

**Aus dem Institut für Arbeitsmedizin,
Universität des Saarlandes,
Homburg/Saar
(Direktor: Professor Dr. med. A. Buchter)**

**EVALUATION BERUFSBEDINGTER FÄLLE VON
NEUROTOXIZITÄT MIT DEM SCHWERPUNKT
TOXISCHE ENZEPHALOPATHIE UND
POLYNEUROPATHIE DURCH LÖSUNGSMITTEL**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes*

2008

**vorgelegt von: Marieke Bode
geboren am 26.08.1979 in Göttingen**

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Abstract	3
3. Einleitung	5
4. Material und Methoden.....	10
4.1 Material	10
4.2 Vorgehen bei den einzelnen Patienten	10
4.3 Methodik	10
5. Ergebnisse	15
5.1 Gesamtheit der evaluierten Daten	15
5.2 CTE.....	17
5.2.1 Allgemeine Charakteristika.....	17
5.2.2 Schweregrade der CTE.....	17
5.2.3 Computertomographie/ MRT des Cerebrums	19
5.2.4 Tätigkeiten.....	19
5.2.5 Exposition.....	20
5.2.6 Expositionssymptome	21
5.2.7 Beschwerden bei Vorstellung	22
5.2.8 Nebendiagnosen	23
5.2.9 Anzeige von Berufskrankheiten.....	23
5.2.10 Ausgewählte Patienten mit kürzester Expositionszeit/ kürzester Latenzzeit.....	24
5.2.11 Vergleich der Bildmorphologie mit anderen Stigmata.....	25
5.2.12 Enzephalopathie durch Blei.....	25
5.3 Polyneuropathie durch Lösungsmittel	26
5.3.1 Allgemeine Charakteristika.....	26
5.3.2 Computertomographie/ MRT des Cerebrums	26
5.3.3 Tätigkeiten.....	27
5.3.4 Exposition.....	27
5.3.5 Expositionssymptome	28
5.3.6 Beschwerden bei Vorstellung	29
5.3.7 Nebendiagnosen	30

5.3.8 Anzeige von Berufskrankheiten.....	30
5.4 Patienten mit CTE und tPNP	31
5.5 Patienten mit begründetem V.a. CTE oder tPNP	31
5.5.1 Patienten mit begründetem Verdacht auf CTE.....	31
5.5.2 Begründeter V.a. CTE	32
5.5.2.1 Allgemeine Charakteristika	32
5.5.2.2 Computertomographie/ MRT des Cerebrums	33
5.5.2.3 Tätigkeiten	33
5.5.2.4 Exposition	34
5.5.2.5 Expositionssymptome	35
5.5.2.6 Beschwerden bei Vorstellung	36
5.5.2.7 Nebendiagnosen.....	37
5.5.2.8 Anzeige von Berufskrankheiten	37
5.5.3 Patienten mit begründetem V.a. tPNP	38
5.5.3.1 allgemeine Charakteristika	38
5.5.3.2 Tätigkeiten	38
5.5.3.3 Expositionen	39
5.5.3.4 Expositionssymptome	39
5.5.3.5 Beschwerden bei Vorstellung	39
5.5.3.6 Nebendiagnosen.....	39
5.5.3.7 Anzeige von Berufskrankheiten	40
5.6 Vergleich der Untergruppen.....	41
5.6.1 CTE und tPNP	41
5.6.2 CTE und begründeter V.a. CTE	43
5.6.3 tPNP und begründeter V.a. tPNP	45
5.6.4 Begründeter V.a. CTE und begründeter V.a. tPNP	46
6. Diskussion	47
6.1 Einleitung	47
6.2 Eigene Untersuchungen	53
6.3 Beschwerdesymptomatik	54
6.4 Prädiktoren der Hirnatrophie.....	55
6.5 Expositionszeiten (Jahre) und Schweregrade der CTE	58
6.6 Expositionssymptome	59
6.7 Relevanz von Begleiterkrankungen	60

6.8 CTE und arterielle Hypertonie.....	62
6.9 tPNP	64
6.10 Unterschiede zwischen CTE und tPNP.....	65
6.11 Patienten mit begründetem V.a. CTE	66
6.12 Schlusswort	66
7. Literatur.....	70
8. Danksagung.....	77
9. Lebenslauf	78

1. Zusammenfassung

Die schädigende Wirkung von organischen Lösungsmitteln auf das zentrale und periphere Nervensystem ist seit langem bekannt. Sie kann u.a. zu den Krankheitsbildern der chronisch- toxischen Enzephalopathie (CTE) und der chronisch- toxischen Polyneuropathie (tPNP) führen.

In dieser Doktorarbeit wurde ein Kollektiv von 2496 Patientenakten des Instituts für Arbeitsmedizin über einen Zeitraum von 6 Monaten auf Fälle von CTE und tPNP geprüft. Hierbei wiesen insgesamt 64 Patienten das Krankheitsbild der CTE oder tPNP durch Lösungsmittel auf, bei 53 Patienten bestand der hochgradige Verdacht auf oben genannte Erkrankungen.

Die Auswertung der ausgewählten Patientenakten erfolgte nach bestimmten Parametern, die sich anhand von Gutachten, arbeitsmedizinischen Stellungnahmen und Untersuchungsbefunden als relevant erwiesen. Diese wurden mithilfe von Microsoft® Excel 2000 in eine Tabelle eingetragen. Anschließend erfolgte die PC-gestützte Auswertung nach statistischen Gesichtspunkten (Bildung von Mittelwerten, Median, Standardabweichung, Maximum und Minimum). Die einzelnen Parameter wurden miteinander korreliert.

Durch die Auswertung konnten die klinischen Charakteristika von Patienten mit CTE und tPNP aufgezeigt werden.

Die CT/ MRT- Befunde zeigten bei 18 von 44 Patienten mit CTE eine Hirnatrophie. Das Auftreten einer Hirnatrophie korrelierte in unseren Untersuchungen positiv mit der Expositionsintensität in Form der täglichen Expositionsdauer und der subjektiven Beschwerden bei Exposition in Form von Rauschzuständen. Patienten, bei denen anamnestisch Rauschzustände unter Exposition auftraten, zeigten größtenteils Schweregrad III der CTE, somit konnte das Auftreten von Expositionssymptomen als prognostisch ungünstig gewertet werden. Es zeigte sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen den Schweregraden der CTE und der Expositionsdauer in Jahren. Dieses ließ vermuten, dass die Intensität der Lösungsmittlexposition eine entscheidende Rolle gespielt hat. Somit könn-

te eine kurzzeitige, aber intensive Exposition (hohe Expositionsdosen und hohe tägliche Expositionsdauer) die gleichen Schäden hinterlassen als eine über Jahrzehnte andauernde low-dose Exposition.

Zusätzlicher Alkoholabusus führte vermutlich zu einer Verstärkung des Krankheitsbildes, in unserem Kollektiv wiesen diese Patienten größtenteils Schweregrad III der CTE auf.

Bei überdurchschnittlich vielen Patienten bestand eine arterielle Hypertonie, ein Zusammenhang mit chronischer Lösungsmittel-Intoxikation konnte in unseren Untersuchungen nicht sicher ausgeschlossen werden.

2. Abstract

The damaging effects of organic solvents on the central and peripheral nervous system are well known. They can lead to chronic toxic encephalopathy (CTE) and chronic toxic polyneuropathy (tPNP), as well as other disorders.

In this doctoral thesis a portfolio of 2496 patient files from the *Institut für Arbeitsmedizin* ('Institute for Occupational Medicine') were inspected for cases of CTE and tPNP over a time period of six months. In total, 64 patients exhibited the disorders CTE or tPNP from solvents and for 53 patients there was a high level of suspicion that one of the above diseases was present.

The analysis of the selected patient files was carried out according to defined parameters that proved to be relevant based on expert opinion, expertise in occupational medicine and diagnostic findings. These were entered in a table using Microsoft® Excel 2000. Computer-based statistical analysis was then performed (calculation of mean, median, standard deviation, maximum and minimum). The individual parameters were correlated with one another.

The analysis allowed the clinical characteristics of patients with CTE and tPNP to be identified. The CT/MRT findings showed brain atrophy for 18 of 44 patients with CTE. There was a positive correlation in our analysis between brain atrophy and the exposure intensity in the form of the duration of the daily exposure and the subjective symptoms for exposure in the form of intoxication. Patients who exhibited anamnestic states of intoxication during exposure mostly displayed stage III CTE, indicating that the incidence of exposure symptoms can be classified as unfavourable for the patient prognosis.

There was no clear correlation between the CTE stage and the duration of exposure in years. This indicates that the intensity of the solvent exposure plays a decisive role. A short-term but intense exposure (high exposure doses and high daily exposure duration) could lead to the same damage as a continuous low-dose exposure over decades.

Additional alcohol abuse presumably led to an intensification of the disorder; in our portfolio these patients largely exhibited stage III CTE.

An above-average number of patients were diagnosed with arterial hypertension; an interrelation with chronic solvent intoxication could not be definitively ruled out in our study.

3. Einleitung

Die Untersuchung von Auswirkungen organischer Lösungsmittel auf das zentrale und periphere Nervensystem ist seit vielen Jahren ein wichtiger Bestandteil in der arbeitsmedizinischen Diagnostik. Lösungsmittel sind Stoffe, die in der Lage sind, Flüssigkeiten, Gase oder Feststoffe zu lösen, ohne dass es dabei zu einer chemischen Reaktion zwischen Lösungsmittel und der zu lösenden Substanz kommt [19].

Zu den gesichert neurotoxischen Lösungsmitteln zählen nach heutigem Kenntnisstand u.a. einige aliphatische Kohlenwasserstoffe, Ketone, Alkohole, aromatische Kohlenwasserstoffe und chlorierte, aliphatische Kohlenwasserstoffe [11]. Bei der beruflichen Exposition kommt es überwiegend zu einer inhalativen Aufnahme der entsprechenden Lösungsmittel. Durch direkten Hautkontakt kann es, je nach Substanz, auch zu einer dermalen Resorption kommen.

Nach der Aufnahme erfolgt eine Verteilung im gesamten Organismus, das Lösungsmittel wird teils unverändert wieder abgeatmet, teils metabolisiert und renal ausgeschieden. Aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften passieren organische Lösungsmittel ebenfalls die Blut-Hirn-Schranke und können sich so im Nervensystem anreichern.

Die biologischen Abbauprodukte der Lösungsmittel sind häufig für die eigentlich neurotoxische Wirkung verantwortlich. Beispielsweise können der axonale Transport oder die Weiterleitung von Aktionspotentialen gestört werden. Die Wirkmechanismen werden folgendermaßen diskutiert: akute, unspezifische, lipophile Wechselwirkungen an den Nervenzellmembranen, des weiteren Effekte, die durch Rezeptor-vermittelte, semi-spezifische Interaktionen entstehen und chronische Langzeitwirkungen der jeweiligen Metabolite einzelner Lösungsmittel (zum Beispiel durch Störung oder zumindest Interaktion mit dem Cytochrom P 450 Enzymsystem) [11, 16, 22].

Die Einwirkung organischer Lösungsmittel und deren Gemische kann zu den Krankheitsbildern der chronisch-toxischen Enzephalopathie (CTE) und der chronisch-toxischen Polyneuropathie (tPNP) mit unterschiedlich schwerer Ausprägung führen. Weitere Erkrankungen, die je nach Substanz auftreten können, sind Entzündungen der oberen und unteren Atemwege, Herzrhythmusstörun-

gen, bösartige Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, toxische Hepatiden, Nierenschädigungen, Bindehaut- oder Hornhautentzündungen sowie Karzinome [8].

Enzephalopathie

Der Begriff Enzephalopathie ist ein Sammelbegriff für nichtentzündliche Erkrankungen oder Schädigungen des Gehirns unterschiedlicher Ätiologie [40].

Die CTE ist gekennzeichnet durch Störungen der Hirnfunktion, die mit Konzentrationsstörungen, Merkfähigkeitsstörungen, Auffassungsschwierigkeiten, Denkstörungen und mit Persönlichkeitsveränderungen einhergehen. Bei den Persönlichkeitsstörungen zählen Antriebsarmut, Reizbarkeit und Affektstörungen zu den Leitsymptomen der CTE [11].

Die Diagnose der CTE bedarf einer eingehenden Anamnese und körperlichen Untersuchung sowie einer genauen Tätigkeits- und Expositionsanamnese. Psychologische Testverfahren und Bildgebung in Form eines kranialen Computertomogramms oder MRT können unter anderem zur Sicherung der Diagnose beitragen [8].

Begleiterkrankungen, die ebenfalls zu einer Enzephalopathie oder Polyneuropathie führen können, sind sorgfältig auszuschließen, beziehungsweise müssen synergistische Effekte berücksichtigt werden. Wichtige Differentialdiagnosen zu einer lösungsmittelbedingten Enzephalopathie sind chronischer Alkohol- oder Medikamentenabusus, neurologische Erkrankungen insbesondere degenerativer, entzündlicher oder vaskulärer Ursache, sowie internistische Krankheiten wie Infektionen, Neoplasien oder Schilddrüsenfunktionsstörungen [8].

Die CTE wird in folgende Schweregrade eingeteilt [45]:

Schweregrad I beschreibt die leichte Form mit Befindlichkeitsstörungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Antriebslosigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten.

Schweregrad II wird eingeteilt in Typ a und Typ b.

Typ a beschreibt ähnliche Symptome wie Schweregrad I, nur in stärkerer Ausprägung und mit einer psychometrisch nachweisbaren, kognitiven Einschränkung.

Bei Typ b liegen zusätzlich neurologische Befunde wie Polyneuropathie, Tremor oder Ataxie vor.

Schweregrad III ist die schwerste Form der CTE und ist charakterisiert durch ausgeprägte Gedächtnisstörungen und Persönlichkeitsveränderungen in Form einer Demenz. In einigen Fällen finden sich hirnatrophische Veränderungen im kranialen Computertomogramm [45].

Tabelle 1: CTE: Einteilung der Schweregrade

Schweregrad	Symptome
I	- Müdigkeit, Kopfschmerzen, Antriebslosigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten
II a	- Symptome wie I, aber stärker ausgeprägt - kognitive Einschränkungen psychometrisch nachweisbar
II b	- Symptome wie II a - neurologische Befunde: Polyneuropathie, Tremor, Ataxie
III	- ausgeprägte Gedächtnisstörungen - Persönlichkeitsveränderungen (Demenz) - Im CT/ MRT nachweisbare Hirnatrophie

Nach Expositionsende sind eine Besserung der Symptomatik, ein Konstantbleiben oder auch eine Progredienz möglich. Die Definition bezüglich der Progredienz gilt als ein wichtiger versicherungsrechtlicher Bestandteil, wenn ein Verdacht auf eine Berufskrankheit besteht. In vorherigen Merkblättern galt ein Konstantbleiben oder ein weiteres Fortschreiten der Enzephalopathie fälschlich als ein Ausschlusskriterium bezüglich einer lösungsmittelinduzierten Erkrankung [47].

Polyneuropathie

Bei der Polyneuropathie handelt es sich um eine Erkrankung mehrerer periphe-

rer Nerven mit systemischer Ursache [28].

Meist werden symmetrische Parästhesien und sensible Ausfälle im Hand- und Fußbereich angegeben, die Beschwerden schreiten von distal nach proximal fort. Häufig erfolgt nachts eine Zunahme der Beschwerden. Im weiteren Verlauf können abgeschwächte Reflexe bis zu Areflexie auftreten.

Organische Lösungsmittel führen zu einer Schädigung der Axone, die histologisch betrachtet von großen, paranodalen Auftreibungen umgeben sind, zusätzliche findet sich eine Anhäufung von Neurofilamenten und Glykogengranula. Die Markscheiden werden erst sekundär befallen, die Nervenleitgeschwindigkeit bleibt somit noch einige Zeit erhalten [11, 16, 19].

Bei der toxischen Polyneuropathie tritt meistens nach Expositionsende eine Besserung ein. Fortschreitende Verläufe oder eine akute Verschlechterung auch Wochen nach Expositionsende schließen eine lösungsmittelbedingte Polyneuropathie aber keineswegs aus.

Da eine kurative Therapie der toxischen Enzephalopathie sowie der Polyneuropathie nicht existiert, ist Vermeidung der Exposition die einzige und damit wichtigste primäre und sekundäre Präventionsmaßnahme. Bei beruflichem Kontakt mit einem potentiell neurotoxischen Agens sind daher bestimmte Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten. Der Austausch gegen mindertoxische Stoffe sollte, wenn möglich, angestrebt werden. Weitere Parameter sind die messtechnische Überprüfung der Raumluft am Arbeitsplatz und gegebenenfalls Biomonitoring.

Im Institut für Arbeitsmedizin in Homburg ist in den letzten Jahren durch Gutachten, Überweisungen und Konsile ein wahrscheinlich europaweit quantitativ einzigartiges Kollektiv an Patienten entstanden, die lösungsmittelbedingte Erkrankungen, in diesem Falle insbesondere neurologischer Art, aufwiesen. Das Institut für Arbeitsmedizin besitzt ebenfalls Kollektive von lösungsmittelgeschädigten Patienten einer Tierkörperverwertungsanstalt und eines Schuhherstellers. Bei den Patienten aus diesen Kollektiven bestand eine einheitliche und besonders hohe Intensität der Exposition. Somit sind die erhobenen Parameter dieser Patientenkollektive sehr gut vergleichbar.

Zielsetzung dieser Doktorarbeit war, die Patientenkollektive nach bestimmten, vorher festgelegten Parametern auszuwerten. Dabei bildeten sich Untergruppen

von Patienten, die miteinander verglichen werden konnten. Nach Vergleich der Untergruppen und der einzelnen Parameter konnten Aussagen zu Unterschieden in Expositionsdauer, Beschwerden bei und nach Exposition, Begleiterkrankungen, Risikofaktoren und Bildgebung getroffen werden.

4. Material und Methoden

4.1 Material

Gesichtet wurden 2496 Patientenakten auf Fälle von Neurotoxizität. Es handelte sich um den Aktenbestand des Instituts für Arbeitsmedizin aus den Jahren 1989 bis 2005. Der Aktenbestand entstand durch Patienteneinbestellungen bei Überweisungen durch den Hausarzt, durch konsiliarische Patientenbetreuungen im Rahmen der Poliklinik und arbeitsmedizinische Gutachten.

4.2 Vorgehen bei den einzelnen Patienten

Die Patienten wurden zunächst eingehend anamnestiziert und körperlich untersucht. Im Institut für Arbeitsmedizin wurde zusätzlich je nach Fragestellung und Begleiterkrankung folgende Diagnostik vorgenommen: Blutentnahme, Bodyplethysmographie, EKG, ein Hörtest und/ oder ein Sehtest. Gegebenenfalls wurden weiterführende Konsile vorgeschlagen.

Nach Auswertung aller relevanten Parameter und Vorlage sämtlicher Untersuchungsergebnisse wurden je nach Anforderung eine arbeitsmedizinische Stellungnahme oder ein umfassendes arbeitsmedizinisches Gutachten erstellt.

