

Heidi Furu, Ari Kaukiainen ja Markku Sainio

Työperäinen liuotinaivosairaus – vaikeasti tunnistettava kognitiivinen oirekuva

Työperäinen liuotinaivosairaus on toksinen enkefalopatia, joka kehittyy pitkäaikaisen, yleensä vuosikymmeniä töissä jatkuneen liuotinaltistumisen seurauksena. Se on Suomessa korvattava ammattitauti. Liuotinaivosairauden pääoireita ovat keskittymisen, työmuistin ja uuden oppimisen vaikeudet. Diagnoosiin perustuu merkittävään liuotinaltistumiseen, kognitiiviseen oirekuvaan, muiden syiden poissulkuun sekä neuropsykologisiin löydöksiin. Häiriö todetaan monesti vasta siinä vaiheessa, kun työkyky on jo mennyt ja sairastuneet päätyvät usein tapaturmaeläkkeelle. Riskissä ovat muun muassa maalarit, painajat, veneenrakentajat, puun pintakäsittelijät sekä monet asentajat. Heidän työtehtävissään altistutaan huoneenlämmössä höyrystyville liuotinaineille, joista tavallisimpia ovat aromaattiset hiilivedyt. Terveystarkastukset työterveyshuollossa ovat pakollisia liuotinaineille merkittävästi altistuneille työntekijöille. Siitä huolimatta liuotinaivosairaus on alidiagnosoitu, ja tunnistus viivästyy meillä Suomessa, kuten muuallakin maailmassa.

Maailmassa käytetään kymmeniä miljoonia tonneja orgaanisia liuotinaineita vuosittain, ja määrä on ollut jo pitkään kasvussa. Altistuvia työntekijöitä on miljoonia (1). Vaikka Suomessa käyttö on vähentynyt, käytetään liuottimia silti vuositasolla satoja tuhansia tonneja, ja työssään merkittävästi altistuvia arvioidaan olevan edelleen 10 000–20 000 (2).

Orgaaniset liuottimet, kuten aromaattiset hiilivedyt, ovat nestemäisiä aineita, joita käytetään liuottamaan tai ohentamaan veteen liukenemattomia aineita, kuten öljyjä, rasvoja, hartseja, vahoja, kumia tai muoveja. Niitä käytetään esimerkiksi maalien, liimojen, lakkojen ja painovärien valmistusaineina ja ohenteina, muoviteollisuuden raaka-aineina sekä pesu- ja rasvanpoistoliuottimina. Liuottimia ovat myös liuotin- ja moottoribensiinit, moottoriöljyt, tinneri, tärpätti, ksyleeni, styreeni, tolueni ja asetoni. Työelämässä liuottimia käytetään usein erilaisina seoksina (2,3).

Työtehtäviä, joissa liuottimille altistumista tapahtuu merkittävästi, ovat Suomessa muun muassa teollisuus- ja rakennusmaalaus, ve-

neenrakennus ja -korjaus, painotyöt, lattiatyöt, puun pintakäsittely sekä erilaiset asennustyöt (4,5). Maailmalla nahka- ja tekstiiliteollisuus, maalien valmistus sekä kemiallinen pesu ovat merkittäviä altistumislähteitä, mutta teollisuuden rakennemuutoksen myötä nämä ovat Suomessa menettäneet merkitystään. Altistumista ovat vähentäneet myös valmistusprosessien kehittyminen, turvallisempien, vesiohenteisten aineiden käyttöönotto, ilmanvaihdon ja kohdepoistojen parantuminen sekä lisääntynyt suojaamisen käyttö. Hengityssuojaimista aktiivihiihluodattimellinen puolinaamari tai moottoroitu kypärä suojaavat liuotinhuuruilta hyvin. Ihoaltistumista ehkäisevät kemikaalisuojakäsineet, esimerkiksi nitrilikumista valmistetut.

