

Wissenschaftliche Begründung zur BK Nr. 1317: Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische

(Bek. des BMA v. 24.6.1996, BArbBl. 9/1996, S. 44 ff.)

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat beim Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung - Sektion "Berufskrankheiten" - hat empfohlen, in die Anlage 1 der Berufskrankheiten-Verordnung unter der Nummer 1317 folgende neue Berufskrankheit aufzunehmen:

"Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische"

Die hierzu von der Sektion "Berufskrankheiten" erarbeitete wissenschaftliche Begründung lautet wie folgt:

1. Organische Lösungsmittel und deren Gemische

Organische Lösungsmittel sind eine chemisch heterogene Stoffgruppe mit der gemeinsamen Eigenschaft, Stoffe zu lösen, ohne diese oder sich selbst chemisch zu verändern. Sie werden deshalb in der Arbeitswelt vielfältig verwendet. Industriell werden sie vorwiegend in Gemischen aus meist zwei bis sechs einzelnen Lösungsmitteln eingesetzt. Die Verwendung von nur einem Lösungsmittel stellt zunehmend die Ausnahme dar. Die Zusammensetzung der Gemische variiert je nach technischer Anforderung und Hersteller ganz erheblich. Bei einer Analyse durch die Bundesanstalt für Arbeitsschutz wurden z. B. in 275 Zubereitungen folgende einzelne Lösungsmittel nachgewiesen (1):

	CAS-Nr.		CAS-Nr.
n-Hexan	110-54-3	n-Butanol	71-36-3
n-Heptan	142-82-5	Isobutanol	78-83-1
Aceton	67-64-1	Butylglykol	111-76-2
Methyl-Ethyl-Keton	78-93-3	Diacetonalkohol	123-42-2
Methyl-Isobutyl-Keton	108-10-1	Benzol	71-43-2
Cyclohexanon	108-94-1	Toluol	108-88-3
Essigsäuremethylester	79-20-9	Xylol	1330-20-7
Essigsäureethylester	141-78-6	Ethylbenzol	100-41-4
Essigsäurebutylester	123-86-4	1,3,5-Trimethylbenzol	108-67-8
Essigsäureisobutylester	110-19-0	Styrol	100-42-5
Methylglykolacetat	110-49-6	Dichlormethan	75-09-2
Ethylglykolacetat	111-15-9	1,1,1-Trichlorethan	71-55-6
Butylglykolacetat	112-07-2	Trichlorethen	79-01-6
Ethylglykolmonoethylether	110-80-5	Tetrachlorethen	127-18-4

Methanol	67-56-1	Trichlorfluormethan	75-69-4
Ethanol	64-17-5	1,1,2-Trichlortrifluorethan	76-13-1
Isopropanol	67-63-0		

Benzine sind Erdöldestillate, bestehend aus einem Gemisch von mehr als 150 vorwiegend aliphatischen Kohlenwasserstoffen und weiteren Inhaltsstoffen; sie können je nach Siedegrenzen bis zu 35 % n-Hexan enthalten (2).

Technische Produkte enthalten produktionsbedingt immer Verunreinigungen, deren qualitativer und quantitativer Anteil im Einzelfall schwer abzuschätzen ist (3).

2. Neurotoxizität von einzelnen Lösungsmitteln

2.1. Neurotoxische Lösungsmittel

Für mehrere organische Lösungsmittel sind aufgrund von epidemiologischen Untersuchungen, kasuistischen Beobachtungen am Menschen oder Tierexperimenten neurotoxische Wirkungen bekannt:

- Aliphatische Kohlenwasserstoffe: n-Hexan (4-7), Heptan (8-11).
- Ketone: Methyl-Ethyl-Keton (12-14), Methyl-Butyl-Keton (12,15-17).
- Alkohole: Methanol (18-21), Ethanol (22-25).
- Aromatische Kohlenwasserstoffe: Benzol (26-33), Toluol (34-40), Xylol (41-44), Styrol (45-53).
- Chlorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe: Monochlormethan (54-58), Dichlormethan (59-64), 1,1,1-Trichlorethan (65-69, 98), Trichlorethen (70-78), Tetrachlorethen (79-83, 98).

2.2. Pathomechanismen

Organische Lösungsmittel können am Arbeitsplatz als Dampf eingeatmet, aber auch durch die Haut resorbiert werden. Aufgrund ihrer Fettlöslichkeit verteilen sie sich in allen Organen, bevorzugt im Nervensystem. Sie werden mit unterschiedlichen Halbwertszeiten, die zwischen wenigen Stunden bis mehreren Tagen liegen, ausgeschieden. Ein wichtiger Ausscheidungsmechanismus ist die Abatmung der unveränderten Substanz durch die Lunge; ein Teil wird metabolisiert und über die Nieren bzw. die Galle ausgeschieden (84). Bei der Metabolisierung können aus relativ harmlosen Ausgangssubstanzen neurotoxische Metaboliten entstehen, z. B. 2,5-Hexandion aus n-Hexan (85) oder Trichlorethanol aus Trichlorethen (86).

Pathogenetisch sind physiko-chemische Wechselwirkungen von stoffwechselvermittelten Lösungsmittelleffekten zu unterscheiden. Bei ersteren kommt es durch hydrophobe Wechselwirkungen mit den Lipiden der Zellmembran zu einer Lockerung des Lipidverbandes und der Hydratationshülle, wodurch die Membranfluidität steigt und die Membran schwillt (87). Weitere komplexe Wechselwirkungen sind anzunehmen (88-95). Im zweiten Fall führen die Lösungsmittel und/oder ihre neurotoxischen Metaboliten zu Störungen der Lipid- und Proteinsynthese (96-100). Für die neurotoxische Dauerschädigung

dürfte die Beeinflussung mischfunktioneller Oxigenasen (Cytochrom P 450 2E1) mit Bildung radikalischer Stoffwechselprodukte und der Möglichkeit peroxidativer Zellschädigung von besonderer Bedeutung sein (101,144).

Folgen sind zunächst Funktionsstörungen (z. B. präanarkotische Symptome, Parästhesien), im weiteren Verlauf auch morphologische Veränderungen mit primär axonalen Schädigungen. Histologisch finden sich z. T. riesenhafte paranodale Axonaufreibungen, elektronenmikroskopisch Akkumulationen von kondensierten 10-nm-Neurofilamenten, Ansammlungen von Glykogengranula im Zytoplasma, den Schwann'schen Zellen oder innerhalb des Axons. Diese Veränderungen sind bei Expositionskarenz grundsätzlich reversibel (102-106).

Die Pathomechanismen dürften für die Zellen des zentralen und peripheren Nervensystems grundsätzlich gleich sein. Die unterschiedliche klinische Symptomatik ergibt sich in erster Linie aus der unterschiedlichen Lokalisation und den unterschiedlichen Aufgaben der besonders betroffenen Zelle. Überlagerungen sind möglich. Außerberufliche neurotoxische Faktoren (z. B. Alkohol, Medikamente oder Erkrankungen wie Diabetes mellitus) können diesen Verlauf beeinflussen.