4.3 Methodik

Die Akten wurden in dem Zeitraum Ende August 2005 bis Ende Februar 2006 erfasst und ausgewertet. Das Aktenstudium erfolgte 3- 4 mal wöchentlich für mehrere Stunden. Jede Akte wurde auf Neurotoxizität geprüft. Dabei wurde folgendermaßen vorgegangen: in jeder Akte wurde zunächst das arbeitsmedizinische Gutachten und/ oder die arbeitsmedizinische Stellungnahme aufgesucht und studiert. Fand sich unter den Diagnosen oder auch den Verdachtsdiagnosen, die vom Gutachter aufgrund sämtlicher Vorbefunde gestellt wurden, ein Fall von Enzephalopathie oder Polyneuropathie, wurde ein genaues Aktenstudium vorgenommen, um die unten aufgeführten Parameter herauszufiltern. Bei Unklarheiten wurde ein Mitarbeiter des Instituts für Arbeitsmedizin hinzugezogen. Lag weder ein Gutachten noch eine arbeitsmedizinische Stellungnahme vor, wurde anhand bereits erhobener Befunde ermittelt, ob der Patient eine Lö-

sungsmittlexposition aufwies und über entsprechende Beschwerden berichtete. Diese Fälle wurden dann mit einem Mitarbeiter des Instituts für Arbeitsmedizin diskutiert. Akten, in denen sich nach genauem Studium kein Hinweis auf eine neurotoxische Erkrankung des Patienten fand, wurden nicht berücksichtigt. Anhand von Gutachten, arbeitsmedizinischen Stellungnahmen und Untersuchungsbefunden wurden die für diese Doktorarbeit relevanten Parameter ermittelt, diese wurden mithilfe von Microsoft® Excel 2000 (Seriennummer: 9.0.2812) in eine Tabelle eingetragen. Anschließend erfolgte die PC- gestützte Auswertung mit Microsoft® Excel 2000 (Seriennummer: 9.0.2812) nach statistischen Gesichtspunkten (Bildung von Mittelwerten, Median, Standardabweichung, Maximum und Minimum).

Erhobene Parameter:

- Alter bei Vorstellung
- Datum der Vorstellung
- Beschwerden
- Hauptdiagnosen
- Nebendiagnosen
- Risikofaktoren
- Schweregrade der Enzephalopathie
- Befunde der Computertomographie
- Erkrankungsalter
- Latenzzeit
- Diagnosezeitpunkt
- Firma (Arbeitgeber)
- Tätigkeiten
- Expositionszeiten
- Stoffe und deren Verwendungsprozess
- Dauer der täglichen Exposition
- Expositionssymptome
- Anzeige einer Berufskrankheit
- zuständige Berufsgenossenschaften
- das weitere Procedere

Tabelle 2: Patientenbeispiel (fiktiv)

Name	Vorname	Initialen	Geb.- Datum	Alter bei Vorstellung	Datum der Vorstellung	Beschwerden	Diagnose	Hauptdiagnose gesichert
X	XX	XX	01.01.1950	60	25.05.2000	Aggressivität, Störungen der Konzentration	Enzephalopathie	ja

Schweregrad	CCT, MRT	Nebendiagnosen	Erkrankungsalter	Latenzzeit	Diagnosezeitpunkt	Firma	Tätigkeiten	Expositionszeiten
II a	Hirnatrophie	Hypertonie, Adipositas	45	10	48	XX	Arbeit in Tierkörperverwertung	15

Stoffe	Verwendung	Dauer der Exposition	Expositionssymptome	Risikofaktoren	Gutachten	BG	Procedere	BG- Rückmeldung
Perchlorethylen	Fettextraktion	8 Stunden tgl.	Übelkeit, Rauschzustände	Zigarettenkonsum	ja	XX	Berufskrankheitenanzeige 1317	nein

Es wurden insgesamt 117 Fälle von Neurotoxizität aus dem Kollektiv herausgearbeitet.

Die Patientenakten wurden zunächst in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe bildeten Patienten mit chronisch- toxischer Enzephalopathie (CTE) und/ oder chronisch- toxischer Polyneuropathie (tPNP), in der anderen Gruppe fanden sich die Patienten, bei denen der hochgradige Verdacht auf eine CTE oder tPNP bestand. Dieses wurde von einem Mitarbeiter des Instituts überprüft. Als gesichert galt eine Diagnose, wenn die Arbeits- und insbesondere die Expositionsanamnese für eine relevante Belastung gegenüber neurotoxischen Substanzen spricht, der Patient dem Krankheitsbild CTE oder tPNP entsprechende Beschwerden aufweist und sich keine Anhaltspunkte für eine anderweitige, den Symptomen zugrunde liegende Erkrankung fand. Bei Patienten mit begründetem Verdacht auf (V. a.) oben genannte Diagnosen standen weiterführende Untersuchungen aus, oder es erfolgte keine Rückmeldung über das Ergebnis weiterer diagnostischer Maßnahmen. Die charakteristischen Beschwerden dieser Patienten in Kombination mit einer relevanten beruflichen Lösungsmittelbelastung sowie bereits erhobene Untersuchungsbefunde sprachen aber dennoch für eine lösungsmittelbedingte CTE oder tPNP.

Anschließend wurden die gesicherten Diagnosen in folgende Krankheitsbilder/ Untergruppen unterteilt:

- Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel
- Polyneuropathie durch organische Lösungsmittel
- Enzephalopathie durch Bleiverbindungen
- Sonstige Enzephalopathien

Die übrigen Patienten wurden in zwei Untergruppen aufgeteilt:

- hochgradiger V. a. Enzephalopathie
- hochgradiger V. a. Polyneuropathie

Für die Parameter Alter bei Vorstellung, Erkrankungsalter, den Latenzzeiten, Diagnosezeitpunkt und Expositionszeiten wurde in den diversen Untergruppen der Mittelwert, der Median, das Minimum, das Maximum und die Standardabweichung berechnet.

Zusätzlich erfolgte eine deskriptive Auswertung der verbliebenen Parameter nach absteigender Häufigkeit. Die diversen Untergruppen wurden miteinander verglichen.

5. Ergebnisse

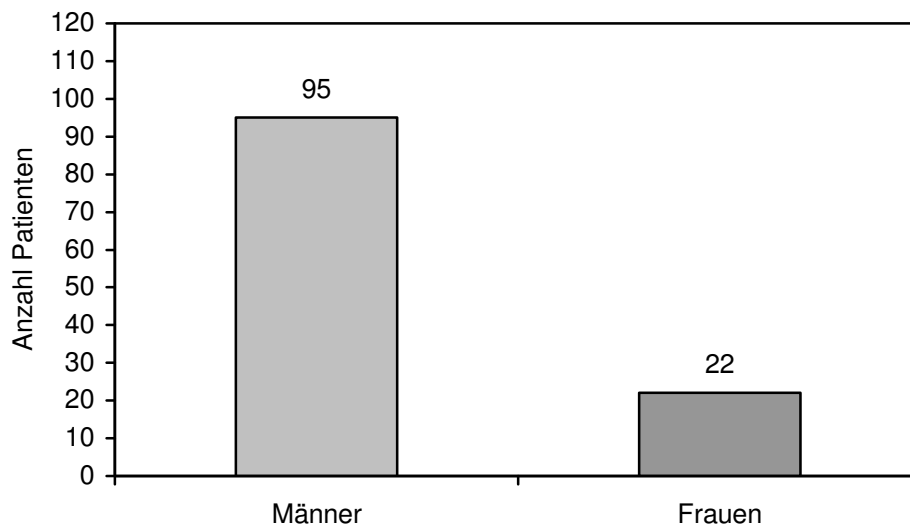
5.1 Gesamtheit der evaluierten Daten

Es wurden 2496 Patientenakten ausgewertet, wovon 117 Fälle von Neurotoxizität evaluierbar waren. Von diesen 117 Fällen galten 64 Fälle als gesichert, davon wiederum hatten 44 Patienten eine CTE und 12 Patienten eine tPNP. Weitere 8 Patienten ließen sich nicht zu einer einheitlichen Gruppe zusammenfassen, diese werden in einem separaten Abschnitt behandelt.

Als gesichert galt eine Diagnose, wenn die Arbeits- und insbesondere die Expositionsanamnese für eine relevante Belastung gegenüber neurotoxischen Substanzen sprach und sich keine Anhaltspunkte für eine anderweitige, den Symptomen zugrunde liegende Erkrankung fand.

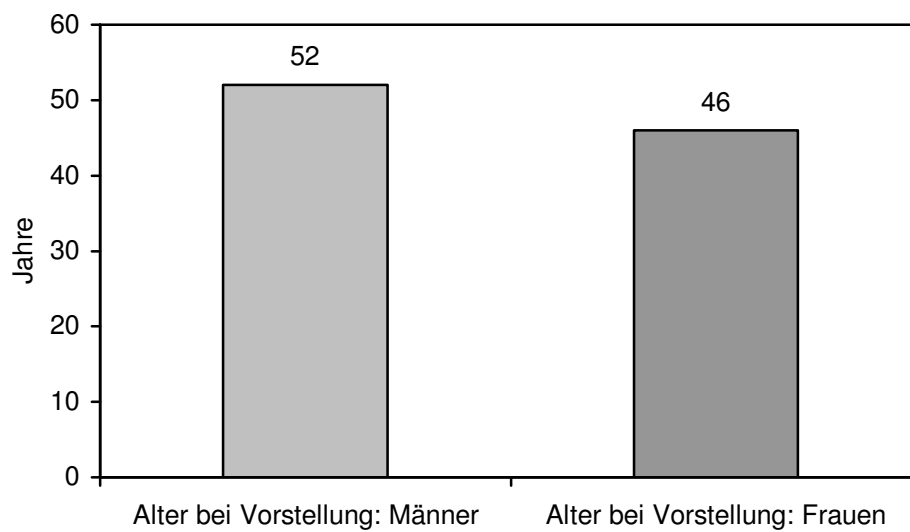
Bei 53 der von 117 verbliebenen Fälle bestand zum Zeitpunkt der Untersuchung der hochgradige Verdacht auf eine CTE oder tPNP. Die charakteristischen Beschwerden dieser Patienten in Kombination mit einer relevanten beruflichen Lösungsmittelbelastung sowie bereits erhobene Untersuchungsbefunde sprachen für eine lösungsmittelbedingte CTE oder tPNP. Die endgültige Diagnosesicherung konnte zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht erfolgen. Dieses beruhte teils auf fehlende Rückmeldungen der Berufsgenossenschaften hinsichtlich der definitiven Expositionen, teils auf noch ausstehende weiterführende Diagnostik. Von den 64 Patienten mit CTE oder tPNP standen zum Zeitpunkt der Vorstellung 13 der Patienten unter Exposition, 47 der Patienten waren nicht mehr exponiert. Bei 4 Patienten war keine Angabe über eine eventuell noch bestehende Exposition in den Akten ersichtlich.

Abb. 1: Gesamtheit der evaluierten Daten: Geschlechterverteilung



n= 117, Anzahl Männer und Frauen

Abb. 2: Gesamtheit der evaluierten Daten: Altersverteilung



n= 117, medianes Alter bei Vorstellung

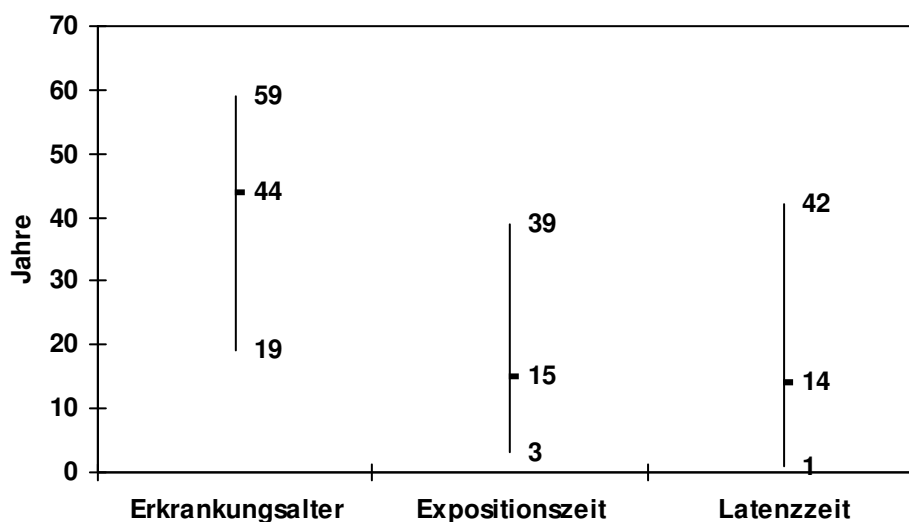
5.2 CTE

5.2.1 Allgemeine Charakteristika

Bei den 44 Patienten mit CTE lag der Median des Erkrankungsalters bei 44 Jahren. Das Minimum lag bei 19 Jahren, das Maximum bei 59 Jahren. Die mediane Expositionszeit betrug bei diesem Patientenkollektiv 15 Jahre, wobei die kürzeste Exposition bei 3 Jahren lag und die längste Expositionszeit bei 39 Jahren. Die mediane Latenzzeit betrug 14 Jahre, das Minimum lag hier bei einem Jahr, das Maximum bei 42 Jahren.

Die Latenzzeit ist hier definiert als Zeitraum zwischen der ersten Exposition und dem Auftreten der für eine CTE oder tPNP charakteristischen Symptome, hierzu gehören nicht akute Expositionssymptome.

Abb. 3: CTE: allgemeine Charakteristika



n= 44, Median, Minimum und Maximum

5.2.2 Schweregrade der CTE

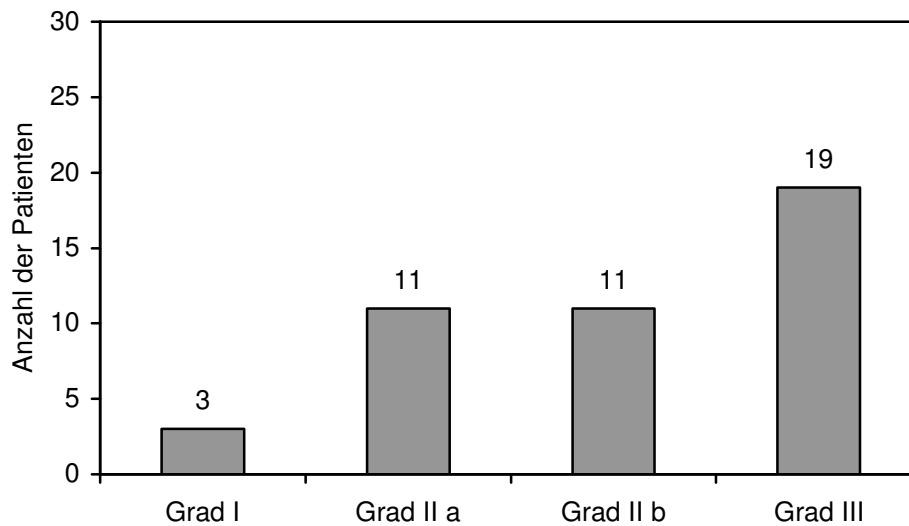
Bezüglich der Definition der Schweregrade der CTE wird auf das Kapitel Einleitung verwiesen.

Hinsichtlich der Einteilung in Schweregrade zeigte sich folgende Verteilung:

3 (7%) der Patienten hatten eine Enzephalopathie I.Grades, 11 (25%) der Patienten hatten eine Enzephalopathie Grad II a, bei Grad II b waren es ebenfalls 11 (25%) Patienten. Insgesamt fand sich hier also eine Gesamtheit von 22 Pa-

tienten mit einer Enzephalopathie II. Grades. 19 (43%) Patienten zeigten die Symptome bzw. CT-Befunde, die für eine Enzephalopathie III. Grades sprachen.

Abb. 4: CTE: Schweregrade



n= 44

Ein Vergleich der Expositionszeiten in Jahren mit den Schweregraden der Enzephalopathie zeigte folgendes Ergebnis:

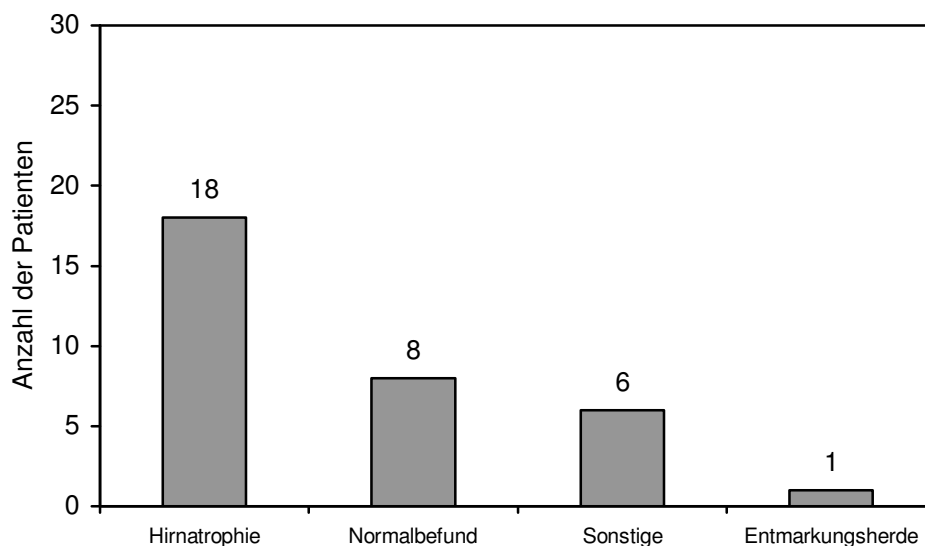
Tabelle 1: Expositionszeiten (Jahre) und Schweregrade der Enzephalopathie

	Grad I	Grad IIa	Grad IIb	Grad III
Expositionszeiten: ≥ 20 Jahre (n= 18)	2 (11%)	4 (22%)	5 (28%)	7 (39%)
Expositionszeiten: ≤ 10 Jahre (n= 12)	1 (8%)	3 (25%)	1 (8%)	7 (58%)

5.2.3 Computertomographie/ MRT des Cerebrums

Bei Betrachtung der Ergebnisse der cerebralen Computertomographie oder MRT, die bei 33 Patienten mit CTE durchgeführt wurde, zeigten 18 (55%) der Patienten eine kortikale Hirnatrophie. Ein Patient (3%) zeigte Entmarkungsherde im Bereich der Stammganglien und des Marklagers. Bei 8 (24%) der Patienten zeigten sich keine pathologischen Befunde. Bei den restlichen 6 Patienten (18%) fanden sich Untersuchungsergebnisse, die nicht in Zusammenhang mit einer CTE gebracht werden konnten, wie beispielsweise venöse Anomalien.

Abb. 5: CTE: bildmorphologische Befunde des Cerebrums



n= 33

5.2.4 Tätigkeiten

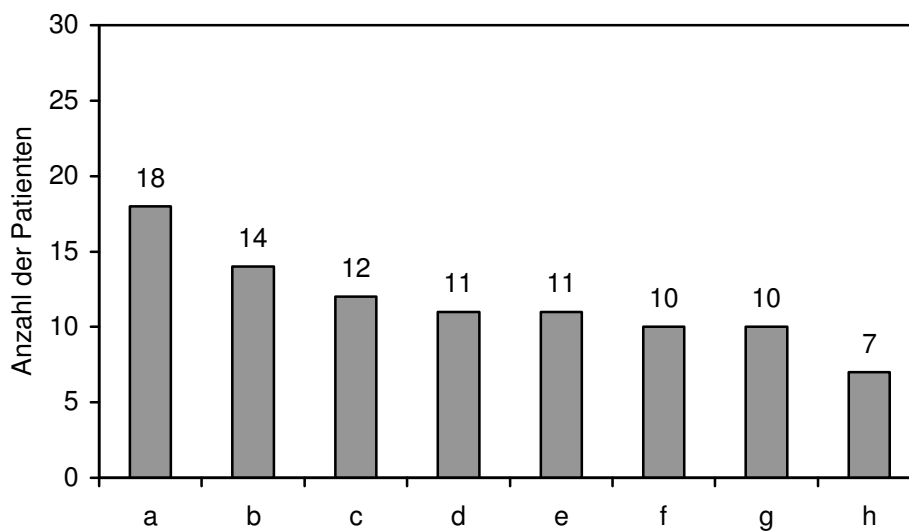
11 Patienten (25%) waren in einer Schuhfabrik tätig, 9 Patienten (20%) waren in der Tierkörperverwertung tätig. Maler- und Lackierarbeiten verrichteten ebenfalls 9 Patienten (20%). Die übrigen 15 Patienten hatten unterschiedliche Tätigkeiten wie z. B. Feinmechaniker oder Chemiefacharbeiter.

5.2.5 Exposition

Perchlorethylen (18 Patienten, 41%), Toluol (14 Patienten, 32%), Aceton (12 Patienten, 27%), Xylol (11 Patienten, 25%), Ethanol (11 Patienten, 25%), Benzol (10 Patienten, 23%), Methanol (10 Patienten, 23%) und Dichlormethan (7 Patienten, 16%).

