



Nederlands Centrum
voor **Beroepsziekten**



Verhoogde gevoeligheid voor Chronische Toxische Encefalopathie?

Gert van der Laan, klinisch arbeidsgeneeskundige

Heijermanslezing, 15 juni 2007

WHO Collaborating Center



Coronel Instituut, Academisch Medisch Centrum Amsterdam

Programma

- Verhoogde gevoeligheid voor Chronische Toxische Encefalopathie?
 - Verhoogde blootstelling?
 - Genetische setting?
 - Interactie?
 - Co-morbiditeit?
- Casus: een vergeetachtige schilder
 - Waarom hij?

Een vergeetachtige schilder I

- Via Geheugenpoli: 35-jarige schilder met functioneringsproblemen:
minder productief, meer fouten, vergeetachtig, oriëntatieproblemen
- Neuropsychologisch onderzoek:
cognitieve functiestoornissen;
karakteristiek profiel: milde geheugen- en aandachtsproblemen en traagheid;
geen depressieve stoornis
- Neurologisch onderzoek:
geen neurologische of internistische verklaring.
Neuro-imaging normaal

Een vergeetachtige schilder II

- Arbeidsanamnese:
 - sinds 16e jaar onderhoudsschilder; vaak lange werkdagen; binnen/buiten 50/50; geen spuitwerk.
 - Vaak high/dronken gevoel tijdens werk.
 - Arbeidshygiënist: matig hoge blootstelling aan oplosmiddelen (8 solvent years)
- Andere factoren: drugs, alcohol?
 - Kan niet tegen alcohol (bierfles met water!)
- Herhaald neuropsychologisch onderzoek na 1,5 jaar (na staken van blootstelling aan oplosmiddelen):
 - Lichte verbetering van cognitief functioneren
- *Conclusie:*
 - duidelijk CTE-beeld;
 - advies: blootstelling minimaliseren.
 - Genetisch onderzoek

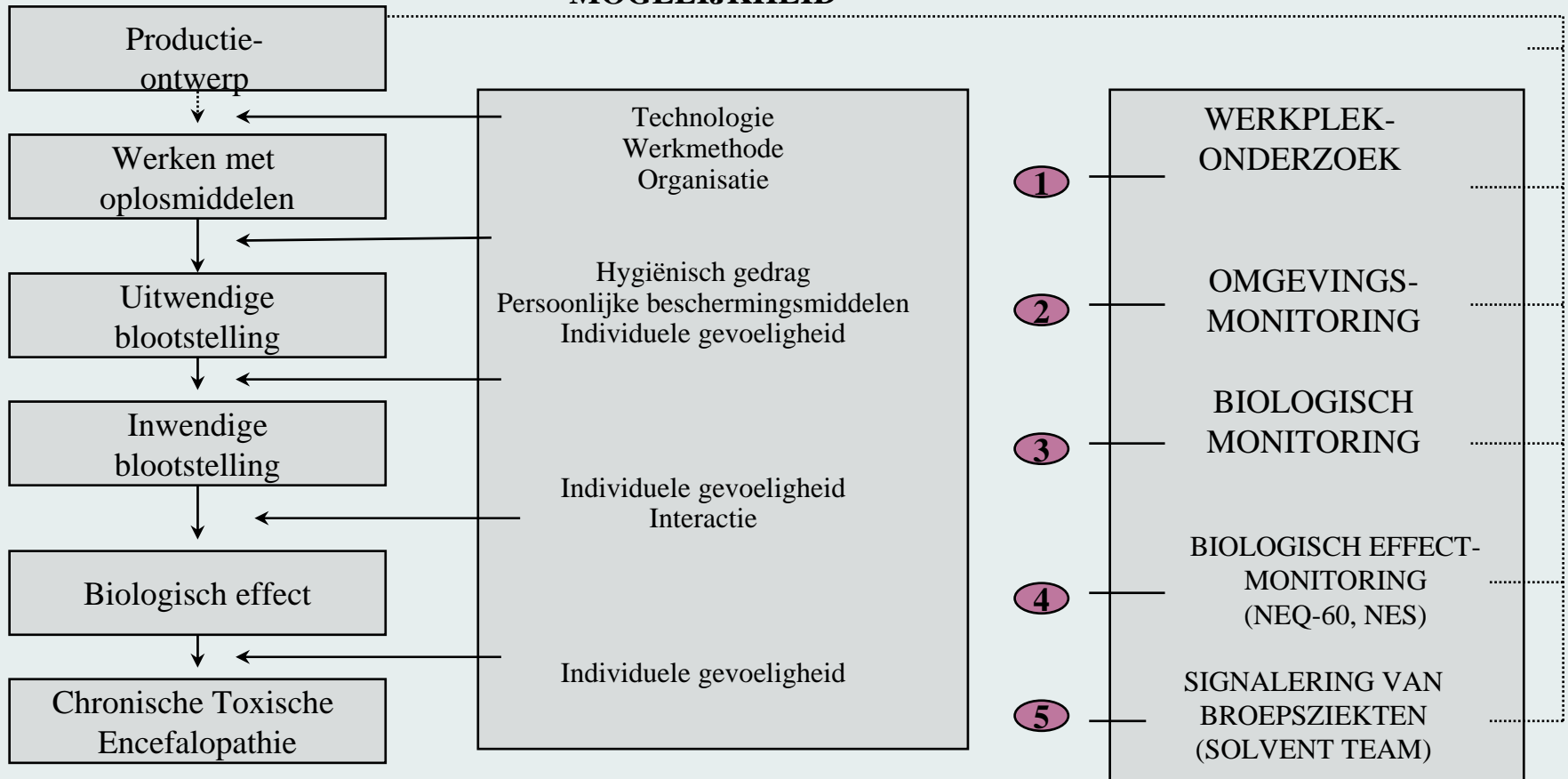
Waarom hij?