2.3. Krankheitsbilder

Polyneuropathie:

Typisch für toxische Polyneuropathien sind symmetrisch-distale, beinbetonte, sensomotorische Ausfälle mit strumpf- bzw. handschuhförmiger Verteilung. Sie beginnen mit distalen Parästhesien und/oder Hypästhesien und Reflexabschwächungen. Motorische Ausfälle treten oft erst in fortgeschrittenen Stadien auf. Die Prognose ist grundsätzlich günstig, da die eindrucksvolle Symptomatik meist zur rechtzeitigen Diagnose führt. Heilungen sind auch nach mehrmonatigem Verlauf möglich. Als Residuen verbleiben häufig Reflexabschwächungen, die funktionell aber bedeutungslos sind.

Enzephalopathie:

Unter einer Enzephalopathie versteht man diffuse Störungen der Hirnfunktion. Auch für toxische Enzephalopathien sind Konzentrations- und Merkschwäche, Auffassungsschwierigkeiten, Denkstörungen und Persönlichkeitsveränderungen - oft mit Antriebsarmut, Reizbarkeit und Affektstörungen typisch. Diese Symptome sind unspezifisch, entwickeln sich je nach Exposition akut oder chronisch progredient im Verlauf von Monaten bis Jahren und werden deshalb häufig erst spät erkannt. Aus diesem Grunde ist die Prognose ungünstiger als bei den toxischen Polyneuropathien. Eine vollständige Heilung ist häufig nicht zu erwarten.

Für einige Lösungsmittel sind weitere Krankheitsmanifestationen beobachtet worden:

Isolierte oder multiple Hirnnervenläsionen (73), epileptische Anfälle (27, 36), Parkinson-Syndrome (173, 174), Kleinhirntaxien (35, 38), halluzinatorische

Psychosen (39, 172), partielle Querschnittslähmungen (74). Sie sind jedoch selten und treten nur bei sehr schweren Vergiftungen auf.

3. Neurotoxizität von Lösungsmittelgemischen

3.1. Epidemiologie

Zu den epidemiologischen Studien ist zu bemerken, daß die quantitative und qualitative Zusammensetzung der im Einzelfall verwendeten Lösungsmittelgemische in der Regel nicht bekannt ist. Eine japanische Untersuchung über die fünf häufigsten Lösungsmittel in Farben, Klebern, Verdünnern, Reinigungsmitteln und Druckerschwärze ergab jedoch, daß in diesen Gemischen mit hoher Wahrscheinlichkeit neurotoxische Lösungsmittel enthalten sind (107). Weiterhin ist zu bemerken, daß in einigen Studien Confounder wie Alkohol oder Diabetes mellitus nicht ausreichend berücksichtigt worden sind.

3.1.1. Kohortenstudien

MIKKELSEN (108) verglich bei der Auswertung von Rentengutachten neuropsychiatrische Diagnosen (ICD) bei 2 601 Malern mit der Krankheitshäufigkeit von zwei Kontrollgruppen (1 790 Maurer bzw. eine nicht bekannte Anzahl der Kopenhagener Bevölkerung). Das relative Risiko war für folgende Diagnosen signifikant erhöht: präsenile Demenz ohne ursächliche Angaben mit 3,4, präsenile Demenz mit ursächlichen Angaben mit 2,4, Psychosen mit 2,1, Neurosen/Persönlichkeitsstörungen mit 2,8, neurologische Erkrankungen einschließlich Polyneuropathien mit 2,9.

Van VLIET et al. (109) stellten bei 98 Malern gegenüber 141 nicht lösungsmittelbelasteten Bauarbeitern signifikante Risikoerhöhungen für depressive Störungen (Odds Ratio OR 5,47), sensible Polyneuropathien (OR 3) sowie Neurosen und Anpassungsstörungen (OR 1,62) fest.

3.1.2. Fallkontrollstudien

Maßgebend für die Einschätzung als Berufskrankheit waren vor allem Fallkontrollstudien. Die Diagnosen stützen sich in diesen Studien auf Krankenakten, Rentenunterlagen und Totenscheine.

AXELSON et al. (110) untersuchte Invalidenrenten-Register und fand bei 151 Malern, verglichen mit einer nicht exponierten Kontrollgruppe aus unterschiedlichen Berufsgruppen, signifikant häufiger (RR 1,8) psychiatrische Diagnosen (ICD). Das relative Risiko (RR) änderte sich nicht, wenn Alkoholismus ausgeschlossen wurde. Das relative Risiko erhöhte sich bei mehr als 30jähriger Expositionsdauer auf 2,2.

OLSEN und SABROE (111) untersuchten 140 invalidisierte Möbeltischler, die in ihrem Beruf mit Klebe- und Lackierarbeiten beschäftigt waren. Die exponierte Gruppe und die gleich große Kontrollgruppe wurde dem Gewerkschaftsregister entnommen. Nach Ausschluß von Schädeltraumen und Adjustierung nach Alter und Alkoholkonsum fand sich ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für

neuropsychiatrische Diagnosen insgesamt (RR 2,8), für die Demenz (RR 2) und für Neurosen (RR 3,11).

RASMUSSEN et al. (112) untersuchten 207 lösungsmittlexponierte Maler, Automechaniker, Schlosser, Klempner, Typographen usw. und verglichen sie mit einer nicht exponierten gleichgroßen Kontrollgruppe. Die Odds Ratio (OR) für Enzephalopathien war für die Gruppe der oft oder immer Exponierten mit 1,7 signifikant, für die Gruppe der immer Exponierten mit 2 nicht signifikant erhöht. Die OR für die Subgruppen senile/präsenile Demenz und Psychosen war mit 2 bzw. 5,3 (nicht signifikant) erhöht.

O'FLYNN et al. (113) konnten bei der Analyse von Totenscheinen von 557 lösungsmittlexponierten Verstorbenen kein erhöhtes Mortalitätsrisiko für eine präsenile Demenz (auch nach Ausschluß eines M. Alzheimer) feststellen. Schwere tödliche Verlaufsformen sind demnach unwahrscheinlich.

BRACKBILL et al. (114) analysierten psychiatrische Diagnosen (ICD) von Invalidenrentnern aus den Rentenversicherungsunterlagen und konnten bei 3 565 lösungsmittlexponierten Malern gegenüber dem Kontrollkollektiv von 83 245 nicht exponierten Rentner eine signifikant erhöhte OR von 1,42 für alle neuropsychiatrischen Diagnosen sowie nicht signifikante OR für affektive Psychosen (2,41), Neurosen (1,5) und andere Hirnerkrankungen (1,47) nachweisen.

CHERRY et al. (115) analysierten 309 Fälle aus 18 Hospitälern mit den Diagnosen einer organischen Demenz, einer zerebralen Atrophie oder einem psychoorganischen Syndrom und verglichen sie mit 2 Kontrollgruppen (andere psychiatrische Diagnosen bzw. Patienten aus Allgemeinkrankenhäusern). Der Expositionsbeurteilung legten sie einerseits eine Berufsklassifikation, andererseits eine individuelle Belastungseinschätzung zugrunde. Unter Verwendung von zwei Kontrollgruppen ergaben sich Odds Ratio zwischen 1,1 bis 1,6, die z.T. signifikant waren. Bei zusätzlichem Alkoholismus erhöhten sich die Odds-Ratio-Werte auf 2 bis 5,5 und waren meist signifikant.

