

# Nervenschäden

## Physiologische Grundlagen

Natürlich wissen wir schon lange, daß das Gehirn mit dem übrigen Körper eng verkabelt ist. Auf- und absteigende Bahnen des sensorischen, motorischen und autonomen Nervensystems sorgen für einen kontinuierlichen Informationsaustausch. Man spricht in diesem Fall auch von einem *trockenen* Informationstransfer, da die Nachrichten in elektrischen Signalen verschlüsselt sind und nicht über Körperflüssigkeiten vermittelt werden. Der Wechsel der elektrischen Signale von einer auf die andere Nervenbahn erfolgt über Synapsen. Erreicht das Signal die sogenannten präsynaptischen Endknöpfchen eines Neurons, treten dort in Bläschen (Vesikeln) gespeicherte Überträgerstoffe (Transmitter) aus, welche die in unmittelbarer Nachbarschaft gelegene postsynaptische Membran des anderen Neurons erreichen. In der postsynaptischen Membran sind bestimmte Empfangsstellen (Rezeptoren) gelagert, welche hochspezifisch nur auf diese Transmitter reagieren, um dann über einige Zwischenschritte sehr schnell dafür zu sorgen, daß auch in diesem Neuron eine neue elektrische Erregung entsteht und weitergeleitet wird. Es gibt aber auch hemmende Synapsen, an welchen der Transmitter die Erregbarkeit eines Neurons verhindert, bremst oder stoppt (Abb. 1).

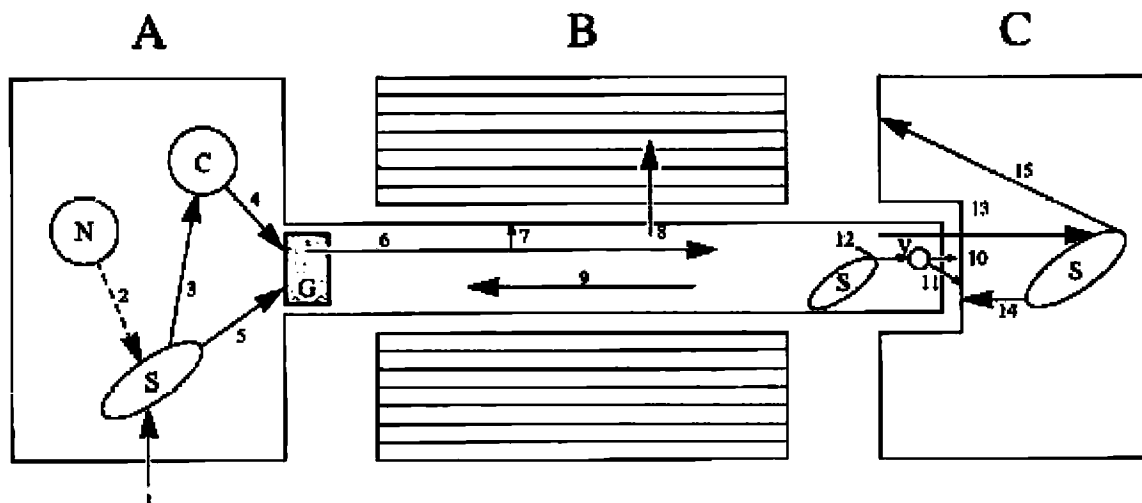


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Transportfunktion im Neuron.

Gezeigt wird eine schematische Nervenzelle (A), Nervenfasern (B) und Endregion (C). Vorstufen treten (1) in die Zelle mit dem Zellkern (N) ein, der die Synthese steuert. Der Pfeil (3) zeigt die Ablagerung synthetisierter Materials, das später durch eine Pforte (G, möglicherweise den Golgi Apparat) ins Axon (4, 5) tritt. Durch anterograden Transport (6) werden sie der Fasern, teils der Membran (7) und teils der Schwannschen Zelle (8) zugeführt. Der retrograde Transport bringt verbrauchte Vesikel (V) von der Endplatte (10). Es wird die Aufnahme der Bestandteile (11) in die Endplatte gezeigt, einige zur Rückbildung innerhalb der Vesikel (12) und andere, die retrograd zurückgeführt werden. Durch (13, 14, 15) werden Muskelfortsätze angedeutet. (nach . Ochs 1974)

Die Effizienz der synaptischen Übertragung hängt unter anderem davon ab, wieviele Rezeptoren an der postsynaptischen Membran zur Verfügung stehen. Derartige Rezeptorproteine können sich vermehren und verringern und damit die Erregbarkeit des Neurons erhöhen (up-regulation) oder erniedrigen (down-regulation). Die Verfügbarkeit des Transmitters hängt im wesentlichen davon ab, ob ausreichende Mengen präsynaptisch synthetisiert und gespeichert wurden. In aller Regel wird ein großer Teil der freigesetzten Transmitter wieder in das präsynaptische Endknöpfchen aufgenommen (re-uptake). Über diesen Vorgang werden Freisetzung und Verfügbarkeit des Transmitters reguliert. Darüber hinaus kann die synaptische Übertragung zusätzlich durch andere Substanzen (Kotransmitter) beeinflusst werden.

Neben der *trockenen* kennen wir auch schon lange die *nasse* Kommunikation. Gemeint ist der

Informationsaustausch mittels Hormonen. Über die Hirnanhangdrüse (Hypophyse) hat das Zentrale Nervensystem die Möglichkeit, Hormone in die Blutbahn freizusetzen. Üblicherweise wird die Ausschüttung der Hypophysenhormone von einem Hirngebiet reguliert, welches an der Schädelbasis direkt über der Hirnanhangdrüse liegt, dem Hypothalamus.

Über nervale oder neurosekretorische Signale werden die hormonspeichernden Zellen der Hypophyse veranlaßt, die spezifischen Hormone in die Blutbahn abzugeben oder deren Freisetzung abzurechen. Die hypothalamischen Neuronen, welche diese Signale vermitteln, sind zahlreichen Einflüssen aus höhergelegenen Hirnarealen unterworfen. Die freigesetzten Hypophysenhormone erreichen ihrerseits mehrere Zielorgane, u. a. die Schilddrüsen, die Fortpflanzungsorgane, das Immunsystem und die Nebennierenrinde.

Diese Organe reagieren oft mit der Freisetzung eigener Hormone, welche wiederum das Gehirn erreichen und dort u.a. die Freisetzung der Hypophysenhormone homöostatisch gegenregulieren .

Wenn der Körper mit der Seele spricht, benutzt er in aller Regel beide Formen der Kommunikation. Ähnlich wie unser Gehirn Wortwahl, Satzbau, Klangmelodie, Tonfall und Lautstärke der normalen Sprache über motorische Signale äußerst vielseitig abstimmt und reguliert, so werden auch in der Feinabstimmung der Sprache zwischen Körper und Seele sehr heterogene und komplexe Mechanismen benutzt.

## Hirnfunktion

Es gibt das noradrenerge Bündel, welches im Hirnstamm seinen Ursprungsort hat. Das andere ist das serotonerge Bündel, welches nicht weit davon im Nucleus Raphé entspringt. Es zieht ebenso Bahnen in nahezu alle größeren Hirnareale. Beide Ursprungsorte haben allerdings untereinander die intensivste Verbindung.

An den Nervenendigungen des Raphé-Systems wird Serotonin freigesetzt, an denen des Hirnstamms der Botenstoff Noradrenalin. Beide Substanzen werden den biogenen Aminen zugerechnet und aus Aminosäuren (Tryptophan; Tyrosin) synthetisiert. Diese recht einzigartige Anatomie beider Bahnensysteme läßt rückschließen, daß diese im Verlauf der Entwicklungsgeschichte schon früh eine Funktion gehabt haben müssen, welche auch in der späteren Hirnentwicklung nützlich war.

In den vergangenen zwanzig Jahren wurden viele tausend wissenschaftliche Ergebnisse veröffentlicht, die Erkenntnisse über die serotonergen und noradrenergen Bahnen vermittelten.

Psychobiologen konnten aufzeigen, daß emotionales, motivationales, kognitives und motorisches Verhalten je nach Versuchsbedingungen in Abhängigkeit dieser Bahnensysteme variiert. Nahrungsaufnahme, Sexualität, Aggression, Angst, Freude, Aufmerksamkeit, Geschicklichkeit und kognitive Leistungsfähigkeit werden hier bestimmt.

## Molekühlwirkung auf das ZNS

### Molekühlwirkung auf das ZNS

<b>Interferon <math>\gamma</math></b>	<b>Induktion der Expression von MHC-Klasse-2-Antigenen auf Astrozyten</b>
<b>Interleukin 1</b>	<b>Bewirkt Proliferation von Astrozyten</b>
	<b>Stimuliert hypothalamische thermoregulatorische Zentren (Fieberproduktion)</b>
	<b>Stimuliert Deltawellenachlaf</b>
<b>Interleukin 2</b>	<b>Stimuliert Proliferation und Reifung von Oligodendrozyten</b>
<b>Thymosin</b>	<b>Stimulierung der hypothalamo-hypophysär-adrenalen Achse</b>
<b><math>\alpha_1</math></b>	
<b><math>\beta_1</math></b>	
<b><math>F_2</math></b>	

## Allgemeine Möglichkeiten der Störungen vegetativer Regulationen

## 1. Neuronale Integrationsebenen vegetativer Regulationen

- Telenzephalon (Kortex, limbisches System)	Anpassung von Verhalten, neuroendokrinen und vegetativen Systemen (Psychosomatik)
- Hypothalamus	Neuroendokrine Regulationen; Volumen-, Osmo-, Thermoregulation, Regulation des Metabolismus, der Fortpflanzung, der zirkadianen Rhythmik etc.
- Hirnstamm	Regulation des kardiovaskulären Systems, des Gastrointestinaltrakts, der Entleerungsfunktionen
- Rückenmark	Spinale vegetative Motorik (nach vollständiger Durchtrennung)
- Präganglionäres Neuron	Integration von supraspinalen Einflüssen, Aktivität in Interneuronen und spinalen afferenten Aktivitäten
- Postganglionäres Neuron	Integration in prävertebralen Ganglien
- Effektororgane	Integration neuronaler und extraneuronaler Einflüsse

## 2. Spezifität sympathischer und parasympathischer Systeme in der Regulation vegetativer Effektororgane (peripher, zentral)

- Arterielle Blutdruckregulation (Widerstandsgefäße, Herz)
- Thermoregulation (Hautgefäße, Schweißdrüsen)
- Gastrointestinaltrakt (Motilität, Sekretion)
- Entleerungsorgane (Kolon, Harnblase)
- Sexualorgane
- Andere Systeme: Pupille, Pinealis (zirkadiane Periodik)

## 3. Anpassung vegetativer Effektororgane an neuronale und andere Einflüsse

- Neuroeffektorische Übertragung und ihre Modulation (prä-, postsynaptisch)
- Überträgerstoffe und Neuropeptide; Kolokalisation von Überträgerstoffen und/oder Neuropeptiden
- Adaptive Supersensibilität
- Interaktion neuronaler und extraneuronaler Einflüsse
- Reziproke *trophische* Interaktion neuronaler und extraneuronaler Faktoren

## 4. Sympathisches Nervensystem und Abwehr

- Sympathisches Nervensystem und Schmerz
- Sympathisches Nervensystem, Entzündung und Immunabwehr

## 5. Entwicklung und Altern vegetativer Regulationen

## Zentralnervöse Störungen durch Umweltgifte

Neurotoxische Effekte beim Menschen sind schwierig zu objektivieren. Die psychometrische Beschreibung ist die bevorzugte Methode in der "neurobehavioural toxicology". Verschiedene Testverfahren werden angewandt. Weit verbreitet ist die "WHO CORE Neurobehavioural Battery" mit einer Kombination von sieben Tests (→ Johnson/Anger 1982).

Die medizinischen Methoden zur Erkennung von Neurotoxizität sind noch ungenügend entwickelt. Die neurophysiologischen Techniken erfassen erst wenige Hirnfunktionen. Auf der anderen Seite sind

Humanexperimenten ethische Grenzen gesetzt. Dazu kommen große Schwierigkeiten der Objektivierung von Exposition. Sie ist meist nur qualitativ erfaßbar. Der medizinische Handlungsbedarf ist wiederum bedeutend.

In den USA haben jeweils über 1 Mio. Menschen eine Exposition zu einer oder einer Kombination jener 54 Arbeitschemikalien, die als neurotoxisch gelten müssen (➔ Anger/Johnson 1985). Insgesamt sind weltweit 850 neurotoxische Arbeitsstoffe bekannt.

Über die Neurotoxizität der Holzschutzmittel auf Pentachlorphenol-Basis (WHO 1987) und PCDD/PCDF-kontaminierter Herbizide gibt es vielfache Berichte. Dabei handelt es sich oft um kasuistische Arbeiten.

Baader und Bauer berichten 1951 über 10 Personen mit beruflicher PCP-Intoxikation. Auffällig war, daß alle eine Schwäche der unteren Gliedmaßen beklagten.

Dieses Symptom wird auch von Spiegelberg 1961 geschildert, der Chemiarbeiter mit persistierender Chlorakne (➔ Herxheimer 1899) nach TCDD-Intoxikation nachuntersuchte. Weitere psychopathologische und psychovitale Beschwerden waren: allgemeine Müdigkeit, Interesse- und Initiative-Nachlaß, Störungen von Libido und Potenz.

Goldmann (1973) wies ebenfalls auf neurologische Defizite bei 7 Arbeitern 20 Jahre nach ihrer TCDD-Exposition hin.

Im Süden Vietnams wurden AGENT-ORANGE-Exponierte von Do Thuc Trinh (1984) untersucht. In dieser Gruppe hatten 12,5% eine Neurasthenie. In einer Nicht-Exponiertengruppe waren es 3,5%.

Die Symptome Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen und Depressionen dominierten auch bei den Neurasthenikern, die Herbizid- und TCDD-exponiert waren und von Ton Duc Lang und Do Duc Van (1984) untersucht wurden.

Nicht nur aus wissenschaftlichen Gründen, sondern auch aus Bedürfnissen der praktischen ärztlichen Tätigkeit heraus besteht die Notwendigkeit, die Diagnostik und Therapie psychopathologischer Erkrankungen optimaler zu gestalten. 18% der Patienten, die täglich die Arztpraxis aufsuchen, kommen wegen depressiver Symptome (➔ Poeldinger 1987). Die Objektivierung dieser und anderer ZNS-assoziiierter Störungen ist auch deshalb schwierig, weil der Diagnostiker seinen eigenen "Vorentwurf psychischer Störungen" (➔ Heimann 1983) nicht immer zu minimieren vermag.

Die Konfrontation mit diesen ärztlichen Problemen und der zunehmend größer werdenden Zahl der Patienten, die nach Exposition zu neurotoxischen Substanzen in die Praxis kommen, führt zur Suche nach Methoden, um die spezifische Diagnostik besser zu gestalten.

## **Toxische Schädigung des Zentralnervensystems**

Substanzen mit indirekter Wirkung

**Einteilung neurotoxischer Substanzen nach ihren Wirkorten**

Wirkung durch		Substanzen (Beispiele)	
Typ 1	Stoffwechselstörungen von Neuronen	a Anoxie	Kohlenmonoxid, Barbiturate, Opiate, Zyanide, Nitrite
		b Hypoglykämie	Insulin, Sulfonylharnstoffe
		c Hyperglykämie	-
Typ 2	Axonale Schädigung (Axonopathie)		Schwermetalle
Typ 3	Schädigung von Oligodendrozyten (Myelinopathie)		Schwermetalle
Typ 4	Beeinflussung von Ionenkanälen (Erregungsleitungsstörungen)		Chlorierte zyklische Kohlenwasserstoffe (Insektizide)
Typ 5	Funktionsstörungen zentraler Synapsen	a präsynaptisch	Tetanustoxin
		b synaptischer Spalt	Alkylphosphate (Acetylcholinesterase-Inhibitoren bei cholinergen Synapsen)
		c postsynaptisch	Strychnin, Neuroleptika
Typ 6	Störung integrativer Funktionen, neuronaler Netzwerke		Phencyclidin, LSD, Ketamin; bei psychischer und physischer Abhängigkeit von Drogen

**Funktionsstörungen durch Schädigungen des Hypothalamus**

(Reichlin et al. 1978)

	Vorderer Hypothalamus, Area präoptica	Intermediärer Hypothalamus (tuberal, ventromedial)	Hinterer Hypothalamus
Integrative Funktionen	Schlaf-Wach-Rhythmus, Thermoregulation, endokrine Regulationen, Integration autonomer und endokriner Regulationen	Wahrnehmung, kalorischer Haushalt, Flüssigkeitshaushalt, endokrine Regulationen	Wahrnehmung, Bewußtsein, Thermoregulation komplexe endokrine und autonome Regulationen
Läsionen Akut	Schlaflosigkeit, Hyperthermie, Diabetes insipidus, ADH-Sekretionsstörungen	Hyperthermie, Diabetes insipidus, endokrine Störungen	Schlafsucht, emotionale Störungen, vegetative Störungen, Poikilothermie
Chronisch	Vorderer Hypothalamus, Area präoptica Schlaflosigkeit komplexe endokrine Störungen (z.B. Pubertas präcox), endokrine Störungen infolge Schädigung der Eminentia mediana, Hypothermie, kein Durstgefühl	Intermediärer Hypothalamus (tuberal, ventromedial) <i>Medial:</i> Gedächtnisstörungen, emotionale Störungen, Hyperphagie und Fettsucht, endokrine Störungen <i>Lateral:</i> emotionale Störungen, Abmagerung und Appetitlosigkeit, kein Durstgefühl	Hinterer Hypothalamus Gedächtnisverlust, emotionale Störungen, Schlafsucht, Poikilothermie, vegetative Störungen, komplexe endokrine Störungen (z.B. Pubertas präcox)

**Toxische Polyneuropathien**

Tabelle: Toxische Polyneuropathien (Umweltgifte und Medikamente) (nach Neundörfer et al. 1987, Griffin u. Hoffman 1986)

