerd. EKG suggereert een hartaanval, maar de patiënt herstelde na 1,5 maand met slechts "lichte, aanhoudende duizeligheid".

Hurwitz en Taylor (1954). Rioolwerker daalt af in mangat om "de vieste stank die ik ooit ben tegengekomen" te onderzoeken.

Raakte bewusteloos, kreeg stuiptrekkingen, kunstmatige beademing was nodig. Langzaam herstel en bewijzen van een hartaanval. Neurologische beperkingen en pijn bij inspanning.

Kemper (1966) rapporteert het geval van een raffinaderijarbeider die enkele minuten bewusteloos was geweest na blootstelling aan diethanolamine geladen met waterstofsulfide. De patiënt overleefde intermitterende ademhalingsstoornissen cardiovasculaire collaps, stuiptrekkingen en andere symptomen. Had enkele maanden lang een lichte depressie en lusteloosheid, samen met geheugenverlies voor de dag van het ongeluk.

Milby (1962) rapporteert een geval waarbij arbeiders een cilinder H₂S onder druk weggooiden door hem open te schieten; ze werden toen overspoeld door de damp. Twee van de mannen raakten bewusteloos, maar werden met zuurstof behandeld en herstelden binnen een paar dagen volledig.

Kleinfeld et al. (1964) melden een geval waarin 12 fabrieksarbeiders overmeesterd werden toen de door de fabriek geproduceerde chemische stof met rioolwater reageerde en waterstofsulfide vormde. Van de 12 ernstig bedwelmden personen stierven er 2 en al de anderen herstelden zonder nasleep. Veertig anderen werden ziek maar verloren het bewustzijn niet. Alle overlevenden herstelden zonder nasleep. [443] Dezelfde auteurs melden dat een 60-jarige man die aan waterstofsulfide was blootgesteld "ernstige ademnood kreeg maar niet het bewustzijn verloor". In het ziekenhuis ontdekte men dat hij longoedeem had. Binnen drie dagen herstelde hij volledig.

Poda (1966) besprak het geval van 42 arbeiders die bewusteloos raakten in een fabriek voor de productie van zwaar water, waar

waterstofsulfide bij het productieproces gebruikt werd. "Werknemers die voldoende gas inademden om wankelen of bewustzijnsverlies te veroorzaken, ontwikkelden vaak een syndroom dat gekenmerkt wordt door nervositeit, droge hoest, misselijkheid, hoofdpijn en slapeloosheid." Niettemin was het enige ernstige geval bij een monteur die bewusteloos gevonden werd zonder polsslag of ademhaling. Hij herstelde na 3 dagen en ondervond geen gevolgen.

De auteurs van *Hydrogen Sulfide* melden dat de meeste gevallen in de medische literatuur lijken op deze geciteerde "waarin ernstige vergiftiging met bewusteloosheid voorafging aan het optreden van sequelae." Bij de menselijke gevallen die in *Hydrogen Sulfide* worden aangehaald, waarbij er informatie was over de herstelblootstelling en de duur van de neurologische problemen, herstelden de meeste arbeiders dus volledig, zelfs wanneer ze bewusteloos raakten. In de literatuur over *waterstofsulfide* is geen enkel geval te vinden dat ook maar in de verste verte lijkt op dat van de aanklager. Elk enkel geval dat aanzienlijke langdurige H₂S cognitieve stoornissen opleverde, vertoonde ook onmiddellijke effecten bij de blootgestelde persoon. Er is geen enkel geval dat lijkt op dat van de eiser, die **1 week na** zijn vermeende blootstelling een boot kon besturen, gedetailleerde aantekeningen over zeilomstandigheden kon maken, en **1 maand na** zijn vermeende blootstelling zijn "symptomen" lucide aan de telefoon met zijn werkgever kon bespreken.

Ook nu nog wisselen de periodieke lichamelijke klachten van de eiser af met zijn zelfrapportage dat hij in staat is basketbal te spelen! Patiënten met beschadigingen aan het zenuwstelsel van het soort dat de eiser beweert, herstellen niet voldoende om een snel, ingewikkeld balspel te spelen om daarna weer symptomen te

krijgen. Bestudering van het boek Waterstofsulfide en het huidige gedrag van de eiser tonen ons dan ook dat zijn symptomen niets met waterstofsulfide te maken hebben.

Hoe moeten we de symptomen van de eiser begrijpen?

1. Uit een bespreking van de medische dossiers blijkt dat de eiser altijd geklaagd heeft over pijnen en lichamelijke problemen, lang voordat hij meent dat hij aan waterstofsulfide blootgesteld werd. Zijn lichamelijke klachten zijn dus niets nieuws.
2. De bewering van de eiser dat dreigen met geweld tegen zijn werkgever te wijten is aan organische effecten van giftige blootstelling gaat voorbij aan zijn lange premorbide geschiedenis van gewelddadig en impulsief gedrag. In het verleden schopte deze eiser een man in de testikels en schopte een andere in het gezicht nadat hij hem neergeslagen had. De eiser zelf werd bij een ander gevecht bewusteloos geslagen met een metalen pijp. Zijn dreigementen met geweld, nu gericht tegen zijn werkgever, zijn dus de manier waarop hij zich altijd gedragen heeft. [444]
3. De eiser heeft toegegeven dat hij 15-21 drankjes per week drinkt. Dat is meer dan genoeg om impulsief gedrag bij een toch al onstabiel individu te verergeren.
4. De eiser heeft duidelijk geprobeerd enkele van de testresultaten op zijn neuropsychologisch onderzoek te vervalsen in een poging er verminderd uit te zien. Een gedetailleerde blik op dat rapport toont aan dat zijn symptomen niet echt zijn of een product zijn van de psychiatrische medicatie die hij nam.

Het moet dus duidelijk zijn dat (1) de eiser geen echte toxische blootstelling had, (2) hij geen symptomen heeft die overeenko-

men met die in de literatuur, (3) dat zijn reeds bestaande persoonlijkheids- en lichamelijke klachten alle lijken op de huidige klachten, en (4) dat hij geen geloofwaardig patroon van aantasting of herstel vertoont. Daarom lijkt de symptoomontwikkeling van de eiser in alle belangrijke opzichten niet op de blootstelling aan waterstofsulfide. Neem gerust contact met me op als je nog meer vragen over deze zaak hebt.

Hoogachtend,
David E. Hartman, Ph.D.

Neuropsychologische expertise in neurotoxische blootstellingsgevallen is bijzonder waardevol als je objectief bewijs levert van gedragsveranderingen in de context van wat bekend is over neurotoxische blootstellingseffecten. Psychologen die niet gewend zijn aan controversen kunnen zich ongemakkelijk voelen bij het bekritisieren van de redenering of gegevens van een door de tegenpartij ingehuurd deskundige, maar ook dit kan nodig zijn. Nogmaals, een duidelijke, op gegevens gebaseerde uitleg is een veel effectievere overredingskracht voor rechters en jury's dan op een meer persoonlijk niveau tegen collega's te vloeken.

