

Occupational Neurotoxicity

Salim T. Khoury, MD

Director- Neurology Unit

**The Nazareth Hospital EMMS,
Nazareth**





Outline

- Neurotoxicity- Definitions, Epidemiology
- The nervous system- Basic structure & function
- Neurotoxic clinical syndromes & neurotoxic agents
- Prevention- general measures

Neurotoxicity- Definitions



Neurotoxicity- an adverse change in the **structure** or **function** of the **nervous system** (central and/or peripheral), following exposure to a chemical, biological or physical agent.



Neurotoxin- naturally occurring chemical



Neurotoxicant- synthetic chemical



A chemical is considered “neurotoxic” if it is capable of inducing a **consistent** pattern of neuroanatomic change or neural dysfunction that causes physiologic or behavioral effects.

טבלה מספר 10: דיווח על מחלות תעסוקתיות בשנים 2014 - 2019, התפלגות האבחנות

שדווחו לפי פרקי הסיווג ב-ICD10: מספר אבחנות ואחוז

שם הפרק

שם הפרק	2019		2018		2017		2016		2015		2014		
	מספר אבחנות	סה"כ אבחנות	מספר אבחנות	סה"כ אבחנות	מספר אבחנות	סה"כ אבחנות	מספר אבחנות	סה"כ אבחנות	מספר אבחנות	סה"כ אבחנות	מספר אבחנות	סה"כ אבחנות	
	אחוז	אחוז	אחוז	אחוז	אחוז	אחוז	אחוז	אחוז	אחוז	אחוז	אחוז	אחוז	
מערכת השמע	722	39.7	554	46.5	829	46.0	871	60.3	1,217	64	1,348	54.1	1,054
מערכת הנשימה	132	7.3	105	6.2	111	8.4	160	11.6	235	10.9	230	13.6	264
מערכת העיניים	221	12.2	193	13.2	234	12.5	236	10.4	209	9.9	209	13.5	263
מערכת השריר-שלד	368	20.3	319	16.0	285	16.1	306	11.1	224	9.6	203	11.9	232
עור	67	3.7	60	4.2	73	4.0	75	3.8	77	3.6	75	3.9	75
גידולים	25	1.4	23	1.0	18	0.8	16	0.7	15	0.9	18	1.2	23
מערכת הראייה	43	2.3	42	1.0	19	1.3	24	0.8	16	0.2	5	0.5	10
תאונות, הרעלות והשלכות אחרות של חשיפה לגורמים חיצוניים	7	0.4	6	0.0	1	0.2	3	0.0	1	0.0	0	0.4	8
תסמינים, סימנים וממצאים מעבדתיים שאינם מפורטים במקום אחר	190	10.5	158	10.8	191	9.4	178	0.3	6	0.1	2	0.3	6
הפרעות נפשיות והתנהגותיות	10	0.5	8	0.2	3	0.2	4	0.0	1	0.2	4	0.3	5
לב וכלי דם	12	0.7	9	0.2	3	0.2	3	0.2	4			0.1	2
מערכת העיכול	12	0.7	11	0.7	10	0.4	8	0.1	3	0.1	2	0.1	2
מחלות זיהומיות	5	0.3	5	0.0	1	0.2	4	0.0	1	0.1	3	0.1	1
מחלות דם והפרעות במנגנון החיסון				0.0		0.1	2	0.2	5	0.1	2	0.1	1
מערכת המין ודרכי השתן				0.0	1	0.0	1	0.0		0.0	1	0.0	0
גורמים המשפיעים על מצב הבריאות והקשר עם שירותי הבריאות	1	0.0	1	0.0	1	0.0		0.0		0.2	5	0.0	0
אחר	1	0.0	1	0.0	1	0.2	4	0.2	4	0.0	0	0.1	1



הרישום למחלות תעסוקתיות בישראל

עדכון נתוני 2019



429

פרסום



טבלה מספר 16: דיווח על מחלות תעסוקתיות בשנת 2019, התפלגות האבחנות במערכת

העצבים: מספר אבחנות ואחוז

אחוז	מספר אבחנות			אבחנה	קוד ICD10
	סה"כ אבחנות	אבחנות נוספות מהקופות	אבחנות ממנהל הבטיחות		
0.9	2	1	1	Parkinson's disease	G20
3.5	8	1	7	Episodic and paroxysmal disorders [Incl.G439 Migraine uns.(1),G442 Tension-type headache(1), G448 Other specified headache syndromes (2), G47 Sleep disorders (4)]	G439-G473
93.9	216	25	191	Nerve, nerve root and plexus disorders [Incl.G560 Carpal tunnel syndrome(200) G562 Lesion of ulnar nerve(15)]	G560-G588
1.3	3	1	2	Other polyneuropathies	G622-G629
0.4	1		1	Other diseases of spinal cord	G959
100	230	28	202		סה"כ

