

Chronická toxická encefalopatie způsobená organickými rozpouštědly

doc. MUDr. Pavel Urban, CSc.¹, prof. MUDr. Daniela Pelclová, CSc.²

¹Státní zdravotní ústav v Praze

²Klinika nemocí z povolání 1. LF UK a VFN v Praze

Riziko poškození centrálního nervového systému v důsledku dlouhodobé expozice nízkým koncentracím organických rozpouštědel formou chronické toxické encefalopatie je trvale předmětem zájmu průmyslové neurologie. Klinický obraz zahrnuje nespecifické subjektivní potíže a jemné nelokalizované odchylky v objektivním neurologickém nálezu. Pro hodnocení stupně závažnosti postižení existují dva mezinárodní klasifikační systémy. Zájem o tuto problematiku vrcholil v 70. letech minulého století zejména ve skandinávských zemích. K dalšímu k oživení zájmu došlo v posledních letech v souvislosti se zprávami o nálezech na zobrazovacích metodách, které dokumentují strukturální změny mozku u těchto pacientů – zejména tzv. multifokální toxická leukoencefalopatie na MRI. V současné době probíhají pokusy o mezinárodní standardizaci diagnostiky tohoto onemocnění, založené především na výsledcích neuropsychologického vyšetření, což je důležité pro proces posouzení profesionality onemocnění. Počty těchto případů hlášených jako nemoc z povolání jsou však v České republice relativně malé.

Klíčová slova: organická rozpouštědla, toxická encefalopatie, solvent syndrom, nemoci z povolání.

Chronic toxic encephalopathy caused by organic solvents

The risk of the central nervous system damage in terms of a chronic toxic encephalopathy caused by long-term low-level exposure to organic solvents is constantly in the focus of interest of the occupational neurology. Clinical manifestation of such a disease involves subjective neurasthenic complaints and subtle non-focal signs in the physical neurological examination. To assess the severity of impairment, two international classification systems are available. The boom of interest in the issue culminated in the 1970s, especially in the Scandinavian countries. Currently, it experiences a revival in connection with reports on findings in the neuroimaging methods, documenting some structural brain changes in the patients, such as the multifocal toxic leukoencephalopathy on MRI. Attempts at the international standardization of diagnosis based mainly on the results of a neuropsychological examination are in progress, to be used especially in the framework of recognition as an occupational disease. However, the number of such cases reported in the Czech Republic is quite low.

Key words: organic solvents, toxic encephalopathy, solvent syndrome, occupational diseases.

Neurol. pro praxi 2010; 11(4): 220–223

Seznam zkratk

CNS – centrální nervový systém

SRCE – solvent related chronic encephalopathy

CSE – chronic solvent encephalopathy

CTE – chronic toxic encephalopathy

DSM – diagnostic and statistical manual

PET – pozitronová emisní tomografie

SPECT – jednofotonová emisní počítačová tomografie

CT – počítačová tomografie

EEG – elektroencefalografie

VEP – vizuální evokované potenciály

CYP – cytochromy P450

GST – glutathion-S-transferáza

EPHX1 – epoxihydroláza

Neurotoxita organických rozpouštědel

Názvem „organická rozpouštědla“ se označuje početná skupina látek, které jsou z hlediska chemického složení sice značně heterogenní, ale sdílejí několik společných vlastností – zejména jsou silně lipofilní a jsou silně těkavé za pokojové teploty. V těle jsou distribuovány úměrně krevnímu průtoku jednotlivých orgánů. Ten je u mozku vydatný, a proto expozice mozku organickým rozpouštědly je značná. Díky své lipofilitě pronikají snadno hematoencefalickou bariérou a mají tendenci se hromadit v orgánech bohatých na lipidy. Vzhledem k vysokému obsahu lipidů v nervové tkáni se v mozku může vytvořit značná koncentrace organických rozpouštědel. Tyto faktory předurčují neurotoxické účinky organických rozpouštědel.

