

# Kliniske studier av yrkesbetinget løsemiddeleksponerte

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 22 –2009

Litteratursøk med sortering



 kunnskapssenteret

**Bakgrunn:** I Norge er det enighet om de overordnede kriteriene for å gi diagnosen løsemiddelskade. Likevel er det ikke utviklet en enhetlig og detaljert modell for utredning av slik skade. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har samarbeidet med de norske utredningsmiljøene for løsemiddelskade om rapporten. **Metode:** Vi har gjennomført et litteratursøk etter kliniske studier av personer med langvarig yrkesbetinget løsemiddeleksponering. Vi har sortert publikasjonene etter studiedesign, populasjon, type undersøkelse og studiespørsmål. Vi har ikke rapportert utfall eller vurdert kvaliteten av studiene. **Resultat:** •Vi fant syv relevante systematiske oversikter publisert etter 2000, og 253 relevante primærstudier publisert i perioden 1980 til mai 2008. Vi fant at 67 % av studiene var små med færre enn 100 eksponerte studiedeltakere og at hovedvekten av studiene rapporterte resultater fra en ikke eksponert kontrollgruppe, men ingen var randomiserte kontrollerte studier. •198 av primærstudiene rapporterte utfall hos eksponerte arbeidere uten en på forhånd kjent skade, 22 rapporterte utfall hos pasienter med symptomer på mulig skade og 33 rapporterte

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavsplass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
www.kunnskapssenteret.no  
Rapport: ISBN 978-82-8121-287-9 ISSN 1890-1298

nr 22–2009

||| kunnskapssenteret

(forts.)

utfall hos pasienter med en bekreftet diagnose tilsvarende kronisk toksisk encefalopati (CTE) og/eller toksisk polynevropati (TPN). • Vi fant at 150 av publikasjonene rapporterte utfall av nevropsykologiske tester alene eller i kombinasjon med nevrologiske, nevrofysiologiske eller patologiske utfall. 103 publikasjoner rapporterte bare utfall forskjellig fra nevropsykologiske. • Vi fant 47 publikasjoner som oppga studiespørsmål knyttet til testegenskaper. Med unntak av én studie fant vi ingen publikasjoner som rapporterte diagnostisk nøyaktighet. Vi fant 40 publikasjoner som oppga studiespørsmål knyttet til prognose. **Konklusjon:** Både studiedesign, populasjonsstørrelse og problemstilling gjør at studiene vil gi usikre svar på spørsmål relatert til valg av utredningsmetoder og testutfall. Utvalgte studier vil likevel kunne utgjøre en del av kunnskapsgrunnlaget når prosedyrer og utredningsmodell skal velges.

<b>Tittel</b>	Kliniske studier av av yrkesbetinget løsemiddeleksponerte. Et systematisk litteratursøk
<b>English title</b>	Clinical studies of solvent exposed workers. A systematic search for literature
<b>Institusjon</b>	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>Ansvarlig</b>	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
<b>Forfatter</b>	Vigdis Lauvrak, Ingrid Harboe, Olaf Aaserud, Gerd Sissel Andorsen, Rita Bast-Pettersen, Randi Olsen, Ulf Skogen, Endre Sundal, Kari Troland, Martin Veel Svendsen, Per Sørstrand, Syvert Thorud, Inger Natvig Norderhaug
<b>ISBN</b>	978-82-8121-287-9
<b>ISSN</b>	1890-1298
<b>Rapport</b>	Nr 22–2009
<b>Prosjektnummer</b>	456
<b>Rapporttype</b>	Litteratursøk med sortering
<b>Antall sider</b>	74 ( med vedlegg)
<b>Oppdragsgiver</b>	Forumet av avdelingsledere ved de regionale arbeids- og miljømedisinske avdelinger og Statens arbeidsmiljøinstitutt
<b>Nøkkelord</b>	Løsemiddelskade, løsemiddeleksponering, yrkessykdom, utredning, diagnose, toksisk encefalopati, toksisk polynevropati
<b>Sitering</b>	Lauvrak V, Harboe I, Aaserud O, Andorsen GS, Bast-Pettersen R, Olsen R, Skogen U, Sundal E, Troland K, Svendsen MV, Sørstrand P, Thorud S, Norderhaug IN. Kliniske studier av yrkesbetinget løsemiddeleksponerte. Et systematisk litteratursøk. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 22–2009. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2009.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, september 2009

---

# Sammendrag

I Norge er det enighet om de overordnede kriteriene for å gi diagnosen løsemiddelskade. Likevel er det ikke utviklet en enhetlig og detaljert modell for utredning av slik skade. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har i samarbeid med de norske utredningsmiljøene for løsemiddelskade gjennomført et litteratursøk etter kliniske studier av personer med langvarig yrkesbetinget løsemiddeleksponering. Vi har sortert publikasjonene etter studiedesign, populasjon, type undersøkelse og studiespørsmål. Vi har ikke rapportert utfall eller vurdert kvaliteten av studiene.

- Vi fant syv relevante systematiske oversikter publisert etter 2000, og 253 relevante primærstudier publisert i perioden 1980 til mai 2008. Vi fant at 67 % av studiene var små med færre enn 100 eksponerte studiedeltakere og at hovedvekten av studiene rapporterte resultater fra en ikke eksponert kontrollgruppe, men ingen var randomiserte kontrollerte studier (RCTer)
- 198 av primærstudiene rapporterte utfall hos eksponerte arbeidere uten en på forhånd kjent skade, 22 rapporterte utfall hos pasienter med symptomer på mulig skade og 33 rapporterte utfall hos pasienter med en bekreftet diagnose tilsvarende kronisk toksisk encefalopati (CTE) og/eller toksisk polyneuropati (TPN).
- Vi fant at 150 av publikasjonene rapporterte utfall av nevropsykologiske tester alene eller i kombinasjon med nevrologiske, nevrofysiologiske eller patologiske utfall. 103 publikasjoner rapporterte bare utfall forskjellig fra nevropsykologiske.
- Vi fant 47 publikasjoner som oppga studiespørsmål knyttet til testegenskaper. Med unntak av én studie fant vi ingen publikasjoner som rapporterte diagnostisk nøyaktighet. Vi fant 40 publikasjoner som oppga studiespørsmål knyttet til prognose.

Både studiedesign, populasjonsstørrelse og problemstilling gjør at studiene vil gi usikre svar på spørsmål relatert til valg av utredningsmetoder og testutfall. Utvalgte studier vil likevel kunne utgjøre en del av kunnskapsgrunnlaget når prosedyrer og utredningsmodell skal velges.

---

# English Summary

## **Clinical studies of occupational solvent exposed workers. A systematic search for literature.**

In Norway there is agreement on the principal criteria for diagnosing occupational solvent exposure related diseases. However, diagnostic practise is not based on a common diagnostic model. In cooperation with Norwegian institutions diagnosing occupational disease, the Norwegian National knowledge Centre for the Health Services, has performed a search for clinical studies reporting effects on longterm occupational solvent exposure. We have sorted the identified studies according to study-design, population, type of health examination, and study question. We did not summarize the results nor evaluate the quality of the studies.

- We identified seven systematic reviews published after 2000, and 253 primary studies published between 1980 and May 2008. We found that 67% of the studies were small with less than 100 exposed participants, the majority of these reported results from a non exposed control group, but there were no RCTs.
- We found that 198 studies reported on exposed workers with no a priori known diseases, 22 reported on patients with symptoms, and 33 reported on patients diagnosed with chronic toxic encephalopathy (CTE) and/or toxic poly neuropathy (TPN).
- We found that 150 of the publications reported on outcomes of neuro-psychological examinations alone, or in combination with neurological, neuro-physiological and/or neuro-pathological health examinations. 103 publications reported only on outcomes different from neuro-psychological.
- We found that 47 publications reported on diagnostic test performance, and 40 on prognosis.
- With exception of one study, we found no publications that reported on diagnostic accuracy of a particular test or procedure.

The chosen study designs, population sizes, and/or study questions provide uncertain answers to questions related to choice and outcomes of diagnostic tests. Nevertheless, selected studies may constitute a part of the evidence for choice of diagnostic procedures.

---

# Innhold

<b>SAMMENDRAG</b>	<b>2</b>
<b>ENGLISH SUMMARY</b>	<b>3</b>
<b>INNHold</b>	<b>4</b>
<b>FORORD</b>	<b>6</b>
<b>PROBLEMSTILLING</b>	<b>7</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>8</b>
Bakgrunn for rapporten	8
Eksponeering	8
Utredning og aktuelle diagnoser	9
Forekomst	12
<b>METODE</b>	<b>14</b>
Litteratursøk	14
Inklusjonskriterier:	14
Eksklusjonskriterier	15
Artikkelutvalg	15
<b>RESULTAT</b>	<b>16</b>
Søkestrategi	16
Sortering	19
Systematiske oversikter	19
Primærstudier	23
Antall publikasjoner, type populasjon og publikasjonsår	23
Utredningsmetoder	23
Populasjonsstørrelse, studiedesign og studiespørsmål	24
<b>KOMMENTARER</b>	<b>26</b>
Litteratursøket	26
Eksponeeringsnivå	27
Dokumentasjon av effekt	27
Diagnostiske testegenskaper	28
<b>KONKLUSJON</b>	<b>30</b>

<b>REFERANSER</b>	<b>31</b>
<b>APPENDIX: LISTS OF IDENTIFIED PRIMARY STUDIES</b>	<b>35</b>
Abbreviations	35
Abbreviations	35
Appendix 1: Exposed workers with no a priori symptoms or diagnosis	36
Table A1.1 Studies reporting outcome of neuro-psychological tests alone or in combination with other test results	36
Table A1.2 Studies only reporting results of tests different from neuro-psychological	54
Appendix 2: Patients with symptoms	64
Table A2.1 Studies reporting outcome of neuro-psychological tests alone or combined with other test results	64
Table A2.2 Studies only reporting results of tests different from neuro-psychological	66
Appendix 3: Patients with confirmed diagnosis	68
Table A3.1 Studies reporting results of neuro-psychological tests alone or combined with other test results	68
Table A3.2 Studies only reporting results of tests different from neuro-psychological	71

---

# Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk høsten 2007 en henvendelse fra Forumet av avdelingsledere ved de regionale arbeids- og miljømedisinske avdelinger og Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) om å bistå med å oppsummere kunnskapsgrunnlaget for utredning av løsemiddelskade. Det ble satt ned en gruppe bestående av representanter fra utredningsmiljøene og kunnskapssenteret. Gruppen fant det hensiktsmessig å dele prosjektet i to deler hvorav første del har hatt som mål å frembringe en summarisk oversikt over omfanget og type relevant klinisk forskning, mens andre del vil kunne være fokusert på å besvare konkrete spørsmål relatert til utvikling av en enhetlig utredningsmodell. Første del av arbeidet har vært gjennomført som et samarbeidsprosjekt ledet av Kunnskapssenteret og har resultert i denne rapporten. Resultatet er basert på et omfattende systematisk søk utført i mai 2008. Andre del av arbeidet vil bero på utredningsmiljøene selv.

## **Utredningsgruppen har bestått av:**

*Fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten:*

**Vigdis Lauvrak**, forsker, prosjektleder

**Bjørn Anton Graff**, forsker

**Ingrid Harboe**, forskningsbibliotekar

**Inger Natvig Norderhaug**, forsker, seksjonsleder seksjon for spesialisthelsetjenesten

*Fra utredningsmiljøene:*

**Gerd Sissel Andorsen**, overlege arbeidsmedisinsk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge

**Olaf Aaserud**, overlege/nevrolog, Nevrologisk avdeling, Rikshospitalet, Oslo universitetssykehus HF

**Rita Bast-Pettersen**, forsker, nevropsykolog, Statens arbeidsmiljøinstitutt

**Randi Olsen**, ass. lege, arbeidsmedisinsk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge

**Ulf Skogen**, yrkeshygieniker/toksikolog, Seksjon for arbeidsmedisin, Sykehuset Telemark, HF

**Endre Sundal**, overlege/nevrolog, Yrkesmedisinsk avdeling Haukeland universitetssykehus HF

**Per Sørstrand**, yrkeshygieniker, Senter for yrkes- og miljømedisin, Rikshospitalet, Oslo universitetssykehus HF

**Syvert Thorud**, yrkeshygieniker, kjemiker, Statens arbeidsmiljøinstitutt

**Kari Troland**, seniorpsykologspesialist/nevropsykolog, Yrkesmedisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus HF

**Martin Veel Svendsen**, statistiker/siv ing, Sykehuset Telemark HF.



---

# Problemstilling

I Norge er man i dag enige om de overordnede kriteriene for løsemiddelskade, men det er ikke utviklet en enhetlig og detaljert utredningsmodell.

Utredningsgruppen formulerte opprinnelig følgende spørsmål:

1. Hvilke langtidseffekter i nervesystemet er dokumentert i studier av arbeidere ut-satt for yrkesbetinget eksponering for løsemidler?

Underspørsmål:

2. Hvilke langtidseffekter i nervesystemet er dokumentert i studier av pasienter med diagnostisert yrkesbetinget løsemiddelrelatert encefalopati eller polynevropati?

3. Hvilke metoder benyttes for undersøkelse av effekter?

4. Hvilke metoder benyttes for rapportering av eksponering?

5. Hvor lang tid i yrker med antatt eksponeringsfare er benyttet som inklusjonskrite-rium?

6. For hvilke løsemidler eller yrker er det dokumentert en sammenheng mellom yr-kesbetinget eksponering og nevrologiske skader?

Vi har i første omgang begrenset oss til å gi en summarisk oversikt over studier av løsemiddeleksponerte arbeidstakere og pasienter med yrkesbetinget løsemiddel-eksponering undersøkt ved hjelp av klinisk utredning. Med klinisk utredning menes bruk av nevropsykologiske, nevrologiske, nevrofysiologiske, nevropatologiske og/eller nevrøradiologiske testmetoder. Vi har ikke inkludert publikasjoner som bare rapporterte subjektive symptomer. En forutsetning for å få en løsemiddel-relatert diagnose er at det foreligger en sannsynlig eksponering som er tilstrekkelig til å kunne gi skade. Vi har ikke forsøkt å identifisere kunnskapsgrunnlaget for vur-dering av eksponeringsnivå. Målet er likevel at oversikten vil kunne bidra til å besva-re noen av spørsmålene nevnt over og være en informasjonskilde for å vurdere kunnskapsgrunnlaget til en utredningsmodell.

---

# Innledning

---

## BAKGRUNN FOR RAPPORTEN

---

Løsemiddelskade er annerkjent som yrkesykdom i Norge, og pasienter som får godkjent yrkessykdom vil ha rett til erstatning (1). Uavhengig av dette vil personer med påvist sykdom kunne ha rett til trygdeytelser. Utredning av pasienter med en mulig løsemiddelskade er fokusert på å avdekke eksponeringsgrad, hvorvidt det foreligger en skade, omfanget av skaden og differensialdiagnoser. Selv om det er enighet om at eksponering for løsemidler i høye doser kan gi varig skade på nervesystemet, er det usikkerhet og uenighet knyttet til langvarig eksponering for lave til moderate doser. Usikkerheten gjelder både type løsemiddel, eksponeringsdoser og hvorvidt flere løsemidler eller andre faktorer påvirker effekten av eksponering. Det er også usikkerhet knyttet til hvilke metoder som kan benyttes til å påvise en skade, og om skaden er varig. Denne usikkerheten har vært beskrevet i en rekke publikasjoner (2-8).

I Norge står fem regionale arbeids- og miljømedisinske avdelinger og Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) for utredning av pasienter med mulig yrkesbetinget løsemiddelskade. I det norske utredningsmiljøet er man i dag enige om de overordnede kriteriene for løsemiddelskade, men det foreligger usikkerhet relatert til tolkning av disse, og man har ikke utviklet en enhetlig og detaljert utredningsmodell. Dette er antatt å bidra til variasjon i utredningsresultatene. Bakgrunnen for denne rapporten er utredningsmiljøenes ønske om å utvikle en mer enhetlig utredningsmodell som bygger på best mulig forskningsbasert dokumentasjon.

---

## EKSPONERING

---

En forutsetning for å få en løsemiddelrelatert diagnose er at det foreligger eksponering tilstrekkelig til å kunne gi skade. Utredningsmiljøene opplyser at flertallet av norske pasienter med mulig løsemiddelskade er eksponert for lave til moderate doser av løsemiddel over lang tid. Ifølge utredningsmiljøene foreligger ingen absolutte definisjoner av doser og tid. Organisasjonen American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) utgir årlige måltall for kjemiske, biologiske og fysiske miljøfaktorer, herunder løsemidler (9). Disse revideres fortløpende basert på arbeidet i en rekke internasjonale komiteer. Grunnlaget for komiteenes arbeid er publikasjoner i internasjonalt anerkjente tidsskrifter. ACGIH angir eksplisitt at måltallene

for grenseverdiene, som betegnes Threshold Limit Values (TLVs), ikke bør betraktes som skarpe grenser mellom farlige og ufarlige eksponeringskonsentrasjoner.

TLV fra ACGIH er retningsgivende for de fleste land ved fastsettelse av grenseverdier til bruk for nasjonale forvaltningsorganer. I USA har forvaltningsnormene betegnelsen Occupational Exposure Limits (OEL) (10), og i Norge er betegnelsen Administrative normer (AN) for forurensning i arbeidsatmosfære (11). Arbeidstilsynet har ansvar for oppdatering av AN, og måltall for AN fastsettes på basis av tekniske, medisinske og økonomiske vurderinger. Oppdateringen bygger på en konsensusbasert beslutningsprosess der representanter for nasjonale myndigheter og organisasjoner på arbeidsgiversiden og arbeidstakersiden bidrar i prosessen. AN implementeres også fra europeiske standarder i henhold til bestemmelser i EØS-avtalen. AN er veiledende og bare juridisk bindende dersom dette fremkommer i en forskrift eller i et pålegg fra arbeidstilsynet lokalt.

Selv om normene overholdes, er man ikke sikret at helsemessige skader og ubehag ikke kan oppstå (11;12). Ifølge en rapport utarbeidet av Arbeidsmedisinsk avdeling ved St. Olavs hospital var det i Norge i perioden 1980 til 1990 særlig personer som sprøytet løsemiddelholdige malingsprodukter som ble utredet for løsemiddelskade (13). I rapporten fremkom også at plaststøpere, husmalere og trykkeriansatte ble ansett som spesielt utsatt. Ifølge Arbeidstilsynet (14) er arbeidsmiljøet generelt, og for disse arbeidsgruppene spesielt, betydelig bedret de siste 20 årene.

En veiledning til kartlegging av eksponering på den enkelte arbeidsplass er beskrevet i Norsk Elektronisk Legehåndbok (15), og et kartleggingsverktøy kan fåes fra Arbeidstilsynet (16). Det foreligger flere forslag til registrering av eksponeringsdata for hver enkelt pasient, for eksempel en eksponeringsindeks utarbeidet av Arbeidsmedisinsk avdeling ved St. Olavs hospital i Trondheim(17), men registreringen varierer fra utredningssted til utredningssted.

---

## **UTREDNING OG AKTUELLE DIAGNOSER**

---

Pasienter som ønsker utredning for løsemiddelskade oppgir ofte symptomer som konsentrasjonsvansker, hukommelsesproblemer, nedsatt stemningsleie, søvnproblemer, irritabilitet, initiativløshet og tretthet. Slike symptomer er svært vanlige, og de kan reflektere skader og sykdommer med ulike behandlingsbehov og årsakssammenhenger. Både nasjonalt og internasjonalt er det vanlig at utredning for løsemiddelskade omfatter opptak av sykehistorie, rapportering av subjektive symptom og testing for nevrologiske, nevrofysiologiske og nevropsykologiske utfall (18). Det foreligger i Norge ingen formelle krav til hvilke undersøkelser eller tester som skal inngå i utredningen.

