

## ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

M. Τσοῦῶῶῶ

### Α.ΤΟΞΙΚΗ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Από την ἔκθεση σε νευροτοξικούς παράγοντες προσβάλλονται συχνά περιφερικά νεύρα και προκαλούνται μη ειδικά συμπτώματα παραισθησίας στα κάτω άκρα και στη συνέχεια στα άνω άκρα. Εάν η ἔκθεση είναι σημαντική, ο ιατρός εργασίας πρέπει να ερευνήσει την τοξική αιτιολογία των συμπτωμάτων από τα περιφερικά νεύρα σε σχέση με άλλα συμπτώματα που προκαλεί ο τοξικός παράγοντας, π.χ. γαστρεντερικά ενοχλήματα μετά από ἔκθεση σε μόλυβδο ή αρσενικό ή αλωπεκία μετά από ἔκθεση σε θάλιο. Πολλές φορές ωστόσο κατά την επαγγελματική ή περιβαλλοντική ἔκθεση δεν παρατηρούνται συμπτώματα οξείας δηλητηρίασης, ὁμως αναφέρονται συμπτώματα από τα περιφερικά νεύρα.

Μερικές φορές η κλινική εικόνα επιτρέπει τον άμεσο καθορισμό του τοξικού παράγοντα. Η νευροπάθεια από μόλυβδο, που σχετίζεται κλασικά με πτώση της άκρας χειρός, είναι γνωστό ότι προσβάλλει μυς που είναι μεταβολικά ενεργοί κατά τη διάρκεια της ἔκθεσης. Επομένως η ἔκθεση σε μόλυβδο αφορά εργαζόμενους που ασχολούνται με μπαταρίες, ελαιοχρωματισμούς και σε επαγγέλματα που απαιτούν συχνή ἔκταση του καρπού. Η πτώση της άκρας χειρός είναι η κλινική ἔκφραση της δηλητηρίασης με μόλυβδο. Ωστόσο, όταν η ἔκθεση σε μόλυβδο λαμβάνει χώρα, ενώ ενεργο-

ποιούνται άλλες ομάδες μυών, ὅπως είναι οι καρπιοί και των δακτύλων, δεν εκδηλώνεται με πτώση της άκρας χειρός. Η παρουσία δυσλειτουργίας της κύστεως βοηθάει στην αναγνώριση της νευροπάθειας με β-διμεθυλαμινοπροπιονιτρίλιο. Η πιο συχνή συμπτωματολογία της τοξικής νευροπάθειας - μόνο παραισθησίες στα κάτω άκρα - καθιστά τη σύνδεση μεταξύ των συμπτωμάτων και της εργασιακής ἔκθεσης πολύ δύσκολη.

### ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Στην κλινική πράξη το 30% των περιφερικών νευροπαθειών είναι άγνωστης αιτιολογίας<sup>1</sup>. Το ποσοστό αυτό μειώνεται όταν εξετάζονται μέλη οικογενειών για ήπια ή υποκλινική περιφερική νευροπάθεια. Ωστόσο ενδείξεις περιφερικής νευροπάθειας σε περίπτωση νευροτοξικής ἔκθεσης δε σημαίνει οπωσδήποτε ότι αυτή είναι η αιτία της νευροπάθειας. Η παρουσία προϋπάρχουσας γενεκευμένης περιφερικής νευροπάθειας, ὅπως στο σακχαρώδη διαβήτη, ή εστιακής νευροπάθειας, ὅπως είναι το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα, μπορεί επίσης να αλλάξει την κλινική ἔκφραση της τοξικής νευροπάθειας.

Το νευρικό σύστημα με την πάροδο του χρόνου υφίσταται αλλοιώσεις<sup>2</sup>. Δομικές μεταβολές του νευρικού συστήματος είναι πιο εύκολο να πα-

ρατηρηθούν στους ηλικιωμένους μετά από έκθεση σε νευροτοξικές ουσίες και η διαδικασία, για να επανέλθουν στην προηγούμενη κατάσταση, καθυστερεί<sup>3</sup>. Από μελέτες σε ζώα φαίνεται ότι πίεση ή ισχαιμία των νεύρων επιδεινώνουν τη μεταβολική διαταραχή που προκαλείται από νευροτοξική έκθεση.

Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι οι αισθητικές διαταραχές στα πόδια και στα χέρια. Τα συμπτώματα αυτά εκφράζονται ως παραισθησία, αιμωδία, κάψιμο, πόνος, δυσαισθησία. Η κινητική περιφερική αδυναμία των άκρων συνήθως συνοδεύεται από κράμπες. Μη ειδική, εύκολη κόπωση μπορεί να συνοδεύει την κεντρική αδυναμία, γεγονός που συνηγορεί για τη διάγνωση μιας μυοπάθειας ή μυασθένειας –προβλήματος στη νευρομυϊκή σύναψη. Ουρογεννητικές διαταραχές, ανδρωσία και ορθοστατική υπόταση παρατηρούνται σε νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος που μπορεί να συνοδεύει μία αισθητικοκινητική νευροπάθεια..

Οι Chaudhry και συν. περιγράφουν μία κλίμακα που καθορίζει τη βαρύτητα της νευροπάθειας και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νευροπάθειας<sup>4</sup>. Στοιχεία που χρειάζονται για το συνολικό αποτέλεσμα είναι τα αισθητικά συμπτώματα, η αντίληψη της καρφίτσας, η ποσοτική αισθητική δοκιμασία (Quantitative Sensory Test- QST) , η κινητική ικανότητα, τα τενόντια αντανάκλαστικά και τα αποτελέσματα των μετρήσεων της ταχύτητας αγωγής. Το τελικό αποτέλεσμα δείχνει τη βαρύτητα, όπου 1-7= ήπια νευροπάθεια, 8-14=μέτρια νευροπάθεια, 15-21=σοβαρή νευροπάθεια..