Substanz	Pathophysiologie
<b>Metalle</b>	
Blei	Axonopathie und Myelinopathie, interstiellies Ödem (Druckwirkung), physiologische Leitungsunterbrechung und leichte Verlangsamung der Nervenleitung
Thallium	Axonopathie mit sekundärer Myelinopathie, motorische sensible, vegetative Bahn befallen, Leitungsunterbrechung und leichte Verlangsamung der Nervenleitung
<b>Organische Gifte</b>	
Acrylamid	Axonopathie mit distaler Axondegeneration, Hemmung des schnellen Axoplasmaflusses durch Hemmung des Energiestoffwechsels, sensible Bahnen mehr als motorische betroffen, physiologische Leitungsunterbrechung und leichte Verlangsamung der Nervenleitung
Hexokarbene (n-Hexan etc.)	Axonopathie mit sekundärer Myelinopathie, Axonschwellung (Riesenaxonopathie, paranodal betont) infolge Störung des langsamen Transports mit Anhäufung von Neurofilamenten, alle Bahnsysteme betroffen, physiologische Leitungsunterbrechung und mittelgradige Verlangsamung der Nervenleitung (20-30 m/s)
Alkylphosphate	Axonopathie mit distaler Axondegeneration, alle Bahnsysteme betroffen, physiologische Leitungsunterbrechung und leichte Verlangsamung der Nervenleitung
<b>Medikamente</b>	
Vincristin (Zytostatikum)	Axonopathie mit distaler Axondegeneration, Hemmung des schnellen anterograden und retrograden Axoplasmaflusses, dosisabhängige Toxizität, sensible Bahnen früher als motorische betroffen; physiologische Leitungsunterbrechung und leichte Verlangsamung der Nervenleitung
Cisplatin (Zytostatikum)	Axonopathie und Neuronopathie mit distaler Axondegeneration, sensible Bahnen stärker betroffen als motorische, dosisabhängige Wirkung, physiologische Leitungsunterbrechung und leichte Verlangsamung der Nervenleitung
Isoniazid (Tuberkulostatikum)	Axonopathie mit distaler Axondegeneration, Stoffwechselformung durch Antagonismus mit Vitamin B <sub>6</sub> , Wirkung dosisabhängig, toxisch bei genetisch bedingter Inaktivierungsstörung ("langsame Azetylierung"), physiologische Leitungsunterbrechung und leichte Verlangsamung der Nervenleitung

## Toxische Polyneuropathie und Encephalopathie durch Umweltgifte

**Vorkommen:** Acrylamid, Aconitin (Sturmhut, Aconitum napellus), Alkohol, Alkylphosphate, Arsen, Arsen und seine Derivate, Ascaridol (Gänsefuß, Chenopodium), Barbiturate, Benzin, Benzol, Blei, Bleitetraethyl, Chenopodium, Chlorjodoquin (Vioform(r)), Chlorochin (Resochin(r)), Coniin (Schierling, Conium maculatum), Dichlorphenoxyazetat, Dinitrokresol, Dinitrophenol, Ether, Ethylalkohol, Gold, Goldsalze, Hydralazin (Apresolin(r)), Isonikotinsäurehydrazid (INH, Rimifon(r)), Jodethyl, Kalium, Kohlenmonoxid, Kohlenoxyd, Lathyrismus (Platterbse, Lathyrus sativus), Methaqualon, Methylalkohol, Methylbromid, Methylchlorid, Morphin, Muscheln (giftige), Nikotin, Nitrofurantoin (sensorische), 8-Oxychinolin (jodierte Derivate), Pentachlorphenol, Petrol, Phenolrot (Cauda-equina-Syndrom bei intrathekaler Anwendung), Phthalazinderivate, Plankton (Schellfisch), Polymyxin, Quecksilber, Quecksilberderivate, -methyl, Schlafmittel, Schwefelkohlenstoff, Schwefelwasserstoff, Streptomycin (intralumbal), Sulfone, Tabun, Tetrachlorethan, Tetrachlorethylen, Thallium, Thiuram, Trichlorethylen, Trinitrophenol, Triorthokresylphosphat, Vioform(

Wenn auch in den meisten Fällen eine Polyneuropathie alkoholbedingt ist, so darf man nicht übersehen, daß bei denjenigen, bei denen andere Gifte die Ursache sind, ebenso wie beim chronischen Alkoholismus nur durch Expositionsstopp und Entgiftung eine Remission erreicht werden kann. Fälschlich wird diesen Patienten stets ein heimlicher Alkoholmißbrauch unterschoben.

**Wirkungscharakter.** Stark neurotoxisch sind Blei, Quecksilber, Dioxine, Lösungsmittel  
schwächer neurotoxisch sind Kupfer, Cadmium, Aluminium.

Bekannt geworden durch die Untersuchungen Holzschutzmittelgeschädigter, wurden durch chronische Chemikalieneinwirkung psychisch auffällig gewordene Patienten mittels stoffwechselaktiver Hirncomputerszintitographie untersucht.

**Diagnose-Technik:** 30 Minuten nach Injektion einer stoffwechselaktiven Substanz (HMPAO = Hexamethazin = Hexa-methylpropylen-amin-oxim), die mit Technicium 99 radioaktiv markiert wurde, wird deren quantitativer Einbau in die Hirnzelle mit einem Szintigramm, das wie ein Computertomogramm abgeleitet wurde, gemessen (Dr. Bosiljanoff, Weinstr. 4, 80333 München).

**Befund:** Funktionsminderungen entsprechen Aktivitätsminderungen, die farblich gut differenziert werden können (z.B. rot stark, blau schwach). Seitendifferenzen können vom Computer prozentual ermittelt werden.

**Ausfälle:** Je nach betroffenem Gebiet im Frontal-, Lateral- oder Kleinhirnbereich überwiegen die Schäden mehr im Bereich Antriebslosigkeit, Depression, Merkstörungen oder Schwindel im Vordergrund.

#### **Bisher untersuchte Gifte:**

Alkoholismus, chronischer

Dioxinvergiftung

Formaldehyd, chronisch

Holzschutzmittel (u.a. PCP, Lindan)

Lösungsmittel (Per)

Kohlenmonoxid (Raucher!)

Pflanzenschutzmittel

Schwermetallvergiftungen (Al, Cu, Pb, Hg)

Textilgifte;

<b>Anamnese:</b>	Anlieger von	Müllverbrennungsanlagen Kohlekraftwerken Hütten vielfahrenen Autostraßen (Blei)
	Arbeiter bzw.	
	Anlieger von:	Hochöfen (Blei, Zink, Dioxine) PVC-Herstellung (Cadmium) Galvanik (Chrom, Nickel, Cadmium) Kfz-Betrieben (Blei) Eichbetrieben (Quecksilber)
	Häuser:	Blei- und Kupferwasserrohre Keramikgeschirr (Cadmium, Blei) PVC-Küchengeschirr (Cadmium)

Ernährungsgewohnheiten: einseitige Ernährung mit  
 - Rohkost  
 - Innereien  
 - Meeresfrüchten

Träger von Amalgam (großflächig)

Diagnostik Metalle:

	Mobilisation		Grenzwert im Urin
Blei	DMPS		50 µg/l
Quecksilber	DMPS		50 µg/l
Kupfer	DMPS		500 µg/l
Cadmium	DMPS		3 µg/l
Aluminium	Desferoxamin		50 µg/l
Dosierung:	DMPS (Dimaval(r))	Kleinkinder	100 mg
	oder DMSA	Kinder ab 12 Erwachsene	200 mg 300 mg
	Desferoxamin (Desferal(r))	Kleinkinder Kinder Erwachsene	1 g oral 2 g oral 5 g oral

Theoretisch können alle Chemikalien ab einer gewissen Konzentration und Einwirkungszeit (Kumulation) zu ZNS-Schäden führen.

## Therapie:

Sofortiger und optimaler Expositionsstopp:

Giftfreie Wohnung und Nahrungsmittel

Kein Aufenthalt im Umkreis von 5 km von Großfeuerungsanlagen (Müll, Hochofen)

Kein Aufenthalt in Raumatmosphäre (offener Kamin, Passivraucher)

Viel Sport an der Frischluft

Ausgewogene vitamin- und eiweißreiche Ernährung

Gehirnjogging (Auswendiglernen, Geduldspiele, Geschicklichkeitsspiele)

Zink- und Selensubstitution bei Bedarf

**Prognose:** Nach konsequentem Expositionsstopp und unter Vermeidung aller Umstände, die eine verminderte Hirndurchblutung mit sich bringen, gibt es deutliche Besserungstendenzen, die zu Hoffnungen berechtigen, daß die Stoffwechselprozesse sich evtl. wieder völlig normalisieren.



**Resümée:** Im Gegensatz zu akuten Vergiftungen kommt es bei Umweltgiften durch die Aufnahme kleinster Giftmengen zur Speicherung in bestimmten Organen.

Spontane Blut- oder Urinmessungen erbringen daher keinerlei Hinweise auf eine Vergiftung. Erst durch die Gabe eines Antidot (Komplexbildner) und Messung einer deutlich erhöhten Ausscheidung über den Urin kann die Ermittlung eines Depots erfolgen.

Je nach Höhe dieses Depots muß dann eine erneute Gabe des Komplexbildners zur Therapie erfolgen.

Giftbedingte Organschäden bessern sich erst, wenn durch wiederholte Antidotgaben in Intervallen das Depot vollständig eliminiert wurde.

Da durch die Gabe des Komplexbildners auch Zink verstärkt ausgeschieden wird, dies jedoch als Antagoist von Blei und Quecksilber notwendig ist, muß Zink substituiert werden.

### **Besonders zu beachten:**

Zur Therapieunterstützung muß eine strikte Alkoholvermeidung empfohlen werden, da Alkohol die stärkste neurotoxische Substanz ist, die die regenerierenden Nerven beeinträchtigen kann.

Thioctsäure und Vitamin B 12 können die Regeneration positiv beeinflussen, ebenso Selen.

Toxische Polyneuropathien sind angesichts der Jahr für Jahr größer werdenden Zahl neuer chemischer Substanzen ein wachsendes Problem. Die Symptome der Nervenschädigung sind häufig zunächst unauffällig. Um so mehr ist detektivisches Gespür bei der Anamnese-Erhebung und neurologischen Untersuchung gefragt, wenn es darum geht, die Erkrankung im Frühstadium zu entdecken!

Häufigste Ursachen einer Polyneuropathie (PN) sind, wie Karlheinz Reiners (Düsseldorf) bei einem Expertengespräch betonte, nach wie vor Diabetes mellitus und Alkoholismus - dieser vermutlich aufgrund des Vitamin-B-Mangels infolge schlechter Ernährung. An der Entstehung einer "echten" toxischen PN sind vor allem folgende Substanzen beteiligt:

- Schwermetalle (Blei, Quecksilber, Thallium),
- Acrylamid, eine Kunststoff-Grundsubstanz,
- Hexakarbene (in Benzingemischen und Lösungsmitteln, Mißbrauch als Schnüffelstoff),
- aromatische Kohlenwasserstoffe und Halogenverbindungen aromatischer Kohlenwasserstoffe (beispielsweise polychlorierte Biphenyle, PCB),
- organische Phosphorverbindungen (E 605).

Daneben können eine Vielzahl von Medikamenten eine toxische PN auslösen, unter anderem: Amiodaron, Antibiotika (Isoniazid, Nitrofurantoin), Chloroquin, Clofibrat, Disulfiram, Goldpräparate, Koronartherapeutika (Perhexilin), Metronidazol, Zytostatika (Vinca-Alkaloide, Cisplatin).

### **Was Sie den Patienten fragen müssen**

Erste Hinweise auf eine toxische PN liefert laut Reiners bereits die Anamnese:

- War der Patient zu Hause oder am Arbeitsplatz bekannten Nervengiften ausgesetzt?
- Sind in der familiären oder beruflichen Umgebung des Patienten mehrere Personen an unklaren Störungen der Sensibilität, an Muskelschwächen u. ä. erkrankt?
- Hat der Patient ein ungewöhnliches Hobby?
- Hat er über längere Zeit Medikamente eingenommen, beispielsweise Lipidsenker, Rheumamittel, Herzmittel, Antibiotika?

Obwohl es zahlreiche Abweichungen vom üblichen Verteilungsmuster der Erkrankung gibt, ist die Polyneuropathie häufig durch eine symmetrische, distal betonte Störung von Motorik und Sensibilität charakterisiert. Daneben leiden die Patienten nicht selten unter Irritationen des vegetativen Nervensystems.

## Kein Verlaß auf die Elektroneurographie

Reiners unterstrich die Bedeutung einer genauen neurologischen Untersuchung. Wichtig ist insbesondere die Prüfung der distalen Reflexe, etwa des Triceps-surae-Reflexes (Achillessehnenreflex). Wenig Aussagekraft für das Frühstadium einer PN hat dagegen der in der Praxis sehr beliebte Quadrizepssehnenreflex (Patellarsehnenreflex) - er ist meist ein Spätsymptom zu einem Zeitpunkt, zu dem der Patient häufig bereits gehunfähig ist.

Ein sinnvolles und unerläßliches Untersuchungsinstrument ist die Stimmgabel. Mit ihr läßt sich das bei Patienten mit Polyneuropathie gestörte Vibrationsempfinden einfach und genau prüfen. Reiners: "Leider ist die Stimmgabel in viel zu wenig Praxen vorhanden - obwohl sie preiswert und wartungsfrei ist." Die wesentlich komplizierteren Zusatzuntersuchungen wie Elektroneuro- oder Elektromyographie dagegen lassen den Untersucher häufig im Stich.

Zur Untersuchung setzen Sie eine in Schwingung gebrachte Stimmgabel auf markante Knochenpunkte (Kniescheibe, Schienbein, Großzehe). Fragen Sie den Patienten, ob er die Schwingungen spürt.

Umschriebenes Fehlen des Vibrationsempfindens ist immer pathologisch und zeigt eine Funktionsstörung in peripheren Nerven oder in den Hintersträngen des Rückenmarks an. Eine Verminderung dieses Parameters der Tiefensensibilität ist nur zu verwerfen, wenn die Angaben konstant sind und die Vibration an anderen Körperstellen besser empfunden wird.

## Bleivergiftung

Wie vielfältig die sensorischen, motorischen und vegetativen Symptome sein können, erläuterte Diethard Müller (Magdeburg) am Beispiel der durch chronische "Bleiüberschwemmung" hervorgerufenen Polyneuropathie. An den Extremitäten treten als Plussymptome Muskelkrämpfe sowie Mißempfindungen (Ameisenlaufen, Brennen und das Gefühl "eingeschlafener" Arme oder Beine) auf. Hinzu kommt die Minussymptomatik, die sich in Muskelschwäche, Taubheitsgefühl, herabgesetzter oder aufgehobener Berührungsempfindlichkeit und gestörter Tiefensensibilität äußert. Distal betonte Muskellähmungen können zu "Fallhand" oder "Fallfuß" sowie zu Muskelatrophien führen.

Besonders vielgestaltig äußert sich die Blei-Polyneuropathie im Bereich des vegetativen Nervensystems: Ruhetachykardien, hypotone Fehlregulation, Diarrhö im Wechsel mit Obstipation, Impotenz, fehlende Ejakulation, Blasenatonie, Pupillen-Atypien und Störungen der Schweißdrüsensekretion treten auf.

Daneben muß laut Prof. Müller bedacht werden, daß die chronische Bleivergiftung auch psychische Symptome hervorruft. Sie beginnen als "pseudoneurasthenisches" Vorstadium mit seelischer Labilität und Reizbarkeit sowie geringem, leicht erschöpfbarem Konzentrationsvermögen. Schließlich prägt sich ein chronisches hirnorganisches Psychosyndrom aus: Den Patienten mangelt es an Kritik- und Urteilsfähigkeit, Gedächtnisstörungen treten auf.

Eine gezielte Therapie toxischer Polyneuropathien ist bislang kaum möglich. Vorbeugung und regelmäßige arbeitsmedizinische Überwachung haben daher besonderes Gewicht. Im Erkrankungsfall darf der Patient dem Schadstoff nicht weiter ausgesetzt werden.

Quelle: Wewetzer

Nach Vorträgen beim 1. Internationalen Expertengespräch "Toxische Neuropathien", gesponsert von Nordmark Arzneimittel, in Berlin (1989); ÄRZTLICHE PRAXIS Nr. 3 vom 9. Januar 1990

## Neurologischer Erfahrungsbericht

In den letzten Jahren habe ich - an Verzweiflung grenzend - Menschen gesucht, die fähig waren, meine etwas über das übliche Maß hinausgehenden Untersuchungen zu verstehen oder würdigen zu können; gemeinsamer Nenner: Fehlanzeige!

Irgendwie scheint so etwas wie Glück eine Rolle gespielt zu haben, daß ich in den Besitz einer Fotokopie Ihres Vortrags am 10.10.89 in Starnberg kam.

Kurzes Resümé: Sie kommen aus toxikologischer Sicht exakt zu dem gleichen Ergebnis wie ich aus neurologischer Sicht.

Leider ist mir bisher kein einziger neurologischer Kollege bekannt geworden, der wie ich über mehr als 10 Jahre routinemäßig jede einzelne neurologische Untersuchung mit skalierten Stimmgabel und Nadelrädchen durchführte; sonst wären sicherlich schon viel früher Fachkollegen zum gleichen Ergebnis gelangt.

Meine Untersuchungsergebnisse, die exakt reproduzierbar sind, hinsichtlich Polyneuropathie (= PNP) haben mich bereits in den ersten Tagen meiner Niederlassung (am 1.7.82) in Gladbeck an meiner Ausbildung (bei Prof. Dr. Bay) zweifeln lassen, weshalb ich zusätzlich etwa 2 Jahre intensiven Literaturstudiums investierte.

Erst dann wurde mir immer deutlicher, daß im Ruhrgebiet eindeutig als PNP zu klassifizierende Erkrankungen bei rel. leichter Ausprägung als "Simulantentum", im günstigsten Fall als "neurotische Störung" abqualifiziert wurden und z.T. noch werden; darüber hinausgehende Beschwerden wurden meist als "Schulter-Arm-Syndrom", "Wirbelsäulenleiden" oder gar als "Rheuma" bezeichnet, obwohl keinerlei relevante Laborparameter vorlagen.

Selbstverständlich habe ich konsequent nach den Ergebnissen medikamentös behandelt, was mir einen fast ruinösen Regreß einbrachte; ich zahle immer noch (seit etwa 2 Jahren) in jedem Quartal einen Betrag von knapp DM 8000,-, wobei die nächsten Regresse bereits anstehen.