TOEPASSING VAN ONDERZOEKSGEGEVENS OP KLINISCHE GEVALLEN

Gegevens uit studies van individuele of groepsgewijze blootstellingsgevallen moeten zorgvuldig onderzocht worden, niet alleen op toepasbaarheid op het individuele geval, maar ook op methodologische fouten of mogelijke vooringenomenheid in de interpretatie. Studies die industriële neu-

rotoxiciteit "weerleggen" en die gefinancierd worden door de industrie of de makers van de mogelijk schadelijke stof moeten met argwaan bekeken worden. Een subtielere vorm van vooringenomenheid werd gezien in een door de industrie gefinancierde studie die neuropsychologische tekorten vond bij de getroffen bevolking, maar ze als "subklinisch" bestempelde omdat ze niet "gevalideerd" waren door psychiatische observatie.

Needleman (1993) somt verschillende statistische vertekeningen op die in loodvergiftigingsstudies gevonden werden en die meer algemeen van toepassing zijn op de beoordeling van neurotoxiciteitsstudies. Deze omvatten:

- Willekeurige verering van de p waarde van 0.05. Significatieniveaus van 0.05 of minder zijn het merkteken van "causaliteit" geworden, terwijl de eigenlijke betekenis van dit ex-niveau gewoon is dat er één kans op 20 is dat de resultaten aan toeval te wijten waren. [445] Deze "heiliging" van een bepaald ex niveau heeft misschien meer te maken met het feit dat "Fisher toestemming kreeg om slechts twee regels uit de tabel met P waarden opnieuw af te drukken" dan met een intrinsieke grenswaarde voor causaliteit bij 0.05.
- Overcontrole van "confounds". Controle van alle mogelijke "verwarrende" factoren kan in feite variantie weghalen die op de juiste manier aan de specifieke neurotoxische blootstelling toe te schrijven is. Zo kan het weglaten van variantie voor diagnoses van hyperactiviteit, ontwikkelingsachterstand, of mentale retardatie in loodstudies bij kinderen de invloed wegnemen van gegevens van proef-

personen die ernstig genoeg door lood waren aangetast om andere lood-gerelateerde diagnoses te verdienen.

- Het negeren van de mogelijkheid van multigenerationele toxische blootstellingen. Zo kunnen slechte opvoedingsvaardigheden of een lage ouder 10 het gevolg zijn van het feit dat ouders onder dezelfde neurotoxische omstandigheden leefden of werkten als hun voorouders, een mogelijkheid die onderzocht moet worden voordat opvoedings- of soortgelijke factoren uit het statistische model verwijderd worden.
- Aanvaarding van de nulhypothese uit studies met onvoldoende vermogen. Vermogensanalyses worden zelden gepubliceerd, en bevindingen die de nulhypothese hebben aanvaard kunnen kleine gegevensreeksen gebruiken, of de gegevens overanalyseren. Needleman geeft een voorbeeld van een studie met 48 proefpersonen die een meervoudige regressie analyse met 17 covariaten gebruikte - wat een power opleverde "tussen nul en .30" om de nulhypothese te verwerpen (p. 164).
- Onderschatting van de epidemiologische betekenis van een waar, maar "klein" effect. In loodstudies bij kinderen voorspelt een 10 verschil van 6 punten "een viervoudige toename van het aantal significant gestoorde kinderen" (p. 165).
- Eisen van bewijs van causaliteit - onrealistische verwachting dat alle variabelen goed gecontroleerd en verantwoord zijn. Epidemiologische studies kunnen opnieuw geanalyseerd worden met oneindig veel combinaties van variabelen en toch de beoordelaar niet dichterbij een veilige definitie van "causaliteit" brengen. Het doel van groepsstudies is gegevens te verzamelen waaruit causaliteit wordt afgeleid. Causaliteit is dus een gevolgtrekking

uit gegevens, ze wordt niet geproduceerd door gegevens-analyse.

- Evaluatie van geïsoleerde studies. Wanneer er meerdere studies beschikbaar zijn, vormt het eenvoudig "balloteren" of optellen van positieve of negatieve studies geen adequate beoordeling van de gegevens. Metaanalyse of andere kwantitatieve beoordelingstechnieken zijn beschikbaar en verdienen de voorkeur.

BIJLAGEN

BRON – pdf -ophalen:

https://www.researchgate.net/publication/10697714_Neurobehavioural_tests_and_systems_to_assess_neurotoxic_exposures_in_the_workplace_and_community

Is artikel uit 2003

NEUROBEHAVIOURALE TESTS EN SYSTEMEN TER BEOORDELING VAN NEUROTOXISCHE BLOOTSTELLINGEN IN DE WERKPLAATS EN DE GEMEENSCHAP

W Kent Anger²⁵

Het zenuwstelsel is, sinds de vroegst opgetekende geschiedenis van gevaren op de werkplek, een gevoelig doelorgaan geweest voor chemische blootstellingen. Technologische vooruitgang en rampen zoals de kwikblootstellingen in de jaren 1950 in Minimataw en de jaren 1970 in Irakw leidden halverwege 1900 tot verminderde blootstellingen op de werkplek en een daaruit voortvloeiende verschuiving van de opsporing van duidelijke verzwakkingen (bijvoorbeeld rillingen, verlammingen) die met zelfs grove klinische methoden kunnen worden opgespoord, naar de opsporing van subtiele subklinische effecten. Hänninen en collega's pakten dit probleem als eersten aan door blootstellingen aan koolstofdisulfide in de viscose rayon industrie te bestuderen. Hänninen, een klinisch psychologe aan het Finse Instituut voor Arbeidsgezondheid, gebruikte de hulpmiddelen van haar discipline, en experimentele psychologen brachten de in het

25 Oregon Health and Science University Portland, OR, Verenigde Staten

laboratorium gebruikte hulpmiddelen in. Een nieuw vakgebied, de menselijke gedragsneurotoxicologie, begon te ontstaan.

STIMULI VOOR NEUROBEHAVIOURAAL ONDERZOEK

Ongetwijfeld waren de voornaamste stimulansen in de VS voor menselijk neurogedragsonderzoek naar beroepsmatige en omgevingsblootstellingen aan chemische stoffen, het gebruik van gedragsmethoden om beroepsnormen vast te stellen in de Sovjet Unie, en Beard en Wertheim's blootstellingskameronderzoek aan koolmonoxide. De demonstratie dat de nauwkeurigheid van schattingen van de duur van een stimulus door universiteitsstudenten verminderde door blootstelling aan zeer lage concentraties koolmonoxide overtuigde de federale instanties in de VS ervan dat gedrag de klok sloeg voor schade aan het zenuwstelsel. Federale programma's die menselijk neuro-gedragsonderzoek omvatten begonnen in de jaren 1970 bij het National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) en het Environmental Protection Agency (EPA) lang nadat soortgelijke programma's in Europa waren ontwikkeld.