3.1.3. Querschnittstudien und Verlaufskontrollen

Querschnittstudien und Verlaufskontrollen an lösungsmittlexponierten Berufsgruppen liegen in größerer Zahl vor. In diesen Studien wurden meist gezielt einzelne Symptome oder Befunde mit Hilfe von Fragebögen, psychometrischen Tests, klinischen, neurophysiologischen oder radiologischen Methoden untersucht.

Die überwiegende Zahl der Querschnittsuntersuchungen belegt, daß mehrjährige Einwirkungen von Lösungsmittelgemischen zu Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems führen (116-128, 175). Einige Untersucher fanden keine oder keine eindeutige Korrelation zwischen Exposition, Leistungsbeeinträchtigung und Funktionsstörung (129-130). Eine Korrelation zwischen Expositionsdauer und einer im zerebralen CT nachweisbaren Hirnatrophie konnte nicht gefunden werden (131). Es ergaben sich jedoch Hinweise auf hirnatrophische Prozesse im MRT bei hochbelasteten Malern (175).

Funktionsstörungen des peripheren Nervensystems wurden von mehreren Autoren festgestellt (116,118-121,124,132-136,175).

Eine Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems mit Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität wurde von MURATA et al. (136) nachgewiesen.

Verlaufskontrollen konnten zeigen, daß bei Funktionsstörungen oder Krankheiten des zentralen oder peripheren Nervensystems nicht nur Besserungen, sondern auch eine Persistenz und sogar Verschlechterungen nach Beendigung der Exposition möglich sind (116-123, 129, 132-135, 175).

3.2. Tierversuche

Tierversuche belegen, daß sich Lösungsmittel in Gemischen in ihrer Wirkung gegenseitig unterschiedlich beeinflussen können. Synergistische Effekte stehen im Vordergrund. Hemmende Effekte und adaptive Phänomene werden jedoch ebenso beobachtet (89-91, 97, 99, 100, 101, 105, 106, 143-171).

4. Bewertung der vorliegenden Erkenntnisse

Epidemiologische Untersuchungen und kasuistische Beobachtungen am Menschen sowie Tierexperimente belegen, daß mehrere organische Lösungsmittel als Einzelsubstanzen neurotoxische Wirkungen haben. Aufgrund epidemiologischer Untersuchungen ist gesichert, daß auch Gemische organischer Lösungsmittel neurotoxisch wirken, die sich beim Menschen unter den Bedingungen des Arbeitsplatzes als toxische Enzephalopathie und Polyneuropathie manifestieren können. Andere neurologische Manifestationen wie Multiple Sklerose sind möglich, aber gegenwärtig epidemiologisch noch nicht ausreichend abgesichert (137-142).

Literatur

- (1.) Greim, H.; Dessau, W.:
Kombinationswirkung organischer Lösungsmittel. Toxische Wirkung auf Leber und Nervensystem. Wirtschaftsverlag NW, Dortmund (1985)
- (2.) DGMK (Deutsche Gesellschaft für Mineralölwissenschaft und Kohlechemie e.V.):
Berichte: Wirkung von n-Hexan auf Mensch und Tier (Forschungsbericht), 174 (1982)
- (3.) Lichtenstein, N.; Quellmalz, K.:
Stabilisatoren und Verunreinigungen in 1,1,1-Trichlorethan. Staub-Reinhalt. Luft 44, 510-511 (1984)
- (4.) Altenkirch, H.; Wagner, H. M.; Stoltenburg, G. et al.:
Nervous system responses of rats to subchronic inhalation of n-hexane plus methylethyl ketone mixtures. J. Neurol. Sci., 57 (2-3), 209-220 (1982)
- (5.) Wada, Y.; Okamoto, S.; Takagi, S.:
Intoxication polyneuropathy following exposure to n-hexane. Clin. Neurol., 5, 591-597 (1965)

- (6.) Yamada, S.:
Intoxication polyneuritis in the workers exposed to n-hexane. *Japan. J. Industr. Health.*, 9, 651-659 (1967)
- (7.) Hall, S. M.; Gregson, N.:
The effects of 2,5-hexanedione on remyelination in the peripheral nervous system of the mouse. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 41, 642-651 (1982)
- (8.) Salvolainen, H.; Pfäffli, P.:
Neurochemical effects on rats on n-heptane inhalation exposure. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 9, 727-732 (1980)
- (9.) Takeuchi, Y.; Ono, Y. et al.:
A comparative study of the toxicity of n-heptane, n-hexane, and n-heptane to the peripheral nerve of the rat. *Clin. Toxicol.*, 18, 1395-1402 (1981)
- (10.) Takeuchi, Y.; Ono, Y.; Hisanaga, N.:
An experimental study on the combined effects of n-hexane and toluene on the peripheral nerve of the rat. *Br. J. Ind. Med.*, 38, 14-19 (1981)
- (11.) Truhaut, R.; Laget, P.; Piat, G. et al.:
Premiers résultats électrophysiologiques après intoxications expérimentales par l'hexane et par l'heptane techniques chez le rat blanc. *Arch. Mal. Prof.*, 34, 417-426 (1973)
- (12.) Spencer, P. S.; Schaumburg, H. H.:
Feline nervous system response to chronic intoxication with commercial grades of methyl n-butylketone, methyl isobutyl ketone, and methyl ethyl ketone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 37, 301-311 (1976)
- (13.) Ralston, W. H.; Hilderbrand, R. L.; Uddin, D. E. et al.:
Potentiation of 2,5-hexanedione neurotoxicity by methyl ethyl ketone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 81, 319-327 (1985)
- (14.) Olson, B. A.; Gamberale, F.; Grönqvist, B.:
Reaction time changes among steel workers exposed to solvent vapors. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 48, 211-218 (1981)
- (15.) Abdel-Rahman, M. S.; Hetland, L. B.; Couri, D.:
Toxicity and metabolism of methyl-n-butylketone. *Amer. Industr. Hyg. Assoc. J.* 37, 95-102 (1976)
- (16.) Allen, N.; Mendell, J. R.; Billmaier, D. J. et al.:
Toxic polyneuropathy due to methyl n-butylketone. An industrial outbreak. *Arch. Neurol.* 32, 214-219 (1975)
- (17.) Spaida, K.; Mendell, J. R.; Weiss, H.S.:
Peripheral nerve changes induced by methyl n-butylketone and potentiation by methyl ethyl ketone. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 35, 207-225 (1976)