Při akutní expozici vysokým koncentracím je neurotoxický účinek prakticky všech organických rozpouštědel obdobný a spočívá v nespecifickém povšechném tlumivém vlivu na CNS, jehož projevy sahají od pocitů závratí a ospalosti až po narkózu. Zatímco působení vysokých koncentrací organických rozpouštědel na nervový systém je jasné, složitější je otázka následků dlouhodobé expozice nízkým koncentracím

organických rozpouštědel, případně i v mezích hygienických limitů. Pokud jde o důsledky dlouhodobé expozice nízkým koncentracím organických rozpouštědel na periferní nervový systém, bylo neurotoxické působení dosud s jistotou prokázáno pouze u několika málo látek: metanol působí postižení zrakového nervu, trichlóretylén postižení trigeminu, sirouhlík, n-hexan, metyl-n-butyl-ke-ton a bromopropan působí toxickou polyneuropatií typu distální axonopatie. Pokud jde o důsledky dlouhodobé expozice nízkým koncentracím organických rozpouštědel na centrální nervový systém, je situace mnohem problematičtější a dosud nebyla zcela rozhodnuta otázka, zda vůbec může tento typ expozice vést k poškození CNS.

Zřejmě první zprávy o neurotoxické organických rozpouštědel publikoval Delpech (1856). Šlo o sirouhlík. Zprávy se začaly množit ve 20. letech minulého století poté, co byla do praxe zavedena rozpouštědla na bázi chlorovaných uhlo-

žených rozpouštědel. Zřejmě první zprávy o neurotoxické organických rozpouštědel publikoval Delpech (1856). Šlo o sirouhlík. Zprávy se začaly množit ve 20. letech minulého století poté, co byla do praxe zavedena rozpouštědla na bázi chlorovaných uhlo-

žených rozpouštědel. Zřejmě první zprávy o neurotoxické organických rozpouštědel publikoval Delpech (1856). Šlo o sirouhlík. Zprávy se začaly množit ve 20. letech minulého století poté, co byla do praxe zavedena rozpouštědla na bázi chlorovaných uhlo-

vodíků. Grandjean et al. (1955) zveřejnili nálezy u souboru osob exponovaných trichlóretylénu. Stále však šlo o sporadické případy.

Boom této problematiky vypukl v 70. letech minulého století, kdy řada skandinávských autorů, zejména z Dánska a Švédska, publikovala práce, v nichž popisovala negativní důsledky dlouhodobé expozice nízkým koncentracím organických rozpouštědel na centrální nervový systém. V epidemiologických studiích průřezového charakteru byl u exponovaných dělníků pozorován exces neuropsychiatrických příznaků a horší výkonnost v psychologických testech ve srovnání s dělníky neexponovanými. U exponovaných osob byly popisovány obtíže jako poruchy paměti, únavnost, změny osobnosti, deprese, iritabilita, emoční labilita, zhoršení výkonu v neuropsychologických testech, potíže při sociálním fungování a s udržením zaměstnání. Řada longitudinálních studií nacházela u dělníků exponovaných organickým rozpouštědlům zvýšené riziko hospitalizace a časné invalidizace pro různá neuropsychiatrická onemocnění (např. Hänninen et al., 1976; Axelson et al., 1979; Lindström et al.; Arlien-Soborg et al., 1979; Juntunen et al., 1985). Pro toto poškození se užívala různá označení, např. solvent syndrom, solvent related chronic encephalopathy (SRCE), chronic solvent encephalopathy (CSE), chronic toxic encephalopathy (CTE) aj.

Chronická toxická encefalopatie způsobená organickými rozpouštědly

Klinická manifestace chronické toxické encefalopatie způsobené organickými rozpouštědly ve většině případů zahrnuje nespecifické obtíže charakterizované únavností, podrážděností, pocitem sklíčenosti, ztrátou zájmu o běžné aktivity apod. (organický afektivní syndrom). V těžších případech se popisují poruchy psychomotorických a kognitivních funkcí, zejména porucha krátkodobé paměti, porucha koncentrace pozornosti aj. Do tohoto stadia však změny dospějí spíše u expozice v rámci narkomaničkého abúzu organických rozpouštědel (např. u číchačů toluenu), než jako důsledek expozice z pracovního prostředí. Jestliže je onemocnění zachyceno v časně fázi, dochází po skončení expozice k úplné úpravě. V pokročilejších stadiích (zejména u dlouhodobého abúzu) mohou některé potíže přetrvávat i po skončení expozice, ale neprogredují.