De fleste pasientene med mulig løsemiddelskade vil utredes for hjerneskade av typen encefalopati. Dersom slik hjerneskade er antatt å være forårsaket av yrkesbe-

tinget eksponering for løsemidler eller kjemikalier, brukes diagnosen kronisk toksisk encefalopati (chronic toxic encephalopathy, CTE) med internasjonal diagnosekode ICD-10 G92 (WHO, 2009). CTE betegner et syndrom som kan ha ulike manifestasjoner. Betegnelsene psykoorganisk syndrom og Scandinavian painter syndrome omfatter til dels samme sykdomstrekk som CTE. Betegnelsene ble særlig brukt før 1980–90-tallet. Betegnelsen Scandinavian painter syndrome henspiller på omdiskuterte publikasjoner som viste at danske malere hadde en forhøyet risiko for å utvikle demens sammenliknet med andre yrkesgrupper (19;20). For å avklare uenigheten omkring klassifisering av løsemiddelskade ble det utarbeidet et forslag til klassifisering ved et WHO-arrangert konsensumøte i København i 1985 (21). Omtrent samtidig ble et annet klassifiseringsforslag utarbeidet ved et konsensumøte i Raleigh USA (22). Hovedtrekkene i de to klassifiseringene av løsemiddelskade er gitt i tabell 1.

**Tabell 1 Hovedtrekk i to internasjonalt anbefalte klassifiseringer av løsemiddelskader på det sentrale nervesystemet**

WHO 1985:

- Type I: Organisk affektivt syndrom [Subjektive symptomer, forbigående]
- Type II: Mild kronisk toksisk encefalopati [Utslag på tester, langvarig / varierende grad av reversibilitet]
- Type III: Alvorlig kronisk toksisk encefalopati [Objektive funn, Irreversibel]

Raleigh 1985:

- Type 1: Symptomer
- Type 2A: Varig endring i personlighet eller stemningsleie
- Type 2B: Nedsatt intellektuell funksjon
- Type 3: Demens

Tabellen er basert på Bast-Pettersen 2008 (23).

Usikkerhet omkring utredning berører først og fremst milde manifestasjoner av CTE tilsvarende WHO type II-klassifiseringen.

Norske kriterier for å stille diagnosen løsemiddelrelatert CTE bygger på WHO 1985-klassifiseringen og ble ifølge Bast-Pettersen (23;24) bekreftet på konsensumøter som ble avholdt på Sundvollen i 1986 og i Bergen i 1997 (Tabell 2).

**Tabell 2 Norske kriterier for diagnosen løsemiddelrelatert CTE**

Kriterier for diagnosen løsemiddelrelatert CTE, ICD-10 G92

1. Dokumentert og tilstrekkelig løsemiddeleksponering til å gi skade.
2. Klinisk bilde av typiske symptomer, funn ved nevrologisk, nevrofysiologisk og/eller nevropsykologisk undersøkelse.
3. Annen organisk lidelse rimelig godt utelukket
4. Primær psykisk lidelse rimelig godt utelukket.

Tabellen er basert på Bast-Pettersen 2008 (23),

Kriteriene gir rom for tolkning, noe som fører til at uavhengige undersøkelser kan gi avvikende resultat. Utredningsmiljøene fremhever at de fleste pasientene, hvor man ikke finner en klar differensial diagnose, viser få nevrologiske og nevrofysiologiske funn. De nevropsykologiske undersøkelsene vil derfor spille en avgjørende rolle for om pasienten med mulig løsemiddelskade får diagnosen CTE.

En norsk veiledning for utredning av løsemiddelskade foreligger i Norsk Elektronisk Legehåndbok (25). Veiledningen er fokusert på den medisinske utredningen av encefalopati og fremhever betydningen av et tverrfaglig samarbeid mellom spesialister i arbeidsmedisin, nevrologi og nevropsykologer. En rekke vedlegg følger veiledningen, blant annet et kartleggingsskjema om alkoholvaner (AUDIT), invaliditetstabell for CTE og spørreskjemaet Q16. Veiledningen angir konkrete forslag til nevrologiske og nevrofysiologiske undersøkelser. Veiledningen angir ikke hvilke nevropsykologiske undersøkelser eller tester som bør inngå.

Veileder i klinisk nevropsykologi, utarbeidet av Norsk Nevropsykologiskforening (26) er retningsgivende for all nevropsykologisk diagnostikk i Norge. Denne veilederen er svært generell og tar ikke for seg CTE spesielt, men fremhever at det ved utredning av hjerneskader skal benyttes et bredt spekter av anerkjente og validerte funksjonstester. Veilederen fremhever også at det når klienten kan oppnå økonomiske, trygdemessige eller andre fordeler ved å få påvist en skade, bør metoder for å belyse troverdigheten av undersøkelsesresultatene inkluderes. Metoder for undersøke om pasienter simulerer eller bevisst forverrer sine symptomer er også diskutert i en nylig norsk publikasjon av Egeland fra 2008 (27). Et forslag til retningslinjer for hva en utredning av løsemiddelskade minimum bør inneholde ble gitt etter konsensusmøte i 2007 (28), og et forslag er også utarbeidet av Bast-Pettersen (23;24). Det foreligger noe uenighet omkring retningslinjene, og de er ikke implementert ved alle utredningsinstitusjonene.

I forskningssammenheng og relatert til screening av arbeidsmiljø anbefaler WHO å bruke et spesifikt nevropsykologisk testbatteri (Neurobehavioral Core Test Battery, NCTB) (tabell 3). Dette testbatteriet består av syv tester som i følge Anger et al 1993 (29) kan tilpasses ulike kulturelle settinger.

### **Tabell 3 WHO Neurobehavioural core test battery (NCTB)**

#### **NCTB tests**

- Digit Symbol
- Digit Span
- Pursuit Aiming II
- Benton Visual Retention Test
- Simple Reaction Time
- Santa Ana
- Profile of Mood States (POMS)

---

Tabellen er basert på Anger et al. 1993 (29)

I 1999 ble det holdt et symposium for å utveksle erfaringer ved bruk av NCTB-testene femten år etter introduksjonen; resultater framlagt på møtet er oppsummert av Anger i 2000 uten at det ble trukket endelige konklusjoner med hensyn til anvendbarhet (30). De norske utredningsmiljøene oppgir at norske versjoner av testbatteriet, eller liknende tester, inngår i utredningene, men at utredningene gjennomgående er mer omfattende.

I tillegg til encefalopati er løsemiddelsponering antatt å kunne gi skader på syn, hørsel og periferenerver. Utredningsmiljøet fremhevet under forarbeidet til denne rapporten at det spesielt var aktuelt å identifisere studier der diagnosen toksisk polynevropati (toxic poly-neuropathy, TPN) med internasjonal diagnosekode ICD-10 G62 (WHO, 2009) var nevnt.

---

### **FOREKOMST**

---

Tallene for forekomst av løsemiddelskade og CTE vil være usikre, siden det både nasjonalt og internasjonalt finnes ulike kriterier for diagnose setting og ulike rutiner for rapportering. Ifølge Triebig og medarbeidere (6) varierte insidens av CTE per million arbeidstakere i 1994 fra ca 0,6 i Italia og Tyskland til ca 45 i Norge, Danmark og Sverige. For Danmark og Sverige var det i 1997 en nedgang til hhv 16,8 og 13,0 (tall for Norge i 1997 er ikke oppgitt). Triebig påpekte at årsaken til ulikhetene var å finne både i ulike type arbeidsplasser i ulike land, ulik tolkning av kriterier og ulik lovgivning (6). De norske utredningsmiljøene opplyser at de får ca 400 henvisninger årlig og at ca 10 til 20 % av de henviste får diagnosen CTE. Utredningsmiljøene fremhever at de som får diagnosen hovedsakelig ansees å ha en mild form for CTE forenlig med WHO klasse II-klassifikasjonen. Det foreligger ikke en enhetlig oversikt for alle utredningsinstitusjonene, og diagnosetallene gjenspeiler ikke om sykdommen er bekreftet. Fra 2009 vil utredningsresultatet bli registrert enhetlig.

I en nylig publisert norsk offentlig utredning om yrkessykdom (NOU2008 nr 11 (1)) fremkommer det at det i perioden 2004–2007 i gjennomsnitt var 3 nye tilfeller av

kvinner og 39 tilfeller av menn hvert år med godkjent yrkessykdom relatert til nervesystemet (ikke avgrenset til ICD-10 G92 eller løsemiddeleksponering). Fra Arbeids- og velferdsetaten (NAV) har vi fått vite at antallet nye trygdemottakere i 2005 og 2006 med diagnosekoden ICD-10 G92 var hhv 43 og 44. Disse kan omfatte personer med mistanke om sykdom og har ikke nødvendigvis en bekreftet diagnose eller godkjent yrkessykdom. I en gjennomgang av antallet tilfeller løsemiddelrelatert sykdom av type psykoorganisk syndrom og encefalopati meldt til Arbeidstilsynet fra 1985 til og med 2005 (31) fant Leira og medarbeidere en nedgang fra 160 tilfeller i 1985 til rundt 40 tilfeller per år i perioden 2002 til 2005. I dette materialet utgjorde hele 93 % menn. Også disse tallene omfatter tilfeller av mistenkt sykdom og må ikke forveksles med antallet som får sykdommen godkjent som yrkessykdom.

I en norsk veiledning for utredningen av polynevropati publisert i Norsk Elektronisk Legehåndbok og i Tidsskrift for Den norske legeforening fremheves det at løsemiddel bare unntaksvis ansees som årsak til toksisk polynevropati (32).

---

# Metode

Metode

---

## LITTERATURSØK

---

Vi utviklet en søkestrategi og søkte systematisk etter litteratur i databasene Ovid MEDLINE, Embase, PsycINFO og Toxline. I tillegg gikk vi gjennom inkluderte enkeltstudier i relevante systematiske oversikter.

Siste oppdaterte søk ble utført 08.05.2008.

---

## INKLUSJONSKRITERIER:

---

- Studiedesign:** Systematiske oversikter, kontrollerte primærstudier, kohortstudier, kasus-kontrollstudier, kasuistikkserier med mer enn 10 personer.
- Populasjon:** Arbeidstakere med yrkesbetinget langtidseksponering for løsemiddel og/eller pasienter med diagnosene løsemiddelrelatert yrkesbetinget CTE eller TPN. Med yrkesbetinget langtidseksponering for løsemidler menes oppgitt eksponeringsgrad over tid og/eller kjent tid i arbeid med antatt eksponering. Med løsemidler menes organiske løsemidler.
- Tiltak:** Klinisk utredning med utfall relatert til det sentrale eller perifere nervesystemet. Med klinisk utredning menes studier der nevropsykologiske, nevrologiske, nevrofysiologiske, nevropatologiske og/eller nevroradiologiske testmetoder er benyttet.
- Sammenligning:** Friske, arbeidstakere uten kjent eksponering, pasienter med differensialdiagnoser, pasienter uten kjent eksponering, publiserte normer, referansetester.
- Utfall:** Langtidseffekter på det sentrale nervesystemet eller det perifere nervesystemet.
- Språk:** Engelsk, norsk og tysk.
- Tidsavgrenning:** Primærstudier publisert etter 1980, systematiske oversikter publisert etter 2000.



---

## **EKSKLUSJONSKRITERIER**

---

Ikke-systematiske oversikter, kasuistikkserier med mindre enn 10 personer, dyrestudier, studier der bare akutte effekter av høyt eksponeringsnivå er dokumentert, studier ikke relatert til nervesystemet, studier der bare effekt av behandling er dokumentert, studier som mangler kvantitativ informasjon om eksponering (grad eller tid i yrke) og studier som bare rapporterer resultat av spørreskjema, ble ekskludert. Vi valgte også å ekskludere studier som omhandler pesticider og løsemiddelet CS<sub>2</sub>. Dette ble gjort fordi CS<sub>2</sub> er lite relevant for Norge og at CS<sub>2</sub> i likhet med pesticider ble ansett som spesielt i forhold til andre løsemidler.

---

## **ARTIKKELUTVALG**

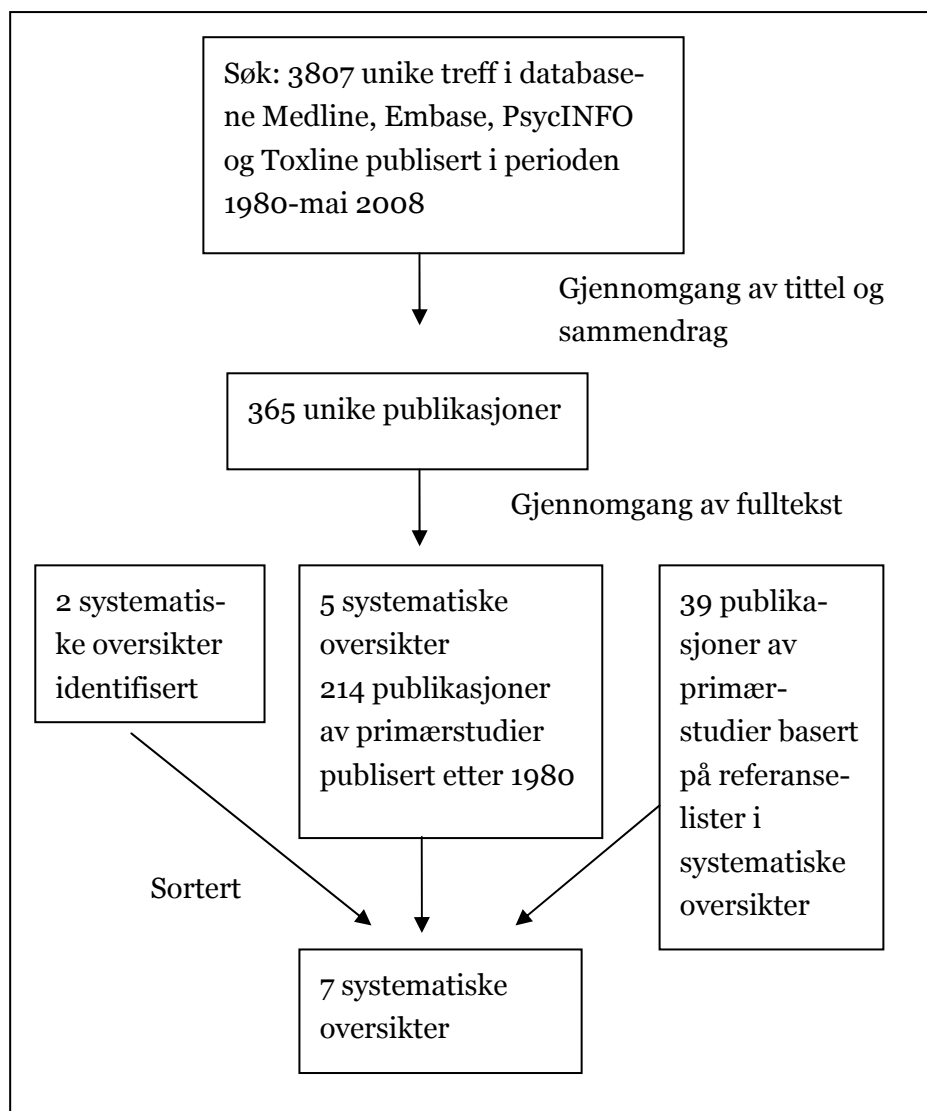
---

Alle unike titler og sammendrag ble gjennomgått av to prosjektmedarbeidere uavhengig av hverandre. Hvis begge prosjektmedarbeiderne vurderte tittel og/eller sammendrag som irrelevant, ble studien ekskludert. Alle andre titler og/eller sammendrag ble revurdert av prosjektleder. Fulltekstversjoner av identifiserte studier ble gjennomgått av en prosjektmedarbeider som registrere studieland, studiedesign, studiespørsmål, populasjon, eksponering og utredningsmetode. Opplysningene ble kontrollert opp mot fulltekstversjon av prosjektleder, som registrerte dataene som kategorier i tabeller og revurderte inklusjon i forhold til inklusjonskriteriene.

---

# Resultat

**Figur 1** Oversikt over resultatene av søk og sorteringsprosessen



---

## SØKESTRATEGI

---

Ved innledende søk i databasene til Cochrane Library og Center of Reviews and Dissemination (CRD) fant vi ingen relevante systematiske oversikter (ikke vist i figu-

ren). Basert på kriteriene gitt i forrige kapittel, utviklet vi søkestrategier for databasene Ovid MEDLINE, EMBASE, PsycINFO og Toxline. Søketermer vist i PICO-form (**P**opulation, **I**ntervention, **C**omparator and **O**utfall (33)) og resultat for søket i databasen Ovid MEDLINE er vist i tabell 4. Tilsvarende søkestrategier ble utviklet for PsycINFO og EMBASE. For databasen Toxline ble det benyttet et enklere søk ved å kombinere tekstordene [occupational and exposure and organic and solvent and nervous and system]. Vi avgrenset søkene til publikasjoner i perioden 1980 til mai 2008. For å begrense treffene la vi inn to filtre som beskrevet i tabell 4b og 4c. Basert på søkene fant vi etter fjerning av dubletter 3807 unike treff. Antall treff i hver database er gitt i tabell 5.

## Tabell 4

### A) PICO and search

PICO	Search
<b>Population</b>	[exp Occupations or exp Employment or exp Work or (occupation\$ or employ\$ or profession\$ or work\$).tw. or (industr\$ or factory or painter\$ or production\$).tw.] and [exp Organic Chemicals/ or exp Solvents/ or (neurotox\$ or solvent\$ or tox\$).tw. or (n-hexane\$ or styrene\$ or toluene\$ or white spirit\$).tw.] and [exp Environmental Exposure/ or exp Occupational Exposure/ or exp Occupational Diseases/ or (expos\$ or ICD-10 or DSM-IV).tw.]
<b>Intervention</b>	[exp Psychological Tests/ or (classification or criteria or diagnos\$ or examination\$ or imaging or interview\$ or monitoring or psychometric\$ or test\$).tw. or (CT or electro\$ or EEG or ENMG or MRI or radio\$ or RCBF or SPECT or PET or tomography or ultra\$).tw.]
<b>Comparator</b>	-
<b>Outfall</b>	[exp Nervous System Diseases/ or exp Mental processes/ exp Psychomotor performance/ or (atroph\$ or behavioral toxicolog\$ or cerebral or dement\$ or nervo\$ or neuro\$ or mental\$ or psycho\$).tw. or (attention\$ or coordination\$ or cortical function\$ or depression\$ or dexter\$ or executive function\$ or fatigue\$ or intellectual\$ or irritab\$ or memor\$ or mood\$ or problem solv\$ or reaction\$ or speed).tw. or (concentrat\$ or emotional\$ or impulse\$ or initiative or learning).tw. or ((social or occupational) adj function\$).tw. or (CTE or encephalop\$ or polynour\$ or solvent intoxicat\$).tw.
<b>Result</b>	10 085 hits

### B) Filter for study design and time limit

Filter	Search
<b>FDesign</b>	exp case-control studies/ or exp cohort studies/ or clinical trial/ or comparative study/ or controlled clinical trial/ or cross-sectional studies/ or multicenter study/ or randomized controlled trial/ or case.tw. or cohort.tw. or longitudinal.tw. or observational.tw. or prospective.tw. or retrospective.tw.