Το ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) θεωρείται ακόμη και σήμερα το «χρυσό standard» για την επιβεβαίωση της προσβολής του περιφερικού νευρικού συστήματος και περιλαμβάνει τη μέτρηση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων καθώς επίσης και τη χρησιμοποίηση βελόνας. Συνήθως εξετάζονται η αισθητική, η κινητική και η μικτή ταχύτητα αγωγής και τα δυναμικά των απαντήσεων. Η μελέτη της ταχύτητας αγωγής αφορά τους ταχύτερους νευράξονες, τις Αβ ίνες. Καθόσον οι άξονες αυτοί διατηρούνται σε μία τοξική αξονοπάθεια, τα αποτελέσματα της μέτρησης της ταχύτητας αγωγής παραμένουν φυσιολογικά, αλλά το δυναμικό επηρεάζεται λόγω της απώλειας των

νευραξόνων. Αντίθετα απομυελινωτικές βλάβες προκαλούν επιβράδυνση της ταχύτητας αγωγής. Η χρησιμοποίηση βελόνας δίνει πληροφορίες για τη λειτουργία της κινητικής μονάδας.

## ΝΕΥΡΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Οι αξονοπάθειες είναι η πιο συχνή εκδήλωση των τοξικών νευροπαθειών. Η αξονική εκφύλιση παρατηρείται δευτεροπαθώς στην προσβολή της αξονικής μεταφοράς. Οι πρωτεΐνες που συντίθενται στο περικάρυο δεν μεταφέρονται. Επομένως το τμήμα του άξονα που βρίσκεται στην περιφέρεια μακριά από το κυτταρικό σώμα εκφυλίζεται. Οι μακρύτερες ίνες είναι πιο ευάλωτες. Εστιακή συγκέντρωση των νευροϊνιδίων στην εγγύς πλευρά του κόμβου του Ranvier προκαλεί οίδημα στον άξονα. Δευτερογενής απομυελίνωση είναι αποτέλεσμα της καταστροφής της μυελίνης γύρω από το οίδημα<sup>5</sup>.

Μερικές φορές οι τοξικοί παράγοντες προκαλούν καταστροφή των νευρώνων. Η σύνθεση της πρωτεΐνης στο σώμα των κυττάρων μεταβάλλεται, ειδικά στα γάγγλια των οπίσθιων ριζών. Πιστεύεται ότι αυτά τα αισθητικά γάγγλια είναι εκλεκτικά ευάλωτα, διότι ο φραγμός αίματος-νεύρων είναι ανεπαρκής στα γάγγλια των οπίσθιων ριζών. Τις μεταβολές της ενσωμάτωσης των αμινοξέων στο περικάρυο ακολουθεί η αξονική εκφύλιση.

Οι ουσίες που εμπλέκονται στην πρόκληση περιφερικής νευροπάθειας αναφέρονται παρακάτω:

## ΑΚΡΥΛΑΜΙΔΙΟ

Προκαλεί σημαντικές αισθητικές διαταραχές στα πόδια και στα χέρια. Η μυϊκή αδυναμία στα κάτω άκρα συνεπάγεται δυσκολία στο περπάτημα και αταξία. Προβλήματα στο συντονισμό των κινήσεων και τρόμος παρατηρούνται δευτερογενώς στην παρεγκεφαλιδική αταξία. Στη βιοψία των νεύρων αποκαλύπτεται αξονική βλάβη των μεγάλων ινών<sup>6</sup>.

## ΑΡΣΕΝΙΚΟ

Έκθεση σε αρσενικό παρατηρείται στους εργαζόμενους στην τήξη του χαλκού και του μολύβδου. Η νευροπάθεια παρατηρείται 7 έως 14 ημέρες μετά την έκθεση στο αρσενικό με αιμωδίες και παραισθησία, πόνο, μυϊκή ευαισθησία, κράμπες και εφίδρωση στα κάτω άκρα. Η νευροπάθεια είναι κυρίως αισθητική και μάλιστα προσβάλλεται ιδι-

αιτέρως η παλλαισθησία και η τοπαισθησία. Άλλα ευρήματα μετά από χρόνια έκθεση στο αρσενικό είναι η υπερκεράτωση, η αναιμία, και ο καρκίνος των πνευμόνων και του δέρματος.

Ο μηχανισμός της νευροπάθειας από αρσενικό είναι άγνωστος, αλλά είναι παρόμοιος με το μηχανισμό της νευροπάθειας που προκαλείται από έλλειψη της θειαμίνης<sup>7</sup>. Όπως παρατηρείται και στην έλλειψη της θειαμίνης, το αρσενικό αναστέλλει τη μετατροπή του πυροσταφυλικού οξέος σε ακετυλοσυνένζυμο Α και έτσι αποκλείει τον κύκλο του Krebs. Από ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες φαίνεται απουσία ή ελάττωση του δυναμικού ή των σωματοαισθητικών δυναμικών. Όσο η έκθεση συνεχίζεται, ελαττώνονται και τα αισθητικά και τα κινητικά δυναμικά με ήπια επιβράδυνση της ταχύτητας αγωγής. Στις ήπιες αυτές περιπτώσεις της νευροπάθειας η ανάνηψη είναι άριστη.

#### ΔΙΘΕΙΑΝΘΡΑΚΑΣ

Ο διθειάνθρακας, πτητικό υγρό, χρησιμοποιείται ως βιομηχανικός διαλύτης για την παραγωγή ινών τεχνητής μέταξας και ταινιών σελοφάνης. Σημαντική έκθεση στον τοξικό αυτό παράγοντα σχετίζεται με διαταραχές στη διάθεση, οι οποίες πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνες για αυξημένο αριθμό αυτοκτονιών, απώλεια μνήμης, αϋπνία και «εφιάλτες». Εξωπυραμидικές διαταραχές –παρκινσονισμός- και αισθητικοκινητική νευροπάθεια είναι επίσης κλινικά σύνδρομα, τα οποία μπορεί να εμφανιστούν. Στην περίπτωση της νευροπάθειας μπορεί να προσβληθούν και κρανιακά νεύρα, όπως είναι το οπτικό και το ακουστικό. Απώλεια ακοής σε υψηλές συχνότητες και διαταραχές του οπτικού νεύρου που μοιάζουν με οπτική νευρίτιδα είναι χαρακτηριστικά της χρόνιας τοξικότητας με διθειάνθρακα<sup>8</sup>. Τα συμπτώματα της πολυνευροπάθειας, οι αισθητικές διαταραχές στα άκρα, η μυϊκή αδυναμία και ο πόνος που συνδυάζονται με καθυστέρηση της αισθητικής και κινητικής ταχύτητας αγωγής συνήθως σχετίζονται με έκθεση μεγάλης χρονικής διάρκειας -χρόνια- σε επίπεδα μεγαλύτερα των 50 ppm. Εάν εμφανιστούν διαταραχές της συμπεριφοράς, θα περίμενε κανείς να βρει και διαταραχές των περιφερικών νεύρων. Στην πραγματικότητα η καθυστέρηση της ταχύτητας αγωγής μπορεί να παρατηρηθεί πριν από τα κλινικά συμπτώματα της περιφερικής νευροπά-