- Waarom krijgen sommige werkers met oplosmiddelen een CTE en anderen met soortgelijk werk géén cognitieve afwijkingen?

Van werken met oplosmiddelen tot ontwikkeling van CTE (naar van Dijk et al, 1986)

INTERVENTIE MOGELIJKHEID

MEETMETHODES



Verschillende uitwendige blootstelling bij hetzelfde werk?

- werkwijze
- hygiënisch gedrag
- antropometrie
- persoonlijke beschermingsmiddelen



Verschillende blootstelling bij hetzelfde werk 1985 en 1997



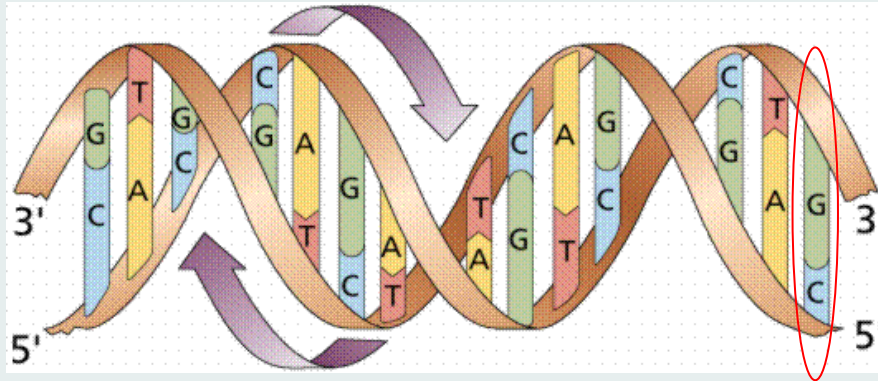
Verschillende inwendige blootstelling bij dezelfde uitwendige blootstelling?