<b>FAnimal</b>	animal/ <b>not</b> [animal/ <b>and</b> human/]
<b>Filter 1</b>	[[FDesign] <b>not</b> [FAnimal]]
<b>Result with Filter 1</b>	[Result] and [Filter 1]= 2437 hits
<b>Result with Filter 1 and time limit</b>	Hits limited to 1980 – May 2008 = <b>2390 hits</b>

### **C) Filter for reviews**

<b>Filter</b>	<b>Search</b>
<b>FRev</b>	[filter 2 Review] <b>or</b> systematic review.tw. <b>or</b> meta analysis.pt. <b>or</b> editorial.pt. <b>or</b> letter.pt. <b>or</b> review.tw.
<b>Filter 2</b>	[Frev] <b>not</b> [FAnimal]
<b>Result with filter 2</b>	[Result] <b>and</b> [Filter 2]= 387
<b>Hits with Filter2 and time limit</b>	Hits limited to 1980 – May 2008 = <b>383</b>

*The tables reveal the search strategy for the database Ovid MEDLINE. Search terms were combined with Boolean parameters shown in bold. Results for each category of the PICO (Population, Intervention, Comparator, Outfall) were combined with the Boolean parameter and. Similar strategies including filters were developed for the databases EMBASE and PsycINFO and are available upon request. In Ovid MEDLINE the notation exp in front of a term indicates the use of the function Explode thesaurus. The use of the notation / after a term indicates that the term is a medical subject heading (MESH), the notation .tw. indicates that the search term is a textword. The use of the notation \$ indicates truncation. [filter 2 Review] is an intrinsic filter of the database.*

### **Tabell 5 Number of hits**

	<b>O. MEDLINE</b>	<b>EMBASE</b>	<b>PsycINFO</b>	<b>Toxline</b>	<b>Unique</b>
<b>Studies</b>	2390	2046	53	466	3299
<b>Reviews</b>	383	590	6	-	508
<b>Total</b>	2773	2636	59	466	3807

The number of hits in each database and the number of unique hits after removal of duplicates are indicated

---

## **SORTERING**

---

Etter å ha gjennomgått de 3807 unike treffene i form av titler og sammendrag satt vi igjen med 365 treff som ble gjennomgått i fulltekst. Blant disse fant vi 214 publikasjoner av primærstudier som oppfylte våre inklusjonskriterier. Ved å gjennomgå oversikter publisert etter 2000 fant vi fem relevante systematiske oversiktsartikler (34-38). Oversikter publisert før 2000 ble ikke gjennomgått. Under utformingen av denne rapporten ble vi oppmerksomme på ytterligere to systematiske oversikter som tilfredstilte våre kriterier (39;40). Ved å gjennomgå titler referert i de systematiske oversiktene fant vi 134 unike publikasjoner av primærstudier som oppfylte våre inklusjonskriterier. Vi fant at 95 av disse var identifisert i vårt søk og 39 som ikke var identifisert i vårt søk. Etter tilføyelse av disse utgjorde antallet identifiserte publikasjoner av primærstudier 253 unike titler. En oversikt over prosessen og resultatet er gitt i figur 1. En kort sammenfatning av de systematiske oversiktene og resultatet av kategorisering av primærstudiene er gitt nedenfor og i vedlagte tabeller.

---

## **SYSTEMATISKE OVERSIKTER**

---

Vi har kort sammenfattet de identifiserte syv systematiske oversiktene (34-40) nedenfor og i tabell 6. Vi har ikke vurdert kvaliteten av oversiktene eller hvorvidt konklusjonene i disse er valide.

I oversikten til van der Hoek og medarbeidere fra 2000 (35) ble det spurt om hvilke diagnostiske prosedyrer og kriterier som lå til grunn for å stille diagnosen CTE i kliniske studier. Basert på en gjennomgang av 30 identifiserte studier av pasienter med påvist CTE ble det funnet store mangler med hensyn til studiedesign og rapportering. Van der Hoek konkluderte med at sammenlikninger mellom studier var vanskelig og at bare syv av studiene stilte spørsmål direkte relatert til diagnostikk og at ingen av disse beskrev CTE-klassifikasjonen i henhold til WHO eller Raleigh-kriteriene. Siden van der Hoek begrenset sin oppsummering til prosentvis angivelse, kan oversikten ikke benyttes til å identifisere hvilke enkeltstudier som har hvilke kvaliteter.

Oversikten til Spurgeon er en rapport fra 2002 produsert på oppdrag av det engelske Industrial injuries advisory council (IIAC) for å vurdere om løsemiddelskade bør inkluderes i listen over anerkjente sykdommer i Storbritannia (40). Hovedspørsmålet i oversikten er å bedømme kunnskapsgrunnlaget for å si om yrkesbetinget eksponering for løsemidler kan resultere i kroniske skader på den kognitive funksjonen. Spurgeon fant 69 publikasjoner som rapporterte utfall på nevropsykologiske tester og/eller symptomer hos aktive arbeidere, 29 slike studier av pasienter og 3 studier av diagnostiske kriterier. Spurgeon ga en summarisk oversikt over studiedesign og hovedkonklusjoner i hver enkelt studie. Selv om hovedkonklusjonen var at yrkesbetinget eksponering for organiske løsemidler over lang tid kan resultere i skader av

sentralnervesystemet, oppga Spurgeon flere merknader til konklusjonen. Merknadene var relatert til usikkerhet med hensyn til type effekt, eksponeringsnivå, relativ risiko, kasusdefinisjon og diagnostiske kriterier. Med hensyn til diagnostiske kriterier trakk Spurgeon spesielt frem at diagnosen demens oppfattes og defineres ulikt i ulike land og studier.

I oversiktene til Gamble og medarbeidere fra 2000 (34) og Meyer Baron og medarbeidere fra henholdsvis 2005 og 2008 (38;39) ble det stilt spørsmål om arbeidere utsatt for lave til moderate doser av løsemiddel viste utslag på nevropsykologiske tester. Alle tre oversiktene stilte krav til at eksponeringsnivået var beskrevet til moderat eller lavt. Gamble oppga resultater i form av eksponering—respons- assosiasjoner og funksjonell modalitet, og Meyer-Baron benyttet relativ risikodifferanse som mål for sammenlikning av data på tvers av studiene ved hjelp av meta-analyser. Mens verken Gamble 2000 (34) eller Meyer-Baron 2005 (38) fant en entydig effekt for henholdsvis en blanding av løsemidler og av toluen, rapporterte Meyer-Baron 2008 (39) at det var mulig å identifisere en statistisk signifikant effekt for 12 av 47 nevropsykologiske testvariabler.

I oversikten til Ridgway og medarbeidere fra 2003 (36) ble det gjort et forsøk på å oppsummere kunnskapsgrunnlaget for at effekter forskjellig fra nevropsykologiske utfall kan påvises hos løsemiddelskadde. Dette ble gjort ved en gjennomgang av 40 studier av pasienter og eksponerte arbeidere undersøkt med metoder som visualisering (imaging), nevrofysiologi eller histologi. Ridgway ga en narrativ sammenstilling av resultatene og hevdet at det ikke var mulig å trekke en entydig konklusjon basert på disse studiene.

I oversikten til Paramei og medarbeidere fra 2005 (37) ble en meta-analytisk tilnærming benyttet til å oppsummere studier av organiske løsemidlers innvirkning på fargesyn. Basert på 39 studier av arbeidere uten en kjent diagnose eksponert for lave til middels nivå av toluen, styren eller løsemiddelblanding, fant Paramei 15 studier med bruk av Lanthony Panel D-15 test (LD 15). Paramei konkluderte med at 13 av disse 15 studiene viste dårligere fargesyn for eksponert gruppe versus kontrollgruppe, men fremhever at det ikke fremkom en enhetlig negativ effekt.

Samlet sett gir oversiktene inntrykk av stor usikkerhet med hensyn til valg av diagnostiske metoder.

**Tabell 6 Identifiserte systematiske oversikter (Table 4 identified systematic reviews)\***

First author and title	Population/Comparator	Population size range of exposed	-Major study question -Intervention(s)	Number of studies	Major conclusions
Gamble. 2000 (34). Low-level hydrocarbon solvent exposure and neurobehavioural effects.	Solvent exposed workers with no a priori knowledge of neurological problems/ Unexposed reference group.	28-219	-Does long term exposure to low level of solvents influence neurobehavioural test outcome? -Neurobehavioural tests	15	No specific pattern found.
van der Hoek et al 2000 (35). Criteria for solvent-induced chronic toxic encephalopathy: a systematic review.	Patients diagnosed with CTE/ Optional	Nd	-Which procedures and criteria have been used in diagnosing CTE.	30	Large divergences in diagnostic criteria and/or lack of details make inter-study comparisons difficult.
Spurgeon A 2002 (40). Review of the Literature Relating to the Chronic Neurobehavioural Effects of Occupational Exposure to Organic Solvents. Report to the Industrial Injuries Advisory Council	-Solvent exposed workers and patients./ Optional	NA	-Does the existing literature provide evidence that occupational exposure to organic solvents can result in chronic adverse effects on cognitive function. -Neurobehavioural tests, symptoms and psychiatric diagnosis.	103	Long-term occupational exposure to organic solvents can result in adverse effects on the central nervous system. However there are major objectives regarding the nature of the effect, the level of exposure, the relative risk, case definitions, and diagnostic criteria used
Ridgway et al. 2003 (36). Occupa-	Solvent exposed workers with no	5- 181	-Does occupational exposure to organic	40	Some evidence of marginal deficits, but

<b>tional exposure to organic solvents and long-term nervous system damage detectable by brain imaging, neurophysiology or histopathology.</b>	a priori knowledge of neurological problems or workers with suspected solvent induced neurological disease/Optional		solvents induce long term nervous system damage detectable by techniques different from neuropsychological testing? -Laboratory tests including neurophysiological tests, imaging and histological tests		no reliable conclusion can be drawn.
<b>Paramei et al 2004 (37). Impairments of colour vision induced by organic solvents: a meta-analysis study.</b>	Solvent exposed workers compared with no a priori knowledge of neurological problems/Unexposed matched reference group.	8-129	-Does solvent exposure lead to impairment of colour vision? -Colour vision tests (Lanthony D15)	39 (15 samples from LD15 Colour confusion index)	Some evidence of an effect, however no clear cut conclusions can be drawn due to large divergences between the studies.
<b>Meyer-Baron 2005 (38). A meta-analytical approach to neurobehavioural effects of occupational toluene exposure.</b>	Toluene exposed workers with no a priori knowledge of neurological problems/ Unexposed matched reference group.	24-452	-Does occupational toluene exposure influence neuropsychological test outcome? -Neuropsychological tests	22	No clear cut conclusions can be drawn due to large divergences between the studies
<b>Meyer-Baron 2008 (39). The impact of solvent mixtures on neurobehavioural performance: conclusions from epidemiological data.</b>	Mixed solvent exposed workers with no a priori knowledge of neurological/ Unexposed matched reference group		Does mixed solvent exposure influence neuropsychological test outcome? - Neuropsychological tests	46	12 test variables revealed statistically significant difference in effect sizes between exposed and unexposed. However, there are large divergences between studies, and no indication of a dose effect relation was found.

\* Vi har ikke evaluert de systematiske oversiktene kvalitet eller vurdert validiteten av konklusjonene.

(\* We have not evaluated the quality of the reviews, nor evaluated the validity of the conclusions.)



---

## PRIMÆRSTUDIER

---

Vi fant totalt 253 primærstudier som oppfylte våre inklusjonskriterier. Vi har ikke oppsummert resultatene i primærstudiene, men begrenset oss til å kategorisere populasjon, utredningsmetoder, studiedesign og studiespørsmål. En sammenfatning av hovedresultatene er gitt nedenfor og i tabell 8. Detaljer for hver studie er gitt i vedlegg til denne rapporten (Appendix 1-3).

### **Antall publikasjoner, type populasjon og publikasjonsår**

Vi fant 198 publikasjoner som rapporterte testutfall hos eksponerte arbeidere uten en på forhånd kjent diagnose (se tabell 8 og vedlegg 1), 22 rapporterte testutfall hos pasienter med kjente symptomer på skade (se tabell 8 og vedlegg 2) og 33 rapporterte testutfall hos pasienter med en på forhånd bekreftet diagnose (se tabell 8 og vedlegg 3). For publikasjonene som omfattet pasienter med en bekreftet diagnose, fant vi at 30 beskrev pasienter med CTE, tre beskrev pasienter med TPN og én beskrev demente pasienter med bakgrunn fra yrker med eksponeringsrisiko. Den siste ble inkludert da disse muligens kan ha CTE.

For publikasjonene av arbeidere uten kjente symptomer eller diagnose fant vi at det i 61 av 198 publikasjoner var oppgitt en eller annen form for maling som hovedeksponering, mens det i 56 av 198 publikasjoner enten var oppgitt flere enn tre kjemikalier, eller at det var uklart hvilket løsemiddel det gjaldt. Av spesifiserte løsemidler var toluen og styren nevnt som hovedeksponering i hhv 30 og 20 av publikasjonene. For publikasjoner som omhandlet pasienter, fant vi i 50 av 55 publikasjoner at pasientene enten var eksponert for flere enn tre ulike løsemidler eller for ulike grupper løsemiddel. En grovkategorisering av type eksponering er angitt for hver publikasjon i vedleggene.

Mens vi fant at 66 av 253 publikasjoner var fra perioden 1980–1989, var 132 fra 1990–1999 og 55 fra etter 2000 (se tabell 8 og vedleggene). Det er verdt å legge merke til at vi for pasientstudiene bare fant seks publikasjoner fra 2000 og senere.

### **Utredningsmetoder**

Vi foretok en grovkategorisering av utredningsmetoder som nevropsykologiske, nevrologiske eller annet. Gruppen nevrologiske metoder inkluderte også nevrofysiologiske, nevropatologiske og/eller nevroradiologiske da disse gjerne inngår i den nevrologiske utredningen. Gruppen ”annet” inkluderte laborietester som normalt ikke inngår som del av en nevrologisk utredning, slik som genotypebestemmelse. Totalt fant vi at 151 publikasjoner rapporterte testutfall av nevropsykologiske undersøkelser, enten alene eller kombinert med andre testutfall. Bare 24 av disse var studier av pasienter (se tabell 8 og vedleggene for detaljer). Vi fant 102 publikasjoner som bare rapporterte testutfall av undersøkelser forskjellig fra nevropsykologiske, 32 av disse var studier av pasienter (se tabell 8 og vedleggene for detaljer).

## **Populasjonsstørrelse, studiedesign og studiespørsmål**

169 publikasjoner (67 %) var relativt små med færre enn 100 eksponerte studiedeltakere. Antallet studier med mellom 100 og 500 eksponerte studiedeltakere var 72 (28,5 %), antallet mellom 500 og 1000 var 9 (3,5 %) og antallet mellom 1000 og 1500 var 3 (1,25). De tre største studiene av arbeidere uten kjente symptomer eller diagnose, omfattet i underkant av 1300 eksponerte (41-43) mens de to største pasientstudiene omfattet henholdsvis 184 (44) og 181 (45) pasienter. Vi oppfattet hovedvekten av studiene som tverrsnittstudier av eksponerte arbeidere med eller uten en kontrollgruppe. Pasientstudiene omfattet både kohortstudier, kasuistikkserier og kontrollerte kasuistikkserier. Vi vurderte at ingen av studiene var randomiserte kontrollerte studier. I vedleggene har vi valgt å ikke angi studiedesign, men vi har angitt om det inngikk bruk av en kontroll- eller referansegruppe. Med unntak av en studie for undersøkelse av bevisst sykeliggjøring (malingeri på engelsk)(46), fant vi ingen studier som oppga å være studier av diagnostisk nøyaktighet. Vi vurderte likevel at totalt 47 av publikasjonene oppga at hensikten med studiene var å evaluere diagnostiske testegenskaper og at 40 studier oppga at hensikten var å vurdere prognose. Vi fant at de resterende studiene hovedsakelig oppga at hensikten var å undersøke effekten av eksponering. Noen studier oppga at hensikten var å undersøke ulike eksponeringsnivå, men siden vi ikke har forøkt å spesifikt identifisere kunnskapsgrunnet for vurdering av eksponeringsnivå, har vi ikke angitt dette.

**Tabell 8 Primærstudier**

Publication periode, studiedesign, effect, study question, and population size	Exposed workers with no a priori diagnosis	Patients with symptoms of an solvent related disease	Patients with an a priori solvent related diagnosis**	Total number
Publications 1980-1989	41	10	15	66
Publications 1990-1999	108	11	13	132
Publications 2000-2008	49	1	5	55
<b>Total number</b>	<b>198</b>	<b>22</b>	<b>33</b>	<b>253</b>
Studydesign with an unexposed control group	163	8	22	193
Effect (s) neuro-psychological*	126	9	15	150
Effect (s) not neuro-psychological.	72	13	18	103
Study question prognosis	26	3	11	40
Study question diagnostic test evaluation	23	9	15	47
Exposed population size 10-100	119	19	31	169
Exposed population size 100-500	67	3	2	72
Exposed population size 500-1000	9	0	0	9
Exposed population size 1000-1500	3	0	0	3
Range exposed population (persons)	4 -1290	11-184	11-181	4 -1290

\* Neuropsychological effects alone or in combination with other effects. \*\*Chronic toxic encephalopathy (CTE) and toxic poly-neuropathy (TPN).

---

# Kommentarer

For å få en oversikt over kliniske studier med relevans for utredning av yrkesbetinget løsemiddelskade har vi utført et omfattende litteratursøk. Vi har begrenset oss til studier av arbeidere og pasienter, som var yrkesbetinget eksponert for løsemidler og undersøkt med kliniske tester. Vi har sortert de identifiserte publikasjonene etter om de utgjør systematiske oversikter eller primærstudier, vi har angitt populasjon, populasjonstørrelse, studiespørsmål og type helseundersøkelse. Vi har ikke rapportert utfall eller vurdert kvaliteten av de identifiserte studiene.

---

## LITTERATURSØKET

---

Vi ønsket i utgangspunktet å begrense oversikten til studier som rapporterte eksponering for lave til moderate doser over lengre tid og som rapporterte varige utfall av nevropsykologiske, nevrologiske, nevrofysiologiske, nevropatologiske og/eller nevroradiologiske helseundersøkelser. Vi søkte både etter systematiske oversikter og primærstudier. En systematisk oversikt i denne sammenheng ble definert som en artikkel som, på bakgrunn av ett beskrevet og etterprøvbart systematisk litteratursøk, sammenfattet primærstudier som ville blitt omfattet av våre inklusjonskriterier. Vi stilte ingen krav til hvordan resultatene i studiene skulle være sammenfattet eller hvilken kvalitet studiene eller oversikten skulle ha.

Søket resulterte i nesten 4000 unike treff som ble manuelt gjennomgått. To filtre ble lagt inn i søket. Det ene filteret var ment å skulle ekskludere studier som ikke involverte en human populasjon, slik som dyrestudier og eksperimentell grunnforskning. Det andre filteret skulle fange opp oversikter, for å begrense antallet oversikter ekskluderte vi oversikter publisert før 2000. Resultatet viste at 39 relevante publikasjoner, av 134 identifisert fra referanselistene i de systematiske oversiktene, ikke ble plukket opp. Ved gjennomgang av disse fant vi at dette i stor grad skyldtes studiedesignfilteret. Vi fant også tre tilfeller av at vår duplikatsjekk hadde resultert i sletting av alle treff og ikke bare duplikatene. Dette gjenspeiler feilkilder relatert til både valg av søkestrategi og håndtering av store datamengder. For å identifisere nye vesentlige studier vil det være nyttig for videre arbeid med en utredningsmodell å oppdatere søket begrenset til mer spesifikke problemstillinger.

Ved gjennomgang av titler og sammendrag valgte vi å ekskludere studier av populasjoner eksponert for CS<sub>2</sub> og pesticider. Begrunnelsen for dette valget var at CS<sub>2</sub> eksponering ble

vurdert som lite relevant for norske forhold og at skader av CS2 og pesticider burde vurderes separat fra løsemidler generelt. Det er viktig å understreke at vi ikke har forsøkt å identifisere litteratur som beskriver årsakssammenheng og risiko. Vi har derfor heller ikke inkludert studier der bare subjektive symptomer er rapportert. Ved siden av eksklusjon av en del større epidemiologiske spørreundersøkelser basert på rapportering av subjektive symptom, gjør dette at studier av spørreskjemaer som Q16 (47) og Euroquest (48), ikke er inkludert dersom det ikke forelå en sammenlikning med rapporterte utfall av en klinisk test. Vi har ikke benyttet strenge eksklusjonskriterier og valgt å presentere resultatet uavhengig av studiespørsmål. Vi har ikke undersøkt om publikasjonene bygger på hverandre eller omfatter unike populasjoner. For videre arbeid vil det være av verdi å identifisere studier av samme populasjon undersøkt med flere metoder, eller fulgt over tid.

