

# EURONEST: UNA ACCION CONCERTADA DE LA COMUNIDAD EUROPEA PARA EL ESTUDIO DE LA NEUROTOXICIDAD DE LOS DISOLVENTES ORGANICOS\*

M<sup>a</sup> Montserrat García Gómez. Subdirección Técnica - Madrid - I.N.S.H.T.

## INTRODUCCION

En el marco del 4<sup>o</sup> Programa de Investigación en Medicina y Salud, la Comisión de la Comunidad Europea ha promovido estudios multicéntricos estructurados como acciones concertadas, tratando importantes aspectos científicos de la investigación epidemiológica, y con la participación de equipos de todos los Estados Miembros. En este contexto, faltaban investigaciones epidemiológicas en neurotoxicología laboral y ambiental, hasta que en 1990 fue aprobado un proyecto de 2 años como actividad preparatoria para una acción concertada, un extenso programa a desarrollar en varios años para el estudio de alteraciones crónicas del Sistema Nervioso Central (SNC) de relevancia epidemiológica debidas a la exposición a tóxicos industriales. La neurotoxicidad debida a la exposición a químicos industriales es un problema de salud pública de importancia mundial. Una búsqueda de la literatura internacional en cinco bases de datos (Juntunen, 1989) muestra que, durante los últimos diez años, se han publicado de 5.000 a 6.000 artículos en este campo, desde el campo de la neurología hasta el de las ciencias sociales. La mayor parte de los estudios considera la toxicidad del sistema nervioso periférico (SNP), mientras que sólo el 10% se concentra sobre los efectos en el SNC. Focalizan

la atención factores de riesgo tales como plaguicidas, metales y disolventes orgánicos. Los datos relativos al número de trabajadores a riesgo de desarrollar desórdenes neurotóxicos son escasos; sin embargo se han realizado estimaciones en USA donde la población expuesta a las tres principales categorías de químicos neurotóxicos asciende a varios millones. Es razonable pensar que podemos esperar cifras de la misma magnitud en otros países industrializados, es decir, se pueden esperar muchos millones de trabajadores expuestos en los países de la CE.

Otro aspecto crucial de la forma actual de exposición es que, mientras en los países industrializados hay una tendencia global a la reducción de las concentraciones en los ambientes de trabajo, los niveles en el medio ambiente externo están aumentando, debido a la extensión de la contaminación a partir de los lugares de trabajo. Esto suscita la cuestión de la implicación potencial de la población general, con efectos hasta ahora desconocidos.

El impacto en salud de estas emisiones se espera que sea relevante no sólo considerando los elevados números de población laboralmente expuesta, sino también porque se ha sugerido que puede darse un daño cerebral irreversible como secuela de la exposición a disolventes y otras sustancias químicas, pudiendo aumentar el número de incapacidades (Ariens-Soborg et al, 1979, Juntunen et al, 1980, Mikkelsen, 1980). De hecho, hay 60-100.000 sustancias químicas comercializadas actualmente, y de aproximadamente 750 hay evidencia de efectos directos o indirectos sobre el SNC. Además, cada año se



(\*) Este artículo resume el estado actual de los trabajos del grupo EURONEST, dirigido por el Dr. Renato Gilioli (Milán), del cual la autora forma parte.

introducen en el mercado más de 2.000 nuevos productos químicos de desconocida neurotoxicidad potencial. Por estos motivos, el Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo americano (NIOSH) considera la neurotoxicidad como uno de los 10 primeros problemas de salud laboral en los Estados Unidos (Anger, 1990). Además, debido a la potencial interacción entre exposiciones a tóxicos y la edad en los efectos sobre el SNC, el posible impacto de la exposición a tóxicos industriales sobre las funciones cerebrales está aumentando de manera relevante, dado el aumento de la esperanza de vida al nacer en los países industrializados. Concretamente se ha estimado que en 60 años la proporción de ancianos será casi el doble de la de los años 80, triplicándose la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer.