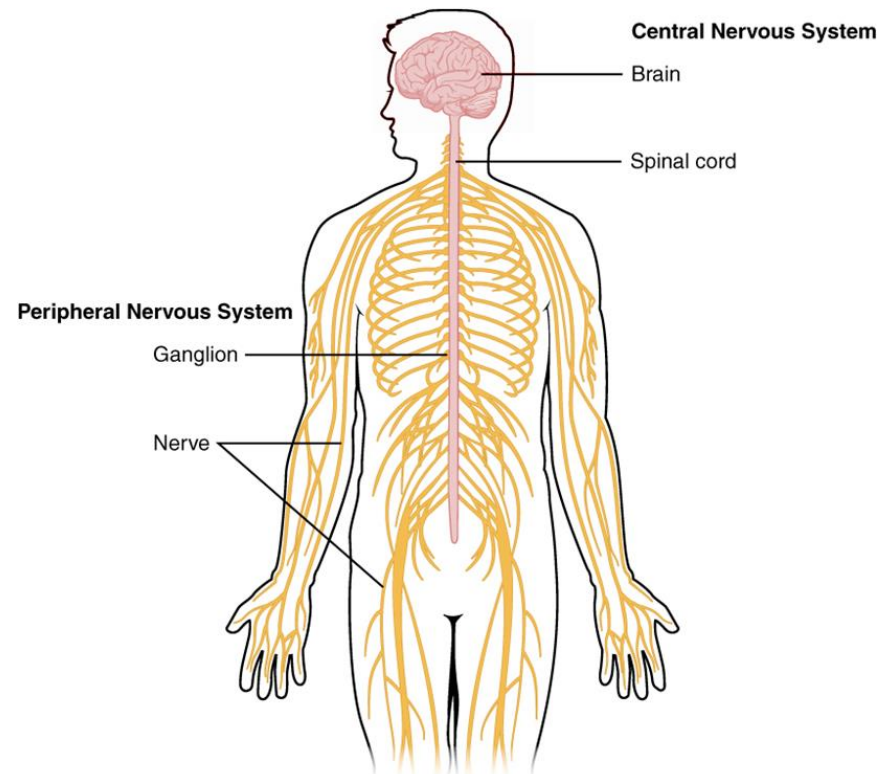
Neurotoxicity might be low incidence...**BUT**



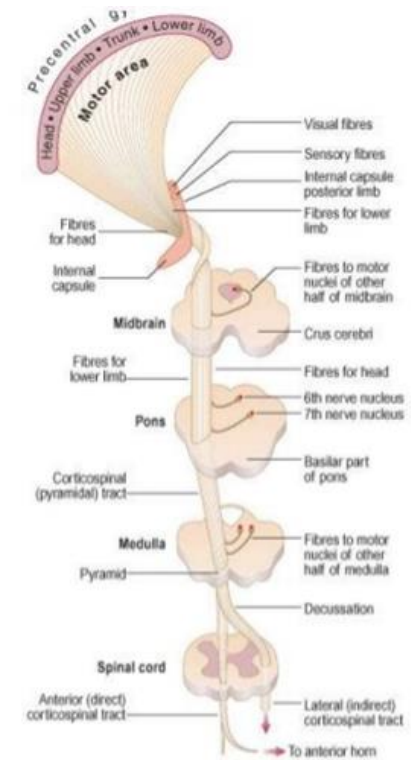
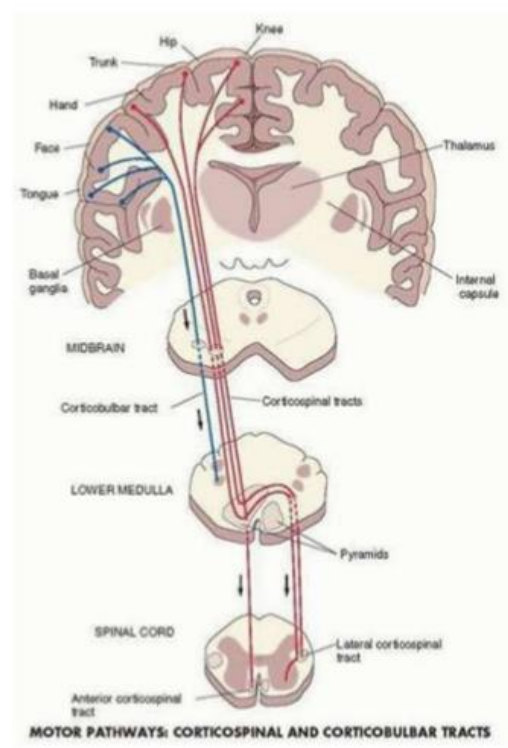
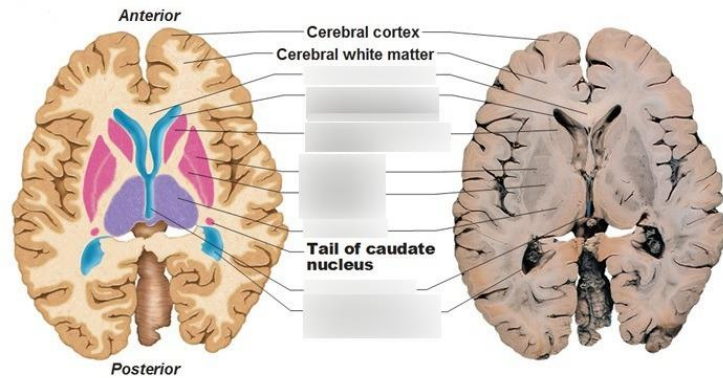
But...