---

## **EKSPONERINGSNIVÅ**

---

Vi har ikke forsøkt å identifisere litteratur som beskriver årsakssammenhenger, og har derfor ikke inkludert eksperimentelle studier av ulike eksponeringsnivå. De aller fleste studiene oppga en eller annen form for beregning av eksponeringsgrad. Dette omfattet mange ulike tilnærminger som vi ikke har forsøkt å kategorisere. Med unntak av studiene av pasienter med en på forhånd kjent diagnose, valgte vi å ekskludere studier som ikke minimum oppga eksponeringsgrad som år i et spesifisert yrke. Grenseverdier (10) kunne vært brukt som kriterium, men siden disse grenseverdiene varierer fra land til land og løsemiddel til løsemiddel er det en stor utfordring å sammenlikne eksponeringsnivå i ulike studier. Et annet problem er at det, i visse virksomheter og ved enkelte arbeidsoperasjoner, ikke kan utelukkes at eksponering for korte perioder av høyere doser kan forekomme. Vi ekskluderte studier som direkte oppga at populasjonen var utsatt for en ulykke eller en kort episode av høyt nivå av løsemiddel. Vi kan ikke utelukke at studier som oppfattes som eksponering for høye doser over kort tid er inkludert. Oversikten vil likevel kunne benyttes til å identifisere studier der effekt av ulike eksponeringsnivå er undersøkt så fremt det er rapportert kliniske testutfall.

---

## **DOKUMENTASJON AV EFFEKT**

---

I utgangspunktet stilte vi spørsmål om hvilke effekter i nervesystemet som var dokumentert hos løsemiddeleksponerte arbeidere og/eller pasienter med CTE og/eller TPN. Effekter ble definert som langtidseffekter i nervesystemet forårsaket av yrkesbetinget eksponering over tid. Vi fant ingen enhetlig definisjon av langtidseffekt eller varig skade og valgte derfor ikke å benytte strenge kriterier for eksklusjon av studier, men anga om studien oppga et eksponeringsfritt intervall eller var prognostisk. Vi kan ikke utelukke at en del av de inkluderte studiene kan oppfattes som studier av akutte skader. Vi hadde heller ingen klar definisjon av begrepet dokumentert effekt og stilte ingen kvalitetskrav til studiene. Vi kan ikke utelukke at oversikten inneholder studier av lav kvalitet med opplagte mangler. For et eventuelt fremti-

dig forsøk på å besvare spørsmål om effekt vil det være nødvendig å definere spesifikke kriterier for hva som oppfattes med langtidseffekt eller varig skade, og dokumentert effekt.

---

## DIAGNOSTISKE TESTEGENSKAPER

---

Ved utredning av pasienter for yrkesbetinget løsemiddelskade er det som regel tre hovedspørsmål som vil bli forsøkt besvart.

1. Har pasienten vært utsatt for yrkesbetinget løsemiddeleksponering tilstrekkelig til å kunne gi skade?
2. Foreligger det en skade forenlig med diagnosen CTE?
3. Er en differensial diagnose i tilstrekkelig grad utelukket?

Mens det første spørsmålet er et spørsmål om beregning av dose i tidsrelasjon til skade, krever spørsmål to og tre en tilnærming basert på klinisk utredning og diagnostiske tester.

Diagnostisk nøyaktighet gjenspeiler en metodes evne til å påvise personer med en diagnose (sensitivitet) og skille disse fra personer uten diagnosen (spesifisitet) i en gitt populasjon. Diagnostisk nøyaktighet vurderes opp mot en referansetest eller gullstandard for påvisning av diagnosen. En slik referansetest fremstår som den testen eller metoden fagmiljøet er enige om er den mest pålitelige standarden å vurdere en ny metode opp mot. En slik referansetest er ikke nødvendigvis en "sann" test for sykdom (49;50). Ideelt sett bør diagnostisk nøyaktighet av en test eller metode vurderes ved kliniske studier i en populasjon mest mulig lik den man møter ved utredning (49;50). F.eks vil den samme testen benyttet til henholdsvis screening og utredning kunne vise ulik sensitivitet og spesifisitet i en populasjon av friske eksponerte arbeidere og syke med symptomer på løsemiddelskade. Dette skyldes at det blant de syke kan forekomme sykdom med svært lav prevalens i den friske arbeidstokken.

CTE er klassifisert som et syndrom med en rekke ulike manifestasjoner og grader av sykdom. Utredning av CTE er kompleks, lite standardisert og det foreligger ingen gullstandard eller referansetest for påvisning av CTE. Kriteriene for diagnosen er bygd på konsensus. Det er derfor ikke forventet at det foreligger studier som gir sikker informasjon om diagnostisk nøyaktighet for påvisning av CTE. Et mulig alternativ vil være å sammenlikne testutfall i forhold til resultatet av en kompleks utredning. Det er viktig å være klar over at en slik tilnærming gir betydelig fare for ring-argumentasjon, gir usikker informasjon og bare er valid dersom diagnosen er basert på klare kriterier og de studerte testene (eller målte utfallene) ikke inngår i fastsettelse av diagnosen. Det kunne likevel tenkes at det var mulig å utføre studier av diagnostisk nøyaktighet for enkelte manifestasjoner av syndromet (f.eks fargesyn, polyneuropati eller spesifikke nevropsykologiske utfall). Med unntak av en studie av klassifikasjonsnøyaktighet (46) fant vi ingen studier der det ble oppgitt at nøyaktighet av en test var undersøkt i en relevant populasjon. Enkle beregninger viser at det ved en antatt sensitivitet på 80 % må inngå ca 200 med diagnosen for å gi sikker informasjon om testens sensitivitet innenfor 95 %

konfidensintervall (50). Tilsvarende bør populasjonen omfatte 200 uten diagnosen for å kunne gi tilsvarende informasjon om spesifisitet. Både norske og europeiske tall viser at forekomst av skade forenlig med CTE-diagnosen er svært lav (6). Vi fant 47 studier som oppga å vurdere testegenskaper, men de aller fleste studiene var svært små. Informasjonen disse studiene gir om testegenskaper vil derfor være usikker alene pga den begrensede størrelsen. Det er også viktig å vurdere at prevalens av differensialdiagnoser som f.eks aldersdemens vil kunne være svært ulik i ulike populasjonsgrupper.

Siden studier av diagnostisk nøyaktighet ikke foreligger, vil det for en rekke tester være antatt at kunnskapsgrunnlaget for bruk av testen vil bygge på påvisning av varig skade definert som et varig avvik fra normalvariasjon i en frisk populasjon mest mulig lik den undersøkte. Normalfordeling vil variere på grunn av kulturelle, sosiale og genetiske forskjeller, og dette må vurderes for hver enkelt test. Vi har ikke søkt etter eller inkludert studier som vurderte normalfordeling av testutfall i relevante, ikke eksponerte populasjoner. Vi mener likevel at slike studier bør vurderes som en del av et kunnskapsgrunnlag for valg av utredningsmetode.

Manifestasjoner av CTE er antatt å være varige. Ved siden av å dokumentere diagnostiske testegenskaper vil det derfor være aktuelt å undersøke hva slags kunnskapsgrunnlag som foreligger for denne antagelsen. Vi har angitt om studiene oppgir et eksponeringsfritt opphold eller oppgir et studiespørsmål relatert til prognose. Vi fant 40 studier som oppga studiespørsmål relatert til prognose. Det er viktig å ta i betraktning at også svarene av disse studiene vil være usikre dersom testens diagnostiske nøyaktighet ikke er kjent.

Vi har ikke rapportert resultatene eller vurdert kvaliteten av primærstudiene, men studiedesign, populasjonsstørrelse og studiespørsmål gjør at vi likevel uten å gå inn på den enkelte studien kan konkludere med at studiene vil gi usikre svar på spørsmål relatert til valg av diagnostiske metoder og til testutfall.

---

# Konklusjon

Både studiedesign, populasjonsstørrelse og problemstilling gjør at de aller fleste studiene vil gi usikre svar på spørsmål relatert til valg av utredningsmetoder og testutfall. Utvalgte studier vil kunne utgjøre en del av kunnskapsgrunnlaget til valg av utredningsmodell.



---

# Referanser

1. NOU 2008: 11 Yrkessykdommer, Yrkessykdomsutvalgets utredning av hvilke sykdommer som bør kunne godkjennes som yrkessykdom. <http://www.regjeringen.no/nb/dep/aid/dok/NOUer/2008/>. (mai 2009)
2. Jin CF, Haut M, Ducatman A. Industrial solvents and psychological effects. *Clin Occup Environ Med* 2004;4(4):597-620.
3. Dick F, Semple S, Osborne A, Soutar A, Seaton A, Cherrie JW, et al. Organic solvent exposure, genes, and risk of neuropsychological impairment. *QJM* 2002;95(6):379-87.
4. Spencer PS, Schaumburg HH. Organic solvent neurotoxicity. Facts and research needs. *Scand J Work Environ Health*;1985;11.
5. ECETOC working group. Chronic neurotoxicity of solvents. ECETOC Technical Report; 1996;(70);204.
6. Triebig G, Hallermann J. Survey of solvent related chronic encephalopathy as an occupational disease in European countries. *Occupational & Environmental Medicine* 2001;58(9):575-81.
7. Moen BE, Kyvik KR. [Solvents and injuries of the nervous system].[comment]. [Review] [64 refs] [Norwegian]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998;118(5):721-6.
8. Fandrem SI, Hansen TV, Kjuus H, Langard S, Leira HL, Levy F, et al. [Nervous system damage caused by solvents]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998;118(11):1758.
9. ACGIH. 2009 American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1330 Kemper Meadow Drive, Cincinnati, Ohio 45240, 513-742-2020. ACGIH® [www.acgih.org/](http://www.acgih.org/). (mai 2009).
10. Occupational exposure limits: European Agency for Safety and Health at Work <http://osha.europa.eu>. (mai 2009).
11. Veiledning om administrative normer for forurensning i arbeidsatmosfære <http://www.arbeidstilsynet.no> (mai 2009).
12. Løsemiddelskader kan ikke helbredes. Bare unngås; Arbeidstilsynet 2008; <http://www.arbeidstilsynet.no>. (mai 2009).
13. Holme J, Malvik B, Leira HL. Løsemiddeleksponering i Norge på 1980 og 1990 tallet fordelt på bransjer og arbeidsoperasjoner, Rapport nr. 03.2001, [http://www.stolav.no/StOlav/Avdelinger/Arbeidsmedisin/Dokumenter/Rapporter/rapport\\_3-2001Losemiddeleksp1989-1990.pdf](http://www.stolav.no/StOlav/Avdelinger/Arbeidsmedisin/Dokumenter/Rapporter/rapport_3-2001Losemiddeleksp1989-1990.pdf). (mai 2009)

14. Arbeidstilsynet <http://www.arbeidstilsynet.no>. (mai 2009)
15. Mulig eksponering, Løsemidler, Norsk Elektronisk legemiddelhandbok; <http://www.legehandboka.no/>. (mai 2009)
16. Kartlegging og vurdering av eksponering for kjemiske stoffer og biologiske forurensninger i arbeidsatmosfære Arbeidstilsynet; 2008 <http://www.arbeidstilsynet.no>. (mai 2009).
17. Malvik B. Jobbeksponeeringsmatriser - Evaluering av løsemiddelskade. Rapport 4- 2001; [http://www.stolav.no/StOlav/Avdelinger/Arbeidsmedisin/Dokumenter/Rapporter/rapport\\_4-2001.pdf](http://www.stolav.no/StOlav/Avdelinger/Arbeidsmedisin/Dokumenter/Rapporter/rapport_4-2001.pdf) (mai 2009).
18. van der Hoek JA, Verberk MM, van der LG, Hageman G. Routine diagnostic procedures for chronic encephalopathy induced by solvents: survey of experts. *Occupational & Environmental Medicine* 2001;58(6):382-5.
19. 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 Suppl* 1980;16:34-43.
20. Mikkelsen S, Jorgensen M, Browne E, Gyldensted C. Mixed Solvent Exposure and Organic Brain Damage. A Study of Painters. *Acta Neurol Scand* 1988;78(118)
21. WHO. Who world health organization environmental health 36. Solvents and the central nervous system core protocol. In: Who (World Health Organization), *The Central Nervous System: Core Protocol*; 1989.
22. Cranmer JM, Golberg L. Human aspects of solvent neurobehavioral effects. *Proceedings of the workshop on neurobehavioral effects of solvents. Neurotoxicology* 1986; 7.
23. Bast-Pettersen R. Nevropsykologers rolle i arbeidsmedisinske vurderinger. *Nevropsykologi*; 2008 (45)9.
24. Bast-Pettersen R. Faglige retningslinjer for nevropsykologiske utredninger med tanke på løsemiddelskade og nevropsykologers faglige kompetanse. *Nevropsykologi* 2005; 8, 3-6.
25. Utredning av arbeids-/ miljørelaterte skader i nervesystemet forårsaket av eksponering for organiske løsemidler (1.2) <http://www.legehandboka.no/>. 2006.
26. Norsk Nevropsykologisk Forening. Veileder i klinisk nevropsykologi <http://www.nevropsyk.org/arch/img/9070855.pdf> . 2002.
27. Egeland J. Simulering og aggravering av nevrokognitiv funksjonssvikt. *Nevropsykologi*; 2008 (45)9.
28. Troland K., Krüger K., Leira HL, Aaserud O. Oppsummering fra Løsemiddelseminaret i Bergen 1997, Ramazzini (norsk arbeidsmedisinsk tidsskrift)1998;2.
29. Anger WK, Cassitto MG, Liang YX, Amador R, Hooisma J, Chrislip DW, et al. Comparison of performance from three continents on the WHO-Recommended Neurobehavioral Core Test Battery. *Environ Res* 1993;62(1):125-47.

30. Anger WK, Liang YX, Nell V, Kang SK, Cole D, Bazylewicz-Walczak B, et al. Lessons learned--15 years of the WHO-NCTB: a review. *Neurotoxicology* 2000;21(5):837-46.
31. Leira HL, Austrheim H, Wannag A. Løysemiddelskader meldt arbeidstilsynet 1985-2005. *Ramazzini (norsk arbeidsmedisinsk tidsskrift)* 2006;4.
32. Mygland A. [Chronic polyneuropathy--evaluation and diagnosis]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007;127(3):291-5.
33. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskassenter for helsetjenesten. 2.utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2009. <http://www.kunnskapssenteret.no> (mai 2009).
34. Gamble JF. Low-level hydrocarbon solvent exposure and neurobehavioural effects. [Review] [64 refs]. *Occupational Medicine (Oxford)* 2000;50(2):81-102.
35. van der Hoek JA, Verberk MM, Hageman G. Criteria for solvent-induced chronic toxic encephalopathy: a systematic review.[see comment]. [Review] [44 refs]. *International Archives of Occupational & Environmental Health* 2000;73(6):362-8.
36. Ridgway P, Nixon TE, Leach JP. Occupational exposure to organic solvents and long-term nervous system damage detectable by brain imaging, neurophysiology or histopathology. *Food Chem Toxicol* 2003;(2):153-87.
37. Paramei GV, Meyer-Baron M, Seeber A. Impairments of colour vision induced by organic solvents: a meta-analysis study. *Neurotoxicology* 2004;25(5):803-16.
38. Meyer-Baron M. A meta-analytical approach to neurobehavioural effects of occupational toluene exposure. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2005;(3):651-7.
39. Meyer-Baron M, Blaszkewicz M, Henke H, Knapp G, Muttray A, Schaper M, et al. The impact of solvent mixtures on neurobehavioral performance - Conclusions from epidemiological data. *Neurotoxicology* 2008;29(3):349-60.
40. Spurgeon A. A review of the literature relating to the Chronic Neurobehavioural Effects of occupational exposure to organic solvents. Report to the Industrial Injuries Advisory Council. [www.iiac.org.uk](http://www.iiac.org.uk). 2002.
41. Soden KJ. An evaluation of chronic methylene chloride exposure. *J Occup Med* 1993;35(3):282-6.
42. Gericke C, Hanke B, Beckmann G, Baltés MM, Kuhl K-P, Neubert D. Multicenter field trial on possible health effects of toluene: III. Evaluation of effects after long-term exposure. *Toxicology* 2001;(2):185-209.
43. Neubert D, Gericke C, Hanke B, Beckmann G, Baltés MM, Kuhl K-P, et al. Multicenter field trial on possible health effects of toluene. II. Cross-sectional evaluation of acute low-level exposure. *Toxicology* 2001;(2):159-83.
44. Van Hout MSE, Schmand B, Wekking EM, Hageman G, Deelman BG. Suboptimal performance on neuropsychological tests in patients with suspected chronic toxic encephalopathy. *Neurotoxicology* 2003;(4-5):547-5.
45. Skjodt T, Torfing KF, Teisen H. Computed tomography in patients with dementia probably due to toxic encephalopathy. *Acta Radiol* 1988;29(4):495-6.

46. Greve KW, Bianchini KJ, Black FW, Heinly MT, Love JM, Swift DA, et al. Classification accuracy of the Test of Memory Malingering in persons reporting exposure to environmental and industrial toxins: Results of a known-groups analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2006;21(5):439-48.
47. Lundberg I, Hogberg M, Michelsen H, Nise G, Hogstedt C. Evaluation of the Q16 questionnaire on neurotoxic symptoms and a review of its use. *Occup Environ Med* 1997;(5):343-50.
48. Karlson B, Osterberg K, Orbaek P. Euroquest: the validity of a new symptom questionnaire. *Neurotoxicology* 2000;(5):783-9.
49. Hawkins RC. The Evidence Based Medicine approach to diagnostic testing: practicalities and limitations. *Clin Biochem Rev* 2005;26(2):7-18.
50. Gardner, M. J. & Altman, D. G. Estimating with confidence. *Br. Med. J.* 1988; 296, 1210–1211

---

# Appendix: Lists of identified primary studies

---

## ABBREVIATIONS

---

### Abbreviations

NA= Not available

Study question:

EE= Effect of organic solvent exposure

ET= Effect of treatment

DT= Diagnostic test evaluation

PR= Prognosis

Health examinations:

NP= Neuropsychological tests

NE= Neurological and/or neurophysiological tests

OT= Other tests

Solvents:

P= Paint and/or mixed paint

M= Mixed (more than three solvents)

TO= Toluene

HE= Hexane

ST= Styrene

PE= Petroleum products (might also be found under M)

O= Other specified solvents (might also be found under M)

Exposure status:

EP= Exposure persistent

EH= Exposure holdup

EV= Exposure variable

G2000: Gamble et al 2000, H2000: van der Hoek et al 2000, S2002: Spurgeon 2002,

R2003: Ridgway et al 2003, P2004: Paramei et al 2004, M2005: Meyer-Baron et al 2005,

M2008: Meyer-Baron et al 2008

---

## APPENDIX 1: EXPOSED WORKERS WITH NO A PRIORI SYMPTOMS OR DIAGNOSIS

---

**Table A1.1 Studies reporting outcome of neuro-psychological tests alone or in combination with other test results**

Reference List	Country of study	Population size Exposed/ Referent	Study question	Reported outcome	Solvent	Exposure when testing	In systematic review
1. Agnew J, Schwartz BS, Bolla KI, Ford DP, Bleecker ML. Comparison of computerized and examiner-administered neurobehavioral testing techniques. <i>J Occup Med</i> 1991; 33(11):1156-62.	USA	185/-	EE, DT	NP	M	EP	
2. Antti-Poika M, Juntunen J, Matikainen E, Suoranta H, nninen H, inen AM, et al. Occupational exposure to toluene: neurotoxic effects with special emphasis on drinking habits. <i>Int Arch Occup Environ Health</i> 1985; 56(1):31-40.	Finland	43/31	EE	NP, NE, Q	TO	NA	<i>R2003</i>
3. Baker EL, Letz RE, Eisen EA, Pothier LJ, Plantamura DL, Larson M, et al. Neurobehavioral effects of solvents in construction painters. <i>J Occup Med</i> 1988; 30(2):116-23.*	USA	186/-	EE	NP	P	NA	<i>S2002, G2000</i>
4. Becker CE, So Y, Shore M. Neurotoxic Effects of Methylene Chloride: Are They Long Lasting in Humans? AU - Lash AA. <i>Br J Ind Med</i> 1991;48(6)	USA	25/21	EE, PR	NP, NE	O	EH > 6m	
5. Bleecker ML, Bolla KI, Agnew J, Schwartz BS, Ford DP. Dose-related subclinical neurobehavioral effects of chronic exposure to low levels of organic solvents. <i>Am J Ind Med</i> 1991;19(6):715-28.	USA	176/-	EE	NP, NE, OT, Q (Q16)	P	NA	<i>G2000</i>
6. Bockelmann I, Pfister EA, Peters B, Duchstein S. Psychological effects of occupational exposure to organic solvent mixtures on printers. <i>Disability &amp;</i>	Germany	38/45	EE, DT	NP, Q	M	EP	<i>M2008</i>