### EFFECTOS DE LA EXPOSICION LABORAL PROLONGADA SOBRE LAS FUNCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

La literatura sobre los efectos de los disolventes en el SNC se puede dividir en dos períodos. En los setenta hubo una prevalencia de estudios experimentales centrados en los efectos agudos de varios disolventes. Estos efectos son de tipo narcótico, induciendo la reducción de los niveles de activación y afectando consecuentemente a las prestaciones que requieren un tiempo de respuesta rápido, tales como tiempo de reacción, coordinación ojo-mano, destreza manual. La mayoría de los estudios mostraban una rápida reversibilidad de la sintomatología cuando la exposición cesaba (1-16). En el mismo período, estudios en animales confirmaban que los disolventes podían provocar neuropatía periférica y encefalopatía tóxica leve evidenciadas no sólo por alteraciones comportamentales y neurofisiológicas sino también por cambios celulares irreversibles en el cerebro y por un aumento de los niveles de proteínas cerebrales conocidas como indicadores de un daño cerebral irreversible (17-21).

Como consecuencia de estos experimentos con animales, los estudios desarrollados en trabajadores expuestos a disolventes orgánicos, buscando los efectos crónicos sobre el SNC, han aumentado progresivamente y, actualmente, representan el mayor volumen de la literatura sobre disolventes. La información resultante de estos estudios indica que las áreas objetivo de la neurotoxicidad de los disolventes son los cambios de personalidad y ánimo y la pobre respuesta a tests psicométricos (22-34).

Sin embargo, los resultados no son homogéneos en los diferentes investigadores. Un cierto número de estudios, principalmente realizados en los países escandinavos, evidencian una alta ocurrencia del denominado "síndrome crónico de los disolventes" en trabajadores expuestos, evolucionando posiblemente hacia un síndrome de demencia (35-45). Estos datos han sido refutados por otros investigadores por discrepancias metodológicas y diagnósticas (46-52). De hecho, aunque las herramientas diagnósticas usadas en los diferentes estudios investigaban las mismas funciones, resulta cuestionable una comparación directa de los resultados.

Los signos y síntomas más frecuentemente observados son relativos a cambios emocionales, reducción de la concentración, atención y habilidades cognitivas así como déficits de memoria y deterioro de habilidades visiomotoras. Todas estas disfunciones sugieren un proceso de envejecimiento prematuro en los sujetos afectados.

Otros investigadores han centrado sus esfuerzos en otro aspecto importante de la neurotoxicidad de los disolventes, y concretamente en la reversibilidad de los efectos observados. Los datos son controvertidos en este campo (53-55).

En consecuencia, organismos nacionales e internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Comisión de la Comunidad Europea, la Asociación Internacional para la Medicina del Trabajo (ICOH), y el Instituto Na-

cional de Seguridad y Salud en el Trabajo americano (NIOSH), han propiciado reuniones y grupos de trabajo para categorizar los desórdenes del SNC inducidos por los disolventes, propiciar la armonización y estandarización de metodologías y financiar estudios multicéntricos dirigidos a alcanzar un mayor conocimiento de la severidad de los posibles efectos y su reversibilidad, así como de la relación dosis-efecto y dosis-respuesta. Como resultado de estas reuniones, se han planificado un cierto número de actividades internacionales conjuntas, habiéndose iniciado ya parte de ellas.

De acuerdo con el protocolo de la OMS "Disolventes y Sistema Nervioso Central" (1989), las limitaciones y debilidades de los estudios realizados hasta la fecha comprenden:

