

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Hans Drexler

**Enzephalopathie und Polyneuropathie durch
organische Lösungsmittel – Review aktueller Literatur
und Patientenuntersuchung am Institut für
Arbeitsmedizin der Universität Erlangen**

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen- Nürnberg,
vorgelegt von

Hannes Lücking, Erlangen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. J. Schüttler

Referent: Prof. Dr. H. Drexler

Koreferent: PD Dr. Klaus Schmid

Datum der mündlichen Prüfung: 23.06.2010

Inhaltsverzeichnis:

1. Zusammenfassung	4
1.1. Hintergrund und Ziele	4
1.2. Methoden	4
1.3. Ergebnisse und Beobachtungen	4
1.4. Praktische Schlussfolgerungen	5
1. Abstract	6
1.1. Background	6
1.2. Methods	6
1.3. Results	6
1.4. Conclusions	7
2. Einleitung	8
3. Begriffe und Definitionen in der arbeitsmedizinischen Begutachtung. .	10
4. Grundlagen der toxischen Enzephalopathie und Polyneuropathie	13
5. Teil A: Teil A: Auswertung von Patientendaten am Institut und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg	17
5.1. Methodik	17
5.1.1. Patientenauswahl	17
5.1.2. Erfasste Daten	17
5.1.3. Gruppenvergleiche	18
5.2. Ergebnisse	18
5.2.1. Ergebnisse im Gesamtkollektiv	18
5.2.2. . Kollektiv der Patienten für die eine BK-Anzeige gestellt wurde im Vergleich zum Kollektiv der Patienten ohne BK-Anzeige („BK-Fälle“ vs. „nicht-angezeigte Fälle“)	21
5.3. Diskussion der Patientenuntersuchung	34
5.3.1 Diskussion des Gesamtkollektivs	34
5.3.2. Diskussion der BK-Verdachtsanzeigen	38
6. Teil B: Literaturrecherche zur BK 1317	42
6.1. Methodik	42
6.2. Ergebnis der Literaturrecherche	43
6.2.1. Toxische Enzephalopathie	44
6.2.2. Polyneuropathie	63
6.3. Diskussion der Literaturrecherche	70
6.3.1. Diskussion der toxischen Enzephalopathie	70
6.3.2. Diskussion der Literatur zur toxischen Polyneuropathie	74
7. Literaturverzeichnis	76
8. Anhang	81
9. Lebenslauf	84
10. Versicherung über die ordnungsgemäße Anfertigung	85

1. Zusammenfassung

1.1. Hintergrund und Ziele

Im März 2005 wurde das seit Dezember 1997 gültige „Merkblatt für die ärztliche Untersuchung zur BK Nr. 1317: Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische“ (31) durch eine Neufassung (32) ersetzt. Ziel dieser Dissertation ist es, Patientendaten des Erlanger Institutes und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin IPASUM zur Thematik lösungsmitteltoxischer Erkrankungen darzustellen, aktuelle Literatur auszuwerten und die Unterschiede zwischen altem und neuem Merkblatt kritisch zu bewerten. Abschließend erfolgt eine gemeinsame Diskussion der drei vorgenannten Themen.

1.2. Methoden

Die verwendete Literatur wurde anhand der medizinischen Datenbank PubMed ermittelt bzw. stand teilweise in der Bibliothek des IPASUM zur Verfügung. Gegenstand der Suche waren Artikel zum Thema toxischer Gehirn- und Nervenschäden, die zwischen 1990 und 2006 veröffentlicht wurden und in englischer oder deutscher Sprache zur Verfügung standen.

Die Daten des IPASUM stammen von Patienten, die sich im Zeitraum von 2000 bis 2005 am Institut vorstellten. Das Heraussuchen relevanter Akten erfolgte anhand der Aufnahmebücher des Institutes. Die Datenerfassung erfolgte mittels einer Microsoft EXCEL™-Tabelle (Microsoft Office Professional, 1997), die zur statistischen Auswertung in SPSS 12 übertragen wurde.

1.3. Ergebnisse und Beobachtungen

Von den 113 ausgewerteten Fällen des IPASUM wurde bei 31 Fällen eine Berufskrankheit zur Anerkennung empfohlen, die in 22 Fällen von den Berufsgenossenschaften anerkannt wurden. Es ergab sich unter anderem eine Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos von der Expositionsdauer, dem Lebensalter und der Expositionshöhe.

