

# Chronická toxická encefalopatie způsobená organickými rozpouštědly

Pokus o mezinárodní standardizaci diagnostiky

Pavel Urban

# Organická rozpouštědla a nervový systém

# Důsledky expozice organickým rozpouštědlym

- Akutní expozice vysokým koncentracím
- Dlouhodobá expozice nízkým koncentracím
  - Periferní nervový systém
    - Sirouhlík
    - n-Hexan
    - Metyl-n-butylnketon
    - Bromopropan
    - Methanol
    - Trichloretylén
  - Centrální nervový systém

# Historie zpráv o centrální neurotoxicitě organických rozpouštědel

## I.

- Delpech, 1856 - sirouhlík
- 20. léta minulého století – chlorované uhlovodíky
- Grandjean, 1955 – trichloretylén

# Historie zpráv o centrální neurotoxicitě organických rozpouštědel

## II.

- Sundell, 1975 – švédský psycholog, pozoroval poruchy paměti u dělníků exponovaných styrénu při výrobě laminátových lodí a bazénů.
- Další autoři: Hänninen, Lindström, Axelson, Arlien-Soborg, Seppällainen, Juntunen aj.
- Průřezové studie: exces neuropsychiatrických příznaků a horší výkon v psychologických testech
- Longitudinální studie: zvýšené riziko hospitalizace a časně invalidizace pro neuropsychiatrická onemocnění

# Celkový počet hlášených případů CSE do roku 1999

Dánsko	Cca 5500
Norsko	Cca 1900
Itálie	Cca 550
Finsko	Cca 490
Švédsko	Cca 440
Německo	Cca 140
Holandsko	Cca 60
Belgie	Cca 60
Švýcarsko	7
ČR	6

# Různá označení pro postižení CNS v důsledku dlouhodobé expozice organickým rozpouštědly

- Danish painter's disease
- Scandinavian solvent syndrom
- Chronic solvent encephalopathy – CSE
- Solvent related chronic encephalopathy – SRCE
- Chronic toxic encephalopathy - CTE

# Výhrady vůči skandinávským studiím

## I.

- Výhrady metodologické
  - Většinou deskriptivní průřezové studie
  - Selektivní bias
  - Nedostatečný popis expozice
  - Confounding faktory (věk, abúzus alkoholu, vzdělání)



# Výhrady vůči skandinávským studiím

## II.

- Výhrady vůči výsledkům
  - Nespecifičnost pozorovaných změn
  - Slabá síla asociace mezi expozicí a biologickým efektem
  - Neprůkaznost závislosti dávka-odpověď
  - Neprůkazné změny v experimentu na zvířatech

# WHO klasifikace (Kodaň, 1985)

Diagnostická kategorie	Charakteristika
Organický afektivní syndrom	Bolesti hlavy, závratě, únava, poruchy paměti, dráždivost, obtížná koncentrace, poruchy spánku, mírné poruchy nálady ve smyslu deprese, ztráta zájmu o denní aktivity Reversibilní po přerušení expozice
Lehká chronická toxická encefalopatie	Symptomy stejné jako předchozí Abnormality nebo snížený výkonu v neuropsychologických testech, trvalé změny osobnosti a nálady, impulsivní chování, únava, snížená motivace, poruchy kognitivních funkcí, poruchy paměti, snížená kapacita učení, poruchy pozornosti, snížené psychomotorické tempo Reversibilita sporná
Těžká chronická encefalopatie	Globální a progresivní deteriorace kognitivních funkcí a paměti (dementia) Ireversibilní

# Klasifikace podle International Solvents Workshop (Raleigh, NC, 1985)

Diagnostická kategorie	Charakteristika
1	Pouze subjektivní příznaky: únavnost, poruchy paměti, poruchy koncentrace, ztráta iniciativy Žádné objektivní známky neuropsychiatrické poruchy Reverzibilnost po přerušení expozice
2A	Trvalé změny osobnosti či nálady
2B	Objektivní známky poruchy kognitivních funkcí, mohou být abnormality v neurologickém nálezu Úplná reverzibilita je sporná
3	Demence Výrazná globální deteriorace kognitivních funkcí často spolu s neurologickými abnormalitami Reversibilita je špatná, ale stav po skončení expozice neprogreduje.