Rehabilitation 2004;26(13):798-807.							
7. Bockelmann I, Darius S, McGauran N, Robra BP, Peter B, Pfister EA. The psychological effects of exposure to mixed organic solvents on car painters. <i>Disabil Rehabil</i> 2002;24(9):455-61.	Germany	84/85	EE	NP, Q	P	EH > 48h	<i>M2008</i>
8. Boey KW, Foo SC, Jeyaratnam J. Effects of occupational exposure to toluene: a neuropsychological study on workers in Singapore. <i>Ann Acad Med Singapore</i> 1997;26(2):184-7.	Singapore	29/29	EE	NP	TO	NA	<i>M2005</i>
9. Bolla KI, Schwartz BS, Stewart W, Rignani J, Agnew J, Ford DP. Comparison of neurobehavioral function in workers exposed to a mixture of organic and inorganic lead and in workers exposed to solvents. <i>Am J Ind Med</i> 1995;27(2):231-46.	USA	144/52 (+190)	EE	NP, Q (Q16),	M	EP	<i>M2008, S2002</i>
10. Bolle L, Herrera H, Loretan E, Boillat M-A. Neurobehavioral Test Performance among Apprentice Painters: Baseline Data. <i>Am J Ind Med</i> 1997;29(5).	Switzerland	57+35/57+4 5	EE, DT	NP, Q	P	EP	
11. Bowler RM, Gysens S, Hartney C. Neuropsychological effects of ethylene dichloride exposure. <i>Neurotoxicology</i> 2003;24(4-5):553-62.	USA	137/-	EE	NP, NE	O	NA	
12. Bowler RM, Lezak M, Booty A, Hartney C, Mergler D, Levin J, et al. Neuropsychological dysfunction, mood disturbance, and emotional status of munitions workers. <i>Applied Neuropsychology</i> 2001;8(2):74-90.	USA	265/77	EE	NP (WHO NCTB), Q	M	NA	<i>S2002</i>
13. Bowler RM, Mergler D, Rauch SS, Bowler RP. Stability of psychological impairment: two year follow-up of former microelectronics workers' affective and personality disturbance. <i>Women Health</i> 1992;18(3):27-48.*	USA	63/-	EE,PR	NP	O	NA	<i>S2002</i>

14. Bowler RM, Mergler D, Rauch SS, Harrison R, Cone J. Affective and personality disturbances among female former microelectronics workers. J Clin Psychol 1991;47(1):41-52.*	USA	70/-	EE,PR	NP	O	NA	S2002
15. Bowler RM, Mergler D, Huel G, Harrison R, Cone J. Neuropsychological impairment among former microelectronics workers. Neurotoxicology 1991 (Spring)12(1):87-103.	USA	67/67	EE, DT	NP	M	EH > 6m	
16. Bowler RM, Thaler CD, Law D, Becker CE. Comparison of the NES and CNS/B neuropsychological screening batteries. Neurotoxicology 1990;11(3):451-64.	USA	52/29 + 16	EE, DT	NP	P	EP	
17. Braun CMJ, Daigneault S, Gilbert B. Color discrimination testing reveals early printshop solvent neurotoxicity better than a neuropsychological test battery. Archives of Clinical Neuropsychology 1989;(1):1-13.	Canada	29/29	EE	NP, NE (Vision)	M	EP	P2004
18. Broadwell DK, Darcey DJ, Hudnell HK, Otto DA, Boyes WK. Work-site clinical and neurobehavioral assessment of solvent-exposed microelectronics workers. Am J IND Med 1995;(5):677-98.	USA	25/32	EE	NP, Q	M	EH > 6m	P2004, S2002
19. Calvert GM, Mueller CA, Fajen JM, Chrislip DW, Russo J, Briggie T, et al. Health effects associated with sulfuric fluoride and methyl bromide exposure among structural fumigation workers. Am J Public Health 1998;88(12):1774-80.	USA	123/120	EE	NP, NE, OT	O	EP	
20. Camerino D, Cassitto MG, Gilioli R. Prevalence of abnormal neurobehavioral scores in populations exposed to different industrial chemicals. Environ Res 1993;61(2):251-7.	Italy	73,197/400 (+150)	EE	NP, Q	PE, M	NA	
21. Cherry N, Hutchins H, Pace T, Waldron HA. Neurobehavioural effects of repeated occupational exposure to toluene and paint solvents. Br J Ind Med 1985;42(5):291-300.	UK	46+52/44+5 9	EE	NP, Q	P,M	NA	



22. Cherry N, Venables H, Waldron HA. British studies on the neuropsychological effects of solvent exposure. Scand J Work Environ Health 1984;10 Suppl 1:10-2. Ref ID: 595217. Cherry N, Venables H, Waldron HA, Wells GG. Some observations on workers exposed to methylene chloride. Br J Ind Med 1981;38(4):351-5.	UK	46(26 with sympt)/29	EE	NP, NE, Q	O	NA	
23. Cherry N, Venables H, Waldron HA. British studies on the neuropsychological effects of solvent exposure. Scand J Work Environ Health 1984;10 Suppl 1:10-2.	UK BA	59/59	EE	NP	TO	NA	<i>M2005</i>
24. Chia SE, Jeyaratnam J, Ong CN, Ng TP, Lee HS. Impairment of color vision among workers exposed to low concentrations of styrene. Am J Ind Med 1994;26(4):481-8.	Singapore	21/20	EE	NP (WHO NCTB), NE (Vision), Q	ST	EP	<i>P2004</i>
25. Chia SE, Ong CN, Phoon WH, Tan KT, Jeyaratnam J. Neurobehavioural effects on workers in a video tape manufacturing factory in Singapore. Neurotoxicology 1993;14(1):51-6.	Singapore	19/25	EE	NP	M	EP	<i>S2002</i>
26. Chouaniere D, Wild P, Fontand JM, Hery M, Fournier M, Baudin V, et al. Neurobehavioral disturbances arising from occupational toluene exposure. Am J Ind Med 2002;41(2):77-88.	France	129/-	EE	NP, Q(Euroquest)	TO	NA	<i>M2005</i>
27. Colvin M, Myers J, Nell V, Rees D, Cronje R. A cross-sectional survey of neurobehavioral effects of chronic solvent exposure on workers in a paint manufacturing plant. Environ Res 1993;63(1):122-32.	South Africa	84/-	EE	NP (WHO NCTB)	P	NA	<i>M2008, S2002</i>
28. Daniell WE, Claypoole KH, Checkoway H, Smith-Weller T, Dager SR, Townes BD, et al. Neuropsychological function in retired workers with previous long-term occupational exposure to solvents. Occupational & Environmental Medicine 1999;56(2):93-105.	USA	67+22/126	EE, PR	NP, NE, Q	P, M	EH > 1w	<i>G2000, S2002</i>

29. Daniell W, Stebbins A, O'Donnell J, Horstman SW, Rosenstock L. Neuropsychological Performance and Solvent Exposure among Car Body Repair Shop Workers. <i>Br J Ind Med</i> 1919;50(4).	USA	45+25/112	EE	NP, Q	P	EP	<i>M2008, S2002</i>
30. Daniell WE, White D, Claypoole K, Dager S, Townes B, Smith-Weller T, et al. Neurologic Effects of Solvents in Older Adults. The "UW Retired Worker Study". Occupational Medicine Programs, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, Grant No R01 -OH -02683, 1993.	USA	67 +22/126	EE, PR	NP, OT, Q	P, M	EH > 6m	
31. Deschamps D, Geraud C, Dally S. Cognitive functions in workers exposed to toluene: evaluation at least 48 hours after removal from exposure. <i>International Archives of Occupational &amp; Environmental Health</i> 2001;74(4):285-8.	France	72/61	EE, DT, (PR)	NP, Q (EurOT-quest)	TO	EH > 48h	<i>H2000, R2003</i>
32. Dick F, Semple S, Soutar A, Osborne A, Cherrie JW, Seaton A. Is colour vision impairment associated with cognitive impairment in solvent exposed workers? <i>Occupational &amp; Environmental Medicine</i> 2004;61(1):76-8.	UK	82/32	EE	NP, NE	M	EP	
33. Dick F, Semple S, Osborne A, Soutar A, Seaton A, Cherrie JW, et al. Organic solvent exposure, genes, and risk of neuropsychological impairment. <i>QJM</i> 2002;95(6):379-87.	UK	78/42	EE	NP, OT (Genotyping), Q (Q16)	P	NA	
34. Dietz MC, Ihrig A, Bader M, Triebig G. Longitudinal study for early detection of solvent-related effects with the occupational-medical and neurotoxicological evaluation system (ANES). [German]. <i>Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin</i> 1999;(5):185-93.	Germany	160/-	EE, DT, PR	NP, Q (Q16),	M	EP	

35. Dietz MC, Ihrig A, Enders S, Triebig G. Occupational medical significance of reported subjective state as illustrated by the symptom of drunkenness in employees exposed to solvents. [German]. <i>Arbeitsmed.Sozialmed.Umweltmed.</i> 1998;(1):9-13.	Germany	160/-	EE, DT, PR	NP, NE, Q	M	EP	
36. Echeverria D, Heyer N, Checkoway H, Brodtkin CA, Bittner A, Jr., Toutonghi G, et al. A Behavioral Investigation of Occupational Exposures to Solvents: Perchloroethylene among Dry Cleaners, and Styrene among Reinforced Fiberglass Laminators. Battelle Human Affairs Research Center, Seattle, Washington, Grant No R01 -OH -02719, 1994	USA	NA	EE	NP, NE (Vision)	O, ST	NA	<i>H2000</i>
37. Edling C, AnuNAi H, Johanson G, Nilsson K. Increase in neuropsychiatric symptoms after occupational exposure to low levels of styrene.[see comment]. <i>Br J Ind Med</i> 1993;50(9):843-50.	Sweden	20/20	EE	NP, Q (Q16),	M	EP	
38. Ekberg K, Barregard L, Hagberg S, Sallsten G. Chronic and acute effects of solvents on central nervous system functions in floorlayers. <i>Br J Ind Med</i> 1986;43(2):101-6.	Sweden	25/25	EE	NP, NE, Q	M	EP	<i>M2008, S2002</i>
39. Elofsson SA, Gamberale F, HiNAmarsh T, Iregren A, Isaksson A, Johnsson I, et al. Exposure to organic solvents. A cross-sectional epidemiologic investigation on occupationally exposed care and iNAustrial spray painters with special reference to the nervous system. <i>Scandinavian Journal of Work, Environment &amp; Health</i> 1980;6(4):239-73.	Sweden	80/80	EE	NP, NE, Q	P	NA	<i>M2008, R2003, S2002</i>
40. Escalona E, Yanes L, Feo O, Maizlish N. Neurobehavioral evaluation of Venezuelan workers exposed to organic solvent mixtures. <i>Am J IND Med</i> 1995;(1):15-27.	Venezuela	82/67	EE	NP (WHO NCTB), Q	M	NA	<i>M2008, S2002</i>
41. Fallas C, Fallas J, Maslard P, Dally S. Subclinical impairment of colour vision among workers exposed to styrene.[see comment]. <i>Br J Ind Med</i> 1992;49(10):679-82.*	France	60/60	EE	NP (WHO NCTB), NE (Vision)	ST	NA	<i>P2004</i>

42. Ferroni C, Selis L, Mutti A, Folli D, Bergamaschi E, Franchini I. Neurobehavioral and Neuroendocrine Effects of Occupational Exposure to Perchloroethylene. <i>Neurotoxicology</i> 1992;13(1).	Italy	60/30	EE	NP	O	NA	
43. Fidler AT, Baker EL, Letz RE. Neurobehavioural effects of occupational exposure to organic solvents among construction painters. <i>Br J Ind Med</i> 1987; (5):292-308.(5:292-308).	USA	118/45	EE	NP, Q	P	EP, EH > 6m	<i>S2002</i>
44. Fiedler N, Weisel C, Lynch R, Kelly-McNeil K, Wedeen R, Jones K, et al. Cognitive effects of chronic exposure to lead and solvents.[erratum appears in <i>Am J Ind Med</i> . 2004 Apr;45(4):391]. <i>Am J Ind Med</i> 2003;44(4):413-23.	USA	37+62/43 (+79)	EE, PR	NP	M	NA	<i>M2008</i>
45. Flodin U, Ekberg K, Andersson L. Neuropsychiatric effects of low exposure to styrene. <i>Br J Ind Med</i> 1989;46(11):805-8.*	Sweden	NA	EE, PR	NP	ST	EH > 6m	<i>H2000</i>
46. Foo SC, Ngim CH, Salleh I, Jeyaratnam J, Boey KW. Neurobehavioral Effects in Occupational Chemical Exposure. <i>Environ Res</i> 1993;60(2).	Singapore, Malaysia	22/21	EE	NP	P	EP	<i>M2008, S2002</i>
47. Foo SC, Lwin S, Chia SE, Jeyaratnam J. Chronic neurobehavioural effects in paint formulators exposed to solvents and noise. <i>Ann Acad Med Singapore</i> 1994;23(5):650-4.	Japan	30+24/ 30+24 (+198/54)	EE	NP, Q	TO,M	EP	<i>M2005</i>
48. Gericke C, Hanke B, Beckmann G, Baltes MM, Kuhl K-P, Neubert D. Multicenter field trial on possible health effects of toluene: III. Evaluation of effects after long-term exposure. <i>Toxicology</i> 2001;(2):185-209.	Germany	1226/109	EE	NP, NE, OT, Q	TO	NA	<i>M2005</i>
49. Gong Y, Kishi R, Kasai S, Katakura Y, Fujiwara K, Umemura T, et al. Visual dysfunction in workers exposed to a mixture of organic solvents. <i>Neurotoxicology</i> 2003;24(4-5):703-10.	Japan	251/147	EE	NP, NE (Vision)	M	EP	

50. Gregersen P. Neurotoxic effects of organic solvents in exposed workers: two controlled follow-up studies after 5.5 and 10.6 years. Am J Ind Med 1988;14(6):681-701.(6:681-701):American.	Denmark	59/30	EE, PR	NP, NE, Q	P	EH > 6m	
51. Gregersen P, Klausen H, Elsnab CU. 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 1987;11(4):399-417.	Denmark	65/30	EE, PR	NP	M	EV	
52. Gregersen P, Angels&oslashash, B, Nielsen TE, rgaard B, Uldal C. Neurotoxic effects of organic solvents in exposed workers: an occupational, neuropsychological, and neurological investigation. Am J Ind Med 1984; 5(3):201-25.	Denmark	65/33	EE	NP, NE, Q	P	EP	<i>S2002</i>
53. Grosch JW, Neale AV, Demers RY. Neurobehavioral and health-related deficits in solvent-exposed painters. Am J Ind Med 1996;30(5):623-32.	USA	133/51	EE	NP, OT, Q	P	EP	<i>M2008, S2002</i>
54. Gupta BN, Kumar P, Srivastava AK. An Investigation of the Neurobehavioural Effects on Workers Exposed to Organic Solvents. J Soc Occup Med 1990;40(3).	India	50/25	EE	NP	O, TO	EP	<i>S2002</i>
55. Hanninen H, Antti-Poika M, Savolainen P. Psychological performance, toluene exposure and alcohol consumption in rotogravure printers. Int Arch Occup Environ Health 1987;59(5):475-83.*	Finland	43/31	EE	NP	TO	EP	<i>M2005</i>
56. Hooisma J, Hanninen H, Emmen HH, Kulig BM. Behavioral effects of exposure to organic solvents in Dutch painters. Neurotoxicology & Teratology 1993;15(6):397-406.	Netherlands	47+45/53	EE	NP, Q	P	NA	
57. Huang C-C, Shih T-S, Cheng S-Y, Chen S-S, Tchen P-H. n-Hexane Polyneuropathy in a Ball-Manufacturing Factory. J Occup Med 1991;33(2).	Taiwan	43/-	EE	NP, OT, Q	HE	EP	<i>M2008, S2002</i>

58. Iregren A. Effects on psychological test performance of workers exposed to a single solvent (toluene)--a comparison with effects of exposure to a mixture of organic solvents. <i>Neurobehavioral Toxicology &amp; Teratology</i> 1982;4(6):695-701.	Sweden	34/102	EE	NP	TO	NA	<i>M2005</i>
59. Jegaden D, Amann D, Simon JF, Habault M, Legoux B, Galopin P. Study of the Neurobehavioural Toxicity of Styrene at Low Levels of Exposure. <i>Int Arch Occup Environ Health</i> 1993;64(7).	France	30/30	EE	NP	ST	NA	
60. Johnson AC, Morata TC, LiNAbiad AC, Nylén PR, Svensson EB, Krieg E, et al. Audiological findings in workers exposed to styrene alone or in concert with noise. <i>Noise &amp; Health</i> 2006;8(30):45-57.	Sweden	313/ 78+65+89	EE	NP, NE (Audiometry), Q	ST	EP	
61. Jordan CM, Whitman RD, Harbut M. Memory deficits and industrial toxicant exposure: a comparative study of hard metal, solvent and asbestos workers. <i>Int J Neurosci</i> 1997;90(1-2):113-28.	USA	13(+)/21	EE	NP	M	EV	
62. Kilburn KH. Neurobehavioral and respiratory findings in jet engine repair workers: A comparison of exposed and unexposed volunteers. <i>Environ Res</i> 1999;80(3):244-52.	USA	154/112	EE	NP, NE (Vision), OT, Q	O	NA	<i>S2002</i>
63. Kishi R, Harabuchi I, Katakura Y, Ikeda T, Miyake H. Neurobehavioral effects of chronic occupational exposure to organic solvents among Japanese industrial painters. <i>Environ Res</i> 1993; (2):303-13.	Japan	20 (+81)/ 20 (+154)	EE	NP, Q	P	NA	<i>M2008, S2002</i>
64. Laire G, Viaene MK, Veulemans H, Masschelein R, Nemery B. Nocturnal oxygen desaturation, as assessed by home oximetry, in long-term solvent-exposed workers. <i>Am J Ind Med</i> 1997;32(6):656-64.*	Germany	21/21	EE	NP, OT, Q	TO	NA	<i>M2008</i>
65. Lee DH, Park IG, Kim JH, Lee YH, Kim D, Kang SK. Neurobehavioral changes in shoe manufacturing workers. <i>Neurotoxicol Teratol</i> 1998;20(3):259-63.*	Korea	12/11	EE	NP	M	EP	<i>M2008, S2002</i>