- (18.) Hayreh, M. S.; Hayreh, S. S.; Baumbach, G. L. et al.:
Ocular toxicity of methanol: An experimental study. In: Merigan, W. H.; Weiss, B.:
Neurotoxicity of the visual system. 35-53; Raven Press, New York (1980)
- (19.) Bennett, I. L., Cary, F. H.; Mitchell, G. L. et al.:
Acute methyl alcohol poisoning: a review based on experiences in an outbreak of
323 cases. *Medicine* 32: 431-463 (1953)
- (20.) Keeny, A. H.; Mellinkoff, S. M.:
Methyl alcohol poisoning. *Ann. Intern. Med.* 34: 331-338 (1951)
- (21.) Røe, U.: The metabolism and toxicity of methanol. *Pharmacol. Rev.* 7: 399-
412 (1955)
- (22.) Beauge, F.; Fleuret, C.; Barin, F. et al.:
Brain membrane disordering after acute in vivo administration of ethanol,
isopropanol or t-butanol in rats. *Biochem. Pharmacol.* 33, 3591-3595 (1984)
- (23.) Eade, N. R.:
Mechanism of sympathomimetic action of aldehyds. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*
127, 29-34 (1959)
- (24.) Haguenoer, J.-M.; Bourrinet, P.; Frimat, P.:
Les interrelations entre l'alcoholisme et l'exposition aux toxiques industrielles.
Arch. mal. prof. 43, 461-473 (1982)
- (25.) Sun, A. Y.; Seaman, R. N.; Middleton, C. C.:
Effects of acute and chronic alcohol administration on brain membrane transport
systems. *Adv. Exp. Med. Biol.* 85 A, 123-138 (1977)
- (26.) Albrecht, K.:
Unter dem Bilde eines Hirntumors verlaufende chronische Benzolintoxikation.
M Schr. Psychiat. Neurol. 82, 108 (1932)
- (27.) Korvin, E.: Über das Auftreten von Epilepsie bei chronischer
Benzolvergiftung. *Dtsch. Med. Wschr.* 59, 816 (1933)
- (28.) Kalinowski, L.:
Benzolvergiftung mit Neuritis des N. medianus. *Zbl. Ges. Neurol. Psychiat.* 49,
727 (1928)
- (29.) Lande, K.; Kalinowsky, L.:
Zur Klinik der gewerblichen Berufserkrankungen durch Benzol. *Med. Klin.* 24, 655
(1928)
- (30.) Pihkanen, Temmes:
Some electroencephalographical observations in a group of chronic benzene
intoxication. XII. Int. Kongreß Arbeitsmed. Helsinki (1957)
- (31.) Roth, B.; Klimkova-Deutschnova, E.:
Hirnstrombilder bei Werktätigen im toxischen Milieu. *Arbeitsmed.* 2, 49 (1963)

- (32.) Styblova, V.:
The diagnostic value of EEG examination in persons. *Cekoslovenski Neurol.* 26, 399 (1963)
- (33.) Dempster, A. M.; Evans, H. L.; Snyder, C. A.:
The temporal relationship between behavioral and hematological effects of inhaled benzene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 76, 195-203 (1984)
- (34.) Antti-Poika, M.; Juntunen, J.; Matikainen, E. et al.:
Occupational exposure to toluene: neurotoxic effects with special emphasis on drinking habits. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 56, 31-40 (1985)
- (35.) Coscia, G. C.; Tabaro, G.; Albera, C. et al.:
Alterazioni vestibolari nell'esposizione a toluene. *Med. Lav.* 74, 23-29 (1983)
- (36.) Biscaldi, C. P.; Mingardi, M.; Pollini, G. et al.:
Acute toluene poisoning. Electroneurophysiological and vestibular investigations. *Toxicol. Eur. Res.* 3, 271-273 (1981)
- (37.) Sasa, M.; Igarashi, S.; Miyazaki, T. et al.:
Equilibrium disorders with diffuse brain atrophy in long-term toluene sniffing. *Arch. Otorhinolaryngol.* 221, 163-169 (1978)
- (38.) Kelly, T. W.:
Prolonged cerebellar dysfunction associated with paint-sniffing. *Pediatrics* 56, 605-608 (1975)
- (39.) Goldbloom, D.; Chouinard, G.:
Schizophreniform psychosis associated with chronic industrial toluene exposure: case report. *J. Clin. Psychiatry* 46, 350-351 (1985)
- (40.) Boor, J. W.; Hurtig, H. I.:
Persistent cerebellar ataxia after exposure to toluene. *Ann. Neurol.* 2, 440-442 (1977)
- (41.) Andersson, K.; Fuxe, K.; Nilsen, O. G. et al.:
Production of discrete changes in dopamine and noradrenalin levels and turnover in various parts of the rat brain following exposure to xylene, ortho-, meta- and para-xylene and ethylbenzene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 60, 535-548 (1981)
- (42.) Hine, C. H.; Zuidema, H. H.:
The toxicological properties of hydrocarbon solvents. *Ind. Med.* 39, 39-44 und 215-220 (1970)
- (43.) Morley, R.; Eccleston, D. W.; Douglas, C. P. et al.:
Xylene poisoning: A report on one fatal case and two cases of recovery after prolonged unconsciousness. *Br. Med. J.* 3, 442-443 (1970)
- (44.) Patel, J. M.; Harper, C.; Gupta, B. N. et al.:
Changes in serum enzymes after inhalation exposure of p-xylene. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 21, 17-24 (1979)

- (45.) Stewart, R. D.; Dodd, H. C.; Baretta, E. D. et al.:
Human exposure to styrene vapour. Arch. Environ. Health 16, 656-662 (1968)
- (46.) Cherry, N.; Waldron, H. A.; Wells, G. G. et al.:
An investigation of the acute behavioural effects of styrene on factory workers. Br. J. Ind. Med. 37, 234-240 (1980)
- (47.) Gamberale, F.; Hultengren, M.:
Exposure to styrene. II. Psychological functions. Work Environ. Health 11, 86-93 (1974)
- (48.) Gotell, P.; Axelsson, O.; Lindelöf, B.:
Field studies on human styrene exposure. Work Environ. Health 9, 76-83 (1972)
- (49.) Lilis, R.; Lorimer, M. V.; Diamond, S. et al.:
Neurotoxicity of styrene in production and polymerization workers. Environ. Res. 15, 133-138 (1978)
- (50.) Lindström, K.; Härkönen H.; Hernberg, S.:
Disturbance in psychological functions of workers occupationally exposed to styrene. Scand. J. Work Environ. Health 2, 129-139 (1976)
- (51.) Oltramare, M.; Desbaumes, E.; Imhoff, C. et al.:
Toxicologie du styrene monomere. Recherches experimentales et cliniques chez l'homme. Geneva, Editions Medicine et Hygiene, 100pp (1974)
- (52.) Rosen, I.; Haeger-Aronsen, B.; Rehnström, S. et al.:
Neurophysiological observations after chronic styrene exposure. Scand. J. Work Environ. Health 4, 184-194 (1978)
- (53.) Hrubá, E.; Salomanova, Z.; Schwartzova, K.:
Longterm follow-up of workers exposed to the hazards of styrene. CS Neurologie a Neurochirurgie 38, 116-122 (1975). Zitiert nach: NIOSH (1983) Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to styrene.
- (54) Gudmundsson, G.:
Methyl chloride poisoning 13 years later. Arch. Environ. Health 32, 236-237 (1977)
- (55.) Kegel, A. H.; Mc Nally, W. D.; Pope, A. S.:
Methyl chloride poisoning from domestic refrigerators. J. Am. Med. Assoc. 93, 353-358 (1929)
- (56.) Morgan Jones, A.:
Methyl chloride poisoning. Q. J. Med. 11, 29-43 (1942)
- (57.) Kolkman, F. W.; Volk, B.:
Necrosis in the granular cell layer of the cerebellum due to methyl chloride intoxication in guinea pig. Exp. Pathol. 10, 298-308 (1975)