Die Literaturrecherche führte zu ähnlichen Erkenntnissen wie die Auswertung der eigenen Daten. Verwertbare Schlussfolgerungen zur Frage der Latenz zwischen Exposition und Erkrankungsbeginn ließen sich weder aus der Literatur noch aus den Daten des IPASUM ziehen. Es ergaben sich Hinweise,

dass eine vollständige Reversibilität der Erkrankungen in vielen Fällen nicht zu erreichen ist, jedoch v. a. in schweren Stadien und hier v. a. dann, wenn keine Expositions-karenz eingehalten wurde.

1.4. Praktische Schlussfolgerungen

Die Neufassung des Merkblattes für die ärztliche Untersuchung zur die BK Nr. 1317 entschärft in ihren Formulierungen die Abgrenzungsmöglichkeiten zwischen toxischer Enzephalopathie und Polyneuropathie, ohne dass in der Literatur die entsprechenden Hinweise zweifelsfrei aufgedeckt wurden. Die Anerkennung einer beruflich bedingten toxischen Enzephalopathie oder Polyneuropathie wurde dadurch für den betroffenen Arbeitnehmer einfacher, die medizinische Bewertung jedoch für den beurteilenden Arzt unsicherer.

1. Abstract:

1.1. Background:

In March 2005 the bulletin (31) for the examination of patients suspected suffering from an occupational disease caused by organic solvents (BK 1317 according to list of occupational diseases in Germany) was replaced by a new version (32). It is the intention of this dissertation to analyse patients examined at the institute for occupational medicine, University of Erlangen, to review recent literature and to assess the changes between the old and the new bulletin. Finally these three items will be discussed together.

1.2. Methods:

The literature reviewed was raised via PubMed or was available in the institute's library. Objects of the search were articles concerning toxic encephalopathy or neuropathy that were published between 1990 und 2006 in English or German language. The analysed data were collected from patients examined between 2000 and 2005. Finding the relevant files was realised by searching the "check-in-books" of the institute. The Information was stored in a Microsoft EXCEL™-chart (Microsoft Office Professional, 1997) and then transferred to SPSS 12 for statistical evaluation.

1.3. Results:

Out of the 113 evaluated cases 31 were proposed to be approved as an occupational disease. 22 of these were approved by the particular Accident Prevention & Insurance Association. Risk of neurological disease depended on length of exposition, age and extent of exposure.

The review of recent literature on neurological diseases due to organic solvent exposure led to similar results as the analysis of our institute's data. Neither literature nor our data allowed useful conclusions about latency between exposure and beginning of symptoms. We found, that complete reversibility of symptoms often could not be reached, especially in higher grades of disease and if exposure did not cease after a neurological deficit was diagnosed.

1.4. Conclusions:

The amended version of the bulletin on occupational disease BK 1317 mitigates the discrimination of toxic encephalopathy and polyneuropathy although literature did not surely corroborate this. This made it easier to approve the occupational aetiology of a neurologic disease, on the other hand the bulletin does not give reliable hints what discriminates a toxic from a non-toxic neuropathy.

2. Einleitung

Organische Lösungsmittel sind einzeln oder in Gemischen angewendete Kohlenwasserstoffverbindungen, die aufgrund ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften leicht flüchtig und leicht entflammbar sind. Hauptsächlich eingesetzt werden sie als Träger/Verdünner für Farben und Lacke, Klebstoffe und als Reinigungsmittel. Demzufolge sind Arbeitnehmer bspw. im Lackiererberuf oder in Reinigungsfirmen häufig Lösungsmitteln ausgesetzt. Die Substanzen können leicht inhalativ, manche auch gut dermal resorbiert werden. Bereits nach einmaliger Exposition zu Lösungsmitteln in hohen Dosen kann es zu einer akuten Symptomatik mit initialen Rauschzuständen, gefolgt von prä-narkotischen (Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerz u. ä.) und narkotischen Symptomen kommen. Eine längere und wiederholte Exposition kann zu chronisch toxischen Erkrankungen des zentralen, wie auch des peripheren Nervensystems, z. B. mit Gedächtnisstörungen, organischem Psychosyndrom oder persistierenden Empfindungsstörungen führen. Zu den Erkrankungen, die sich nach chronischer Exposition entwickeln können, zählen die toxische Polyneuropathie (PNP) des peripheren und die toxische Enzephalopathie (TE) des zentralen Nervensystems.