66. Lee SH, Lee SH. A study on the neurobehavioral effects of occupational exposure to organic solvents in Korean workers. <i>Environ Res</i> 1993;60(2):227-32.	Korea	87/81	EE	NP	M	NA	<i>M2008</i>
67. LiNAstrom K, Wickstrom G. Psychological Function Changes Among Maintenance House Painters Exposed To Low Levels Of Organic Solvent Mixtures. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 1983;67(303).	Finland	219/229	EE	NP, Q	P	NA	<i>M2008, S2002, G2000</i>
68. Lindstrom K. Changes in psychological performances of solvent-poisoned and solvent-exposed workers. <i>Am J Ind Med</i> 1980;1(1):69-84. (Also in patient group)	Finland	98 + 56 CTE/43	EE	NP	M	NA	<i>S2002</i>
69. LoSasso GL, Rapport LJ, Axelrod BN, Whitman RD. Neurocognitive sequelae of exposure to organic solvents and (meth)acrylates among nail-studio technicians. <i>Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol</i> 2002;15(1):44-55.*	USA	33/35	EE	NP	M	NA	<i>M2008, S2002</i>
70. Lundberg I, Hogberg M, Michelsen H, Nise G, Hogstedt C. Evaluation of the Q16 questionnaire on neurotoxic symptoms and a review of its use. <i>Occup Environ Med</i> 1997;(5):343-50.	Sweden	135/71	EE, DT (Q16)	NP, NE, Q (Q16)	P	NA	
71. Lundberg I, Michelsen H, Nise G, Hogstedt C, Hogberg M, Alfredsson L, et al. Neuropsychiatric function of housepainters with previous long-term heavy exposure to organic solvents. <i>Scandinavian Journal of Work, Environment &amp; Health</i> 1995;21 Suppl 1:1-44.	Sweden	135/-	EE	NP (WHO NCTB a.m.), NE, OT, Q	P	EV	<i>M2008, S2002, G2000</i>
72. Maizlish N, Langolf GD, Whitehead LW, Fine LJ, Albers JW, Goldberg J, et al. Behavioural evaluation of workers exposed to mixtures of organic solvents. <i>Br J Ind Med</i> 1985;42(9):579-90.	USA	124/116	EE	NP, Q	P	EV	<i>S2002</i>
73. Michelsen H, Lundberg I. Neuropsychological verbal tests may lack "hold" properties in occupational studies of neurotoxic effects. <i>Occupational &amp; Environmental Medicine</i> 1996;53(7):478-83.	Sweden	135/71	EE, PR, DT	NP	P	EV	

74. Mikkelsen S, Jorgensen M, Browne E, Gyldensted C. Mixed Solvent Exposure and Organic Brain Damage. A Study of Painters. Acta Neurol Scand 1988;78(118).	Denmark	85/85	EE	NP, NE, OT, Q	P	EV	<i>M2008, S2002</i>
75. Milanovic L, Spilich G, Vucinic G, Knezevic S, Ribaric B, Mubrin Z. Effects of Occupational Exposure to Organic Solvents upon Cognitive Performance. Neurotoxicol Teratol 1990;12(6).	Yugoslavia	85/23	EE	NP	P	EV	<i>S2002</i>
76. Mitran E, CalleNAer T, Orha B, Dragnea P, Botezatu G. Neurotoxicity Associated with Occupational Exposure to Acetone, Methyl Ethyl Ketone, and Cyclohexanone. Environ Res 1997;73.	Romania	187/234	EE	NP, NE, OT, Q	M	NA	
77. Moen BE, Riise T, Haga EM, Fossan GO. Reduced performance in tests of memory and visual abstraction in seamen exposed to iNAustrial solvents. Acta Psychiatr Scand 1990;81(2):114-9.*	Norway BA	85/59	EE	NP	M	Eh > 1w, EH > 6m (?)	<i>M2008</i>
78. Morck HI, Winkel P, Gyntelberg F. Health effects of toluene exposure. Dan Med Bull 1988;35(2):196-200.	Denmark	226/-	EE, PR	NP, NE, Q	TO	EP, EH >1w	<i>M2005</i>
79. Morrow LA, Steinhauer SR, Condray R, Hodgson M. Neuropsychological performance of journeymen painters uNAer acute solvent exposure and exposure-free coNAitions. J Int Neuropsychol Soc 1997;3(3):269-75.*	USA	38/36	EE	NP	P	EV	<i>M2008, S2002</i>
80. Morrow LA, Kamis H, Hodgson MJ. Psychiatric symptomatology in persons with organic solvent exposure. J Consult Clin Psychol 1993;61(1):171-4.*	USA	NA	EE	NP	M		<i>S2002</i>
81. Morrow LA, Ryan CM, Hodgson MJ, Robin N. Alterations in cognitive and psychological functioning after organic solvent exposure. J Occup Med 1990;32(5):444-50.	USA	32/32	EE	NP	M	NA	<i>S2002</i>



82. Muijser H, Geuskens RB, Hooisma J, Emmen HH, Kulig BM. Behavioral effects of exposure to organic solvents in carpet layers. <i>Neurotoxicology &amp; Teratology</i> 1996;18(4):455-62.*	Netherlands	NA	EE	NP	M	NA	<i>S2002</i>
83. Myers JE, Nell V, Colvin M, Rees D, Thompson ML. Neuropsychological function in solvent-exposed South African paint makers. <i>Journal of Occupational &amp; Environmental Medicine</i> 1999;41(11):1011-8.	South Africa	228/-	EE	NP (WHO NCTB a.m), NE	P	EP	<i>S2002</i>
84. Nasterlack M, Dietz MC, Frank KH, Hacke W, Scherg H, Schmittner H, et al. A multidisciplinary cross-sectional study on solvent-related health effects in painters compared with construction workers. <i>International Archives of Occupational &amp; Environmental Health</i> 1999;72(4):205-14.	Germany	401/401	EE	NP WHO NCTB), NE, OT, Q (Q16),	P	EP	<i>M2008, S2002</i>
85. Nell V, Myers J, Colvin M, Rees D. Neuropsychological assessment of organic solvent effects in South Africa: test selection, adaptation, scoring, and validation issues. <i>Environ Res</i> 1993;63(2):301-18..	South Africa	43/25	EE	NP (WHO NCTB a.m.)	P	EP	
86. Neubert D, Gericke C, Hanke B, Beckmann G, Baltes MM, Kuhl K-P, et al. Multicenter field trial on possible health effects of toluene. II. Cross-sectional evaluation of acute low-level exposure. <i>Toxicology</i> 2001;(2):159-83.	Germany	1290/200	EE	NP, Q	TO	EP	<i>M2005</i>
87. Ng TP, Lim LC, Win KK. An investigation of solvent-induced neuro-psychiatric disorders in spray painters. <i>Ann Acad Med Singapore</i> 1992;21(6):797-803.	Chi-na/Singapore	15/15	EE	NP, Q	P	EP	<i>S2002</i>
88. Ng TP, Ong SG, Lam WK, Jones GM. Neurobehavioural effects of iNAustrial mixed solvent exposure in Chinese printing and paint workers. <i>Neurotoxicol Teratol</i> 1990;12(6):661-4.*	Singapore	78/145	EE	NP	M	EP	<i>M2008, S2002</i>

89. Nilson LN, Sallsten G, Hagberg S, Backman L, Barregard L. Influence of solvent exposure and aging on cognitive functioning: an 18 year follow up of formerly exposed floor layers and their controls. Occupational & Environmental Medicine 2002;59(1):49-57.	Sweden	41/40	PR	NP, Q (Q16)	M	EH >6m	
90. Olson BA. Effects Of Organic Solvents On Behavioral Performance Of Workers In The Paint INAustry. Neurobehav Toxicol Teratol 1982;4(6).	Sweden	47/47	EE	NP, Q (Q16),	P	EP	
91. Olson BA, Gamberale F, Gronqvist B. Reaction time changes among steel workers exposed to solvent vapors. A longitudinal study. International Archives of Occupational & Environmental Health 1981;48(3):211-8.	Sweden	42/-	EE, PR	NP	O	EV	
92. Orbaek P, Nise G. Neurasthenic complaints and psychometric function of toluene-exposed rotogravure printers. Am J Ind Med 1989;16(1):67-77.	Sweden	30/70	EE	NP, Q	TO	EP	<i>G2000</i>
93. Orbaek P, Risberg J, Rosen I, Haeger-Aronsen B, Hagstadius S, Hjortsberg U, et al. Effects Of Long-Term Exposure To Solvents In The Paint INAustry: A Cross-Sectional Epidemiologic Study With Clinical AND Laboratory Methods. Scandinavian Journal of Work, Environment, and Health 1985;11.	Sweden	50/50	EE	NP, NE, OT, Q	P	NA	<i>M2008, S2002, G2000</i>
94. Pfister E, Bockelmann I, Darius S, Wurthmann C. [Inclusion of psychopathologic methods for diagnosis of early neurotoxic effects from lead and organic solvent mixtures]. [German]. Fortschr Neurol Psychiatr 1999;67(10):435-40.	Germany	45/48+26	EE, DT	NP	P	NA	
95. Rasmussen K, Jeppesen HJ, Sabroe S. Solvent-induced chronic toxic encephalopathy. Am J Ind Med 1993;23(5):779-92.	Denmark BA	96/-	EE, PR	NP, NE, OT, Q	O	NA	<i>S2002, H2000</i>

96. Ratzon NZ, Derazne E, Sculsky M. Part II: The effect of long-term exposure to organic solvents on sense-motor skills: A cross sectional study. <i>Work</i> 1999;(2):159-64.	Israel	31/31	EE	NP, Q	P	EP	<i>S2002</i>
97. Reinvang I, Borchgrevink HM, Aaserud O, Lie V, Malt UF, Nakstad P, et al. Neuropsychological findings in a non-clinical sample of workers exposed to solvents. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 1994;57(5):614-6.*	Norway	36/-	EE, PR	NP	M	NA	<i>S2002</i>
98. Rongzhu L, Ziqiang C, Fusheng J, Collins JJ. Neurobehavioral effects of occupational exposure to acrylonitrile in Chinese workers. <i>Environmental Toxicology and Pharmacology</i> 2005;(3):695-700.	China	175/174	EE	NP (WHO NCTB), Q	O	NA	
99. Rouch I, Wild P, Fontand JM, Chouaniere D. Evaluation of the French version of EUROQUEST: a questionnaire for neurotoxic symptoms. <i>Neurotoxicology</i> 2003;24(4-5):541-6.	France	97+64/96+4 10	EE, DT	NP, Q (Euro-quest)	P,M	NA	
100. Ruijten MWMM, Hooisma J, Brons JT, Habets CEP, Emmen HH, Muijser H. Neurobehavioral Effects of Long-Term Exposure to Xylene and Mixed Organic Solvents in Shipyard Spray Painters. <i>Neurotoxicology</i> 1994;15(3).	Netherlands	31/38	EE	NP, NE, Q	P	EP	<i>M2008, R2003, S2002, G2000</i>
101. Saretto G, Oliveira FC, Kato M, Reis EJ, Castro RC, Dorigatti F, et al. Exposure to organic solvents and its effects on the central nervous system in workers of the Camaçari petrochemical complex in Brazil. <i>G Ital Med Lav Ergon</i> ; 1997 Jul-Sep19(3):66-71.	Brazil	188/188	EE	NP, Q	PE, M	NA	<i>M2008, S2002</i>
102. Seeber A, Schaper M, Zupanic M, Blaszkewicz M, Demes P, Kiesswetter E, et al. Toluene exposure below 50 ppm and cognitive function: a follow-up study with four repeated measurements in rotogravure printing plants. <i>International Archives of Occupational &amp; Environmental Health</i> 2004;77(1):1-9.	Germany	333(216 last year)-	EE, PR	NP, Q	TO	EP	<i>M2005</i>

103. Sethre T, Laubli T, Hangartner M, Berode M, Krueger H. Isopropanol and methylformate exposure in a four-year exposure data and neurobehavioural measurements. <i>International Archives of Occupational &amp; Environmental Health</i> 2000;73(8):528-36.	Switzerland	10/-	EE, EL	NP, NE	M	NA	
104. Sparks PJ, Ayars GH, Simon GE, Katon WJ, Altman LC, Johnson RL. Depression and panic attacks related to phenol-formaldehyde composite material exposure in an aerospace manufacturing plant. <i>Allergy Proc</i> 1991;12(6):389-93.	USA	200 (53 with symptoms)/-	EE	NP, OT, Q	O	NA	
105. Sparks PJ, Simon GE, Katon WJ, Altman LC, Ayars GH, Johnson RL. An outbreak of illness among aerospace workers. [see comment]. <i>West J Med</i> 1990;153(1):28-33.	USA	200 (53 with symptoms)/-	EE	NP, OT, Q	O	NA	
106. Spurgeon A, Glass DC, Calvert IA, Cunningham-Hill M, Harrington JM. Investigation of dose related neurobehavioural effects in paintmakers exposed to low levels of solvents. <i>Occup Environ Med</i> 1994;51(9):626-30.*	UK	110/110	EE	NP, Q	P	EV	<i>S2002, G2000</i>
107. Spurgeon A, Gray CN, Sims J, Calvert I, Levy LS, Harvey PG, et al. Neurobehavioral effects of long-term occupational exposure to organic solvents: two comparable studies. <i>Am J Ind Med</i> 1992;22(3):325-35.	UK	90+144/-	EE	NP, Q	M	NA	<i>M2008, S2002</i>
108. Stollery BT. Long-term cognitive sequelae of solvent intoxication. <i>Neurotoxicology &amp; Teratology</i> 1996;18(4):471-6.	UK	8+10/10	EE, PR	NP, NE	TO, HE	NA	
109. Struwe G, Knave B, Mindus P. Neuropsychiatric symptoms in workers occupationally exposed to jet fuel - a combined epidemiological and casuistic study. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 1983;(303):55-67.	Sweden	30/60	EE	NP, NE, Q	M	EP	

110. Struwe G, Wennberg A. Psychiatric AND Neurological Symptoms In Workers Occupationally Exposed To Organic Solvents Results Of A Differential Epidemiological Study. Acta Psychiatr Scand 1983; (303):67.	Sweden	80+37/80+37	EE	NP(?), NE, Q	P,M	EP	
111. Struwe G, Wennberg A. Psychiatric and neurological symptoms in workers occupationally exposed to organic solvents--results of a differential epidemiological study. Acta Psychiatr Scand;1983, 303:68-80.	Sweden	80+37/80	EE	NP, NE, OT, Q	P,M	EP	
112. Struwe G, MiNAus P, nsson B. Psychiatric ratings in occupational health research: a study of mental symptoms in lacquerers. Am J Ind Med; 1980(1):23-30.	Sweden	80/80	EE, DT	NP, Q	P	EP	
113. Triebig G, Nasterlack M, Hacke W, Frank KH, Schmittner H. Neuropsychiatric symptoms in active construction painters with chronic solvent exposure. Neurotoxicology 2000;21(5):791-4.	Germany	401/209	EE	NP, NE, Q (Q16),	P	EP	
114. Triebig G, Dietz M. Neurological, psychiatric and psychological effects of solvent exposure. [German]. Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin, Supplement 1998;(25):20-5.	Germany	600/300	EE	NP,NE Q (Q18)	P	NA	
115. Triebig G, Barocka A, Erbguth F, Holl R, Lang C, Lehl S, et al. Neurotoxicity of solvent mixtures in spray painters. II. Neurologic, psychiatric, psychological, and neuroradiologic findings. International Archives of Occupational & Environmental Health 1992;64(5):361-72.	Germany	83/42	EE	NP, NE, OT, Q	P, M	EP	<i>M2008, S2002, G2000</i>
116. Triebig G, Claus D, Csuzda I, Druschky KF, Holler P, Kinzel W, et al. Cross-sectional epidemiological study on neurotoxicity of solvents in paints and lacquers. International Archives of Occupational & Environmental Health 1988;60(4):233-41.	Germany	105/53	EE	NP, NE, OT, Q	P	EP	<i>S2002, G2000</i>

117. Triebig G, Bestler W, Baumeister P, Valentin H. [Neurotoxicity of workplace substances. IV. Determination of motor and sensory nerve conduction velocity in persons exposed to solvent mixtures]. [German]. International Archives of Occupational & Environmental Health 1983;52(2):139-50.	Germany	66/66	EE	NP, NE	M	NA	
118. Triebig G, Bestler W, Baumeister P, Valentin H. Investigations on neurotoxicity of chemical substances at the workplace. IV. Determination of the motor and sensory nerve conduction velocity in persons occupationally exposed to a mixture of organic solvents. [German]. Int Arch Occup Environ Health 1983;(2):139-50.	Germany	112/66	EE	NP, OT, Q	M	EP	
119. Tripathi SR, Bhattacharya SK, Kashyap SK. Neurobehavioural changes in workshop painters of a public transport network. J Hum Ergol (Tokyo) 1995;24(2):153-60.	India	100/60	EE	NP	P	EP	<i>M2008, S2002</i>
120. Tsai SY, Chen JD, Chao WY, Wang JD. Neurobehavioral effects of occupational exposure to low-level organic solvents among Taiwanese workers in paint factories. Environ Res;1997;73(1-2):146-55.	Taiwan	325/-	EE	NP, NE, Q	P	EP	<i>M2008, S2002</i>
121. Tsai SY, Chen JD. Neurobehavioral effects of occupational exposure to low-level styrene. Neurotoxicology & Teratology 1996;18(4):463-9.	Taiwan	45/45	EE	NP, NE, Q	ST	EP	
122. Valciukas JA, Lillis R, Singer RM, Glickman L, Nicholson WJ. Neurobehavioral changes among shipyard painters exposed to solvents. Arch Environ Health 1985;40(1):47-52.*		55/55	EE	NP	P	NA	<i>M2008, S2002</i>
123. Viaene M, Veulemans H, Masschelein R. Experience with a vocabulary test for workers previously and still exposed to styrene. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health 1998;24(4):308-11.	Belgia	27+90/64	EE	NP, OT (Phenotyping), Q	ST	EH > 6m	

124. Viaene MK, Pauwels W, Veulemans H, Roels HA, Masschelein R. Neurobehavioural changes and persistence of complaints in workers exposed to styrene in a polyester boat building plant: influence of exposure characteristics and microsomal epoxide hydrolase phenotype. <i>Occupational &amp; Environmental Medicine</i> 2001;58(2):103-12.	Belgia	27+90/-	EE	NP, Q	ST	EP, EH > 6m	
125. White RF, Robins TG, Proctor S, Echeverria D, Rocskay AS. Neuropsychological effects of exposure to naphtha among automotive workers. <i>Occupational &amp; Environmental Medicine</i> 1994;51(2):102-12.	USA	119/129	EE, PR	NP, Q	O	EP	
126. Winchester RV, Madjar VM. Solvent effects on workers in the paint, adhesive and printing industries. <i>Ann Occup Hyg</i> 1986;30(3):307-17.*	?	42/42	EE	NP	M	NA	M2008

\* Not identified by search: Information based on abstract and systematic review

**Table A1.2 Studies only reporting results of tests different from neuro-psychological**

Reference List	Country of study	Population size Exposed/ Referent	Study question	Reported outcome	Solvent	Exposure when testing	In systematic review
1. Antti-Poika M, Ojala M, Matikainen E, Vaheri E, Juntunen J. Occupational Exposure to Solvents and Cerebellar, Brainstem and Vestibular Functions. <i>Int Arch Occup Environ Health</i> 1989;61(6).	Finland	20+28/40	EE	NE, Q	P, M	NA	
2. Araki S, Yokoyama K, Murata K. Assessment of the Effects of Occupational and Environmental Factors on All Faster and Slower Large Myelinated Nerve Fibers: A Study of the Distribution of Nerve Conduction Velocities. <i>Environ Res</i> 1993;62(2).	Japan	22/22	EE	NE	M	EP	
3. Barret L, Garrel S, Daniel V, Debru JL. Chronic Trichloroethylene Intoxication: A New Approach by Trigeminal-Evoked Potentials? <i>Arch Environ Health</i> 1987;42(5).	France	104/52	EE	NE	O	NA	
4. Bergamaschi E, Smargiassi A, Mutti A, Cavazzini S, Vettori MV, Alinovi R, et al. Peripheral markers of catecholaminergic dysfunction and symptoms of neurotoxicity among styrene-exposed workers. <i>International Archives of Occupational &amp; Environmental Health</i> 1997;69(3):209-14.	Italy	46/30	EE	NE, O, Q (Q16)	ST	EP	
5. Berthold CH, Nordborg C, Hildebrand C. Sural nerve biopsies from workers with a history of chronic exposure to organic solvents and from normal control cases. Morphometric and ultrastructural studies. <i>Acta Neuropathol (Berl)</i> 1983;(1-2):73-2.	Sweden	4/11	EE, DT	NE	P	NA	
6. Betta A, De Santa A, Savonitto C, D'ANDrea F. Flicker Fusion Test AND Occupational Toxicology: Performance Evaluation In Workers Exposed To Lead AND Solvents. <i>Hum Toxicol</i> 1920;2(1).	Italy	35/35 (+108 lead exposed)	EE, DT	NE (Vision)	M	NA	