V roce 1985 byly nezávisle na sobě navrženy dva systémy klasifikace závažnosti klinického obrazu u chronické toxické encefalopatie způsobe-

Tabulka 1. WHO klasifikace chronické encefalopatie způsobené organickými rozpouštědly (WHO, 1985)

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

Tabulka 2. Klasifikace chronické encefalopatie způsobené organickými rozpouštědly podle International Solvents Workshop (Cranmer, 1986)

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

né dlouhodobou expozicí organickým rozpouštědlům. Jedna klasifikace byla vytvořena na konferenci WHO v Kodani (WHO, 1985) – tabulka 1, druhá na speciálním workshopu v Raleigh, NC (Cranmer a Goldber, 1986) – tabulka 2.

Zprávy skandinávských autorů o výskytu velkého počtu případů toxické encefalopatie způsobené organickými rozpouštědly vzbudily velkou pozornost i v jiných zemích a byly podnětem k rozsáhlému výzkumu. Jeho výsledky však nebyly se závěry původních prací příliš ve shodě. Zatímco počty případů hlášených ze skandinávských zemí byly vysoké, v jiných zemích se vyskytovaly podstatně méně (tabulka 3). Proto se začalo poněkud zdrženlivě mluvit o „Danish painters’ disease“ nebo „Scandinavian solvent syndrome“.

Přibývaly i publikace, které možnost poškození CNS u chronické expozice nízkým koncentracím organických rozpouštědel popíraly a upozorňovaly na metodologické nedostatky skandinávských studií. Vytýkaly jim zejména nedostatečnou charakterizaci míry expozice, selekční bias při sestavení exponovaných a kontrolních souborů a nedostatečné ošetření možného vlivu rušivých faktorů, jako je věk či konzumace al-

Tabulka 3. Celkový počet hlášených případů toxické encefalopatie způsobené organickými rozpouštědly v různých zemích do roku 1999

Země	Počet případů
Dánsko	cca 5 500
Norsko	cca 1 900
Itálie	cca 550
Finsko	cca 490
Švédsko	cca 440
Německo	cca 140
Holandsko	cca 60
Belgie	cca 60
Švýcarsko	7
ČR	6

koholu. Negativní reakci budilo také poněkud lehkovážné používání některých diagnostických nálepek. Např. dánští autoři často používali termín „presenilní demence“ i pro stavy s relativně malým postižením, což bylo v rozporu s definicí demence podle mezinárodní klasifikace DSM III, podle které se za demenci považuje až závažné globální postižení kognitivních funkcí, které je ireverzibilní a progredující. Význam výsledků skandinávských studií je oslabován také tím, že pozorované změ-

ny jsou nespecifické, síla asociace mezi expozicí a efektem je slabá, nedařilo se prokázat závislost dávka-odpověď a nedařilo se najít korespondenci mezi změnami u člověka a v experimentu na zvířatech. Z těchto důvodů zájem o solvent syndrom i počty hlášených případů postupně klesaly. Je to patrné z tabulky 4.

