

Zentralnervöse Spätfolgen nach langjähriger Schadstoffexposition am Beispiel von TCDD und HCH

Wolfgang H. Zangemeister¹, Alexandra Preisser²

Zusammenfassung:

Zentralnervöse Spätfolgen nach chronischer TCDD- und/oder HCH-Exposition sind wenig gut untersucht und daher häufig umstritten. Insbesondere dann, wenn neurologische Auffälligkeiten nicht in einem deutlichen zeitlichen Zusammenhang mit der Exposition eingesetzt haben, sondern erst viele Jahre später, wird der ursächliche Zusammenhang diskutiert. Die Studienlage hierzu ist begrenzt und die kontrovers geführte Diskussion währt schon Jahrzehnte. Im Laufe der letzten 14 Jahre wurden von uns insgesamt 30 Fälle gesehen mit Zustand nach chronischer TCDD- und/oder gamma-Hexachlorcyclohexan (HCH)-Exposition. Diese Patienten wurden neben cerebraler Bildgebung klinisch, neurophysiologisch und neuropsychologisch untersucht. Zwei Drittel von ihnen wiesen dabei zentralnervöse Defizite auf, die erst 3 bis 10 Jahre nach Expositionsende klinisch manifest bzw. diagnostiziert wurden. Im Falle des Fehlens anderer Erklärungsfaktoren durch chronische Erkrankungen muss bei solchen Patienten eine chronische toxische Enzephalopathie in die differentialdiagnostischen Erwägungen einbezogen werden. Dabei gilt es, andere Krankheitsursachen wie Mikroangiopathien, Alzheimer oder andere toxische Schädigungen (z.B. Alkohol) abzugrenzen.

Late CNS disorders due to longtime exposure to TCDD or HCH

Summary:

The disorders of the central nervous system after chronic exposure to the polychlorinated cyclohexanes, namely dioxin (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, TCDD) and/or (*p*-hexachlorocyclohexane, HCH), are not well documented. Clinical controversy is exacerbated by numerous findings of late-onset neurological dysfunction that arise many years after the period of exposure, effectively preventing a rational investigative approach and fuelling the controversy over many decades.

During the last 14 years, we have investigated 30 patients who were chronically exposed to TCDD and/or HCH. The patients underwent cerebral imaging and clinical, neurophysiological and neuropsychological investigations. Two-thirds had CNS deficits that were diagnosed between 3 and 10 years after terminating their exposure to organochlorines. Thus, patients with unexplained chronic neurological disorders must be assessed for a possible chronic toxic encephalopathy, as part of a differential diagnosis, after excluding other causative factors such as microangiopathy and Alzheimer or another toxic agent, like alcohol.

Anschrift der Autoren:

¹ Prof. Wolfgang H. Zangemeister, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Martinistr. 52, 20251 Hamburg

² Dr. Alexandra Preisser, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Ordinariat und Zentralinstitut für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin, Seewartenstr. 10, 20459 Hamburg

Einleitung

Die Kenntnisse über neurotoxische Wirkungen von organischen Lösungsmitteln und Pestiziden wie HCH und TCCD haben in den letzten zwei Jahrzehnten rasch zugenommen. Potentielle neurotoxische Wirkungen im Sinne von Störungen des peripheren und zentralen Nervensystems sind seit Anfang des Jahrhunderts bekannt. Zangger schrieb bereits 1930 (Altenkirch 1998): „Alle guten Lösemittel wirken auf das Nervensystem“. Die erwünschten technischen Eigenschaften von Lösungsmitteln bestehen in ihrer Fettlöslichkeit, woraus eine hohe Affinität zu den Lipiden des Nervensystems resultiert. Hierzu liegen umfangreiche Beobachtungen über Akutintoxikationen vor. Andererseits können durch langfristige Exposition am industriellen Arbeitsplatz unter schlechten arbeitshygienischen Bedingungen chronische neurotoxische Erkrankungen, Lösungsmittel-Encephalopathien und –Neuropathien entstehen.