7. Beving H, Malmgren R, Olsson P. Changed Fatty Acid Composition in Platelets from Workers with Long Term Exposure to Organic Solvents. Br J Ind Med 1988;45(8).	Sweden	12/19	EE	O	P	NA	
8. Bockelmann I, LiNaner H, Peters B, Pfister EA. [Influence of long term occupational exposure to solvents on colour vision]. [German]. Ophthalmologie 2003;100(2):133-41.	Germany	123/123	EE, DT	NE (Vision), Q	P	EP, EH> 6m	
9. Boeckelmann I, Pfister EA. Influence of occupational exposure to organic solvent mixtures on contrast sensitivity in printers. J Occup Environ Med 2003;45(1):25-33.*	Germany	42/28	EE, DT	NE (Vision)	TO	EP	P2004
10. Brodtkin CA, Moon JD, Camp J, Echeverria D, Redlich CA, Willson RA, et al. Serum hepatic biochemical activity in two populations of workers exposed to styrene. Occupational & Environmental Medicine 2001;58(2):95-102.	USA	47+21/-	EE, DT	NE	ST	EP	
11. Campagna D, Stengel B, Mergler D, Limasset JC, Diebold F, Michard D, et al. Color vision and occupational toluene exposure. Neurotoxicology & Teratology 2001;23(5):473-80.	France	92/74	EE, PR	NE (Vision)	TO	NA	P2004
12. Campagna D, Mergler D, Huel G, Belanger S, Truchon G, Ostiguy C, et al. Visual dysfunction among styrene-exposed workers. Scand J Work Environ Health 1995;21(5):382-90.*	Canada	81/-	EE	NE (Vision)	ST	EP	P2004
13. Campagna D, Gobba F, Mergler D, Moreau T, Galassi C, Cavalleri A, et al. Color vision loss among styrene-exposed workers neurotoxicological threshold assessment. Neurotoxicology;1996;17(2):367-73.	Canada and Italy	67+51/-	EE, EL, DT	NE (Vision)	ST	NA	P2004
14. Cavalleri A, Gobba F, Nicali E, Fiocchi V. Dose-related color vision impairment in toluene-exposed workers. Arch Environ Health 2000;55(6):399-404.	Italy	33/16	EE	NE (Vision)	TO	NA	P2004

15. Chang CM, Yu CW, Fong KY, Leung SY, Tsin TW, Yu YL, et al. N-hexane neuropathy in offset printers. <i>Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry</i> 1993;(5):538-42.	Hong Kong-china	56/20	EE	NE, Q	HE	NA	
16. Checkoway H, Costa LG, Camp J, Coccini T, Daniell WE, Dills RL. Peripheral Markers of Neurochemical Function among Workers Exposed to Styrene. <i>Br J Ind Med</i> 1992;49(8).	USA	60/19	EE	O, Q	ST	NA	
17. Chen Z, Liu S-J, Cai S-X, Yao Y-M, Yin H, Ukai H, et al. Exposure of Workers to a Mixture of Toluene and Xylenes. II Effects. <i>Occup Environ Med</i> 1994;51(1).	China	233/214	EE	NE, Q	TO, O	EP	
18. Cherry N, Gautrin D. Neurotoxic effects of styrene: further evidence. <i>Br J Ind Med</i> 1990;47(1):29-37.*	Canada	70/-	EE	NE	M	EP	<i>R2003</i>
19. Chia SE, Tan KT, Kwok SK. A study on the health hazard of toluene in the polythene printing industry in Singapore. <i>Ann Acad Med Singapore</i> 1987;16(2):294-9.	Singapore	59/54	EE	O, Q	TO	NA	<i>M2005</i>
20. Dalton P, Cowart B, Dilks D, Gould M, Lees PS, Stefaniak A, et al. Olfactory function in workers exposed to styrene in the reinforced-plastics industry. <i>Am J Ind Med</i> 2003;44(1):1-11.	USA	54/54	EE	O	ST	NA	
21. Demers RY, Markell BL, Wabeke R. Peripheral vibratory sense deficits in solvent-exposed painters. <i>Journal of Occupational Medicine</i> ;1991, 33(10)1051-1054.	USA	28/20	EE	NE	P	NA	
22. Eguchi T, Kishi R, Harabuchi I, Yuasa J, Arata Y, Katakura Y, et al. Impaired colour discrimination among workers exposed to styrene: relevance of a urinary metabolite. <i>Occup Environ Med</i> 1995;52(8):534-8.*		64/64	EE	NE (Vision)	ST	NA	<i>P2004</i>
23. Elci O, Yener G, Ucku R. Working conditions and related neuropsychiatric problems among shoemakers in Turkey: Do child workers differ from others? <i>Iranian Journal of Occupational and Environmental Medicine</i> 2007;(1):9-14.	Turkia	318/-	EE	NE, O	M	EP	

24. El Shazly A. Toxic solvents in car paints increase the risk of hearing loss associated with occupational exposure to moderate noise intensity. B-ENT 2006;2(1):1-5.25.	Egypt	50/110	EE	NE, Q	P	EP	
25. Fuente A, McPherson B. Central auditory processing effects iNAuced by solvent exposure. International Journal of Occupational Medicine & Environmental Health 2007;20(3):271-9.	Chile	50/50	EE	NE (Audio-metry)	M	NA	
26. Giorgianni C, Munao F, Brecciaroli R. Neurotoxicity iNAuced by Exposure to Toluene. An Electrophysiologic Study AU - Abbate C. Int Arch Occup Environ Health 1993;64(6).	Italy	300/300	EE	NE	TO	EP	
27. Gobba F, Galassi C, Imbriani M, Ghittori S, Candela S, Cavalleri A. Acquired dyschromatopsia among styrene-exposed workers. J Occup Med 1991;33(7):761-5.*	Italy	75/60	EE	NE (Vision)	ST	EP	<i>P2004</i>
28. Gobba F, Cavalleri A. Evolution of color vision loss iNAuced by occupational exposure to chemicals. Neurotoxicology 2000;21(5):777-81.	Italy	39+33/-	EE	NE (Vision)	O, ST	EH >1w	
29. Gonzalez M, Velten M, Cantineau A. Increased acquired dyschromatopsia among solvent-exposed workers: an epidemiology study on 249 employees of an aluminum-foil printing factory. International Archives of Occupational & Environmental Health 1998;71(5):317-24.	France	129/120	EE	NE (Vision), Q	M	EP	<i>P2004</i>
30. Governa M, Calisti R, Coppa G, Tagliavento G, Colombi A, Troni W. Urinary excretion of 2,5-hexanedione and peripheral polyneuropathies workers exposed to hexane. Journal of Toxicology & Environmental Health 1987;20(3):219-28.	Italy	47/-	EE	NE	HE	EP	
31. Governa M, Valentino M, Visona I, Monaco F. Human polymorphonuclear leukocyte chemotaxis as a tool in detecting biological early effects in workers occupationally exposed to low levels of n-hexane. Hum Exp Toxicol 1994;13(10):663-70.	Italy	163/24	DT	NE	HE	EP	

32. Hotz P, Tschopp A, Soderstrom D, Holtz J, Boillat MA, Gutzwiller F. Smell or taste disturbances, neurological symptoms, and hydrocarbon exposure. <i>International Archives of Occupational &amp; Environmental Health</i> 1992;63(8):525-30.	Switzerland	216/48	EE	NE, Q	PE, M	NA	
33. Ihrig A, Nasterlack M, Dietz MC, Hoffmann J, Triebig G. Pilot study on prevalence of color vision dysfunction in long-term solvent-exposed painters. <i>Ind Health</i> 2003;(1):39-42.	Germany	140/-	EE	NE (Vision), Q, (Q18),	P	NA	
34. Indulski JA, czuk-Walczak H, Szymczak M, owski W. Neurological and neurophysiological examinations of workers occupationally exposed to organic solvent mixtures used in the paint and varnish production. <i>Int J Occup Med Environ Health</i> 1996; (3):235-44.	Poland	175/175	EE	NE, Q	P	EP	
35. Jonkman EJ, De Weerd AW, Poortvliet DCJ, Veldhuizen RJ, Emmen H. Electroencephalographic Studies in Workers Exposed to Solvents or Pesticides. <i>Electroencephalogr Clin Neurophysiol</i> 1992;82(6).	Netherlands	40+42/66	EE	NE, Q	M	EP	
36. Kaufman LR, LeMasters GK, Olsen DM, Succop P. Effects of concurrent noise and jet fuel exposure on hearing loss. <i>Journal of Occupational &amp; Environmental Medicine</i> 2005;47(3):212-8.	USA	90/48	EE	NE	PE	NA	
37. Kishi R, Eguchi T, Yuasa J, Katakura Y, Arata Y, Harabuchi I, et al. Effects of low-level occupational exposure to styrene on color vision: dose relation with a urinary metabolite. <i>Environ Res</i> 2001;85(1):25-30.*	Japan	105/117	EE	NE (Vision)	ST	EP	<i>P2004</i>
38. Lille F, Margules S, Mallet A, Deschamps D, Garnier R, Dally S. Evoked potentials in workers occupationally exposed to organic solvents. <i>Electromyogr Clin Neurophysiol</i> 1993;33(5):279-83.	France	40 (sympt)/40	EE	NE	M	NA	
39. Mergler D, Blain L. Assessing color vision loss among solvent-exposed workers. <i>Am J Ind Med</i>	Canada	25/-	EE	NE (Vision)	P	EP	<i>P2004</i>

1987;12(2):195-203.*							
40. Mergler D, Belanger S, De Grosbois S, Vachon N. Chromal focus of acquired chromatic discrimination loss and solvent exposure among printshop workers. <i>Toxicology</i> 1988;49(2-3):341-8.*	Canada	30/30	EE	NE (Vision)	M	EP	<i>P2004</i>
41. Mergler D, Huel G, Bowler R, Frenette B, Cone J. Visual dysfunction among former microelectronics assembly workers. <i>Arch Environ Health</i> 1991;46(6):326-34.*	Canada	54/54	EE	NE (Vision)	M	EP	<i>P2004</i>
42. Moller C, Odkvist L, Larsby B, Tham R, Ledin T, Bergholtz L. Otoneurological Findings in Workers Exposed to Styrene. <i>Scand J Work Environ Health</i> 1990;16(3).	Sweden	18/18+52	EE	NE (Audiometry)	ST	NA	
43. Morata TC, Engel T, Durao A, Costa TR, Krieg EF, Dunn DE, et al. Hearing loss from combined exposures among petroleum refinery workers. <i>Scand Audiol</i> 1997;26(3):141-9.	USA	438 (subgrouped)/41	EE	NE (Audiometry), Q	PE	NA	
44. Morioka I, Kuroda M, Miyashita K, Takeda S. Evaluation of organic solvent ototoxicity by the upper limit of hearing. <i>Arch Environ Health</i> 1999;54(5):341-6.	Japan	115/-	EE, DT	NE, O	M	EV	
45. Murata K, Araki S, Yokoyama K, Yamashita K, Okajima F, Nakaaki K. Changes in Autonomic Function as Determined by ECG R-R Interval Variability in Sandal, Shoe and Leather Workers Exposed to n-Hexane, Xylene and Toluene. <i>Neurotoxicology</i> 1994;15(4).	Japan	30/25	EE	NE	M	EP	
46. Mutti A, Ferri F, Lommi G, Lotta S, Lucertini S, Franchini I. n-Hexane-Induced Changes In Nerve Conduction Velocities And Somatosensory Evoked Potentials. <i>Int Arch Occup Environ Health</i> 1982;51(1).	Italy	15/15	EE	NE	M	EH > 1w	

47. Muttray A, Wolff U, Jung D, Konietzko J. Blue-yellow deficiency in workers exposed to low concentrations of organic solvents. <i>International Archives of Occupational &amp; Environmental Health</i> 1997;70(6):407-12.	Germany	24/24	EE	NE (Vision)	M	EP	<i>P2004</i>
48. Muttray A, Wolters V, Jung D, Konietzko J. Effects of high doses of toluene on color vision. <i>Neurotoxicology &amp; Teratology</i> 1999;21(1):41-5.	Germany	8/8	EE	NE (Vision)	TO	EP	<i>P2004</i>
49. Nagaya T, Ishikawa N, Hata H. No Change in Serum Dopamine-beta-hydroxylase Activity in Workers Exposed to Trichloroethylene. <i>Toxicol Lett</i> 1990;54.	Japan	84/83	EE	O	O	EP	
50. Nakatsuka H, Watandbe T, Takeuchi Y, Hisandga N, Shibata E, Suzuki H, et al. Absence of blue-yellow color vision loss among workers exposed to toluene or tetrachloroethylene, mostly at levels below occupational exposure limits. <i>Int Arch Occup Environ Health</i> 1992;64(2):113-7.*	Japan	261/120	EE	NE (Vision)	O, O, M	EP	<i>P2004</i>
51. Passero S, Battistini N, Cioni R, Giannini F, Paradiso C, Battista F, et al. Toxic polyneuropathy of shoe workers in Italy. A clinical, neurophysiological and follow-up study. <i>Ital J Neurol Sci</i> 1983;4(4):463-72.	Italy	654/-	EE, PR	NE	HE	NA	
52. Ruijten MWMM, Verberk MM, Salle HJA. Nerve Function in Workers with Long Term Exposure to Trichloroethen. <i>Br J Ind Med</i> 1919;48(2).	Netherlands	31/28	EE	NE, Q	O	EH > 6m (?)	<i>R2003</i>
53. Rutlin E, Faye-LuNA P, Berstad J, Levy F, Tvedt B. [Organic solvent-induced injuries of the nervous system among employees at an electrotechnical industrial plant. A cross-sectional study using the Orebro questionnaire]. [Norwegian]. <i>Tidsskr Nor Laegeforen</i> 1988;108(19-21):1494-7.	Norway	389 (112 solvent exposed)/-	EE	NE, O, Q (Q16)	M	EP	
54. Schaper M, Demes P, Kiesswetter E, Zupanic M, Seeber A. Colour vision and occupational toluene exposure: results of repeated examinations. <i>Toxicol Lett</i> 2004;151(1):193-202.	Germany	93+69/-	EE, PR	NE (Vision)	TO	NA	<i>P2004</i>

55. Schaper M, Demes P, Zupanic M, Blaszkewicz M, Seeber A. Occupational toluene exposure and auditory function: results from a follow-up study. <i>Ann Occup Hyg</i> 2003;47(6):493-502.	Germany	333 (subgrouped)	EE, PR	NE (Audiometry)	TO	EP	
56. Schwartz BS, Ford DP, Bolla KI, Agnew J, Rothman N, Bleecker ML. Solvent-associated decrements in olfactory function in paint manufacturing workers. <i>Am J Ind Med</i> ;1990;18(6):697-706.	USA	187/-	EE	NE	M	EP	
57. Semple S, Dick F, Osborne A, Cherrie JW, Soutar A, Seaton A, et al. Impairment of colour vision in workers exposed to organic solvents. <i>Occupational &amp; Environmental Medicine</i> 2000;57(9):582-7.	UK	27/51	EE, DT	NE (Vision), O, Q, (Q16)	M	NA	
58. Sharanjeet K, Mursyid A, Kamaruddin A, Ariffin A. Effect of petroleum derivatives and solvents on colour perception. <i>Clinical &amp; Experimental Optometry</i> 2004;87(4-5):339-43.	Malaysia	93/56	EE	NE (Vision), Q	PE, M	EP	
59. Soden KJ. An evaluation of chronic methylene chloride exposure. <i>J Occup Med</i> 1993;35(3):282-6.	USA	1271/-	EE	NP, OT, Q	O	NA	
60. Steinhauer SR, Morrow LA, CoNAray R, Dougherty GG, Jr. Event-related potentials in workers with ongoing occupational exposure. <i>Biol Psychiatry</i> 1997;42(9):854-8.	USA	18+17/41	EE	NE	P	EP, EH > 48h	
61. Sulkowski WJ, Kowalska S, Matyja W, Guzek W, Wesolowski W, Szymczak W, et al. Effects of occupational exposure to a mixture of solvents on the inner ear: a field study. <i>International Journal of Occupational Medicine &amp; Environmental Health</i> 2002;15(3):247-56.	PolANA	61/40	EE	NE	P	NA	
62. Svensson BG, Nise G, Erfurth EM, Olsson H. NeuroeNAocrine effects in printing workers exposed to toluene. <i>Br J INA Med</i> 1992;49(6):402-8.	Sweden	47/23	EE	O	TO	EP	
63. Triebig G, Stark T, Ihrig A, Dietz MC. Intervention study on acquired color vision deficiencies in styrene-exposed workers. <i>J Occup Environ Med</i>	Germany	22 11	EE	NE (Vision)	ST	EP	<i>P2004</i>

2001;43(5):494-500.							
64. Triebig G, Trautner P, Weltle D, Saure E, Valentin H. [Investigations on neurotoxicity of chemical substances at the workplace. III. Determination of the motor and sensory nerve conduction velocity in persons occupationally exposed to trichloroethylene]. Int Arch Occup Environ Health 1982;51(1):25-34.*	Germany	31/24	EE	NE	O	NA	R2003
65. Triebig G, Schaller KH, Valentin H. Investigations on neurotoxicity of chemical substances at the workplace. VII. Longitudinal study with determination of nerve conduction velocities in persons occupationally exposed to styrene. Int Arch Occup Environ Health 1985;56(3):239-47.	Germany	11/11	EE, PR	NE	ST	EP	R2003
66. Triebig G, Bestler W, Baumeister P, Valentin H. Studies on the neurotoxicity of industrial substances - IV. Measurement of motor and sensory nerve conduction velocity in occupational exposure to solvent mixtures. International Archives of Occupational and Environmental Health July 1983;52(2):139-150.	Germany	66/-	EE	NE	M	EP	
67. Ukai H, Watandbe T, Nakatsuka H, Satoh T, Liu S-J, Qiao X, et al. Dose-dependent increase in subjective symptoms among toluene-exposed workers. Environ Res 1993;(2):274-89.	China	452/517	EE	NE, Q	TO	EP	M2005
68. Valic E, Waldhor T, Konnaris C, Michitsch A, Wolf C. Acquired dyschromatopsia in combined exposure to solvents and alcohol. International Archives of Occupational & Environmental Health 1997;70(6):403-6.	Austria	138/100	EE	NE (Vision)	M	NA	P2004



69. Vrca A, Karacic V, Bozicevic D, Bozikov V, Malinar M. Brainstem auditory evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. <i>Am J Ind Med</i> 1996;30(1):62-6.*	Croatia	49/59	EE	NE	TO	NA	<i>R2003</i>
70. Yuasa J, Kishi R, Eguchi T, Harabuchi I, Arata Y, Katakura Y, et al. Study of urinary mandelic acid concentration and peripheral nerve conduction among styrene workers. <i>Am J Ind Med</i> 1996;30(1):41-7.*	Japan	32/-	EE, DR	NE	ST	EP	<i>R2003</i>
71. Zavalic M, Mandic Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plavec D. Quantitative assessment of color vision impairment in workers exposed to toluene. <i>Am J Ind Med</i> 1998;33(3):297-304	Croatia	44+32/83	EE	NE (Vision), Q	TO	EP	<i>P2004</i>
72. Aaserud O, Nakstad PH, Bakke SJ, Reinvang I, Borchgrevink HM, Lie V, et al. Failure to confirm neurotoxic impairment using cerebral magnetic resonance imaging on solvent-exposed workers. <i>Scandinavian Journal of Work, Environment &amp; Health</i> 2000;26(4):346-52.	<i>Norway</i>	<i>36/36</i>	<i>EE</i>	<i>NE</i>	<i>O</i>	<i>EH &gt; 48h</i>	<i>R2003, S2002</i>