Pitkäaikainen altistuminen voi aiheuttaa pysyviä keskushermostohaittoja

Liuottimien kanssa työskentelevät tuntevat voimakkaan altistumisen akuutit ja ohimenevät vaikutukset kuten huonovointisuuden, huomattumisen tunteen, päänsäryn, muistioireet

Ydinasiat

- ▶ Liutinaivosairaus on pitkäaikaisen liuotinaltistumisen aiheuttama ammattitauti, joka on sekä Suomessa että muualla ali-diagnosoitu.
- ▶ Pääoireet ovat keskittymisen, työmuistin sekä uuden oppimisen vaikeudet.
- ▶ Sairastuneet ovat työikäisiä, ja heidän työkykynsä on heikentynyt jo tunnistusvaiheessa.
- ▶ Riskissä ovat runsaasti liuottimia käyttävät työntekijät, kuten maalarit, painajat, veneenrakentajat, puun pintakäsittelijät sekä raskaan kaluston asentajat.

ja jopa tajunnanmenetyksen. Vaikeammin tunnistettavia ovat niiden pitkäaikaisvaikutukset. Pitkäaikainen altistuminen liuotinaaineille voi jopa HTP (haitalliseksi tiedetty pitoisuus) -arvojen alle jäävillä pitoisuuksilla aiheuttaa pysyviä keskushermostomuutoksia eli liuotinaivosairauden. Sen tyyppioireita ovat keskittymisen, työmuistin ja uuden oppimisen vaikeudet. Liuotinhaittoille on tyypillistä, että oireilevat ovat hyvin tietoisia muistivaikeuksistaan ja kokevat niistä haittaa, toisin kuin monissa dementoivissa sairauksissa. Oireiden vähittäinen ilmaantuminen ja hidas eteneminen vuosien varrella kuitenkin vaikeuttavat syy-yhteyden oivallusta ja hakeutumista tutkimuksiin.

Muistioireiden lisäksi myös muut liuotinaivosairauden mahdolliset oireet ovat epäspesifisiä, kuten päänsärky, väsyvyys, huonontunut mieliala sekä lievät värinäön, hajuaistin, koordinaation ja tasapainon häiriöt. Oireista ei ole kaikkialta osin mahdollista arvioida, mitkä niistä liittyvät ensisijaisesti liuottimien aivohaittoihin ja mikä osa on seurausta sairastumisesta. Esimerkiksi masentuneisuus voi sekä liittyä aivohaittaan että olla reaktiota heikentyneeseen toimintakykyyn. Merkittävästi altistuneilla oli aiemmin voimakkaampi oireisto, mikä on Suomessa nykyään harvinaista (3,4,6,7). Liuotinaivosairauteen ei ole olemassa mitään hoitoa, mutta toisaalta se ei etene, jos altistuminen loppuu (8). Siksi näiden sairauksien ehkäisy ja var-

hainen tunnistus ovat keskeiset toimenpiteet.

Liuotinaivosairauden lisäksi liuotinaaineilla on todettu muitakin keskushermostohaittoja. Liuottimet ovat ototoksisia ja lisäävät melun haitallisia vaikutuksia kuuloon, mikä on merkittävää, sillä useat liuotintyöt ovat myös melutöitä (9). Liuotinaltistumisen yhteydestä Parkinsonin tautiin, MS-tautiin ja Alzheimerin tautiin on alustavia viitteitä, mutta tämä on jäänyt toistaiseksi vahvistamatta (10–13). Hermostohaittojen lisäksi liuottimet voivat ärsyttää ihoa ja hengitysteitä, ja niillä on vaikutuksia keuhkojen toimintaan sekä sydän- ja verenkiertoelimistöön (14,15). Liuottimet läpäisevät istukan ja voivat aiheuttaa hedelmättömyyttä sekä sikiön kehityshäiriöitä (16). Liuotinaltistuminen onkin suurin yksittäinen erityisäitiysrahan saamisen syy Suomessa.

Patofysiologia

Liuottimet haihtuvat huonelämpötilassa, ja hengitystiet ovat tärkein altistumisreitti. Osa liuottimista läpäisee myös ehjän ihon. Rasvaliukoisina liuottimet läpäisevät veri-aivoesteen ja kerääntyvät lipidipitoiseen aivokudokseen, erityisesti myeliiniin. Ne metaboloituvat maksassa, ja toksisuus riippuu paitsi itse liuottimesta, myös sen eri metaboliiteista (3,7). Geneettinen polymorfismi metaboloivissa entsyymeissä ja liuottimien aikaansaamat DNA:n metylaatiot voivat osaltaan selittää yksilöllistä sairastumisherkkyyttä (3,17).

Liuottimilla on todettu moninaisia vaikutuksia aivojen välittäjäainejärjestelmiin, kuten NMDA-, GABAA-, glysiini-, nikotiini- ja 5HT3-reseptoreihin, sekä monoamiini-, kolinerigisiin ja dopaminergisiin järjestelmiin (15,18–20). Palautumattomat neurotoksiset muutokset syntyvät joko suuren kerta-altistumisen myötä tai pitkäaikaisen, lievän altistumisen haittojen kumuloiduessa (21). Siten työntekijän altistumista arvioitaessa on huomioitava koko elämän aikainen liuottimien käyttö.