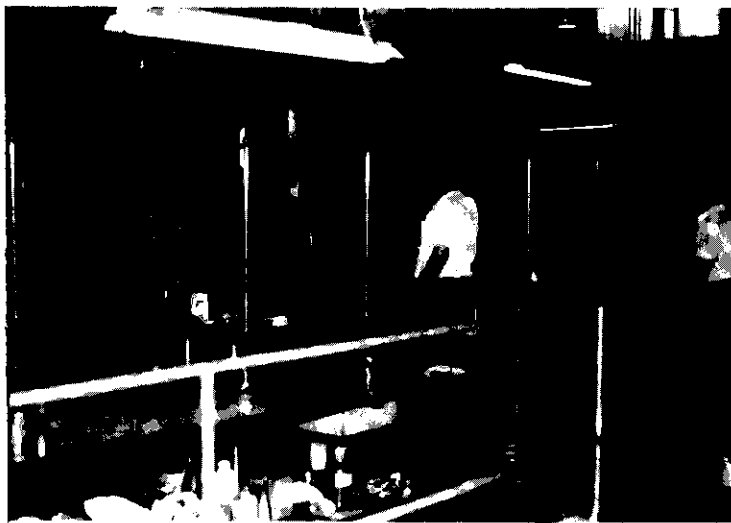
1. inadecuado diseño del estudio sin tener en cuenta a los trabajadores alejados de la exposición;
2. presencia de exposiciones recientes que actúan con efectos confusores agudos;
3. susceptibilidad individual;
4. diversidad de métodos;
5. el efecto de numerosos factores modificadores tales como edad, sexo, nivel de escolaridad, consumo de alcohol, etc.

Por tanto, es necesario verificar, con estudios bien diseñados, la existencia de cambios neuropsicológicos crónicos, su reversibilidad y su relación con el proceso de envejecimiento cerebral. En lo referente a este último aspecto, la acción combinada de deficiencia neuronal natural y la inducida por neurotoxinas ha sido propuesta como un mecanismo inductor de enfermedades neurológicas tanto subclínicas como manifiestas. Puesto que se ha demostrado que este proceso es dosis-dependiente, se puede establecer la hipótesis de que la exposición ocupacional a químicos industriales, conocidos como neurotóxicos potenciales, puede interactuar con el proceso de envejecimiento cerebral normal, acelerándolo.

### ESTRUCTURA Y OBJETIVOS DE LA ACCION CONCERTADA

La estructura y los objetivos de la acción concertada fueron definidos en la reunión plenaria de los equipos participantes celebrada en Mayo de 1991 en Segovia (España). Los siguientes países comunitarios expresaron su deseo de participar en el proyecto final: Francia, Alemania, Grecia, Italia, Holanda, Portugal, España y Reino Unido. Otros países de la CE como Bélgica, Dinamarca e Irlanda, estuvieron presentes en las reuniones anteriores y serán invitados nuevamente a participar. Además, Austria, Finlandia y Suecia, países que no pertenecen a la CE, pero con acuerdos formales para la investigación científica, es previsible que participen. El Dr. Renato Gilioli, del Instituto de Medicina del Trabajo de Milán, fue designado director del proyecto y el Profesor ClaesGoran Westrin, de la Universidad de Uppsala, fue nombrado responsable de relaciones.

Los objetivos de la acción concertada son los siguientes:



1. Estimación cualitativa en los países participantes de los diferentes tipos de exposición a químicos neurotóxicos, con especial referencia a disolventes orgánicos.

2. Estimación de la entidad de la población laboralmente expuesta a químicos neurotóxicos, y en particular a disolventes orgánicos, en los países participantes.

3. Definición de la entidad clínica "alteración del SNC relacionada con disolventes".

4. Estudio de la epidemiología de los efectos crónicos sobre el SNC, debidos a la exposición prolongada a disolventes orgánicos, con especial énfasis en el establecimiento del nivel no-efecto, en la población trabajadora de los países participantes.

5. Estudio del impacto de los cambios neurocomportamentales inducidos por disolventes en la calidad de vida de los individuos. En particular existe la sospecha de que tales cambios pueden interactuar con los procesos de envejecimiento cerebral, acelerando su desarrollo. Esto es crucial, puesto que se sabe que una muy ligera aceleración del envejecimiento cerebral puede tener consecuencias deteriorantes sobre la edad mental funcional (59).

## DISEÑO DEL ESTUDIO

### Tipos de exposición

El profesor Christer Edling, de la Universidad de Upsala, Suecia, presidió el grupo de expertos relacionado con la exposición.