Im Oktober 1985 war ich mit meinen Untersuchungen so weit, daß ich es wagte, in einer öffentlichen Veranstaltung vor über 200 Zuhörern wörtlich folgenden Satz zu formulieren: "Ich kann mich des Eindrucks nicht erwehren, daß die zunehmenden Nervenentzündungen nichts anderes bedeuten als das, was wir in der Natur als Waldsterben beobachten müssen."

Dieser Satz ist mir deshalb präzise wörtlich in Erinnerung, weil damals die Presse eingeladen war - und ich mit heftigem Herzklopfen auf vernichtende Fragen wartete. Es geschah aber nichts dergleichen.

Im Verlauf geriet ich anfangs zunehmend, inzwischen deutlich abnehmend, in die Situation eines ungeliebten Querulanten, der mit seinen Äußerungen gefälligst zurückhaltend zu sein habe, um nicht den Eindruck einer "unerlaubten Werbung" zu vermitteln.

Deshalb habe ich alle Möglichkeiten, die sich in einem Praxisablauf realisieren lassen, ausgeschöpft, um hieb- und stichfeste Argumente zu liefern; hierzu gehört auch die äußerst gewissenhaft angefertigte Statistik, die als Anlage beigelegt ist.

Zur Überprüfung habe ich mich mehrfach auch Ministerien gegenüber in der Weise geäußert, daß ich mit vollständiger Kontrolle auf allen Ebenen einverstanden bin.

Aus dieser Statistik ergibt sich, daß die PNP exponential anstieg, wobei eine Verdoppelung von PNP allgemein, aber auch bei den diabetischen PNP festzustellen ist, wenn man das 1. Quartal 1989 mit dem aus 1992 vergleicht. Eine Verdoppelung in den nächsten 3 Jahren ist deshalb nicht möglich, weil dann die 100-Prozent-Grenze deutlich überschritten wäre, weshalb mit einer katastrophalen Dekompensation in spätestens 2 Jahren zu rechnen ist (Tabelle).

In diesem Zusammenhang möchte ich auf eine Veröffentlichung in der "medwelt" 17/91 verweisen, wobei die über 4000 Teilnehmer beim Kongreß der Europäischen Gesellschaft für Diabetesforschung als einzig denkbare Ursache für die Verdoppelung des Typ-I-Diabetes innerhalb von 10 Jahren Umwelttoxinen ansahen.

In meiner Praxis haben sich die PNP-Fälle innerhalb von 3 Jahren mehr als verdoppelt, fast genauso die Fälle mit manifestem oder latentem Diabetes mellitus. Im gleichen Zeitraum haben sich (zumindest in den am

stärksten betroffenen Gebieten in Gladbeck) die SO<sub>2</sub>-Werte ebenfalls mehr als verdoppelt.

Mein in Fotokopie beigefügter Leserbrief vom 17.8.91 basiert auf den Schlußfolgerungen aus diesen Beobachtungen.

Bei Veröffentlichung regte Arbeitgeberpräsident Murmann an, die Beiträge für die Krankenkassen zu senken durch Einführung von 3 "Karenztagen", um deutsche Waren auf dem Weltmarkt konkurrenzfähiger zu machen; damals redete kein Mensch von Defiziten der Krankenkassen. Hiervon wurde erst 3 Monate später gesprochen, wobei zunächst von einem "5-Mrd.-Defizit" gemunkelt wurde; weitere 3 Monate später wurde offen von einem "10-Mrd.-Defizit" gesprochen, wobei ich mich noch recht genau an die Worte von Herrn Seehofer vor etwa 8 Wochen erinnere, der von einem "15-Mrd.-Defizit"- sprach.

Bei Fortschreibung dieser Entwicklung (mit der realistisch zu rechnen ist, da auch nicht andeutungsweise ernsthafte Gegenregulationen zu erkennen sind) kann leicht abgeschätzt werden, daß eine Finanzierbarkeit des angebl. "Gesundheitswesens" innerhalb von 1-2 Jahren nicht mehr möglich ist, völlig unabhängig davon, wie die völlig insuffizienten Maßregelungsmechanismen genannt werden.

Auch bei Erstellung einer CO<sub>2</sub>-O<sub>2</sub>-Bilanz kommt jeder unbeirrte Rechner zum gleichen Ergebnis.

Ich habe alle mir bekannten Beobachtungskriterien realistisch gewichtet; es bleibt immer beim gleichen Ergebnis: Die Gigantomanie der letzten 2000-6000 Jahre führt folgerichtig zum Niedergang der Menschheit.

Quartal	Behandlungsfälle	davon FNP	davon diabetisch	in %	FNP %	Steigerung zum Vorjahr
III/88	914	332	102	30,7	36,3	
IV/88	993	293	87	29,7	29,5	
I/89	894	266	84	31,6	29,8	
II/89 nur RVO	793	241	91	37,8	30,4	
III/89	851	289	99	34,3	34	
IV/89	879	325	122	37,5	37	plus 4,25%
I/90	890	377	128	34	42,4	
II/90	883	291	84	28,9	33	
III/90	831	398	105	26,4	47,9	
IV/90	810	365	102	27,9	45,1	plus 22,5%
I/91						
II/91	837	465	116	24,9	55,6	
III/91	847	492	138	28	58,1	
IV/91	831	451	142	31,5	55,5	plus 34,3%
I/92	900	561	160	28,5	62,3	
gesamt	12 135	5146	1 560	30,3	42,4	

(Remmers V.)

(Remmers V.)

## Literatur

Anger WK, Johnson BL (1985) Chemicals affecting behavior. In: O'Donoghue (ed) Neurotoxicity of industrial and commercial chemicals, pp 51-148

Crone C (1986) The blood-brain barrier: A modified tight epithelium. In: Suckling AJ, Rumsby MG, Bradbury MWB (eds) The Blood-Brain-Barrier in Health and Disease

Eckrich W (1987) Untersuchungen der Innenraumluft auf PCDD/PCDF in Wohngebäuden. In: Vdl (ed) Dioxin, eine technische, analytische, ökologische und toxikologische Herausforderung

Ell PJ, Hocknell JML, Jarrit PH, Cullum I, Lui D, Campos-Costa D, Nowotnik DP, Pickett RD, Canning LR, Neirinckx RD (1985) A 99m Tc-labelled radiotracer for the investigation of cerebral vascular disease. Nuclear

Medicine Communications 6: 437-441

Levin VA (1980) Relationship of Octanol/Water Partition Coefficient and Rat Brain Capillary Permeability. J Med Chem 23: 682-684

Lidinsky WA, Drewes LR (1983) Characterisation of the blood-brain barrier: Protein composition of the capillary endothelial membran. J Neurochem 41: 1341-1348

Neirinckx RD (1987) The evolution of Ceretec. In: Ell PJ, Costa DC, Cullum ID, Jarrit RH, Lui D (eds) rCBF atlas, The clinical application of rCBF imaging by SPET

Olver RE, Schneeberger EE, Walters DV (1981) Epithelial solute permeability of the foetal lamb. J Physiol 315: 395-412

Paepke O, Ball M, Lis ZA, Scheunert K (1987) PCDD and PCDF in indoor air of Kindergartens in Northern Germany. DIOXIN '87, submitted to Chemosphere

Poiger H (1986) Pharmakokinetics of 2,3,7,8-TCDD in man. Chemosphere Vol 15, No 9-12: 1489-1494

## Diagnostik

Auf die Schwierigkeiten beim richtigen Erkennen von neurologischen und psychiatrischen Krankheitsbildern, die durch Umweltschadstoffe verursacht worden sind, hat der Schleswiger Neurologe und Psychiater Dr. Kurt Lohmann auf dem 1. Kassenärztetag Mecklenburg-Vorpommern hingewiesen.

Gerade in der ehemaligen DDR, wo nach Berichten zum Beispiel bis zu 80 Prozent der Kartoffeln und bis zu 70 Prozent des Getreides mit Kadmium verseucht sind, sollten die Kollegen bedenken, daß sie es hier mit sehr langen Anlaufzeiten und diffusen Krankheitsbildern zu tun haben könnten.

Die Richtwerte in der ehemaligen Bundesrepublik seien in der Vergangenheit viel zu hoch angesetzt worden, sagte Lohmann. Statt dessen empfahl er, sich an den in der Sowjetunion verwendeten Normen zu orientieren, die weitaus realistischer seien. Sie lägen "teilweise um den Faktor 100 unter dem, was wir in der Bundesrepublik noch zulassen".

So gelte etwa für Styrol in der UdSSR ein Grenzwert von fünf parts per million (ppm), in Deutschland von 420 ppm, für Phenol von 0,3 ppm gegenüber 19 ppm. Als Grund für diese Diskrepanz gab Lohmann an, daß sowjetische Toxikologen Verhaltensbeobachtungen an Tieren vornahmen und durch Auffälligkeiten auf das hohe toxische Potential vieler Stoffe aufmerksam geworden seien. Einen Fortschritt für die Bundesrepublik sah der Experte immerhin darin, daß mit der Technischen Regel 403 für Gefahrstoffe jetzt auch dem kombinatorischen Effekt der Exposition gegenüber mehreren Noxen Rechnung getragen werde. "Wer mehr als drei bis fünf Symptome angibt, muß nicht, wie das noch an Universitäten gelehrt wird, psychisch krank sein", fügte Lohmann hinzu. Rund 15 Prozent seiner Patienten etwa hätten, wie er durch Auswertung der Krankheitsgeschichten herausgefunden habe, vielfältige Symptome aufgrund von Umweltgiften.

Quelle: AP 213, 12.11.1990

## Neurologische Testung ■

### Gängige Untersuchungsmethoden zur Testung neuronaler vegetativer Ausfälle

- A** **Kardiovaskuläres System** (nach → Bannister 1988; → Eckberg u. → Sleight 1990; → Ewing u. → Clarke 1986; → Karemaker et al. 1989)
- 1** **Standtest:** HF (parasymp., symp.)  
*Durchführung:* Messung von BD (unblutig) und kontinuierliche Messung von momentaner HF im Liegen (5-10 min) und nach Aufstehen (30 s)  
*Interpretation:* Schneller Anstieg der HF in 2-3 s und nach etwa 15 s im wesentlichen parasymp. vermittelt. Der erste Gipfel ist zentral vermittelt (zentrales Kommandosignal), der zweite Gipfel über die Barorezeptorschleife durch Abfall des BD. Nach Gabe von Atropin (Blockade der muskarinergen Übertragung) ist die trägere und kleinere symp. vermittelte Komponente sichtbar. Im Alter fehlt der erste Gipfel und der zweite ist kleiner.  
 Der Kipptest wird nicht empfohlen, da er klinisch nicht genügend differenziert zwischen Gesunden und Kranken und Kranke mit geringer Einschränkung der parasympathischen Regulation des Herzens nicht entdeckt werden (s. → Wieling in . . . Bannister 1988)
- 2** **Faustschluß** (isometrische Muskelanspannung für 90 s) HF (parasymp., symp.), arterieller BD (Vasokonstriktorneurone zu peripheren Widerstandsgefäßen; symp.)  
*Durchführung:* Kontinuierliche Messung der momentanen HF und Messung des BD vor und während des Faustschlusses  
*Interpretation:* Schneller Anstieg der HF parasymp. vermittelt, späterer Anstieg von HF und BD symp. vermittelt
- 3** **Sinusarrhythmie:** HF (parasymp.)  
*Durchführung:* Fortlaufende Messung der momentanen HF vor und während tiefer Atmung für 1 min mit 6 Atemzügen/min  
*Interpretation:* Ab- und Zunahme der Aktivität in parasympathischen Neuronen zum Herzen infolge zentraler Kopplung der neuronalen Regulation von Atmung und kardiovaskulären Effektororganen

- 4 Valsalva-Manöver: HF (parasymp.), arterieller BD (Vasokonstriktorneurone zu Widerstandsgefäßen und Kapazitätsgefäßen; symp.)  
*Durchführung:* Fortlaufende Messung der momentanen HF vor, während und nach Ausatmung über eine Dauer von 15 s gegen einen Druck von 40 mm Hg  
*Interpretation:* Abfall der HF in Phase I durch Zunahme der parasymp. Aktivität zum Herzen (reflektorisch, zentrales Kommandosignal); Zunahme der HF in Phase II durch Abnahme der parasymp. und Zunahme der symp. Aktivität zum Herzen (reflektorisch über die Barorezeptorschleife durch BD-Abfall und zentral); Abnahme der HF in Phase IV durch Zunahme der parasymp. Aktivität zum Herzen (reflektorisch über Barorezeptorschleife durch Zunahme des BD)
- B Schweißdrüsen, Hautblutgefäße**
- 1 Postganglionärer "Axonreflex": Postgangl. symp.  
*Durchführung:* Intradermale Injektion von Nikotin (10<sup>-5</sup> g/ml) erzeugt Schweißproduktion (und Piloeraktion!) in einem Hautareal von 5 cm Durchmesser  
*Interpretation:* Erregung von postganglionären Axonen, die nikotinerge cholinerge Rezeptoren enthalten, und Ausbreitung der Erregung über alle Terminalen der postganglionären Axone. Reaktion nicht vorhanden, wenn postganglionäre Neurone degeneriert.
- 2 Thermoregulation: Hautdurchblutung, Schweißproduktion (symp.)  
*Durchführung:* Wärmung des ganzen Körpers über bis zu 90 min mit Anstieg der Kerntemperatur (oral, rektal), Messung von Hautdurchblutung und Schwitzen  
*Interpretation:* globaler Test des gesamten thermoregulatorischen Systems (kutanes Vasokonstriktor- und Sudomotorisches System; zentral, peripher)
- 3 Thermoregulatorischer Reflex: Hautdurchblutung, Schweißproduktion (symp.)  
*Durchführung:* Lokale kurze Wärmung des Rumpfs ohne Anstieg der Kerntemperatur und Messung von Hautdurchblutung und Schweißproduktion  
*Interpretation:* Reflektorische Hemmung der Aktivität in den Hautvasokonstriktorneuronen und reflektorische Aktivierung der Sudomotorische Neurone
- 4 Elektrodermale Aktivität: Globaler Test des neuronalen Schweißdrüsen Systems  
*Durchführung:* Differenzableitung der elektrischen Aktivität von der Hautoberfläche (palmar, dorsal; Widerstandsmessung, Potentialmessung bei transkutane Stromapplikation, Wechselstromwiderstandsmessung); spontan, evoziert (z.B. thermisch, reflektorisch, mental)  
*Interpretation:* Neuronale Aktivierung der Schweißdrüsen führt zur Schweißproduktion und durch den Schweiß zur Abnahme des elektrischen Widerstands des Stratum corneum

Der "Cold-pressor"-Test (Anstieg von Herzfrequenz [sympathisch efferent zum Herzen] und Blutdruck [sympathisch efferent zu Widerstands- und Kapazitätsgefäßen] nach Eintauchen einer Extremität in Eiswasser [Reizung nozizeptiver Afferenzen mit Kaltreizen]) und die Testung des Anstiegs von Herzfrequenz und arteriellem Blutdruck bei Streß und emotionalen/mental Reizen (Testung efferenter sympathischer Bahnen) wurden nicht in die Tabelle aufgenommen, weil diese Tests klinisch keine hohe Aussagekraft haben. Abkürzungen: BD, Blutdruck; HF, Herzfrequenz.

## Diagnostik von Hirnleistungsstörungen, mit psychometrischen Tests

Psychometrische Testverfahren haben noch zu wenig Eingang in die Praxis gefunden, bedauern Psychiater und Allgemeinmediziner gleichermaßen. Die Frühdiagnose von Hirnleistungsstörungen ist zwingend im Hinblick auf die Chancen einer Frühbehandlung, und für eine anschließende Verlaufsbeobachtung sind in der Praxis durchführbare Kurztests eine ausgezeichnete Kontrolle. Es stehen einfach anzuwendende Tests zur Verfügung, die auch im Praxisalltag ohne großen zeitlichen Aufwand durchführbar sind, zum Teil sind sie sogar an angeleitete Praxismitarbeiter delegierbar. Zum zentralen Stellenwert psychometrischer Verfahren erklärte Dr. med. L. Blaha (Mainkofen), daß bedauerlicherweise der Informationsfluß zu den potentiellen Anwendern mangelhaft sei.

In der Allgemeinpraxis anwendbare Tests müssen ökonomisch, wiederholbar, patienten- und arztgerecht sein und eine standardisierte Befunderhebung gewährleisten. Um ein Leistungsdefizit zu erfassen, muß die Bestimmung des prämorbidem Intelligenz-Quotienten vorgeschaltet werden, erklärte Professor Dr. med. Benno König (Mainz). Dazu dient der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B), der Aufschluß über zwei Funktionen gibt: Bekanntes wiedererkennen und Bekanntes von Unbekanntem unterscheiden. Der Wortschatz bleibe auch bei fortgeschrittener Demenz noch lange Zeit intakt, erläuterte Professor Dr. med. K. Maurer (Würzburg). Die Durchführungszeit des MWT-B beträgt fünf Minuten. Der zur Bestimmung der prämorbidem Intelligenz konzipierte Test wird folgerichtig nur einmal abgenommen. Auf ihm können dann die eigentlichen Früherkennungstests aufbauen. Das sind in erster Linie die c.l.-Skala, der c.l.-Test und der KAI. Die cerebrale

Insuffizienzskala (c.l.) ist ein Selbstbeurteilungsverfahren, das, wie im übrigen alle genannten Tests, einen prämorbidem IQ von mindestens 80 voraussetzt. Der c.l.-Test gibt Aufschluß über die Leistungsfähigkeit des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung. Die Tests können im Abstand von drei bis sechs Monaten wiederholt werden, sind also nicht "lernanfällig", das heißt, sie können durch Lerneffekte nicht beeinflusst werden.

Auch die Abnahme des KAI (Kurztest für allgemeine Intelligenz) erfordert einen Zeitaufwand von höchstens zehn Minuten. Zahlennachsprechen und Buchstabenlesen lassen den aktuellen IQ zum Untersuchungszeitpunkt ableiten. Auch der KAI kann in der Verlaufsbeobachtung einer Therapie mehrfach durchgeführt werden. Bis auf die Reisberg-Skalen, die in späteren Stadien eingesetzt werden, sind alle Früherkennungstests delegierbar.