V současné době však koncept chronické toxické encefalopatie způsobené expozicí organickým rozpouštědly zažívá opět zvýšený zájem, zejména poté, co se v některých studiích u těchto pacientů našly strukturální změny CNS zachycené pomocí moderních vyšetřovacích, především zobrazovacích metod (Baker, 2008). Konkrétně na MRI byly v T2 vážených obrazech popisovány hyperdenzity v bílé hmotě zejména periventrikulárně – tzv. multifokální toxická leukoencefalopatie (Matsuoka, 2007). Pomocí PET, event. SPECT, byly u osob exponovaných organickým rozpouštědly zjištěny změny v dopaminergním systému, konkrétně zvýšená syntéza dopaminu ve stratu (Edling et al., 1997), která je zřejmě kompenzační vůči snížené hustotě D2 striátových receptorů (Visser et al., 2008). Tyto změny patrně korelují s poruchami pozornosti a se snížením psychomotorického tempa u těchto pacientů. Na CT se většinou nachází jen lehká korová a periventrikulární atrofie. Na výskyt epizod generalizované theta aktivity na pozadí difúzních EEG změn u osob exponovaných organickým rozpouštědly upozornila již v roce 1968 Stýblová. Při vyšetření VEP u těchto osob popsala řada autorů prodloužení latence a snížení amplitudy (Urban a Lukáš, 1990; Verbek et al., 2004). Dále u nich byla zjištěna získaná porucha barvocitu s obtížným rozlišením mezi žlutou a modrou barvou, zachytitelná citlivými testy na barvocit, jako je např. Lanthonyho D15d test (Lomax et al., 2004; Päällysaho et al., 2007). Vyšetření vlny P300 zachytilo u souboru exponovaných osob významně nižší amplitudu a tendenci k prodloužení latence ve srovnání se souborem osob neexponovaných. Pro klinickou diagnostiku na individuální úrovni se však tato metoda nezdá být dostatečně citlivá (Keski-Säntti, 2007).

Tabulka 4. Incidence toxické encefalopatie způsobené organickými rozpouštědly na milion zaměstnanců v různých zemích v roce 1994 a 1997

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

Tabulka 5. Návrh mezinárodní standardizace diagnostiky toxické encefalopatie způsobené organickými rozpouštědly („Kolínská kritéria“)

1. Objektivní průkaz relevantní expozice – navrhuje se > 5 EY (Exposure-Years) ²
2. Volný interval mezi skončením expozice a začátkem obtíží se nepřipouští
3. Abnormální výsledek neuropsychologického vyšetření zejména v doménách: a) exekutivní funkce (pozornost, plánování) b) paměť a učení c) motorická koordinace d) vizuálně-konstruktivní schopnosti
4. „Rozumné“ vyloučení jiných neurologických a psychiatrických příčin

²Hodnota EY zohledňuje délku i intenzitu expozice. Vypočítá se jako součin délky expozice v letech a podílu koncentrace organického rozpouštědla v ovzduší pracoviště/PEL.

Vysvětlení skutečnosti, že v souborech osob, které byly exponovány stejným způsobem, omezením jen někteří jedinci, je zřejmě třeba hledat v individuální vnímavosti. Ta souvisí mj. s genotypem pro enzymy, které se účastní na metabolismu xenobiotik. Konverze rozpouštědel na reaktivní metabolity (fáze-1 metabolismu xenobiotik) spočívá zejména v jejich oxidaci cytochromem P450 (CYP). Vzniklé metabolity mohou být toxické pro nervový systém. Jejich další biotransformace (fáze-2 metabolismu xenobiotik) se děje různými cestami, např. konjugací s glutathionem, což katalyzuje glutathion-S-transferáza (GST), nebo hydrolýzou mikrosomální epoxidhydrolázou (EPHX1). Geny kódující syntézu těchto enzymů vykazují značný polymorfismus (Pelclová et al., 1996a). Např. mutanta c1/c2 zvyšuje aktivitu enzymu CYP2E1, který vede ke tvorbě reaktivních metabolitů. Proto přítomnost této mutanty zvyšuje riziko rozvoje toxické encefalopatie. Např. bylo zjištěno, že nosičství mutanty CYP2E1*5B zvyšuje riziko toxické encefalopatie způsobené organickými rozpouštědly až 6× (Kezic et al., 2006). Naproti tomu mutanta C/AB enzymu GST-P1, alelická varianta GSTP1*C a varianta EPHX1 Arg¹³⁹, které se podílejí na detoxifikaci reaktivních metabolitů, mají ve vztahu k rozvoji chronické toxické encefalopatie protektivní účinek (Verbek et al., 2005).