La exposición que se consideró más adecuado estudiar, desde el punto de vista epidemiológico, fue la de tolueno en imprenta, por los siguientes motivos:

1. La ventaja que presenta la exposición a una sola sustancia, que facilitaría la interpretación de los resultados frente a estudios de exposición a varios compuestos.

2. La posibilidad de evaluación de la exposición ambiental y biológica.

3. La existencia de datos en animales que sugieren un modelo explicativo de los mecanismos de neurotoxicidad del tolueno.

No obstante, es evidente que la elección de la población expuesta depende de las posibilidades e intereses locales en los diferentes países. Esta aproximación abrió las opcio-

nes de estudiar exposiciones a una sola sustancia o a una mezcla, según las posibilidades e intereses locales, pero reduce la posibilidad de agrupar datos de los diferentes países.

### Modelo epidemiológico

El diseño ideal sería un estudio longitudinal de una cohorte de personas jóvenes al inicio de su vida laboral. Sin embargo, el período de seguimiento sería demasiado largo, comprometiendo el éxito del estudio. Por tanto, el diseño consiste en un estudio retrospectivo de cohorte incluyendo trabajadores con un tiempo de exposición de 10-15 años. Así, el estudio examinará la prevalencia de anomalías (cross sectional) asociada con la exposición histórica (longitudinal) de los sujetos.

### Cálculo del tamaño de la muestra

Al calcular el tamaño de la muestra necesario para alcanzar el nivel de potencia deseado (90%) se consideraron tests neuropsicológicos cuyo "background" de variabilidad fuera conocido. Para cada test la discrepancia mínima de interés del valor de referencia se supuso del 10% (valor obtenido a partir de 250 sujetos varones de los mismos intervalos de edad y habitantes de la misma zona geográfica que la población a estudio). Dada la dirección de la discrepancia de interés, se utilizó un punto crítico unilateral (percentil del 95%). Se usó un método sugerido por Snedecor y Cochran para los cálculos. Los resultados para 11 tests neuropsicológicos dieron tamaños de muestra entre 100 y 244. Cálculos similares para tests neuropsicológicos críticos (BEP) dieron resultados de 216 y 222 respectivamente. Así parecía aconsejable un tamaño de muestra entre 200 y 250 sujetos. Se utilizó una hipótesis bastante conservadora para asegurar la capacidad para detectar pequeñas discrepancias de la medida de referencia.

### Batería neurocomportamental

El Profesor Francesco Gamberale, del Instituto Nacional Sueco de Salud Ocupacional, presidió el grupo de expertos sobre métodos neurocomportamentales, mientras que el Dr. Anders Iregren, del mismo Instituto, y el Dr. Jacob Hoosima (Holanda), coordinaron el grupo de expertos en psicometría, dirigido a elegir la batería utilizada en el estudio, la cual debería investigar, al menos: memoria, tiempo de reacción, coordinación visuo-espacial y lenguaje. Estas funciones están parcialmente cubiertas en algunas baterías neurocomportamentales ampliamente empleadas, y algunas de ellas, como la WHO-NCTB, gozan de un amplio programa de estandarización y directrices para su administración e interpretación. Sin embargo, la decisión tomada por los expertos en psicometría de nuestra acción concertada fue que resulta inapropiado, en esta etapa, elegir una batería de tests para todos los grupos participantes. El rechazo a adherirse enseguida a una de las baterías existentes surge de experiencias anteriores, según las cuales el éxito en el desarrollo del estudio neurocomportamental depende en gran medida de la existencia de criterios sustancialmente homogéneos, tanto en el estudio como en los participantes. Como alternativa, se adoptó la siguiente decisión: los expertos en psicometría de

nuestra acción concertada acordaron experimentar el uso de un número de tests psicológicos, tanto por ordenador como con papel y lápiz, para elaborar una batería de los 25 tests más usados. Esa batería daría información adicional a las ya existentes en la literatura. De manera específica, incluirá estadística descriptiva, datos sobre fiabilidad, validez, etc. Se pretende que la batería ayude a los que carecen de experiencia en este campo para valorar que tests serían útiles y prácticos desde su punto de vista. Posibilitaría también que los expertos en psicometría ganen en la visión global de la utilidad de los diferentes tests en términos de diferentes criterios, tales como validez, fiabilidad y facilidad de aplicación. El objetivo último de este ejercicio es posibilitar al psicólogo la elección final de los tests que satisfagan las necesidades del estudio y de los participantes. La opinión consensuada es que esta aproximación más flexible aumentará las oportunidades de que los grupos participantes se adhieran a una batería común.