Neurologische Krankheitsbilder, die durch organische Lösungsmittel ausgelöst wurden, konnten in Deutschland bis 1997 nur unter stoffspezifischen Berufskrankheitennummern (z. B. BK-Nr. 1302: Erkrankungen durch halogenierte Kohlenwasserstoffe, BK-Nr. 1303: Erkrankungen durch Benzol, seine Homologe oder durch Styrol) anerkannt werden. Seit Dezember 1997 existiert jedoch eine neue Berufskrankheitennummer (BK-Nr. 1317: Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische), die beide durch beruflichen Umgang mit Lösungsmitteln entstandenen neurologischen Erkrankungen unter einer BK-Nummer zusammenfasst und dem Umstand Rechnung trägt, dass am Arbeitsplatz meist von einer Mischexposition gegenüber Lösungsmitteln ausgegangen werden muss.

Als Leitfaden für den begutachtenden Arzt, aber auch den Arzt, der eine Berufskrankheitenanzeige stellen soll, steht ein Merkblatt zur BK 1317 zur Verfügung, in dem typische Berufe und Befunde aufgelistet sind, sowie Kriterien, die Hilfe bei der Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer BK liefern. Im März 2005 wurde eine aktualisierte Neufassung dieses Merkblattes veröffentlicht. Außerdem existiert eine wissenschaftliche Begründung zur BK-Nummer 1317, die den wissenschaftlichen Hintergrund der BK-Nummer 1317 darstellt.

In der vorliegenden Arbeit sollte die Gutachtenssituation zur Berufskrankheit „Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische), Nr. 1317 an einem universitären arbeitsmedizinischen Institut ausgewertet werden. Daher wurden alle Gutachtensfälle zur BK-Nr. 1317 sowie alle ambulanten Fälle, die sich zwischen 2000 bis 2005 wegen des Verdachts auf eine TE oder PNP in der Poliklinik des Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg vorstellten, untersucht, um Erkenntnisse über Patientenlientel, Beschwerdebild und Verlauf der ambulanten bzw. zur Begutachtung vorgestellten Patienten zu sammeln und diese in Zusammenschau mit den Änderungen im Merkblatt zur BK-Nr. 1317 zu bewerten. Die so gewonnenen Ergebnisse sollten im Anschluss anhand einer Literaturrecherche verifiziert und überprüft werden.

Für die weitere Verständlichkeit sollen zunächst arbeitsmedizinische Begrifflichkeiten definiert und erklärt werden.

3. Begriffe und Definitionen in der arbeitsmedizinischen Begutachtung.

Berufsgenossenschaften (BG)

Die gewerblichen und landwirtschaftlichen Berufsgenossenschaften sind nach § 114 (Unfallversicherungsträger) SGB VII als Träger der gesetzlichen Unfallversicherung bestimmt und im Einzelnen in Anlage 1 und 2 zu § 114 aufgeführt. Es handelt sich um Körperschaften des öffentlichen Rechts, die sich aus Pflichtbeiträgen der Arbeitsgeber finanzieren. Neben der medizinischen, beruflichen und sozialen Rehabilitation im Schadensfall besteht ihre Aufgabe in der Unfallverhütung, der Prävention von Berufskrankheiten und der Überwachung der von ihnen erlassenen. Die gewerblichen Berufsgenossenschaften sind nach Branchen gegliedert. Daneben existieren weitere Unfallversicherungsträger, bspw. die *Unfallkasse des Bundes/der Länder, Feuerwehr-Unfallkassen* usw.

Berufskrankheit (BK)

Berufskrankheiten sind per Legaldefinition

„... Krankheiten, die die Bundesregierung durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates als Berufskrankheiten bezeichnet und die Versicherte infolge einer den Versicherungsschutz (...) begründenden Tätigkeit erleiden. Die Bundesregierung wird ermächtigt, in der Rechtsverordnung solche Krankheiten als Berufskrankheiten zu bezeichnen, die nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft durch besondere Einwirkungen verursacht sind, denen bestimmte Personengruppen durch ihre versicherte Tätigkeit in erheblich höherem Grade als die übrige Bevölkerung ausgesetzt sind; sie kann dabei bestimmen, dass die Krankheiten nur dann Berufskrankheiten sind, wenn sie durch Tätigkeiten in bestimmten Gefährdungsbereichen verursacht worden sind oder wenn sie zur Unterlassung aller Tätigkeiten geführt haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können. In der Rechtsverordnung kann ferner bestimmt werden, inwieweit Versicherte in Unternehmen der Seefahrt auch in der Zeit gegen Berufskrankheiten versichert sind, in der sie an Land beurlaubt sind.“ (SGB VII, § 9, Abs. 1)