Gedragsmetingen zijn al een eeuw lang ingeburgerd als betrouwbare en geldige indicatoren van de werking van het zenuwstelsel in experimenteel onderzoek, prestatie-evaluatie, en klinische beoordeling. Maar vóór de ontwikkeling van de gedragsneurotoxicologie waren gedragsmetingen niet gebruikt om aan chemicaliën blootgestelde bevolkingsgroepen te vergelijken met niet blootgestelde controles om aanwij-

zingen te vinden dat die chemicaliën het zenuwstelsel hadden beschadigd. Het is nu al meer dan een decennium duidelijk dat gedragsmetingen wel degelijk op betrouwbare wijze stoornissen vaststellen bij aan neurotoxische chemicaliën blootgestelde bevolkingsgroepen, en dat hebben ze ook gedaan in veel verschillende landen die aan marker neurotoxische chemicaliën blootgesteld waren. Verder moet opgemerkt worden dat, hoewel er consistente patronen van effect gezien worden voor verschillende chemicaliën, en deze bevindingen een rol gespeeld hebben bij de risicobeoordeling die tot lagere normen leidde, er onvoldoende specificiteit is om deze tests te gebruiken om neurotoxische stoornissen bij individuen vast te stellen.

In dit artikel ligt de nadruk op de gedragsmethoden die gebruikt worden om schadelijke effecten op het zenuwstelsel op te sporen van beroepsmatige en omgevingsblootstellingen aan chemische stoffen, meestal voor bevolkingsonderzoek op de werkplek of in de gemeenschap. Hoewel gedragsmethoden door laboratoriumonderzoek onze kennis van kortdurende blootstellingen aanzienlijk hebben verruimd, zijn opzettelijke (laboratorium) blootstellingen in feite van het onderzoekstoneel verdwenen. Hoewel dit in de gepubliceerde literatuur niet aan de orde komt, is de kans op ongelukken waarschijnlijk een belangrijke reden.

DOOR DE WGO AANBEVOLEN NEUROBEHAVIO- RALE KERNTTEST BATTERIJ (NCTB)

Toen ze in de jaren '70 en '80 de toename van proeven op

menselijke neurotoxiciteit erkenden, riepen Barry Johnson van het NIOSH en Charles Xintaras (ook van het NIOSH maar toen aangesteld bij de Wereldgezondheidsorganisatie) een internationale bijeenkomst bijeen. Ze nodigden onderzoekswetenschappers uit die neurotoxische blootstellingen op de werkplek bestudeerden met, in de eerste plaats, gedragsmetingen. Een groep van deskundigen kreeg de opdracht een reeks tests aan te bevelen voor het opsporen van neurotoxische effecten bij de mens. Vanwege het brede scala van functies die mogelijk aangetast kunnen worden door het grote aantal neurotoxische chemische stoffen, waarvan er maar heel weinig bestudeerd waren (of nog bestudeerd zijn), besloot de groep tot een "screening" batterij – een serie testen – met als doel een zo breed mogelijk scala van functies te bemonsteren om een eventuele nadelige verandering op te sporen, maar wel één die in een uur af te werken was. De WHO-groep koos zeven van de meest gebruikte tests in het onderzoek naar menselijke gedragsneurotoxicologie, die gevoelig werden geacht voor neurotoxische markerstoffen lood, kwik, en koolstofdissulfide. Deze reeks tests werd de door de WHO aanbevolen "neurobehavioral core test batterij" (NCTB) genoemd:

- digit symbol,
- digit span,
- Benton visual retention,
- pursuit aiming II,
- simple reaction time (SRT),
- Santa Ana pegboard, en
- profile of mood states (POMS).

De aanbeveling van de NCTB had effect, maar de mate van dat effect is moeilijk te peilen. Hoewel de afzonderlijke NCTB tests veelvuldig gebruikt zijn om neurotoxiciteit op te sporen, is de meest nauwkeurige conclusie dat ze veelvuldig gebruikt bleven worden, af en toe als een complete batterij. De richtlijnen van de WHO blijven de testkeuze beïnvloeden en nieuwe bevindingen opleveren (bijvoorbeeld Farahat *et al.* De neuropsychologische en meer in het algemeen neurobehaviorale tests op dit gebied werden aanvankelijk individueel afgenomen door technisch geschoold personeel of door neuropsychologen, zoals in Bowler's CNS/B. Individuele neuropsychologische onderzoeken kunnen zeer doeltreffend zijn om neurotoxische effecten te onderscheiden, maar ze zijn duur en tijdrovend. Efficiëntie dicteerde dat het veld overging op automatisering. De grootste invloed op dit gebied in de loop van de jaren '80 en '90 was dus niet zozeer de NCTB aanbevelingen, maar de ontwikkeling van computergesteunde tests en in het bijzonder het "neurobehavioral evaluation system" (NES) en het parallelle maar minder gebruikte "Swedish performance evaluation system" (SPES).

NEUROBEHAVIORAAL EVALUATIE SYSTEEM (NES)

Letz en Baker ontwikkelden het NES in het midden van de jaren 1980, gelijktijdig met de NCTB. Het NES is een computergestuurd testsysteem dat de cognitieve tests van de NCTB en een aantal andere in de klinische neuropsychologie gebruikte tests integreert. Uit het brede menu van be-

schikbare tests wordt voor een bepaald onderzoek een deelverzameling gekozen. Letz's latere aanpassing van de batterij (de NES2) werd het dominante testsysteem in de jaren '90, waarmee de nadelige effecten van blootstellingen aan de werkplek in dat decennium grotendeels gedocumenteerd werden.