Eine Monoexposition war bei 13 (30%) Patienten zu eruieren, davon waren 12 Patienten Perchlorethylen ausgesetzt.

Abb. 6: CTE: Exposition



n= 44, a= Perchlorethylen, b= Toluol, c= Aceton, d= Xylol, e= Ethanol, f= Benzol, g= Methanol, h= Dichlormethan

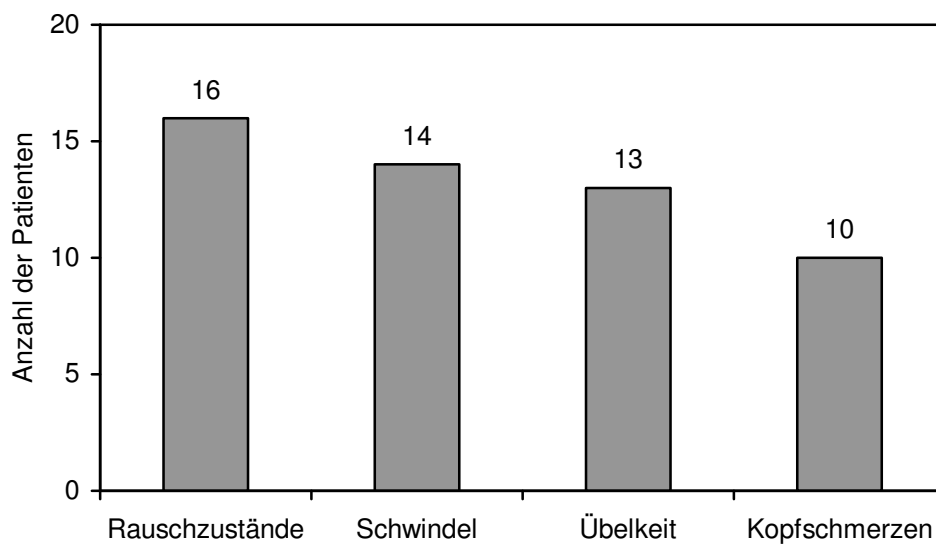
5.2.6 Expositionssymptome

Expositionssymptome sind Beschwerden, die unmittelbar bei Kontakt mit dem toxischen Agens auftreten.

37 Patienten (84%) gaben Beschwerden an. Darunter fanden sich Rauschzustände bei 16 Patienten (36%), Schwindel bei 14 Patienten (32%), Übelkeit (13 Patienten, 30%) und Kopfschmerzen (10 Patienten, 23%). 6 Patienten (14%) machten keine Angabe über mögliche Expositionssymptome.

Ein Patient gab an, keine Beschwerden unter Exposition gehabt zu haben.

Abb. 7: CTE: Expositionssymptome

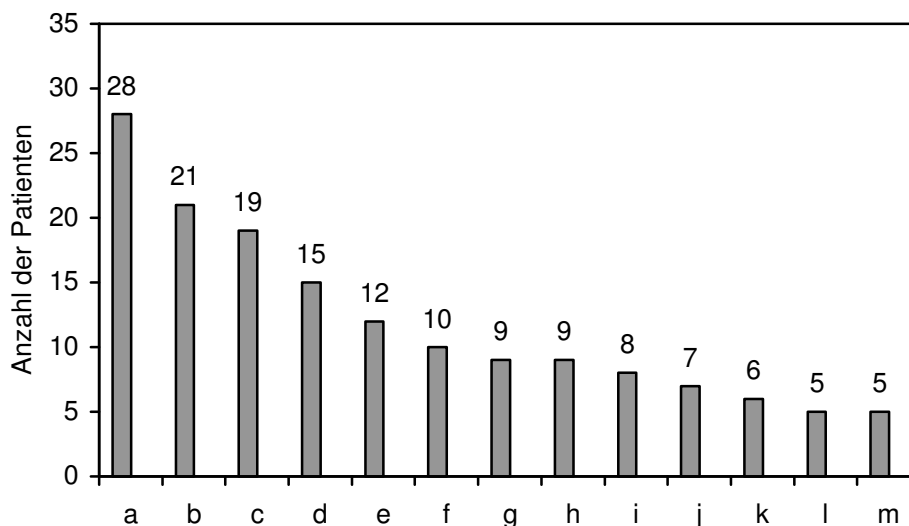


n= 44

5.2.7 Beschwerden bei Vorstellung

Folgende aktuelle und noch bestehende Beschwerden wurden angegeben:
Merkfähigkeitsstörungen (28 Patienten, 64%), Konzentrationsstörungen (21 Patienten, 48%), Kopfschmerzen (19 Patienten, 43%), Schwindel (15 Patienten, 34%), Müdigkeit (12 Patienten, 27%), Schlafstörungen (10 Patienten, 23%), Leistungsminderung (9 Patienten, 20%), vermehrte Aggressivität (9 Patienten, 20%), vermehrte Nervosität (8 Patienten, 18%), Sensibilitätsstörungen (7 Patienten, 16%), Antriebsminderung (6 Patienten, 14%), Angstgefühle (5 Patienten, 11%), Übelkeit (5 Patienten, 11%).

Abb. 8: CTE: Beschwerden bei Vorstellung



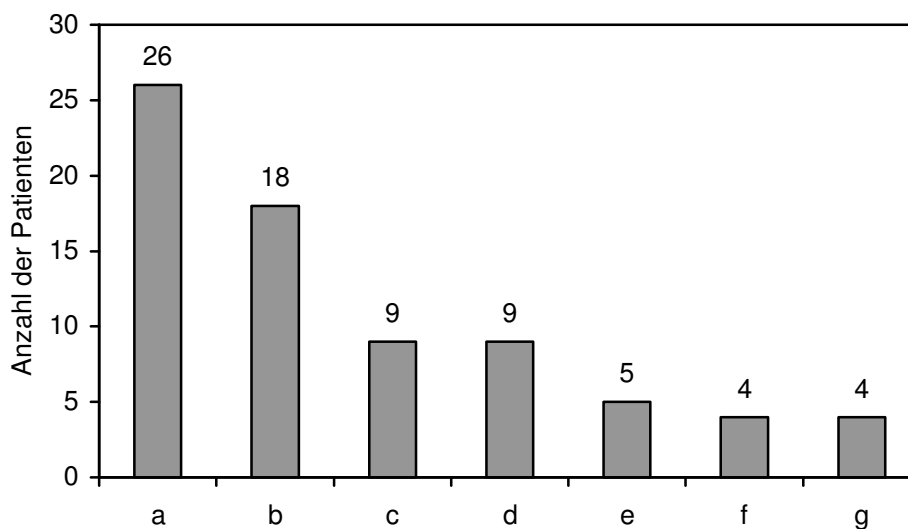
n= 44, a= Merkfähigkeitsstörungen, b= Konzentrationsstörungen, c= Kopfschmerzen, d= Schwindel, e= Müdigkeit, f= Schlafstörungen, g= Leistungsminderung, h= Aggressivität, i= Nervosität, j= Sensibilitätsstörungen, k= Antriebsminderung, l= Angstgefühle, m= Übelkeit

5.2.8 Nebendiagnosen

Zu den relevanten Nebendiagnosen dieser Patienten zählten:

Hypertonie (26 Patienten, 59%), Adipositas (9 Patienten, 20%), Hyperurikämie (5 Patienten, 11%), Diabetes mellitus (4 Patienten, 9%), Hypercholesterinämie (4 Patienten, 9%). Ein Zigarettenkonsum fand sich bei 19 Patienten (43%), anamnestisch ließ sich ein vermehrter Alkoholkonsum bei 9 Patienten (20%) feststellen. Als vermehrter Alkoholkonsum wurde hier ein täglicher Genuss von Bier oder Wein und Spirituosen definiert.

Abb. 9: CTE: Nebendiagnosen



n= 44, a= Hypertonie, b= Zigarettenkonsum c= Adipositas, d= vermehrter Alkoholkonsum, e= Hyperurikämie, f= Diabetes mellitus, g= Hypercholesterinämie

5.2.9 Anzeige von Berufskrankheiten

Bei 14 der Betroffenen wurde die Berufskrankheit 1302 (Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe) angezeigt. Bei 8 Patienten erfolgte eine Anzeige der Berufskrankheit 1317 (Polyneuropathie und Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel) und bei 4 Patienten eine Anzeige der Berufskrankheit 1303 (Erkrankungen durch Benzol, seine Homologe oder durch Styrol). Bei 9 der Patienten erfolgte eine Anzeige nach § 551 nach RVO (Reichsversicherungsordnung) entsprechend SGB VII, §9, Abs. 2 (Öffnungsklausel).

Bei insgesamt 9 der Patienten war eine weitere Abklärung erforderlich oder es wurde keine Angabe über das weitere Procedere gemacht.

5.2.10 Ausgewählte Patienten mit kürzester Expositionszeit/ kürzester Latenzzeit

Der Patient mit der kürzesten Expositionszeit stellte sich im Alter von 61 Jahren zum ersten Mal vor. Der Patient war in der Metallverarbeitung tätig und hatte täglich Kontakt mit den Lösungsmitteln Trichlorethan und Trichlorethen. Diese Substanzen dienten der Entfettung von Metall. Die Expositionszeit betrug 3 Jahre, eine Latenzzeit war nicht gegeben, da die Symptome direkt nach Aufnahme der Tätigkeit begannen. Unter Exposition bemerkte der Patient Kopfschmerzen, Schwindel, Leistungsminderung und Merkfähigkeitsstörungen. Bei Vorstellung klagte der Patient über die gleichen, persistierenden Symptome. Die Auswertung eines kranialen MRT zeigte Entmarkungsherde im Bereich der Stammganglien und des Marklagers.

Es wurde die Berufskrankheit 1302 zur Anzeige gebracht, eine Rückmeldung der zuständigen Berufsgenossenschaft stand zum Zeitpunkt der Untersuchung aus.

Die Patientin mit der kürzesten Latenzzeit stellte sich im Alter von 26 Jahren vor. Die Expositionszeit betrug 7 Jahre, die Latenzzeit bis zum Auftreten erster Symptome ein Jahr. Die Patientin war in einer Schuhfabrik tätig und dort diversen Lösungsmitteln ausgesetzt, unter anderem Hexan, Cyclohexan, Aceton und Cyclohexanon. Als Expositionssymptom gab die Patientin nach einiger Zeit eintretende Rauschzustände an. Die Patientin klagte bei Vorstellung über Kopfschmerzen, Merkfähigkeitsstörungen, Konzentrationsstörungen, Depressionen, Angstzustände, Geruchs- und Geschmacksstörungen.

Die Auswertung des angefertigten cCT ergab eine kortikale Hirnatrophie.

5.2.11 Vergleich der Bildmorphologie mit anderen Stigmata

Bei 33 von 44 Patienten wurde eine Computertomographie oder ein MRT des Cerebrums angefertigt.

Bei einem Vergleich der Patienten mit nachgewiesener Hirnatrophie (18 Patienten) und der Patienten ohne pathologischen Befund (8 Patienten) zeigten sich bezüglich der Expositionszeiten (Jahre), der Latenzzeiten und des Erkrankungsalters keine wesentlichen Unterschiede. Patienten mit nachgewiesener Hirnatrophie waren im Durchschnitt pro Tag 1,5 Stunden länger gegenüber Patienten mit CTE ohne Hirnatrophie exponiert. Patienten mit nachgewiesener Hirnatrophie gaben ebenfalls wesentlich häufiger an, unter Exposition an Rauschzuständen gelitten zu haben.

Rauschzustände unter Exposition bei Patienten mit Hirnatrophie: 64%.

Rauschzustände unter Exposition bei Patienten mit normalem CT-Befund: 29%.

13 Patienten (72%) mit kortikaler Hirnatrophie wiesen als relevante Nebendiagnose eine arterielle Hypertonie auf, bei den Patienten ohne pathologischen CT-Befund hatten 7 Patienten (88%) eine arterielle Hypertonie.

Vermehrter Alkoholkonsum bei Patienten mit Hirnatrophie: 17%.

Vermehrter Alkoholkonsum bei Patienten mit normalem CT- Befund: 50%.

5.2.12 Enzephalopathie durch Blei

Bei zwei Patienten lag eine chronisch- toxische Enzephalopathie vor, die auf eine Blei-Exposition zurückzuführen war. Die Patienten waren 23 und 28 Jahre exponiert, die Latenzzeiten lagen bei 21 und 28 Jahren.

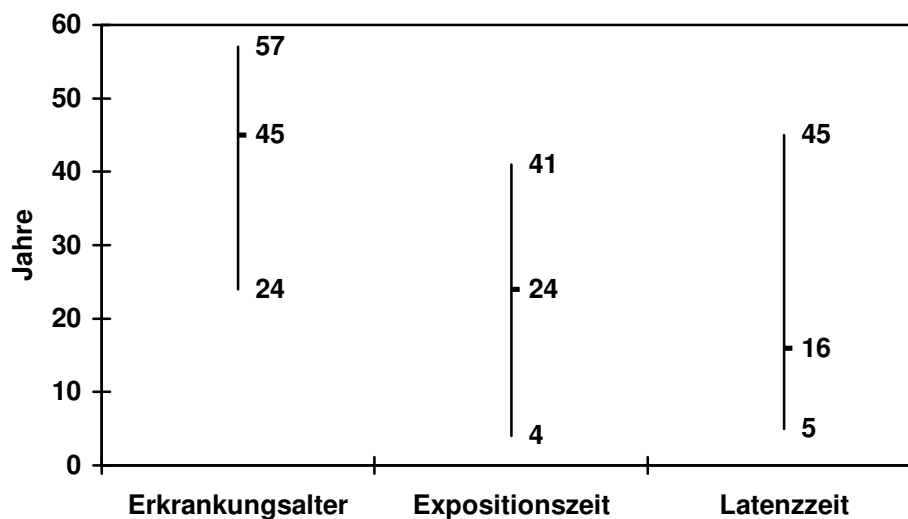
Im cCT/ MRT zeigte sich bei einem Patienten eine kortikale Hirnatrophie, bei dem anderen Patienten fand sich kein pathologischer Befund. Beide Patienten waren als Maschinenbediener in der Akkumulatorenherstellung tätig. Als Expositionssymptom gab ein Patient orthostatische Beschwerden an, bei dem anderen Patienten erfolgte keine Angabe über mögliche Expositionssymptome. Bezüglich der Beschwerden bei Vorstellung gaben die Patienten Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Merkfähigkeitsstörungen, Schwindel und Sensibilitätsstörungen an.

5.3 Polyneuropathie durch Lösungsmittel

5.3.1 Allgemeine Charakteristika

Bei den 12 Patienten mit tPNP betrug das mediane Erkrankungsalter 45 Jahre. Das Minimum lag bei 24 Jahren, das Maximum bei 57 Jahren. Der Median der Expositionszeit betrug 24 Jahre, wobei hier das Minimum bei 4 Jahren lag und das Maximum bei 41 Jahren Exposition. Die mediane Latenzzeit betrug 16 Jahre. Hier lag das Minimum bei 5 Jahren und das Maximum bei 45 Jahren.

Abb. 10: tPNP: allgemeine Charakteristika



n= 12, Median, Minimum und Maximum

5.3.2 Computertomographie/ MRT des Cerebrums

Bei 5 der 12 Patienten wurden eine Computertomographie oder ein MRT des Cerebrums durchgeführt. Bei 2 Patienten zeigte sich eine kortikale Hirnatrophie, bei den anderen 3 Patienten zeigte sich ein Normalbefund.

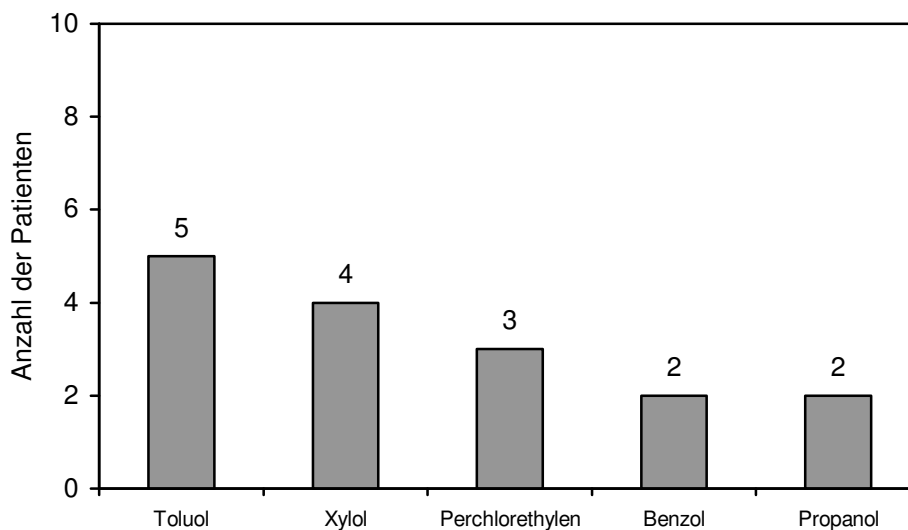
5.3.3 Tätigkeiten

6 Patienten (50%) führten Reinigungsarbeiten mit Lösemitteln durch. Ein Patient (8%) war in der Schuhherstellung tätig, ein Patient (8%) war als Maler und Lackierer beschäftigt. Die verbleibenden 4 Patienten verrichteten unterschiedliche Tätigkeiten, z. B. Verarbeitung von Holz.

5.3.4 Exposition

Toluol (5 Patienten, 42%), Xylol (4 Patienten, 33%), Perchlorethylen (3 Patienten, 25%), Benzol (2 Patienten, 17%), Propanol (2 Patienten, 17%). Eine Monoexposition lag bei keinem der Patienten vor.

Abb. 11: tPNP: Exposition

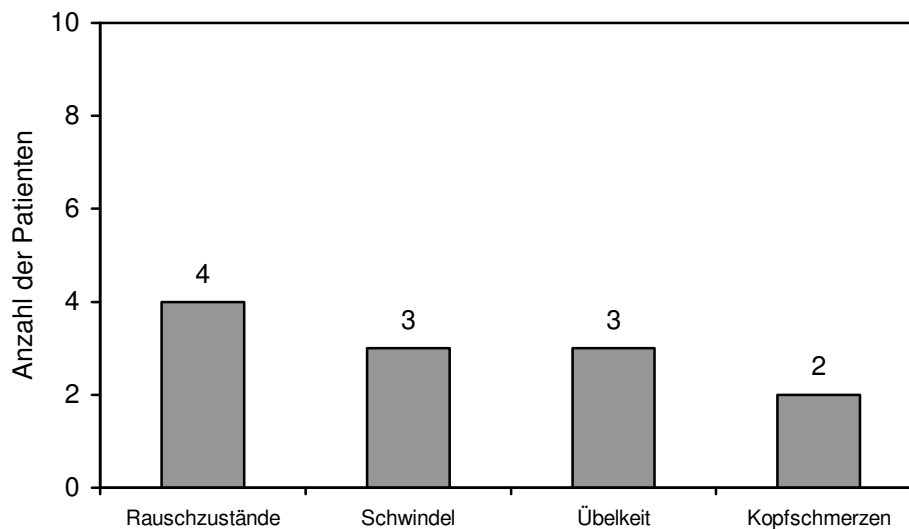


n= 12

5.3.5 Expositionssymptome

Über Rauschzustände klagten 4 Patienten (33%), 3 Patienten (25%) gaben Schwindel und ebenfalls 3 Patienten Übelkeit an. 2 Patienten (17%) gaben vermehrt Kopfschmerzen während der Exposition an. Zwei Patienten gaben keine Expositionssymptome an.