- Have the potential to cause serious adverse effects
- Might be underdiagnosed
- Development of new industrial processes

The Nervous System- Basic Anatomy

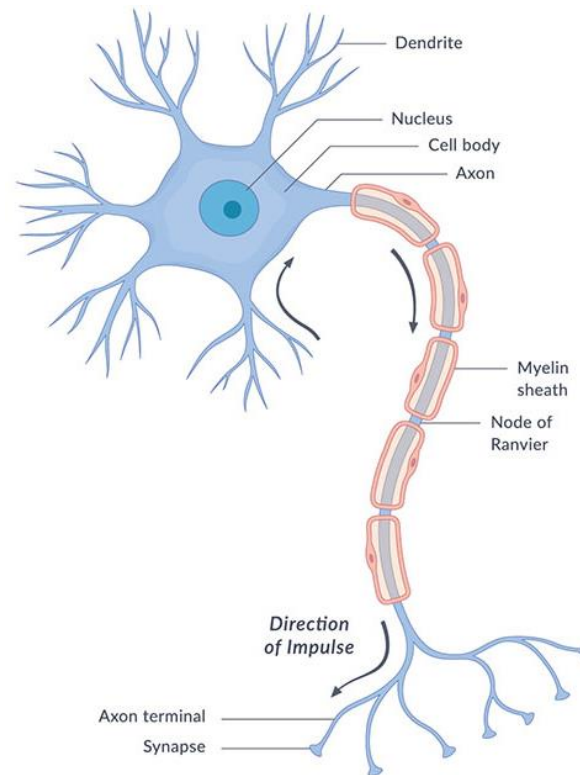


The Nervous System- Basic Anatomy

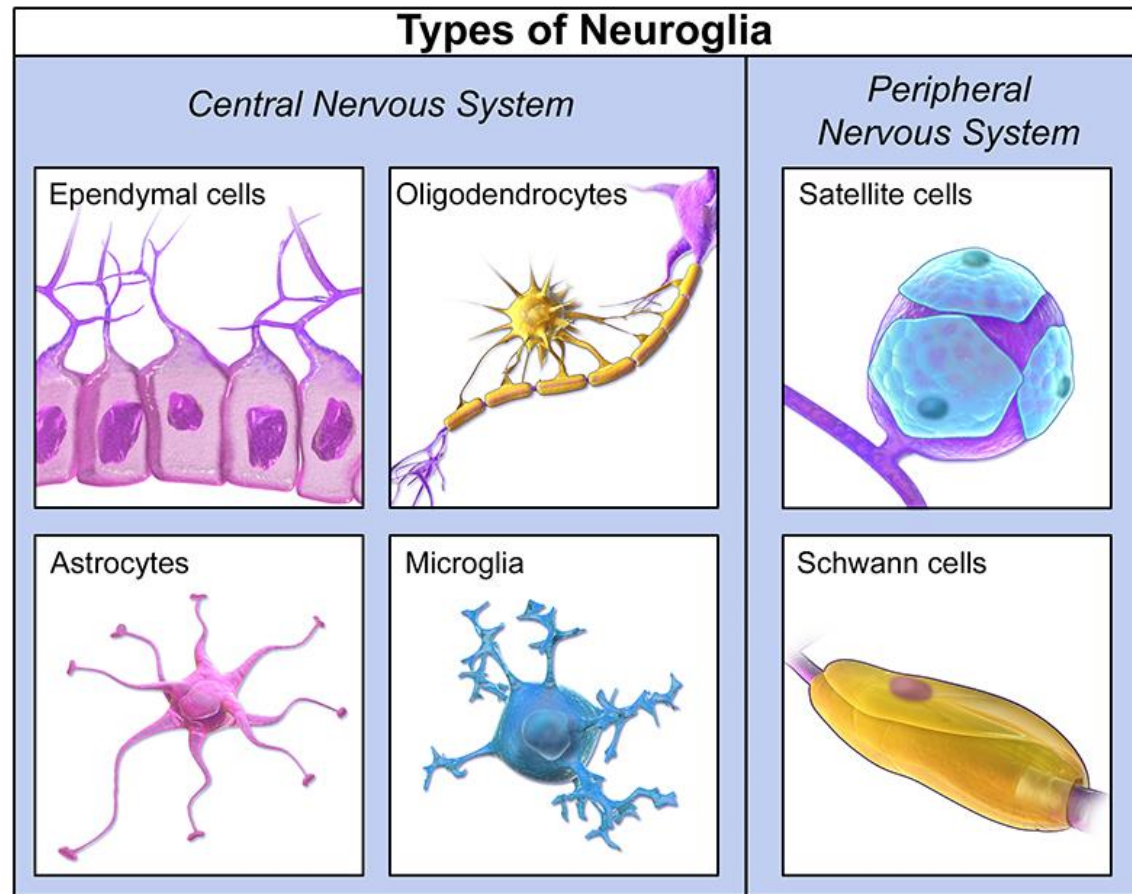


The Nervous System- Cells

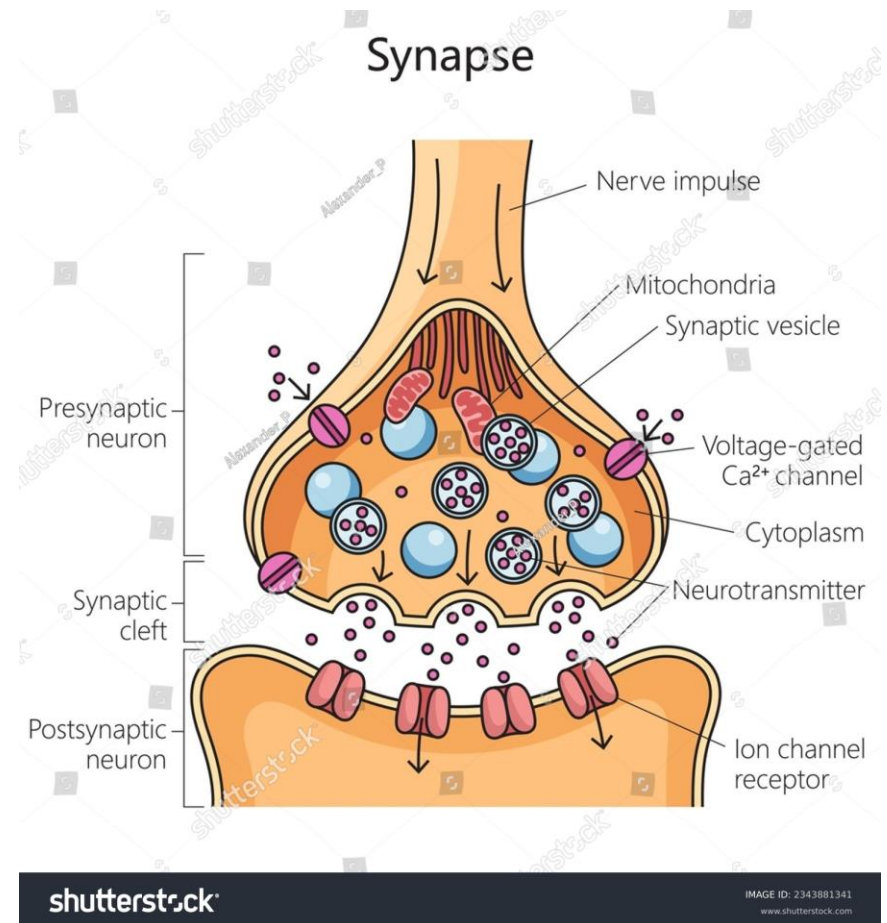
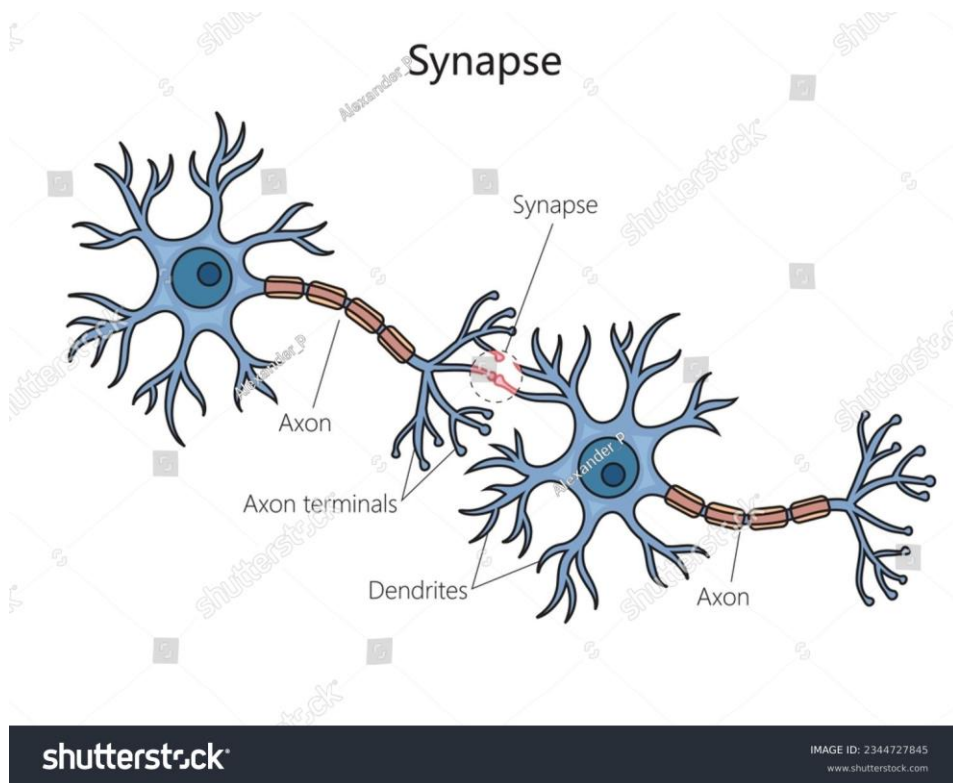
Neuron



The Nervous System- Cells



The Nervous System- Synapse



The Nervous System- Neurotransmitters

Table 60-1 MAJOR NEUROTRANSMITTERS

Neurotransmitter	Source	Action
Acetylcholine (major transmitter of the parasympathetic nervous system)	Many areas of the brain; autonomic nervous system	Usually excitatory; parasympathetic effects sometimes inhibitory (stimulation of heart by vagal nerve)
Serotonin	Brain stem, hypothalamus, dorsal horn of the spinal cord	Inhibitory, helps control mood and sleep, inhibits pain pathways
Dopamine	Substantia nigra and basal ganglia	Usually inhibits, affects behavior (attention, emotions) and fine movement
Norepinephrine (major transmitter of the sympathetic nervous system)	Brain stem, hypothalamus, postganglionic neurons of the sympathetic nervous system	Usually excitatory; affects mood and overall activity
Gamma-aminobutyric acid (GABA)	Spinal cord, cerebellum, basal ganglia, some cortical areas	Inhibitory
Enkephalin, endorphin	Nerve terminals in the spine, brain stem, thalamus and hypothalamus, pituitary gland	Excitatory; pleasurable sensation, inhibits pain transmission