Toxische Encephalopathien, siehe Abb.1 zur Definition der Toxischen Encephalopathie, können noch während des Expositionszeitraumes auftreten. Das ist jedoch nicht obligatorisch. Mehrere Studien zeigen auch Jahre nach Unterlassung der gefährdenden Tätigkeit eine Zunahme der subjektiven Beschwerden sowie eine Verschlechterung der Ergebnisse psychologischer Testverfahren und der neurologischen Untersuchungsergebnisse (Dryson 2000; Bruhn 1981; Nordling 2002; Orbrek 1988). Hieraus folgt, dass die klinische Diagnose der lösungsmittelbedingten Encephalopathie auch mehrere Jahre nach Unterlassung der gefährdenden Tätigkeit erstmals gestellt werden kann. Die lösungsmittel-bedingte Encephalopathie kann sich nach Unterlassung der gefährdenden Tätigkeit bessern, konstant bleiben oder verschlechtern (Bruhn 1981; BMA 1996; Dryson 2000); Nordling 2002; Orbek 1988). Eine Persistenz oder eine Verschlechterung der Erkrankung nach Unterlassung der gefährdenden Tätigkeit schließt eine Verursachung durch Lösungsmittel nicht aus. Die Diagnose stützt sich auf die anamnestischen Angaben und den psychopathologischen Befund. Wichtige anamnestische Hinweise sind Alkoholintoleranz und häufige präanarkotische Symptome im unmittelbaren Zusammenhang mit der Lösungsmittelexposition (Benommenheit, Trunkenheit, Müdigkeit, Übelkeit, Brechreiz, aber auch Zustände von Euphorie). Der psychopathologische Befund muss durch psychologische Testverfahren objektiviert werden, die das Alter des Patienten berücksichtigen. Bei diesen Testverfahren sollen untersucht werden: Die prämorbid Intelligenz, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen, Psychomotorik, Wesensveränderungen und Befindlichkeitsstörungen. Neurophysiologische Untersuchungen (EEG, evozierte Potentiale, Nervenleitgeschwindigkeit, Posturographie, Elektro-Oculographie) ergeben zu einem Teil pathologische Befunde. Bildgebende Verfahren (Computertomogramm, Kernspintomogramm) ergeben bei diesen Encephalopathien sehr häufig Normalbefunde. Bildgebungsbefunde bei toxischen Encephalopathien sind selten, unsystematisch, und je nach Art der Systembeteiligung. (Abb.2): z.B. Eintrittsstelle - N. olfactorius mit primären Schädigungen frontal/temporal sind jedoch für die Differentialdiagnostik von Bedeutung. Erhöhte Werte im Biomonitoring (Lösungsmittel oder

deren Metabolite im Blut oder Urin) stützen die Diagnose (WHO 1984; Triebig 1998) entscheidend.- Nach den Kriterien der WHO (WHO 1985) lassen sich die chronischen Lösungsmittel – Encephalopathien in drei Stadien beschreiben:

Schweregrad I: Uncharakteristische vollständig reversibel. **Schweregrad II:** Beschwerden wie bei I, sowie neurologische Befunde. Elektrophysiologische Zusatzuntersuchungen wie sensible Nervenleitungsgeschwindigkeit und evozierte Potentiale sind ggf. pathol. **Schweregrad III:** Beschwerden wie bei I und II sowie beginnendes / ausgeprägtes dementielles Krankheitsbild; Reversibilität ist in diesem Stadium nicht gegeben. Ergebnisse von Morbiditätsanalysen bei einer seit 1987 beobachteten, knapp 1600 Personen umfassenden Kohorte ehemaliger Mitarbeiter eines früher in Hamburg angesiedelten Betriebes wurden von Manz und Knecht & Manz (Triebig 1998; Torbjörn 1991) publiziert. Dieser Betrieb stellte während der Jahre 1951 bis 1984 Insektizide auf der Basis von Hexachlorcyclohexan (HCH) und Herbizide auf der Basis von Trichlorphenoxyessigsäure (T-Säure) her. Dabei waren für die Belegschaft erhebliche Gefährdungen durch PCDD/F (insbesondere TCDD) und HCH gegeben. Auf der Grundlage vorliegender Messwerte der Konzentration von TCDD, sonstigen Dioxinen und Furanen sowie β -HCH im Blut und im Fettgewebe wurden Prädiktoren für den Belastungsverlauf in den einzelnen Betriebsbereichen abgeleitet und für alle Kohortenmitglieder die Belastung geschätzt. Es ließen sowohl 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCDD) als auch das Beta-Isomer des Hexachlorcyclohexans (Beta-HCH) Beziehungen zur Ausbildung einer toxischen Encephalopathie erkennen (Manz 1998; Knecht 1999). Bei Latenzzeiten von 15 Jahren und mehr war dieser Zusammenhang beim β -HCH noch deutlicher als beim TCDD. Die Befunde sprechen dafür, dass insbesondere das β -HCH-haltige Isomeregemisch des HCH als Promoter der toxischen Enzephalopathie wirkt.

Methodik

Insgesamt 30 Fälle wurden in der Neurologie des UKE beurteilt zwischen den Jahren 1992 und 2006, davon 6 Frauen u. 24 Männer, Altersmittel 61.2 Jahre. In allen Fällen lagen CCTs oder cMRTs vor, die andere mögliche Differentialdiagnosen ausschließen ließen; Patienten mit deutlichen Hirnatrophien oder Multiinfarkt-Encephalopathien fanden sich nicht in dieser Gruppe. In allen Fällen lagen valide Bestimmungen des Serum-TCDD bzw. Beta-HCH Gehaltes incl. der Rückrechnung und Bewertung der Exposition im Rahmen von toxikologischen/arbeitsmedizinischen Gutachten vor. Entsprechend der dort mitgeteilten Befunde wurde eine Bewertung in schwere, mittelgradige, leichte, keine Exposition getroffen. Außerdem wurde die Dauer der Exposition notiert. Der klinisch neurologische Befund (Abb.3) wurde *nach Symptomzahl* bewertet: Motorische, sensible, koordinative, vestibulo-oculomotorische Störungen mit 0 bis 4. Die neurophysiologischen Befunde (EEG, evozierte Potentiale, EOG, POG, Pupillographie, NLG-EMG) wurden entsprechend einzeln von 0 bis 3 bewertet nach

Ausprägungsgrad von Leitungsverzögerung, Allgemeinveränderungen bzw. vestibulär-oculomotorischen Defiziten. Schließlich wurde anhand der neuropsychologischen Gutachten für die Faktoren: Psychomotorik, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Intelligenz-Funktionen ebenfalls eine 0 – 3 Skala dieser 4 Faktoren verwendet (Abb.3).

Resultate

Eine Übersicht über Dauer und Intensität (Mag) der Exposition, sowie Zeit bis zum Auftreten erster Symptome zeigt, dass die Zeit bis zur Erstsymptomatik innerhalb zweier Fenster variiert: 2 bis 10 (22 Fälle), und 15 bis 45 Jahre (8 Fälle). Fasst man alle klinischen, neurophysiologischen und neuropsychologischen Befunde der Gruppe (n=30) zusammen, so waren Art und Ausprägung der rein klinisch fassbaren Symptome in unserer Gruppe – ähnlich wie aus den Berichten in der Literatur ersichtlich - wenig eindrucksvoll. Alleine aus diesen hätten wir nur in einem kleinen Prozentsatz der Fälle eine klare und gut begründete Entscheidung für oder gegen einen überwiegend wahrscheinlichen kausalen Zusammenhang zwischen (- in allen Fällen ja nachgewiesener -) Exposition und Erkrankung treffen können. Wesentlich für die richtige Beurteilung waren die Ergebnisse der zusätzlichen neurophysiologischen und neuropsychologischen Untersuchungen in der Gesamtschau mit der Klinik.