θειας μετά από μακρόχρονη έκθεση σε χαμηλά επίπεδα διθειάνθρακα. Οι πιθανοί μηχανισμοί τοξικότητας του διθειάνθρακα είναι ο σχηματισμός χηλικών ενώσεων απαραίτητων μετάλλων, αναστολή της δραστηριότητας κάποιων ενζύμων και παρέμβαση στο μεταβολισμό της βιταμίνης Β6. Ο τελευταίος μηχανισμός είναι αυτός που υπαγορεύει τη χορήγηση βιταμίνης Β6, η οποία όμως μόνο καθυστερεί την έναρξη και δεν παρεμποδίζει την ανάπτυξη της νευροπάθειας.

#### Β-ΔΙΜΕΘΥΛΑΜΙΝΟΠΡΟΠΙΟΝΙΤΡΙΑΙΟ (DMAPN)

Το DMAPN, το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως καταλύτης στη βιομηχανία του πολυουρεθανίου, θεωρήθηκε ως η αιτία νευρογενούς κύστεως και αισθητικής περιφερικής νευροπάθειας. Στη συνέχεια αποσύρθηκε για τα έτη 1977-1978. Μερικούς μήνες μετά την επαναχρησιμοποίησή του παρατηρήθηκαν συμπτώματα, όπως κατακράτηση ούρων, αισθητικές διαταραχές, αδυναμία, διαταραχές του ύπνου και σεξουαλικές διαταραχές. Η χημική δομή του DMAPN είναι παρόμοια με άλλες γνωστές νευροτοξίνες.

Σε εργαζόμενους που εκτέθηκαν στο DMAPN η δυσκολία στην έναρξη της ούρησης και η κοιλιακή δυσφορία ήταν τα αρχικά συμπτώματα, που στη συνέχεια ακολουθήθηκαν από διαταραχή στην έναρξη και τη διατήρηση της στύσης. Η παραισθησία άρχισε στα πόδια και πήγαινε όλο και πιο κεντρικά. Η εξέταση έδειχνε ελαττωμένη αντίληψη στην καρφίτσα, στη θερμοκρασία και στην ελαφρά αφή στα άκρα και στα περιπρωκτικά δερμοτόμια. Η λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος ήταν φυσιολογική. Κυστεογράμματα έδειξαν νευρογενή κύστη με υπόλειμμα. Οι λανθάνοντες χρόνοι στα ιερά νεύρα ήταν παρατεταμένοι. Οι μελέτες της ταχύτητας αγωγής έδειξαν ελαττωμένα δυναμικά των αισθητικών νεύρων και ήπια επιβράδυνση της ταχύτητας αγωγής των κινητικών νεύρων. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν δοσοεξαρτώμενα. Με την απόσυρση του DMAPN από τους χώρους εργασίας σταμάτησαν και οι παραπάνω εκδηλώσεις. Σε μελέτη παρακολούθησης δύο χρόνων έντεκα εργαζόμενοι παρουσίασαν παραμονή των συμπτωμάτων. Οι σεξουαλικές και κυστικές διαταραχές καθώς και η αισθητική νευροπάθεια παρέμειναν σε μία μικρή

μόνο ομάδα.

Σε μία περίπτωση η βιοψία του γαστροκνημίου μύος έδειξε μικρές γωνιώδεις ίνες, ενδεικτικό της ήπιας απονεύρωσης. Η βιοψία του γαστροκνημιαίου νεύρου έδειξε απώλεια και οίδημα των αξόνων, οι οποίοι περιείχαν κατεστραμμένα νευροϊνίδια. Επίσης ζώα που εκτέθηκαν για μεγάλα χρονικά διαστήματα στο DMAPN παρουσίασαν διαταραχές ήπιες των αξόνων στα άκρα και της κύστης.

### ΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΙΘΥΛΕΝΙΟΥ

Το οξειδίο του αιθυλενίου, ένα αέριο που χρησιμοποιείται στην αποστείρωση των υλικών που είναι ευαίσθητα στη θερμοκρασία και στην παραγωγή της γλυκόλης του αιθυλενίου, πολυεστέρων και απολυμαντικών, προκαλεί και κεντρική και περιφερική νευροπάθεια, κυρίως αξονοπάθεια. Στη χρόνια έκθεση σε οξειδίο του αιθυλενίου παρατηρείται προσβολή των νευροψυχικών λειτουργιών και αύξηση των ανταλλαγών των αδελφών χρωματιδών.

Εξάνθημα του δέρματος συνοδεύει τις δυσαισθησίες στα χέρια και την κινητική αδυναμία στα κάτω άκρα μετά από χρόνια έκθεση σε ενδύματα που αποστειρώθηκαν με οξειδίο του αιθυλενίου<sup>9</sup>.

Αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια παρουσιάστηκε μετά από καθημερινή έκθεση δέκα μηνών, σε εργασίες αποστείρωσης με οξειδίο του αιθυλενίου.