Öffnungsklausel

Um das relativ starre Reglement der gelisteten Berufskrankheiten aufzubrechen und für wissenschaftliche Erkenntnisse zugänglich zu machen, existiert eine Öffnungsklausel, die auch die Anerkennung von Krankheiten, die noch nicht in der Berufskrankheitenliste aufgeführt sind, als Berufskrankheiten ermöglicht.

„Die Unfallversicherungsträger haben eine Krankheit, die nicht in der Rechtsverordnung bezeichnet ist oder bei der die dort bestimmten

Voraussetzungen nicht vorliegen, wie eine Berufskrankheit als Versicherungsfall anzuerkennen, sofern im Zeitpunkt der Entscheidung nach neuen Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft die Voraussetzungen für eine Bezeichnung nach Absatz 1 Satz 2 erfüllt sind.“ (SGB VII, § 9, Abs. 2)

Berufskrankheitenanzeige

In Deutschland existiert für jeden Arzt und jeden Unternehmer eine Anzeigepflicht bei (begründetem) Verdacht auf das Vorliegen einer Berufskrankheit. Die Anzeigepflicht ist für den Unternehmer unter § 193 SGB VII und für Ärzte/Zahnärzte unter § 202 SGB VII geregelt. Der Versicherte ist dabei über die Meldung zu informieren, muss dieser aber nicht zustimmen.

Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) im Rahmen eines BK-Verfahrens

Die MdE beschreibt eine Einschränkung der individuellen Erwerbsfähigkeit aufgrund einer beruflich bedingten Gesundheitsschädigung im allgemeinen Erwerbsleben in Prozent der individuellen Arbeitsfähigkeit vor dem Eintreten der Gesundheitsschädigung. Ab einer Höhe von 20 % ist eine MdE entschädigungspflichtig (§ 56 SGB VII). Eine zu leistende Entschädigung kann in Form einer Rente gezahlt werden, oder, auf Antrag des Geschädigten, durch einen Betrag, der dem Kapitalwert der Rente entspricht, abgefunden werden (§§ 76 und 78 SGB VII)

Haftungs begründende und haftungsausfüllende Kausalität

Im Rahmen des BK-Verfahrens ist der Kausalzusammenhang zwischen Exposition und Erkrankung herzustellen. Hierbei unterscheidet man zwei wesentliche Faktoren: Der Begriff *haftungsbegründende Kausalität* stellt fest, dass es während Ausführung der versicherten Tätigkeit zu einem schädigenden Ereignis gekommen ist. Im Verlauf ist dann zu klären, ob dieses schädigende Ereignis zur Erkrankung geführt hat. Dies wird als *haftungsausfüllende Kausalität* bezeichnet.

Berufskrankheitenverfahren

Geht eine Berufskrankheitenanzeige bei der Berufsgenossenschaft ein, so wird ein sehr umfangreicher Prozess eingeleitet, der neben der Einholung von technischen Unterlagen über den Arbeitsplatz, Arbeitsplatz-Begehungen mit begleitenden Luftmessungen durch den technischen Aufsichtsdienst der

Berufsgenossenschaft, auch die Ermittlung der medizinischen Daten des Versicherten umfasst. Falls möglich werden objektive Messwerte z.B. des Technischen Aufsichtsdienstes als Grundlage der Beurteilung einer etwaigen Expositionshöhe herangezogen. Ist dies nicht möglich, müssen anamnestische Angaben oder empirische Werte herangezogen werden. In den Fällen, in denen die haftungsbegründende Kausalität von der BG bejaht wird, wird meist ein arbeitsmedizinisches Zusammenhangsgutachten angefordert.

So stellte sich ein Teil der hier erfassten Patienten zur arbeitsmedizinischen Zusammenhangs-Begutachtung im Rahmen des BK-Verfahrens vor. Die Gutachten erfolgten dabei meist im Auftrag der jeweils zuständigen Berufsgenossenschaften manchmal, nämlich dann, wenn der Versicherte Widerspruch gegen einen Bescheid der Berufsgenossenschaft eingelegt hatte, jedoch auch im Rahmen eines sozialgerichtlichen Verfahrens.