- verschillend ademminuutvolume
(inspanning, omgevingstemperatuur)
- verschillen in persoonlijke
werkmethoden (efficiency, PBM)

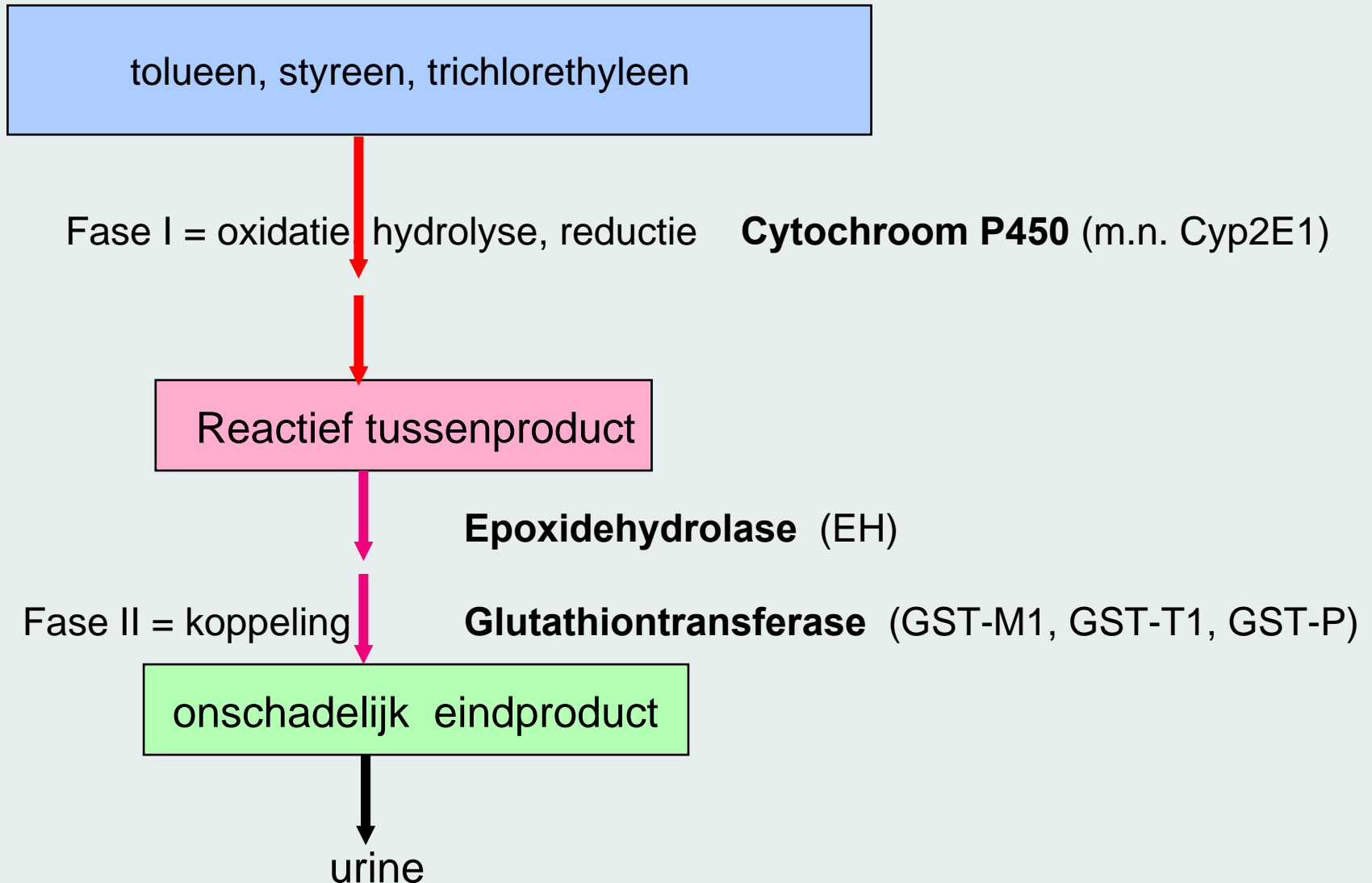
Verschillende effecten na eenzelfde inwendige blootstelling?