- (58.) Pavkov, K. L.; Kerns, W. D.; Chrisp, C. E. et al.:
Major findings in a twenty-four month inhalation toxicity study of methyl chloride in mice and rats. *Toxicologist* 2, 161 (Abstr. Nr. 566) (1982)
- (59.) Barrowcliff, D. F.; Knell, A. J.:
Cerebral damage due to endogenous chronic carbon monoxide poisoning caused by exposure to methylene chloride. *J. Soc. Occup. Med.* 29, 12-14 (1979)
- (60.) Tariot, P. N.:
Delirium resulting from methylene chloride exposure: Case report. *J. Clin. Psych.* 44, 340-342 (1983)
- (61.) Weiss, G. v.:
Toxische Enzephalose beim beruflichen Umgang mit Methylenchlorid. *Zbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz* 17, 282-285 (1969)
- (62.) Putz, V. R.; Johnson, B. L.; 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 (1976)
- (63.) Winneke, G.:
The neurotoxicity of dichloromethane. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 3, 391-395 (1981)
- (64.) Haun, C. C.; Vernot, E. H.; Darmer, K. I. et al.:
Continuous animal exposure to low levels of dichloromethane. In: *Proc. 3rd. Ann. Conf. Environ. Toxicol.* Ohio, Wright Patterson Air Force Base, Aerospace Medical Research Laboratory, 199-208 (1972)
- (65.) Riihimäki, V.; Pfäffli, P.:
Percutaneous absorption of solvent vapours in man. *Scand. J. Work Environ. Health* 4, 73-85 (1978)
- (66.) Rouskova, V.:
Photic stimulation in early diagnosis of the effects of some harmful industrial substances on the central nervous system. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 34, 283-299 (1975)
- (67.) Salvini, M.; Binaschi, S.; Riva, M.:
Evaluation of the psychophysiological functions in humans exposed to the threshold limit value of 1,1,1-trichloroethane. *Brit. J. Ind. Med.* 28, 286-292 (1971)
- (68.) Stewart, R. D.; Gay, H. H.; Schaffer, A. W. et al.:
Experimental human exposure to methyl chloroform vapor. *Arch. Environ. Health* 19, 467-472 (1969)
- (69.) Torkelson, T. R.; Oyen, F.; Mc Collister, D. D. et al.:
Toxicity of 1,1,1-trichloroethane as determined on laboratory animals and human subjects. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 19, 353-362 (1958)

- (70.) Konietzko, H.; Elster, L; Bencsath, A. et al.:
EEG-Veränderung unter definierter Trichlorethylen-Exposition. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 35, 257-264 (1975)
- (71.) Konietzko, H.; Elster, L; Bencsath, A. et al.:
Psychomotorische Reaktionen unter definierter Trichlorethylenbelastung. *Arch. Toxicol.* 33, 129-139 (1975)
- (72.) Konietzko, H.; Elster, I.; Schomann, P. et al.:
Felduntersuchungen in Lösungsmittelbetrieben. Hirnelektrische Korrelate der Trichloräthyleneinwirkung im telemetrisch abgeleiteten EEG. *Zbl. Arbeitsmed.* 26, 60-63 (1976)
- (73.) Buxton, P. H.; Hayward, M.:
Polyneuritis cranialis associated with industrial trichloroethylene poisoning. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 30, 511-518 (1967)
- (74.) Sagawa, K.; Nishitani, H.; Kawai, H. et al.:
Transverse lesions of the spinal chord after accidental exposure to trichloroethylene. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 31, 257-264 (1973)
- (75.) Grandjean, E.; Munchinger, R.; Turrian, V. et al.:
Investigations into the effects of exposure to trichloroethylene in mechanical engineering. *Br. J. Ind. Med.* 12, 131-142 (1955)
- (76.) Bartonicek, V.; Soucek, B.:
Der Metabolismus des Trichlorethylens beim Kaninchen. *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.* 17, 283-293 (1959)
- (77.) Kjellstrand, P.; Lanke, J.; Bjerkemo, M. et al.:
Irreversible effects of trichloroethylene exposure on the central nervous system. *Scand. J. Work Environ. Health* 6, 40-47 (1980)
- (78.) Baker, A. B.:
The nervous system in trichloroethylene. An experimental study. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 17, 649-655 (1958)
- (79.) Franke, W.; Eggeling, F.:
Klinisch-statistische Untersuchungen bei Perchloräthylen-exponierten Beschäftigten in Chemisch-Reinigungs-Betrieben. *Med. Welt* 9, 453-460 (1969)
- (80.) Münzer, M. v.; Heder, K.:
Ergebnisse der arbeitsmedizinischen und technischen Überprüfung chemischer Reinigungsbetriebe. *Zbl. Arbeitsmed.* 22, 133-138 (1972)
- (81.) Tuttle, T. C.; Wood, G. D.; Grether, C. B.:
Behavioral and neurological evaluation of workers exposed to perchloroethylene. Columbia MD (1976)

- (82.) Chmielewski, J.; Tomaszewski, R.; Glombiowski, P. et al.:
Klinische Beobachtungen bei beruflicher Tetrachloräthylenexposition (Russ.).
Biul. Inst. Med. Morskiej. 27, 197-206 (1976)
- (83.) Dmitrieva, N. V.:
Methoden zur Perchloräthylenbestimmung am Arbeitsplatz (Russ.). Gig. Tr. Prof.
Zabol. 11, 54-56 (1967)
- (84.) Konietzko, J.:
Organische Lösungsmittel. In: Handbuch der Arbeitsmedizin, Bd. 2. Hrsg.:
Konietzko, J.; Dupuis, H. - Landsberg: ecomed (1989)
- (85.) a) Spencer, P. S.; Bischoff, M. C.; Schaumburg, H. H.:
One the specific molecular configuration of neurotoxic aliphatic hexacarbon
compounds causing central peripheral distal axonopathy. Toxicol. Appl.
Pharmacol. 44, 17 (1978)
- b) Spencer, P. S.; Schaumburg, H. H.:
Experimental neuropathy produced by 2,5-hexanedione - a major metabolite of
the neurotoxic industrial solvent methyl n-butylketone. J. Neurol. Neurosurg.
Psychiat. 38, 771 (1975)
- c) Spencer, P. S.; Schaumburg, H. H.:
Nervous system dying-back disease produced by 2,5-hexadione. Amer. neurol.
Ass. 100, 148 (1975)
- (86.) Bonse, J.; Henschler, D.:
Chemical reactivity, biotransformation and toxicity of polychlorinated aliphatic
compounds. CRC Crit. Rev. Toxicol. 4, 395-409 (1976)
- (87.) Slater, S. J.; Ho, C.; Taddeo, F. J. et al.:
Contribution of hydrogen bonding to lipid-lipid intractions in membranes and the
role of lipid order - effects of cholesterol, increased phospholipid unsaturation,
ethanol. Biochem. 32, 3714-3721 (1993)
- (88.) Franks, N. P.; Lieb, W. R.:
Selective actions of volatile general anaesthetics at molecular and cellular levels.
Br. J. Anaesth. 71, 65-76 (1993)
- (89.) Tähti, H.:
The neurotoxicity of organic solvents, studied with in vitro models. ATLA -
Alternatives to Laboratory Animals 20, 290-296 (1992)
- (90.) Tähti, H.; Hyppönen, S.; Oksanen, H. et al.:
Evaluation of the effects of organic solvents and solvent mixtures on cell
membrane integral proteins in vitro. In vitro toxicology. J. Mol. Cel. Toxicol. 5, 1-6
(1992)
- (91.) Tähti, H.; Naskali, L.:
The effects of organic solvents on neural membrane integral protein tested in
neural cell cultures. Neurosci. Res. Com. 10, 71-77 (1992)