Pokus o mezinárodní standardizaci diagnostiky chronické toxické encefalopatie způsobené organickými rozpouštědly

Oživení zájmu o chronickou toxickou encefalopatii je spojeno se snahou o mezinárodní standardizaci dosud značně roztržité praxe přiznávání tohoto poškození jako nemoci z povolání (Triebig a Hallermann, 2001). Skupina expertů vytvořená k tomuto účelu, která se poprvé sešla v roce 2007 v Kolíně na Rýnem, připravila návrh, který se pracovně označuje jako „Kolínská kritéria“. Těžiště diagnózy spočívá ve výsledcích neuropsychologického vyšetření (tabulka 5).

Situace v České republice

Pracující populace v České republice čítá cca 4,5 milionu osob. Z nich přibližně 430 tisíc osob vykonává práce hodnocené jako rizikové. Zhruba 80 tisíc osob je exponováno různým chemickým látkám a z nich cca 5 500 osob pracuje v riziku expozice organickým rozpouštědly.¹ Nejčastěji zastoupenými rozpouštědly jsou toluen, styren a xylen. V cca 73 % odpovídá závažnost expozice kategorii práce 3, ve 4 % odpovídá nejrizikovější kategorii 4.

Posouzení profesionality případného poškození zdraví při práci v riziku organických rozpouštědel ve smyslu chronické toxické encefalopatie není u nás formálně standardizováno, nicméně v zásadě se postupuje obdobným způsobem, jako postupujeme na Klinice nemocí z povolání 1. LF UK a VFN v Praze (Pelclová et al., 1996b).

1. Předpokladem je objektivní ověření, že pacient skutečně pracoval za podmínek expozice organickým rozpouštědly, které mohou způsobit poškození zdraví. Toto je záležitost tzv. hygienického posudku.
2. Pacient udává výše popsané subjektivní obtíže.
3. Objektivní neurologický náález je negativní nebo vykazuje jemné disperzní odchylky. Zjištěné změny nesmí mít ložiskový charakter.
4. Byl zjištěn abnormální výsledek alespoň jednoho z následujících pomocných vyšetření slučitelný s možností organického poškození CNS:
 - a) abnormální výsledek neuropsychologického vyšetření ve smyslu výše uvedených „Kolínských kritérií“
 - b) lehce generalizovaně abnormální EEG
 - c) abnormalita VEP (prodloužení latence)
 - d) abnormální Lanthonyho test – získaná dyschromatopsie typu III dle Verriesta
 - e) abnormální náález na MRI kompatibilní s obrazem multifokální toxické leukoencefalopatie

¹ Údaje jsou čerpány z Registru kategorizace prací.

5. V rámci důkladné diferenciální diagnózy byly vyloučeny jiné příčiny onemocnění.

Počty případů chronické toxické encefalopatie způsobené organickými rozpouštědly přízná-
né jako nemoc z povolání jsou u nás relativně
malé. Jejich rozbor je předmětem jiného sdělení
v tomto čísle *Neurologie pro praxi* (Fenclová
a Rakovcová).