NEUROGEDRAGSTESTBATTERIJ VOOR VOLWASSENEN (AENTB)

Na de NCTB werd een tweede consensus screening batterij ontwikkeld, voor omgevingsblootstellingen. Toen Barry Johnson van NIOSH naar het Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) overstapte, volgde hij dezelfde aanpak als 10 jaar eerder bij de WHO, door een groep deskundigen bijeen te roepen om neurogedragstesten aan te bevelen om schadelijke effecten van milieublootstellingen op te sporen. Als reden werd aangenomen dat de chemische stoffen die in het milieu worden aangetroffen veel lagere blootstellingen veroorzaken dan die op de werkplek, zodat gevoeliger tests nodig zouden zijn om subtielere stoornissen op te sporen. Die deskundigengroep volgde dezelfde aanpak en stelde in wezen dezelfde criteria op als de groep die de NCTB had voorgesteld (er was inderdaad enige overlapping in de samenstelling van deze twee groepen). Er werd een bredere reeks functies vastgesteld dan in de NCTB, vanwege de bredere reeks functies waarvan in het midden van de jaren 1990 bekend was dat ze door neurotoxische chemische stoffen worden beïnvloed (zo was Woe- de 1990 een primaire bron voor deze groep), en vanwege de

behoefte aan een grotere gevoeligheid voor de lagere blootstellingen die in het milieu worden aangetroffen. De batterij kreeg de naam "*adult environmental neurobehavioral test battery*" (AENTB).

Tegen 1994 waren er dus twee consensusbatterijen, respectievelijk voor onderzoek op de werkplek en voor milieuonderzoek, beide gestimuleerd door Johnson. Ongeveer in dezelfde tijd beveelden Iregren en Letz een "*minimum common core computerized battery*" (MCCCB) aan, bestaande uit de symbool cijfer-, tik-, en SRT tests, hoewel deze gedegen aanbeveling niet vaak geciteerd wordt. Samenvattend kan gesteld worden dat de groei van neurobehaviorale tests bij mensen om schadelijke effecten van neurotoxische blootstellingen vast te stellen geleid werd door de aanbevelingen van de NCTB, die bevestigd en uitgebreid werden door de AENTB, en in de jaren 1990 gevoed en gekanaliseerd werden door de NES2 testmotor.

NEUROBEHAVIORALE TESTS GEBRUIKT BIJ NEUROTOXICITEITSBEOORDELINGEN

Uitgebreid transversaal onderzoek heeft aangetoond dat veel neurobehaviorale tests effecten van neurotoxische stoffen opsporen. Hieronder volgen enkele voorbeelden van tests die vaak groepsverschillen aan het licht hebben gebracht.

Symboolgetal - De symboolgetal test van psychomotorische prestaties en zijn computer-gebaseerde alternatief, de symboolgetal test van complex scannen en visueel volgen, vor-

men de meest gebruikte en gevoeligste tests in het gedragsonderzoek naar neurotoxiciteit bij de mens. Deze tests presenteren negen symbolen, elk gekoppeld aan een getal tussen 1 en 9 in een matrix of 2×9 tabel. Onder de matrix staat een soortgelijke matrix maar met alleen het cijfer (cijfersymbool) of symbool (cijfersymbool), en de deelnemer moet zo snel mogelijk het ontbrekende lid van elk paar optellen. Bij het cijfersymbool is de motorische prestatie uitdagender, omdat mensen meer oefening hebben in het schrijven van cijfers dan van symbolen. Hoewel de motorische component van het cijfersymbool dit een heel andere test lijkt te maken dan wanneer de persoon getallen schrijft of tikt, correleren de twee tests goed.

Cijferspanwijdte - De cijferspanwijdte is een eenvoudige aandachtstest waarbij een reeks getallen tussen 1 en 9 wordt voorgelezen of getoond aan een deelnemer die, nadat de reeks voltooid is, de reeks in volgorde mondeling of door de getallen te typen moet herhalen. De test wordt dan herhaald met nieuwe getallen, maar de deelnemers moeten ze achterstevoren herhalen (dat wil zeggen, in omgekeerde volgorde als waarin ze gelezen werden).

Continue prestatietest - De continue prestatietest (CPT) meet volgehouden aandacht. Symbolen worden in een onvoorspelbare volgorde gepresenteerd, en de deelnemer moet snel een toets indrukken bij het verschijnen van een vooraf gekozen symbool of wanneer twee symbolen na elkaar verschijnen.

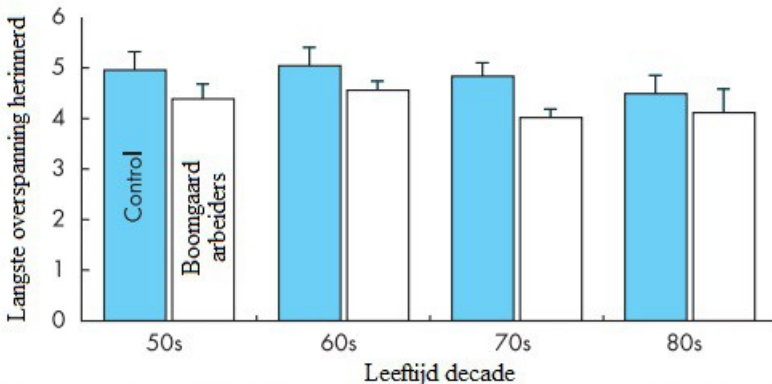
Eenvoudige reactietijd - De SRT test van reactiesnelheid presenteert een visuele of auditieve stimulus waarop de deelnemer zo snel mogelijk moet reageren op een knop die detectie aangeeft, wat een "reactietijd" oplevert.

Tikken - De deelnemer krijgt de opdracht in een vaste tijdspanne, bijvoorbeeld 30 seconden, zo vaak mogelijk op een knop te drukken, bij deze test van motorische snelheid en coördinatie. Dit kan gebeuren met de dominante en daarna de niet-dominante hand, en afwisselend met één of beide handen op twee knoppen.

Terwijl motorische en cognitieve tests het onderzoek tot in de jaren 1980 domineerden, kwamen zintuiglijke tests op die trillingen, kleurenzicht en evenwicht meten en die, voorlopig, het testarsenaal van de menselijke gedragsneurotoxicologie completeren. Hudnell en collega's bevelen aan de contrastgevoeligheid te gebruiken om andere testresultaten voor het gezichtsvermogen bij te stellen, maar deze oproep heeft nog geen brede steun gekregen.

De hierboven beschreven afzonderlijke tests mogen screening tests genoemd worden, omdat elke test eerder de gecoördineerde werking van vele neurobehaviorale functies weergeeft dan specifieke functies die het gedragsmechanisme of het aangetaste hersensysteem zouden kunnen onthullen. En ze zijn maar een kleine selectie uit de honderden tests die op dit gebied gebruikt zijn. Omdat de hersenen zoveel functies vervullen en er zo weinig neurotoxische stoffen bij mensen bestudeerd zijn, moet het doel van elke be-

oordeling zijn om tests op te nemen die een zeer breed scala van mogelijke effecten opsporen, om te voorkomen dat voor een chemische stof de kritische functie of het kritische hersengebied wordt weggelaten.



Figuur 1 Cijferbereik achterwaarts (deelnemer herhaalt een meercijferig getal van laatste cijfer naar eerste) bij boomgaardarbeiders en niet-blootgestelde controles. Foutbalkjes zijn standaardfouten.