- (92.) Fan, Z.; Nakayama, K.; Sawanobori, T. et al.:
Aromatic aldehydes and aromatic ketones open ATP-sensitive K⁺ Channels in Guinea-pig ventricular myocytes. *Pflügers Archiv - Eur. J. Physiol.* 421, 409-415 (1992)
- (93.) Sander, E. G.; Jencks, W. P.:
Equilibria for additions to the carbonyl group. *J. Am. Chem. Soc.* 90, 6154-6162 (1968)
- (94.) Korpela, M.:
Inhibition of synaptosome membrane-bound integral enzymes by organic solvents. *Scand. J. Work Environ. Health* 15, 64-68 (1989)
- (95.) Korpela, M.; Tähti, H.:
The effect of selected organic solvents on intact human red cell membrane acetylcholinesterase in vitro. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 85, 257-262 (1986)
- (96.) Lebel, C. P.; Schatz, R. A.:
Altered synaptosomal phospholipid metabolism after toluene: Possible relationship with membrane fluidity, Na⁺, K⁺-Adenosine Triphosphatase and Phospholipid Methylation. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 253, 1189-1197 (1990)
- (97.) Kyrklund, T.; Haglid, K. G.:
Brain lipid changes after organic solvent exposure. *Ups. J. Med. Sci. Suppl.* 48, 267-277 (1990)
- (98.) Kyrklund, T.; Kjellstrand, P.; Haglid, K. G.:
Effects of exposure to freon 11, 1,1,1-Trichloroethane or Perchloroethylene on the lipid and fatty-acid composition of rat cerebral cortex. *Scand. J. Work Environ. Health* 14, 91-94 (1988)
- (99.) Gustafson, C.; Tagesson, C.:
Influence of organic solvent mixtures on biological membranes. *Br. J. Ind. Med.* 42, 591-595 (1985)
- (100.) Haglid, K. G.; Karlsson, J. E.; Kyrklund, T. et al.:
Animal models of neurotoxicity - aspects on organic solvent-induced alterations in the gerbil brain during and after exposure: Adaptation - tolerance and irreversibility. Organic solvents and the central nervous system, chronic effects of organic solvents on the central nervous system and diagnostic criteria, report on a joint WHO/Nordic Council of Ministers Working Group, Copenhagen, 10-14 June 1985, World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen, 136-148 (1985)
- (101.) Hansson, T.; Tindberg, N.; Ingelman-Sundberg, M. et al.:
Regional distribution of ethanol-inducible cytochrome P450 IIE 1 in the rat central nervous system. *Neuroscience* 34 (2), 451-463 (1990)
- (102.) Altenkirch, H.:
Neurotoxische Krankheitsbilder bei Lösungsmittel-Abusus. In: *Erstes Heidelberger Arbeitsmedizinisches Kolloquium. Die Lösungsmittelinduzierte*

Enzephalopathie als Berufskrankheit, 11. und 12. Oktober 1990/Hrsg.: Triebig, G.; Sokoll, G.: Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften, 25 (1990)

(103.) Altenkirch, H.; Stoltenburg, G.; Wagner, H.:
Experimental studies on hydrocarbon neuropathies induced by methyl-ethyl-ketone (MEK). *J. Neurol.* 219, 159-170 (1978)

(104.) Altenkirch, H.; Wagner, H.; Stoltenburg-Didinger, G. et al.:
Potentiation of hexacarbon neurotoxicity by methylethyl-ketone (MEK) and other substances: clinical and experimental aspects. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 4, 623-627 (1982)

(105.) Stoltenburg-Didinger, G.; Altenkirch, H.; Wagner, M.:
Neurotoxicity of organic solvent mixtures: Embryotoxicity and fetotoxicity. *Neurotoxicol, Teratol.* 12, 585-589 (1990)

(106.) Stoltenburg-Didinger, G.; Boegner, F.; Grüning, W. et al.:
Specific neurotoxic effects of different organic solvents on dissociated cultures of the nervous system. *Neurotoxicol.* 13, 161-164 (1992)

(107.) Ikeda, M.:
Public health problems of organic solvents. *Toxicol. Lett.* 64/65, 191-201 (1992)

(108.) 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.* 16, 34-43 (1980)

(109.) Van Vliet, C.; Swaen, G.; Slangen, J.; De Boorder, T.; Stirmans, F.:
The organic solvent syndrome. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 59, 493-501 (1987)

(110.) 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)

(111.) Olsen, J.; Sabroe, S.:
A case-referent study of neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents in the Danish wood and furniture industry. *Scand. J. Soc. Med.* 16 Suppl., 44-49 (1980)

(112.) Rasmussen, H.; Olsen, J.; Lauritsen, J.:
Risk of encephalopathy among retired solvent-exposed workers. *J. Occup. Med.* 27, 561-566 (1985)

(113.) O'Flynn, R.; Monkman, S.; Waldron, H. Umds, London, UK:
Organic solvents and presenile dementia: a casereferent study using death certificates. *Br. J. Ind. Med.* 44, 259-262 (1987)