Βιοψία του γαστροκνημιαίου νεύρου έδειξε ήπια ελάττωση των μεγάλων εμμύελων ινών, ήπιες μεταβολές του ελύτρου της μυελίνης και προσβολή των αμύελων ινών. Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια αξονικού τύπου ακόμη και μετά από έκθεση 2-8 εβδομάδων, η οποία βελτιώνεται, όταν σταματήσει ή ελαττωθεί σε αποδεκτά επίπεδα.

### N-ΕΞΑΝΙΟ ΚΑΙ ΜΕΘΥΛ-N-ΒΟΥΤΥΛ ΚΕΤΟΝΗ

Οι ουσίες αυτές χρησιμοποιούνται ως διαλύτες σε πολλές βιομηχανίες και σχετίζονται με τοξικές νευροπάθειες, όταν αναφέρεται παρατεταμένη έκθεση σε υψηλά επίπεδα. Ωστόσο η πιο συχνή νευροτοξική κατάσταση είναι η κατάχρηση των διαλυτών. Σε αυτές τις περιπτώσεις η περιφερική νευροπάθεια που σχετίζεται με το N-εξάνιο χαρακτηρίζεται από μυϊκή αδυναμία με ατροφία, κα-

τάργηση των αχίλλειων τενοντίων αντανάκλασεων και κατάργηση αισθητικότητας. Σε ακραίες καταστάσεις μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και τετραπληγία. Με την ανάνηψη από τη περιφερική νευροπάθεια αρχίζουν να παρουσιάζονται πυραμιδικά σημεία. Η βιοψία νεύρων αποκαλύπτει πολυεστιακό οίδημα των νευραξόνων και νευροϊνίδια εντοπισμένα πλησίον των κόμβων του Ranvier, συνυπάρχει δε λέπτυνση του ελύτρου της μυελίνης. Το αποτέλεσμα στο έλυτρο της μυελίνης ευθύνεται για την εκσεσημασμένη καθυστέρηση στις κινητικές ταχύτητες.

Τα μίγματα διαλυτών αποτελούν τον πιο συχνό τοξικό παράγοντα σε χώρους εργασίας.

### ΜΟΛΥΒΔΟΣ

Η νευροπάθεια από μόλυβδο, στην παλαιότερη βιβλιογραφία, αναφερόταν ως αδυναμία μη συνοδευόμενη από αισθητικές διαταραχές και σημεία. Από ορισμένους συγγραφείς υποστηρίζεται ότι προσβάλλονται οι μυς που κυρίως χρησιμοποιούνται, π.χ. οι εκτεινόντες του καρπού. Άλλοι υποστηρίζουν ότι η νευροπάθεια από μόλυβδο μιμείται την πλάγια μυατροφική σκλήρυνση του περιφερικού νευρώνα. Συνήθως όμως οι εκθέσεις αυτές συνοδεύονται και από άλλα χαρακτηριστικά της δηλητηρίασης από μόλυβδο, όπως η αναιμία και τα κοιλιακά άλγη.

Η βιοψία του νεύρου στον άνθρωπο έδειξε απώλεια των μεγάλων ινών χωρίς απομυελίνωση. Αντίθετα η βιοψία νεύρου στη νευροπάθεια από μόλυβδο στα ζώα έδειξε τμηματική απομυελίνωση ως το κύριο εύρημα.

Μολονότι η νευροπάθεια από μόλυβδο εμφανίζεται με κινητικές διαταραχές, η μελέτη της ταχύτητας αγωγής έδειξε ότι μεταβάλλονται πρώτα οι αισθητικές ίνες.

Η αναφερόμενη θεραπεία της νευροπάθειας από μόλυβδο περιλαμβάνει τη χρησιμοποίηση χηλικών ενώσεων και απομάκρυνση από το χώρο έκθεσης. Σε σχετικά πρόσφατη μελέτη, στην οποία εξετάστηκαν εργαζόμενοι σε υψηλή έκθεση μολύβδου διάρκειας πέντε μηνών, βρέθηκε ότι η κινητική ταχύτητα αγωγής έγινε φυσιολογική δεκαπέντε μήνες μετά τη διακοπή της έκθεσης<sup>10</sup>. Ωστόσο μάλλον είναι αδύνατο να θεραπευτεί τόσο γρήγορα μία νευροπάθεια από μόλυβδο, όταν τα επίπεδα στο αίμα είναι υψηλότερα των 70 g/dl μετά



από την απομάκρυνση από την έκθεση, επειδή ο μόλυβδος που προέρχεται από την υψηλή ρύπανση των αποθηκών συνεχίζει να παραμένει σε υψηλά επίπεδα στο αίμα για μεγάλα χρονικά διαστήματα.

### ΥΔΡΑΡΓΥΡΟΣ

Ο ανόργανος υδράργυρος μπορεί να προκαλέσει περιφερική νευροπάθεια, αλλά δεν είναι σαφές ότι το ίδιο ισχύει και για τον οργανικό υδράργυρο. Επισωρευτική έκθεση στον υδράργυρο ως φορτίο των οστών σχετίστηκε με την παρουσία πολυνευροπάθειας στους οδοντιάτρους (χρησιμοποίηση αμαλγάματος).

Η χρησιμοποίηση της D-πενικιλαμίνης στο παρελθόν για τη δέσμευση του υδραργύρου προκάλεσε μεγαλύτερη κινητοποίηση του υδραργύρου στο νευρικό σύστημα.

### ΒΡΩΜΙΟΥΧΟ ΜΕΘΥΛΙΟ

Η ετήσια χρήση 66 Gg (1Gg=10<sup>9</sup> g) βρωμιούχου μεθυλίου ως εντομοκτόνου προκάλεσε σημαντική ρύπανση του περιβάλλοντος. Τα νευρολογικά συμπτώματα που σχετίζονται με το βρωμιούχο μεθύλιο παρατηρούνται σε επίπεδα βρωμιούχων των 2,8 mg/dl, ενώ η δηλητηρίαση από ανόργανα βρωμιούχα συμβαίνει σε επίπεδα 50 mg/dl.