Elektrophysiologische Leitungsgeschwindigkeits-Verlängerungen fanden sich bei 19 Patienten, davon in 3 Fällen auch sehr erhebliche Latenzverlängerungen.

Pathologische Posturographie- und EOG-Befunde fanden sich immerhin bei 17 Patienten. Dieses bestätigt die Befunde von Ödkvist und Mitarbeitern (9).

Psycho-pathometrische Defizite wurden umfangreich untersucht mit einer speziell hierfür zusammengestellten Testbatterie (Nordling 2002; Orbrek 1988; Triebig 1998). Davon waren 4 Patienten ohne pathologische Befunde und 7 mit eher geringfügigen Abweichungen; 9 von diesen – davon alle im übrigen unauffällige Patienten - wurden nicht anerkannt.

Stellt man T, die Dauer bis zum Erst-Symptom als Funktion des Gesamt-Defizit-Scores dar, dann ergibt sich keinerlei Zusammenhang.

Hingegen finden sich positive, aber auch negative Zusammenhänge, wenn der Gesamt-Schweregrad-Score als Funktion der hiernach in absteigendem Score angeordneten Fälle dargestellt wird (Abb.4). Kein Zusammenhang zeigt sich dabei für Expositions-Stärke (Mag) mit dem Gesamt-Schweregrad-Score der Klinik. Andererseits scheint der Gesamt-Score mit der Expositions-Dauer verknüpft zu sein. Wie Abb. 4 belegt, findet sich ein Log-Zusammenhang des klinischen Gesamt-Defizit-Scores als Funktion der Expositions-Dauer.

Diskussion

Als Fazit unserer Untersuchungen findet sich daher: Ein Gesamt-Defizit-Score über 10 grenzt die eindeutigen von den fraglichen Fällen ab. Die fraglichen Fälle lassen sich relativ gut mittels des klinischen Gesamt-Scores zusammen mit den neurophysiologischen und neuropsychologischen Untersuchungen abgrenzen. Abgelehnt wurden alle die Fälle (Nr.: 7,8,10,14,16,20,27,30) deren Expositionsdauer sämtlich unter 10 Jahren lag, und deren klinischer Gesamtscore unter 5 lag.

Die Differentialdiagnose (Abb.4) gegenüber anderen neurologischen Erkrankungen ist naturgemäß außerordentlich wichtig und nicht immer leicht zu treffen. Dies betrifft die Polyneuropathien mit ihren sehr umfangreichen möglichen Ätiologien, die gerade bei älteren Patienten häufig nicht mit der nötigen Sicherheit abzugrenzen sind. Noch mehr gilt dieses für die Encephalopathien, allen voran die Alkoholdemenz und mikrovaskuläre Encephalopathien; außerdem die Demenzen vom Alzheimer Typ, Chorea Huntington, AIDS-Demenzkomplex, Hydrocephalus Normotensivus und die verschiedenen metabolischen Encephalopathien. Diese Erkrankungen nehmen einen eigengesetzlichen Verlauf und zeigen in der Regel Progredienz. Zu beachten bleibt, dass inzwischen eine Reihe von Fällen mit weiterer Verschlechterung noch lange nach Expositionsende auch für die exogen toxischen Encephalopathien beschrieben wurden. Ebenso ist der schleichende chronische Erkrankungsbeginn im Expositionszeitraum häufig nicht zu sichern. Anders als früher angenommen (Altenkirch 1998; Triebig 1998), wird damit deutlich, dass die fehlende Progredienz nach Absetzen einer toxischen Exposition kein verlässliches Abgrenzungskriterium zwischen exogen toxischer und den genannten krankheitsbedingten Encephalopathien ist.