Abb. 12: tPNP: Expositionssymptome

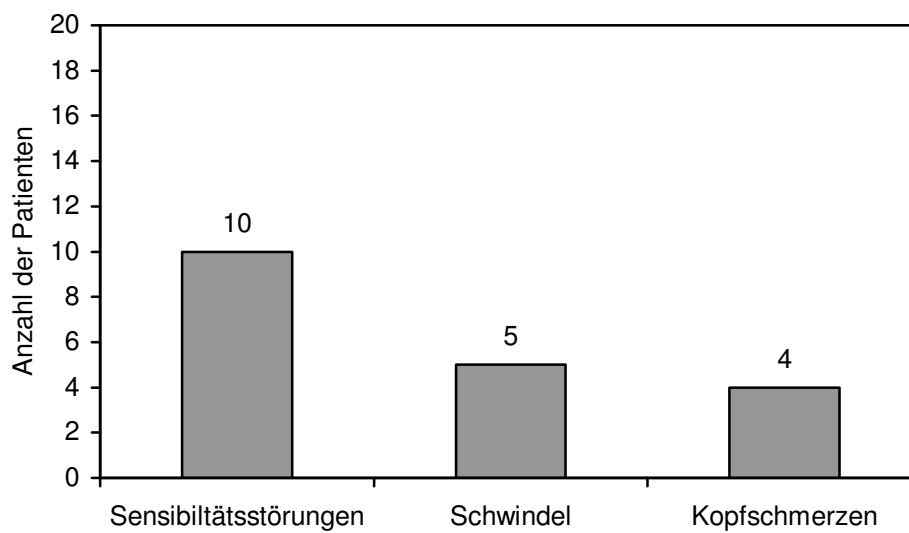


n= 12

5.3.6 Beschwerden bei Vorstellung

Über Sensibilitätsstörungen klagten 10 Patienten (83%), Schwindel gaben 5 Patienten (42%) an. 4 Patienten (33%) gaben Kopfschmerzen an.

Abb. 13: tPNP: Beschwerden bei Vorstellung

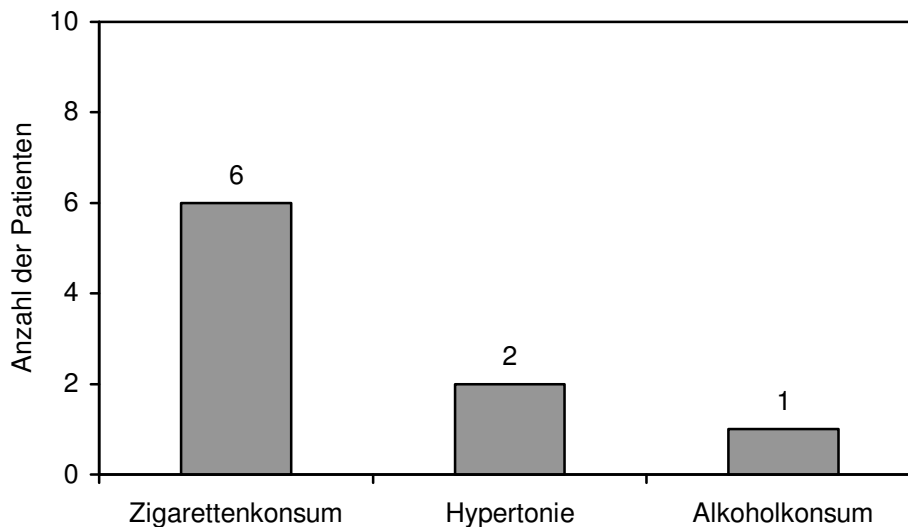


n= 12

5.3.7 Nebendiagnosen

Unter einer arteriellen Hypertonie litten 2 Patienten (17%). Ein Patient (8%) gab einen vermehrten Alkoholkonsum an, 6 Patienten (50%) waren Zigarettenraucher. Bei keinem der Patienten lag ein Diabetes mellitus vor.

Abb. 13: tPNP: Nebendiagnosen



n= 12

5.3.8 Anzeige von Berufskrankheiten

Bei 5 Patienten wurde die Berufskrankheit 1317 (Polyneuropathie und Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel) angezeigt. Bei drei der Betroffenen erfolgte eine Anzeige der Berufskrankheit 1303 (Erkrankungen durch Benzol, seine Homologe oder durch Styrol) und bei einem Patienten eine Anzeige der Berufskrankheit 1302 (Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe). Bei einem Patienten erfolgte eine Anzeige nach § 551 nach RVO (Reichsversicherungsordnung) entsprechend SGB VII, §9, Abs. 2 (Öffnungsklausel). Bei zwei Patienten war eine weitere Abklärung erforderlich.

5.4 Patienten mit CTE und tPNP

Bei den Patienten mit CTE fanden sich 13 Patienten, die zusätzlich eine tPNP hatten. Bei den Patienten mit tPNP lag bei 4 Patienten der Verdacht auf eine zusätzliche CTE vor. Bei diesen 4 Patienten war die Hauptdiagnose eine tPNP. 5 (38%) der 13 Patienten mit CTE und tPNP gaben einen vermehrten Alkoholkonsum an.

5.5 Patienten mit begründetem V.a. CTE oder tPNP

Bei 53 Patienten bestand zum Zeitpunkt des Aktenstudiums der hochgradige Verdacht auf oben genannte Diagnosen. Unter diesen waren 45 Patienten mit Verdacht auf eine CTE und 8 mit Verdacht auf eine tPNP.

5.5.1 Patienten mit begründetem Verdacht auf CTE

Dabei zeigte sich folgende Verteilung der Exposition:

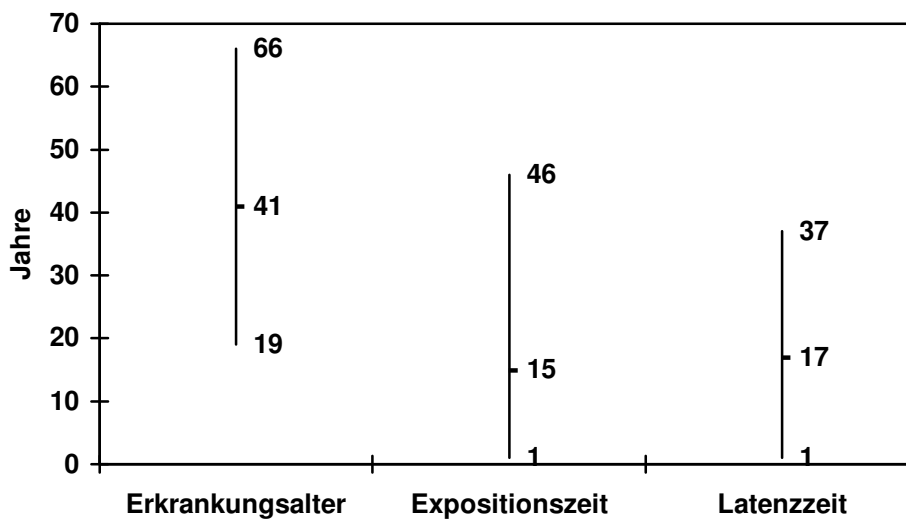
- Patienten mit V.a. CTE durch Lösungsmittel: 42
- Patienten mit V.a. CTE durch Blei: 2
- Patienten mit V.a. CTE durch Quecksilber: 1

5.5.2 Begründeter V.a. CTE

5.5.2.1 Allgemeine Charakteristika

Bei den 42 Patienten mit V.a. CTE lag der Median des Erkrankungsalters bei 41 Jahren. Das Minimum betrug 19 Jahre, das Maximum 66 Jahre. Die mediane Expositionszeit betrug bei diesem Patientenkollektiv 15 Jahre, wobei die kürzeste Exposition bei 1 Jahr lag und die längste Exposition bei 46 Jahren. Die mediane Latenzzeit betrug 17 Jahre, das Minimum lag hier bei einem Jahr, das Maximum bei 37 Jahren.

Abb. 14: V.a. CTE: allgemeine Charakteristika

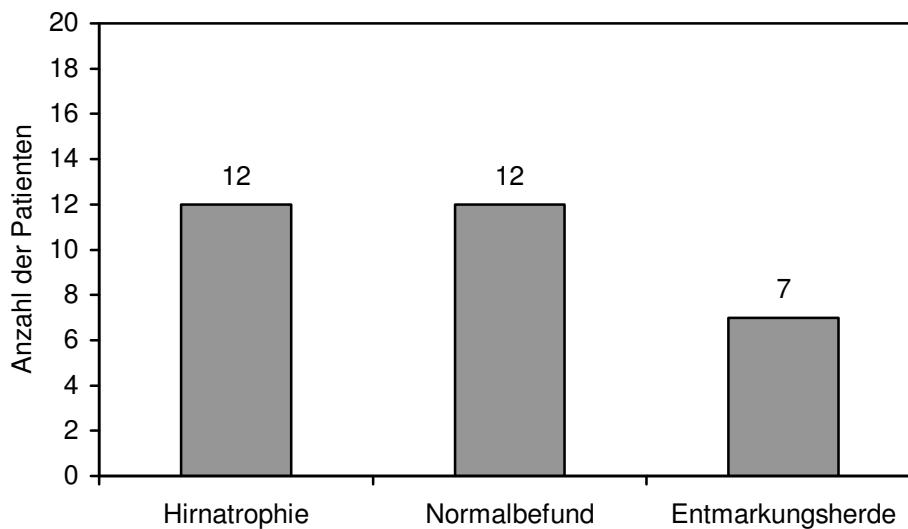


n= 42, Median, Minimum und Maximum

5.5.2.2 Computertomographie/ MRT des Cerebrums

Bei 26 der 42 Patienten wurde eine Computertomographie oder ein MRT des Cerebrums durchgeführt. In den Befunden zeigte sich bei 12 Patienten eine kortikale Hirnatrophie (46 %), 12 Patienten (46 %) wiesen keinen pathologischen Befund auf. Bei 2 Patienten (8 %) fanden sich Entmarkungsherde (bei einem Patienten fanden sich diese periventrikulär, bei dem anderen Patienten fand sich keine nähere Beschreibung der Lokalisation).

Abb. 15: V.a. CTE: Bildmorphologie des Cerebrums



n= 26

5.5.2.3 Tätigkeiten

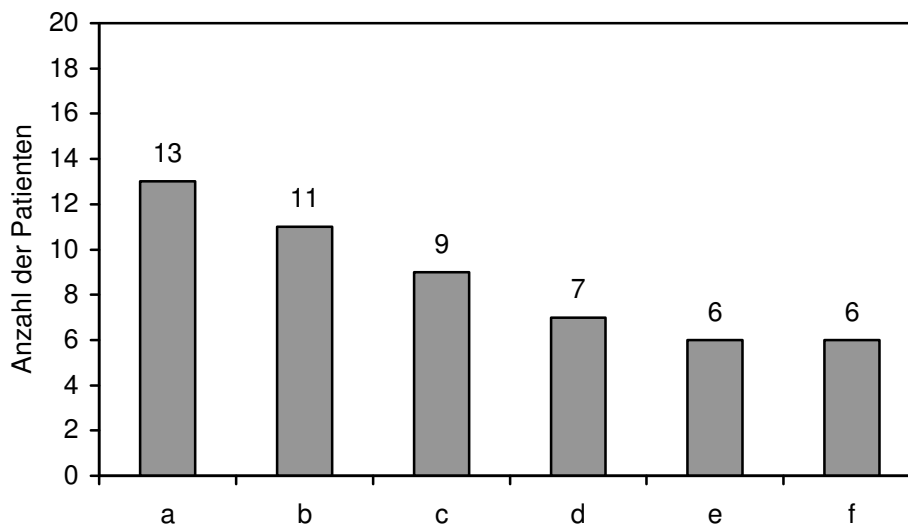
Tätigkeiten in der Schuhherstellung hatten 7 Patienten (17%), Maler- und Lackierarbeiten führten ebenfalls 7 Patienten (17%) durch. Weitere 6 Patienten (14%) waren in der Tierkörperverwertung tätig. Die übrigen 22 Patienten hatten unterschiedliche Tätigkeiten wie z. B. Schlosserarbeiten oder Schreinerarbeiten.

5.5.2.4 Exposition

13 Patienten (31%) hatten Kontakt mit nicht näher bezeichneten Lösungsmittelgemischen. Weitere Expositionen: Aceton (11 Patienten, 26%), Perchlorethylen (9 Patienten 21%), Benzol (7 Patienten, 17%), Toluol (6 Patienten, 14%), Xylol (6 Patienten, 14%).

Eine Monoexposition fand sich bei 7 Patienten, wovon 6 Patienten ausschließlich Perchlorethylen ausgesetzt waren.

Abb. 16: V.a. CTE: Exposition

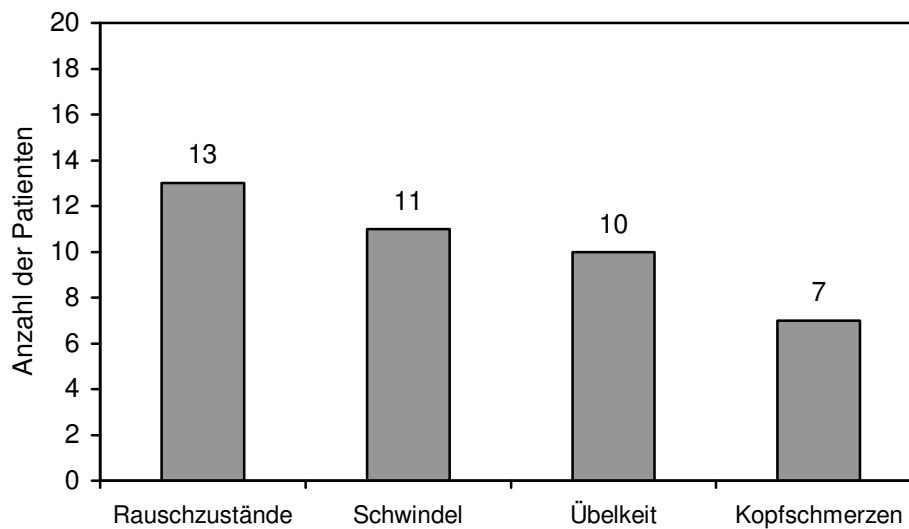


n= 42, a= unspezifische Lösungsmittelgemische, b= Aceton, c= Perchlorethylen, d= Benzol, e= Toluol, f= Xylol

5.5.2.5 Expositionssymptome

Rauschzustände während der Exposition gaben 13 Patienten (31%) an. Über Schwindel klagten 11 Patienten (26%). An weiteren Beschwerden fanden sich Übelkeit (10 Patienten, 24%) und Kopfschmerzen (7 Patienten, 17%). 6 Patienten (14%) gaben keine Beschwerden während der Exposition an.

Abb. 17: V.a. CTE: Expositionssymptome

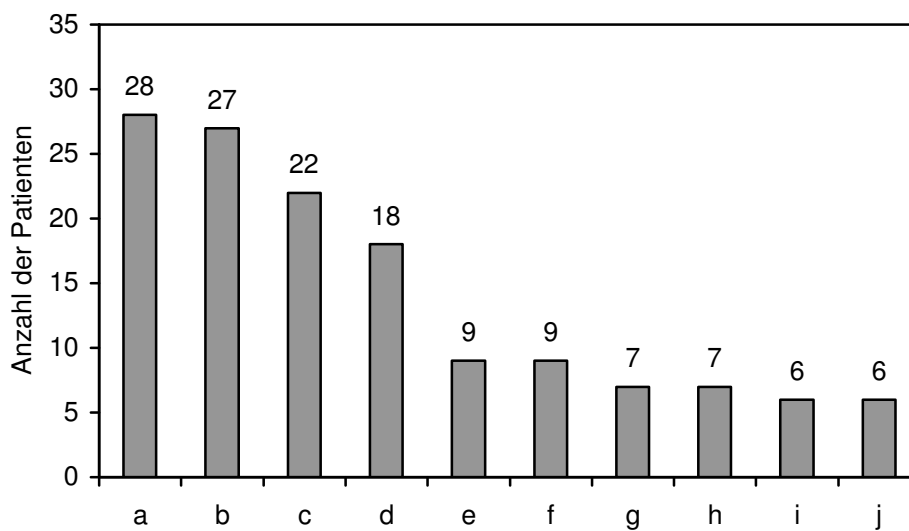


n= 42, a= Rauschzustände, b= Schwindel, c= Übelkeit, d= Kopfschmerzen

5.5.2.6 Beschwerden bei Vorstellung

Merkfähigkeitsstörungen (28 Patienten, 67%), Konzentrationsstörungen (27 Patienten, 64%), Kopfschmerzen (22 Patienten, 52%), Schwindel (18 Patienten, 43%), Müdigkeit (9 Patienten, 21%), Leistungsminderung (9 Patienten, 21%), vermehrte Aggressivität (7 Patienten, 17%), Antriebsminderung (7 Patienten, 17%), Nervosität (6 Patienten, 14%), Hyposmien (6 Patienten, 14%).

Abb. 18: V.a. CTE: Beschwerden bei Vorstellung

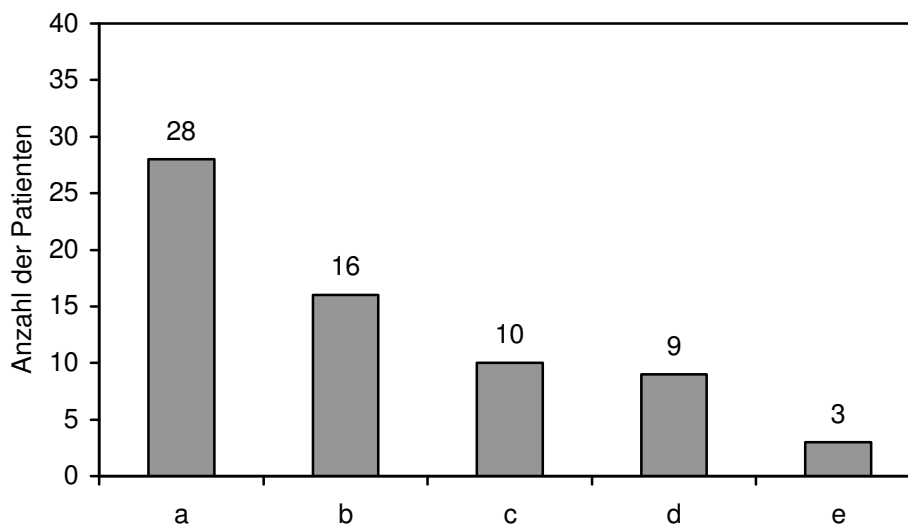


n= 42, a= Merkfähigkeitsstörungen, b= Konzentrationsstörungen, c= Kopfschmerzen, d= Schwindel, e= Müdigkeit, f= Leistungsminderung, g= Aggressivität, h= Antriebsminderung, i= Nervosität, j= Hyposmien

5.5.2.7 Nebendiagnosen

Eine arterielle Hypertonie wiesen 16 Patienten (38%) auf. Bei 10 Patienten (24%) fand sich eine Hypercholesterinämie. Eine Adipositas hatten 3 Patienten (7%). Ein vermehrter Alkoholkonsum lag bei 9 Patienten (21%) vor, ein Zigarettenkonsum bei 28 Patienten (67%).

Abb. 19: V.a. CTE: Nebendiagnosen



n= 42, a= Zigarettenkonsum, b= Hypertonie, c= Hypercholesterinämie, d= vermehrter Alkoholkonsum, e= Adipositas

5.5.2.8 Anzeige von Berufskrankheiten

Es erfolgte bei 10 Patienten die Anzeige der Berufskrankheit 1317 (Polyneuropathie und Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel), bei 9 Patienten die Anzeige der Berufskrankheit 1302 (Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe) und bei 3 Patienten die Anzeige der Berufskrankheit 1303 (Erkrankungen durch Benzol, seine Homologe oder durch Styrol). Bei 4 Patienten erfolgte die Anzeige nach § 551 nach RVO (Reichsversicherungsordnung) entsprechend SGB VII, §9, Abs. 2 (Öffnungsklausel). Alle Anzeigen erfolgten zur Expositionsermittlung. Bei 16 Patienten war eine weitere Abklärung erforderlich.