The Uniqueness of the Nervous System

- High metabolic rate
- Postmitotic state of neurons and other associated cells make the nervous system especially vulnerable to damage by toxins
- The BBB (blood-brain barrier) provides only incomplete protection:
 - Can be degraded
 - Permeable to lipophilic toxins
 - Absent at several sites

Classification of Neurotoxic Disease

- A common practice is to consider neurotoxic syndromes in terms of the **toxic agents**, e.g:
 - Heavy metals
 - Solvents
 - Pesticides
- A better approach is to those syndromes in terms of their **clinical presentation**:
 - Encephalopathy
 - Disorders of movement (cerebellar, extrapyramidal)
 - Peripheral neuropathy (somatic-motor/sensory, autonomic)

Clinical Syndromes- Encephalopathy

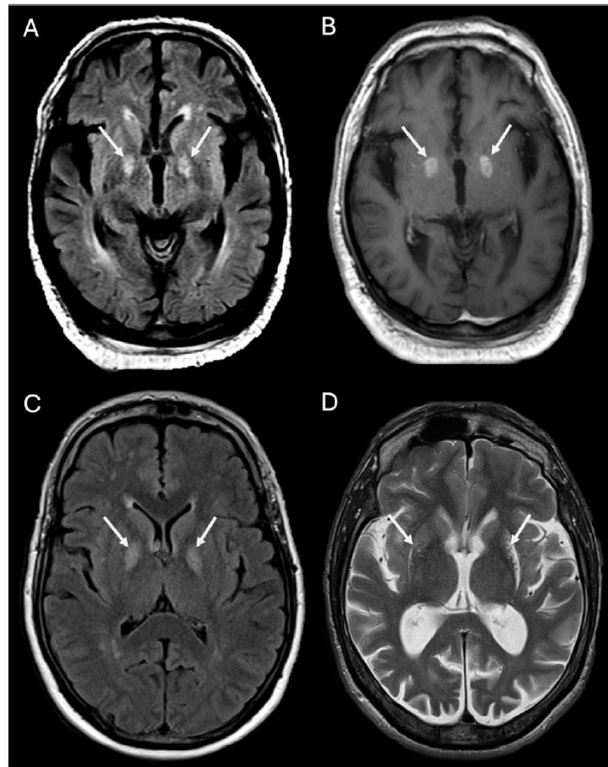
- Overall brain dysfunction
 - Confusion
 - Lethargy
 - Memory loss
 - Behavioral/personality changes
 - Convulsions
 - Coma
- Often accompanied by other, more specific, clinical features
 - Movement disorders
 - Focal neurological deficits
 - Peripheral neuropathy

Clinical Syndromes- Encephalopathy

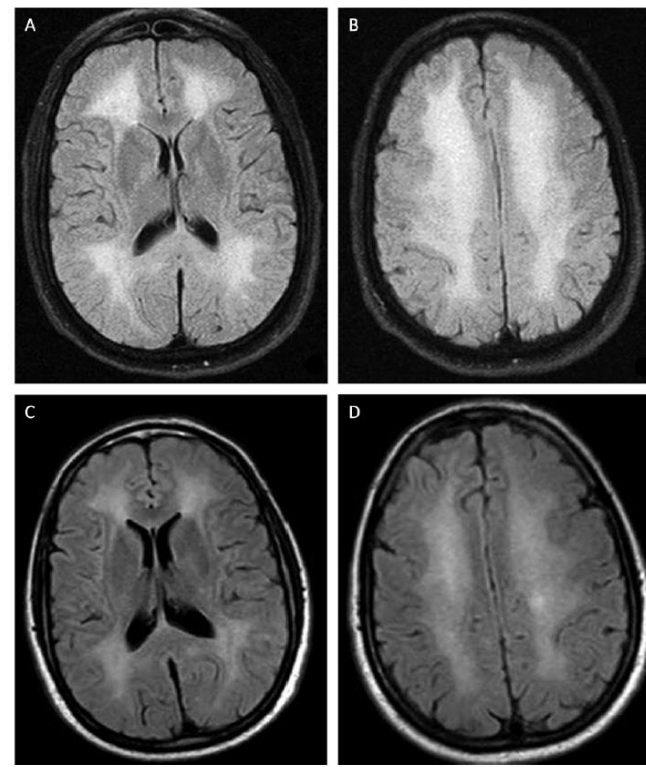
Syndrome	Toxin	Associated features	Typical sources of exposure	Diagnostic tests
Grey matter encephalopathy	Carbon monoxide	Headache and dizziness Delayed neuropsychiatric syndrome Parkinsonism	Faulty heating appliances	Arterial or venous carboxyhaemoglobin for acute/ recent exposure Raised lactate Bilateral globus pallidi necrosis on MRI
	Lead	Gastrointestinal symptoms Peripheral neuropathy	Lead mining, smelting, manufacture or recycling of batteries, old water pipes	Whole blood lead level for acute/recent exposure Microcytic anaemia and basophilic stippling in chronic exposure
	Inorganic mercury	Fine tremor with superimposed myoclonus. Neuropsychiatric disturbance Gingivitis Nephrotic syndrome	Inhalation of vapour from spilled mercury, for example in industrial or laboratory settings Traditional herbal remedies Skin-whitening preparations	Urinary mercury level
Leukoencephalopathy	Toluene and other organic solvents	Solvent-smelling breath Cerebellar and brainstem involvement Alleviation of symptoms at the weekend	Multiple industrial contexts including use of paints and glues	MRI showing diffuse periventricular and subcortical hyperintense T2/FLAIR signal