Literatur:

Altenkirch N. Neurotoxizität organischer Lösungsmittel. In Triebig G (Ed.): Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin. Stuttgart 1998

Bruhn, P. Arlien-Søborg, P., Gyldensted, C., Christensen, E. L.: Prognosis in chronic toxic encephalopathy. Acta neural. scandinav. 64: 259–272 (1981)

Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung: Bekanntmachung einer Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats beim BMA -Sektion Berufskrankheiten: Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische. Bundesarbeitsblatt, H. 9: 44-49 (1996)

Dryson, E.W., Ogden, J.A.: Organic solvent induced chronic toxic encephalopathy: extent of recovery, and associated factors, following cessation of exposure. Neurotoxicology 21: 659- 666 (2000)

Nordling Nilson, L., Sällsten, Go, Hagberg, S., Bäckman, L., Barregård, L.: Influence of solvent exposure and aging on cognitive functioning: an 18 year follow up formerly exposed floor layers and their controls. Occup. Environ. Med. 59 : 49–57(2002)

Orbrek, P., Lindgren, B.A.: Prospective clinical and psychometric investigation of patients with chronic toxic encephalopathy induced by solvents. *Scand. J. Work. Environ. Health* 14: 37 –44 (1988)

Knecht U, Manz, A, Walter, D, Woitowitz, HJ: Arbeitsbedingte Gefährdung durch halogenierte Dioxine und Furane. Untersuchungen zur Belastungssituation in der Arbeitswelt und zur Mortalität und Morbidität exponierter Chemiewarbeiter. 1. Auflage. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW Verlag für neue Wissenschaft 1999

Manz, A.: Exposition gegenüber HCH und Auswirkungen auf die Mortalität
1. Auflage. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW Verlag für neue Wissenschaft GmbH 1998.
Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin: Forschungsbericht, Fb 789.

Torbjörn L, Jansson E, Möller C and Lars Ödkvist: Chronic toxic encephalopathy investigated using dynamic posturography. *Am J Otolaryngol* 12: 96-100 (1991)

Triebig G (Ed.): Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin. Stuttgart 1998

WHO. Chronic effects of organic solvents on the CNS and diagnostic criteria. Rep. WHO Nordic council ministers work-group. *Env Health Series* 1985

Zangger H. Über die modernen organischen Lösungsmittel. *Arch Gewerbepath* 1: 77-196 (1930)

Toxische Enzephalopathie

Definition

Die toxische Enzephalopathie ist das Ergebnis der Interaktion einer chemischen Substanz mit dem Gehirn

- Störung des Energiehaushalts/Perfusion
CO-Intoxikation, Drogen (Kokain)
- Störung des Elektrolythaushalts
zentrale pontine Myelinolyse
- Störung des Neurotransmitterhaushalts
MPTP, Ecstasy, FK506/Cyclosporin
- Störung der Ernährung
Wernicke Enzephalopathie, Lathyrismus
- Autoimmunreaktion
paraneoplastisch
- Exposition mit toxischer Substanz
 - direkte Schädigung (*Mangan, Quecksilber, Blei*)
 - teratogen
 - onkogen

Abb. 1: Definition der toxischen Enzephalopathie

Toxische Enzephalopathie

Systembeteiligung

Bevorzugt befallene Systeme

- Basalganglien - *Mangan, MPTP*
- Hirnstamm - *ZPM*
- Frontal-/Temporallappen - *Lösungsmittel*

Unterschiedliche Suszeptibilität /selektive Vulnerabilität

- regionale Unterschiede der Bl-Hirn-Schr.
- regionale Unterschiede - Metabolismus/Membranen
- Eintrittsstelle - N. olfactorius - frontal/temporal

Abb. 2: Systembeteiligung bei der toxischen Enzephalopathie

Summenscore zur Synopsis der vorhandenen Daten von 30 Patienten (6w; Altersmittel 61,2J.) 1992-2006, mit CCT/cMRT Ausschluss von Multi-Inf-Enc.pathien, Hirnatroph.,anderen ZNS-Aetiolo.)