Hoewel dit niet tot uiting komt in de hierboven opgesomde maatregelen, is het van grote waarde testvarianten te gebruiken die ook bij **dieronderzoek** gebruikt worden. Dit verschaft toegang tot aanvullend experimenteel onderzoek en uiteindelijk tot mechanismen. Paule en collega's ontwikkelden de operante testbatterij van het National Center for Toxicological Research (NCTR) en gebruiken die zowel bij niet-menselijke primaten als bij mensen, Davidson en collega's gebruiken de CANTAB batterij die zowel bij niet-menselijke primaten als bij mensen gebruikt wordt, en Anger, Rohlman en collega's hebben tests die in de dierlijke litera-

tuur gebruikt worden samen met traditionele neuropsychologische tests geïmplementeerd in hun "behavioral assessment and research system" (**BARS**). **Figuur 1** geeft de gegevens weer van de door de NCTB aanbevolen digit span test, gepresenteerd in het BARS computer-gebaseerde testsysteem. De resultaten worden per leeftijdsdecennium gepresenteerd van boomgaardarbeiders die een leven lang aan pesticiden blootgesteld waren, en vergeleken met niet-blootgestelde controles.

KINDEREN TESTEN

Ook kinderen worden blootgesteld aan neurotoxische stoffen, en algemeen wordt aangenomen dat zij het gevoeligste eindpunt vormen voor sommige chemische blootstellingen. Parenthetisch werd ditzelfde punt gemaakt over gedragstests van de werking van het zenuwstelsel in de jaren 1970. Kinderen vormen natuurlijk een veel uitdagender probleem uit het oogpunt van de keuze van tests, vanwege de vele ontwikkelingsstadia die ze doormaken. De eerste blootstelling die bij kinderen uitvoerig bestudeerd werd was lood. Needleman en Bellinger brachten het screenen op een nog macroachtiger niveau dan degenen die volwassenen testten.

Ze gebruikten het eerbiedwaardige intelligentiequotiënt (IQ) dat de resultaten van vele verschillende tests en de functies die met die tests gemeten worden, tot één maat sommeert. Nog verder combineerden ze, om hun gevoeligheid te maximaliseren, de resultaten van veel verschillende studies en definieerden daarbij de meta-analytische aanpak, in dit ge-

val om het laagste niveau te vinden waarop lood invloed had op kinderen. Ze wijzen erop dat de kostprijs van zulke globale indices een verlies aan specificiteit is. Er zijn gerichte batterijen ontwikkeld om de blootstelling van kinderen aan afzonderlijke chemische stoffen te bestuderen, met name methyalkwik op de Seychellen en de Faeröer Eilanden, en polychloorbifenylen in de Grote Meren en North Carolina.



Figuur 2 Foto van kind dat bezig is met een gedragsbeoordelings- en onderzoekssysteem (BARS) test.

Tegelijk met de ontwikkeling van de AENTB door ATSDR riep dat bureau een groep deskundigen bijeen om een parallelle serie tests voor kinderen voor te stellen. De groep beval eerder een strategie aan dan een specifieke reeks. ATSDR paste de strategie toe na proeftesten met een reeks kinderen,

en gaf het systeem de naam "*pediatric environmental neuro-behavioral test battery*" (PENTB). De PENTB is sterk gericht op waarnemers- of verzorgersbeoordelingsschalen voor jongere kinderen, terwijl prestatietests worden gebruikt voor kinderen van 4 jaar en ouder. Dit testsysteem is nog niet in gepubliceerd onderzoek gebruikt, hoewel ATSDR het momenteel gebruikt om kinderen te bestuderen die aan een organofosfaat bestrijdingsmiddel zijn blootgesteld (Kaye W, persoonlijke mededeling, 5 november 2001).

Generieke testbatterijen voor kinderen die gebruik maken van computer-gebaseerde testen zijn ontwikkeld en bij verschillende bevolkingsgroepen geëvalueerd. Een vroeg voorbeeld maakte gebruik van de NES2, waarbij tests van volwassenen werden gebruikt met aanzienlijke steun van examinatoren. Rohlman en collega's voerden een serie ministudies uit met enkele door de PENTB aanbevolen tests en computer-gebaseerde tests uit het "behavioral assessment and research system" (BARS) met verschillende parameters bij verschillende culturele groepen (Engelssprekende VS meerderheid, Latino en Braziliaanse kinderen). Kinderen verdienden muntjes die na correcte prestaties voor speelgoed werden ingewisseld, om hun belangstelling vast te houden (**fig. 2** toont een kind dat aan een BARS test werkt), en een antwoordapparaat met negen grote knoppen om het reageren te vereenvoudigen (zie **tabel 1** voor aanvullende informatie over BARS). Deze groep heeft een batterij tests ontwikkeld die in alle culturen gebruikt kan worden in de leeftijd van 4 jaar en ouder.

Dit is een ontluikende specialisatie binnen de gedragsneurotoxicologie, die nog maar aan de oppervlakte is gekomen van de veelheid van kwesties van leeftijd, cultuur, geslacht, en, dwars door alle kwesties heen, ontwikkeling.

NEUROGEDRAGSTESTEN EN EEN TESTSYSTEEM KIEZEN

Bij de keuze van neurobehaviorale tests om de mogelijke neurotoxiciteit bij een blootgestelde populatie te beoordelen, moet in de eerste plaats gekeken worden naar de chemische stof(fen) waaraan de doelgroep blootgesteld is. De collegiaal getoetste literatuur over de chemische stof en eventuele symptomen die door de blootgestelde bevolking worden gerapporteerd moeten de eerste keuze van tests sturen. Bovendien moeten de door Iregren en Letz aanbevolen symboolcijfer-, SRT- en tiktests tot de kernverzameling tests worden gerekend.

Dit artikel is gericht op testen in het veld, op basis van de (vaak onuitgesproken) veronderstelling dat het minder duur is de tests naar de getroffen bevolking op de werkplek of in de gemeenschap te brengen, dan om de bevolking naar een klinisch testcentrum te brengen.

Een van de doelstellingen van de WHO-NIOSH bijeenkomst in 1983 was tests te selecteren die door technisch opgeleide personen konden worden toegediend.