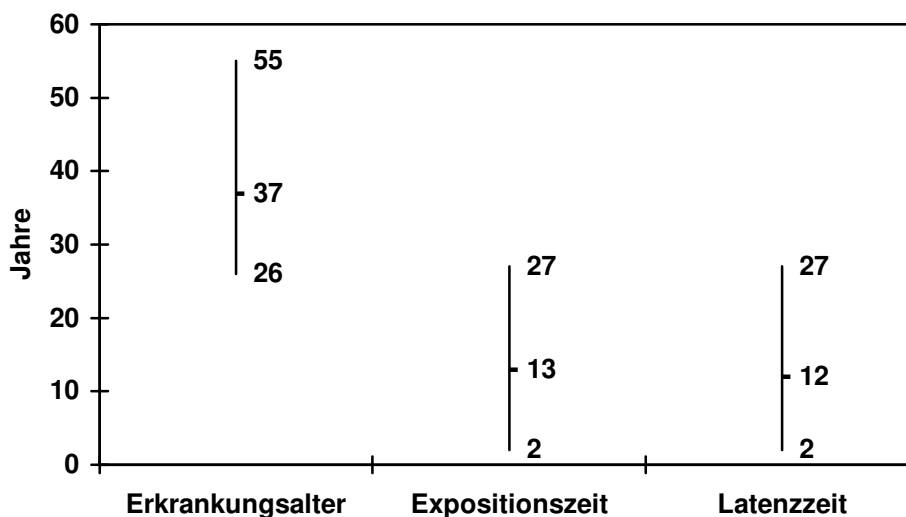
5.5.3 Patienten mit begründetem V.a. tPNP

5.5.3.1 allgemeine Charakteristika

Bei 8 Patienten bestand der V.a. eine tPNP.

Das mediane Erkrankungsalter betrug 37 Jahre. Das Minimum lag bei 26 Jahren, das Maximum bei 55 Jahren. Die mediane Expositionszeit betrug 13 Jahre mit der kürzesten Expositionszeit von 2 Jahren und der längsten Expositionszeit von 27 Jahren. Die mediane Latenzzeit betrug 12 Jahre, die kürzeste Latenz 2 Jahre, sowie die längste Latenz 27 Jahre.

Abb. 20: V.a. tPNP: allgemeine Charakteristika



n= 8, Median, Minimum und Maximum

5.5.3.2 Tätigkeiten

Maler- und Lackierarbeiten führten 3 Patienten (38%) durch. Reinigungsarbeiten fanden sich bei 2 Patienten (25%). Die übrigen 3 Patienten hatten unterschiedliche Tätigkeiten.

5.5.3.3 Expositionen

3 Patienten (38%) waren nicht näher bezeichneten Lösungsmittelgemischen ausgesetzt. Bei einem Patienten lag eine Monoexposition mit Benzol vor, bei einem weiteren Patienten lag eine Monoexposition mit Trichlorethylen vor.

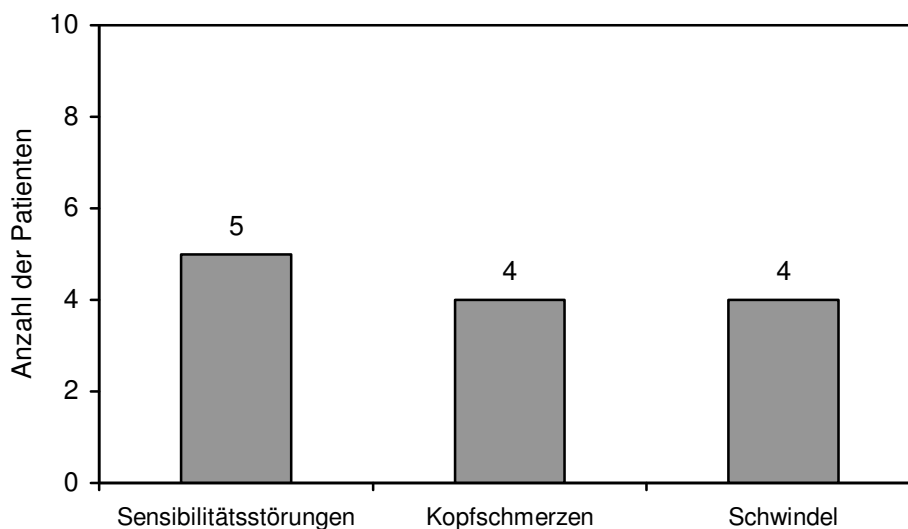
5.5.3.4 Expositionssymptome

Kopfschmerzen (3 Patienten, 38%), Schwindel (3 Patienten, 38%) und Übelkeit (3 Patienten, 38%).

5.5.3.5 Beschwerden bei Vorstellung

Sensibilitätsstörungen (5 Patienten, 63%), Kopfschmerzen (4 Patienten, 50%), Schwindel (4 Patienten, 50%)

Abb. 21: V.a. tPNP: Beschwerden bei Vorstellung



n= 8

5.5.3.6 Nebendiagnosen

Bei keinem Patienten lag ein Diabetes mellitus vor. Ein Zigarettenkonsum fand sich bei 6 Patienten (75%).

5.5.3.7 Anzeige von Berufskrankheiten

Bei 5 Patienten war eine weitere Abklärung erforderlich. Bei 2 Patienten erfolgte die Anzeige der Berufskrankheit 1317 (Polyneuropathie und Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel). Alle Anzeigen dienten der Expositionsermittlung.

5.6 Vergleich der Untergruppen

5.6.1 CTE und tPNP

Tabelle 3: Vergleich der Patientendaten mit CTE und tPNP

	CTE	tPNP
Alter bei Vorstellung	51 Jahre	51,5 Jahre
Erkrankungsalter	44 Jahre	44,5 Jahre
Diagnosezeitpunkt (Median)	49 Jahre	51,5 Jahre
Expositionszeiten (Median)	14,5 Jahre	24,5 Jahre
Latenzzeiten (Median)	14 Jahre	15,5 Jahre
Tätigkeiten	Schuhherstellung, Tierkörperverwertung	Reinigungsarbeiten
Expositionen	U.a. Perchlorethylen, Toluol, Aceton	U.a. Perchlorethylen, Toluol, Aceton
Expositionssymptome	Rauschzustände, Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen	Rauschzustände, Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen
Expositionszeiten pro Tag	9 Stunden	8 Stunden
Nebendiagnosen	Arterielle Hypertonie: 59% Zigarettenkonsum: 41% Vermehrter Alkoholkonsum: 20%	Arterielle Hypertonie: 17% Zigarettenkonsum: 50% Vermehrter Alkoholkonsum: 8%

Bei einem Vergleich der Untergruppen CTE und tPNP zeigten sich hinsichtlich der medianen Werte des Alters bei Vorstellung, des Erkrankungsalters, des Diagnosezeitpunktes (Alter der Patienten) und der Latenzzeiten keine wesentlichen Unterschiede. Die mediane Expositionszeit (Jahre) betrug bei der Enzephalopathie 14,5 Jahre, bei der Polyneuropathie lag diese bei 24,5 Jahren. Hinsichtlich der Tätigkeiten ergaben sich folgende Unterschiede: Die Patienten mit CTE waren größtenteils in der Schuhherstellung oder in der Tierkörperver-

wertung tätig, die Patienten mit tPNP führten hauptsächlich Reinigungsarbeiten durch. Bei einem Vergleich der Stoffe, mit denen die Patienten in Berührung kamen, zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede. Bei beiden Untergruppen stand Perchlorethylen an oberster Stelle, an zweiter und dritter Stelle folgten Toluol und Aceton. Bezüglich der Expositionssymptome zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede, beide Untergruppen litten gleichermaßen an Rauschzuständen, Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen. Die Expositionszeit pro Tag betrug bei Patienten mit CTE durchschnittlich 9 Stunden, bei Patienten mit tPNP waren es 8 Stunden pro Tag. Die Betrachtung von Nebendiagnosen und Risikofaktoren in beiden Untergruppen ergab folgende Gemeinsamkeiten und Unterschiede:

- Bei Patienten mit CTE bestand deutlich häufiger eine arterielle Hypertonie (CTE: 59%, tPNP: 17%)
- Der Prozentsatz der Zigarettenraucher war in beiden Gruppen annähernd gleich (CTE: 41%, tPNP: 50%).
- Der Anteil der Patienten mit einem vermehrten Alkoholkonsum lag bei der CTE mit 20% höher als bei der tPNP mit 8%.

5.6.2 CTE und begründeter V.a. CTE

Tabelle 4: Vergleich der Patientendaten mit CTE und mit V.a. CTE

	CTE	V.a. CTE
Alter bei Vorstellung	51 Jahre	50 Jahre
Erkrankungsalter (Median)	44 Jahre	41 Jahre
Diagnosezeitpunkt (Median)	49 Jahre	49 Jahre
Expositionszeit (Median)	14,5 Jahre	15 Jahre
Latenzzeit (Median)	14 Jahre	17 Jahre
Bildmorphologie	Kortikale Hirnatrophie: 18 Patienten kein cCT/ MRT: 11 Patienten	Kortikale Hirnatrophie: 12 Patienten kein cCT/ MRT: 16 Patienten
Expositionssymptome	Rauschzustände, Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen	Rauschzustände, Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen
Expositionszeit pro Tag (Mittelwert)	9 Stunden	8 Stunden
Nebendiagnosen	Arterielle Hypertonie: 59% Zigarettenkonsum: 41% Vermehrter Alkoholkonsum: 20% Adipositas: 20%	Arterielle Hypertonie: 39% Zigarettenkonsum: 67% Vermehrter Alkoholkonsum: 21% Adipositas: 7%

In der Untergruppe CTE fanden sich 44 Patienten, in der Untergruppe V.a. CTE fanden sich 42 Patienten. Bei einem Vergleich der Untergruppen CTE und V.a. CTE zeigten sich bezüglich des Alters bei Vorstellung, des Erkrankungsalters, des Diagnosezeitpunktes, der Expositionszeiten und der Latenzzeiten keine

wesentlichen Unterschiede. Bei Betrachtung der Untersuchungsbefunde der Computertomographie/ des MRT zeigten sich geringe Unterschiede:

- Patienten mit CTE: 18 zeigten eine Hirnatrophie, ein Patient Entmarkungsherde. 11 Patienten bekamen keine CT- Aufnahmen.
- Patienten mit V.a. CTE: 12 zeigten eine Hirnatrophie, 2 Patienten Entmarkungsherde. Bei 16 Patienten lagen keine CT-/ MRT- Aufnahmen vor.

Bei einem Vergleich der Expositionssymptome sowie der Beschwerden bei Vorstellung zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede. Patienten mit CTE waren im Durchschnitt 9 Stunden pro Tag exponiert, bei Patienten mit V.a. CTE waren es 8 Stunden pro Tag. Ein Vergleich von Begleiterkrankungen und Risikofaktoren ergab folgende Gemeinsamkeiten und Unterschiede:

- Unter den Patienten mit CTE befanden sich mehr Personen mit Hypertonie als unter den Patienten mit V.a. CTE (CTE: 26 von 44, V.a. CTE: 16 von 42).
- Die Untergruppe der CTE beinhaltete mehr Patienten mit Adipositas (CTE: 9 von 44, V.a. CTE: 3 von 42)
- In der Untergruppe V.a. CTE befanden sich mehr zigarettenrauchende Patienten (CTE: 18 von 44, V.a. CTE: 28 von 42)
- Die Anzahl der Patienten mit einem vermehrten Alkoholkonsum war in beiden Untergruppen gleich (je 9 Patienten in beiden Gruppen).

5.6.3 tPNP und begründeter V.a. tPNP

Tabelle 5: Vergleich der Patientendaten mit tPNP und mit V.a. tPNP

	tPNP	V.a. tPNP
Alter bei Vorstellung	51 Jahre	41 Jahre
Erkrankungsalter (Median)	44,5 Jahre	37 Jahre
Diagnosezeitpunkt (Median)	51,5 Jahre	40 Jahre
Expositionszeit (Median)	24,5 Jahre	13 Jahre
Latenzzeit (Median)	15,5 Jahre	11,5 Jahre
Expositionssymptome	Rauschzustände, Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen	Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen
Expositionszeit pro Tag (Mittelwert)	8 Stunden	8 Stunden

Die Untergruppe der tPNP beinhaltete 12 Patienten, die der Patienten mit V.a. tPNP 8.

Das durchschnittliche Alter bei Vorstellung war bei den Patienten mit tPNP höher (tPNP: 51 Jahre, V.a. tPNP: 41 Jahre). Ein Vergleich des Erkrankungsalters, des Diagnosezeitpunktes, der Expositionszeiten sowie der Latenzzeiten ergab folgende Unterschiede:

- Die Erkrankung begann bei den Patienten mit tPNP im Durchschnitt 7,5 Jahre später. Das mediane Erkrankungsalter betrug bei der tPNP 44,5 Jahre, bei V.a. tPNP 37 Jahre.
- Der Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei den Patienten mit tPNP deutlich später (mittlere Werte: tPNP 51,5 Jahre, V.a. tPNP: 40 Jahre)
- Die Patienten mit tPNP waren im Durchschnitt 11,5 Jahre länger exponiert. Die mediane Expositionszeit betrug bei der tPNP 24,5 Jahre, bei V.a. tPNP 13 Jahre.
- Die mediane Latenzzeit war bei der tPNP ebenfalls länger (tPNP: 15,5 Jahre, V.a. tPNP: 11,5 Jahre).

Die Patienten mit tPNP gaben zum Teil Rauschzustände bei Exposition an, Patienten bei denen der V.a. tPNP bestand, gaben keine Rauschzustände unter Exposition an.

Die Expositionszeit pro Tag betrug bei beiden Untergruppen durchschnittlich 8 Stunden. Bei Betrachtung der Beschwerden bei Vorstellung sowie der Nebendiagnosen und Risikofaktoren zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede.

5.6.4 Begründeter V.a. CTE und begründeter V.a. tPNP

Tabelle 6: Vergleich der Patientendaten V.a. CTE und mit V.a. tPNP

	V.a. CTE	V.a. tPNP
Alter bei Vorstellung	50 Jahre	41 Jahre
Erkrankungsalter (Median)	41 Jahre	37 Jahre
Expositionszeit (Median)	15 Jahre	13 Jahre
Latenzzeit (Median)	17 Jahre	12 Jahre

Ein Vergleich der beiden Untergruppen zeigte bezüglich des Erkrankungsalters, der Expositionszeiten und der Latenzzeiten folgende Gemeinsamkeiten und Unterschiede:

- kein Unterschied ergab ein Vergleich des medianen Erkrankungsalters (V.a. CTE: 41 Jahre, V.a. tPNP: 37 Jahre)
- Die mediane Expositionszeit betrug bei V.a. CTE 15 Jahre, bei V.a. tPNP waren es 13 Jahre
- Die mediane Latenzzeit war bei den Patienten mit V.a. CTE ebenfalls länger (V.a. CTE: 17 Jahre, V.a. tPNP: 12 Jahre)

Weitere Unterschiede oder Gemeinsamkeiten dieser beiden Untergruppen ließen sich nur unzureichend evaluieren.

6. Diskussion

6.1 Einleitung

Die schädigende Wirkung von organischen Lösungsmitteln auf das zentrale und periphere Nervensystem ist seit langem bekannt, sie kann u.a. zu den Krankheitsbildern der chronisch- toxischen Enzephalopathie (CTE) und der chronisch- toxischen Polyneuropathie (tPNP) führen [6, 8, 9, 15, 16, 19, 25, 33, 41, 49, 53].

Allgemeine Definition der Enzephalopathie/ Polyneuropathie:

Enzephalopathie ist ein Sammelbegriff für nichtentzündliche Erkrankungen oder Schädigungen des Gehirns unterschiedlicher Ätiologie, die mit diffusen Störungen der Hirnfunktion einhergehen. Eine Polyneuropathie ist eine Erkrankung peripherer Nerven aus nichttraumatischer Ursache [10, 40].

Eigenschaften und Verwendung organischer Lösungsmittel:

Organische Lösungsmittel sind durch ihre Eigenschaft gekennzeichnet, Stoffe zu lösen, ohne diese oder sich selbst dabei chemisch zu verändern [10, 19]. Als gesichert neurotoxisch gelten heute u.a. folgende Lösungsmittel [11].

- Aliphatische Kohlenwasserstoffe: n-Hexan, n-Heptan
- Ketone: Butanon-2, 2-Hexanon
- Alkohole: Methanol, Ethanol, 2-Methoxyethanol
- Aromatische Kohlenwasserstoffe: Benzol, Xylol, Styrol
- Chlorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe: Dichlormethan, Trichlorethen, Tetrachlorethen (Perchlorethylen)

In unserem untersuchten Patientenkollektiv fanden sich als neurotoxische Substanzen hauptsächlich Perchlorethylen, Dichlormethan, Benzol, Toluol, Styrol, Methanol, Ethanol und Lösungsmittelgemische.

Eine besondere Rolle spielen die weit verbreiteten organischen Lösungsmittel in der Arbeitswelt. Meist werden Lösungsmittelgemische eingesetzt, diese weisen insofern keine einheitliche chemische Struktur auf.

Lösungsmittel werden u.a. eingesetzt [3, 9, 11, 16, 27]:

- zu Reinigungszwecken in der Metall-, Kunststoff- und Textilindustrie
- als Lösungsmittel u.a. für Farben, Lacke und Holzschutzmittel
- zur Fettextraktion bei der Tierkörperverwertung
- bei Reinigungsarbeiten
- als Lösungsvermittler für diverse chemische Reaktionen

Somit ergeben sich unterschiedliche Berufsgruppen, die einen vermehrten Kontakt zu organischen Lösungsmitteln haben können. Dies sind unter anderem [16]:

- Chemiarbeiter
- Maler und Lackierer
- Arbeiter in der Schuhindustrie, Textilindustrie
- Metallarbeiter
- Schlosser, Schreiner
- Laboranten

Epidemiologie:

Zur Epidemiologie der CTE und tPNP ließen sich keine entsprechenden Daten finden. Vermutlich werden viele Fälle der toxischen Enzephalopathie und Polyneuropathie nicht eindeutig diagnostiziert, da sich das Krankheitsbild sehr unterschiedlich darstellen kann. Außerdem ist die absolute Fallzahl sicherlich als klein einzustufen.

Aufnahme und Metabolisierung der Lösungsmittel:

Organische Lösungsmittel werden vorwiegend durch Inhalation aufgenommen, können jedoch größtenteils auch dermal resorbiert werden [5, 10, 11, 16]. Selten kommt es zu einer Ingestion von Lösungsmitteln durch Verschlucken, dies beispielsweise versehentlich oder in suizidaler Absicht. Die Lösungsmittel werden nach Inhalation größtenteils wieder abgeatmet.

Nach Aufnahme kommt es zu einer Verteilung der Lösungsmittel im gesamten Organismus. Durch die lipophilen Eigenschaften der Lösungsmittel und demzufolge Überwinden der Blut-Hirn-Schranke erfolgt insbesondere eine Anreicherung im zentralen und peripheren Nervensystem [5, 11, 16].

Akute Wirkungen von Lösungsmitteln (klinisches Bild und Pathophysiologie):

Eine akute Lösungsmittel-Intoxikation äußert sich typischerweise als sog. prä-narkotisches Syndrom mit Trunkenheit, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, und gegebenenfalls psychotischen Bildern mit beispielsweise Euphorie und Halluzinationen [5, 16, 19, 36, 46, 48, 56]. Die Symptomatik des prä-narkotischen Syndroms entsteht durch kurzfristige Membranwirkungen an der Nervenzelle (Änderung der Permeabilität), bei denen es durch hydrophobe Wechselwirkungen zu einer Lockerung des Lipidverbandes kommt und damit zu einer Steigerung der Membranfluidität mit nachfolgender Schwellung der Membran [5, 10, 11, 44].