Clinical Syndromes- Encephalopathy

CO Intoxication



Toluene Intoxication

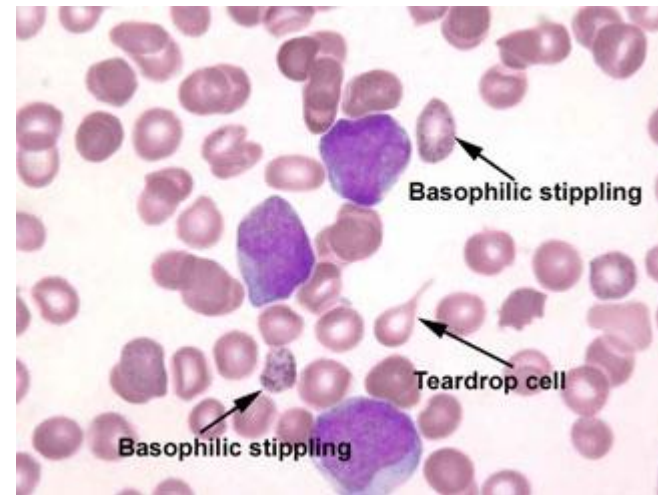


Clinical Syndromes- Encephalopathy

Blue gingival lead lines



Blood film





Clinical Syndromes- Cerebellar

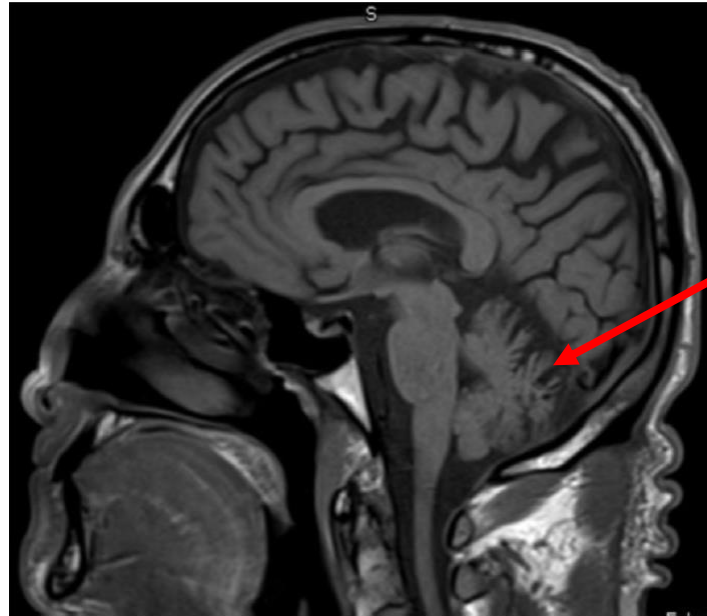
- Dizziness
- Speech disorder
- Incoordination
- Tremor
- Gait ataxia/recurrent falls

Clinical Syndromes- Cerebellar

Syndrome	Toxin	Associated features	Typical sources of exposure	Diagnostic tests
Cerebellar syndrome	Organic mercury	Perioral and acral numbness Visual field constriction, cortical blindness	Consumption of fish, especially, for example, shark and swordfish	Whole blood mercury level

Vonberg FW, Blain PG. *Pract Neurol* 2024;0:1–13. doi:10.1136/pn-2023-003983

Clinical Syndromes- Cerebellar





Clinical Syndrome- Parkinsonism

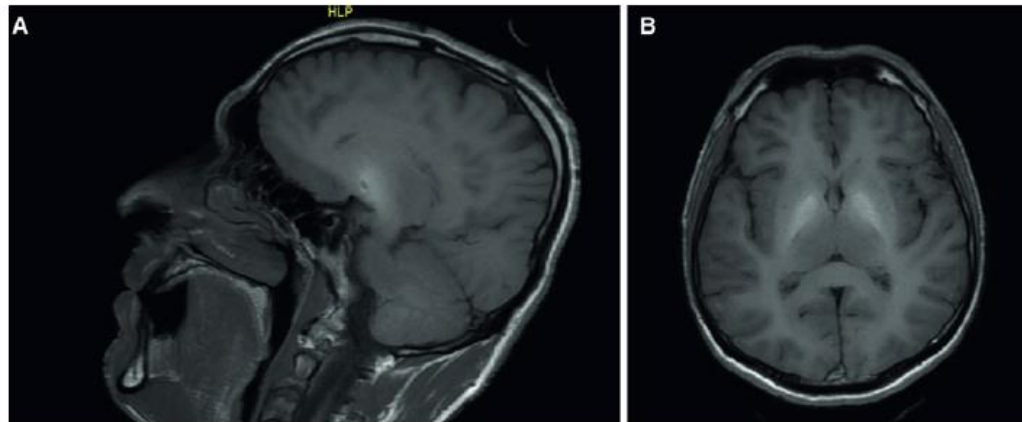
- Tremor
- Slowness of movement
- Muscle rigidity
- Unsteady gait/recurrent falls