# Porovnání klasifikačních systémů CSE

WHO	Raleigh	CZ
Organický afektivní syndrom	1	Pseudoneurastenický syndrom
	2A	
Lehká chronická toxická encefalopatie	2B	Organický psychosyndrom
Těžká chronická toxická encefalopatie	3	Demence

# Incidence CSE na milion zaměstnanců

	1994	1997
Dánsko	45	17
Švédsko	43	13
Finsko	7	8,5
Německo	0,6	0,5
Itálie	0,4	0,1

# Neurofyziologické změny u CSE

## ■ EEG

- Lehké difúzní abnormality
- Intermitentní rytmická theta aktivita

## ■ VEP

- Prodloužení latence
- Snížení amplitudy

## ■ Lanthonyho test

- Získaná dyschromatopsie typu III dle Verriesta

# Změny na zobrazovacích metodách u CSE

## ■ CT

- Lehká korová i periventrikulární atrofie

## ■ NMR

- Periventrikulární ložiska v T2 vážených obrazech (multifokální toxická leukoencefalopatie)

## ■ PET, SPECT

- Snížení denzity striatálních D2 receptorů (vztah k poruchám pozornosti a psychomotoriky?)
- Zvýšení syntézy dopaminu

# Genetické faktory ovlivňující individuální vnímavost ke vzniku CSE

- Mutanta c1/c2 cytochromu CYP2E1 - zvyšuje produkci reaktivních intermediátů.
- Mutanta C/AB enzymu GST-P1 - urychluje detoxifikaci reaktivních intermediátů.



**Přehled situace  
v některých evropských zemích**

# Přehled situace v některých evropských zemích

- **Délka expozice**
  - BE, CH, DE, FI, SE – 10 let
  - DE – 6 let
  - NL - 5 let
- **Intenzita expozice**
  - Nad úrovní PEL: BE, CH, DE, FI, FR, DN, NO
  - Výskyt akutních prenakrotických stavů: CH, DE, DK
- **Neurologické abnormality: BE, CH, DE, IT**
- **Progrese obtíží po skončení expozice se připouští jen výjimečně (DK, SE).**

# Situace v Německu

# Diagnostická kritéria CSE v BRD (BK 1317, zavedeno 1997)

## ■ Pro

- Typický klinický obraz
- Délka expozice nad 10 let
- Opakované epizody akutních neurotoxických projevů
- Rozumné vyloučení neprofesionálních příčin
- Jiné orgánové postižení typické pro danou látku („Brückensymptome“)
- Zlepšování nálezu po skončení expozice

## ■ Proti

- Netypický klinický obraz
- Krátká expozice
- Nízká úroveň expozice
- Volný interval mezi skončením expozice a nástupem obtíží
- Přítomnost neprofesionálních rizikových faktorů
- Progrese nálezu po skončení expozice

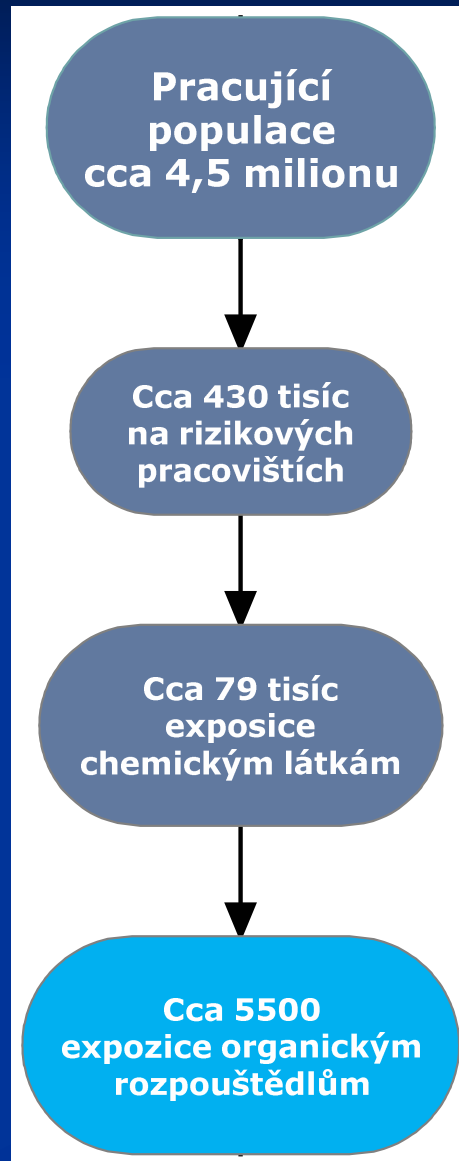
# Odškodňování CSE v Německu

- Odškodňuje se až od ztráty pracovní schopnosti větší než 20 %.