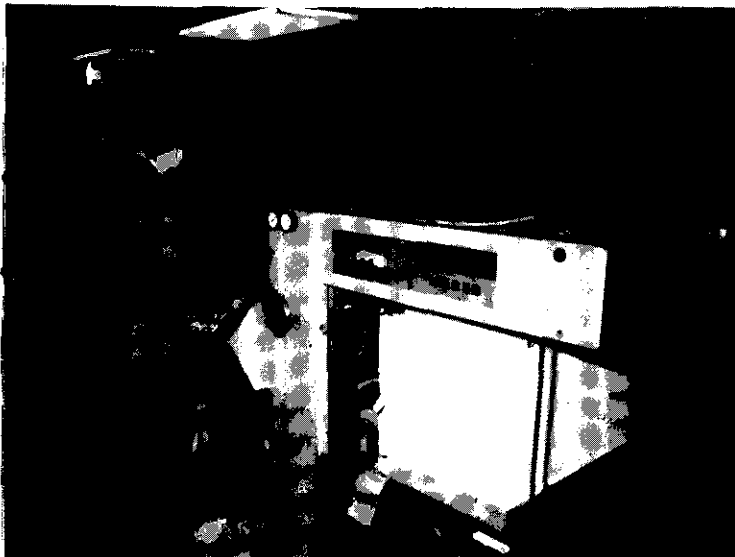
El uso en todos los países participantes de técnicas neurofisiológicas y neuro-radiológicas más refinadas es cuestionable, y debería ser ponderado en términos de factibilidad y coste-beneficio. Sin embargo, si se dispone de recursos adecuados, se podrían usar potenciales evocados y técnicas de neuroimagen.

### Criterios Diagnósticos

El Dr. Juhani Juntunen (Finlandia) presidió el grupo de expertos encargado de definir los criterios diagnósticos.

Dado que uno de los fines de la acción concertada es definir las tasas de prevalencia del síndrome psicoorgánico inducido por disolventes, el establecimiento de criterios diagnósticos firmes es crucial. Como principio general, se debe realizar una distinción entre dos problemas que son paralelos, pero que requieren una aproximación totalmente diferente:

1. El diagnóstico clínico de casos individuales: es obvio que en este caso hay que hacer todo lo posible para establecer el diagnóstico; se debe realizar un examen clínico profundo, con todos los tests neurofisiológicos (potenciales evocados, mapa cerebral) y neuro-radiológicos (CT, NMI, PET, CBF, etc.)



2. En los estudios de campo se deberían usar métodos simples, principalmente pertenecientes al campo de la neuropsicología, tal y como se discutió previamente.

El diagnóstico del síndrome psicoorgánico sólo se puede hacer cuando se demuestra un conjunto coherente de cambios en los síntomas y datos objetivos de un sujeto con exposición relevante y verificada a disolventes.

#### 1. Exposición relevante y verificada a disolventes.

Se deben tener en cuenta las evaluaciones cualitativa y cuantitativa del ambiente de trabajo y la duración de la exposición; habitualmente se consideran necesarios años antes de que aparezcan signos de efectos crónicos; sin embargo, se piensa que el establecimiento de un número de años de exposición exacto para desarrollar efectos inducidos por disolventes es inapropiado porque muchos efectos tales como edad, susceptibilidad individual, tipos de disolventes, condiciones de trabajo, etc., juegan un papel importante en su aparición.