Methoden die in de menselijke gedragsneurotoxicologie gebruikt worden

- Herhaalde of langdurige blootstelling aan chemische stoffen is het voornaamste probleem dat tegenwoordig bestudeerd wordt, en vereist methoden die onderscheid kunnen maken tussen blootgestelde en niet-blootgestelde groepen
- Neurogedragsmethoden zijn betrouwbare en geldige indicatoren van hersenfunctie en -stoornis, en ze kunnen onderscheid maken tussen groepsverschillen veroorzaakt door chemische blootstelling
- De neurobehaviorale kerntestbatterij (NCTB) geeft een consensus-aanbeveling voor tests die gebruikt kunnen worden bij het "screenen" op gebreken
- Primaire tests zijn onder meer digit symbol/symbol digit, digit span, simple reaction time, tapping, en continuous performance test. Er worden veel meer tests gebruikt om de verschillende functies van het zenuwstelsel te meten die door chemische blootstelling kunnen worden aangetast.
- Het testen van kinderen vereist een speciale set tests, maar de enige consensusbatterij voor kinderen blijft ongetest, wat wijst op een bijzonder vruchtbaar gebied van nodig onderzoek

In 1994 en bij de ontwikkeling van de AENTB was deze aanbeveling opgewaardeerd tot de aanbeveling om waar mogelijk computers te gebruiken voor de testafname, vooral om de consistentie te verbeteren en variabiliteit en vertekening van de examinerator te minimaliseren.

Rohlman en collega's hebben zich erop toegelegd de instructies in het BARS systeem zo intuïtief mogelijk te maken om de noodzaak voor de technisch geschoolde examinatoren om de instructies aan de testnemers uit te leggen verder te verminderen, net als Letz en collega's bij de NES3.

Testsystemen voor volwassenen zijn samengevat in **tabel 1**, inclusief voordelen en beperkingen. De batterijen die door consensus worden aanbevolen, de NCTB en de AENTB, staan bovenaan. De volgende twee batterijen zijn de meest gebruikte van de laatste jaren, BARS en NES2, gevolgd door de verwante NES3 die recent in gebruik is genomen. Batterijen die zijn aanbevolen voor neurotoxiciteitsonderzoek bij volwassenen, maar tot nu toe met beperkte resultaten, staan als laatste vermeld. Computertests kunnen, wanneer ze betaalbaar zijn, superieur zijn als ze de inconsistenties wegnemen die inherent zijn aan individuele toediening zonder afbreuk te doen aan de duidelijkheid van de instructies, en als ze de tests presenteren met grafische afbeeldingen die gelijkwaardig zijn aan "papier" versies. De op de computer gebaseerde batterijen bieden een volledig verpakte optie, in gevallen waarin de relevante tests beschikbaar zijn.

AANVULLENDE TESTS

Een van de vaakst geuite zorgen van de industrie over neurogedragstests is dat werknemers opzettelijk slecht zullen presteren op tests om de werkomstandigheden in hun voordeel te veranderen en dat daardoor hun productiviteit zal dalen. Hoewel de bezorgdheid redelijk is, wijst de ervaring uit

dat de meeste mensen werken op een manier die omschreven kan worden als "je best doen", een instructie die in elk onderzoek geparafraseerd moet worden. Anger en collega's werden met dit probleem geconfronteerd toen ze een testreeks ontwikkelden om neuro-gedragsmatige effecten van mogelijke maar onbekende blootstellingen aan Amerikaans militair personeel tijdens de Perzische Golfoorlog vast te stellen. Ze putten uit de degelijke literatuur over opzettelijke pogingen om slecht te presteren op neurogedragstests, die malingering of meer algemeen "motivatie" genoemd wordt. Anger en collega's wijzigden Binder' test van motivatie in de "Oregon dual task procedure" (ODTP). Deze test instrueert de deelnemer dat de test geleidelijk moeilijker zal worden door een toenemende vertraging. Terwijl de toenemende vertraging geen significante toename in moeilijkheid oplevert, vertonen mensen met opties voor secundaire winst bij slechte prestaties een zeer significante toename in fouten. Er was geen bewijs van slechte motivatie of malingering bij de geteste veteranen, hoewel er wel neuro-gedragsstoornissen aan het licht kwamen bij een subset van de getesten.

Vragenlijstmetingen van symptomen, zo mogelijk gestandaardiseerd, moeten in het meeste neurotoxiciteitsonderzoek worden opgenomen. Hoewel luisteren naar de doelgroep natuurlijk belangrijk is, vergroten gestandaardiseerde vragenlijsten de kans dat een scala van symptomen waarvan bekend is dat ze met neurotoxische blootstellingen in verband kunnen worden gebracht, erin verwerkt wordt. Er zijn gespecialiseerde tests voor zowel depressie (bijvoorbeeld de

Beck depressie-inventarisatie (BDI)) als angst (bijvoorbeeld de Beck angst-inventarisatie (BAI)) die gebruikt zijn om symptomen aan het licht te brengen en die gebruikt kunnen worden om concurrerende verklaringen van slechte prestaties uit te sluiten. Anger en collega's hebben de veelgebruikte test van psychische en lichamelijke gezondheidssymptomen, die gratis verkrijgbaar is, gebruikt in studies van zowel Perzische Golf veteranen als oplosmiddel blootgestelden, om degenen met ernstige psychische nood uit te sluiten van gegevensanalyses en tegelijk een gestandaardiseerde maat van symptomen te geven. In sommige gevallen kan psychologische nood natuurlijk het gevolg zijn van het blootstellingsincident, en niet van de chemische stof zelf.

STAPPEN VOOR HET UITVOEREN VAN EEN VELDONDERZOEK

Vaak worden neurotoxiciteitsonderzoeken uitgevoerd door personeel met een grondige kennis van de blootstelling maar een beperkte kennis van neuro-gedragstesten. Hoewel het goed mogelijk is dat diverse gezondheidswerkers een neurotoxiciteitsbeoordeling uitvoeren, is uitgebreid overleg tijdens de planning met een van de in **tabel 1** genoemde ontwikkelaars van testsystemen (of andere hier genoemde gevestigde onderzoekers) van essentieel belang voor het uitvoeren van een bekwame, interpreteerbare studie. Dit is vooral te wijten aan beperkingen in de tests en de testsystemen die misschien niet onmiddellijk opvallen. Met name mensen uit verschillende onderwijs- en culturele groepen kunnen aanpassingen van de testbatterij nodig hebben om

levensvatbare gegevens te verkrijgen. Zo kunnen mensen zonder of met weinig opleiding geen potloden gebruiken omdat ze niet de coördinatie hebben die ze in de praktijk met schrijfwaren hebben geleerd.