Typ CSE	Ztráta pracovní schopnosti (Minderung der Erwerbsfähigkeit)
1	<20 %
2A	20-40 %
2B	40-60 %
3	60-100 %

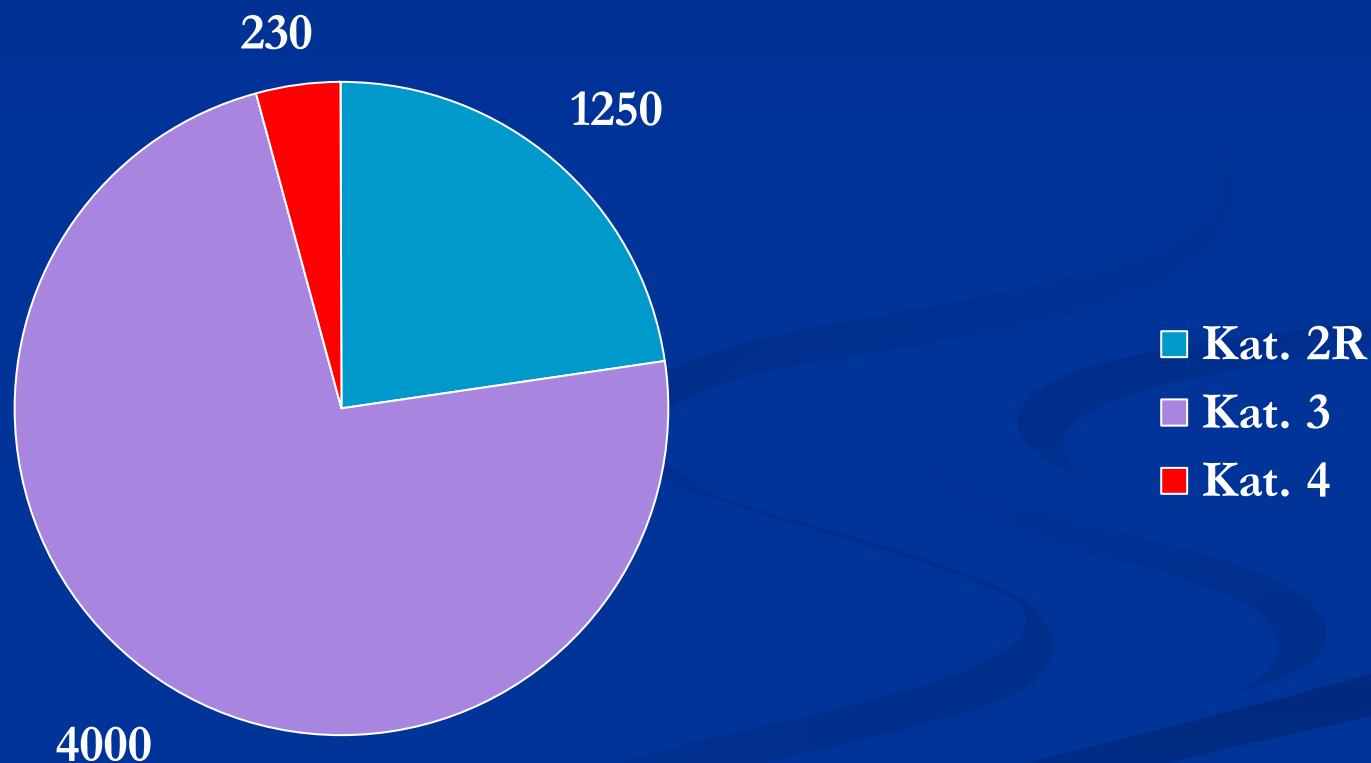
# Situace v České republice

# Situace v ČR – rozsah expozice



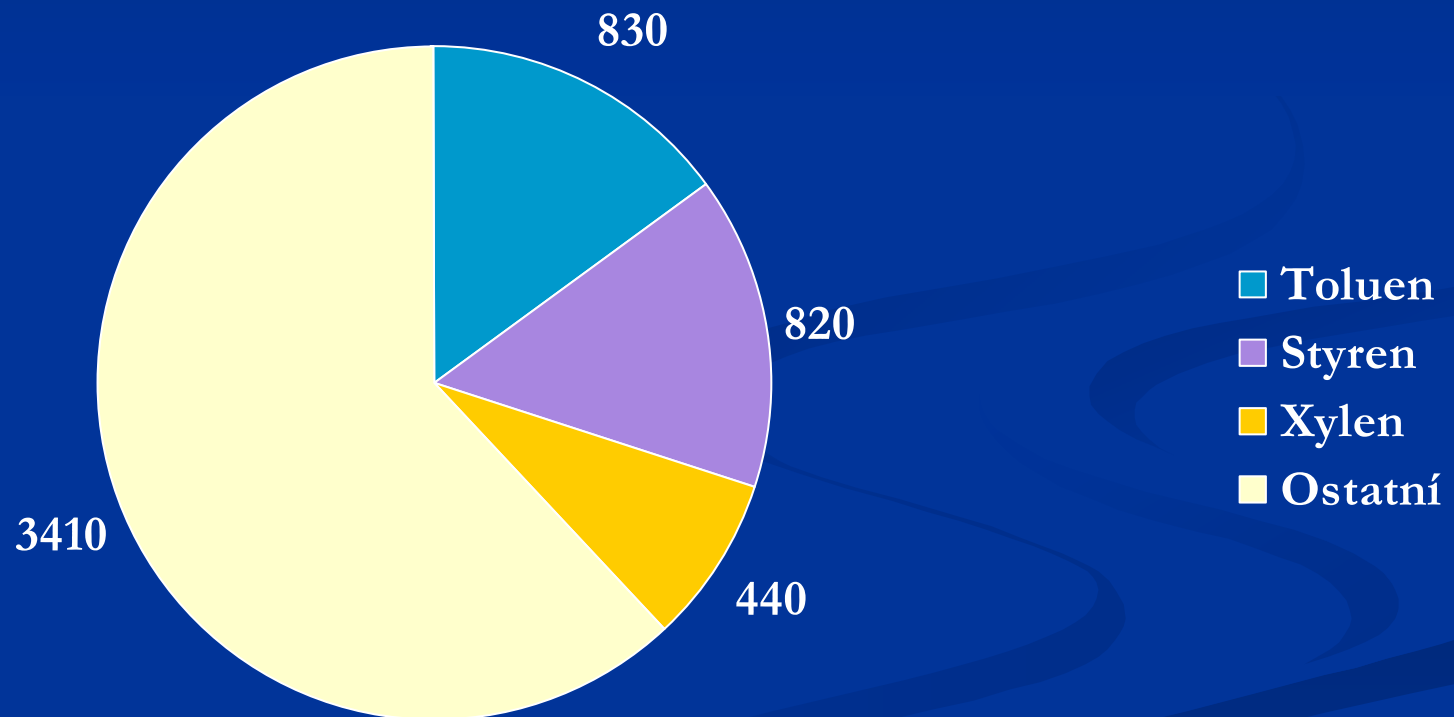
# Počty osob exponovaných organickým rozpouštědlem

## Rozdělení podle kategorie práce





# Počty osob exponovaných některým organickým rozpouštědlům při rizikových pracích



# Situace v ČR – diagnostický postup I.

- Ověření expozice hygienickým posudkem
- Subjektivní obtíže odpovídající pseudoneurastenickému či psychoorganickému syndromu
- Ložiskový neurologický náleznegativní nebo jemné dispersní abnormality (neurovegetativní labilita, symetrická kvadruhyperreflexie, axiální-paraaxiální syndrom ...)

# Situace v ČR – diagnostický postup II.

- **Objektivní známky organického postižení CNS**
  - Známky organicity v psychologických testech
  - Lehce generalizovaně abnormální EEG
  - Abnormalita VEP (prodloužení latence)
  - Abnormální Lanthonyho test – získaná dyschromatsie typu III dle Verriesta
  - Abnormální nález na CT či NMR slučitelný s obrazem multifokální toxické leukoencefalopatie