#### 2. Imagen clínica de la perturbación del sistema nervioso.

- Síntomas subjetivos descritos por el sujeto o por otros (familia, compañeros de trabajo). Los más comunes son: dolor de cabeza, trastornos de memoria, cansancio, laxitud.
- evidencias neurofisiológicas. Es crucial establecer normas válidas y puntos de corte; generalmente el funcionamiento anormal se manifiesta por un decremento del resultado por debajo del nivel 5% inferior de la distribución para una población normal y comparable.
- cambios en los tests de sensibilidad neurofisiológica con los mismos criterios de corte especificados para las evidencias neurofisiológicas.
- signos menores de falta de coordinación en el sistema vestibular cerebral.
- la posibilidad de descartar razonablemente otras causas de encefalopatía (conmoción cerebral, historia de consumo excesivo de alcohol, otros factores exógenos, etc.)

## BIBLIOGRAFIA

1. Gamberale F. and Hultengren M. Toluene exposure II. Psychophysiological functions. *Work Environ Health* 9, 131-139, 1972.
2. Gamberale F. and Hultengren M. Methylchloroform exposure II. Psychophysiological functions. *Work Environ Health* 10, 82-92, 1973.
3. Gamberale F. and Hultengren M. Exposure to styrene II. Psychological functions. *Work Environ Health* 11, 86-91, 1974.
4. Gamberale F., Annwall G. and Hultengren M. Exposure to methylene chloride II. Psychological functions. *Scand J. Work Environ Health* 1, 95-103, 1975.
5. Gamberale F., Annwall G., and Hultengren M. Exposure to white spirit II. Psychological functions. *Scand J. Work Environ Health* 1, 31-39, 1975.
6. Gamberale F., Annwall G. and Olson B.A. Exposure to trichloroethylene II. Psychological functions. *Scand J. Work Environ Health* 4, 220-224, 1976.
7. Gamberale F., Annwall G. and Hultengren M. Exposure to xylene and ethylbenzene III. Effects on central nervous functions. *Scand J. Work Environ Health* 4, 204-211, 1978.
8. Konietzko H., Elster J., Benesath A., Drysch K. and Weichardt. Psychomotor reactions under standardized trichloroethylene load. *Arch Toxicol* 33, 129-139, 1975.
9. Matsushita T., Goshima E., Miyakaki H., Maeda K., Takeuchi Y. and Inoue T. Experimental studies for determining the MAC Value of acetone 2. Biological reactions in the "six-day exposure" to acetone. *Sangyo Igaka* 11, 507-515, 1979.
10. Putz, V.R., Johnson B.L. and Setzer J.V. A comparative study of the effects of carbon monoxide and methylene chloride on human performance. *J. Environ Pathol. Toxicol* 2, 97-112, 1979.
11. Salvini M., Binaschi S. and Riva M. Evaluation of the psychophysiological functions in humans exposed to trichloroethylene. *Br. J. Ind Med* 28, 293-295, 1971.
12. Salvini M., Binaschi S. and Riva M. Evaluation of the psychophysiological functions in humans exposed to threshold limit value of 1, 1, 1-trichloroethane. *Br J. Ind Med* 28, 286-292, 1971.
13. Stewart, R.D., Barella E.D., Dodd H.C. and Torkelson T.R. Experimental human exposure to tetrachloroethylene. *Arch Environ Health* 20, 224-229, 1970.
14. Stewart R.D., Hake C.L., Kalbfleisch H., Newton P.E., Peterson J.E., Cohen H.H., Struble R. and Busch K.A. Effects of trichloroethylene on behavioural performance capabilities. Cincinnati, OH: DHEW-NIOSH contract report n° HSM-99-72-84, 1973.