- (114.) Brackbill, R.; Maizlish, N.; Fischbach, T.:
Risk of neuropsychiatric disability among painters in the United States. *Scand. J. Work, Environ. Health* 16, 182-188 (1990)
- (115.) Cherry, N.; Labreche, F.; McDonald, J.:
Organic brain damage and occupational solvent exposure. *Br. J. Ind. Med.* 49, 776-781 (1992)
- (116.) Bruhn, P.; Arlien-Soborg, C.; Gyldensted, C.; Christensen, E.:
Prognosis in chronic toxic encephalopathy, *Acta Neurol. Scand.* 64, 259-272 (1981)
- (117.) Antti-Poika, M.:
Prognosis of symptoms in patients with diagnosed chronic organic solvent intoxication. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 51, 81-89 (1982)
- (118.) Antti-Poika, M.:
Overall prognosis of patients with diagnosed chronic solvent intoxication. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 51, 127-138 (1982)
- (119.) Juntunen, J.; Antti-Poika, M.; Tola, S.; Partanen, T.:
Clinical prognosis of patients with diagnosed chronic solvent intoxication. *Acta Neurol. Scand.* 65, 488-503 (1982)
- (120.) Lindström, K.; Antti-Poika, M.; Tola, S.; Hyytiäinen, A.:
Psychological prognosis of diagnosed chronic organic solvent intoxication. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 4, 581-588 (1982)
- (121.) Orbaek, P.; Lindgren, M.:
Prospective clinical and psychometric investigation of patients with chronic toxic encephalopathy induced by solvents. *Scand. J. Work. Environ. Health* 14, 37-44 (1988)
- (122.) Edling, C.; Ekberg, K; Ahlberg, G.:
Long term follow up of workers exposed to solvents. *Br. J. Ind. Med.* 47, 75-82 (1990)
- (123.) Morrow, L. A.; Ryan, C. M.; Hodgson, M. J.; Robin, N.:
Risk factors associated with persistence of neuropsychological deficits in persons with organic solvent exposure. *J. Nerv. Ment. Dis.* 179, 540-545 (1991)
- (124.) Bleecker, M.; Bolla, K.; Agnew, J.; Schwartz, B.; Ford, R.:
Doserelated subclinical neurobehavioral effects of chronic exposure to low levels of organic solvents. *Am J. Ind. Med.* 19, 715-728 (1991)
- (125.) Daniell, W.; Stebbins, A.; O'Donnell, J.; Horstmann, S. W.; Rosenstock, L.:
Neuropsychological performance and solvent exposure among car body repair shop workers. *Br. J. Ind. Med.* 50, 368-377 (1993)

- (126.) a) White, R. F.; Robins, T. G.; Proctor, S.; Echeverria, D.; Rocskay, A. S.: Neuropsychological effects of exposure to naphtha among automotive workers. *Occup. and Environm. Med.* 51, 102-112 (1994)
- b) White, R. F.; Proctor, S. P.; Echeverria, D.; Schweikert, J.; Feldman, R. G.: Neurobehavioral effects of acute and chronic mixed-solvent exposure in the screen printing industry. *Am J. Ind. Med.* 28, 221-231 (1995)
- (127.) Escalona, E.; Yanes, L.; Feo, O.; Maizlish, N.: Neurobehavioral evaluation of Venezuelan workers exposed to organic solvent mixtures. *Amer. J. Ind. Med.* 27, 15-27 (1995)
- (128.) Bolla, K. I.; Schwartz, B. S.; Stewart, W.; Rignani, J. E.; Agnew, J.; Ford, D. P.: Comparison of neurobehavioral function in workers exposed to a mixture of organic and inorganic lead and in workers exposed to solvents. *American Journal of Industrial Medicine* 27, 231-246 (1995)
- (129.) Gade, A.; Mortensen, E.; Bruhn, P.: "Chronic painter's syndrome." A reanalysis of psychological test data in a group of diagnosed cases, based on comparisons with matched controls. *Acta Neurol. Scand.* 77, 293-306 (1988)
- (130.) a) Triebig, G.; Barocka, A.; Erbguth, F.; Höll, R.; Lang, C.; Lehrl, S.; Reclin, T.; Weidenhammer, W.; Weltle, D.: Neurotoxicity of solvent mixtures in spray painters. II. Neurologic, psychiatric, psychological, and neuroradiologic findings. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64, 361-372 (1992b)
- b) Triebig, G.; Schaller, K; Weltle, D.: Neurotoxicity of solvent mixtures in spray painters. I. Study design, workplace exposure, and questionnaire. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64, 353-359 (1992a)
- (131.) Ellingsen, D.; Bekken, M.; Kolsaker, I.; Langard, S.: Patients with suspected solvent-induced encephalopathy examined with cerebral computed tomography. *J. Occup. Med.* 35, 155-160 (1993)
- (132.) Seppäläinen, A. M.; Antti-Poika, M.: Time course of electrophysiological findings for patients with solvent poisoning. *Scand. J. Work. Environ. Health* 9, 15-24 (1983)
- (133.) Gregersen, P.; Klausen, H.; Elsnab, C.: 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)
- (134.) Chang, Y-C.: An electrophysiological follow up of patients with n-hexane polyneuropathy. *Br. J. Ind. Med.* 48, 12-17 (1991)

- (135.) Glaser, J.; Dessauer, M.; Proksch, E.:
Akute Polyneuropathie durch Inhalation von Lösemittelgemischen in handelsüblichen Lackentfernern und Verdünnern. *Deutsche Med. Wschr.* 110, 1374-1377 (1985)
- (136.) Murata, K.; Araki, S.; Yokoyama, K.; Maeda, K.:
Autonomic and peripheral nervous system dysfunction in workers exposed to mixed organic solvents. *Arch. Occup Environ Health* 63, 335-340 (1991)
- (137.) Amaducci, L.; Arfaioli, C.; Inzitari, D.; Marchi, M.:
Multiple sclerosis among shoe and leather workers: An epidemiological survey in Florence. *Acta Neurol. Scandinav.* 65, 94-103 (1982)
- (138.) Gronning, M.; Albrektsen, G.; Kvale, G.; Moen, B.; Aarli, J.A.; Nyland, H.:
Organic solvents and multiple sclerosis: a case-control study. *Acta. Neurol. Scand.* 88, 247-250 (1993)
- (139.) Gunnarsson, L.; Bodin, L.; Söderfeldt, B.; Axelson, O.:
A case-control study of motor neurone disease: its relation to heritability and occupational exposures, particularly to solvents. *Br. J. Ind. Med.* 49, 791-798 (1992)
- (140.) Juntunen, J.; Kinnunen, E.; Antti-Poika, M.; Koskenvuo, M.:
Multiple sclerosis and occupational exposure to chemicals: a co-twin control study of a nationwide series of twins. *Brit. J. Ind. Med.* 46, 417-419 (1989)
- (141.) Landtblom, A. -M.; Flodin, U.; Karlsson, M.; Palhagen, S.; Axelson, C.; Söderfeldt, B.:
Multiple sclerosis and exposure to solvents, ionizing radiation and animals. *Scand. J. Work. Environ. Health* 19, 399-404 (1993)
- (142.) Nelson, N. A.; Robins, T. G.; White, R. F.; Garrison, R. P.:
A case-control study of chronic neuropsychiatric disease and organic solvent exposure in automobile assembly plant workers. *Occup. and Environm. Med.* 51, 302-307 (1994)
- (143.) Garcia Estrada, J.; Garzon, A.; Rodriguez Segura, P.:
Cerebral cortex and body growth development of progeny of rats exposed to thinner and turpentine inhalation. *Gen. Pharmacol.* 19, 467-470 (1988)
- (144.) Mattia, C. J.; LeBel, C. P.; Bondy, S. C.:
Effects of toluene and its metabolites on cerebral reactive oxygen species generation. In: *Biochem. Pharmacol.* 42, 879-882 (1991)
- (145.) Savolainen, H.; Seppäläinen, A. M.:
Biochemical and physiological effects of organic solvents on rat axon membranes isolated by a new technique. *Neurotoxicol.* 1, 467-477 (1979)