Liuottimet, työkyky ja ikääntyminen

Valtaosa maailman liuotinaivosairauspotilaista päätyy työelämän ulkopuolelle, joko pitkille

Kuinka usein olette viime kuukausien aikana kokeneet seuraavia vaivoja?

	Harvoin	Joskus	Usein	Hyvin usein
1. Unohtelua	1	2	3	4
2. On kirjoitettava muistilappuja muistaakseen asioita	1	2	3	4
3. Unohdatte, mitä aiotte sanoa tai tehdä	1	2	3	4
4. Keskittymisvaikeuksia	1	2	3	4
5. Haaveilua, omiin asioihin vaipumista	1	2	3	4
6. Ajatukset sotkeutuvat, kun yritätte keskittyä	1	2	3	4
7. Vaikeutta palauttaa mieleen nimiä tai päivämääriä	1	2	3	4
8. Hajamielisyyttä	1	2	3	4
9. Vaikeutta muistaa, mitä on lukenut tai katsonut tv:stä	1	2	3	4
10. Muut huomauttelevat muistamattomuudestanne	1	2	3	4

KUVA 1. Esimerkki liuotinaivosairauspotilaan oireista Euroquest-hermosto-oirekyselyn muisti- ja keskittymiskyky-osiossa. Tulos tulkitaan positiiviseksi, mikäli henkilö on vastannut vähintään kolmeen kysymykseen "usein" tai "hyvin usein".

sairauslomille tai ennenaikaiselle eläkkeelle (8,22,23). Suomalaisessa aineistossa 95 % potilaista oli tapaturmaeläkkeellä vuoden päästä diagnoosista (4). Sairaus löydetään yleensä liian myöhään, kun työkyky on jo mennyt. Toisaalta tuoreehkossa tutkimuksessa osoitettiin, että suunnattu kyselyseulonta on kustannusvaikuttava tapa löytää liuotinaivosairaus varhaisessa vaiheessa työkyvyn ollessa vielä säilynyt (24). Lisäksi liuotinaltistumisella on lievä, itsenäinen työkykyä heikentävä vaikutus, vaikka liuotinaivosairautta ei olisi (25). Altistuminen voi myös johtaa työntekijöiden ennenaikaiseen ikääntymiseen, kun ikääntyvä hermosto ei enää pysty kompensoimaan haitallisia hermostovaiikutuksia (26).

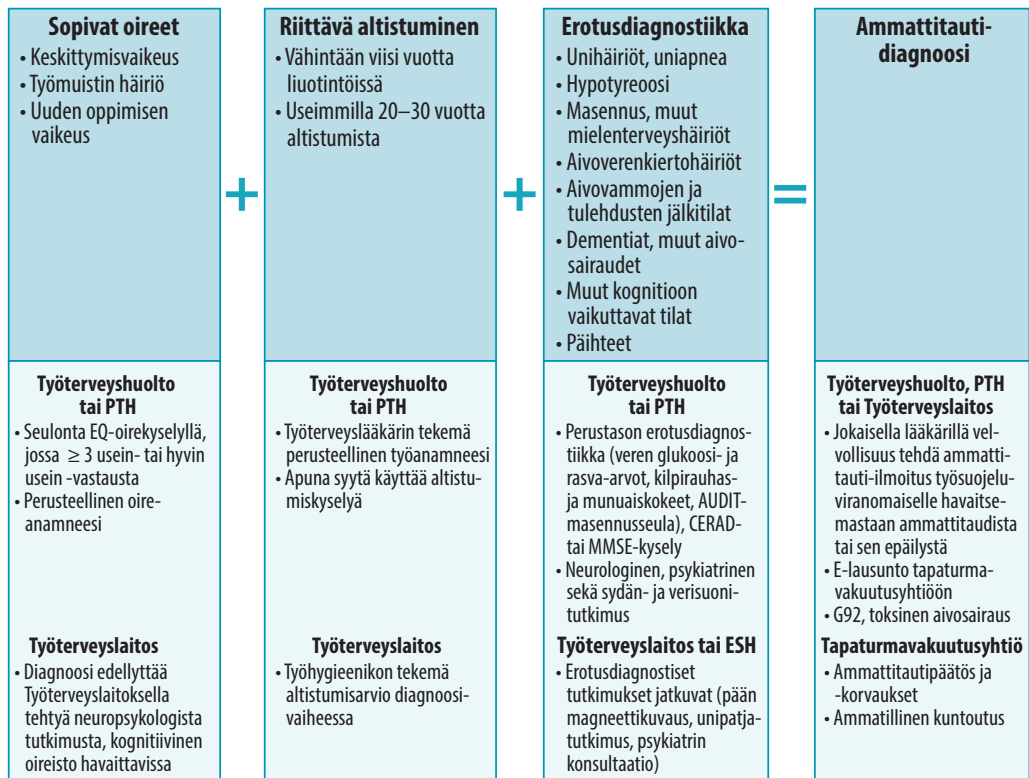
Liuotinaivosairauden seulonta ja tunnistaminen