- Exposition: 0 – 3 (nach Beurteilung der toxikol./arbeitsmed. GA)
- Klin.Neurol.Befund: Nach Symptomzahl 0 – 3 : Motorisch, sensibel, koordinativ, vestibulär-oculomotorisch
- Neurophysiol.Befunde (0 – 3) : Nach Auspraegungsgrad der Leitungsverzoegerung bzw. der Allgemeinveraenderungen u. oculomot-vest.Defizite
- Neuropsycholog.GA-Resultate (0 – 3): Psychomotorik, Aufmerksamkeit, Gedaechnis, Intelligenz-Funktionen

➤ z.B. beim VEP: Obergrenze der Muster-VEP-Latenz:

- 119 msec ungestoert 0
- 124 msec + 5% leicht verzog. 1
- 131 msec +10% maessig verzog. 2
- 143 msec +20% stark verzog. 3

Abb. 3: Klinisch neurologische Befunde

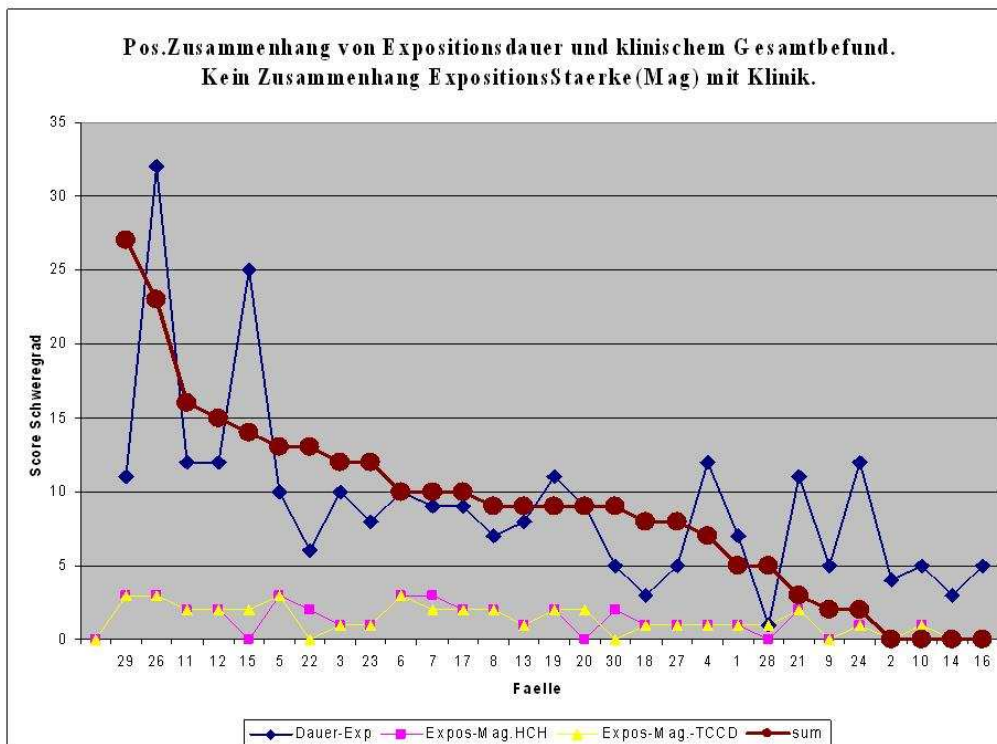


Abb.4: Alle Faelle mit einem Defizitscore ueber 10 wurden in Zusammenhangsbeurteilung akzeptiert.
Fazit: Gesamt-Defizit-Score ueber 10 grenzt die eindeutigen von den unklaren Faellen ab.