## Tests bei fortgeschrittenen Stadien

Hier kommen die komplexen und auch eher zeitaufwendigen Reisberg-Skalen zum Einsatz, bei denen die Fremdbeurteilung auf dem Boden von klinischen Interviews ganz im Vordergrund steht. An ihnen orientiert sich die gesamte Planung der Lebensführung des Patienten. Die Skalen werden in Zusammenarbeit mit den Angehörigen ermittelt und informieren über die Alltagskompetenz des Patienten. Sie können zur Beurteilung des Schweregrades der Hirnleistungsstörungen und auch zur Verlaufsbeobachtung herangezogen werden. Ihre Ermittlung nimmt mindestens 15 Minuten in Anspruch.

## Kurztests kein Instrument zur Differentialdiagnose

Kurztests beantworten lediglich die Fragen, ob Hirnleistungsstörungen vorliegen, wie es um die Alltagskompetenz und das aktuelle geistige Leistungsvermögen steht. Sie können für die Differentialdiagnose nicht herangezogen werden. Vor allem die sekundären, kausal behandelbaren Demenzen müssen mit weiterführender Diagnostik wie Laboruntersuchungen im Hinblick auf Hypothyreosen und Diabetes mit CT, EEG und gegebenenfalls SPECT herausgefiltert werden. Zu den sekundären Demenzen zählen in erster Linie Depressionen, auch raumfordernde Prozesse können eine Demenz vortäuschen, Anämie, Elektrolytstörungen, die bei alten, schlecht versorgten Menschen auf dem Boden von Flüssigkeitsmangel häufig anzutreffen sind, und Syndrome auf der Grundlage von Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäuremangel.

"Denken und Kreativität: Ginkgo biloba in Wissenschaft und Kunst" vom 18. bis 19. Juli 1992 in Bayreuth.  
Veranstalter: Intersan



# Kernspintomographie (Magnetbild)

## Grundlagen des Verfahrens

Physikalisch-chemische Grundlagen der Kernresonanz-Methode sind einschlägig beschrieben worden und sollen hier lediglich skizziert werden. Fast die Hälfte aller Atome des Periodensystems besitzt ein magnetisches Moment und ist somit für KST geeignet. Im natürlichen Zustand sind die Achsen dieser Atome wahllos im Raum ausgerichtet. Wird ein äußeres Magnetfeld angelegt, richten sich die Achsen der Atomkerne parallel bzw. antiparallel aus. Wird zusätzlich ein bestimmter Radiofrequenz-Impuls ausgestrahlt, kommt es zu einem "Umklappen" der Atomkerne, die mit der für sie charakteristischen Frequenz "angewählt" wurden. Nach Beendigung des Radiofrequenz-Impulses schwingen die ausgelenkten Atomkerne in ihre vorherige Lage im äußeren Magnetfeld zurück. Dabei geben sie ein Signal ab, dessen Frequenzen gemessen und als Spektrum dargestellt werden können. Die Frequenz einer Standardsubstanz wird als Null definiert. Untersuchungsproben mit unbekanntem Inhalt ergeben von Null abweichende Spektren. Aus dieser Abweichung läßt sich der Inhalt der neuen Proben identifizieren. Die Fläche unter dem Spektrum ist proportional zur Anzahl der Atome, was Konzentrationsbestimmungen erlaubt. Am häufigsten wird dieses Verfahren mit Wasserstoffatomen (Protonen) durchgeführt. Es sind jedoch auch andere Atome (z.B. Lithium, Fluor, Phosphor) geeignet.

## Kopf-Magnetbild

Metallanreicherungen finden sich bei chronisch Metallvergifteten entsprechend den Metall-Speicherzeichen in der Panoramaaufnahme der Zähne im Ober- bzw. Unterkiefer, im Bereich der Zunge, der Lippen, der Auskleidung der Nebenhöhlen, den Augen(-muskeln), dem Mittelohr, der weißen Substanz des Gehirns, der Hirnbasis oder den Hirnkernen.

Die Art der (in der T2-Gewichtung) weiß erscheinenden Herde im Gehirn ist nur neben einer toxikologischen Untersuchung einer im Kernspin auffälligen Zahnwurzel auf Schwermetalle möglich. Durch operative Entfernung der Metallherde im Kiefer und anschließender (nicht umgekehrt!) langjähriger Schwermetallentgiftung ließen sich solche Hirnherde signifikant reduzieren (z.B. bei Zahnärzten). Aufgrund des Kernspins allein ist eine Metallvergiftung des Gehirns jedoch nicht verifizierbar. Nach einer chronischen Lösungsmittelvergiftung wie Pentachlorphenol findet man im Kernspin signifikanterweise das Bild eines Multiinfarktsyndroms.

Zahnärztlicherseits gibt es inzwischen bekanntlich eine Reihe von Stellungnahmen über von Quecksilber-/Amalgam-Füllungen ausgehende Aufnahme des Stoffes in den Organismus. Der überwiegende Teil der Schwermetalle dürfte jedoch über kurz oder lang - sofern er in die Blutbahn gelangt ist - in organischer Form im Körper abgelagert werden.

Vom Kernspintomogramm her bietet sich an, allgemeine toxische Schädigungen, insbesondere die, die im Sinne einer Arteriitis auftreten, festzustellen. Hierbei ist jedoch diagnostisch nicht zu sagen, daß diese Veränderungen typisch für Schwermetalle sein müssen. Andererseits ist es ja bekannt, daß dadurch Arteriitiden verursacht werden können. Bei entsprechender Anamnese würde eine solche Feststellung mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit in Zusammenhang mit der Ursache gebracht werden dürfen. Aber wie gesagt: man kann solche Schlüsse mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nur dann aussprechen, wenn diese morphologisch festgestellten Befunde mit möglichst zahlreichen klinischen und pharmakologischen Befunden koordinierbar sind.

Vom technischen Hergang: Derartige Veränderungen sind hauptsächlich in den sog. T2-Sequenzen des Kernspintomogramms auffallend. Ähnliche Veränderungen findet man eben auch bei anderweitigen Gefäßschädigungen, wie z.B. beim Mikroinfarktsyndrom. Andererseits sind solche Veränderungen auch als Folge von Entmarkungsprozessen zu erwarten.

Eine von Dimdi übermittelte Literaturliste hat aus Tausenden von Publikationen lediglich eine Handvoll gebietsmäßig verwandter Themen erbracht. Eine präzise Arbeit zum Thema war nirgends dabei.

(Dr. Heller, 17.8.1993)

Hohe Kontrastanhebung, nicht vorhandene Knochenartefaktüberlagerung und fehlende Strahlenbelastung machen die Kernspintomographie zum führenden bildgebenden Verfahren, um morphologische Veränderungen im Gehirn (Schwermetalleinlagerung, Infarkte, Mißbildungen) zuverlässig darzustellen.

Die Kernspintomographie bietet im Vergleich zur CT-Untersuchung eine schärfere Abgrenzung zwischen grauer und weißer Substanz und eine genauere Darstellung knochenaher Strukturen, z.B. im Bereich der Schädelbasis und der hinteren Schädelgrube. Die MRT ist damit das zur Zeit beste bildgebende Verfahren, um morphologische Veränderungen zuverlässig darzustellen. Die Multiinfarktdemenz ist bei normaler Protonen-Dichte durch eine Verlängerung der T1-Relaxationszeit gekennzeichnet, dagegen findet sich bei der Demenz vom Alzheimer-Typ eine deutliche Erhöhung der Protonen-Dichte in der weißen Substanz. Eine Untergruppe ersterkrankter schizophrener Patienten zeigte eine Erweiterung des linken Temporalhorns sowie ein kleineres Volumen des linken Hippokampus. Kürzlich wurden Untersuchungen bei Alkoholikern durchgeführt, in denen sich Hinweise auf Volumenminderungen im fronto-parietalen Kortex fanden ( . Tegeler) - ebenso wie bei Lösemittelvergifteten.

## **Literatur**

Bogerts B, Wurthmann C, Piroth HD (1987) Hirnsubstanzdefizit mit paralimbischem und limbischem Schwerpunkt im CT Schizophrener. Nervenarzt 58: 97-106

Jernigan TL, Butters N, DiTraglia G et al. (1991) Reduced Cerebral Grey Matter Observed in Alcoholics Using Magnetic Resonance Imaging. Alcoholism: Clin Exp Res 15,3: 418-427

Mann K (1993) Kernspintomographie in der Psychiatrie. MMW 135: 411-415

## **DIAGNOSTIK-SPECT ■**

Neurotoxische Verminderung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF)

SPECT mit <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO (Hexa-methyl-propylen-amin-oxim) nach Exposition mit polychlorierten Dibenzodioxinen und Furanen (PCDD/PCDF), Holzschutzmitteln (HSM) und industriellen Substanzen.

Die Single Photon Emission Computed Tomography mit <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO wurde zur Untersuchung des regionalen Blutflusses (rCBF) bei 161 Personen verwandt:

74 Personen mit Holzschutzmittel-PCDD/PCDF-Exposition nach Bestimmung der PCDD/PCDF-Konzentration der Raumluft,

45 Exponierte mit verschiedenen neurotoxischen Arbeitsstoffen, darunter PCDD/PCDF und Tetrachlorethylen,

41 Personen ohne Exposition.

Die SPECT-Befunde zeigten eine bisher nicht bekannte Verminderung des regionalen cerebralen Blutflusses in den präfrontalen und prämotorischen Rindenarealen an. Die Untersuchung signifikanter Suppression des rCBF durch magnetische Resonanz (Kernspintomographie) macht Strukturschäden sichtbar.

Neurophysiologische, neuro otologische und ophthalmologische Untersuchungen bestätigen oft die nachgewiesene Neurotoxizität.

Primärer Wirkort der Schädigung ist die Bluthirnschranke. Deren molekulare Struktur, physikalische Eigenschaften und biologische Funktionen werden durch PCDD/PCDF und andere neurotoxische Stoffe nach Maßgabe ihrer Permeabilität an der Bluthirnschranke und spez. Faktoren geschädigt. Weitere Neurotoxizitätsparameter sind die Hirnkapillarkonzentration und die Expositionszeit bei einem gesunden Menschen.

Die PCDD/PCDF-Konzentration im venösen Blut und/oder im Fettgewebe ist kein Parameter für die bereits

erfolgte neurotoxische Wirkung. Sie kann ein Anhaltspunkt für die Einschätzung der Intensität und der Zeitdauer der neurotoxischen Wirkung sein, die noch möglich ist.

Die Ergebnisse dieser Studie widersprechen der Annahme eines NOAEL (no observed adverse effect level) von PCDD/PCDF und anderen neurotoxischen Substanzen. Ein ADI-Wert ist ebenfalls nicht zu begründen.

## Patienten

Bei insgesamt 161 Patienten wurde die Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) nach i.v.-Injektion von 99m-HM-PAO durchgeführt. 74 Patienten waren ausschließlich inhalativ mit PCDD/PCDF-Holzschutzmitteln exponiert. 45 Patienten waren mit verschiedenen neurotoxischen Substanzen, darunter auch PCDD/PCDF und mit Lösungsmitteln, darunter auch Tetrachlorethylen, exponiert. 41 Patienten waren nach anamnestischen Angaben nicht exponiert.

Bei allen ist die für Menschen in industrialisierten Ländern durchschnittliche "background"-Exposition anzunehmen, die intestinal entstanden gilt. Keine der 161 Personen hatte einen Tumor, speziell einen Hirntumor. Keiner litt unter Parkinson oder Huntington, unter Apoplex oder Multi-Infarktsyndrom. 1 Patient hatte eine Alzheimer-Demenz mit der typischen temporoparietalen Degeneration (darüber hinaus einen für Holzschutzmittel-Geschädigte typischen Frontalhirn-SPECT-Befund). 1 Patient hatte 1982 eine transitorische ischämische Attacke temporoparietal. Kein Patient stand unter Neuroleptika, Antidepressiva oder Drogen. Kein Patient hatte einen Diabetes mellitus. 5 Fälle von labilem Hypertonus, 3 Fälle einer behandlungsbedürftigen Hyperreagibilität der Bronchialschleimhaut waren die peripher-körperlichen Symptome.

Hämodynamisch wirksame Erkrankungen der Erythrozyten, der Thrombozyten und anderer Gerinnungsparameter sowie Erkrankungen der Herz-Kreislauf-Organen mit einer Erniedrigung des Herzzeitvolumens lagen in keinem Fall vor.

Die psychischen und neurologischen Symptome waren:

Antriebschwäche, Leistungsminderung, Kraftlosigkeit, Ermüdbarkeit, Depressivität (→ Poeldinger 1980) und Subdepressivität, Affektlabilität, Aggressivität, Kopfschmerzsyndrome, Schwindelsymptome (→ Claussen 1980), Gedächtnisstörungen, Informationsverarbeitungs-Störungen, Vergeßlichkeit, Nachlässigkeit, andere pseudoneurasthenische Syndrome sowie psychosomatische Syndrome.

Die Indikationsstellung zur SPECT-Untersuchung geschah ausschließlich in der zeitlichen Abfolge der Arztbesuche der Exponierten. Die SPECT-Befunde folgten ausnahmslos der Abfolge der Untersuchungen. Die Art der SPECT-Befunde hatte keinerlei Einfluß auf die Zuordnung zu den Untersuchungsgruppen. Diese wurden allein durch die Expositionsdaten bestimmt.

*GRUPPEN, ALTER UND EXPOSITIONSART (Tab. 1)*

Gruppe	n	Alter	MEAN	SD	Expositionsart
I	41	17-74	44,7	14,2	Keine Exposition
II	65	20-49	38,6	7,9	Inhalation Holzschutzmittel
III	9	50-60	53,6	3,4	Inhalation Holzschutzmittel
IV	45	23-65	41,4	9,1	Industrielle neurotoxische Stoffe

Die Patienten der Gruppen II und III waren in 15 Einrichtungen inhalativ holzschutzmittelexponiert. Sie wurden aus Gründen der evtl. Altersabhängigkeit der Befunde in 2 Gruppen (unter oder über 50 Jahre) geteilt (→ Nagata 1987). Die Raumluft der Arbeitsplätze dieser 74 Personen war chemisch analysiert worden. Die Ergebnisse der PCDD/PCDF-Analysen durch das wissenschaftliche Institut ERGO (1986-1987) und das Bochumer Institut für Hygiene der Ruhruniversität (→ Eckrich 1986-1987) sind im Appendix 1 zusammengefaßt.

RAUMLUFTANALYSEN / EXPOSITION DER 74 HOLZSCHUTZMITTELEXPONIERTE (Tab. 2)

		MIN	MAX	MEAN	SD
PENTACHLORPHENOL	( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	n.n.	0,64	0,23	0,24
LINDAN	( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	n.n.	0,01	0,01	0,15
Summe PCDD/PCDF	( $\text{pg}/\text{m}^3$ )	2,58	427	127	118
TCDD-Äquivalente	( $\text{pg}/\text{m}^3$ )	0,017	0,743	0,743	0,68

Die Expositionstage (8 Stunden/die) der 74 Personen sind im Durchschnitt (Mean) 1483 Tage (SD 815). Die niedrigste Expositionszeit liegt bei 110 Arbeitstagen. Die längste Expositionszeit beträgt 3542 Tage. Die Expositionsmenge ist nicht nur aus individuellen Gründen nicht berechnet worden, sondern auch wegen der objektiven Bedingungen, die die Raumlufthanalysen schwer reproduzieren lassen: unterschiedliche Lüftungsverhältnisse, unterschiedliche Reinigungsverhältnisse usw.

Trotz der Schwierigkeiten, die PCDD/PCDF-Exposition zu quantifizieren, kann die Qualifizierung sicher auf der Grundlage der Raumlufthmessungen verbessert werden.

100%ige pulmonale Aufnahme vorausgesetzt, ergeben sich:

100%ige pulmonale Absorption angenommen, ergibt sich:

PULMONALE PCDD/PCDF-AUFNAHME VON 74 HSM-EXPONIERTE (in ng) AUF DER BASIS DER RAUMLUFT-ANALYSEN (Tab. 3)

	MIN	MAX	MEAN	SD
Summe PCDD/PCDF	22	5779	936	1263
TCDD-Äquivalente	0,2	34,9	6,2	7,8

Die Quantifizierung der Exposition der 45 industriell neurotoxisch Exponierten war äußerst schwierig. Sie mußte vorwiegend qualitativ durch die exakte Anamnese, Fremdanamnese, betriebsärztliche Mitteilungen und wissenschaftliche Aufzeichnungen vorgenommen werden. Im Falle der Tetrachlorethylen-Exponierten waren meist Meßwerte im venösen Blut vorhanden (zwischen 20 und 320  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ). Diese Messungen erfolgten aber meist subakut. Sie sind evtl. für die Langzeitexposition nicht wesentlich, da die Höchstexposition Hauptparameter der Schädigung sein kann.

Folgende Berufe und Expositionsstoffe kennzeichnen die Gruppe der industriell neurotoxisch Exponierten:

Wicklerinnen in einem Metallbetrieb (→ Lohmeyer 1985),

Chemielaborantinnen, Reinigungskräfte (aus Krankenhäusern),

Chemiearbeiter aus einer stillgelegten LINDAN/2,3,5-T-Fabrik (→ Deconta 1987),

Maler (→ Häninnen 1976),

Lackierer, Fußbodenverleger, Holzarbeiter/Tischler, Flugzeugmechaniker/Rißprüfer mit PER-Exposition (→ Tuttle 1977),

Flughafenpersonal mit Kerosinexposition, Methylchlorid, Motorenprüfer, Tankprüfer, Kraftfahrzeugfahrer (

➔ Marklund 1987),  
Landwirte, Gärtner, Druckereiarbeiter (➔ Beck 1987),  
Mülldeponie-Arbeiter (➔ Schumacher 1987),  
Entsorger von PCB-Transformatoren  
und ein Professor der Chemie.

Meist vor der SPECT-Untersuchung war die im Appendix 2 beschriebene Laboruntersuchung vorgenommen worden.

Pentachlorphenol und andere Parameter wurden im Labor Dr. Fenner, Hamburg, die Lymphozytendifferenzierungen wurden im Labor Dr. Arndt/Dr. Keeser bestimmt. Das Labor Dr. Schiwara, Bremen, untersuchte Serum auf Aceton, Benzol, Toluol, Tetrachlorethylen u.a. bei spezieller Indikation.

Die meisten fachneurologischen und neurophysiologischen Untersuchungen der Exponierten erfolgten durch Dr. Halama. Neuro-otologische Untersuchungsbefunde kamen von Dr. Krexa und die meisten der Perimetrie-Befunde von Dr. Evers (alle Hamburg).