\* Not identified by search: Information based on abstract and systematic review

## APPENDIX 2: PATIENTS WITH SYMPTOMS

**Table A2.1 Studies reporting outcome of neuro-psychological tests alone or combined with other test results**

Reference List	Country of study	Population size patients/control	Study question	Outcome	Solvent	Exposure when testing	<i>In systematic review</i>
1. Edling C, Ekberg K, Ahlborg G, Jr., Alexandersson R, rd L, Ekenvall L, et al. Long-term follow up of workers exposed to solvents. <i>Br J Ind Med</i> 1990; (2):75-82.	Sweden	111 /-	EE, PR	NP (TUFF battery), Q	ND	EV	<i>S2002</i>
2. Flodin U, Edling C, Axelson O. Clinical studies of psychoorganic syndromes among workers with exposure to solvents. <i>Am J Ind Med</i> 1984;5(4):287-95.	Sweden	126 /-	EE	NP, NE, O	M	ND	<i>R2003</i>
3. Jensen PB, Nielsen P, Nielsen NO, Olivarius BD, Hansen JH. [Chronic toxic encephalopathy following occupational exposure to organic solvents. The course after cessation of exposure illustrated by a neurophysiological follow-up study]. [Danish]. <i>Ugeskr Laeger</i> 1984;146(18):1387-90.	Denmark	28 /-	EE, PR	NP (WAISR a.m. std), Q	M	EH >6m	
4. Linz DH, de Garmo PL, Morton WE, Wiens AN, Coull BM, Maricle RA. Organic solvent-induced encephalopathy in industrial painters. <i>J Occup Med</i> 1986;28(2):119-25.		15 /-	EE	NP, NE	?	ND	
5. Morrow LA, Robin N, Hodgson MJ, Kamis H. Assessment of Attention and Memory Efficiency in Persons with Solvent Neurotoxicity. <i>Neuropsychologia</i> 1992;30(10).	USA	40 /40	EE	NP, NE, Q	M	EH > 1w	<i>S2002</i>

6. Morrow LA, Ryan CM, Goldstein G, Hodgson MJ. A distinct pattern of personality disturbance following exposure to mixtures of organic solvents. <i>J Occup Med</i> 1989;31(9):743-6.	USA	22 /-	EE, DT	NP (MMPI)	M	ND	
7. Ryan CM, Morrow LA, Hodgson M. Cacosmia and neurobehavioral dysfunction associated with occupational exposure to mixtures of organic solvents. <i>Am J Psychiatry</i> 1988, (11):1442-5.	USA	17 /15	EE	NP, Q	M	EP	<i>S2002</i>
8. Tvedt B, Skyberg K, Berstad J. Chronic toxic encephalopathy among house painters with disability pension. <i>J Oslo City Hosp</i> 1989;39(6-7):74-80.	Norway	14 /-	EE	NP (WAIS a.m.), NE (EEG a.m.), Q (Q16),	P	EH >6m	<i>R2003, H2000</i>
9. Van Hout MSE, Schmand B, Wekking EM, Hageman G, Deelman BG. Suboptimal performance on neuropsychological tests in patients with suspected chronic toxic encephalopathy. <i>Neurotoxicology</i> 2003;(4-5):547-5.	<i>Netherlands</i>	<i>184/-</i>	<i>EE, DT</i>	<i>NP (NES2, ASTM, TOMM), Q</i>	<i>M</i>	<i>ND</i>	

**Table A2.2 Studies only reporting results of tests different from neuro-psychological**

Reference List	Country of study	Patients/ control	Study question	Health examination	Solvent	Exposure when testing	<i>In systematic review</i>
1. Berstad J, Flekk&oslash;lash, y K, Pedersen ON. Encephalopathy and polyneuropathy induced by organic solvents. J Oslo City Hosp;1989; 39(6-7):81-6.	Norway	24 + 13 diagnosed TPN /23	EE, DT	NE (CT scan)	M	NA	<i>S2002, H2000</i>
2. Callender TJ, Morrow L, Subramanian K, Duhon D, Ristovv M. Three-dimensional brain metabolic imaging in patients with toxic encephalopathy. Environ Res 1993;60(2):295-319.*	USA	33 /-	EE, DT	NE (Brain metabolic imaging)	?	NA	<i>H2000</i>
3. Deschamps D, Garnier R, Lille F, Tran DY, Bertaux L, Reygagne A, et al. Evoked potentials and cerebral blood flow in solvent induced psycho-organic syndrome. Br J Ind Med 1993;50(4):325-30.	France	50/?	EE	NE (Evoked potentials)	M	NA	<i>H2000</i>
4. Hazemann P, Jeftic M, Lille F. Somatosensory Evoked Potentials in Alcoholics and Patients Occupationally Exposed to Solvents and Lead. Electromyogr Clin Neurophysiol 1987;27(3)	France	13 /(26 alcoholics)	EE,DT	NE (Evoked potentials)		NA	
5. Heuser G, Mena I, Alamos F. NeuroSPECT findings in patients exposed to neurotoxic chemicals. Toxicol Ind Health 1994;10(4-5):561-71.*	USA	66 /-	EE	NE (Cerebral blood flow)	M	NA	<i>R2003</i>
6. Huang C-C, Shih T-S, Cheng S-Y, Chen S-S, Tchen P-H. n-Hexane Polyneuropathy in a Ball-Manufacturing Factory. J Occup Med 1991;33(2).	Taiwan	13/-	EE	NE (EMG, Neurography)	HE	EP	

7. Juntunen J, Hernberg S, Eistola P, Hupli V. Exposure to industrial solvents and brain atrophy. A retrospective study of pneumoencephalographic findings among 37 patients with exposure to industrial solvents. <i>Eur Neurol</i> 1980;(6):366-75.	Finland	37 /-	EE, DT	NE (PEG, Brain Atrophy)	M	NA	<i>R2003</i>
8. Laukli E, Hansen PW. An audiometric test battery for the evaluation of occupational exposure to industrial solvents. <i>Acta Otolaryngol (Stockh)</i> 1995;115(2):162-4.	Norway	39/-	EE, DT	NE (Audiometry)		NA	
9. Moen BE, Kyvik KR. [Prognosis of patients with nervous system lesions caused by organic solvents]. <i>Tidsskr Nor Laegeforen</i> ;1990;110(24):3116-8.	Norway	19 /-	PR	NE, Q	M	NA	
10. Moen BE, Kyvik KR, Engelsen BA, Riise T. Cerebrospinal Fluid Proteins and Free Amino Acids in Patients with Solvent Induced Chronic Toxic Encephalopathy and Healthy Controls. <i>Br J Ind Med</i> ;1990;47(4).	Norway	16 /16	EE, DT	NE, CSF protein	M	NA	
11. Monstad P, Mellgren SI, Sulg IA. The Clinical Significance of Sleep Apnoea in Workers Exposed to Organic Solvents: Implications for the Diagnosis of Organic Solvent Encephalopathy AU - Monstad P. <i>J Neurol</i> ;1994;239(4).	Norway	51 + 26 / 18 + 28	EE, DT	NE (sleep apnea)	M	NA	
12. Morrow LA, Steinhauer SR, Hodgson MJ. Delay in P300 latency in patients with organic solvent exposure. <i>Arch Neurol</i> ;1992,49(3):315-20.	USA	46 /40	EE	NE (Audiometry)	M	EH > 1w	<i>H2000</i>
13. Seppalainen AM, Antti-Poika M. Time course of electrophysiological findings for patients with solvent poisoning. A descriptive study. <i>Scandinavian Journal of Work, Environment &amp; Health</i> 1983;9(1):15-24.	<i>Finland</i>	<i>87 /-</i>	<i>EE</i>	<i>NE (neurographic, evoked potentials, vision)</i>	<i>M</i>	<i>EP, EH &gt;6m</i>	

\* Only identified in reference list of systematic review: Information based on abstract and systematic review

## APPENDIX 3: PATIENTS WITH CONFIRMED DIAGNOSIS

**Table A3.1 Studies reporting results of neuro-psychological tests alone or combined with other test results**

Referencelist	Country of study	Diagnosis No patients/control	Study question	Reported outcome	Solvent	Exposure when testing	<i>In review</i>
1. Akila R, Muller K, Kaukiainen A, Sainio M. Memory performance profile in occupational chronic solvent encephalopathy suggests working memory dysfunction. <i>Journal of Clinical &amp; Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society</i> 2006;28(8):1307-26.	Finland	CTE 11/11	EE	NP (CNTAB)	M	EH >6m	
2. Antti-Poika M. Overall Prognosis Of Patients With Diagnosed Chronic Organic Solvent Intoxication. <i>Int Arch Occup Environ Health</i> 1982;51(2).	Finland	CTE 106/-	PR	NP, NE (EEG, NMG)	M	EP, EH >6m	
3. Bruhn P, Arlien-Soborg P, Gyldensted C, Christensen EL. Prognosis in chronic toxic encephalopathy. A two-year follow-up study in 26 house painters with occupational encephalopathy. <i>Acta Neurol Scand</i> 1981;(4):259-72.	Denmark	CTE 26/-	EE, PR	NP, NE, O	P	EH >6m	<i>R2003</i>
4. Eskelinen L, Luisto M, Tenkanen L, Mattei O. Neuropsychological methods in the differentiation of organic solvent intoxication from certain neurological conditions. <i>J Clin Exp Neuropsychol</i> 1986;8(3):239-56.*	Finland	CTE 21/16 + 16 +16 + 15	EE	NP	NA	NA	<i>H2000</i>

5. Greve KW, Bianchini KJ, Black FW, Heinly MT, Love JM, Swift DA, et al. Classification accuracy of the Test of Memory Malinger in persons reporting exposure to environmental and industrial toxins: Results of a known-groups analysis. Archives of Clinical Neuropsychology 2006;21(5):439-48.	USA	CTE 33 /17 + 14+ 22	DT	NP (TOMM)	M	NA	
6. Juntunen J, Hupli V, Hernberg S, Luisto M. Neurological picture of organic solvent poisoning in industry. A retrospective clinical study of 37 patients. International Archives of Occupational & Environmental Health 1980;46(3):219-31.	Finland	CTE 37/-	EE	NP, NE (EEG, PEG))	M	NA	
7. Karlson B, Osterberg K, Orbaek P. Euroquest: the validity of a new symptom questionnaire. Neurotoxicology 2000; 9.(5) 783-9).	Sweden	CTE type 2A 29 + CTE type 2B 28/	DT	NP, Q (Euro-quest),	M	NA	
8. Lindgren M, Osterberg K, Orbaek P, Rosen I. Solvent-induced toxic encephalopathy: electrophysiological data in relation to neuropsychological findings. J Clin Exp Neuropsychol 1997;19(5):772-83.	Sweden	CTE 2A 12+ CTE 2B 12/12	EE	NP, NE (EEG, ERG)	NA	EP?	H2000
9. Lindstrom K. Changes in psychological performances of solvent-poisoned and solvent-exposed workers. Am J Ind Med 1980;1(1):69-84.	Finland	CTE 56 + 98 exposed/43	EE, DT	NP (WAIS, DSY)	M, ST	NA	S2002
10. Morrow LA, Ryan CM, Hodgson MJ, Robin N. Risk factors associated with persistence of neuropsychological deficits in persons with organic solvent exposure. J Nerv Ment Dis 1991;179(9):540-5.	USA	Milde CTE 27/-	EE, PR	NP (MMPI)	NA	EV	
11. Niklasson M, Moller C, Odkvist LM, Ekberg K, Flodin U, Dige N, et al. Are deficits in the equilibrium system relevant to the clinical investigation of solvent-induced neurotoxicity? Scandinavian Journal of Work, Environment & Health 1997;23(3):206-13.	Sweden	CTE 60/27	EE, DT	NP (TUFF battery), NE (Audiometry)	M	EH >1w	

12. Nilson L, Barregard L, Backman L. Neuropsychological deficits in patients diagnosed with chronic toxic encephalopathy: which tests are most discriminative? <i>Appl Neuropsychol</i> ;1996;3(3-4):140-6.	Sweden	CTE 20 + 27 non CTE/19	EE, DT	NP TUFF battery	M	EH >48h	
13. Orbaek P, Lindgren M, Olivecrona H, Haeger-Aronsen B. Computed tomography and psychometric test performances in patients with solvent induced chronic toxic encephalopathy and healthy controls. <i>Br J Ind Med</i> 1987;44(3):175-9.		CTE 32/?	EE, DT, PR	NP, NE (CT scan)	NA	NA	H2000
14. Orbaek P, Lindgren M. Prospective Clinical and Psychometric Investigation of Patients with Chronic Toxic Encephalopathy Induced by Solvents. <i>Scand J Work Environ Health</i> 1988;14(1).	Sweden	CTE 32/published norms	PR	NP (SRB 1 a.m. std), Q	M	EP, EH >6m	
15. Abjornsson G, Palsson B, Bergendorf U, Karlson B, Osterberg K, Seger L, et al. Long-term follow-up of psychological distress, social functioning, and coping style in treated and untreated patients with solvent-induced chronic toxic encephalopathy. <i>Journal of Occupational &amp; Environmental Medicine</i> 1998;40(9):801-7.	Sweden	CTE 39/39	EE, ET, PR	NP (SRB 1, WAISR a.m.)	M	EH >6m	H2000, S2002,



**Table A3.2 Studies only reporting results of tests different from neuro-psychological**

Referencelist	Country of study	Population size patients/control	Study question	Reported outcome	Solvent	Exposure when testing	<i>In re-view</i>
1. Albers JW, Wald JJ, Trask CL, Garabrant DH, Berent S. Evaluation of blink reflex results obtained from workers previously diagnosed with solvent-induced toxic encephalopathy. <i>Journal of Occupational &amp; Environmental Medicine</i> 2001;43(8):713-22.	USA	CTE 2A or 2B 51/-	DT, PR	NE (Nerveconduction, blink reflex)	O	EH >6m?	
2. Baker EL, Christiani DC, Wegman DH, Siroky M, Niles CA, Feldman RG. Follow-up studies of workers with bladder neuropathy caused by exposure to dimethylaminopropionitrile. <i>Scandinavian Journal of Work, Environment &amp; Health</i> ;1981;7(4):54-9.	USA	Bladder NP 13/-	EE	NE	O	ND	
3. Barregard L, Wikkelso C, Rosengren LE, Aurell A, Thiringer G, Nilson L, et al. Cerebrospinal Fluid Proteins in Men with Chronic Encephalopathy after Exposure to Organic Solvents. <i>Scand J Work Environ Health</i> 1990;16(6).	Sweden	CTE 23/23	EE, DT	NE, CSF protein	M	ND	
4. Donoghue AM, Dryson EW, Wynn-Williams G. Contrast sensitivity in organic-solvent-induced chronic toxic encephalopathy. <i>Journal of Occupational &amp; Environmental Medicine</i> 1995;37(12):1357-63.	New Zealand	CTE 16/38	EE, DT	NE (Vision)	M	EP, EH >1w	<i>H2000</i>

5.	Edling C, Hellman B, Arvidson B, Andersson J, Hartvig P, Lilja A, et al. Do organic solvents induce changes in the dopaminergic system? Positron emission tomography studies of occupationally exposed subjects. <i>Int Arch Occup Environ Health</i> 1997;70(3):180-6.	Sweden	CTE 17 CTE/11	EE	NE (PET, dopamine secretion)	ND	EP?	
6.	Fincher CE, Chang TS, Harrell EH, Kettelhut MC, Rea WJ, Johnson A, et al. Comparison of single photon emission computed tomography findings in cases of healthy adults and solvent-exposed adults.[see comment][erratum appears in <i>Am J Ind Med</i> 1997 Dec;32(6):693-4].	USA	CTE 25/25 + 50	EE, DT	NE (SPECT)	M	EP	<i>R2003, H2000</i>
7.	Hagstadius S, Orbaek P, Risberg J, Lindgren M. Regional cerebral blood flow at the time of diagnosis of chronic toxic encephalopathy induced by organic-solvent exposure and after the cessation of exposure. <i>Scandinavian Journal of Work, Environment &amp; Health</i> 1989;15(2):130-5.	Sweden	CTE 12 + 50 symptomatic/ 72	EE, PR	NE (Cerebral blood flow)	M	EP, EH >6m	<i>H2000</i>
8.	Kezic S, Calkoen F, Wenker MA, Jacobs JJ, Verberk MM. Genetic polymorphism of metabolic enzymes modifies the risk of chronic solvent-induced encephalopathy. <i>Toxicology &amp; Industrial Health</i> 2006;22(7):281-9.	Netherlands	CTE 97/214	Genotype and risk	O (Genotyping, CYP1A1, CYP2E1, EPHX1, GSTM1, GSTT1 and GSTP1)	M	ND	
9.	Ledin T, Odkvist LM, Moller C. Posturography Findings in Workers Exposed to Industrial Solvents. <i>Acta Otolaryngol (Stockh)</i> 1920;107(5).	Sweden	CTE 9 + 27 exposed/52	EE, DT	NE (Posturography)	M, ST	ND	

10. Moller C, Odkvist LM, Thell J, Larsby B, Hyden D, Bergholtz LM, et al. Otoneurological Findings in Psycho-Organic Syndrome Caused by Industrial Solvent Exposure. Acta Otolaryngol (Stockh) 1920;107.	Sweden	CTE 9 9	EE	NE (Audiometry)	P	ND	
11. Niklasson M, Arlinger S, Ledin T, Moller C, Odkvist L, Flodin U, et al. Audiological disturbances caused by long-term exposure to industrial solvents. Relation to the diagnosis of toxic encephalopathy. Scand Audiol 1998;27(3):131-6.	Sweden	CTE 60/18	EE, DT	NE (Audiometry)	M	EH >1w	H2000
12. Orbaek P, Rosen I, Svensson K. Electroneurographic Findings in Patients with Solvent Induced Central Nervous System Dysfunction. Br J Ind Med 1988;45(6).	Sweden	CTE 32/50	EE, PR	NE (neurographic)	M	EH >6m	H2000
13. Orbaek P, Rosen I, Svensson K. Power spectrum analysis of EEG at diagnosis and follow up of patients with solvent induced chronic toxic encephalopathy. Br J Ind Med 1988;45(7):476-82.	Sweden	CTE 32/50	EE, PR	NE (EEG)	M	EH >6m	H2000
14. Poulsen P, Jensen JH. Brain-stem response audiometry and electronystagmographic findings in chronic toxic encephalopathy (chronic painter's syndrome). J Laryngol Otol 1986;100(2):155-6.*	Denmark	CTE 11/-	DT	NE (neurographic, BRA)	ND	ND	H2000
15. Skjodt T, Torfing KF, Teisen H. Computed tomography in patients with dementia probably due to toxic encephalopathy. Acta Radiol 1988;29(4):495-6.*	Denmark	181 exposed diagnosed with dementia/-	EE	NE (CT scan)	M	ND	R2003

16. Soderkvist P, Ahmadi A, Akerback A, Axelson O, Flodin U. Glutathione S-Transferase M1 Null Genotype as a Risk Modifier for Solvent-Induced Chronic Toxic Encephalopathy. Scand J Work Environ Health 1996;22(5).	Sweden	CTE 40 + 60 putative CTE/-	DT	O (Genotyping, GSTM1)	ND	ND	<i>H2000</i>
17. Thuomas KA, Moller C, Odkvist LM, Flodin U, Digen N. MR imaging in solvent-induced chronic toxic encephalopathy. Acta Radiol 1996;37(2):177-9.*	Sweden	CTE 32/40	EE, DT	NE (MRI)	ND	ND	<i>R2003, H2000</i>
18. Valentino M. Residual electroneurographic modifications in subjects with n-hexane induced polyneuropathy: a follow-up study. Med Lav 1996;87(4):289-96.	Italy	TPN 90/38	EE, PR	NE (electroneurographic changes)	HE	EH >6m	

\* Only identified in systematic review: Information based on abstract and systematic review.