15. Suzuki, H. Autonomic nervous responses to experimental toluene exposure in humans. *Sangyo Igaka* 15, 379-384, 1973.
16. Cherry N., Venables H., Waldron H. The acute behavioural effects of solvents exposure. *J. Soc Occu Med* 33, 13-18, 1983.
17. Bignami A., Dahl D. Astrocyte-specific protein and radial glia in the cerebral cortex of newborn rat. *Nature* 252, 55-56, 1974.
18. Persson L., Ronnback L., Haglid K. The brain-specific S100 protein in small cerebral stab wounds in the rat. *Acta Neuropath (Berl)* 36, 39-45, 1976.
19. Haglid K., Briving C., Hansson H.A., Rosengren L., Trichloroethylene: long-lasting changes in the brain after rehabilitation. *Neurotoxicology* 2, 659-673, 1981.
20. Haglid K., Karlsson J.E., Kyrklund T., Rosengren L., Wikgren A., Kjellstrand P. Animal models of neurotoxicity - aspects on organic solvent induced alterations in the gerbil brain during and after exposure: adaptation, tolerance and irreversibility. In: *Organic solvents and the central nervous system, EH5*. Copenhagen, Denmark: World Health Organization and Nordic Council of Ministers, pp. 136-148, 1985.
21. Schaumburg H., Spencer P. Degeneration in central and peripheral nervous system produced by pure n-hexane: an experimental study. *Brain* 99, 183-192, 1976.
22. Lindstrom K. Psychological performance of workers exposed to various solvents. *Work Environ Health*, 10, 151-155, 1973.
23. Hanninen H. et al. Behavioral effects of long-term exposure to a mixture of organic solvents. *Scand J. Work Environ Health*, 4, 240-255, 1976.
24. Axelson O., Hane M., Hogstedt C. A case-referent study on neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents. *Scand J. Work Environ health*, 2, 14-20, 1976.
25. Hanninen H. et al. Psychological tests as indicators of excessive exposure to carbon disulfide. *Scand J. Psychol*, 19, 163-174, 1978.
26. Cassitto M.G., et al. Subjective and objective behavioral alterations in carbon disulfide workers. *Med Lav* 69, 144-150, 1978.
27. Elofsson, S. et al. Exposure to organic solvents. A cross-sectional epidemiologic investigation on occupationally exposed car and industrial spray painters with special reference to the nervous system. *Scand J. of Work, Environ and Health*, 6, 239-273, 1980.
28. Lindstrom, K. Behavioral effects of long-term exposure to organic solvents. Tesis Doctoral. Helsinki, Institute of Occupational Health, 1981, p. 77.
29. Flodin, U. et al. Clinical studies of psychoorganic syndromes among workers with exposure to solvents. *Am J. Ind Med*, 5, 287-295, 1984.
30. Gregersen P., et al. neurotoxic effects of organic solvents in exposed workers: an occupational, neuropsychological, and neurological investigation. *Am J. Ind Med*, 5, 201-255, 1984.
31. Cherry N. et al. neurobehavioural effects of repeated occupational exposure to toluene and paint solvents. *Br J. Ind Med*, 42, 291-300, 1985.
32. Cassitto, M.G., Gilioli R. Altérations comportementales chez les ouvriers exposés aux solvants organiques. *Journal de Toxicologie Clinique et expérimentale*, T 5, 4, 273-282, 1985.
33. Valciukas J.A. et al. Neurobehavioural changes among shipyard painters exposed to solvents. *Arch Environ Health*, 40, 47-52, 1985.
34. Ekberg K. et al. Chronic and acute effects of solvents on central nervous system functions in floorlayers. *Br J. Ind Med*, 43, 101-106, 1986.