- **Důkladná diferenciální diagnóza**

**Pokus o standardizaci diagnostiky CSE  
v Evropské Unii**

# Pracovní skupina Evropské Unie pro standardizaci diagnostiky CSE

- Zapojené země: BE, DE, FI, IT, NL, NO, SE
- Chairman: Christoph van Thriel - Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund
- „Solvent team“ při Coronel Institute v Amsterdamu, vedoucí prof. Gert van der Laan
- Spolupráce s ICOH Scientific Committee on Neurotoxicology (prof. Roberto Lucchini)
- Kolín nad Rýnem, 15.-16. 3. 2007
- Amsterdam, 13.-14. 9. 2007
- Costa Rica, 11.-13. 6. 2008
- Paříž, 21.-22. 9. 2009

# „Kolínská kritéria“ pro diagnózu CSE

1. Objektivní průkaz významné expozice:
  - Návrh: > 5 EY (exposure-years)
2. Volný interval mezi skončením expozice a začátkem obtíží se nepřipouští.
3. Abnormální výsledek neuropsychologického vyšetření zejména v doménách:
  - Exekutivní funkce (pozornost, plánování)
  - Paměť a učení
  - Motorická koordinace
  - Vizuálně-konstruktivní schopnosti
4. „Rozumné“ vyloučení jiných neurologických a psychiatrických příčin

**Děkuji za pozornost!**