Οξεία έκθεση προκαλεί ψυχικές διαταραχές, όπως του προσανατολισμού, ψευδαισθήσεις, παράνοια, άγχος, κατάθλιψη και ευφορία. Οφθαλμικά συμπτώματα είναι επίσης συχνά καθώς και διαταραχές του λόγου και μυόκλονος.

Εισπνοή του αερίου μπορεί να προκαλέσει κεφαλαλγία, αδυναμία, μυική ευαισθησία, βάρος στα πόδια και παραισθησία. Η νευρολογική εξέταση δείχνει διαταραχές αισθητικότητας, ελάττωση μυικής ισχύος και απουσία αντανάκλαστικών στα κάτω άκρα, πολύ ευαίσθητους γαστροκνήμιους μυς και αταξία βαδίσσεως. Παρακολούθηση για 6 μήνες έδειξε φυσιολογικά ευρήματα μετά τη διακοπή της έκθεσης.

### ΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΖΩΤΟΥ

Το οξείδιο του αζώτου, πτητικό αναισθητικό, χρησιμοποιείται από τους οδοντιάτρους. Η μεγαλύτερη έκθεση προκαλείται από κατάχρηση λόγω της ιδιότητας που έχει να προκαλεί εφορία. Η χρόνια έκθεση προκαλεί μυελοπάθεια και νευροπάθεια. Υπεισέχεται στη δραστηριότητα της κοβαλαμί-

νης και επομένως κλινικά εμφανίζεται όπως και η έλλειψη της βιταμίνης B12.

### ΟΡΓΑΝΟΦΩΣΦΟΡΙΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ

Η κύρια χρήση των οργανοφωσφορικών παραγόντων είναι στα φυτοφάρμακα. Η πιο συχνή κλινική εκδήλωση είναι η τοξικότητα που προκαλείται από τον κατακλυσμό των μουσκαρινικών και των νικοτινικών υποδοχέων της νευρομυϊκής σύναψης λόγω αναστολής της χολινεστεράσης. Η νευροπάθεια παρατηρείται 1-3 εβδομάδες μετά την έκθεση -καθυστερημένη νευροπάθεια- και οφείλεται στην προσβολή διαφορετικής εστεράσης, της εστεράσης που έχει στόχο τη νευροπάθεια (Neuropathy Target Esterase-NTE). Επισημαίνεται ότι όλοι οι οργανοφωσφορικοί εστέρες δεν αναστέλλουν τη δράση της NTE. Οι οργανοφωσφορικοί εστέρες, που είναι ικανοί να αναστέλλουν τη NTE, έχουν τη δυνατότητα να προκαλούν νευροπάθεια ανάλογα με το επίπεδο αναστολής. Συνήθως απαιτείται 70-80% αναστολή της NTE, πριν να εμφανισθεί η νευροπάθεια.

Η κλινική έναρξη της νευροπάθειας μπορεί να εμφανιστεί μετά την έξοδο από το νοσοκομείο ασθενούς που νοσηλεύεται με οξεία χολινεργικά συμπτώματα. Χαρακτηρίζεται δε από κράμπες στα κάτω άκρα που μπορεί να εξελιχθούν σε αδυναμία. Στη συνέχεια παρατηρούνται τα ίδια συμπτώματα και στα άνω άκρα. Το ίδιο παρατηρείται και με τις διαταραχές αισθητικότητας. Διαταράσσεται και η ισορροπία, όταν παρατηρηθεί πτώση και των δύο κάτω άκρων. Ακόμη και αν παρατηρηθεί ανάνηψη από την περιφερική νευροπάθεια, η σπαστική παραπάρεση μπορεί να επιμένει λόγω της προσβολής των πυραμιδικών δεματίων του νωτιαίου μυελού.

Ενδιάμεσο σύνδρομο είναι η μυοπάθεια από οργανοφωσφορικούς εστέρες, που παρατηρείται 24-96 ώρες μετά από την οξεία δηλητηρίαση με παράλυση των αναπνευστικών μυών. Η αναπνευστική ανεπάρκεια συνοδεύεται από αδυναμία στους κεντρικούς μυς, τους καμπήρες του αυχένα και τους μυς που νευρώνονται από τα κρανιακά νεύρα. Πιθανός μηχανισμός της μυοπάθειας είναι ο καταιγισμός της μετασυναπτικής μυϊκής μεμβράνης από ακετυλοχολίνη, που οδηγεί σε μυϊκή νέκρωση. Σε αντίθεση με τη νευροπάθεια η ατροφική προφυλάσσει από τη μυοπάθεια.

Συνήθως παρατηρείται πτώση του αισθητικού δυναμικού, ενώ η κινητική ταχύτητα παραμένει φυσιολογική, διότι οι μεγάλης διαμέτρου νευρικές ίνες δεν προσβάλλονται επιλεκτικά. Θεραπεία της νευροπάθειας δεν υπάρχει.

### ΘΑΛΛΙΟ

Η δηλητηρίαση με θάλλιο προσβάλλει το γαστρεντερικό σύστημα, το ήπαρ, τους νεφρούς, τους μυς και τα νεύρα. Τα κρανιακά νεύρα, το αυτόνομο νευρικό σύστημα, τα νωτιαία γάγγλια, οι οπίσθιες δέσμες του νωτιαίου μυελού, τα κύτταρα των προσθίων κεράτων και περιοχές του φλοιού και των βασικών γαγγλίων είναι οι συνηθέστερες θέσεις προσβολής του νευρικού συστήματος. Επώδυνη παραισθησία εμφανίζεται μετά από λίγες ημέρες. Η κινητική νευροπάθεια είναι υπεύθυνη για την αδυναμία. Τα αντανάκλαστικά διατηρούνται για αρκετό χρόνο. Ακολουθούν μυική ευαισθησία, αρθραλγία και εξάνθημα. Το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της δηλητηρίασης με θάλλιο είναι η τριχόπτωση, που εμφανίζεται 1-3 εβδομάδες μετά την έκθεση. Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος μπορεί να συμβάλλει στην αλωπεκία και προκαλεί ταχυκαρδία, υπέρταση, σιελόρροια και πυρετό.