Arbeitsmedizinisches Zusatzgutachten

Zentraler Teil des Zusammenhangsgutachtens ist die eine genaue Anamnese, die vor allem auch eine ausführliche Berufs- und Arbeitsplatz-Anamnese umfasst und die genaue Tätigkeit am Arbeitsplatz erheben soll. Weiterhin ist die ausführliche körperliche Untersuchung, einschließlich gerätetechnischer Untersuchungen, und die Berücksichtigung von Laborbefunden wichtiger Bestandteil der arbeitsmedizinischen, wie auch jeder anderen medizinischen Begutachtung. Bei Fragestellungen aus speziellen Fachgebieten kann durch den arbeitsmedizinischen Erst- bzw. Hauptgutachter ein Zusatzgutachten eines Facharztes dieses Gebietes angefordert werden.

Das arbeitsmedizinische Gutachten stellt eine medizinische Expertenmeinung dar. Die Entscheidung über die Anerkennung einer Berufskrankheit bzw. die Umsetzung des ärztlichen Vorschlages in eine Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE, s. o.) liegt bei den Unfallversicherungsträgern. Diese Entscheidung wird dem Versicherten per Bescheid mitgeteilt.

4. Grundlagen der toxischen Enzephalopathie und Polyneuropathie.

Toxische Enzephalopathie (TE)

Unter einer Enzephalopathie versteht man allgemein eine nichtentzündliche Erkrankung des Gehirns. Das klinische Bild erstreckt sich von unspezifischen Symptomen (Kopfschmerz, Bewusstseinsstörungen) über organische Psychosen/organisches Psychosyndrom (OPS) bis hin zu neurologischen Herdsymptomen (19). Im englischsprachigen Raum finden für die hier zu betrachtende toxische Enzephalopathie häufig die Abkürzungen CTE (chronic toxic encephalopathy – chronische toxische Enzephalopathie) und SRCE (solvent related toxic encephalopathy – lösungsmittelassoziierte toxische Enzephalopathie) Verwendung. In dieser Arbeit wird der unspezifischere Begriff der toxischen Enzephalopathie (TE) verwendet, die Verursachung durch Lösungsmittel soll als vorausgesetzt gelten.

Auslöser für eine toxische Enzephalopathie sind neurotoxische Substanzen, z. B. Schwermetalle oder organische Lösungsmittel aber auch Alkohol. Der Pathomechanismus der Neurotoxizität ist in vielen Fällen nur ansatzweise geklärt. Gerade bei den Lösungsmitteln dürfte die Affinität der lipophilen Lösungsmittel zu den zum größten Teil aus Fett bestehenden Myelinscheiden der Nervenzellen spielen. Genauere Ausführungen und Literaturangaben werden in *Teil B, „Pathomechanismus und individuelles Risiko der toxischen Enzephalopathie“* dieser Arbeit vorgestellt. Eine allgemein verbindliche Klassifikation der enzephalopathischen Schweregrade existiert nicht, i. d. R. wird jedoch entweder die WHO-Klassifikationen (Tabelle 1) oder die Raleigh-Klassifikation (Tabelle 2) verwendet, die beide ähnlich aufgebaut sind.

Tab. 1: WHO-Klassifikation der toxischen Enzephalopathie (aus 19)

Störung	Patho-physiologie	Verlauf	Klinik	ZNS-Funktionsstörung
Organisches affektives Syndrom (Typ I)	unbekannt	Tage bis Wochen, keine Dauerfolgen	Depression, Reizbarkeit, Interessenverlust	-
Leichte CTE (Typ II)	unbekannt	Unklarer Beginn, Dauer Wochen – Monate, vollst. Reversibilität fraglich	Müdigkeit, Stimmungsschwankungen, Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen	Psychomotorische Funktion (Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Geschicklichkeit) Kurzzeitgedächtnis, andere Auffälligkeiten
Schwere CTE (Typ III)	unbekannt, oft assoziiert mit organischem ZNS-Schaden	Unklarer Beginn, Dauer unbegrenzt, normalerweise nicht reversibel	Verlust intellektueller Fähigkeiten (sozial, beruflich), Gedächtnisstörungen, abstraktes Denken und Urteilsvermögen gestört, andere cortikale Störungen, Persönlichkeitsveränderungen	Ähnlich Typ II, aber schwerer, neurophysiologische und – radiologische Auffälligkeiten