Bei 51 Patienten mit signifikanten SPECT-Befunden wurde die MR-Untersuchung des Hirnschädels und/oder das Cerebrale Computertomogramm durchgeführt. 23 der 38 MR-Untersuchungen wurden von Dr. Blümm, Hamburg, befundet. (Die Ergebnisse sind im Appendix 3 dargestellt.)

## Methode

Die SPECT-Untersuchungen führte Dr. Bieler, Hamburg, durch.

Seine Beschreibung der Methode:

Radiopharmakon

370-555 MBq (10.-15 mCi) <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO Ceretec Amersham International plc., Amersham UK. wurden i. v. injiziert. Die SPECT-Untersuchung erfolgt 20-120 min. danach.

Datenakquisition und Verarbeitung

Gamma-Kamera: Siemens Orbiter 370

Datensystem: Mikrodelta Plus

Kollimator: Low Energy All Purpose (LEAP)

Projektionen: 128 Projektionen über 360°, Aufnahmezeit 10 sec/Projektion.

Rekonstruktion und Erstellung der Projektionen

Gefilterte Rückprojektion unter Verwendung eines Butterworth-Filters. Transversale Schnitte senkrecht zur Körperlängsachse werden erstellt, hieraus werden Transversalschnitte parallel zur Orbito-Meatallinie (entsprechend der CCT-Linie) errechnet. Durch Umsortieren der Daten werden hieraus sagittale und coronare Schnitte errechnet.

Schichtdicke

Die Schichtdicke entspricht der Größe eines Bildelementes (Pixel). 1 Pixel hat eine Ausdehnung von 0,7 cm<sup>3</sup>. Die räumliche Auflösung des SPECT-SYSTEMS (FWHM) bei 75 000 Impulsen/sec beträgt < 10 mm bei 10-cm-Abstand mit Streumedium.

Planare Szintigramme wurden von rechts und links seitlich für je 250 sec aufgenommen.

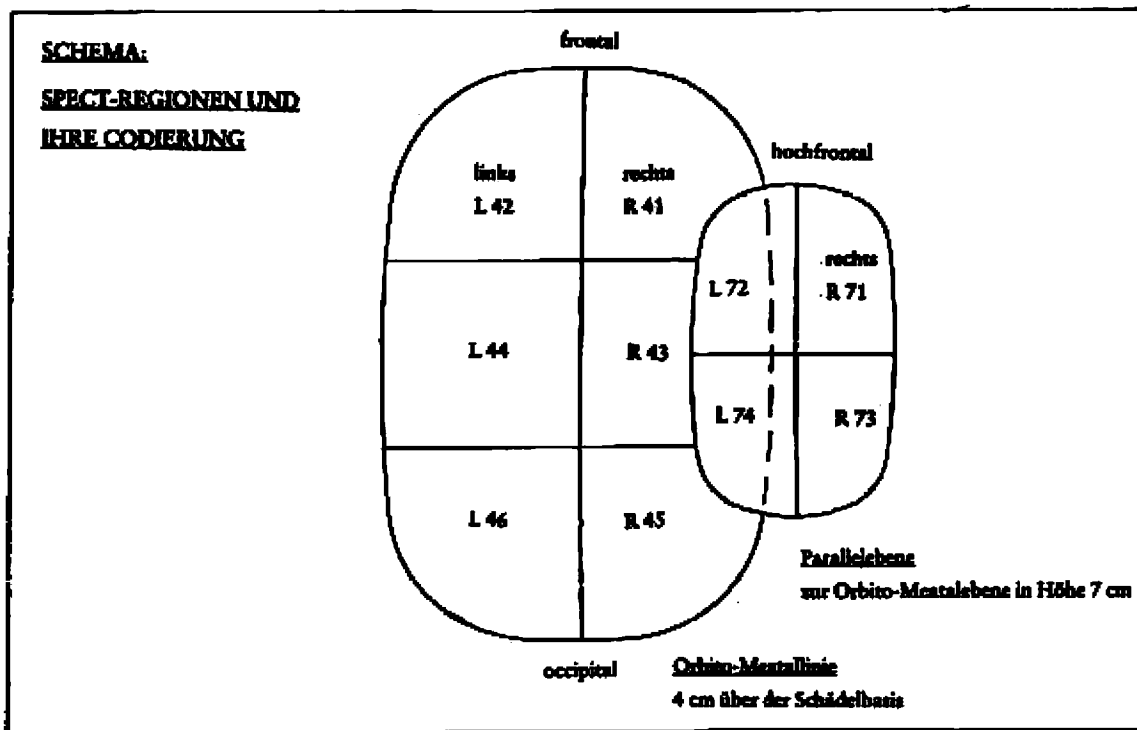
### Auswertung

Die im Gehirn aufgenommene Menge des 99m-Tc-HM-PAO wurde bestimmt anhand der Impulszahl, die in 250 sec in einer Projektion auf den planaren Szintigrammen von rechts und links seitlich gemessen wurde. Die Impulsmenge wurde auf eine Dosis von 370 MBq (= 10 mCi) normiert. Dies geschieht durch Multiplikation der gemessenen Impulsmenge mit dem Quotienten aus der Körperoberfläche des Patienten mit der normierten Körperoberfläche = 1.73 m<sup>2</sup>: das Herzzeitvolumen und damit die cerebrale Durchblutung hängen von der Körpermasse ab. Bei der visuellen Betrachtung der Schnittbilder wurde nach einer regional verminderten Aufnahme des 99m-Tc-HM-PAO gesucht, die sich über mindestens 3 benachbarte Schnitte erstreckt und  $\geq 10\%$  im Vergleich zu den angrenzenden Rindenarealen beträgt. Diese Messung wird anhand eines linearen Aktivitätsprofils durchgeführt.

Da sich bei keiner Person des Vergleichskollektivs eine regionale Verminderung  $\geq 10\%$  findet, wird dieser Wert als krankhaft angesehen.

Da diese Art der Quantifizierung keine Aussagen über die Ausdehnung einer vermindert perfundierten Region zuläßt, wurde in Anlehnung an Podreka (1987) in Transversalschnitten 4 bzw. 7 cm oberhalb der Schädelbasis parallel zur Orbito-Meatallinie die Verteilung des cerebralen Blutflusses mittels einer ROI-Methode ("region of interest") quantifiziert.

In diesen Schnitten von 0,7 cm (= Pixel-)Dicke wurden 6 bzw. 4 Regionen eingezeichnet und deren Größe und mittlere Aktivität in cts/Pixel bestimmt. Danach wurde die gesamte mittlere Aktivitätsrate aller Regionen einer Schicht berechnet und die Aktivität jeder Region als Prozentsatz der gesamten Aktivität in der Schicht ausgedrückt (Abb.1).



### Ergebnisse

Die statische Analyse ergibt, daß die SPECT-Befunde innerhalb der Gruppen und der Gruppen untereinander nicht altersabhängig sind.

*GESAMTAUFNAHME DES 99m-Tc-HM-PAO INNERHALB DER GRUPPEN IN COUNTS/HEMISPHERE/250 sec/370 MBq (Tab. 4)*

Gruppe	n	1000 cts	MAX	MIN	SD	95%-Confid.	Prozent
Nicht-Exp.	41	283	370	239	32	273-293	99
HSM < 50 J.	65	250	336	183	33	242-258	89
HSM > 50 J.	9	250	286	201	30	226-273	88
Industr. Exp.	45	226	326	139	35	215-236	79,8

Eine signifikante Verminderung der Aufnahme des 99M-Tc-HM-PAO um  $\geq 10\%$  über drei oder mehr benachbarte Schnitte wurde beobachtet bei:

11% der Nichtexponierten

61,5% der Holzschutzmittelexponierten < 55

78% der Holzschutzmittelexponierten > 50

82% der industriell neurotoxisch Exponierten.

Die signifikanten (und die nicht-signifikanten) Verminderungen des rCBF finden sich bei den Exponierten nahezu ausschließlich im präfrontalen/prämotorischen Bereich, seltener auch im hochparietalen Cortex. Anatomisch von frontal/caudal ausgehend sind die Hirnareale Nr. 46-10-9-8-6A beta-6A alpha-4-1-3 - und 7 hochparietal bevorzugt betroffen (Abb.2).

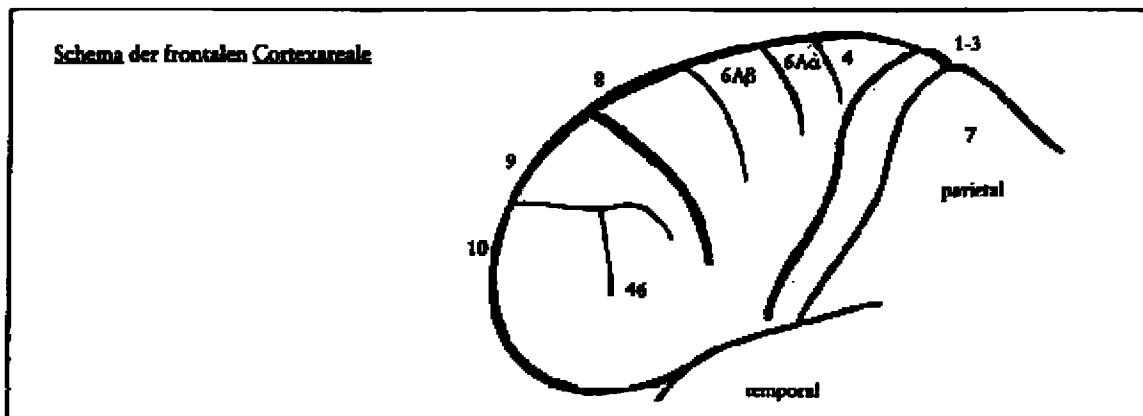
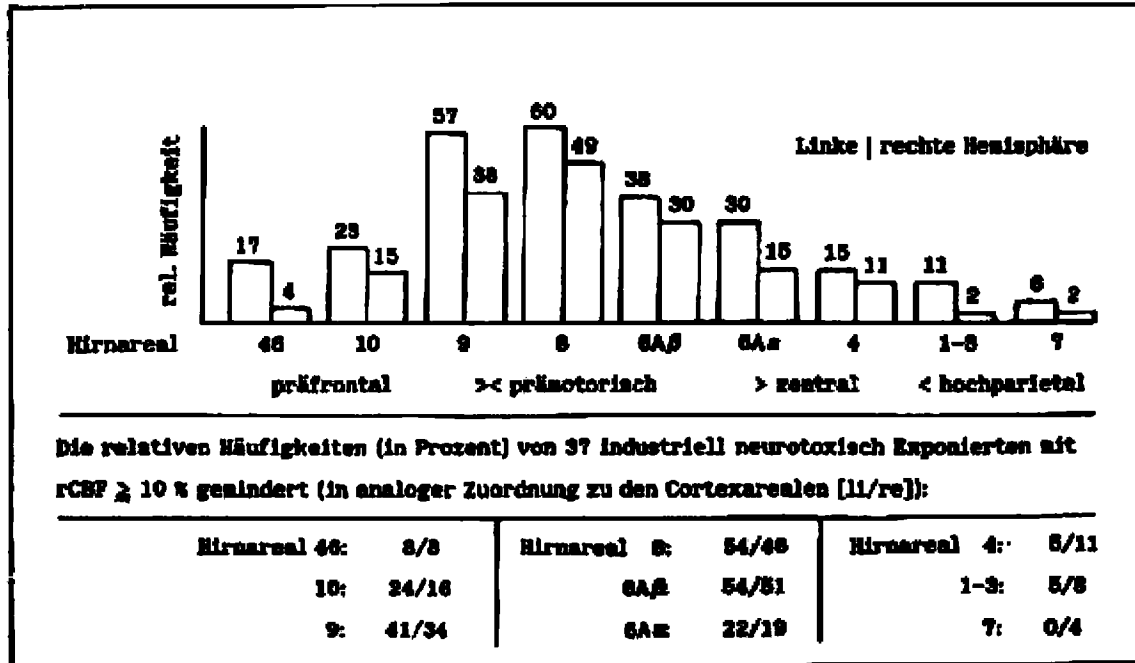


Abb. 3 zeigt die relativen Häufigkeiten der Hirnareale (in Prozent) von 47 inhalativ PCDD/PCDF-Exponierten, deren rCBF  $\geq 10\%$  vermindert ist (die Gesamtzahl der Exponierten ist 74).



Bei 12 Exponierten waren frontale Rindenareale mit einem Durchmesser > 5 cm signifikant minderdurchblutet.

Aus den Befunden ist zu ersehen, daß die linksseitigen Areale prämotorisch/präfrontal am häufigsten gestört sind. Es scheint auch in der neurotoxischen Verminderung des rCBF eine funktionelle Asymmetrie (→ Springer/Deutsch 1981/1985) zu geben. Eine Beziehung zur Händigkeit wurde nicht gesehen.

Zum Vergleich zwischen frontalen und parieto-occipitalen Hirnarealen und zur Verdeutlichung der Befunde in der "region of interest" wurden zwischen den Gruppen die Gesamtcounts und die mittleren prozentualen Aktivitätsraten in der linksfrontalen Region L42 und in der linksdorsalen Region L74 bestimmt. Es ergaben sich folgende Regressionsgleichungen:

$$\text{Nicht-Exponierte} = 36 \text{ Cts} \times 10^{-5} + 29 \times \text{L42} + 33 \times \text{L74} - 728$$

$$\text{HSM-Exponierte} = 33 \text{ Cts} \times 10^{-5} + 28 \times \text{L42} + 33 \times \text{L74} - 683$$

(Eine Zusammenfassung der Daten in allen 10 Regionen befindet sich im Appendix 4.)

Um zu entscheiden, ob die SPECT-Parameter neurotoxische Schädigungen ausdrücken, wurden Trennungen zwischen den Gruppen vorgenommen:

Die Trennung zwischen Holzschutzmittelexponierten unter 50 Jahren und Nicht-Exponierten ergab hinsichtlich der SPECT-Parameter: 50 der 65 PCDD/PCDF-Exponierten haben in der regionalen cerebralen Durchblutung Verminderungen, die die Vergleichsgruppe nicht aufweist. 11 Personen aus der Vergleichsgruppe könnten den Holzschutzmittelexponierten zugeordnet werden.

Wenn die Klassifikation "Nicht-Exponierte-HSM-Exponierte < 50" auf die 9 Kolleginnen zwischen 50 und 60 Jahren angewandt wird, dann ergibt sich, daß diese richtig gruppiert wurden. Ihre etwas ausgeprägteren Befunde sind nicht altersbedingt, sondern Ausdruck der längeren und in früherer Zeit größeren Exposition.

Nur 4 der 45 industriell Exponierten können nach dieser Klassifikation als "gesund" gelten. Im Ausmaß der Minderung des rCBF gibt es Unterschiede zwischen den beiden Hauptgruppen: Nur 15 der 45 industriell Exponierten haben das (etwas geringere) Schädigungsmuster der HSM-Personen < 50. Von den 65 HSM-Exponierten < 50 sind 19 Personen mit den (stärkeren) Befunden der Industriearbeiter belastet.

Insgesamt ergab die statistische Trennung der Exponierten von den Nicht-Exponierten, daß beide Gruppen zu



81% richtig klassifiziert wurden.

Dies spiegelt sich auch wider in den beiden Regressionsformeln, in denen die vier wichtigsten SPECT-Parameter für eine neurotoxische Schädigung des Frontalhirns erfaßt sind:

Nicht-Exp. =  $-1,4 \text{ Tc-HM-PAO} + 81 \times 10^{-5} \text{ Cts} + 32 \times \text{L42} + 32 \times \text{L74} - 724$

Exponierte =  $-1,25 \text{ Tc-HM-PAO} + 72 \times 10^{-5} \text{ Cts} + 32 \times \text{L42} + 31 \times \text{L74} - 671$

Da die SPECT-Daten mit einer Kennziffer zur Berechnung versehen wurden, ist es möglich, jeden Teilnehmer der Studie als "gesund" oder "krank" einzustufen.

## Diskussion

Die SPECT-Untersuchung mit dem Tracer  $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$  wurde erstmals wegen des klinischen Verdachtes auf neurotoxische Schädigungen eingesetzt.

Mit Datum vom 8.8.1988 liegen 308 SPECT-Befunde vor, von denen 28 herkömmliche Indikationen betreffen.

Die Suppression des regionalen cerebralen Blutflusses bei PCDD/PCDF-Exposition war bisher nicht bekannt.

Auch die Wirkung der inhalativen Exposition war bisher nicht bekannt.

Die Tatsache, daß alle Untersuchten - ob exponiert oder nicht - der "background"-Exposition mit TCDD und anderen Substanzen unterliegen, läßt den Schluß zu, daß durch die inhalative Exposition eine zusätzliche oder eine erste oder eine dominierende neurotoxische Schädigung bewirkt wird. Dies betrifft alle Exponiertengruppen.

Nach der Entdeckung immer weiterer industrieller Quellen von PCDD (Heindl → Hutzinger 1987) können die Kombinationen der Expositionsstoffe (PER kann OCDD enthalten, Metallchloride katalysieren evtl. die Entstehung von PCDD und PCDF) kaum noch eingeschätzt werden. Bewirkt also PER "per se" oder durch seine mögliche Kontamination mit OCDD die Minderung der Hirndurchblutung?

Die extrem hohe Lipoidlöslichkeit der PCDD/PCDF hatte den Blick auf das Fettgewebe gelenkt. Fettgewebeproben von Nichtexponierten in den industrialisierten Ländern ergaben, daß ihr Fettgewebe im Mittel zwischen 2,4 bis 7,2 ng/kg 2,3,7,8-TCDD enthält (→ Ryan/Schechter 1985, → Rappe 1986, → Stanley 1986, → Thoma 1987, → Beck 1987).

TCDD-Analysen der Nahrungsmittel, die mit durchschnittlichen Ernährungsgewohnheiten aufgenommen werden, lassen berechnen, daß eine Person pro Tag etwa 25 pg 2,3,7,8-TCDD aufnimmt. Nach dieser Studie muß über die Immission durch die Außenluft (→ Bruckmann/Hackhe 1987) nachgedacht werden. Poiger (1987) berichtet von großen Unterschieden der Absorption der intestinal applizierten PCDD/PCDF-Isomere und von den Unterschieden je nach Nahrungsmatrix. Welche Daten über die intestinale Absorption der PCDD/PCDF gibt es?