Clinical Syndromes- Parkinsonism

Syndrome	Toxin	Associated features	Typical sources of exposure	Diagnostic tests
Parkinsonism	Manganese	Parkinsonism with minimal or no tremor 'Cock-walk' gait Preceding psychiatric changes	Metalwork and welding	Whole blood manganese level for acute/recent exposure T1 hyperintensity in globus pallidi on MRI with normal T2 signal
	Carbon monoxide	See above Prominent axial rigidity	See above	See above
	Methanol	Encephalopathy Optic atrophy	Solvents, antifreeze and the improper preparation of ethanol	Whole blood in fluoride oxalate collection tube Raised anion gap metabolic acidosis MRI showing bilateral haemorrhagic putaminal necrosis

Clinical Syndromes- Parkinsonism

Manganese Intoxication





Clinical Syndromes- Polyneuropathy

- Numbness in palms or feet
- Weakness in arms/legs
- Muscle atrophy
- Gait abnormality

Clinical Syndromes-Polyneuropathy

Peripheral neuropathy	Arsenic	Acute: GI prodrome followed by encephalopathy and multisystem involvement (renal failure, anaemia), garlic breath, metallic taste Chronic: Brown palmar desquamation/hyperkeratosis and Mees lines	Contaminated groundwater, mining, smelting and traditional Chinese and Indian medicines Deliberate use	Urinary arsenic level (total or inorganic)
	Lead	Motor predominant neuropathy with early wrist drop Constipation/GI symptoms	See above	Whole blood lead level NCSs showing motor predominant axonal polyneuropathy, preferentially affecting radial nerve. EMG showing evidence of denervation.
	Thallium	Painful sensory neuropathy Alopecia, reversal of sleep-wake cycle and mild gastrointestinal disturbance	Pesticides or contaminated food Deliberate use	Urinary thallium level
	Acrylamide	Sensory predominant neuropathy Dermatitis, erythema and excessive sweating of hands	Manufacture of adhesives, grout and water cleaning agents.	Acrylamide haemoglobin adducts in blood NCS showing axonopathy
	Ciguatoxin	Acral and perioral parasthesia Paradoxical temperature reversal, cold allodynia, itching	Ingestion of reef fish or their predators (eg, red snapper, grouper and barracuda)	No specific diagnostic test but NCS may show generalised slowing and prolonged F-waves
	Organophosphates	Lower limb predominant sensorimotor neuropathy delayed 1–3 weeks following exposure May follow cholinergic symptoms	Agricultural pesticides	Plasma cholinesterase activity NCS showing axonopathy

Clinical Syndromes- Polyneuropathy

Arsenic poisoning



Thallium poisoning



Figure 1. Erythematous lesions appeared on the cheeks and in the perioral region in the first week and then developed into acneiform or pustular eruptions in



Clinical Syndromes- Myopathy

- Muscle weakness

Clinical Syndromes- Myopathy

Syndrome	Toxin	Associated features	Typical sources of exposure	Diagnostic tests
Myopathy and muscular weakness	Botulinum toxin	Progressive paralysis with dilated pupils	Therapeutic procedures, improperly cooked foods, contaminated honey	Botulinum toxin in blood or faeces Wound swabs to identify C.Botulinum EMG shows reduced compound muscle action potentials
	Snake venoms	Puncture wounds on skin Coagulopathy	Exotic snakes	None in routine use



Clinical Syndromes- Autonomic Dysfunction

- Disturbed salivation/lacrimation
- Chronic constipation/diarrhea
- Difficulty in urination
- Orthostatic dizziness
- Disturbed sweating pattern
- Impotence

Clinical Syndromes- Autonomic Dysfunction

Syndrome	Toxin	Associated features	Typical sources of exposure	Diagnostic tests
Autonomic dysfunction	Organophosphates	Parasympathetic overactivity with weakness and muscle fasciculations. Possible associated delayed proximal and respiratory muscle weakness and/or delayed neuropathy	Agricultural pesticides, nerve agent exposure	Plasma cholinesterase activity Characteristic EMG findings
	Trichloroethylene (TCE)	Autonomic neuropathy. Bilateral trigeminal sensory neuropathy and other cranial neuropathies. Increased risk of Parkinson's Disease	Degreasing agents, solvents, paints and glue Improper disposal of industrial waste	No routinely used test but TCE and its metabolites can be detected in urine up to 2 weeks postexposure

Factors Influencing Toxicity

- The route of exposure:
 - Skin (absorption)
 - Lungs (inhalation)
 - Gi tract (ingestion)
- The physical form of the toxicant (solid, liquid, gas)
- Time and number of exposures (a brief encounter/repeated/long term)
- The genetic makeup of the individual
- An individual's overall health (esp. kidneys and liver)



Diagnostic Approach

- Several questions to address in a patient experiencing possible neurotoxicity:
 - Could this presenting symptom be caused by a neurotoxicant?
 - Has this patient been exposed to a known neurotoxicant?
 - Could this neurotoxicant be the direct cause of the patient's presentation?
 - How can the diagnosis be confirmed?
 - What are the management options?