Lainsäädännössämme liuottimille altistavat työt sisältyvät erityistä sairastumisen vaaraa aiheuttaviin töihin (Vna 1485/2001). Työntantajan tulee järjestää merkittävästi altistuville työntekijöille säännölliset terveystarkastukset, joihin työntekijöillä on velvollisuus osallistua 1–3 vuoden välein. Näiden työterveydessä suoritettavien altistelähtöisten terveystarkastusten sisältö ja tiheys on tarkoin ohjeistettu (27). Tarkastuksilla on kolme tavoitetta: tunnistaa työstä johtuvat terveyshaitat mahdollisimman varhain (ammattitautiseulonta), opastaa liuottimien haitoista ja neuvoa, kuinka suojautua

niiltä sekä arvioida työntekijän soveltuvuus liuotintöihin (27).

Ammattitautiepäily edellyttää, että henkilö on uransa aikana altistunut riittävästi liuotinaiveneille. Liuotinaivosairauden kehittyminen vaatii yleensä 20–30 vuotta liuotintöissä, eikä ammattitautidiagnoseja ole asetettu alle viiden vuoden altistumishistorialla (4). Koko elämän aikaisen altistumisen arvio perustuu huolelliseen työlääketeelliseen altistumisanamneesiin, jossa altistumisajan lisäksi huomioidaan käytetyt aineet, suojautuminen, ilmanvaihto sekä altistumisen toistuvuus ja voimakkuus. Liuotinaltistumiskyselyä voi käyttää tässä apuna (27). Työterveydessä perusteellinen altistumisanamneesi riittää altistumisarvioksi, mutta diagnoosivaiheessa Työterveyslaitoksella työhygieenikko laskee tarkemman altistumismäärän. Joidenkin liuottimien altistusta voidaan mitata työntekijän verestä tai virtsasta, mutta nämä biomonitorointitulokset kertovat vain viimeaikaisesta altistumisesta, eikä niillä ole sen vuoksi juuri merkitystä koko elämän aikaisen altistumisen arvioinnissa (27). Biomonitoroinnin merkitys onkin suurempi työpaikan yleisen työhygienian tason mittarina. Liuottimille altistuneet työntekijät voivat joskus olla altistuneita myös neurotoksisille raskasmetalleille. Niistä tunnetuin on lyijy, jonka merkitys Suomessa on kuitenkin ollut jo vuosikymmeniä vähäinen, toisin kuin monessa muussa maassa.

Oireita seulotaan työterveydessä Euroquest (EQ) -hermosto-oirekyselyllä, josta usein



KUVA 2. Liuotinaivosairauden tunnistaminen ja diagnosointi sekä työnjako eri toimijoiden kesken. Oireiden ja altistumisen arvio sekä erotusdiagnostiset tutkimukset alkavat työterveydessä tai perusterveydenhuollossa ja tarkentuvat ammattitautien poliklinikalla ja Työterveyslaitoksella. Ammattitautipäätös annetaan tapaturmavakuutusyhtiöstä, joka myös vastaa tutkimuskustannuksista, korvauksista ja ammatillisesta kuntoutuksesta.

AUDIT = alcohol use disorders identification test, CERAD = The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, ESH = erikoissairaanhoido, EQ = Euroquest-hermosto-oirekysely, MMSE = mini-mental state examination, PTH = perusterveydenhuolto

käytetään sen lyhyttä, kymmenen kysymyksen versiota (alkuperäisen EQ:n kysymykset 38–47) (28). Se on validoitu myös Suomessa liuotinaivosairauden seulontaan (28). Tulos katsotaan positiiviseksi, jos vastaaja on vastannut vähintään kolme kertaa ”usein” tai ”hyvin usein” (KUVA 1). Kuten muissakin subjektiivisissa oirekyselyissä, EQ:ssa esiintyy yksilöllistä vaihtelua, oirekorostusta ja oireiden vähättelyä. Lisäksi monet muut sairaudet voivat aiheuttaa samankaltaisia oireita. EQ:n käyttötarkoitus onkin seulonta, ja positiivinen tulos on heräte aloittaa tarkemmat tutkimukset.