Chronische Wirkungen von Lösungsmitteln (klinisches Bild und Pathophysiologie):

Chronische Lösungsmittel-Intoxikationen verursachen vielfältige Beschwerden und Krankheitsbilder. An zerebralen Symptomen zeigen sich anfangs unspezifische Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen, Leistungsschwäche und Schwindel. Im weiteren Verlauf finden sich Merkfähigkeitsstörungen, Wesensänderungen und Affektinkontinenz bis hin zur Demenz [5, 7, 16, 19, 23, 29, 36, 41, 48, 53].

Die CTE wird in verschiedene Schweregrade eingeteilt, man unterscheidet Schweregrad I, IIa, IIb und III [45].

Schweregrad I beschreibt die leichte Form mit Befindlichkeitsstörungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Antriebslosigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten ohne objektivierbare neuropsychiatrische Defizite.

Schweregrad II wird unterteilt in Typ a und Typ b.

Typ a beschreibt ähnliche Symptome wie Schweregrad I, nur in stärkerer Ausprägung und mit einer objektiv nachweisbaren kognitiven Einschränkung.

Bei Typ b liegen zusätzlich neurologische Befunde wie Polyneuropathie, Tremor oder Ataxie vor.

Schweregrad III ist die schwerste Form der toxischen Enzephalopathie und ist charakterisiert durch ausgeprägte Gedächtnisstörungen und Persönlichkeitsveränderungen in Form einer Demenz. Bei Schweregrad III finden sich zusätzlich in der CT/ MRT Untersuchung hirnatrophiische Veränderungen.

Die chronische Wirkung am peripheren Nervensystem äußert sich typischerweise als Polyneuropathie mit Parästhesien oder Hypästhesien, symmetrisch beginnend an den distalen Anteilen der Extremitäten. Wadenkrämpfe und Spontanschmerzen gehören ebenfalls zu den beobachteten Symptomen [2, 34]. Häufig erfolgt nachts eine Zunahme der Beschwerden, auch Reflexabschwächungen sind zu beobachten [35]. Motorische Ausfälle sind im Anfangsstadium meist noch nicht vorhanden, können aber im weiteren Verlauf manifest werden. Klinisch objektivieren lassen sich die Beschwerden u.a. durch Störungen des Lage- und Vibrationsempfindens und der Zweipunktdiskrimination [10, 11, 16]. Eine wichtige Rolle spielen auch neurophysiologische Untersuchungen, wie beispielsweise die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit. Hier sind sowohl für die motorischen, als auch für die sensiblen Fasern verminderte Leitgeschwindigkeiten zu erwarten (im Falle einer Demyelinisierung). Im Elektromyogramm können akute und chronische Denervierungszeichen beobachtet werden [2].

Hinsichtlich der toxischen Wirkungen organischer Lösungsmittel werden verschiedene Pathomechanismen diskutiert:

Durch lipophile Eigenschaften besteht eine hohe Affinität zum Nervensystem, was eine direkte Schädigung von Neuronen durch Demyelinisierung oder durch axonale und neuronale Degeneration zur Folge haben kann [47, 48]. Bei der Metabolisierung von Lösungsmitteln kommt es zu der Entstehung von chemischen und biologischen Zwischenprodukten. Diese binden an zelluläre Makromoleküle und können in ihrer Wirkung noch um ein Vielfaches schädlicher sein als die eigentliche Ausgangssubstanz, beispielsweise durch Auslösen einer Denaturierung [5, 10, 11, 16, 36, 44]. Des Weiteren finden sich axonale Schädigungen mit paranodalen Axonaufreibungen und Ansammlungen von Glykogengranula im Zytoplasma, den Schwann'schen Zellen oder innerhalb des A-

xons, die eine Störung des axonalen Transportes zur Folge haben [2, 10]. Bei Einwirkung von n-Hexan auf den Organismus findet sich eine Neurofilamentanhäufung im Bereich der Ranvier'schen Schnürringe [16].

Eine weitere, wichtige Rolle spielt die Beeinflussung des Cytochrom P 450 Systems mit Bildung von radikalischen Stoffwechselprodukten (u.a. Epoxiden) und peroxidativer Zellschädigung [10].

Beschwerdeobjektivierung und Differentialdiagnostik

Folgender Algorithmus ist zur Diagnosesicherung und Abgrenzung von Differentialdiagnosen einzuhalten:

Es sollte eine ausführliche Anamnese durchgeführt werden, hier ist insbesondere auf die Arbeits-/ Berufsanamnese einzugehen. Die körperliche Untersuchung ist ein unerlässlicher Bestandteil der diagnostischen Mittel, hier ist insbesondere ein ausführlicher neurologischer Status zu erheben.

Eine Labordiagnostik mit Blutbild, MCV, Bestimmung der Transaminasen, CDT, Glukose, HbA_{1c} und Blutfetten kann auf Differentialdiagnosen wie beispielsweise chronischer Alkoholabusus (Enzephalopathie) oder Diabetes mellitus (Polyneuropathie) hinweisen.

Als nächstes sollte eine eingehende Polyneuropathie-Diagnostik mit klinischer Untersuchung (Sensibilitätsprüfung, Reflexprüfung, Stimmgabeltest, Koordinationsprüfungen), Elektroneurographie, Elektromyographie und gegebenenfalls, Nervenbiopsie erfolgen. Differentialdiagnostisch kommen für eine Polyneuropathie u.a. infrage: Diabetes mellitus, Alkoholabusus, Infektion, Vitaminmangel, Paraneoplasien.

Die spezielle Diagnostik der CTE umfasst eine psychologische und psychiatrische Exploration, psychometrische Tests (z.B. Freiburger Persönlichkeitsinventar, HAWIE- Test, Benton- Test), Computertomographie oder MRT des Cerebrums, Elektroenzephalographie, visuell evozierte Potentiale (VEP) und Duplex/ Doppler- Sonographie der extra- und intrakraniellen Hirngefäße. Hier müssen differentialdiagnostisch eine alkoholtoxische Enzephalopathie, Demenzen anderer Genese wie beispielsweise vaskulär-bedingte, vom Alzheimer- Typ oder Mischformen, posttraumatische Enzephalopathien und maligne Prozesse in Erwägung gezogen werden.

Eine EKG- Diagnostik sollte ebenfalls erfolgen, da Lösungsmittel-Einwirkungen zu Herzrhythmusstörungen führen können.

Abschließend sollte eine Abdomensonographie erfolgen, um eventuelle Veränderungen der Leber festzustellen (z.B. Verfettung, Zirrhose). Die differentialdiagnostischen Überlegungen sollten auch hier eine alkoholtoxische Leberveränderung in Erwägung ziehen.

Verlauf:

Es kann unter Exposition mit dem entsprechenden Lösungsmittel zu der Entwicklung einer CTE kommen. Nach Expositionsstopp zeigt sich bei der Mehrzahl der Patienten eine Verbesserung der neurologischen und psychiatrischen Defizite. Es kann aber auch zu einer Persistenz der Symptomatik oder gar zu einer Verschlechterung kommen, dieses schließt eine CTE keineswegs aus [4, 10, 11, 13]. Bei der tPNP ist ebenfalls häufig eine Verbesserung der Beschwerden nach Aufgabe der Tätigkeit zu beobachten. Ein Konstantbleiben oder eine Verschlechterung nach Expositions-karenz schließt aber auch hier eine tPNP nicht aus [11].

Therapie:

Eine kurative Therapie existiert weder für die CTE, noch für die tPNP. Somit ist als wichtigste Maßnahme die Expositions-karenz als Primär- und Sekundärprävention geboten. Von großer Bedeutung ist bei der Arbeit mit gesundheitsgefährdenden Stoffen eine strenge Einhaltung von Grenzwerten der Konzentration gefährdender Stoffe am Arbeitsplatz sowie das Tragen von Handschuhen und Mundschutz.

Die bereits eingetretene und weiter fortschreitende Erkrankung kann nur symptomatisch behandelt werden. Die symptomatische Therapie der CTE umfasst physiotherapeutische und ergotherapeutische Übungen. Auch kognitives Training (Hirnleistungstraining, evtl. unter Anleitung) sollte erfolgen. Dieses ist nach Kriechbaum ebenfalls wichtig zur Entstehung und Erhaltung zerebraler Synapsen, die nur bestehen bleiben, wenn sie gefordert werden (neuronale Plastizität) [21]. Eine psychologische Betreuung unter Einbeziehung der Familienmit-

glieder ist unbedingt zu empfehlen. Diese Maßnahmen können zu einer Steigerung des Wohlbefindens und zu einer Verbesserung des Gesamtzustandes beitragen [31].

Bei der tPNP kommen als symptomatische Therapie ebenfalls physiotherapeutische Bewegungsübungen sowie ergotherapeutisches Training zum Einsatz, bei Gehbehinderungen können orthopädische Hilfsmittel verwendet werden. Ferner kann die Gabe von Analgetika die Schmerzsymptomatik lindern [28].

6.2 Eigene Untersuchungen

Ausgewertet wurde ein Kollektiv von 117 Patienten, die aus dem Gesamtkrankenbestand des Instituts für Arbeitsmedizin ermittelt wurden. Bei diesen 117 Patienten fand sich die Diagnose CTE oder tPNP oder der hochgradige Verdacht auf obige Erkrankungen. Die Auswertung erfolgte nach folgenden Parametern:

- Alter bei Vorstellung
- Datum der Vorstellung
- Beschwerden
- Hauptdiagnosen
- Nebendiagnosen
- Risikofaktoren
- Schweregrade der Enzephalopathie
- Befunde der Computertomographie
- Erkrankungsalter
- Latenzzeit
- Diagnosezeitpunkt
- Firma (Arbeitgeber)
- Tätigkeiten
- Expositionszeiten
- Stoffe und deren Verwendungsprozess
- Dauer der täglichen Exposition
- Expositionssymptome
- Anzeige einer Berufskrankheit
- zuständige Berufsgenossenschaften
- das weitere Procedere

Bei der Auswertung ergaben sich folgende Untergruppen:

- Patienten mit Enzephalopathie durch Lösungsmittel: 44
- Patienten mit Polyneuropathie durch Lösungsmittel: 12
- Patienten mit Enzephalopathie sonstiger Ursachen: 8
- Patienten mit hochgradigem V.a. Enzephalopathie durch Lösungsmittel: 42
- Patienten mit hochgradigem V.a. Enzephalopathie sonstiger Ursachen: 3
- Patienten mit hochgradigem V.a. Polyneuropathie durch Lösungsmittel: 8

Eine Unterteilung erfolgte zum einen in Gruppen von Patienten mit der gesicherten Diagnose CTE und tPNP, zum anderen in Gruppen von Patienten mit hochgradigem Verdacht auf oben genannte Erkrankungen. Ein Verdacht auf CTE oder tPNP bestand, wenn eine weiterführende Diagnostik ausstand oder eine Rückmeldung bezüglich der definitiven Exposition fehlte. Die charakteristischen Beschwerden dieser Patienten in Kombination mit einer relevanten beruflichen Lösungsmittelbelastung sowie bereits erhobene Untersuchungsbefunde sprachen aber für eine lösungsmittelbedingte Enzephalopathie oder Polyneuropathie.

Zielsetzung dieser Doktorarbeit war, die klinischen Charakteristika von Patienten mit CTE und tPNP aufzuzeigen. Des Weiteren sollte ein Vergleich der erhobenen Parameter, insbesondere mit dem Parameter Hirnatrophie erfolgen. Das Auftreten einer Hirnatrophie bei Patienten mit CTE wird immer wieder beobachtet. Wir wollten eventuelle Zusammenhänge mit dem Auftreten von Hirnatrophie und anderen Parametern aufzeigen. Dazu wurden die einzelnen Parameter miteinander korreliert. Somit konnten Zusammenhänge zwischen Alter des Patienten, Expositionszeiten pro Tag und in Jahren, Expositionssymptomatik, Bildgebung, Schweregrade der Enzephalopathie und Begleiterkrankungen aufgezeigt werden.

6.3 Beschwerdesymptomatik

Die Patienten mit CTE berichteten größtenteils über folgende Beschwerden: Merkfähigkeits- und Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Schlafstörungen, Nervosität, Aggressivität, Antriebs- und Leistungsminderung. Die Beschreibung der Symptome deckt sich mit den Beschreibungen

anderer Autoren [4, 5, 10, 11, 13, 54]. Diese Hauptsymptome, die fast alle Patienten beschrieben, erlauben eine gezielte Befragung für nachfolgende Patienten, bei denen der Verdacht auf eine CTE besteht.

6.4 Prädiktoren der Hirnatrophie

Bei 33 Patienten mit gesicherter Diagnose wurde ein CT oder MRT des Cerebrums durchgeführt. Bei 18 Patienten (55%) zeigte sich eine Hirnatrophie. Die Ergebnisse der Bildgebung wurden mit den Expositionsanalysen und anderweitigen Befunden korreliert. Die mittlere Expositionszeit betrug bei Patienten mit Hirnatrophie 16,3 Jahre, bei Patienten ohne pathologischen cCT- Befund 17 Jahre. Das Alter bei Vorstellung bzw. Durchführung des cCT/ MRT betrug bei der Patientengruppe mit Hirnatrophie im Durchschnitt 51,6 Jahre, bei Patienten ohne pathologischen Befund 48,2 Jahre.

Es zeigte sich, dass die Patienten mit Hirnatrophie täglich 1,5 Stunden länger dem toxischen Agens ausgesetzt waren als Patienten mit Normalbefund. Es besteht somit eine positive Korrelation zwischen der Dauer der täglichen Exposition und dem Auftreten einer Hirnatrophie [32].

Patienten mit Hirnatrophie litten unter Exposition häufiger unter Rauschzuständen als Patienten ohne pathologische Befund im cCT/ MRT (Rauschzustände mit pathologischem CT/ MRT Befund: 64%, mit Normalbefund: 29%). Es besteht hiermit eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten von Rauschzuständen und dem Auftreten einer Hirnatrophie [32].

Bei einem Vergleich der Schweregrade der CTE von Patienten mit Hirnatrophie und Patienten ohne pathologischen cCT- Befund zeigte sich bei allen Patienten mit Hirnatrophie definitionsgemäß Schweregrad III. Bei Patienten ohne pathologischen Befund hatten 25% eine Enzephalopathie I. Grades, der Rest verteilte sich gleichmäßig auf eine Enzephalopathie Grad II a und II b. Bei Vorliegen eines pathologischen cCT- Befundes stellte sich die Frage nach Differentialätiologien, die gegebenenfalls auch für eine Hirnatrophie verantwortlich sein könnten. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv wurde deshalb insbesondere der Parameter „Alkoholkonsum“ in die Auswertung miteinbezogen. Es zeigte sich, dass von den 18 Patienten mit bildmorphologisch nachgewiesener Hirnatrophie lediglich 3 (17%) einen vermehrten Alkoholkonsum angaben. Als vermehrter

Alkoholkonsum wurde hier ein täglicher Genuss von Bier oder Wein und Spirituosen definiert. In der Patientengruppe ohne pathologischen cCT- Befund (8 Patienten) fanden sich 4 Personen (50%) mit einem vermehrten Alkoholkonsum.

Arlie-Søborg et al. untersuchten 1979 in einer Studie 50 Maler, die beruflich mit Lösungsmitteln arbeiteten. Die mittlere Expositionszeit betrug 27 Jahre, die Untersuchung wurde nach Expositionskeuz von mindestens 5 Tagen durchgeführt. Bei 38 Patienten wurde eine craniale Computertomographie durchgeführt, 19 dieser Patienten wiesen eine Hirnatrophie auf, dies entspricht einem Anteil von 50% [5]. Eine Angabe über die tägliche Expositionsduer fehlt indes. In einer Studie von Orbaek et al. (1987) wurden 32 Patienten mit CTE untersucht. Die mediane Expositionszeit betrug 26 Jahre. Alle Patienten waren zu dem Zeitpunkt der Untersuchung nicht mehr exponiert, bei allen Patienten wurde der Schweregrad IIb der CTE diagnostiziert. 40 Männer ähnlichen Alters und der gleichen sozialökonomischen Schicht bildeten die Kontrollgruppe. Die Ergebnisse nach Durchführung einer cerebralen Computertomographie zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe von Patienten mit CTE und der Kontrollgruppe [37].

Albers et al. untersuchten 53 Eisenbahn- Arbeiter, die alle eine CTE nach langjähriger Lösungsmittelexposition aufwiesen (mittlere Expositionszeit: 22 Jahre). Alle Patienten beschrieben Expositionssymptome, insbesondere Rauschzustände. Bei 48 Patienten wurde ein craniales MRT durchgeführt, ein Patient zeigte hier das Bild einer milden Hirnatrophie [1].

Triebig beschrieb 1992 das Vorliegen einer diffusen Hirnatrophie bei Patienten mit chronisch- toxischer Enzephalopathie Grad III. [47].

In einer Studie von Ellingson et al. (1993) unterzogen sich 51 Patienten, hauptsächlich Maler von Beruf und mit langjährigem Lösungsmittelkontakt, bei denen eine CTE diagnostiziert wurde, einer zerebralen Computertomographie. Eine Hirnatrophie zeigte sich bei 10 Patienten (19,6%). Es konnte keine Korrelation zwischen der Expositionsduer und einer bildmorphologisch nachweisbaren Hirnatrophie nachgewiesen werden [14].

Berstad et al. untersuchten 17 Patienten mit CTE, hier zeigten 2 Patienten nach durchgeführter Computertomographie eine Hirnatrophie. Die durchschnittliche

Expositionszeit betrug für diese Patientengruppe 23,9 Jahre, das Alter bei Durchführung des cCT betrug im Durchschnitt 49,2 Jahre [6].

In einer Studie von Juntunen et al. wurde bei 37 Patienten mit chronisch-toxischer Enzephalopathie eine Pneumoencephalographie durchgeführt. Bei 64% der Patienten zeigte sich eine Hirnatrophie. Es bestand keine Korrelation zwischen Expositionsintensität und dem Auftreten einer Hirnatrophie [18].

Die bei uns zu verifizierende positive Korrelation von täglicher Expositionszeit und Rauschzuständen mit dem Auftreten einer Hirnatrophie weist daraufhin, dass ein Zusammenhang zwischen der Intensität der Lösungsmittelexposition und dem Auftreten von bildmorphologisch nachweisbaren Hirnschäden bestehen könnte. Eine täglich langandauernde Expositionsdauer könnte somit einen Risikofaktor für das Auftreten einer Hirnatrophie darstellen.

Der kleine Prozentsatz an Patienten mit vermehrtem Alkoholkonsum und Hirnatrophie im Vergleich zu Patienten ohne vermehrten Alkoholkonsum und Hirnatrophie spricht ebenfalls für das Vorliegen einer Lösungsmittel-bedingten Hirnatrophie, bei der Differentialätiologien eine untergeordnete Rolle spielen. Die Untersuchungen von Arlien-Søborg zeigen ähnliche Ergebnisse, der Prozentsatz an Patienten mit Hirnatrophie entspricht annähernd dem der eigenen Untersuchungen. Auch Untersuchungen von Juntunen et al. bestätigen die eigenen Ergebnisse. Sowohl bei Orbaek et al., Albers et al. als auch bei Ellingson et al. konnte im Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen keine positive Korrelation zwischen dem Vorliegen einer CTE und dem Auftreten einer Hirnatrophie festgestellt werden. Bei allen Studien wurde keine Angabe über eine tägliche Expositionsdauer gemacht, möglicherweise war die tägliche Expositionsdauer hier kürzer als bei dem eigenen Patientenkollektiv. Bei Berstad et al. korrelierte die CTE ebenfalls nicht mit dem Auftreten einer Hirnatrophie. Die Patienten mit Hirnatrophie waren in dieser Studie die ältesten der untersuchten Patientengruppe. Dieses lässt die Schlussfolgerung zu, dass bei einem älteren Patientengut mehr Fälle von Hirnatrophie auftreten könnten.

Unsere Untersuchungen konnten dies nicht bestätigen, da in unserem Kollektiv die Patienten mit Hirnatrophie nicht gleichzeitig auch die ältesten Patienten waren.