Literatura

1. Arlien-Soborg P, Bruhn P, Gyldested C, Melgaard B. Chronic painters' syndrome. Chronic toxic encephalopathy in house painters. *Acta Neurol Scand* 1979; 60 (3): 149–156.
2. Baker EL. Chronic toxic encephalopathy caused by occupational solvent exposure. *Ann Neurol* 2008; 63 (5): 545–547.
3. Axelsson O, Hane M, Hogstedt C. A case-referent study on neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents. *Scand J Work Environ Health* 1976; 2(1): 14–20.
4. Cranmer JM, Goldber L. Human aspects of solvent neurobehavioral effects. Report of the workshop session on clinical and epidemiological topics. In: Proceedings of the workshop on neurobehavioral effect of solvents. *Neurotoxicol* 1987; 7: 45–56.
5. Delpech ALD. Une note sur les accident qui developpe chez les ouvriers en caout-chouc, l'inhalation de sulfure de carbone. *Gazette Hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie* 1856; 3: 40–42. Cit. Dle O'Flynn RRO, Waldron HA. Delpech and the origins of occupational psychiatry. *Br J Ind Med* 1990; 47: 189–198.
6. Edling C, Hellman B, Arvidson B, Andersson J, Hartvig P, Lilja A, Valind S, Langström B. Do organic solvents induce changes in the dopaminergic system? Positron emission tomography studies of occupationally exposed subjects. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 70(3): 180–186.
7. Grandjean E, Munchinger R, Turrian V, Hass PA, Knoepfel HK, Rosenmund H. Investigations into the effects of exposure to trichlorethylene in mechanical engineering. *Br J Ind Med* 1955; 12(2): 31–142.
8. Hänninen H, Eskeline L, Husman K, Nurminen M. Behavioral effects of long-term exposure to a mixture of organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 1976; 2(4): 240–255.
9. Juntunen J, Matikainen E, Anti-Poika M, Suoranta H, Valle M. Nervous system effects of long-term occupational exposure to toluene. *Acta Neurol Scand* 1985; 72(5): 512–517.
10. Keski-Säntti P, Holm A, Akila R, Tuisku K, Kovala T, Sainio M. P300 of auditory event related potentials in occupational chronic solvent encephalopathy. *Neurotoxicol* 2007; 28(6): 1230–1236.
11. Kezic S, Kalkoen F, Wenker MA, Jacobs JJ, Verberk MM. Genetic polymorphism of metabolic enzymes modifies the risk of chronic solvent-induced encephalopathy. *Toxicol Ind Health* 2006; 22(7): 281–289.
12. Lindström K, Riihimäki H, Hänninen K. Occupational solvent exposure and neuropsychiatric disorders. *Scand J Work Environ Health* 1984; 10: 321–323.
13. Lomax RB, Ridgway P, Meldrum M. Does occupational exposure to organic solvents affect colour discrimination? *Toxicol Rev* 2004; 23(2): 91–121.
14. Matsuoka M. Neurotoxicity of organic solvents – recent findings. *Brain Nerve* 2007; 59(6): 591–596.
15. Päällysaho J, Näsänen R, Mäntytjärvi M, Kaukiainen A, Sainio M. Colour vision defects in occupational chronic solvent encephalopathy. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26: 375–383.
16. Pelclová D, Mráz J, Patzelová V, Pícková J, Pospíšil J, Voříšková L, Hornychová M, Vejlupeková J. Oxidative phenotype polymorphism (P450 2D6) and metabolism of toluene. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34(1): 38–42.
17. Pelclová D, Urban P, Preiss J, Lukáš E, Pícková J, Žukov I, Weinstein C, Haas T. Chronic occupational intoxication with toluene in rotogravure printers. *Centr Eur J Occup Environ Med* 1996; 2(1): 3–11.
18. Stýblová V. Diagnóza a prevence v průmyslové neurologii. Thomayerova sbírka 450, SZN 1968.
19. Triebig G, Hallermann J. Survey of solvent related chronic encephalopathy as an occupational disease in European countries. *Occup Environ Med* 2001; 58: 575–581.
20. Urban P, Lukáš E. Visual evoked potentials in rotogravure printers exposed to toluene. *Br J Ind Med* 1990; 47: 819–823.
21. Verberk MM, Brons JT, Sallé HJ. Visual evoked potentials in workers with chronic solvent encephalopathy. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 328–334.
22. Visser I, Lavini C, Booij J, Reneman L, Majoie C, de Boer AG, Wekking EM, de Joode EA, van der Laan G, van Dijk FJ, Schene AH, Den Heeten GJ. Cerebral impairment in chronic solvent-induced encephalopathy. *Ann Neurol* 2008; 63: 572–580.
23. WHO: Chronic effects of organic solvents on the central nervous system and diagnostic criteria. WHO, Document 5, Copenhagen, 1985.

doc. MUDr. Pavel Urban, CSc.

Státní zdravotní ústav
Šrobárova 48, 100 42 Praha 10
pavel.urban@szu.cz