Erotusdiagnostiikka

Moni yleisempi sairaus voi aiheuttaa samankaltaisia oireita kuin liuotinaivosairaus, erityisesti

sen alkuvaiheessa (KUVA 2). Ammattitautiepäilyn herättyä erotusdiagnostiikan voi aloittaa jo työterveydessä tai perusterveydenhuollossa, jos potilaalla ei ole työterveyshuoltoa. Sen perusteena on huolellinen anamneesi sekä potilaan kliininen tutkiminen. Vastaanotolla tulee suorittaa neurologinen, sydän ja verisuoni- sekä psykiatrinen tutkimus sekä tilata peruslaboratoriotutkimukset (veren glukoosi- ja rasva-arvot, kilpirauhas- sekä maksatutkimukset). Jos potilaalta löydetään mikä tahansa kognitioon vaikuttava somaattinen sairaus, oireisto tai psyykinen häiriö, tulee niiden hoito aloittaa ja seurata, väheneekö oireisto.

Masennus on liuotinaivosairauden erotusdiagnostinen haaste. Liuotinaivosairaus voi aiheuttaa lievästi masentunutta mielialaa, mutta keskivaikea tai vaikea masennus on pikemmin-

kin erotusdiagnostinen vaihtoehto. Masennuksen hoito kannattaa aloittaa jo heti todettaessa ja seurata, helpottuvatko kognitiiviset oireet (29). Endokriinisista sairauksista etenkin kilpirauhasen vajaatoiminta voi vaikuttaa kognitioon, samoin unihäiriöt, kuten uniapnea. Muita kognitiivisen oireiston taustalta poissuljettavia syitä ovat muun muassa aivovammojen ja tulehdussellisten aivosairauksien jälkitilat, aivoverenkiertohäiriöt sekä dementoivat sairaudet (3). Perusterveydenhuollossa laajasti käytössä oleva CERAD-testi on liutotinaivosairauspotilailla yleensä normaali tai lähes normaali. Vahvasti poikkeava tulos viittaa pikemminkin dementoivaan sairauteen (30). Alkoholin käyttö ei ole este ammattitautidiagnoosille, mutta runsaan alkoholin käytön aiheuttamat keskushermostovauriot voivat tehdä työperäisen syyn erottelun mahdottomaksi (3).

Mikään sairaus ei automaattisesti estä ammattitautidiagnoosin asettamista, mutta työperäisen syyn erottelu on mahdotonta, jos todetaan muu vaikeampi aivosairaus, joka selittää kognitiivisen oireikuvan. Lainsäädäntö edellyttää, että ammattitauti on todennäköisesti ja pääasiallisesti seurausta työperäisestä altistumisesta. Syy-yhteyden osoittaminen ei kuitenkaan aina onnistu, jos potilaalla on merkittävästi muuta sairastavuutta.

Diagnostiikka Työterveyslaitoksella

Liutotinaivosairauden diagnosointi on sen vaativuuden vuoksi Suomessa keskitetty alueellisille työlääkietieteen poliklinikoille ja Työterveyslaitokselle Helsinkiin. Siellä erotusdiagnostiset tutkimukset jatkuvat ja tarkentuvat. Tutkimuksiin kuuluvat muun muassa edellä mainitut laboratoriotutkimukset, pään magneettikuvaus, psykiatriin konsultaatio sekä tarvittaessa yöpolygrafia.

Diagnoosi perustuu perusteellisten erotusdiagnostisten tutkimusten lisäksi tyypilliseen neuropsykologiseen oirekuvaan, jossa painottuvat työmuistin vaikeudet. Neuropsykologisessa tutkimuksessa on heikentymistä muun muassa oppimisessa, tarkkaavuuden suuntaamisessa, visuospatiaalisessa päättelyssä sekä tiedon käsittelyn nopeudessa. Kognitiivinen häiriö muis-

tuttaakin enemmän Parkinsonin taudin kuin Alzheimerin taudin tai muiden dementioiden oirekuva (31). Sen sijaan Parkinson-tyyppisiä liikehäiriöitä ei pidetä liutotinaivosairauden oireina.