Welche Daten berechtigen uns dazu, von einem 1-Kompartiment-Modell der lipophilen Strukturen des menschlichen Körpers auszugehen und die täglich aufgenommene Menge 2,3,7,8-TCDD  $m_d$  bei einer Halbwertszeit von 2120 Tagen (→ Poiger 1986) aus dem steady state des TCDD im Fettgewebe ( $m_{ss}$ ) nach der Formel

$$m_d = \frac{m_{ss} \times \ln 2 \times t}{T_{1/2}}$$

zu berechnen?

Die unterschiedlichen anatomischen und physiologischen Bedingungen der Absorption lipidlöslicher Stoffe im Darm-Epithel und im Alveolar-Epithel müssen beachtet werden. Die biopharmakologischen Beziehungen des Systems "Liberation-Absorption-Distribution-Metabolismus-Exkretion" sind für die Stoffe besonders wichtig, die extrem bioakkumulieren (→ Geyer 1987).

Die bisher als Hauptort der Absorption von PCDD/PCDF geltende Darmschleimhaut besitzt ein "leaky epithel". Sie unterscheidet sich in der Ionenpermeabilität, im carriervermittelten Transport, in der Pinocytose und in der Permeabilität erheblich von der Alveolarschleimhaut. Das Alveolarepithel ist ein "tight epithel" (→ Olver 1981).

Die Pneumozyten Typ I, die den Innenraum der etwa  $8 \times 10^8$  Alveolen eines Erwachsenen auskleiden, bilden untereinander und mit den eingestreuten Surfactant-bildenden Pneumozyten Typ II einen lückenlosen Zellverband ("tight junctions"). Das Alveolarepithel ist gekennzeichnet durch freie Diffusion lipidlöslicher Substanzen.

Inhalationsnoxen liegen in der Regel als Gase oder Aerosole vor. Aerosole sind definitionsgemäß in Gas oder Luft schwebende Partikel mit einem Durchmesser von 0,01-100  $\mu\text{m}$ . Alveolengängig sind Partikel < 10  $\mu\text{m}$  Durchmesser. Definitionsgemäß werden Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von 1,5  $\mu\text{m}$  und einer Dichte von 1  $\text{g/cm}^3$  optimal bis zu 95% in den Alveolen deponiert (MAK-Begründungen 1986/1987). Für die überwiegend an Staubpartikel gebundenen PCDD/PCDF wird Totaldeposition in den Alveolen angenommen.

Die Diffusion der PCDD/PCDF durch die Alveolarzellmembran (1-2  $\mu\text{m}$  Dicke) ist mit dem 1. Fickschen Gesetz zu beschreiben:

$$\frac{dQ}{dt} = -D \times S \times \frac{dc}{dl}$$

wobei Q die absorbierte Stoffmenge in mol, D der Diffusionsquotient, S die Fläche und  $dc/dl$  der Konzentrationsgradient ist.

Der Diffusionsquotient wiederum ist

$$D = \frac{R \times T \times K_{ow}}{6 \pi \times \eta \times r}$$

wobei R die Gaskonstante, T die absolute Temperatur, r der Radius des diffundierenden Moleküls und  $\eta$  die dynamische Viskosität ist.

Die Kombination beider Gleichungen ergibt bei konstanter Dicke der Alveolarmembran, daß die Absorptionsmenge von der Zeit, der Konzentration der Octanal-Wasserlöslichkeit und der Molekülgröße abhängt. Die anderen Faktoren als körperliche Konstanten angenommen werden:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{-R \times T \times S \times Kow \times dc}{6\pi \times \eta \times l \times r}$$

Wegen der hohen log Kow der PCDD/PCDF (und aus Gründen fehlender Daten) wird deren vollständige pulmonale Absorption angenommen.

Die Alveolarmembran ist auch als Ort der Rückdiffusion der PCDD/PCDF denkbar. Klinische Angaben von Holzschutzmittelgeschädigten könnten damit zusammenhängen, daß sie nach Wegfall der Exposition ("in guter Luft") möglicherweise über den Weg der Lungenarterien PCDD/PCDF ausscheiden.

Beispielhaft für inhalativ absorbierte PCDD/PCDF soll hier der Weg eines Isomers zum Gehirn verfolgt werden:

(Hx) sei die Raumluftkonzentration des 1,2,3,6,7,8-Hexadibenzidioxin, das in allen 15 Raumluftanalysen nachgewiesen wurde.

(Min 0,03 Max 2,7 Mean 0,73 SD 0,68 pg/m<sup>3</sup>)

Bei Ruheatmung und alveolärer Belüftung mit 5,25 l/min ist die

$$\text{Liberation HxCDD}_{\text{alv}} = 5,25 \times (\text{Hx}) \text{ femtogramm/min.}$$

Der Blutfluß in den Lungenkapillaren ist gleich dem Herzzeitvolumen. Dieses beträgt in Ruhe 5,0 l/min (→ Silbernagel/Despopoulos 1983).

Die pulmonale Aufnahme ist

$$\text{Absorption HxCDD}_{\text{alv}} = 1,05 \times (\text{Hx}) \text{ femtogramm/l.}$$

Dies ist auch die Konzentration in den Lungenvenen, dem linken Herzen und im Anfangsteil der Aorta, wenn keine Proteinbindung oder andere biologische Prozesse ablaufen. Die einzelnen Organe und Körperkompartimente werden unterschiedlich durchblutet. Hirngewebe wird z.B. 20mal besser mit Blut versorgt als das ihm chemisch ähnliche Fettgewebe. Das Gehirn enthält etwa 13% des Herzzeitvolumens.

Die von den SPECT-Befunden in ihrer Durchblutung dargestellte graue Substanz wird 2-3mal besser durchblutet als die weiße Substanz.

$$\begin{aligned} \text{rCBF gray} &: 65-85 \text{ ml/min/100 g Hirngewebe} \\ \text{rCBF white} &: 27-33 \text{ ml/min/100 g Hirngewebe} \\ \text{rCBF brain} &: 50-60 \text{ ml/min/100 g Hirngewebe (ELL 1987)} \end{aligned}$$

Bei einer mittleren Hirndurchblutung von 55 ml/min/100 g Hirngewebe und einem mittleren Gehirngewicht von 1400 g erhält das gesamte Hirndothel eine HxCDD-Menge von  $1,05 \times 55 \times 0,13 \times 14 \times (\text{Hx})$  pro min.

$$\text{Liberation HxCDD}_{\text{brain}} = (\text{Hx}) \text{ attogramm/min.}$$

Über die Absorption der PCDD/PCDF liegen keine Daten vor. Die Kenntnis der Eigenschaften der Bluthirnschranke ist deshalb unumgänglich, um neurotoxische Befunde zu beurteilen.

Einige Eigenschaften des Endothels der Bluthirnschranke:

1. Alle anatomischen, physiologischen und neurochemischen Daten weisen die BBB als "tight epithel" aus. Pro 100  $\mu\text{m}$  Endotheloberfläche (das entspricht 1 Zelle) wird nur 1 Pore ("gap") gefunden (Crone 1986).
2. Sie unterscheidet sich durch einen hohen elektrischen Widerstand (etwa 2000 Ohm  $\text{cm}^2$ ) vom Epithel der Mesenterialkapillaren (1-2 Ohm  $\text{cm}^2$ ), die ein "leaky epithel" haben (→ Crone 1986).
3. Die BBB hat eine niedrige Wasserfiltration ("hydraulic conductance") (von etwa  $3 \times 10^{-10} \text{ cm/sec/cm H}_2\text{O}$ ) in der Größenordnung von Zellmembranen (→ Crone 1984).
4. Die Ionenpermeabilität ist extrem niedrig (zwischen  $3 \times 10^{-10} \text{ cm/sec}$  nach den Untersuchungen von Hansen 1977 und  $6 \times 10^{-10} \text{ cm/sec}$  nach Davson/Welch 1971).
5. Die Permeabilität für hydrophile Nicht-Elektrolyten ist mit Werten zwischen  $10^{-7}$  und  $10^{-10}$  sehr niedrig.
6. Eine besondere Bedeutung für den Hirnmetabolismus hat der carriervermittelte ("facilitated") Transport der D-Glukose. 1983 wiesen Lidinsky und Drewes die Existenz eines "Glucose-Transporters" nach. Viele Autoren haben den Glucosetransport untersucht. Sokoloff wies (1981) auf die komplizierten Beziehungen zwischen rCBF, Glucose-Utilisation und Hirnmetabolismus hin. Nach Cremer (1986) beträgt die durchschnittliche Glucoseutilisation im Gehirn (nur) 10% (= 0,3  $\mu\text{mol/min/g}$  Hirngewebe). PET-Studien zeigten regionale Unterschiede der Glucoseutilisation, aber keine Abnahme im Altern von Gesunden (→ Rapoport 1983). Für den "facilitated Transport" gilt:

$$P \times S = \frac{V_{\text{max}}}{T_m + C_s}$$

wobei  $V_{\text{max}}$  die maximale Transportrate (für Glucose 150  $\mu\text{mol/min}$  100 g Hirngewebe), die Konzentration des Stoffes im Endothel und  $K_m$  seine Affinität zum "Transporter" ist. P ist der Permeabilitätskoeffizient und S die Kapillaroberfläche der BBB (100  $\text{cm}^2/\text{ml}$  nach Raichle 1976).

Beispiel: Der neurotoxische Stoff Methylquecksilber ist bekannt dafür, daß er besonders in niedrigen Konzentrationen in Zellmembranen eindringt und (durch seine Affinität zu S-H-Gruppen) schnelle Enzymstimulation bewirkt (→ Webb 1966). MeHg ändert die Zusammensetzung der Membranlipide in vivo (→ Grundt 1980), bewirkt eine Änderung des PS-Produktes (→ Bradbury 1985) und damit auch von  $V_{\text{max}}$  und/oder  $K_m$ . Im Fall der Exposition mit MeHg wurde eine Veränderung der Eigenschaften der Membranmoleküle in vivo nachgewiesen, die in den BBB-Transfer von Glucose verwickelt sind (→ Hargreaves 1986).

7. Die Absorption lipophiler Substanzen durch die Bluthirnschranke erfolgt nach dem bekannten 1. Fickschen Gesetz, das im Fall der BBB speziell formuliert werden kann:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{-R \times T \times S \times Kow \times d C_i}{6 n \eta_B \times l_B \times r} = -P \times S \times d C_i$$

wobei  $\eta_B$  und  $l_B$  die dynamische Viskosität und die Dicke der BBB sind.

Eine grundlegende Beziehung für Permeabilität lipophiler Stoffe an der Bluthirnschranke stammt von Crone 1963:

$$E = 1 - e^{-\frac{P \times S}{rCBF}}$$

(Crone 1986)

wobei E die Exstinction ist. Tc-HM-PAO hat den Wert E = 0,9 (→ Lassen 1987).

Die Umformung der Crone'schen Gleichung ergibt:

$$PS = rCBF \ln (1 - E)$$

Eine weitere grundlegende Beziehung wurde von Levin 1980 entdeckt. Er untersuchte die Permeabilität von 27 lipophilen Substanzen durch die Ratten-BBB. Dazu ist zu bemerken, daß die BBB der Vertebraten eine phylogenetisch sehr alte Struktur ist (Bundgard 1982, Cserr/Bundgard 1984), die hinsichtlich der Eigenschaften eines "tight epithel" weitergehende Ähnlichkeiten mit der Froschhaut aufweist (Ussing/Windlager 1964). Levin fand für 22 Stoffe mit einer Molmasse < 400 Dalton (SE of estimate 0,0431, SD of slop 0,0423) folgende Gleichung:

$$\log P = -4,605 + 0,4115 \left[ \log kow \times m^{-\frac{1}{2}} \right]$$

Die Umformung dieser Levinschen Gleichung ergibt:

$$\log P = -4,605 + 0,4115 \log Kow - 0,20575 \log M$$

(Auf Grundlage dieser Gleichung werden im Appendix 5 Permeabilitäten einiger Stoffe durch/in die Bluthirnschranke berechnet.)

Levin bemerkte, daß Substanzen mit einer Molmasse > 400 Dalton "extrem zurückgehalten" wurden ("bleomycin, adriamycin, vincristin and epipophylotoxin ... are considered to be excluded molecules"). Der absolute "cut off" der BBB-Passage lag zwischen 400 und 657 Dalton unabhängig ansteigender Lipophilität. Übertragen auf PCDD/PCDF in Hirnkapillaren ist anzunehmen, daß die Hepta- und Octa-Isomere in die Hirnendothelmembranen nicht oder geringer eindringen, als es nach ihrem Kow oder ihrer Konzentration oder der Expositionszeit zu erwarten wäre. Die höchste Permeabilität (nach der Levin-Gleichung) von allen bekannten/relevanten Stoffen haben die Hexadibenzodioxine mit

$$P_{HxCDD} = 1,17 \times 10^{-2} \text{ cm/sec.}$$

Levin machte weiterhin Beobachtungen, die ihn zur Folgerung brachten, daß lipophile Stoffe mit einem log Kow > 2,8 in die Hirnzelle zwar eindringen, sie aber nicht durchdringen. Dies wäre zu erklären mit biochemischen Prozessen zwischen absorbierter Substanz und Enzymen/Rezeptoren des Hirnendothels. Bisher wurden nachgewiesen:

#### **ENZYME UND REZEPTOREN DER BBB-PLASMAMEMBRANEN (Tab. 6)**

**Alkalische Phosphatase (LANDERS 1962)**

**Gamma-Glutamyltranspeptidase (ALBERT 1966)**

**DOPA-Decarboxylase (BJORKLUND 1969)**

**Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase (FIRTH 1977)**

**Adenylat cyclase (JO 1979)**

**Guanylatcyclase (KARNUSHINA 1980)**

**Glucose transporter<sup>1</sup> (LIDINSKY/DREWES 1983)**

**Serotoninrezeptor (OLESEN 1985)**

Eine weitere Modifikation vor der BBB-Absorption neurotoxischer Substanzen ist ihre spezifische Proteinbindungsfähigkeit und andere Interaktionen während der Blutpassage.

Bei der Entwicklung des normalen Tracers für die SPECT wurden verschiedene lipophile Substanzen untersucht. Dabei wurden nicht nur die Beobachtungen Levins über die Molekülgröße bestätigt, sondern noch ein weiterer Effekt bemerkt: Bei den verschiedenen Derivaten fand sich eine "dramatische Zunahme der Proteinbindung" zwischen log Kow = 0,5 und log Kow = 3,5 ( Neirincks 1987).

Es ist also sinnvoll, in der Theorie über die inhalative Exposition mit neurotoxischen Substanzen zwischen einer Liberation 1. Grades (an der Luft-Blut-Schranke) und einer Liberation 2. Grades (an der Bluthirnschranke) zu unterscheiden.

Die neurotoxischen SPECT-Befunde dieser Studie erfordern - wegen fehlender Daten über die PCDD/PCDF-Konzentration in den Hirnkapillaren - folgende Überlegungen:

Da die Exposition zu neurotoxischen Substanzen den rCBF zu einem rCBF<sub>T</sub> (neurotoxischen Blutfluß) erniedrigt, wird ein Neurotoxizitätsfaktor bestimmt. Im Fall der SPECT-Befunde wird dieser Faktor Corticaler Neurotoxizitätsfaktor T genannt.

$$T = \frac{rCBF}{rCBF_T}$$

Da die stofflichen Eigenschaften des Tracers 99m-Tc-HM-PAO bei allen Untersuchungen konstant sind (Kow, r, M, E constant), kann (nach Einsetzen der früheren Gleichungen) formuliert werden:

$$T = \frac{P \times S}{P_T \times S_T} = \frac{\eta_T \times l_T \times S}{\eta_B \times l_B \times S_T}$$

Im Fall der Nichtveränderung der Endotheloberfläche S nach Exposition mit neurotoxischen Substanzen vereinfacht sich die Gleichung:

$$T = \frac{\eta_T \times l_T}{\eta_B \times l_B}$$

P<sub>T</sub> ist die neurotoxische Permeabilität, η<sub>T</sub> die neurotoxische dynamische Viskosität, l<sub>T</sub> die neurotoxisch veränderte Dicke des Hirnendothels und S<sub>T</sub> die neurotoxische Kapillaroberfläche. Definitionsgemäß gilt also:

Der Corticale Neurotoxizitätsfaktor (gemessen durch die SPECT mit 99m-Tc-HM-PAO) wird größer, wenn die dynamische Viskosität und/oder die Dicke der Bluthirnschranke größer werden und/oder sich das Hirnendothel verkleinert.

Beispiel:

Um diese Annahme zu überprüfen, wurde eine 19jährige Krankenschwester mit gesichertem M. Gaucher Typ c (subakute neuropathische/juvenile Form) SPECT untersucht.

Bei dieser Form des M. Gaucher ist die Aktivität der Glucosylceramidase auf etwa 20% der Norm reduziert (→ Fredrickson/Sloan 1972). Dadurch speichert sich Glucocerebroside in verschiedenen Zellmembranen, deren Strukturen und Funktionen mitgeprägt werden von diesem Sphingolipid. Die Patientin hat die typische Vergrößerung der Leber und Milz bei dieser Erkrankung. Die neurologischen Beschwerden sind gering, aber

durch evozierte Potentiale objektivierbar.

Die Gesamtaufnahme des Tracers in der SPECT war mit 112% sehr gut. Rechts hochfrontal in den prämotorischen Arealen 6A beta und 6A alpha fanden sich jedoch zwei Regionen, in denen der rCBF um 12% gemindert war. Die Ähnlichkeit dieses Befundes mit denen von vielen Holzschutzmittelgeschädigten könnte ein Hinweis dafür sein, daß die neurotoxische Schädigung in erster Linie durch Veränderung der Morphologie und der Funktion der Bluthirnschranke hervorgerufen wird.

Da die SPECT mit 99m-Tc-HM-PAO "nur" die Grundlage von corticalen Funktionen, nicht aber deren Struktur zu messen vermag, wurde bei 51 neurotoxischen SPECT-Befunden die Kernspintomographie des Hirnschädels (MR) und/oder das Cerebrale Computertomogramm (CT) durchgeführt (Appendix 5). MR und CT wurden dann zum Vergleich herangezogen, wenn in der SPECT signifikante Befunde aufgetreten waren ( $T > 1,25$  oder  $T > 1,11$ ).