Somit handelt es sich bei dem von uns untersuchten Kollektiv vermutlich nicht um eine altersbedingte Hirnatrophie, sondern um einer Hirnatrophie aufgrund einer CTE

6.5 Expositionszeiten (Jahre) und Schweregrade der CTE

In der Gruppe der CTE (44 Patienten) fanden sich 18 Patienten mit Expositionszeiten größer oder gleich 20 Jahre (Mittelwert: 27,6 Jahre). Ebenfalls in der Gruppe der CTE waren 12 Patienten kleiner oder gleich 10 Jahre (Mittelwert: 7,8 Jahre) exponiert. Hinsichtlich der Schweregrade zeigte sich bei Expositionszeiten größer oder gleich 20 Jahre bei den meisten Patienten ein Schweregrad III. Bei Patienten mit Expositionszeiten kleiner oder gleich 10 Jahre zeigte sich ebenfalls bei den meisten (50%) der Patienten eine Enzephalopathie Grad III. Dieses verdeutlicht, dass die Expositionszeiten in Jahren in unseren Ergebnissen nicht mit den Schweregraden der Enzephalopathie korrelieren.

Triebig beschreibt in einer Veröffentlichung über „Gesundheitsgefährdungen durch organische Lösungsmittel unter besonderer Berücksichtigung der Neurotoxizität“ (1992) ein Hauptkriterium für eine CTE: langjährige (10 Jahre und mehr) Lösungsmittelexposition [47].

Böckelmann et al. (2004) untersuchten 38 lösungsmittel-exponierte Siebdrucker und eine Kontrollgruppe hinsichtlich mentaler Funktion. Die Patientengruppe der Siebdrucker war im Mittel $8,2 \pm 5,1$ Jahre gegenüber Lösungsmitteln exponiert. Es fanden sich Defizite in der kognitiven Leistungsfähigkeit, im Gedächtnis und der Konzentrationsfähigkeit [7]. In dieser Studie wurde aber nur unter psychologischen Gesichtspunkten untersucht, es erfolgte keine komplette CTE-Diagnostik, so dass zum Zeitpunkt der Studie keine Aussage darüber getroffen werden konnte, ob tatsächlich bei allen untersuchten Patienten eine CTE vorlag.

Van Vliet et al. (1987) konnten in einer Studie mit Malern, die eine mittlere Expositionszeit von 24 Jahren aufwiesen, keine Korrelation von Expositionszeit und Schwere der Symptomatik feststellen. Hier wurden keine Schweregrade der CTE beschrieben [5].

Die eigenen Ergebnisse lassen vermuten, dass ein zeitlich kurz andauernder Kontakt zu einem toxischen Agens ebenso in der Lage sein könnte, eine CTE aller Schweregrade auszulösen wie ein langjähriger Kontakt. Dass eine langjährige Lösungsmittelexposition schwere Langzeitschäden hinterlassen kann, ist weitestgehend bekannt. Trotzdem darf nicht außer Acht gelassen werden, dass auch schon bei kurzzeitiger Lösungsmittelexposition sowohl Schäden des zentralen als auch des peripheren Nervensystems auftreten können.

Dieses zeigt ein Patientenbeispiel aus dem eigenen Kollektiv, hier führte eine dreijährige Exposition mit Trichlorethan und Trichlorethen zu einer CTE.

Auch in anderen Studien wurden bereits schwere Schädigungen durch kurzzeitige Exposition beschrieben: Morton berichtete 1990 in einem Case-Report über 3 Fischerinnen, die beruflich Kontakt mit 2-Phenoxyethanol hatten. Die Patientinnen zeigten bereits 1-2 Jahre nach Aufnahme der Tätigkeit die Symptome einer chronischen Lösungsmittel-Intoxikation. Follow-up Untersuchungen bestätigten die Persistenz einiger Symptome [30].

6.6 Expositionssymptome

Expositionssymptome sind Beschwerden, die unmittelbar bei Kontakt mit dem toxischen Agens auftreten. Von den 44 Patienten mit gesicherter CTE durch Lösungsmittel gab lediglich 1 Patient an, keine Beschwerden unter Exposition gehabt zu haben, 6 Patienten machten keine Angabe zu möglichen Expositionssymptomen. Von den 12 Patienten mit gesicherter tPNP gaben 2 Patienten keine Beschwerden unter Exposition an.

Bei Unterteilung der Patientenangaben in schwere Expositionssymptome, hier definiert als Rauschzustände und leichte Expositionssymptome, hier definiert als Schwindel, Müdigkeit und Übelkeit zeigte sich folgende Verteilung der Schweregrade der CTE (n= 37): Patienten mit schweren Expositionssymptomen zeigten in unserem Kollektiv größtenteils Schweregrad III (7 Patienten, 19%), Patienten mit leichten Expositionssymptomen zeigten größtenteils Schweregrad II b (7 Patienten, 19%).

Hier stellt sich die Frage, ob das Auftreten von Expositionssymptomen ein Hinweis für eine drohende Erkrankung sein kann und damit das Fehlen von Expositionssymptomen als prognostisch günstig gewertet werden kann. Eine weitere

Frage ist, ob die Expositionssymptomatik mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert.

In den Untersuchungen von Albers et al. berichteten alle Patienten mit diagnostizierter CTE von Expositionssymptomen wie beispielsweise Kopfschmerzen, Schwindel, Gleichgewichtsstörungen und Rauschzustände. Keinem Patient war ein Bewusstseinsverlust Erinnerung [1].

In der „Erlanger Spritzlackierer- Studie“ und der „Erlanger Malerstudie“ von Triebig et al. wurden 105 Patienten mit einer mindestens 10- jährigen Lösungsmittelaussetzung untersucht. Nahezu 50% der Patienten berichteten über Rauschzustände unter Exposition. Allerdings wurde nicht die Diagnose einer CTE gestellt, sondern es war die Erfassung von Symptomen Vorrangig [50, 51].

Aufgrund der Tatsache, dass der Großteil der in unserem Kollektiv eingeschlossenen Patienten Expositionssymptome zeigte, muss davon ausgegangen werden, dass Expositionssymptome im Hinblick auf das Auftreten einer späteren Erkrankung als ungünstig anzusehen sind. In unseren Untersuchungen bestand eine positive Korrelation zwischen der Expositionssymptomatik und dem Schweregrad der CTE. Patienten mit schweren Expositionssymptomen zeigten in unseren Untersuchungen größtenteils Schweregrad III der CTE. Somit besteht die Vermutung, dass aufgrund der Expositionssymptomatik Rückschlüsse auf den Schweregrad der Erkrankung gemacht werden können. Ein Fehlen von Expositionssymptomen schließt einen ungünstigen Krankheitsverlauf jedoch keineswegs aus.

6.7 Relevanz von Begleiterkrankungen

Auf folgende Begleiterkrankungen oder Risikofaktoren wurde ein besonderes Augenmerk gelegt:

- Alkoholabusus
- Zigarettenabusus
- Diabetes mellitus
- Arterielle Hypertonie

Diese Begleiterkrankungen wurden ausgewählt, da sie wichtige Differentialdiagnosen hinsichtlich Enzephalopathie oder Polyneuropathie darstellen und mögli-

cherweise über assoziierte Krankheitsbilder zur Verstärkung der Symptomatik führen können. Von den 44 Patienten mit CTE wiesen 9 (20%) einen vermehrten Alkoholkonsum auf. Es zeigten sich folgende Schweregrade der CTE: Bei einem Patient (11%) lag Schweregrad I vor, 2 Patienten (22%) zeigten Schweregrad IIa, 3 Patienten hatten Schweregrad II b (33%) und ebenfalls 3 Patienten (33%) zeigten Schweregrad III.

Bei den 42 Patienten mit V.a. CTE lag ebenfalls bei 9 (21%) ein vermehrter Alkoholkonsum vor. Hier konnte noch keine definitive Aussage über die Schweregrade getroffen werden, da vorerst nur der Verdacht auf obige Erkrankung vorlag.

Bei den 12 Patienten mit tPNP lag der Alkoholabusus bei 8% (1 Patient), die Hälfte der Patienten waren Zigarettenraucher (6 Patienten). Unter den 8 Patienten mit V.a. tPNP durch Lösungsmittel waren 6 Zigarettenraucher (75%).

Weder bei den Patienten mit tPNP noch bei V.a. tPNP lag als wichtiger möglicher Confounder der obigen Erkrankung ein Diabetes mellitus vor. Auf die arterielle Hypertonie wird in Abschnitt 6.8 näher eingegangen.

Im Vergleich mit anderen Studien zeigten sich folgende Gemeinsamkeiten und Unterschiede:

In einer Untersuchung von Albers et al. (2000) an 53 Eisenbahn- Arbeitern die alle eine CTE nach langjähriger Lösungsmittelexposition aufwiesen (mittlere Expositionszeit: 22 Jahre) fanden sich bei einigen Patienten Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus oder vermehrter Alkoholkonsum. Patienten mit früherem Alkoholabusus zeigten ein schlechteres Abschneiden im Mini-Mental-Status Test (MMST). Die Expositionsdauer kombiniert mit dem Vorliegen von Confoundern (hier: arterielle Hypertonie, Lebererkrankungen) korrelierte nicht mit dem Auftreten von neurologischen Defiziten. Die Schweregrade der CTE korrelierten hier nicht mit dem Vorkommen von Confoundern [1].

Da die oben genannten Begleiterkrankungen zu einer Verstärkung der Symptomatik bei CTE und tPNP führen können, ist sicherlich unbestritten. Die in dieser Doktorarbeit verhältnismäßig kleine Population an Patienten mit CTE und Alkoholabusus erlaubt keine definitive Aussage über die Korrelation von Schweregraden der Erkrankung und Alkoholabusus. Jedoch hatten über 50% dieser

Patienten eine Enzephalopathie Grad IIb und III, was die Vermutung bestätigen könnte, dass zusätzlicher Alkoholkonsum zu einem höheren Schweregrad der Enzephalopathie führt.

6.8 CTE und arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie wird in Deutschland folgendermaßen eingeteilt [42]:

Kategorie	systolischer Wert	diastolischer Wert
normal	< 130	< 85
hochnormal	130 – 139	85 – 89
milde Hypertonie	140 – 159	90 – 99
mittelschwere Hypertonie	160 – 179	100 – 109
schwere Hypertonie	180 – 209	110 – 119
sehr schwere Hypertonie	≥ 210	≥ 120

Eine arterielle Hypertonie zeigte sich bei 26 (59%) von 44 Patienten mit CTE. Das durchschnittliche Alter bei Vorstellung lag bei 50 Jahren.

Zur Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der Gesamtbevölkerung fanden sich folgende Daten: In Norddeutschland findet sich im Vergleich zu Süddeutschland eine höhere Prävalenz der arteriellen Hypertonie.

In einer Studie von 1997- 2001 an 3042 Männern und Frauen im Alter von 25- 64 Jahren in norddeutschen Raum betrug die Prävalenz der arteriellen Hypertonie 59% bei Männern und 32% bei Frauen. In einer Studie von 1999- 2001 an 3464 Männer und Frauen im Alter von 25- 64 Jahren im süddeutschen Raum betrug die Prävalenz der arteriellen Hypertonie 36% bei Männern und 23% bei Frauen [26, 39].

Bei einem Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den oben genannten Daten zur Prävalenz der arteriellen Hypertonie in Deutschland wurden die Ergebnisse aus Süddeutschland herangezogen, da es sich bei dem eigenen Kollektiv haupt-

sächlich um Patienten aus dem Saarland oder Rheinland-Pfalz handelt. Es zeigte sich somit bei den eigenen Daten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ein höherer Prozentsatz an arterieller Hypertonie:

Eigene Ergebnisse: 59% (Patienten mit chronisch- toxischer Enzephalopathie)

Gesamtbevölkerung in Süddeutschland: 36% (Männer), 23% (Frauen).

Zu betonen ist an dieser Stelle auch, dass die Patienten mit arterieller Hypertonie unseres Kollektivs mit einem Durchschnittsalter von 50 Jahren sehr jung waren.

Eine mögliche Ursache könnte nach Kuhlmann (2000) die stressbedingte Hypertonie darstellen, die oftmals durch extreme Arbeitsbedingungen wie Akkordarbeit, Schichtdienst oder hohe körperliche Verausgabung entstehen kann [20]. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv stellten sicher die hohe Arbeitsbelastung und die erhöhte Lösungsmittelkonzentration am Arbeitsplatz in Kombination mit Expositionssymptomen eine besondere Gefährdung dar.

Ein weiterer Grund für das gehäufte Auftreten der arteriellen Hypertonie dieses Patientenkollektivs könnte eine sogenannte „Lifestyle-Hypertonie“ sein. Die Bereitschaft zu einem privaten Risikoverhalten wie beispielsweise Rauchen, wenig körperliche Betätigung, Übergewicht, Alkoholkonsum und Stress [42], kann zu dem Auftreten einer „Lifestyle- Hypertonie“ führen. Hier könnte es sich um ein Selektionsbias handeln: Patienten, die unter solchen Umständen wie beschrieben arbeiteten, nahmen gegebenenfalls generell ein erhöhtes berufliches wie privates Risiko in Kauf. Daher könnten neben der Lösungsmittlexposition auch Risikokonstellationen (Übergewicht, Alkoholkonsum, Stress) bestehen.

Schlussendlich stellt sich auch die Frage, ob Lösungsmittel eine arterielle Hypertonie verstärken oder sogar hervorrufen können.

Hier fanden sich Untersuchungen mit kontinuierlicher Ethanolzufuhr im Tierexperiment. Dazu wurde Ratten über 10 Wochen kontinuierlich Ethanol verabreicht, es zeigte sich eine leichte arterielle Hypertonie nach 2, 6 und 10 Wochen [43]. Eine weitere tierexperimentelle Studie zeigte ähnliche Ergebnisse: Nach 6-12 Wochen kontinuierlicher Ethanolzufuhr zeigten Ratten erhöhte arterielle Blutdruckwerte [17]. Es stellt sich natürlich zum einen die Frage, inwiefern diese tierexperimentellen Untersuchungen auf den Menschen übertragbar sind. Zu-

sätzlich wurde in beiden Studien ausschließlich Ethanol verabreicht, ob andere Lösungsmittel ebenso zu einer Erhöhung des arteriellen Blutdruckes führen, bleibt fraglich. Hier sind weitere Untersuchungen erforderlich, um eindeutige Aussagen treffen zu können.

Haaß et al. untersuchten 1998 in einer follow-up Studie 28 Patienten mit CTE nach Lösungsmittlexposition, von denen einige auch in unseren Untersuchungen eingeschlossen sind. 5 Patienten zeigten eine Besserung der Symptome, bei 9 Patienten waren die Ergebnisse im Vergleich zu Voruntersuchungen gleichbleibend und bei dem Großteil war eine Progredienz zu beobachten. Bei den Patienten mit weiterem Fortschreiten der Erkrankung war die Hirnatrophie besonders ausgeprägt, zusätzlich wiesen diese Patienten auch tendenziell längere Expositionszeiten im Vergleich zu den anderen Patienten auf. Es bestand aber kein statistischer Unterschied zwischen den einzelnen Patienten, was das Auftreten einer arteriellen Hypertonie anbelangte [15]. Eine langjährige arterielle Hypertonie kann ebenfalls durch eine Mikroangiopathie zu zerebralen Umbauprozessen führen. Somit stellt sich die Frage, ob die bildmorphologischen Befunde dieser Patienten durch die CTE bedingt sind, oder ob auch die arterielle Hypertonie hier Einwirkungen gezeigt hat.

In unseren Untersuchungen zeigte sich ebenfalls kein wesentlicher Unterschied zwischen Patienten mit Hirnatrophie und Patienten ohne Hirnatrophie bezüglich des Auftretens einer arteriellen Hypertonie. Dies deutet darauf hin, dass die arterielle Hypertonie bei dem untersuchten Patientenkollektiv bezüglich der zerebralen Umbauprozesse eine untergeordnete Rolle gespielt hat. Die arterielle Hypertonie ist vermutlich in der Lage, die Symptomatik zu verstärken, aber in diesem Falle scheinbar nicht alleinig für den bildmorphologischen Befund verantwortlich.

6.9 tPNP

In dem untersuchten Patientenkollektiv fanden sich 12 Patienten mit tPNP. Die Hälfte dieser Patienten führte Reinigungsarbeiten mit Lösungsmitteln durch. An neurotoxischen Substanzen wurden hauptsächlich nicht näher bezeichnete Lösungsmittelgemische, aber auch Trichlorethylen, Benzol und Toluol verwendet. Das Auftreten einer tPNP ist unter Einfluss von diesen Substanzen gesichert oder wird diskutiert [34, 35].

Die mittlere Expositionszeit betrug in unserem Patientenkollektiv 22,8 Jahre. Auffallend ist hier die große Spannbreite an Expositionszeiten: die kürzeste Expositionszeit betrug 4 Jahre, die längste 41 Jahre. Insgesamt fanden sich 4 Patienten, deren Expositionszeit unter 10 Jahren lag. Das Auftreten einer tPNP nach nur kurzer Expositionszeit wurde bereits von Passero et al. beschrieben. In einer Studie an 654 Patienten, die in Schuhfabriken beschäftigt waren, traten 98 Fälle von tPNP auf. Die Krankheit trat bei einigen Patienten bereits nach wenigen Monaten Expositionsdauer auf [17].

In unseren Auswertungen konnte kein Zusammenhang zwischen der Länge der täglichen Expositionsdauer oder der Art der verwendeten Lösungsmittel hergestellt werden. Hier muss am ehesten von einer high-dose Exposition ausgegangen werden, vermutlich hatten diese 4 Patienten einen sehr intensiven Kontakt mit dem entsprechenden Lösungsmittel. Die individuelle Reaktion eines Organismus auf die Einwirkung von toxischen Substanzen darf auch hier nicht außer Acht gelassen werden.

6.10 Unterschiede zwischen CTE und tPNP

Bei einem Vergleich der Krankheitsbilder CTE und tPNP zeigten sich Unterschiede hinsichtlich der Tätigkeiten. Patienten mit CTE waren größtenteils in der Schuhherstellung oder in der Tierkörperverwertung tätig, die Patienten mit tPNP führten hauptsächlich Reinigungsarbeiten durch. Hier stellt sich die Frage, ob die kutane Resorption eine entscheidende Rolle gespielt hat.

In unserem Patientenkollektiv fanden sich mehr Patienten mit einer CTE als Patienten mit einer tPNP. Das häufigere Auftreten von einer CTE im Vergleich zur tPNP wurde auch in anderen Studien gesehen [6].

Ein Erklärungsansatz nach Berstad et al. ist, dass das zentrale Nervensystem vulnerabler gegenüber neurotoxischen Substanzen ist als das periphere Nervensystem. In unserem Kollektiv fanden sich 13 Patienten mit CTE und gleichzeitig vorliegender tPNP, bei 4 Patienten mit tPNP bestand der Verdacht auf einer zusätzlichen CTE. Dies zeigt, dass die beiden Krankheitsbilder gleichzeitig vorliegen können. Bei einem gleichzeitigen Vorliegen wird vermutlich die Symptomatik der Enzephalopathie mehr in der Vordergrund gestellt, da sie häufig

schwerwiegender und für den Patienten belastender ausfällt. Dieses könnte ein weiterer Erklärungsansatz für das häufigere Auftreten von einer CTE sein.

6.11 Patienten mit begründetem V.a. CTE

In unserem Kollektiv lag bei 42 Patienten der hochgradige V.a. eine CTE vor, die Diagnosesicherung konnte aufgrund des Ausstehens weiterführender Diagnostik oder fehlender Rückmeldung seitens der Berufsgenossenschaften nicht erfolgen.