Laboratorio- tai kuvantamistutkimuksilla ei liutotinaivosairautta voida todentaa. Tavanomaiset laboratoriotutkimukset ovat liutotinaivosairauden yhteydessä yleensä normaaleja, ja niiden merkitys diagnostiikassa on muiden sairauksien poissulkemisessa (32). Liutotinaivosairauden yhteydessä on ryhmätasolla osoitettu lievää aivoatrofiaa sekä kvantitatiivisia muutoksia EEG:ssä ja ERP (event related potential) -vasteissa (33–35). Niiden hyöty kliinisessä diagnostiikassa on kuitenkin vähäinen.

Kaikki tapaukset käsitellään Työterveyslaitoksen moniammatillisessa hermostosairauksien asiantuntijaryhmässä keskitetysti. Ennen diagnoosin vahvistamista potilasta seurataan vuoden ajan. Jos kognitiivinen häiriö etenee merkittävästi, vaikka liutotinaltistuminen on minimoitu, on syytä epäillä muuta etiologiaa.

Liutotinaivosairauden ilmaantuvuus

Vuosina 1995–2007 Suomessa diagnosoitiin yhteensä 128 liutotinaivosairautta ammattitautina, 116 tapausta miehillä ja 12 naisilla. Sairastuneiden keski-ikä oli 53 vuotta, ja he olivat tehneet keskimäärin 28 vuotta liutotintöitä (4). Nykyisin Suomessa diagnosoidaan noin viisi tapausta vuodessa (36). Keski-Santti tutkimusryhmineen laski liutotinaivosairauden ilmaantuvuuden eräissä ammateissa Suomessa: teollisuusmaalarit, metallin ja autojen maalarit 0,8, rakennusmaalarit 0,2, lattia-asentajat 0,7, lujite-muovilaminointajat 0,2 sekä puun pintakäsittelijät 0,9/1 000 työntekijää vuodessa (4). Nämä luvut saattavat kuitenkin aliarvioida yleisyyttä, sillä tuoreempi tutkimus osoitti liutotinaivosairauden olevan Suomessa alidiagnosoitu (5,37).

Suurimmat liutotinaivosairauden esiintyvyydet on todettu Pohjoismaissa, Alankomaissa ja Uudessa-Seelannissa. Näissä maissa työhygieniä, työsuojelu sekä ammattitautiraportointi ovat hyvin kehittyneitä ja ammattitautiseulontaan panostetaan (38–40). Sen sijaan

kehittyvistä maista, joissa valtaosa liuottimista kulutetaan ja työsuojelu on puutteellista, on löydettävissä vain yksittäisiä raportteja ja tapausselostuksia, vaikka liuottimien aiheuttamat terveyshaitat ovat niissä oletettavasti yleisempiä (1). Syynä tähän on puutteellinen tai jopa ole-maton ammattitautien seulonta ja raportointi.

Lopuksi

Kun potilaalla epäillään muistisairautta tai muuta kognitioon vaikuttavaa sairautta, lääkä-rin on muistettava työperäisen aivosairauden

mahdollisuus sekä kysyttävä ammattia ja työ-historiaa. Erityisen tärkeää tämä on silloin, kun kognitiivisia oireita ilmenee tavanomaista nuo-remmalla iällä tai oireisto ei muutoin vaikuta sopivan tavanomaiseen alkavaan dementiaan. Potilastapauksissa voi aina konsultoida työlää-ketieteen poliklinikoita ja Työterveyslaitosta.

Jokainen ammattitauti on periaatteessa eh-käistävässä, ja siksi on tärkeää kouluttaa uudet työsuojelu- ja lääkärisukupolvet myös harvinais-empien ammattitautien ehkäisyyn ja tunnistami-seen. ■

HEIDI FURU, LT, työterveyshuollon erikoislääkäri, klininen opettaja, johtava asiantuntija
Helsingin yliopisto, Ilmarinen

ARI KAUKIAINEN, dosentti, työterveyshuollon ja työlääkietieteen erikoislääkäri, klininen opettaja, lääketieteellinen johtaja
Helsingin yliopisto, LähiTapiola