Als een reeks tests gekozen is, moeten ze op precies de geplande manier worden toegediend aan een steekproef die uit de doelpopulatie voor het onderzoek getrokken is. Dit is vooral belangrijk wanneer de steekproef getrokken moet worden uit een culturele groep die verschilt van die waarmee de tests ontwikkeld en gevalideerd werden. Dit levert een nauwkeurige schatting op van de tijdsduur en het bereik van de tests per proefpersoon en van het gemiddelde en de variantie van de doelpopulatie voor statistische power berekeningen. Vermogensberekeningen moeten gebaseerd zijn op een schatting van het kwantitatieve verschil dat realistisch of klinisch relevant is en dat de onderzoeker later als "een tekort" zal willen omschrijven. Bij deze berekening moet ook rekening gehouden worden met het aantal testmaten dat vergeleken zal worden (blootgesteld versus controles) om het probleem van meervoudige vergelijkingen statistisch het hoofd te bieden. Als het aantal tests zo groot is dat de mogelijkheid om realistische effecten of prestatieachterstanden op te sporen in gevaar komt, moeten "primaire maatregelen" worden aangewezen, waarbij de overige maatregelen als hypothesevormend worden gelaten. [\[vervolg tekst\]](#)

Tabel 1 Testsystemen voor onderzoek naar gedragsneurotoxiciteit bij de mens

[535]

Batterij	Voordelen	Beperkingen
Neurobehavioral core test battery (NCTB) Categorie: consensusaanbeveling Ontwikkelaar: Door de WHO aangewezen comité ⁸ Beschikbaarheid: verantwoordelijkheid van de onderzoeker Instructies, bronnen van de tests, en gebruiksaanwijzing zijn verkrijgbaar bij de auteur	Minst dure keuze voor het testen van een kleine groep deelnemers of wanneer apparatuur duurder is dan op te leiden arbeidskrachten (examinatoren). Is een populaire keuze geweest in ontwikkelingslanden Geldigheid: Gebaseerd op onafhankelijke studies door verschillende onderzoekers die de door de NCTB aanbevolen tests gebruikten, hoewel niet noodzakelijk de NCTB tests als een eenheid of batterij gebruikten Sleutelreferenties Niet geschikt voor mensen met een beperkte opleiding	Geen in de handel verkrijgbaar testsysteem. De digit symbol, digit span, pursuit aiming II (die moeilijk betrouwbaar te scoren is), profile of mood states (die gedateerde emotionele termen gebruikt), en Benton tests moeten bij vier verschillende bronnen gekocht worden. De Santa Ana moet vervaardigd worden
Adult environmental neurobehavioral test battery (AENTB) Categorie: consensusaanbeveling Ontwikkelaar: ATSDR; Atlanta, Georgia, VS Beschikbaarheid: verantwoordelijkheid van de onderzoeker	De AENTB omvat meer tests dan de NCTB en beoordeelt dus meer functies van het zenuwstelsel Geldigheid: gebaseerd op onafhankelijke studies door verschillende onderzoekers die de door de AENTB aanbevolen tests gebruiken, hoewel niet noodzakelijk de AENTB tests als eenheid of batterij gebruiken Sleutelreferentie: gebruikershandleiding verkrijgbaar bij ATSDR	Geen in de handel verkrijgbaar systeem, hoewel het uit commerciële bronnen kan worden samengesteld Beperkt gebruik, en er zijn geen collegiaal getoetste publicaties bij blootgestelde bevolkingsgroepen

	Niet geschikt voor mensen met een beperkte opleiding	
Behavioral assessment and research system (BARS) Categorie: computergestuurd testsysteem Ontwikkelaars: Kent Anger (auteur van dit artikel), Diane Rohlman, Dan Storzbach, Oregon Health & Science University; Portland, Oregon, VS Beschikbaarheid: Samenwerken met ontwikkelaars; 9-BUTTON kan van ontwikkelaars gekocht worden	Grote afbeeldingen, eenvoudige instructies die tijdens het oefenen in de test geïntegreerd zijn, en een 9-BUTTON antwoordapparaat (fig. 2) dat een beter alternatief is voor een toetsenbord. BARS is dus een voorkeurskeuze voor marginale bevolkingsgroepen zoals die met een beperkte opleiding Beschikbaar met Engelse, Spaanse, Portugese, Koreaanse, Oekraïense en Arabische instructies Geldigheid: gebaseerd op uitvoering van geldige tests en onderscheid van Parkinsonpatiënten van controles. Gevoeligheid voor cross-sectionele vergelijkingen vastgesteld door het opsporen van effecten van neurotoxische stoffen en verschillen in beroepspopulaties Sleutelreferenties	Alleen beschikbaar voor beperkte computerbesturingssystemen 9-BUTTON is vereist, waardoor medewerkers aan ontwikkelaars gebonden zijn
Neurobehavioral evaluation system 2 (NES2) Categorie: computergestuurd testsysteem Ontwikkelaar: Richard Letz Emory University Atlanta, Georgia, USA Beschikbaarheid: kopen bij de ontwikkelaar	Is veel uitgebreider gebruikt dan enige andere batterij door vakmensen op dit gebied (zie "NES" hierboven) Geldigheid: gebaseerd op uitvoering van geldige tests en onderscheid tussen neurologische patiënten. Gevoeligheid voor dwarsdoorsnede	Niet geschikt voor mensen met een beperkte opleiding Kleine grafische voorstellingen en lange ingewikkelde instructies Vereisen een speciale joystick Het antwoordapparaat met twee toetsen kan duurzaamheid en langdurige betrouwbaarheid ontbe-

	vergelijkingen vastgesteld door het opsporen van effecten van neurotoxische stoffen Een grote databank is beschikbaar voor vergelijking op drie tests NES-C is een Chinese taalbewerking van de NES Belangrijke referenties	ren
Neurobehavioraal evaluatiesysteem 3 (NES3) Categorie: computergestuurd testsysteem Ontwikkelaar: Richard Letz Emory University; Atlanta, Georgia, VS Beschikbaarheid: samenwerken met ontwikkelaar	Implementeert een uitgebreide reeks neuropsychologische tests om de batterij te richten op het opsporen van klinische gevallen naast neurotoxiciteit Geldigheid: gebaseerd op NES2 voor sommige tests en andere gevalideerde neuropsychologische tests, correlaties tussen testprestaties en gevallen met oplosbare encefalopathie, en vermogen om cognitieve stoornissen op te sporen Belangrijke referenties	Tests hebben vaste parameters (bv. soort stimulus, aantal proeven) die door de ontwikkelaar veranderd moeten worden NES3 vereist een stylus om te antwoorden en is dus misschien niet geschikt voor sommige mensen met een beperkte opleiding (bv. diegenen die niet oefenen in schrijven of stylusvormige instrumenten in de hand houden)
Zweeds prestatie-evaluatiesysteem (SPES) Categorie: computergestuurd testsysteem Ontwikkelaars: Anders Iregren, Francesco Gamberale, Anders Kjellberg, Nationaal Instituut voor Beroepsgezondheid (NIOH), Solna, Zweden Verkrijgbaarheid: aankoop bij NIOH	Waardevolle optie voor Zweedstaligen; instructies zijn ook in het Engels Geldigheid: gebaseerd op uitvoering van geldige tests. Gevoeligheid voor cross-sectionele vergelijkingen vastgesteld door het opsporen van effecten van neurotoxische stoffen Sleutelreferenties	Misschien niet geschikt voor mensen met een beperkte opleiding Vereist een speciale joystick
Testbatterij voor prestatie- en informatieverwerkingssystemen (PIPS) Categorie: computergestuurd	Testselectie op basis van theorie om een categorisering van tekorten te geven Geldigheid: de tests wer-	Beperkt onderzoek met blootgestelde populaties Belangrijke referenties