35. Axelson, O. et al. Case reports on chronic psychoorganic syndrome in house painters. *Lakartidninge*, 73, 317-381, 1976.
36. Harkonen, H. Relationship of symptoms to occupational styrene exposure and to the findings of electroencephalographic and psychological examinations. *Int Arch Occup Environ Health*, 40, 231-239, 1977.
37. Arlien-Soborg, A. et al. Chronic painters syndrome: Chronic toxic encephalopathy in house painters. *Acta Neurol Scand*, 60, 149-156, 1979.
38. Mikkelsen, S. A cohort study of disability pension and death among painters with special regard to disabling presenile dementia as an occupational disease. *Scand J. Soc Med*, 8 (Suppl. 16), 34-43, 1980.
39. Olsen, J. et al. A case-referent study of neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents in the Danish wood and furniture industry. *Scand J. Soc Med*, 16, 44-49, 1980.
40. Juntunen et al. Exposure to industrial solvents and brain atrophy. *EUR Neurol*, 19, 366-375, 1980.
41. King M., et al. Solvent encephalopathy. *Br Med J*, 283, 663-665, 1981.
42. Spencer P.S., Schaumburg H.H. Organic solvent neurotoxicity. *Scan J. Work Environ Health*, suppl. 11, 1, 53-60, 1985.
43. Mikkelsen S., et al. Association of symptoms of dementia with neuropsychological diagnosis of dementia and cerebral atrophy. *Organic Solvents and the Central Nervous System, Environmental Health serie n. 5*, 166-184. WHO/Nordic Council of Ministers, Copenhagen.
44. Linz, D.H. et al. Organic solvent-induced encephalopathy in industrial painters. *J. Occup Med* 28, 119-125, 1986.
45. Gregersen P. et al. Chronic toxic encephalopathy in solvent-exposed painters in Denmark 1976-1980: clinical cases and social consequences after a 5 year follow-up. *Am J. Ind Med*, 11, 399-417, 1987.
46. Errebo-Knudsen E.O., Olsen F. Solvents and the brain: explanation of the discrepancy between the number of toxic encephalopathy reported (and compensated) in Denmark and other countries. *Br J. Ind Med*, 44, 71-72, 1987.
47. Errebo-Knudsen E.O., Olsen F. Organic solvents and presenile dementia (the painters syndrome). A critical review of the Danish literature. *Sci Total Environ* 48, 45-67, 1986.
48. Van Vliet, C. et al. The organic solvent syndrome. A comparison of cases with neuropsychiatric disorders among painters and construction workers. *Int Arch Occup Environ Health* 59, 493-501, 1987.
49. Triebig, G. et al. Cross-sectional studies on neurotoxicity of organic solvents in construction and spray painters. Paper presented at the XXII International Congress on Occupational Health, 27 Septembere - 2 October 1987 in Sidney, Australia.
50. Triebig, G. et al. Cross-sectional epidemiological study on neurotoxicity of solvents in paints and lacquers. *Int Arch Occup Environ Health*, 60, 233-241, 1988.
51. Gade, A., Mortensen, P., Bruhm *Acta Neurol Scand* 77, 293-306, 1988.
52. Bruhn, P. et al. Prognosis in chronic toxic encephalopathy. A two-year follow-up study in 26 house painters with occupational encephalopathy. *Acta Neurol Scand*, 6, 259-272, 1981.
53. Lindstrom, K. et al. Psychological prognosis of diagnosed chronic organic solvents intoxication. *Neurobehav. Toxicol. and teratol.*, 4, 581-588, 1982.
54. Antti-Poika, M. Prognosis of patients with diagnosed chronic organic solvents intoxication. Helsinki, Institute of Occupational Health, 1983.
55. Organic solvents and the Central Nervous System, Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1985, Environmental Health Series n. 5.
56. International Collaborative study of chronic effects of organic solvents on the central nervous system core protocol - WHO EURO, draft March 1989.
57. Spencer, P.S. Chemical time bombs: Environmental causes of neurodegenerative diseases. En *Behavioral Measures of Neurotoxicity* (Russell R.W., Flattau P.E. y Pope A.M. EDS.) pp. 268-284, National Academy Press. Washington, D.C. 1990.
58. Spencer, P.S. Are neurotoxins driving us crazy? Planetary observations on the causes of neurodegenerative diseases of old age. En *Behavioral Measures of Neurotoxicity* (Russel R.W., Flattau P.E. y Pope A.M. eds.) pp. 11-36, National Academy Press. Washington, D.C. 1990.
59. Weiss, B. Conceptual issues in the assessment of lead toxicity. In "Low level lead exposure: The chemical implications of current research". (H.L. Needleman, Ed.) pp. 127-134. Raven Press, New York, 1980.