MARKKU SAINIO, dosentti, neurologian erikoislääkäri, ylilääkäri
Työterveyslaitos

VASTUUTOIMITTAJA
Perttu J. Lindsberg

SIDONNAISUUDET

Heidi Furu: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pihlajalinna, Työterveyslaitos, Finnish Consulting Group, Medimar, Puolustusvoimat, Vaasan sairaanhoitopiiri, Professio), luottamustoimet (Lääkäripäivien ohjelmaryhmä, Työterveyshuollon laatuverkoston seurantaryhmä), muut sidonnaisuudet (osakeomistus: Pihlajalinna)

Ari Kaukiainen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Turun yliopisto, Helsingin yliopisto, Tampereen yliopisto, Helsingin lääkäripäivät, Tampereen lääkäripäivät, Suomen työterveyslääkäriyhdistys, Aalto University Executive Education Oy), luottamustoimet (TOIMIA Työikäisten toimintakyky –ryhmän puheenjohtaja, STM ammattitau-tijaoston jäsen, Tapaturma-asiain korvauslautakunnan jäsen, Suomen Vakuutuslääkärin Yhdistys ry hallituksen puheenjohtaja, STM vakuutuslääkäritoiminnan kehittämisen neuvottelukunnan jäsen), muut sidonnaisuudet (ICLAM, Bureau member, EUMASS, member of scientific committee)

Markku Sainio: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Takeda, Lundbeck), Luottamustoimet (Sisäilmaohjelma, STM)

KIRJALLISUUTTA

1. Solvents market size, share & COVID-19 impact analysis, by product type (alcohols, ketones, esters, and others), application (paints & coatings, printing inks, industrial cleaning, adhesives, and others), and regional forecast 2021–2028. Pune: Fortune Business Insight 2021. www.fortunebusinessinsights.com/industrial-solvents-market-102135.
2. Orgaaniset liuottimet. Helsinki: Työterveyslaitos 2023. www.ttl.fi/teemat/tyoturvallisuus/altistuminen-tyoympariston-haittatekijöille/kemiallisten-tekijöiden-hallinta-tyopaikalla/kemikaalit-ja-tyo-altistumistietosivusto/orgaaniset-liuottimet.
3. Sainio MA. Neurotoxicity of solvents. Kirjassa: Lotti M, Blecker ML, toim. Handbook of clinical neurology. Amsterdam: Elsevier 2015, s. 93–110.
4. Keski-Säntti P, Kaukiainen A, Hyvärinen HK, ym. Occupational chronic solvent encephalopathy in Finland 1995–2007: incidence and exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 2010;83:703–12.
5. Furu H, Sainio M, Hyvärinen HK, ym. Detecting chronic solvent encephalopathy in occupations at risk. *Neurotoxicology* 2012;33:734–41.
6. van Valen E, van Thriel C, Akila R, ym. Chronic solvent-induced encephalopathy: European consensus of neuropsychological characteristics, assessment, and guidelines for diagnostics. *Neurotoxicology* 2012;33:710–26.
7. White RF, Proctor SP. Solvents and neurotoxicity. *Lancet* 1997;349:1239–43.
8. van Valen E, Wekking E, van der Laan G, ym. The course of chronic solvent induced encephalopathy: a systematic review. *Neurotoxicology* 2009;30:1172–86.
9. Hormozi M, Ansari-Moghaddam A, Mirzaei R, ym. The risk of hearing loss associated with occupational exposure to organic solvents mixture with and without concurrent noise exposure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Occup Med Environ Health* 2017;30:521–35.
10. Lock EA, Zhang J, Checkoway H. Solvents and Parkinson disease: a systematic review of toxicological and epidemiological evidence. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013;266:345–55.
11. Nielsen SS, Warden MN, Sallmén M, ym. Solvent exposed occupations and risk of Parkinson disease in Finland. *Clin Park Relat Disord* 2021;4:100092.
12. Gerhardsson L, Hou L, Pettersson K. Work-related exposure to organic solvents and the risk for multiple sclerosis – a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health* 2021;94:221–9.
13. Olayinka O, Olayinka O, Alemu B, ym. Toxic environmental risk factors for Alzheimer's disease: a systematic review. *Aging Med Healthc* 2019;10:4–17.
14. Alif SM, Dharmage S, Benke G, ym. Occupational exposure to solvents and lung function decline: a population based study. *Thorax* 2019;74:650–8.
15. Tormoehlen LM, Tekulve KJ, Nafias KA. Hydrocarbon toxicity: a review. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52:479–89.
16. Spinder N, Prins JR, Bergman JEH, ym. Congenital anomalies in the offspring of occupationally exposed mothers: a systematic review and meta-analysis of studies using expert assessment for occupational exposures. *Hum Reprod* 2019;34:903–19.
17. Godderis L, De Raedt K, Tabish AM, ym. Epigenetic changes in lymphocytes of solvent-exposed individuals. *Epigenomics* 2012;4:269–77.
18. Bowen SE, Batis JC, Paez-Martinez N, ym.