- (146.) Edelfors, S.; Ravn-Jensen, A.:
Effects of simultaneous ethanol and toluene exposure on nerve cells measured by changes in synaptosomal calcium uptake and (Ca²⁺/Mg²⁺)-ATPase activity. *Pharmacol. Toxicol.* 69, 90-95 (1991)
- (147.) Padilla, S.; Lyerly, D. L.; Pope, C. N.:
Subacute ethanol consumption reverses p-xylene-induced decreases in axonal transport. *Toxicol.* 75, 159-167 (1992)
- (148.) Jorgensen, N. K.; Cohr, K. H.:
n-Hexane and its toxicologic effects. A review. *Scand. J. Work Environ. Health* 7, 157-158 (1981)
- (149.) Takeuchi, Y.; Ono, Y.; Hisanaga, N.:
An experimental study on the combined effects of n-hexane and toluene on the peripheral nerve of the rat. *Br. J. Ind. Med.* 38, 14-19 (1981)
- (150.) Veronesi, B.:
An ultrastructural study of methyl ethyl ketone's effect on cultured nerve tissue. *Neurotoxicol.* 5, 31-43 (1984)
- (151.) Riihimäki, V.:
Methyl ethyl ketone. *Arbetarskyddsstyrelsen, Publikationsservice*, 171 84 Solna, Sweden, 1983. 44p., 25, 7-44 (1983)
- (152.) Ono, Y.; Takeuchi, T.; Hisanaga, N. et al.:
Neurotoxicity of petroleum benzene compared with n-hexane. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 50, 219-229 (1982)
- (153.) Savolainen, H.; Pfäffli, P.:
Neurochemical effects of extended exposure to white spirit vapour at three concentration levels. *Chem.-Biol. Interact.* 39, 101-110 (1982)
- (154.) Clemedson, C.; Odland, L.; Walum, E.:
Differential effect of carbon tetrachloride on the cell membranes of neurons and astrocytes. *Neurotoxicol. Teratol.* 12, 597-602 (1990)
- (155.) Kyrklund, T.; Kjellstrand, P.; Haglid, K. G.:
Long-term exposure of rats to perchlorethylene, with and without a post exposure solvent-free recovery period: Effects on brain lipids. *Toxicol. Lett.* 52, 279-285 (1990)
- (156.) Cavanagh, J. B.; Buxton, P. H.:
Trichlorethylene cranial neuropathy: Is it really a toxic neuropathy or does it activate latent herpes virus? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 52, 297-303 (1989)
- (157.) Rebert, C. S.; Boyes, W. K.; Pryor, G. T. et al.:
Combined effects of solvents on rat's auditory system: styrene and trichloroethylene. *Int. J. Psychophysiol.* 14, 49-59 (1993)

- (158.) Anderson, R. J.; Glasgow, C. E.; Dunham, C. B.:
Hemolysis as a possible indicator of neurotoxicity induced by organic solvents. *Environ. Health Perspect.* 58, 393-396 (1984)
- (159.) Schaad, N. C.; Magistretti, P. J.; Schorderet, M.:
Effects of ethanol on VIP-and/or noradrenaline-stimulated cAMP formation in mouse brain. *Alcohol* 5, 445-449 (1988)
- (160.) Miles, M. F.; Diaz, J. E.; DeGuzman, V. S.:
Mechanisms of neuronal adaptation to ethanol. Ethanol induces Hsc70 gene transcription in NG108-15 neuroblastoma x glioma cells. *J. Biol. Chem.* 266, 2409-2414 (1991)
- (161.) Buck, K. J.; Harris, R. A.:
Neuroadaptive responses to chronic ethanol. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 15, 460-470 (1991)
- (162.) North, P. E.; Mrak, R. E.:
Synaptosomal uptake of choline and of gammaaminobutyric acid: effects of ethanol and of dimethylsulfoxide. *Neurotoxicology* 10, 569-576 (1989)
- (163.) Harris, R. A.; Allan, A. M.; Daniell, L. C. et al.:
Antagonism of ethanol and pentobarbital actions by benzodiazepine inverse agonists: Neurochemical studies. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 247, 1012-1017 (1988)
- (164.) Buck, K. J.; McQuilkin, S. J.; Harris, R. A.:
Modulation of gammaaminobutyric acid. A receptor-operated chloride channels by benzodiazepine inverse agonists is related to genetic differences in ethanol withdrawal seizure severity. *J. Neurochem.* 57, 2100-2105 (1991)
- (165.) Rees, D. C.; Balster, R. L.:
Attenuation of the discriminative stimulus properties of ethanol and oxazepam, but not of pentobarbital, by Ro 15-4513 in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 244, 592-598 (1988)
- (166.) Pirozhkov, S. V.; Watson, R. R.; Chen, G. J.:
Ethanol enhances immunosuppression induced by cocaine. *Alcohol.* 9, 489-494 (1992)
- (167.) Collins, A. C.:
Interactions of ethanol and nicotine at the receptor level. *Recent Dev. Alcohol.* 8, 221-231 (1990)
- (168.) Stewart, P. A.; Hayakawa, E. M.; Carlen, P. L.:
Ethanol and pentobarbital in combination increase blood-brain barrier permeability to horseradish peroxidase. *Brain Res.* 443, 12-20 (1988)
- (169.) Anonymous:
Effects of methyl (wood) alcohol when patient is treated with ethyl alcohol. *J. Am. Geriatr. Soc.* 19, 814-815 (1971)

- (170.) Kini, M. M.; Cooper, J. R.:
Biochemistry of methanol poisoning III. The enzymic path-way for the conversion of methanol to formaldehyde. *Biochem. Pharmacol.* 8, 207-215 (1961)
- (171.) Strange, P.; Moller, A.; Ladefoged, O. et al.:
Total number and mean cell volume of neocortical neurons in rats exposed to 2,5-hexanedione with and without acetone. *Neurotoxicol. Teratol.* 13, 401-406 (1991)
- (172.) Konietzko, H.:
Erkrankungen durch organische Lösemittel. *Therapiewoche* 30, 4001-4005 (1980)
- (173.) Mc Lean, J. H.; Jacobs, H.; Mielke, B. W.:
Methanol poisoning: a clinical and pathological study. *Ann. Neurol.* 8, 161-167 (1980)
- (174.) Ley, C. O.; Gali, F. G.:
Parkinsonian syndrom after methanol intoxication. *Eur. Neurol.* 22, 405-409 (1983)
- (175.) Lundberg, I.; Michelsen, H.; Nise, G. et al.:
Neuropsychiatric function of housepainters with previous long-term heavy exposure to organic solvents. *Scand. J. Work. Environ. Health* 21 suppl., 1:44 p (1995)