Diagnostic Approach

- Clinical assessment
 - What is the patient's **occupation**?
 - What are their **hobbies** and **recreational activities**?
 - Do their symptoms improve when they are **away** from certain environments, eg at weekends?
 - Have **others around** the patient been affected by similar symptoms?
 - A thorough **drug history**, including over-the-counter medications, herbal remedies.
 - A thorough **travel history**.
- **Neurologic examination** (cognitive, physical)



Diagnostic Approach

- Diagnostic Investigation:
 - Which tissue to sample?
 - Is exposure acute or chronic?
 - What is the degree to which a normal or abnormal level (concentration) is clinically useful?

Diagnostic Approach

- Neurotoxicants that are **rapidly cleared** (Arsenic, inorganic Mercury, Thallium)- Urinalysis is preferred over blood levels.
- Several neurotoxicants are **sequestered** and standard tests may not reflect total body load, particularly in chronic toxicity
- **“Normal” value ranges** might be **misleading** in neurotoxicology
 - Levels not always correlate well with clinical severity
 - Dietary practices, particularly fish consumption, can increase levels of neurotoxins (eg, Mercury, Arsenic) in the absence of clinical effects.
- Brain imaging (MRI)
- Nerve conduction study (NCS)



Management of toxic effects

- Supportive care
- Symptomatic treatment
- Antidote/chelating agents
- Removal protection



Recommendations- Preventive Measures

- Be aware of any neurological complaints
- Be aware of early alterations in groups of exposed workers and prompt preventive actions
- Periodic neurological assessment (cognitive, physical)
- Periodic Nerve conduction study
- Periodic urinalysis/blood sampling

Recommendations- Preventive Measures

פרסומים
וחנות

הדרכות
והכשרות

מרכז מידע

מדורים
מקצועיים

מחוזות

אודות



מוסד לבטיחות ולגרות **כרטיס בטיחות לחומרים כימיים מס' 0052 מרכז מידע**

LEAD עופרת Pb CAS # 7439-92-1 (אבקה)

עזרה ראשונה / כיבוי אש	מניעה	תופעות	סיכון או חשיפה
עזרה ראשונה / כיבוי אש		אם דליק, בשריפה פולט אדים (אז גזים) מגרים או רעילים.	אש
למנוע פיזור של אבק; עבודה במערכת סגורה, ציוד חשמלי ותאורה מוגני התפוצצות באוויר אבק נפיץ.	למנוע פיזור של אבק; עבודה במערכת סגורה, ציוד חשמלי ותאורה מוגני התפוצצות באוויר אבק נפיץ.	חלקיקי אבק של החומר עלולים ליצור תערובות נפיצות עם אוויר.	פיצוץ
	למנוע פיזור של אבק!	ראה השפעות החשיפה לזמן ממושך או חשיפות חוזרות.	חשיפה
אוויר צח, מטחה.	יניקה מקומית או הגנה על דרכי הנשימה.		נשימה
להסיר בגדים מזוהמים. לשתוף את העור בכמות גדולה של מים, ולרחוץ אותו במים וסבון.	כפפות מגן.		עור
לשתוף בכמות גדולה של מים במשך מספר דקות (להסיר את עדשות המגע אם אפשר). לאחר מכן להפנות לטיפול רפואי.	משקפי מגן.		עיניים
לשתוף את הפה. יש להשקות את הנפגע בכמות גדולה של מים. לפנות לטיפול רפואי.	אין לאסול, לשתות או לעשן במהלך העבודה. יש לרחוץ ידים לפני האכילה.	כאב-בטן. בחילה הקאה.	בליעה

מוסד לבטיחות ולגרות **כרטיס בטיחות לחומרים כימיים מס' 0078 מרכז מידע**

TOLUENE טולואן C₆H₅CH₃ / C₇H₈ UN# 1294 CAS # 108-88-3

עזרה ראשונה / כיבוי אש	מניעה	תופעות	סיכון או חשיפה
אש	אבקה, AFFF, קצף, פחמן דו-חמצני.	דליק מאוד	אש
פיצוץ	יש להשתמש במערכת סגורה, אוורור, ציוד חשמלי ותאורה מוגנים התפוצצות. למנוע הצטברות מטענים אלקטרוסטטיים (לדוגמה, על ידי ארקת). השתמש בכלי עבודה ידניים שאינם יוצרים ניצוצות. אין להשתמש באוויר דחוס למילוי, פריקה או טיפול.	תערובת אדים עם אוויר נפיצה.	פיצוץ
חשיפה	למנוע חשיפת נשים (בהריון) לחומר! הקפדה על היגיינה אישית!		חשיפה
נשימה	אוויר צח. מטחה. לפנות לטיפול רפואי.	שעול, פגיעה בגרון, סחרחורת, נמנם, כאב ראש, בחילה, איבוד הכרה.	נשימה
עור	להסיר את הבגדים המזוהמים. לשתוף את העור במים ואחר כך לרחוץ במים וסבון. לפנות לטיפול רפואי.	יובש עור, אדמומיות.	עור
עיניים	לשתוף בכמות גדולה של מים במשך מספר דקות (להסיר עדשות מגע אם הורכבו). לפנות לטיפול רפואי.	אדמומיות, כאב.	עיניים
בליעה	לשתוף את הפה. לא לגרום להקאה. לפנות לטיפול רפואי.	כאב בטן, תחושת כויה, (להמשך ראה "נשימה")	בליעה

Recommendations- Neurotoxicity Testing

OECD/OCDE

426

Adopted:
16 October 2007

OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS

Developmental Neurotoxicity Study