Η ταχύτητα αγωγής είναι φυσιολογική και δείχνει ήπιες μεταβολές που οφείλονται σε βλάβη των αξόνων. Η βιοψία νεύρου μετά από αρκετό χρόνο από την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων έδειξε απομυελίνωση και αξονική βλάβη.

### ΤΡΙΧΛΩΡΟΑΙΘΥΛΕΝΙΟ

Το τριχλωροαιθυλένιο χρησιμοποιείται ευρέως στη βιομηχανία, από τις βαριές κατασκευές μέχρι και τη βιομηχανία των μικρο-υπολογιστών.

Χαμηλά επίπεδα προκαλούν ζάλη, καταβολή, διανοητική σύγχυση, κεφαλαλγία, διαταραχή του συντονισμού και ναυτία. Στο παρελθόν χρησιμοποιούνταν ως αναισθητικό και για τη θεραπεία της νευραλγίας του τριδύμου.

Η αιτιολογία της νευραλγίας του τριδύμου δεν είναι σαφής. Μία υπόθεση είναι η αναζωπύρωση του στοματοπροσωπικού απλού έρπητα και η αγγειακή διαπερατότητα στην περιοχή αυτή του εγκεφαλικού στελέχους.

Τα τριδυμικά σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά σχετίζονται με αιμοδία προσώπου και εξαρτώνται από την έκθεση<sup>11</sup>.

## B. ΝΕΥΡΟΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΣΤΟΥΣ ΧΩΡΟΥΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΟΙΝΩΝΙΑ

Η νευροτοξικολογία της συμπεριφοράς είναι η επιστήμη των τοξικών επιδράσεων των χημικών ουσιών στην ανθρώπινη συμπεριφορά. Μολονότι είναι μία σχετικά νέα δραστηριότητα στην τοξικολογία, δημοσιεύονται όλο και περισσότερες πειραματικές μελέτες της επίδρασης των χημικών παραγόντων στην συμπεριφορά των ανθρώπων στο εργαστήριο<sup>12</sup>, στους χώρους εργασίας<sup>13</sup>, στην κοινότητα<sup>14</sup>, αλλά και στη συμπεριφορά των πειραματοζώων<sup>15</sup>. Στο κεφάλαιο αυτό θα εξεταστούν οι μέθοδοι για την αναγνώριση διαταραχών συμπεριφοράς και ψυχοκοινωνικών διαφορών σε ανθρώπους που εκτίθενται σε χημικές ουσίες στους χώρους εργασίας τους, αλλά και στην κοινότητα, γενικότερα.

Η επιστήμη της νευροτοξικολογίας της συμπεριφοράς στις ΗΠΑ εμφανίστηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1960 ως αποτέλεσμα της προόδου στη φαρμακολογία συμπεριφοράς, του ενδιαφέροντος των τοξικολόγων και των κυβερνητικών κανονισμών στους χώρους εργασίας και στο περιβάλλον. Οι αντικειμενικοί σκοποί όλων των ενδιαφερομένων είναι κυρίως τέσσερις:

1. Ανίχνευση και η παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών της έκθεσης σε νευροτοξικές χημικές ουσίες με μη επεμβατικές μεθόδους.
2. Ανεύρεση λειτουργικής διαταραχής του νευρικού συστήματος μετά από έκθεση σε συγκεκριμένες χαμηλότερες από εκείνες που απαιτούνται για δομικές βλάβες.
3. Καθορισμός αντικειμενικών συσχετίσεων κλινικών σημείων και συμπτωμάτων ως συμπλήρωμα σε άλλες μεθόδους (π.χ. νευρολογικές).
4. Προσδιορισμός του επιπέδου της διαταραχής της συμπεριφοράς έτσι ώστε να διαπιστώνεται εάν συνεχίζει να είναι ασφαλής η εργασία.

Η έρευνα της νευροτοξικολογίας της ανθρώπινης συμπεριφοράς έχει προχωρήσει σε δύο επίπεδα: α. επιδημιολογικές μελέτες για τον προσδιορισμό των αποτελεσμάτων της χρόνιας έκθεσης και β. ερευνητική έκθεση εθελοντών σε χαμηλές συγκεντρώσεις χημικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία ή υπάρχουν στο περιβάλλον για την εκτίμηση της αναστρεψιμότητας των δια-

ταραχών μετά από σύντομη οξεία έκθεση. Παρατηρήθηκε ιδιαίτερα μεγάλη αύξηση του αριθμού και του εύρους των μελετών συμπεριφοράς στους χώρους εργασίας, στην κοινότητα και στο εργαστήριο τις δεκαετίες 1980 και 1990.

Στο κεφάλαιο αυτό εστιάζεται η προσοχή στην επιδημιολογική βιβλιογραφία. Σκοπός: α) Να περιγραφούν οι νευροψυχικές διαταραχές από νευροχημικές τοξικές ουσίες, β) Να γίνει μία ανασκόπηση των νευροψυχικών δοκιμασιών με μολύβι και υπολογιστή στην επαγγελματική και στην περιβαλλοντική έρευνα και γ) Να περιγραφούν τα διαδικαστικά βήματα για την προετοιμασία και οργάνωση μιας επιδημιολογικής μελέτης στην οποία θα χρησιμοποιηθούν δοκιμασίες συμπεριφοράς.

### ΝΕΥΡΟΤΟΞΙΚΕΣ ΧΗΜΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Η έρευνα στα προβλήματα συμπεριφοράς που προκαλούν οι χημικές ουσίες έχει ως στόχο να προσδιορίσει εάν οι άνθρωποι που εκτίθενται σε μία από αυτές τις ουσίες ή σε μίγμα αυτών των ουσιών διαφέρουν από εκείνους που δεν εκτίθενται στις ίδιες ουσίες. Το ενδιαφέρον των μελετών αυτών είναι η χρησιμοποίηση συγκρίσιμων ή παρόμοιων νευροψυχολογικών δοκιμασιών για τη μελέτη διαφορετικών πληθυσμών που εκτίθενται σε διάφορες χημικές ουσίες.