Die klinische Symptomatik sowie eine relevante berufliche Lösungsmittelexposition waren bei diesen Patienten wegweisend für den begründeten Verdacht auf eine CTE. Bei allen Patienten hatte eine mehrjährige Lösungsmittelexposition stattgefunden (mittlere Expositionszeit: 18,6 Jahre). Bei einer Betrachtung der ausgewerteten Parameter boten diese Patienten eine typische Symptomatik, die für eine CTE sprechen kann: an Beschwerden wurden hauptsächlich Störungen der Merkfähigkeit und Konzentration, Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Leistungsminderung und Reizbarkeit angegeben. Die Beschreibung der Symptome deckt sich mit den Beschreibungen anderer Autoren [4, 5, 10, 13, 11, 54]. Auch das Auftreten von Expositionssymptomen (36 von 42 Patienten beschrieben Expositionssymptome) sprach für eine intensive Exposition. 12 Patienten zeigten bei der zerebralen Bildgebung eine Hirnatrophie, die, wie oben gezeigt, in einem Zusammenhang mit einer CTE stehen kann [5, 6]. Die klinische Symptomatik dieser Patienten spricht somit für das Vorliegen einer chronisch- toxischen Enzephalopathie, hier wäre weitere Diagnostik zur endgültigen Sicherung der Diagnose notwendig.

6.12 Schlusswort

Die Krankheitsbilder der chronisch- toxischen Enzephalopathie und der chronisch- toxischen Polyneuropathie zeigen ein breites Spektrum der klinischen Ausprägung.

Dieses stellt besondere Anforderungen an den behandelnden Arzt und erfordert umfangreiche Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose. Von Bedeutung sind hier die genaue Anamnese des Patienten, inklusive der Arbeits- und Umweltanamnese zur Exploration von Beschwerden, Exposition, Expositionssym-

ptomatik und Differentialätiologien. Eine sorgfältige körperliche Untersuchung inklusive der Erhebung eines neurologischen Status unter besonderer Berücksichtigung klinischer Polyneuropathie-Zeichen wie beispielsweise Pallästhesien, Sensibilitätsstörungen oder pathologischem Reflexverhalten ist ein unerlässlicher Bestandteil der Diagnostik. Des Weiteren sind Laboruntersuchungen, Bildgebung und psychometrische Tests von Bedeutung.

In unseren Untersuchungen wurden in einem umfangreichen Aktenstudium 117 Fälle von CTE oder tPNP herausgearbeitet. Der Großteil der Patienten wies eine CTE durch organische Lösungsmittel auf. Ausgearbeitet wurden verschiedene Parameter, die aus den Patientenakten zu entnehmen waren. Somit konnten die klinische Charakteristika dieser Patienten aufgezeigt, Erkrankungsalter, Latenzzeiten, Expositionszeiten, Tätigkeiten, Stoffe, Risikofaktoren und Nebendiagnosen dargestellt und die Schweregrade der Erkrankung ermittelt werden. Auch die Anzeige der Diagnose als Berufskrankheit war von Interesse. Ebenso zeigten sich interessante pathologische Befunde der zerebralen Bildgebung, die in Zusammenhang mit der Expositionsdauer und Expositionsintensität gebracht werden konnten. Die Auswertung der erhobenen Parameter erfolgte mit Microsoft® Excel 2000 (Seriennummer: 9.0.2812)

In unserer Studie zeigten die meisten Patienten das Krankheitsbild der chronisch-toxischen Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder den hochgradigen Verdacht auf die oben genannte Diagnose. In dem ausgewerteten Kollektiv waren 81% der Patienten männlich, das Durchschnittsalter bei Vorstellung lag bei 52 Jahren. Die von den Patienten am häufigsten beschriebenen Symptome CTE waren Merkfähigkeits- und Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen und Schwindel. Diese doch sehr unspezifischen Symptome erlauben viele Differentialdiagnosen. Ein gezieltes Erfragen dieser Symptome kann jedoch zur Sicherung der Diagnose beitragen, wenn eine relevante Exposition mit Lösungsmitteln stattgefunden hat.

Die meisten Patienten waren Lösungsmittelgemischen ausgesetzt, eine Monexposition mit Perchlorethylen war bei 30% der Patienten zu eruieren. 84% der Patienten gaben Expositionssymptome in Form von Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen bis hin zu Rauschzuständen an.

Bei Vorliegen einer CTE sind regelmäßige Blutdruckkontrollen unerlässlich, da in unserem Patientenkollektiv überdurchschnittlich viele Personen an einer arteriellen Hypertonie litten und ein Zusammenhang mit chronischer Lösungsmittel-Intoxikation nicht auszuschließen ist. In unseren Untersuchungen wurde eine Einteilung der CTE vorgenommen, 43% der Patienten zeigten Schweregrad III. Dieses impliziert nach der allgemeinen Klassifikation auch das Vorliegen einer Hirnatrophie.

Bei einer CTE kann es, wie oben erwähnt, zu einer Hirnatrophie kommen, dabei scheint die Expositionsintensität in Form der täglichen Expositionsdauer und der subjektiven Beschwerden eine Rolle zu spielen. Dieses konnte in unserer Studie bewiesen werden, da das Auftreten von Rauschzuständen unter Exposition und die Dauer der täglichen Exposition positiv mit dem Auftreten einer Hirnatrophie korrelierte. Das Auftreten von Expositionssymptomen kann somit aufgrund unserer Ergebnisse als prognostisch ungünstig gewertet werden.

Es konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Schweregraden der CTE und der Expositionsdauer in Jahren gezeigt werden. Dieses lässt vermuten, dass die Intensität der Lösungsmittelexposition eine entscheidende Rolle spielte. Somit könnte eine kurzzeitige, aber intensive (hohe Expositions Dosen und hohe tägliche Expositionsdauer) die gleichen oder sogar noch schwerere Schäden hinterlassen als eine über Jahrzehnte andauernde Low-dose Exposition. Alkoholabusus als Confounder der CTE fand sich bei 20% der Patienten. Alkoholabusus führt vermutlich zu einer Verstärkung des Krankheitsbildes.

Bei dieser Doktorarbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, die erhobenen Daten können somit nur zur Aufstellung von Hypothesen verwandt werden. Die oben genannten Ergebnisse können im Nachhinein nicht in einen endgültigen Kausalzusammenhang gebracht werden. Einige wenige Patienten dieses Kollektivs nahmen an follow-up Untersuchungen teil, deren Ergebnisse separat publiziert wurden [31]. Hier wären weitere follow-up Untersuchungen vonnöten

Durch diese Doktorarbeit wird ein umfassender Überblick über das Krankheitsbild der chronisch- toxischen Enzephalopathie und der chronisch- toxischen Polyneuropathie gegeben. Durch Vergleich und Korrelation der ausgewerteten

Parameter konnten wichtige Zusammenhänge zwischen diesen dargestellt werden.

7. Literatur

1. **Albers JW, Wald JJ, Garabrant DH, Trask CL, Berent S:** Neurologic evaluation of workers previously diagnosed with solvent-induced toxic encephalopathy. J Occup Environ Med. 2000 Apr ; 42 (4) : 410- 423
2. **Altenkirch H:** Aktuelle Aspekte toxisch bedingter Neuropathien. Arzt und Krankenhaus (1986); 11: 340-344
3. **Altenkirch H:** Neurotoxische Wirkungen von organischen Lösungsmittelgemischen. Wissenschaft und Umwelt (1984); 4: 231-237
4. **Antti-Poika M:** Overall Prognosis of Patients with Diagnosed Chronic Organic Solvent Intoxication. Int Arch Occup Environ Health (1982); 51: 127-138
5. **Arlie-Søborg P, Bruhn P, Gyldensted C, Melgaard B:** Chronic painters syndrome. Chronic toxic encephalopathy in house painters. Acta neurol. scandinav. (1979); 60: 149-156
6. **Berstad J, Flekkøy K, Perdersen ON:** Encephalopathy and polyneuropathy induced by organic solvents. J Oslo City Hosp (1989); 39: 81-86
7. **Böckelmann I, Pfister EA, Peters B, Duchstein S, Winter CE:** Lösungsmittelbedingte Früheffekte auf psychologischer Ebene bei Siebdruckern. Zentralblatt Arbeitsmedizin (2004); 54: 62-72
8. **Buchter et al.:** Diagnostik arbeitsbedingter Erkrankungen (2000-2006); www.uniklinikum-saarland.de/arbeitsmedizin
9. **Buchter A:** Lösungsmittel und Pestizide aus Sicht der Arbeitsmedizin. Nervenheilkunde (1998); 17: 11-15

10. **Bundesministerium für Arbeit (Hrsg):** Wissenschaftliche Begründung zur BK 1317. Polyneuropathie und Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische. Bekanntmachung des BMA vom 24.06.1996. BArbBl. (1996); 9: 44 ff

11. **Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung:** Merkblatt zur Berufskrankheit Nr. 1317, Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel und deren Gemische. Anlage zur Berufskrankheitenverordnung , BKV, aktualisierte Auflage, 2005

12. **Dick FD:** Solvent neurotoxicity. Occupational and Environmental Medicine (2006); 63: 221-226

13. **Edling C, Ekberg K, Ahlborg Jr G, Alexandersson R, Barregård L, Ekenvall L, Nilsson L, Svensson BG:** Long term follow up of workers exposed to solvents. British Journal of Medicine (1990); 47: 75-82

14. **Ellingson G, Bekken M, Kolsaker L, Langård S:** Patients with suspected solvent-induced encephalopathy examined with cerebral computed tomography. J Occup Med. (1993) Feb; 35 (2): 155-60

15. **Haaß A:** Polyneuropathie und Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel – Klinik, Diagnostik, Differentialdiagnostik und Verlauf. Fortbildung für Arbeitsmediziner: Die neue Berufskrankheit 1317, am 1. April 1998 in Homburg/Saar

16. **Hopf HC, Poeck K, Schliack H (eds):** Neurologie in Praxis und Klinik (1992). Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

17. **Husain K, Mejia J, Lalla J:** Physiological basis for effect of physical conditioning on chronic ethanol-induced hypertension in a rat model. Molecular and Cellular Biochemistry (2006); 289: 175-183

18. **Juntunen J, Hernberg S, Eistola P, Hupli V:** Exposure to industrial solvents and brain atrophy. A retrospective study of pneumoencephalographic findings among 37 patients with exposure to industrial solvents. *Eur. Neurol.* (1980); 19 (6): 366-375

19. **Konietzko J:** Organische Lösungsmittel. In: Konietzko, Dupuis (eds) *Handbuch der Arbeitsmedizin.* ecomed Verlag, Landsberg/ Lech

20. **Kuhlmann MK:** Arbeitsbedingte Belastungen und arterielle Hypertonie. Prävention von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren- 7. Erfurter Tage. monade Verlag und Agentur, Rainer Rodewald, Leipzig 2001

21. **Kriechbaum N:** Demenzprävention im Kontext der Arbeitswelt. *Sichere Arbeit* (2006); 5: 32-35

22. **Landau K, Pressel G:** Organische Lösungsmittel. In: *Medizinisches Lexikon der beruflichen Belastungen und Gefährdungen* (2004). Gentner Verlag, Stuttgart

23. **Leira HL, Myhr G, Nilsen G, Dale LG:** Cerebral magnetic resonance imaging and cerebral computerized tomography for patients with solvent-induced encephalopathy. *Scan J Work Environ Health* (1992); 18: 68-70

24. **Lorenz H, Weber E, Omlor A, Haaß A, Steigerwald F, Buchter A, Jablonski M:** Schädigung des zentralen Nervensystems durch heterogene Lösungsmittelgemische. *Zentralblatt Arbeitsmedizin* (1991); 41: 311-323

25. **Lorenz H, Weber E, Omlor A, Walter G, Haaß A, Steigerwald F, Buchter A:** Nachweis von Hirnschädigungen durch Tetrachlorethen. *Zentralblatt Arbeitsmedizin* (1991); 40: 355- 364

26. **Löwel H, Meisinger C, Heier M, Hymer H, Alter D, Völzke H:** Epidemiologie der arteriellen Hypertonie in Deutschland. Ausgewählte Ergebnisse bevölkerungsrepräsentativer Querschnittsstudien. Dtsch Med Wochenschr (2006); 131: 2586-2591

27. **Maschewsky W:** Nervenschädigende Arbeitsstoffe. Sichere Arbeit (1991); 4: 28-33

28. **Masuhr KF, Neumann M:** Duale Reihe Neurologie (2005). Georg Thieme Verlag, Stuttgart

29. **Mikkelsen S:** Epidemiological Update on Solvent Neurotoxicity. Environment Research (1996); 73: 101-112

30. **Morton WE:** Occupational Phenoxyethanol Neurotoxicity: A Report of Three Cases. Journal of Occupational Medicine (1990); 32 (1): 42-45

31. **Müller M, Bode M, Behrendt B, Dillmann U, Fassbender K, Buchter A:** Chronische Erkrankungen durch Perchlorethylen. Klinisches Bild und Verlauf. Zbl Arbeitsmed (2008); 58: 4-19

32. **Müller M, Bode M, Buchter A:** Prädiktoren der Hirnatrophie bei chronisch toxischer Enzephalopathie. Poster zur Jahrestagung der DGAUM 2007

33. **Nasterlack M, Dietz MC, Frank KH, Hacke W, Scherg H, Schmittner H, Stelzer O, Zimmer A, Triebig G:** A multidisciplinary cross-sectional study on solvent-related health effects in painters compared with construction workers. Int Arch Occup Environ Health (1999); 72: 205-214

34. **Neundörfer B:** Toxische Polyneuropathien. Versicherungsmedizin (1992); 44: 119-125

35. **Neundörfer B, Reinhardt F:** Polyneuropathien unter Lösungsmittleinwirkung. Fortschr. Neurol. Psychiat. (1998); 66: 539-544
36. **NIOSH (Hrsg.):** Organic solvent Neurotoxicity. Current intelligence Bulletin (1987); 48: 1-10. Unter www.ncchem.com/niosh.htm
37. **Orbaek P, Lindgren M, Olivecrona H, Haeger-Aronsen B:** Computed tomography and psychometric test performances in patients with solvent induced chronic toxic encephalopathy and healthy controls. Br J Ind Med. 1987, Mar; 44 (3): 175-179
38. **Passero S, Battistini N, Cioni R, Giannini F, Paradiso C, Battista F, Carboncini F, Sartorelli E:** Toxic polyneuropathy of shoe workers in Italy. A clinical, neurophysiological and follow-up study. Ital. J. Neurolo. Sci. (1983); 4 : 463-472
39. **Prugger C, Heuschmann PU, Keil U:** Epidemiologie der Hypertonie in Deutschland und weltweit. Herz (2006); 31: 287-293
40. **Pschyrembel W:** Klinisches Wörterbuch (1998). Walter de Gruyter, Berlin New York
41. **Rasmussen K, Jeppesen HJ, Sabroe S:** Solvent-Induced Chronic Toxic Encephalopathy. American Journal of Industrial Medicine (1993); 23: 779-792
42. **Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J:** Basislehrbuch Innere Medizin (2004). Urban und Fischer Verlag, München; 3 Auflage: 172-187
43. **Resstel LB, Tirapelli CR, Lanchote VL, Uyemura SA, de Oliveira AM, Corrêa FM:** Chronic ethanol consumption alters kardiovascular functions in conscious rats. Life Sci. (2006) Apr 4; 78 (19): 2179-2187

44. **Savolainen H:** Some aspects of the mechanism by which industrial solvents produce neurotoxic effects. *Chem. Biol. Interact.* (1977); 18: 1-10
45. **Schönberger A, Mertens G, Valentin H:** Arbeitsunfall und Berufskrankheit. 7. Auflage. Erich Schmidt Verlag Berlin (2003)
46. **Spencer PS, Schaumburg HH:** Organic solvent neurotoxicity. Facts and research needs. *Scand J Work Environ Health* (1985); 11: 53-60
47. **Triebig G:** Gesundheitsgefährdungen durch organische Lösungsmittel unter besonderer Berücksichtigung der Neurotoxizität. In: *Arbeitsmedizin aktuell* (1992). Gustav Fischer Verlag, Stuttgart Jena
48. **Triebig G, Lehnert G:** Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (1998). Gentner Verlag, Stuttgart
49. **Triebig G, Grobe T, Dietz MC:** Polyneuropathie und Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische. Arbeitsmedizinische und neurologische Aspekte zur neuen Berufskrankheit. *Nervenarzt* (1999); 70: 306-314
50. **Triebig G:** Neurotoxizität von Lösemitteln bei Spritzlackierarbeiten. Kurzfassung einer multidisziplinären Querschnittsuntersuchung: Erlanger Spritzlackierer-Studie. In: *Arbeitsmedizin aktuell* (1990); 27: 93-102 Gustav Fischer Verlag, Stuttgart Jena
51. **Triebig G:** Neurotoxizität von Lösungsmitteln in Farben und Lacken. Kurzfassung einer multidisziplinären Querschnittsuntersuchung: Erlanger Malerstudie. In: *Arbeitsmedizin aktuell* (1987); 20: 55-66 Gustav Fischer Verlag, Stuttgart Jena
52. **Wagner A, Müller C:** Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Perchloroethylen auf die peripheren Nerven. *Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin* (1994); 29

53. **WHO (Hrsg.):** Chronic effects of organic solvents on the central nervous system and diagnostic criteria. Report on an Joint Who/ Nordic council of Ministers Working Group. Copenhagen 10-14 Juni 1985
54. **Van der Hoeck JAF, Verberk MM, Hagemann G:** Criteria for solvent- induced chronic toxic encephalopathy: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health* (2000); 73: 362- 368
55. **Van Vliet C, Swaen GMH, Slangen JJM, de Boorder Tj, Sturmans F:** The organic solvent syndrome. A comparison of cases with neuropsychiatric disorders among painters and construction workers. *Int Arch Occup Environ Health* (1987); 59 (5): 493-501
56. **Zipper SG:** Zur neurologischen Begutachtung von Folgeschäden des Zentralnervensystems nach chronischer Lösungsmittlexposition. *Med Sach* 100 (2004) No 4

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen herzlich danken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Axel Buchter für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, am Institut für Arbeitsmedizin des Universität des Saarlandes tätig sein zu dürfen. Durch seine stete Unterstützung und konstruktive Kritik hat er entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein besonderer Dank geht an Dr. med. Marc Müller, der mich durch seine persönliche Anleitung und präzise Analyse meiner Arbeit in die wissenschaftliche Arbeit einführte und mich während der gesamten Zeit mit Rat und Tat unterstützte. Seine fachliche Kompetenz und sein unermüdlicher Einsatz für das Gelingen dieser Arbeit werden mir stets in bester Erinnerung bleiben.

Weiterhin möchte ich mich bedanken bei Frau Karin Schiestel-Stammwitz und bei Herrn Rudi Jung für schnelle und umgehende Literaturbestellungen.

Danken möchte ich auch meiner Familie, Christina Strauß und Gunnar Jensen. Sie haben stets mit viel Interesse und Geduld die Fertigstellung meiner Doktorarbeit verfolgt.

Marieke Bode

9. Lebenslauf

Personalien

Name:	Marieke Bode
Geburtsdatum:	26.08.1979
Geburtsort:	Göttingen
Konfession:	evangelisch
Eltern:	Gustav Bode Hannelore Bode, geb. Rathgen

Schulische Ausbildung

1986-1990	Albani- Grundschule Göttingen
1990-1992	Berholt- Brecht- Orientierungsstufe Göttingen
1992-1999	Hainberg- Gymnasium Göttingen
1999	Abitur

Universitäre Ausbildung

1999-2001	Studium der Pharmazie an der Technischen Universität Braunschweig
2001-2007	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
2003	Ärztliche Vorprüfung
2003-2004	Auslandsstudium in Valencia, Spanien
2007	Ärztliche Prüfung

Beruflicher Werdegang

Seit 07/2007	Assistenzärztin an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universitätskliniken des Saarlandes
--------------	---

Publikationen

Originalarbeiten:

Müller M, Bode M, Behrendt B, Dillmann U, Fassbender K, Buchter A (2008) Chronische Erkrankungen durch Perchlorethylen. Klinisches Bild und Verlauf. Zbl Arbeitsmed (2008); 58: 4-19

Kongressbeiträge und Abstracts:

Müller M, Bode M, Buchter A (2007) Prädiktoren der Hirnatrophie bei chronisch toxischer Enzephalopathie. Poster zur Jahrestagung der DGAUM 2007