- Tijdelijke veranderingen in biologische gevoeligheid
 - bioritme / ploegendienst
 - geneesmiddelen
 - interfererende ziektes
- Permanente veranderingen in biologische gevoeligheid
 - leeftijd
 - genetische factoren
 - geslacht, ras
 - genetisch polymorfisme

Genetisch polymorfisme



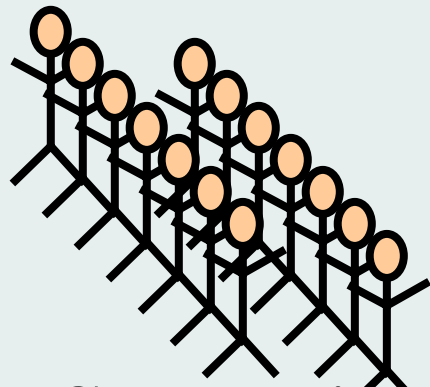
- **genetisch polymorfisme:** als een mutatie bij ten minste 1% van de bevolking voorkomt,
- *single-nucleotide polymorphisms' (SNP's)*



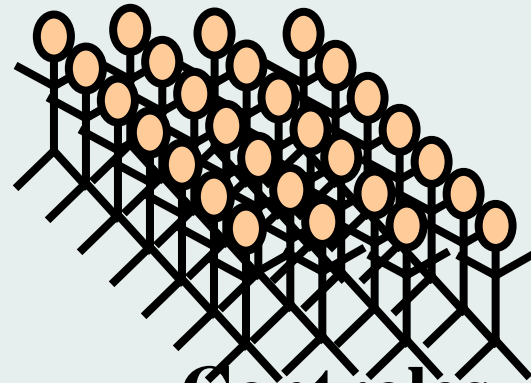
Genetische associatie studie

Genetic polymorphism of metabolic enzymes modifies the risk of chronic solvent encephalopathy

Kezic S, Calkoen F, Wenker MAM, Jacobs JJL, Verberk MM, Toxicol Industr Health 2006;22:281-289



CTE Patiënten (NCvB)