Στη συνέχεια θα αναφερθούν οι εμπλεκόμενες σε επαγγελματικές παθήσεις ουσίες.

### ΔΙΘΕΙΑΝΘΡΑΚΑΣ

Ο διθειάνθρακας είναι μία κλασική νευροτοξική ουσία. Σε υψηλές συγκεντρώσεις προκαλεί σοβαρές βλάβες στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα με αποτέλεσμα γνωστικές, κινητικές και αισθητικές διαταραχές. Από τη βιβλιογραφία φαίνεται το παθολογικό αποτέλεσμα σε ψυχομετρικές δοκιμασίες κωδικοποίησης, ευφύιας, μνήμης, χωρικών σχέσεων, συνεργασίας, ταχύτητας απάντησης, τα οποία επιβεβαιώνονται σε πολλές μελέτες.

### ΤΕΤΡΑΧΛΩΡΟΑΙΘΥΛΕΝΙΟ

Έχουν δημοσιευτεί μελέτες σε εργάτες που χρόνια εκτίθενται στον τοξικό αυτόν παράγοντα με διαφορετικά αποτελέσματα όσον αφορά τις αποδόσεις τους σε διάφορες ψυχομετρικές δοκιμα-

σίες. Τα αποτελέσματα των μελετών δεν ήταν πλήρως αποκαλυπτικά, αλλά υποστηρίζουν την ανάγκη αναζήτησης νευροτοξικών επιδράσεων.

### ΣΤΥΡΕΝΙΟ

Από πολλές μελέτες υποστηρίζεται ότι θα πρέπει να γίνει περαιτέρω έρευνα για την επίδραση έκθεσης σε χαμηλά επίπεδα στυρενίου. Ωστόσο από τη βιβλιογραφία φαίνεται ότι η έκθεση σε στυρένιο προκαλεί σημαντικές διαφορές στην απόδοση των ατόμων σε γνωστικές ψυχομετρικές δοκιμασίες.

### ΤΟΛΟΥΕΝΙΟ

Έχουν αναφερθεί διαταραχές της μνήμης, της προσοχής, της κωδικοποίησης και του συντονισμού σε εργαζόμενους εκτεθειμένους σε συγκεντρώσεις 40-150 ppm τολουενίου.

### ΜΙΓΜΑΤΑ ΔΙΑΛΥΤΩΝ

Τα μίγματα διαλυτών, όπως είναι αυτά που χρησιμοποιούνται στα υγρά καύσιμα, αποτελούν κυρίαρχο θέμα στην έρευνα συμπεριφοράς στους χώρους εργασίας τα τελευταία χρόνια. Αναφέρεται ο όρος «εγκεφαλοπάθεια από διαλύτες» σε εργαζόμενους με μακρά έκθεση και η αναστρεψιμότητά της.

Η χρόνια έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις διαλυτών και η κατάχρηση μπορεί να προκαλέσουν νευροψυχικές διαταραχές και προβλήματα στη συμπεριφορά, μολονότι υπάρχουν και αντίθετες απόψεις. Έχουν επίσης αναφερθεί κινητικές και γνωστικές διαταραχές καθώς επίσης και ατροφία του εγκεφάλου.

### ΟΡΓΑΝΟΦΩΣΦΟΡΙΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ

Όλο και περισσότερο αυξάνονται οι αναφορές της εμφάνισης μόνιμων προβλημάτων μετά από οξεία ή χρόνια έκθεση σε οργανοφωσφορικά.

### ΜΟΛΥΒΔΟΣ

α) Εργαζόμενοι: Τα προβλήματα συμπεριφοράς της επαγγελματικής έκθεσης σε ανόργανο μόλυβδο αποτελούν το αντικείμενο των περισσότερων μελετών που έχουν γίνει σε χημικές ουσίες του περιβάλλοντος.

Έχουν παρατηρηθεί μεταβολές σε ψυχοκινητικές δοκιμασίες. Αφορούν τη σταθερότητα των

άνω άκρων, τη συνεργασία ματιών –άνω άκρων, την ακοή και ψυχικές λειτουργίες, όπως είναι εχθρότητα, διέγερση και γενική δυσφορία.

β) Κάτοικοι στην κοινότητα: Δόθηκε λίγη προσοχή σε έρευνες υγείας στην κοινότητα πριν από τη δεκαετία του 1970, επειδή υπήρχε η πεποίθηση ότι τα επίπεδα έκθεσης ήταν χαμηλά και επομένως ασφαλή.

Μακρόχρονες μελέτες σε παιδιά νέων Αμερικανών που εκτέθηκαν σε μόλυβδο έδειξαν ότι ακόμη και πολύ χαμηλά επίπεδα μόλυβδου μπορεί να προκαλέσουν σοβαρά προβλήματα στην ανάπτυξη των γνωστικών λειτουργιών, στην ευφυΐα και στις κοινωνικές δραστηριότητες.

### ΜΑΓΓΑΝΙΟ

Η νευροτοξικότητα του μαγγανίου στους μεταλλωρύχους εντοπίστηκε από μακρού. Ένα από τα συμπτώματα είναι το ανέκφραστο πρόσωπο (σαν να φοράει ο πάσχων μάσκα), που σχετίζεται με παρκινσονισμό. Υπήρξαν ενδείξεις ότι αυτά τα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν την αρχή της νόσου του Parkinson που μπορεί να παρατηρηθεί στη συνέχεια, εάν δεν διακοπεί η έκθεση.

### ΥΔΡΑΡΓΥΡΟΣ

Μολονότι οι πιο σοβαρές αναφορές δηλητηρίασης από υδράργυρο αφορούν το μεθυλ-υδράργυρο, όπως είναι π.χ. η εγκεφαλική παράλυση παιδιών μετά από κατανάλωση ψαριών από την ακτή Minimata της Ιαπωνίας, οι πιο συχνές αναφορές έχουν σχέση με τον ανόργανο υδράργυρο.

Το ενδιαφέρον των ερευνητών εστιάζεται κυρίως στην προσοχή και τη μνήμη.

### ΝΕΥΡΟΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες είναι οι:

#### Γνωστικές δοκιμασίες

Έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα πολλές δοκιμασίες στις μελέτες για την εξέταση της επίδρασης των τοξικών ουσιών στους χώρους εργασίας αλλά και στην κοινότητα. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες είναι οι: 1. Το τεστ συμπλήρωσης εικόνας (picture completion test), με το οποίο εξετάζεται η δυνατότητα να κατονομαστεί ένα κομ-

μάτι που λείπει από μια εικόνα.

2. Η δοκιμασία προσοχής Bourdon-Wiersma, κατά την οποία ο εξεταζόμενος πρέπει να ακολουθήσει οδηγίες για το σχεδιασμό με μολύβι ακολουθώντας την πορεία σημείων.

3. Το τεστ κατασκευής γραμμής (trail making test). Στο έντυπο περιέχεται γράμματα και αριθμοί και ο εξεταζόμενος πρέπει να φέρει μία γραμμή από τον αριθμό 1 στο γράμμα Α, στη συνέχεια στον αριθμό 2, στο γράμμα Β και ούτω καθεξής.

#### Δοκιμασίες κινητικών λειτουργιών

Οι κινητικές δοκιμασίες αφορούν την ταχύτητα ή την ακρίβεια της απάντησης.

Η δοκιμασία που αφορά τη δύναμη που σφίγγει η παλάμη γίνεται με δυναμόμετρο.

Πολλές δοκιμασίες με τις οποίες εξετάζονται ο συντονισμός των κινήσεων και η ταχύτητα αυτών.

Για να μετρηθεί η ταχύτητα απάντησης, οι εξεταζόμενοι προσπαθούν να απαντήσουν όσο πιο γρήγορα μπορούν.

Υπάρχουν επίσης δοκιμασίες με τις οποίες εξετάζονται η σταθερότητα των δακτύλων και των χεριών καθώς και η ισορροπία<sup>16</sup>.

#### Δοκιμασίες αισθητήριων οργάνων

Η οπτική λειτουργία εξετάζεται με τις κλασικές μεθόδους ελέγχου οπτικής οξύτητας, διάκρισης χρωμάτων κ.ο.κ.

Η ακοή μετράται με τα κλασικά ακουόμετρα. Δοκιμασίες αναγνώρισης του λόγου έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την αντικειμενική μέτρηση σύνθετων ακουστικών ακουσμάτων.

Η όσφρηση ελέγχεται με ειδικές δοκιμασίες.

#### Ψυχοκοινωνικές δοκιμασίες

Με τις ψυχοκοινωνικές δοκιμασίες εξετάζονται η προσωπικότητα, η διάθεση, η συμπεριφορά και τα ψυχικά συμπτώματα.

#### Δοκιμασίες με ηλεκτρονικό υπολογιστή

Το σύστημα εκτίμησης συμπεριφοράς με ηλεκτρονικό υπολογιστή είναι το πλέον διαδεδομένο και έχει μεταφραστεί σε πολλές γλώσσες.

Η χρησιμοποίηση αυτών των προγραμμάτων έχει ελαττώσει το κόστος της νευροτοξικολογικής έρευνας και στους χώρους εργασίας και στην κοινότητα.



**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Dyck PJ, Oviatt KF, Lambert EH. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol* 1981, 10:222-6.
2. Munsat TL. Quantification of neurologic deficit. Stoneham, MA: Butterworth, 1989.
3. Fullerton PM. Toxic chemicals and peripheral neuropathy. *Proc R Soc Med* 1969, 62: 201-10.
4. Chaudhry V, Rowinsky EK, Sartorius SE, Donehower RC, Cornblath DR. Peripheral neuropathy from Taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysiological studies. *Ann Neurol* 1994, 25:304-11.
5. Spencer PS, Schaumburg HH. Central-peripheral distal axonopathy-the pathology of dying-back polyneuropathies. In: Zimmerman HM, ed. *Progress in neuropathology*. New York: Grune & Stratton, 1976, 253-95.
6. Fullerton PM. Electrophysiological and histological observations on peripheral nerves in acrylamide poisoning in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969, 32: 241-92.
7. Foa V, Colombi A, Maroni M. The speciation of the chemical forms of arsenic in the biological monitoring of exposure to inorganic arsenic. *Sci Total Environ* 1984, 34: 241-59.
8. Beauchamp RO, Bus JS, Popp JA, Boreiko CJ, Goldberg L. A critical review of the literature on carbon disulfide toxicity. *CRC Crit Rev Toxicol* 1983, 11: 169-278.
9. Brashear A, Unverzagt FW, Farber MO, Bonnin JM, Garcia JGN, Grober E. Ethylene oxide neurotoxicity: a cluster of 12 nurses with peripheral and central nervous system toxicity. *Neurology* 1996, 46: 992-8.
10. Muijser H., Hoogendijk E., Hooisma J., Twisk D. Lead exposure during demolition of a steel structure coated with lead-based paints. *Scand J Work Environ Health* 1987, 13 :56-61.
11. Bleeker ML. Toxic Peripheral Neuropathy. In: Rom WN, ed. *Environmental and Occupational Medicine*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998, 697-707.
12. Dick RB. Neurobehavioral assessment of occupationally relevant solvents and chemical in humans. In: Chang LW, Dyer RS, eds. *Handbook of neurotoxicology*. New York: Marcel Dekker, 1995, 217-322.
13. Anger WK. Worksite behavioral research: results, sensitive methods, test batteries and the transition from laboratory data to human health. *Neurotoxicology* 1990, 11: 629-720.
14. Johnson BL, Grandjean P, Amler RW. Neurobehavioral testing and hazardous chemical sites. *Neurotoxicol Teratol* 1994, 16: 485-7.
15. Chang LW, Dyer RS, eds. *Handbook of neurotoxicology*. New York: Marcel Dekker, 1995.
16. Anger KW, Stozbach D., Amler RW, Sizemore OJ. Human Behavioral Neurotoxicology: Workplace and Community Assessments. In: Rom WN, ed. *Environmental and Occupational Medicine*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998, 709-31.