- The last decade of solvent research in animal models of abuse: mechanistic and behavioral studies. *Neurotoxicol Teratol* 2006;28:636–47.
19. Mutti A, Smargiassi A. Selective vulnerability of dopaminergic systems to industrial chemicals: risk assessment of related neuroendocrine changes. *Toxicol Ind Health* 1998;14:311–23.
 20. Gagnaire F, Chalansonnet M, Carabin N, ym. Effects of subchronic exposure to styrene on the extracellular and tissue levels of dopamine, serotonin and their metabolites in rat brain. *Arch Toxicol* 2006;80:703–12.
 21. Lucchini R, Zimmerman N. Lifetime cumulative exposure as a threat for neurodegeneration: need for prevention strategies on a global scale. *Neurotoxicology* 2009;30:1144–8.
 22. 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;11:399–417.
 23. Åbjörnsson GL, Karlson BÅ, Ørbæk PH. Education for men with solvent-induced chronic toxic encephalopathy and their spouses. *Patient Educ Couns* 2005;58:88–95.
 24. Furu H, Sainio M, Ahonen G, ym Cost of detecting a chronic solvent encephalopathy case by screening. *Neurotoxicology* 2014;45:253–9.
 25. Furu H, Sainio M, Hyvärinen HK, ym. Work ability score of solvent-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2018;91:559–69.
 26. Nordling Nilson L, Barregård L, Sällsten G, ym. Self-reported symptoms and their effects on cognitive functioning in workers with past exposure to solvent-based glues: an 18-year follow-up. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;81:69–79.
 27. Sainio M, Furu H. Terveystarkastukset neurotoksisille aineille altistuttaessa. Kirjassa: Karvala K, Leino T, Oksa P, ym toim. Altistelähtöinen työterveysseuranta. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2019, s. 52–7.
 28. Kaukiainen A, Hyvärinen HK, Akila R, ym. Symptoms of chronic solvent encephalopathy: Euroquest questionnaire study. *Neurotoxicology* 2009;30:1187–94.
 29. van Valen E, van Thriel C, Akila R, ym. Chronic solvent-induced encephalopathy: European consensus of neuropsychological characteristics, assessment, and guidelines for diagnostics. *Neurotoxicology* 2012;33:710–26.
 30. Sotaniemi M, Pulliainen V, Hokkanen L, ym. CERAD-neuropsychological battery in screening mild Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2012;125:16–23.
 31. Akila R, Müller K, Kaukiainen A, ym. Memory performance profile in occupational chronic solvent encephalopathy suggests working memory dysfunction. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006;28:1307–26.
 32. Kaukiainen A, Vehmas T, Rantala K, ym. Results of common laboratory tests in solvent-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77:39–46.
 33. Keski-Säntti P, Mäntylä R, Lamminen A, ym. Magnetic resonance imaging in occupational chronic solvent encephalopathy. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:595–602.
 34. Keski-Säntti P, Kovala T, Holm A, ym. Quantitative EEG in occupational chronic solvent encephalopathy. *Hum Exp Toxicol* 2008;27:315–20.
 35. Keski-Säntti P, Holm A, Akila R, ym. P300 of auditory event related potentials in occupational chronic solvent encephalopathy. *Neurotoxicology* 2007;28:1230–6.
 36. Koskela K, Lehtimäki J, Aalto-Korte K, ym. Ammattitaudit ja ammattitautiepäilyt 2018. Helsinki: Työterveyslaitos 2018.
 37. Furu HM, Sainio M, Hyvärinen HK, ym. Limitations of periodical health examinations in detecting occupational chronic solvent encephalopathy. *Occup Environ Med* 2019;76:688–93.
 38. van der Laan G, Sainio M, van Valen E. Solvent-induced encephalopathy in the Netherlands and Finland. *Occup Med Oxf Engl* 2015;65:609–11.
 39. Dryson EW, Ogden JA. Chronic solvent neurotoxicity in New Zealand: notified cases between 1993 and 1997. *N Z Med J* 1998;111:425–7.
 40. Spee T, van Valen E, van Duivenbooden C, ym. A screening programme on chronic solvent-induced encephalopathy among Dutch painters. *Neurotoxicology* 2012;33:727–33.