Controles

Aantal 97

214

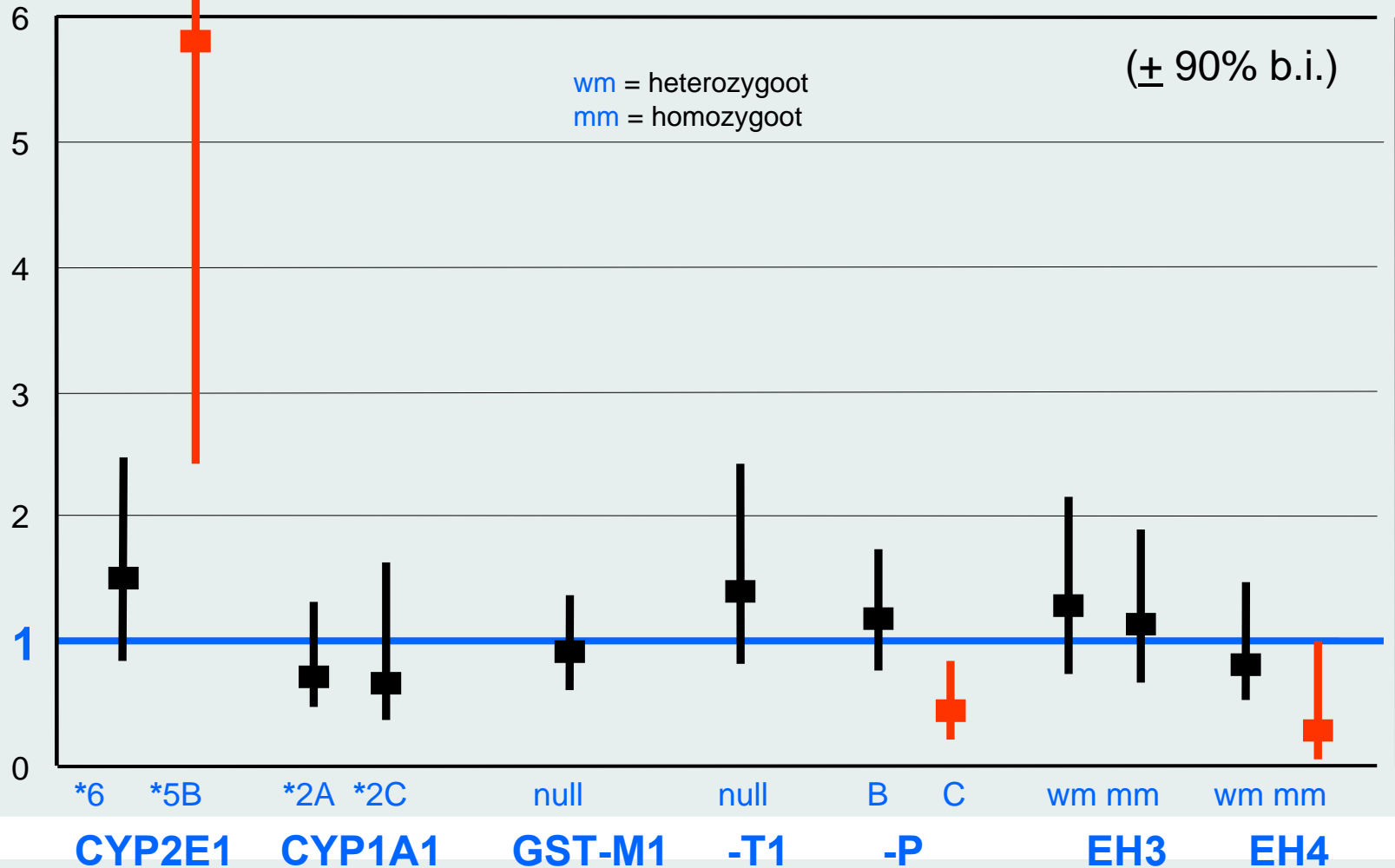
Exp. (jaar) 26 ± 10

-

CYP2E1 (2) CYP1A1 (2) GST-M1 -T1 -P EH3 EH4

Resultaten: OR

(Kezic e.a. 2006)



(10/97:4/214)

Verhoogde gevoeligheid voor CTE?

- Genetisch polymorfisme van biotransformatie-enzymen biedt een gedeeltelijke verklaring
- Consequenties voor de praktijk?
 - Screening?
 - Counseling?

Effectiviteit van screening

Voorbeeld: CYP2E1*5B, met prevalentie 2% en RR=6

Stel 'normale' kans op CTE 4% (levenslang schilder)

Stel 1000 leerling-schilders → 20 met *5B

Met *5B: RR=6 → $20 * 0.24 = 4,8$ CTE gevallen.

980 schilders (W): $980 * 0.04 = 39.2$ CTE gevallen

Rendement: $4,8$ gevallen/1000 → NNS~ 200

Preventable fraction ca. 10 %

Ook: 15 / 20 ten onrechte afgewezen = 76%

Een vergeetachtige schilder III

DNA-onderzoek: gemuteerd CYP2E1 (5B):
versterkt het vermoeden van een causaal verband
tussen cognitieve problemen en oplosmiddelen

Gezondheidsklachten:

Snel vermoeid en minder goed geconcentreerd

Werk:

Gestopt met schilderwerk; werkt in zelfde bedrijf
als stucadoor. Functioneert redelijk.

Verhoogde gevoeligheid voor Chronische Toxische Encefalopathie?

- Verhoogde blootstelling?
- Interactie?
- Co-morbiditeit?
 - Andere cerebrale aandoeningen (traumatisch, vasculair)?
- Genetisch polymorfisme?
 - Gedeeltelijke verklaring
 - Niet geschikt voor screeningsdoeleinden
 - Beperkt geschikt voor individuele counseling



Dank voor
uw aandacht!

Met dank aan
Sanja Kezic en
Maarten Verberk

g.vanderlaan@amc.uva.nl