Die Ergebnisse lassen vorläufige Schlüsse zu:

1. Die SPECT mit 99m-Tc-HM-PAO ist hinsichtlich der Diagnostik corticaler und neurotoxischer Befunde den Methoden MR und CT weit überlegen.
2. Die MR zeigt eine gewisse diagnostische Überlegenheit gegenüber dem CT in der Darstellung corticaler und besonders subcorticaler Befunde.
3. Die SPECT muß mit MR ergänzt werden, wenn der Verdacht auf subcorticale Befunde besteht und der SPECT-Befund signifikant war.

Weitere Untersuchungen:

Die neurologischen, neurophysiologischen, neurootologischen und ophthalmologischen Befunde der neurotoxisch Exponierten werden später gesondert dargestellt. Es können aber schon jetzt einige vorläufige Anmerkungen dazu gemacht werden, daß die SPECT-Befunde mit klinischen Korrelaten einhergehen, die sich bei interdisziplinärer Anwendung der Neurowissenschaften in der Praxis objektivieren lassen.

Nahezu vollständige Übereinstimmung besteht zwischen SPECT-Befunden und brain-mapping bei den neurotoxisch Exponierten (→ Lohmann 1988).

Delta-Aktivitätssteigerung in der Region der rCBF-Erniedrigung ist fast regelmäßig nachzuweisen.

Der prämotorische Cortex hat wichtige assoziative Funktionen. Absteigende Fasern verlaufen über die vorderen Anteile der Capsula interna zu den Stammganglien. Elektronystagmographische Untersuchungen und der Rotatorische Intensitäts-Dämpfungstest zeigen häufig an, daß dieses System reziproker Beziehungen gestört ist (Krexa 1988). Die Craniocorographie ermöglicht bei neurotoxisch Exponierten oft die Differenzierung des hirnganischen Schwindels. Die Verlängerung der P<sub>3</sub>-Welle im Späten Akustischen Potential (ALEP) zeigt häufig bei neurotoxisch geschädigten Teilnehmern dieser Studie eine Schädigung des Kurzzeitgedächtnisses und der Informationsverarbeitung an (→ Halama 1988). Die P<sub>3</sub>-Welle entsteht "vorbewußt" im limbischen System, in dem emotionale und autonome Aktivitäten integriert werden. Dieses steht insbesondere über den mediodorsalen Kern des Thalamus in Beziehung zum präfrontalen Cortex. Der präfrontale Cortex hat ausschließlich reziproke Fasern zu diesem Thalamuskern (Fuster 1980). In die Beziehungen des prämotorischen Cortex zu den anderen Thalamuskernen sind die Stammganglien eingeschaltet, deren kompliziertes Verbindungssystem noch nicht vollständig geklärt ist (→ Netter 1987).

Eine Häufung von pathologischen Befunden ergab sich bei PCDD-PCDF-Exponierten in der Perimetrie (→ Evers 1988). Die meist diffusen Gesichtsfeldausfälle der neurotoxisch Geschädigten dieser Studie könnten mit der dokumentierten Informationsverarbeitungsstörung (im ALEP) zusammenhängen. Denkbar ist auch eine Schädigung der frontalen Augenfelder in den prämotorischen Arealen 8 und 6.

Ohne weiteren Arbeiten auf diesem Gebiet vorzugreifen, muß davon ausgegangen werden, daß die inhalative PCDD/PCDF-Exposition und die Exposition zu anderen neurotoxischen Substanzen zu - oft irreparablen - hirnganischen Schäden führt, deren Ausmaß auf der Grundlage der SPECT-Befunde abgeklärt werden kann.



## Folgerungen

Die SPECT-Befunde der regionalen cerebralen Durchblutungsverminderungen der Exponiertengruppen zeigen im Vergleich mit der bei Nicht-Exponierten (sowie gesunden Menschen) bis ins hohe Alter intakten Gehirndurchblutung eine bisher nicht erkannte ernsthafte gesundheitliche Schädigung an.

Der primäre Wirkort der neurochemischen und tierphysiologischen Prozesse, die solche Befunde verursachen, ist die Bluthirnschranke.

Deren Permeabilität, Viskosität, Schichtdicke, Enzym- und Rezeptorausstattung, Fähigkeiten des "facilitated transport" oder andere biologische Fähigkeiten werden verändert.

Die möglichen Folgen für Neurotransmitter, neuronalen Strukturen und Funktionen können hier nicht beschrieben werden. Dazu eignen sich intensive Forschungen auf der Grundlage der SPECT-Befunde.

Dazu eine Anmerkung: Die Bluthirnschranke ist als "tight epithel" eine für fast alle Vertebraten nahezu gleichartige physiologische Struktur, die das innere Milieu, die Besonderheit der Hirnfunktionen bewahrt und beschützt.

Die Evolution dieser Strukturen und Funktionen ist für jedermann evident.

Die Aussagefähigkeit von Tierversuchen ist dadurch hinsichtlich der Abklärung der Ursachen solcher SPECT-Befunde prinzipiell beschränkt. Quantitative Messungen der Hirndurchblutung durch Positronenemissionstomographie sind klinisch indiziert. Neurophysiologische und in dieser Studie angezeigte andere Untersuchungen sind in breiterem Maß denkbar.

Die schon jetzt nach der Wertung von 308 SPECT-Befunden durch den Autor eindeutig zu treffende Feststellung ist:

Es gibt keinen "no observed adverse effect level" für Neurotoxizität bei Exposition zu PCDD/PCDF und/oder zu anderen hochlipophilen Substanzen.

Es gibt keine Begründung für die gegenwärtig üblichen TCCD-Äquivalente. Die Studie zeigt, daß diese hinsichtlich der Neurotoxizität ungenau (oder besser gesagt: falsch) sind.

Die grundlegende Formel für die Absorption der PCDD/PCDF an der Bluthirnschranke und damit der Voraussetzung der neurotoxischen Schädigung wird bestimmt durch das Produkt aus Permeabilitätskoeffizient (P) - Hirndotheloberfläche (S) und Hirndothelkonzentration (C) sowie Zeit (t).

Für Holzschutzmittelgeschädigte dieser Studie ist

$$\text{PCDD/PCDF}_{\text{absorp. BBB}} = - P \times S \times C \times t$$

(im Fall des Achtstundenarbeitstages und unter der Annahme gleichbleibender PCDD/PCDF-Raumluftkonzentration) prinzipiell bestimmbar.

Die Hirndothelkonzentration der jeweiligen PCDD/PCDF-Isomere ist aus der pulmonalen Absorption aus der Raumluft berechenbar. Die Stoffeigenschaft der Permeabilität ist ebenfalls eine isomerenspezifische Eigenschaft. Aufgrund der Daten unter Berücksichtigung der grundlegenden Entdeckung von Levin 1980 muß hiernach dem 1,2,3,6,7,8,-HxCDD die Hauptbedeutung der neurotoxischen Befunde der Holzschutzmittelgeschädigten zugemessen werden.

Im Fall Séveso muß die Hauptbedeutung der neurotoxischen Wirkungen (die nicht erforscht wurden), dem

2,3,7,8-TCDD zugemessen werden.

Im Fall Vietnam und der US-Veteranen sind die neurotoxischen Spätfolgen noch nicht objektiviert. Große Bedeutung hinsichtlich der Neurotoxizität ist der Stoffgruppe der polychlorierten Biphenyle (PCB) zuzumessen. Es wird vorgeschlagen, die Permeabilität der PCB an der Bluthirnschranke als vorläufigen Parameter ihrer Neurotoxizität zu verwenden. Weiterhin wird vorgeschlagen (als Erstmaßnahme), für alle Arbeitsstoffe den Logarithmus von Kow anzugeben, der als vorläufiges Maß (bevor die Permeabilitäten an der Bluthirnschranke empirisch bestimmt sind) für neurotoxische Wirkungen angenommen werden kann. Die Angabe anderer Stoffeigenschaften, die für die Wirkung auf Biomembranen wesentlich sind, bleibt davon unberührt.

Die Chlorakne - als früherer Parameter der PCDD/PCDF-Intoxikation - geht regelmäßig mit neurotoxikologischen Schwerstbefunden einher.

Die überwiegende Mehrheit der neurotoxikologisch Geschädigten durch PCDD/PCDF hat nicht das Symptom Chlorakne.

Dieses schwere Symptom mit dem ursächlichen Krankheitskomplex zu verwechseln, kommt einem ärztlichen Kunstfehler gleich.

## Appendix 2

Medizinisches Programm bei Exposition zu neurotoxischen Substanzen (Stand 08.08.1988)

1. Anamnese
2. Schadstoffanalyse
3. Labor:

Blutbild mit Lymphozytendifferenzierung

(absolute und prozentuale Bestimmung der B-Lymphozyten, T1, T4, T8, Leu 7-positive Zellen)

Glucose, HDL, LDL, Cholesterin, Triglyzeride, GLDH, gamma-GT, alphy-Amylase, Elektrophorese, IgA, IgG, IgM, IgE, AFP, CEA, T3, T4, TSH, Prolactin, Luteinisierendes Hormon, Follikelstimulierendes Hormon, 17- $\beta$ -Oestradiol, Progesteron oder Testosteron, Androstendion.

4. Single Photon Emission Computed Tomography mit 99m-Tc-HM-PAO
5. Magnetische Resonanz des Hirnschädels (MR) und (oder) CCT.
6. Perimetrie
7. Akustisch evoziertes Potential (ALEP)
8. Craniocorpographie
9. Elektronystagmographie
10. Visuell evoziertes Potential (VEP), Sensorisch evoziertes Potential (SEP), Elektroenzephalogramm (EEG), Elektroneurographie (NLG), Elektromyographie (EMG)
11. Brain-Mapping

## Appendix 3

Vergleich SPECT - Kernspintomographie (MR) - Cerebrales Computertomogramm (CT) bei neurotoxisch Geschädigten (Stichtag 08.08.1988)

197 Holzschutzmittelexponierte

83 Exponierte zu industriellen neurotoxischen Substanzen

In 51 Fällen wurden MR- oder CT-Untersuchungen des Hirnschädels veranlaßt, wenn die Quantifizierung der Tc-HM-PAO-Aufnahme geringer als 80% des Normwertes oder/und der (frontale) rCBF um mehr als 10% gemindert war.

SPECT mit Tc-HM-PAO	MR				CT			
	n	O.B.	cortic./subc.	Befunde	n	O.B.	cortic./subc.	Befunde
HSM-Exponierte	23	16	5	8	9	6	2	0
Industr.-Exponierte	28	22	4	11	13	8	4	1
<b>Gesamt</b>	<b>51</b>	<b>38</b>	<b>9</b>	<b>19</b>	<b>22</b>	<b>14</b>	<b>6</b>	<b>1</b>

Mit der Einschränkung, daß nur 11 Patienten alle 3 Hirnuntersuchungen gemacht haben, können die Ergebnisse einige vorläufige Bewertungen zulassen:

Nur in 3 MR- und CT-Untersuchungen fanden sich Befundübereinstimmungen. 3 MR-Befunde zeigten corticale Atrophie an; die entsprechenden CTs waren o. B. 2 CTs wiesen auf corticale Befunde hin, die bei der MR nicht gesehen werden konnten.

Bei 23 Fällen, in denen die MR- und/oder CT-Untersuchung eine corticale Betonung oder Atrophie dokumentiert hatten, lag die quantifizierte Gesamtaufnahme des Tc-HM-PAO im Durchschnitt (mean) bei 77% ( $\pm$  8,5).

Bei 23 Fällen, in denen weder MR noch CT einen corticalen pathologischen Befund zeigten, lag die Gesamtaufnahme des SPECT-Indikators im Durchschnitt bei 78,8% (mean,  $\pm$  12,5).

In dieser Gruppe ohne corticalen Befund in MR und/oder CT gab es 11 Patienten mit subcorticalen Befunden (die Inselrinde wird hierbei mitberechnet). 10 dieser Befunde wurden durch MR erhoben. Dabei waren in der eindeutigen Mehrzahl (5x) Betonung oder Atrophie der Inselrinde. 2x waren die Sylvi'schen Furchen betont. Je 1x waren Putamen und Capsula interna und externa betroffen. In 6 Fällen fanden sich subcortical ILs (incidental lesions). Ihre biologische Bedeutung ist unklar.

## Appendix 4

Regionale Verteilung der <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO-Aktivitäten in der SPECT

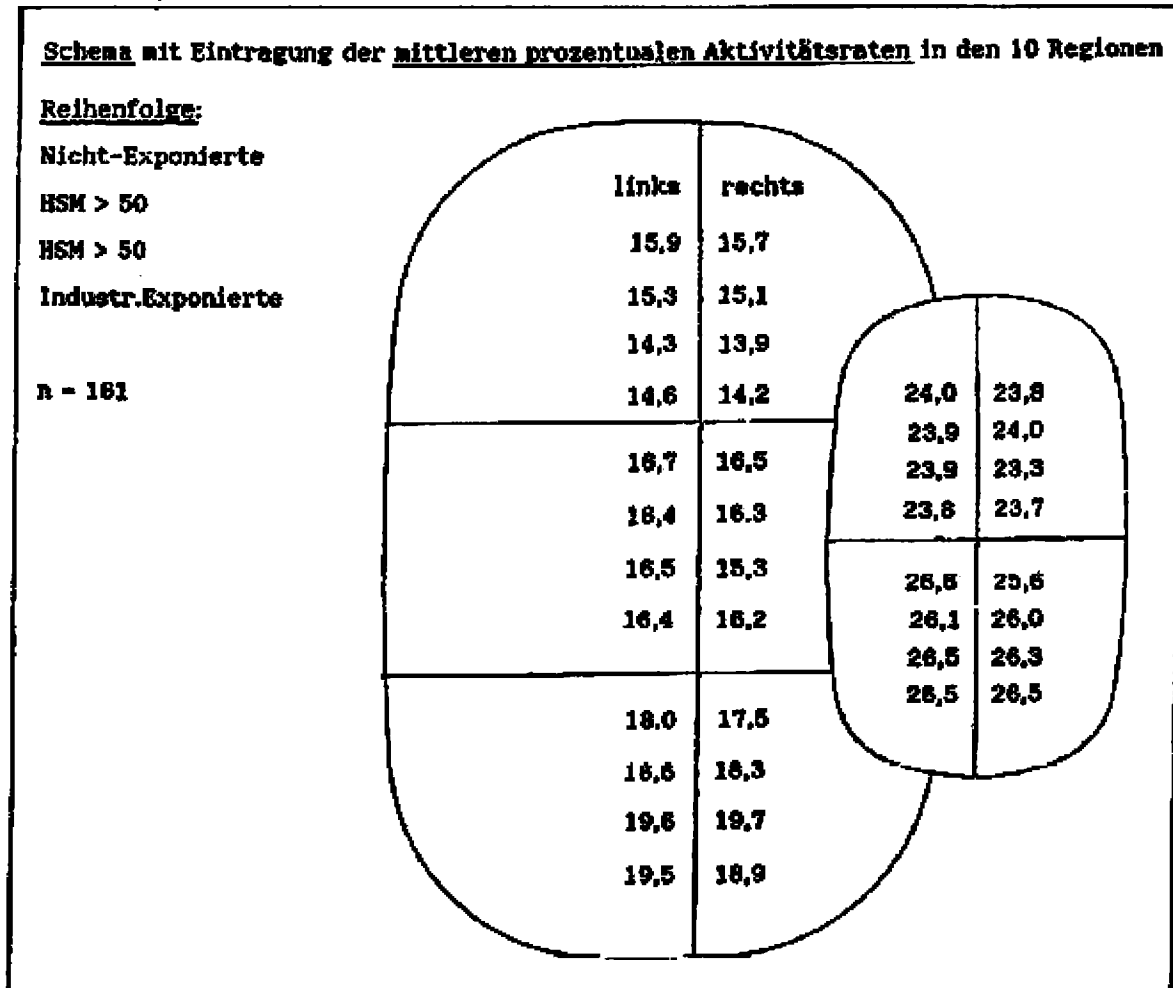
bei 119 neurotoxisch Exponierten

(65 inhalativ PCDD/PCDF-Exponierte < 50 Jahre),

(9 inhalativ PCDD/PCDF-Exponierte > 50 Jahre),

(45 Exponierte mit industriellen Substanzen)

und 41 Vergleichspersonen



## Appendix 5

Permeabilität (P) der Bluthirnschranke (BBB) für ausgewählte neurotoxische Substanzen (unter Verwendung von Literaturdaten und der Formen von Levin 1980).