testsysteem Ontwikkelaar: Ann Williamson, Universiteit van New South Wales, Australië ⁶¹ Beschikbaarheid: samenwerken met ontwikkelaar	den geselecteerd om de functies van het zenuwstelsel weer te geven op basis van de informatieverwerkingstheorie, dus de PIPS moet beoordeeld worden op basis van de levensvatbaarheid van die theorie Gevoelig voor effecten van blootstelling aan kwik en stress	
Geautomatiseerde cognitieve test (ACT) Categorie: computergestuurd testsysteem Ontwikkelaar: Brian Stollery, Universiteit van Bristol, Bristol, VK Beschikbaarheid: samenwerken met ontwikkelaar	Biedt een zeer breed scala aan cognitieve tests Geldigheid: gebaseerd op vastgesteld verband tussen geldige tests van de werking van het zenuwstelsel, en studies van aan lood en oplosmiddelen blootgestelde werknemers Sleutelreferenties	Zeer beperkt onderzoek met blootgestelde bevolkingsgroepen
CATSYS Categorie: computergestuurd testsysteem Ontwikkelaar: Danish Product Development, Snekkerssten, Denemarken Verkrijgbaarheid: aankoop bij Danish Product Development	Beoordeelt motorische functies (b.v. tremor, tikken, reactietijd) waarbij enige zintuiglijke functie betrokken is Geldigheid: uitgebreide gegevens over 150 normale controles, met bewijs van gevoeligheid voor effecten van kwik Sleutelreferenties	Beoordeling beperkt zich hoofdzakelijk tot motorische functies Zeer beperkt onderzoek met blootgestelde populaties.

[vervolg tekst] Als alternatief kunnen de maatregelen voor analyses tot een enkele metriek worden gecombineerd, hoewel dit alleen moet gebeuren in samenhang met analyses van de afzonderlijke maatregelen. Naarmate over een specifieke chemische stof voldoende gegevens worden verzameld, samen met voldoende blootstellingsgegevens, kunnen technie-

ken als regressieanalyse of principale componenten analyse bruikbare uitkomstmaten extraheren uit meerdere tests of enkele tests met meerdere maten. Tenslotte moet de vergelijkingsgroep zorgvuldig gekozen worden om dezelfde te zijn als de blootgestelde groep(en), vooral in leeftijd, geslacht, etniciteit en culturele achtergrond, en het zijn deze factoren die minstens in de analyse moeten worden meegenomen.

VERLEDEN EN TOEKOMST

Programma's voor onderzoek naar menselijke gedragsneurotoxiciteit begonnen met de ontwikkeling van methoden en werden al gauw in het laboratorium en het veld uitgevoerd.

Extramuraal onderzoek aan universiteiten werd toegespitst op lood bij kinderen en zware metalen en oplosmiddelen bij arbeiders. In de jaren '90 richtten de grote Europese onderzoeksprogramma's zich echter op andere problemen dan neurotoxiciteit, hoewel de aandacht voor onderzoek naar oplosmiddelen bleef bestaan doordat steeds meer mensen met oplosmiddelenencefalopathie werden gediagnosticeerd. In de VS liet de National Occupational Research Agenda (NORA) van NIOSH neurotoxiciteit als prioriteit vallen, en de US EPA kromp het menselijk onderzoek in. Extramurale (d.w.z. universitaire) financiering is de laatste jaren – begin 21^e eeuw – toegenomen, hoewel veel ervan door financieringsinstanties vooraf gericht is op het opzetten van grote studies, zoals onderzoek naar Golfoorlog veteranen, lood en kwik, waardoor door onderzoekers geïnitieerde ideeën beperkt worden tot het onderwerp dat aan de orde is.

Planning van menselijk neuro-gedragsonderzoek om blootstellingseffecten op te sporen

- De keuze van de test wordt in de eerste plaats bepaald door de chemische stof(fen) waaraan de doelpopulatie is blootgesteld.
- Computergestuurde testsystemen verdienen de voorkeur omwille van standaardisatie en om vertekening te voorkomen
- Aanvullende tests omvatten van motivatie, gestandaardiseerde metingen van fysieke en psychologische symptomen en intellectueel of educatief niveau
- Dien tests toe aan een steekproef uit de doelpopulatie om problemen op te sporen en een nauwkeurige schatting van de statistische power te ontwikkelen, rekening houdend met meervoudige vergelijkingen
- Kies een vergelijkingspopulatie die zoveel mogelijk lijkt op de blootgestelde deelnemers
- Verzamel ten minste informatie over geslacht, leeftijd, opleiding (jaren), en culturele of etnische groep voor de analyse van de gegevens.

Andere prioriteiten zijn vastgesteld door bewijzen van ernstige geheugenstoornissen bij enkelen die in contact kwamen met pfiesteria, nieuw bewijsmateriaal over blootstelling aan mangaan en brandstof, en onderzoek naar oplosmiddelen blijft bloeien in Europa. Het onderzoek naar blootstellingen bij kinderen is sterk toegenomen. Er zijn grote studies naar methykwik op de Seychellen en de Faeröer Eilanden, naar blootstelling aan organisch kwik door het plaatsen van amalgaam in de VS en Portugal, en naar blootstelling in

de landbouw van migrantenkinderen en van hun ouders die in de landbouw werken. Zoals hieruit blijkt, wordt steeds meer geld uitgetrokken voor onderzoek naar blootstelling van kinderen aan neurotoxische stoffen, en het is op dit gebied dat de neurogedragstestbatterijen het minst goed ontwikkeld zijn. Dit suggereert een kans voor wetenschappers op het gebied van gedragsneurotoxicologie.

ERKENNINGEN

Dit artikel werd gesteund door financiering van NIEHS R01 ES-08707 en het *Center for Research on Occupational and Environmental Toxicology van de Oregon Health & Science University*. De auteur is mede-ontwikkelaar van het BARS gecomputeriseerde testsysteem en hij is ook betrokken bij de ontwikkeling van de NCTB en de AENTB, die alle in dit artikel gunstig beoordeeld worden. Andere collega's en mede-ontwikkelaars van BARS die aan de informatie in dit artikel hebben bijgedragen zijn Drs. Diane S Rohlman, Daniel Storzbach, en David A Eckerman.