Stoff	log K <sub>ow</sub>	M	log P	P	(cm/sec)
Methylchlorid	0,91	50,5	-4,57	0,26 x	10 <sup>-4</sup>
Freon 22	1,08	86,5	-4,57	0,28	"
Methylbromid	1,19	94,9	-4,52	0,30	"
Dichlormethan	1,25	84,9	-4,49	0,33	"
Phenobarbital	1,5	203	-4,46	0,34	"
Nitrophenol	1,5	139,1	-4,43	0,37	"
Phenol	1,49	94,1	-4,40	0,40	"
Toluidin	1,62	107,2	-4,36	0,44	"
Chloroform	1,96	119,4	-4,23	0,59	"
p-Kresol	1,94	110	-4,23	0,59	"
Nitrobenzol	2,1	123,1	-4,17	0,67	"
Anisol	2,1	108,1	-4,16	0,69	"
Benzol	2,13	78,1	-4,12	0,76	"
Pentachlorphenol	2,5	266,4	-4,06	0,84	"
alpha-HCH	2,8	290,9	-3,96	1,1	10 <sup>-4</sup>
1-Chlorbenzol	2,81	112,6	-3,87	1,35	"
Xylol	3,0	106,2	-3,79	1,63	"
Gamma-HCH	3,3	290,9	-3,75	1,76	"
Ethylbenzol	3,15	106,2	-3,73	1,88	"
Naphthalin	3,2	128,2	-3,72	1,90	"
Dichlorbenzol (1,2/1,4)	3,53	147	-3,60	2,52	"
Biphenyl	4,09	154,2	-3,37	4,24	"
1-ChlorDibenzodioxin	4,2	218,5	-3,36	4,38	"
Trichlorbenzol	4,2	181,4	-3,34	4,56	"
2-Chlorbiphenyl	4,38	188,7	-3,27	5,36	"
Phenanten/Antracen	4,55	178,2	-3,21	6,08 x	10 <sup>-4</sup>
1,2-Dichlorbiphenyl	4,8	223,1	-3,11	7,71	"
Dieldrin	5,3	382,7	-2,96	1,11 x	10 <sup>-3</sup>
Endrin	5,6	380,7	-2,83	1,47	"
Chlordan	5,7	404,6	-2,8	1,60	"
PCB Nr. 70 (2,3',4',5')	5,72	292	-2,76	1,74	"
2,7-Chlordibenzodioxin	5,75	252,9	-2,73	1,85	"
2,3,7,8-CDF	5,82	305,8	-2,72	1,9	"
DDT	6,0	282,3	-2,64	2,3	"
Hexachlorbenzol	6,44	284,7	-2,46	3,47	"
1,2,4-ChlorDD	6,45	287,4	-2,46	3,49	"
PCB Nr. 101 (2,2',4,5,5')	6,5	326,5	-2,45	3,57	"
PCB Nr. 153 (2,2',4,4',5,5')	6,9	360,9	-2,29	5,11	"
PCB Nr. 128 (2,2',3,3',4,4')	6,98	360,9	-2,26	5,51	"
2,3,7,8-TCDD	7,02	321,8	-2,23	5,86	"
1,2,3,4,7-PeCDD	7,44	356,3	-2,07	8,34	"
1,2,3,4,7,8-HxCDD	7,79	390,7	-1,93	1,17 x	10 <sup>-4</sup>
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	8,2	425,2	-1,77	1,7	"
OCDD	8,6	459,6	-1,61	2,4	"

(K<sub>ow</sub> = n-octanol/water-Löslichkeitsquotient, M = Molmasse)

(K<sub>ow</sub> = n-octanol/water-Löslichkeitsquotient, M = Molmasse)

## Literatur

Andersen A, Holm S, Vorstrup S, Paulson OB, Kristensen K, Lassen NA. Tomographic brain images using a new technetium-99m labelled oxime Pn-26 with excellent brain retention

Andersen A, Holm S, Vorstrup S, Paulson OB, Kristensen K, Lassen NA, Tyrrell DA, Neirinckx RD. Tomographic Brain Imaging Using Technetium-99m Hexamethyl Propyleneamineoxime (HM-PAO) a Complex with Excellent Brain Retention

32nd Annual Meeting of the SNM, Houston. June 2nd-5th 1985. Abstracts: J Nucl Med 26 (5) 1985

33rd Annual Meeting of the SNM, Washington, June 22-25 1986. Abstracts: J Nucl Med 27 (6) 1986

Berberich A, Buell U, Eilles A, Gerhards W, Jaegr A, Ferbert A, Moser E, Krappel W. Tc-99m - hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO) SPECT in cerebrovascular disease (CVD) - a comparison to transmission CT

Biersack HJ, Reichmann K, Stefan H, Hartmann A, Kropp J, Winkler C. Clinical Results of Brain-SPECT with <sup>99m</sup>Tc d,l HM-PAO in Epilepsy and Cerebrovascular Disease

Biersack HJ, Reichmann K, Winkler C, Stefan H, Kuhnen K, Bulau P, Penin H, Tyrrell DA, Neirinckx RD, Gruner KR (1985) <sup>99m</sup>Tc-labelled hexamethylpropyleneamine oxime single photon emission scans in Epilepsy. The Lancet II, pp 1436-1437

Biersack HJ, Stefan H, Reichmann K, Hunermann B, Kuhnen K, Bockisch A, Penin H, Knapp FF, Winkler C (1986) Brain imaging with <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO SPECT, CT and NMR results in epilepsy.

Bnms Meeting London 14-16 April 1986. Abstracts: Nucl Med Comm 7 (4) 1986

Canning LR, Nechvatal G, Cumming SA, Nowotnik DP, Pickett R.D, Neirinckx RD. <sup>99m</sup>Tc Hexamethyl-Propyleneamineoxime (<sup>99m</sup>Tc-HM-PAO) a new radiopharmaceutical for rCBF imaging

Canning LR, Nechvatal G, Piper IM, Nowotnik DP, Higley B, Forster AM, Neirinckx RD. Studies on the Chemistry of Technetium HM-PAO

Chaplin SB, Oberle PO, Hoffman TJ, Volkert WA, Holmes RA, Nowotnik DP, Pickett RD, Neirinckx RD. Regional Brain Uptake and Retention of Tc-99m Propylene Amine Oxime Derivatives.

Chaplin SB, Oberle PA, McKenzie EH, Hoffman TJ, Volkert WA, Holmes RA, Canning LR, Pickett RD, Nowotnik DP, Neirinckx RD (1986) Regional Cerebral Uptake and Retention of Tc-99m Tetramethyl- and Pentamethyl-Propyleneamine Oxime Chelates. Nucl Med Biol 13(3): pp 261-267

Costa DC, Eil PJ, Cullum ID, Jarritt PH (1986) The In-Vivo Distribution of Tc-99m HM-PAO in Normal Man. Nucl Med Commun 7: pp 647-658

Costa DC, Jones BF, Steiner TJ, Aspey BS, Eil PJ, Cullum I, Jewkes RF. Relative Tc-99m-HM-PAO and Sn-113-Microspheres Distribution in Dog Brain.

Costa DC, Jones BE, Steiner TJ, Aspey BS, Eil PJ, Cullum I, Jewkes RF. Experimental studies of Tc-99m HM-PAO with an rCBF model

Cumming SA, Nechvatal G, Canning LR, Nowotnik DP, Pickett RD, Neirinckx RD, Volkert WA, Troutner DE, Holmes RA. Development of Technetium-99m Regional Cerebral Blood Flow Agents Based on the Propylene Amine Oxime Ligand (PnAO)

Edwards S, Gregg J, Lazarus CR, Maisey MN, Murby B. The effect of external stimuli on the distribution of Tc-99m HM-PAO in the brains of normal subjects

Eil PJ. Imaging with Lipophilic Tracers. Clinical Implications.

Eil PJ, Campos-Costa D (1986) Kinetics of Tc Compound favor its use in SPECT. Diagnostic Imaging, 8 (6), pp 112-117

Eil PJ, Hocknell JML, Costa DC, Jarritt PH, Cullum I, Lui D, Nowotnik DP, Pickett RD, Neirinckx RD, Jewkes R, Steiner TJ, Jones B. <sup>99m</sup>Tc Hexamethyl-Propyleneamineoxime (HM-PAO): a breakthrough in radionuclide CBF tomography

Eil PJ, Hocknell JML, Jarritt PH, Cullum I, Lui D, Campos-Costa D, Nowotnik DP, Pickett RD, Canning LR, Neirinckx RD (1985) A <sup>99m</sup>Tc-labelled radiotracer for the investigation of cerebral disease. Nucl Med Commun 6:

pp 437-441

Ell PJ, Jarritt PH, Hocknell JML, Cullum I, Costa DC, Nowotnik DP, Pickett RD, Neirinckx RD. A New Lipophilic Brain Scanning Agent: Preliminary Experience with Tc-99m-Hexamethyl-PAO

Ell PJ, Hocknell JML, Smith P, Cullum ID, Costa DC, Jarritt PH. 11/2 years of Clinical Experience with Tc-99m-HM-PAO and rCBF.

Ell PJ, Jarritt PH, Cullum I, Hocknell JML, Costa DC, Lui D, Jewkes RF, Steiner TJ, Nowotnik DP, Pickett RD, Neirinckx RD (1985) A New Regional Cerebral Blood Flow Mapping with Tc-99m Labelled Compound. The Lancet II, pp 50-51

European Nuclear Medicine Congress, Sept 3rd-6th 1985. Abstracts: Eur J Nucl Med 11, 2/3 1985

European Nuclear Medicine Congress Goslar, FRG 2-5 September 1986. Abstracts: Nucl Med 25, 1986

Gemmell HG, Smith FW, Sharp PF, Tyrrell DA. Cerebral blood flow in dementia - a comparison of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -hexamethyl-propyleneamineoxime (HM-PAO) with  $^{123}\text{I}$ -isopropylamphetamine (IMP)

Hocknell JML, Cullum ID, Smith P, Costa DC, Ell PJ. Clinical studies using a new regional cerebral blood flow agent -  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -hexamethyl-propyleneamineoxime (HM-PAO)

Hoffman TJ, McKenzie EH, Volkert WA, Laughin MH, Holmes RA. Validation of Tc-99m d,l-Hexamethylpropyleneamine oxime (Tc-99m d,l HM-PAO) as a regional Cerebral Blood flow Agent. A microsphere study

Hoffman TJ, Royston KG, Chaplin SB, Volkert WA, Holmes RA. Tc-99m-TMPO: A Tc-99m Labelled Radiopharmaceutical for Human Cerebral SPECT imaging

Hoffman TJ, Seger RM, McKenzie EH, Volkert WA, Holmes RA, Pettit R, Canning L, Cumming SA, Nechvatal G. 1st Pass Cerebral Extraction Studies with Tc-99m Propylene Amine Oxime Complexes

Holmes RA (1986) Re-Awakening of Radionuclide Brain Imaging. J Nucl Med 27 (2): pp 299-301

Holm S, Andersen AR, Vorstrup S, Lassen NA, Paulson OB, Holmes RA (1985) Dynamic SPECT of the Brain Using a Lipophilic Technetium-99m Complex, PnAO. J Nucl Med 26 (10): pp 1129-1134

Holmes RA, Chaplin SB, Royston KG, Hoffmann TJ, Volkert WA, Nowotnik DP, Canning LR, Cumming SA, Harrison RC, Higley B, Nechvatal G, Pickett RD, Piper IM, Neirinckx RD (1985) Cerebral uptake and retention of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -hexamethyl-propylene amine oxime ( $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO). Nucl Med Commun 6, pp 443-447 Holmes RA, Logan KW, Volkert WA, Singh A, Olive WH, Lairmore TA. ECT brain imaging using Tc-99m - hexamethyl-propyleneamine oxime (d,l-HM-PAO); clinical studies

Hpa 'Meeting Radioactive Tracers and the Brain' at Middlesex Hospital Medical School, 14th February 1985. Abstracts: Phys Med Bio 30 (6)

Jurisson S, Schlemper EO, Troutner DE, Canning LR, Nowotnik DP, Neirinckx RD (1986) Synthesis, Characterisation and X-ray Structural Determinations of Technetium (v) Oxo Tetradentate Amine Oxime Complexes. Inorg Chem 25: pp 543-549

Jurisson S, Schlemper EP, Troutner DE, Canning LR, Nowotnik DP, Neirinckx RD. Synthesis, Characterization and X-ray Structural Determinations of Neutral Technetium (V) Oxo Tetradentate Amine Oxime Complexes

Keen A, Batty V, Zivanovic M, Lovick A, Ackery D, Pickard J, Wilden J. Initial experience of CBF imaging with  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO: a comparison with Xenon-133 clearance

Leonard JP, Nowotnik DP, Neirinckx RD (1986) Technetium-99m-d,l-HM-PAO: A New Radiopharmaceutical for Imaging Regional Brain Perfusion Using SPECT - A comparison with Iodine-123 HIPDM. J Nucl Med 27 (12): pp 1819-1823

Lindegaard MW, Skretting A, Hager B, Watne K, Lindegaard KF. Cerebral and cerebellar uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -(d,l)-hexamethyl-propyleneamine oxime (HM-PAO) in patients with brain tumour studied by single photon emission computerized tomography. *Eur J Nucl Med* 12 (9): pp 417-420

McKenzie EH, Volkert WA, Holmes RA (1985) Biodistribution of [ $^{14}\text{C}$ ] PnAO in rats. *Int J Nucl Med Biol* 12 (2): pp 133-134

Nechvatal G, Canning LR, Cumming SA, Nowotnik DP, Pickett RD, Neirinckx RD, Volkert WA, Holmes RA. New Derivatives of Tc-99m PnAO as Potential Regional Cerebral Blood Flow Agents

Neirinckx RD (1986) Clinical experience with Ceretec<sup>TM</sup>, the first widely available Tc-99m agent for rCBF measurement. *RAD* 131, 18. April 1986

Neirinckx RD, Nowotnik DP, Canning L, Harrison RC, Pickett RD, Volkert WA, Troutner D, Chaplin S. Development of the first routinely available Tc-99m labelled agent for the measurement of rCBF with SPECT  
Neirinckx RD, Nowotnik DP, Pickett RD, Harrison RC, Ell PJ. Development of a Lipophilic  $^{99m}\text{Tc}$  Complex Useful for Brain Perfusion Evaluation with Conventional SPECT imaging Equipment. In *Amphetamines and ph-shift Agents for Brain imaging*. Published by de Gruyter 1986

Nowotnik DP. Development of Tc-99m-labelled Compounds for Measurement of Regional Cerebral Blood Flow

Nowotnik DP, Canning LR, Cumming SA, Harrison RC, Higley B, Nechvatal G, Pickett RD, Piper IM, Bayne VJ, Forster AM, Weisner PS, Neirinckx RD, Volkert WA, Troutner DE, Holmes RA (1985) Development of a  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled radiopharmaceutical for cerebral blood flow imaging. *Nucl Med Commun* 6: pp 499-506

Nowotnik DP, Canning LR, Cumming SA, Nechvatal G, Piper IM, Pickett RD, Neirinckx RD, Volkert WA, Holmes RA. Tc-99m-HM-PAO: A New Radiopharmaceutical For Imaging Regional Cerebral Blood Flow

Podreka I, Suess E, Goldenberg G, Steiner M, Brücke T, Muller C, Deecke L. Initial experience with Tc-99m-hexamethyl-propyleneamine oxime (Tc-99m-HM-PAO) brain SPECT

Reichmann K, Biersack HJ, Basso L, Hartmann A, Canning LR, Matthews ITW, Neirinckx RD, Nowotnik DP, Pickett RD, Winkler C (1986) A comparative study of brain uptake and early kinetics of Tc-99m d,l HM-PAO and other PnAO derivatives in Baboons. *Nucl Med* 25: pp 134-137

Reichmann K, Biersack HJ, Basso L, Hartmann A, Matthews LTW, Neirinckx RD, Pickett RD, Winckler C. Comparative tissue uptake of Tc-99m-d,l-HM-PAO and other PnAO analogues in baboons

Reichmann K, Biersack H. J, Nierhaus A, Hartmann A, Higley B, Neirinckx RD, Winkler C. Measurement of the Cerebral Extraction of  $^{99}\text{Tc}$  d,l HM-PAO during the First Brain Passage in Baboons

Roine RO, Launes J, Lindroth L, Nikkinen P (1986)  $^{99m}\text{Tc}$ -hexamethyl-propyleneamine oxime scans to confirm brain death. *The Lancet* II, pp 1223/4

Rossing N, Diemer H, Pedersen F, Holm S, Wong DF, Gjedde A (1985) Blood-brain transfer of ( $^{99m}\text{Tc}$ ) HM-PAO in human parietal cortex in-vivo

Second International Symposium on Technetium in Chemistry and Nuclear Medicine, Padua. Sept 9-11. Abstracts: *J Nucl Med Allied Sci* 29 (3) 1985

Sharp PF, Gemmell HG, Evans NTS, Davidson J, Gvozdanovic D, Smith F, Lyall D, Tyrrell DA, Pickett RD, Neirinckx RD.  $^{99m}\text{Tc}$  HM-PAO Stereoisomers for imaging regional cerebral blood flow - human volunteer studies. [Work in progress session]

Sharp PF, Smith FW, Gemmell HG, Lyall D, Evans NTS, Gvozdanovic D, Davidson J, Tyrrell DA, Pickett RD, Neirinckx RD (1986)  $^{99m}\text{Tc}$  HM-PAO Stereoisomers as Potential Agents for Imaging Regional Cerebral Blood Flow: Human Volunteer Studies. *J Nucl Med* 27 (2): pp 171-177



Shields RA, Burjan AWI, Prescott MC, Testa HJ, Snowden J, Northern B, Neary D.  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO, a new brain imaging agent: biodistribution studies and initial clinical trials in dementia

Sixth International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Boston, June 29-July 3, 1986

Steiner TJ, Jones BE, Costa DC, Aspey BS, Ell PJ, Cullum I, Jewkes RF. Validation of Tc-99m-HM-PAO as a marker of CBF

Suess E, Podreka I, Goldenberg G, Steiner M, Brücke T, Müller C, Deecke L. Initial experience with  $^{99m}\text{Tc}$ -hexamethyl-propyleneamineoxime brain SPECT

The Society of Nuclear Medicine 31st Annual Meeting June 5-8 1984, Los Angeles, California. Abstracts: J Nucl Med 25 (5)

Volkert WA, Hoffman TJ, McKenzie, EH, Chaplin SB, Holmes RA. Characterization of Tc-99m-d,l-HM-PAO as a rCBF imaging agent by autoradiography

Volkert WA, Hoffman TJ, McKenzie EH, Holmes RA, Nowotnik DP, Neirinckx RD. Regional Cerebral Uptake of Tc-99m d,l HM-PAO compared to other rCBF Tracers

Volkert WA, Hoffman TJ, Seger RM, Troutner DE, Holmes RA (1984)  $^{99m}\text{Tc}$ -propylene amine oxime ( $^{99m}\text{Tc}$ -PnAO); a potential brain radiopharmaceutical. Eur J Nucl Med 9 (11): pp 511-516

Volkert WA, McKenzie E, Hoffman TJ, Troutner DE, Holmes RA. Effects of Ligand Structure on the Lipophilicity and Biodistribution of Tc-99m-Amine Oxime Chelates

Yeh SH, Liu RS, Hu HH, Wong WJ, Lo YK, Lai ZY, Huang JC, Chang SL, Wang SJ, Chu FL (1986) Brain SPECT imaging with  $^{99m}\text{Tc}$ -hexamethyl-propyleneamine oxime in the early detection of cerebral infarction: comparison with transmission computed tomography. Nucl Med Commun 7 (12): pp 873-878

Yeh SH, Liu RS, Hu HH, Wong WJ, Lo YK, Lai ZY, Huang JC, Chang SL, Wang

Poeldinger; Claussen; Nagata; Eckrich; Lohmeyer; Deonta; Hänninen; Tuttle; Marklund; Beck; Schumacher; Springer; Deutsch; Heindl; Hutzinger; Ryan; Rappe; Stanley; Thoma; Bruckmann/Hacke; Poigner; Geyer; Olver; Silbernagel; Crone; Crone; Lassen; Rapaport; Webb; Grundt; Bradbury; Hargreaves; Frederickson; Lohmann; Halama; Netter; Evers