Tab. 2: Raleigh-Klassifikation der toxischen Enzephalopathie (aus 19)

	Symptome	Verlauf	Kognitive Defizite	Neurologische Defizite	Residuen
Typ 1: nur unspezifische Symptome	Unspezifisch (Müdigkeit, Gedächtnis-, Konzentrationsstörung, Initiativenverlust)	Reversibel bei Expositionsbeendigung	Keine objektiven Belege für neuropsychiatrische Fehlfunktionen		
Typ 2A: anhaltend veränderte Persönlichkeit oder Stimmung	Merkliche und anhaltende Persönlichkeitsveränderungen (Müdigkeit, Stimmungsschwankung, Impulskontrolle, Motivation)				
Typ 2B: Beeinträchtigung intellektueller Funktionen	Konzentrations-, Gedächtnis- und Lernstörungen		Symptome begleitet von objektiven Beeinträchtigungsszeichen	Möglicherweise leichte neurologische Zeichen	Vollständige Reversibilität fraglich
Typ 3: Demenz	Deutliche allgemeine Verschlechterung von Intellekt und Gedächtnis			Oft begleitet von neurologischen und Neuro-radiologischen Zeichen	Bestenfalls leicht reversibel, nicht progressiv nach Exp.-Ende

Toxische Polyneuropathie (PNP)

Polyneuropathien sind Erkrankungen peripherer Nerven (im Gegensatz zu denen des zentralen Nervensystems), die nicht durch ein Trauma ausgelöst wurden. Die Erkrankung beginnt meist mit Sensibilitätsstörungen und Parästhesien, gefolgt vom Verlust von Muskeleigenreflexen bis hin zur schlaffen Lähmung und Muskelatrophie als Folge eines Untergangs des zweiten motorischen Neurons. Im Verlauf ist die Beteiligung autonomer Nerven (Inkontinenz, Störung der Herzratenvariabilität u. a.) möglich. Die toxische PNP manifestiert sich i. d. R. symmetrisch, primär an der unteren Extremität (a, b). Toxische Auslöser sind, ebenso wie bei der TE, Vergiftungen mit Schwermetallen, Lösungsmitteln (auch oral konsumierter Alkohol) und bestimmte Medikamente, daneben müssen andere Ursachen, wie z. B. das

Vorliegen eines Diabetes mellitus bedacht werden. Der toxische Pathomechanismus ist wiederum in den meisten Fällen nicht vollständig geklärt und wird – soweit bekannt – im Folgenden in *Teil B „Pathomechanismus und individuelles Risiko der Toxischen Polyneuropathie“*, beschrieben. Pathomorphologisch am häufigsten sind Schädigungen der Axone peripherer Nerven. Für einige Substanzen ist eine Schädigung auch der absteigenden Bahnen im Rückenmark und Hirnstamm bekannt mit entsprechenden Zeichen einer Schädigung des 1. motorischen Neurons. Angriffspunkt können dabei die Nervenzellen selbst sein sowie auch die Myelinscheiden. Des Weiteren können die Vasa nervorum betroffen sein, bei denen es durch Schäden an den Gefäßwänden zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke kommt (49).

5. Teil A: Auswertung von Patientendaten am Institut und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg

5.1. Methodik

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zunächst Patientenuntersuchungen, die am Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin (IPASUM) der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt wurden, evaluiert. Die Patienten wurden dabei am Institut vorgestellt, weil der Verdacht einer lösungsmittelbedingten Schädigung des zentralen oder peripheren Nervensystems im Rahmen einer ambulanten Untersuchung oder im Rahmen eines Berufskrankheitenverfahrens abgeklärt werden sollte.

5.1.1. Patientenauswahl

Die Auswahl der Patienten für die geplante Auswertung wurde von einer Person vorgenommen und erfolgte anhand folgender Kriterien bzw. Vorstellungsgründe: Lösungsmittelbelastung; Polyneuropathie; Enzephalopathie; Anosmie/Hyposmie; psychovegetative Störungen; Depression. Es handelte sich sowohl um ambulante als auch stationäre Untersuchungen. Die Vorauswahl anhand o. g. Vorstellungsgründe umfasste insgesamt 113 Patienten, von denen 64 stationär und 44 ambulant in der Poliklinik des Institutes untersucht worden waren. Außerdem wurden fünf Aktengutachten, d. h. Gutachten ohne Einbestellung des Patienten, in die Auswertung mit einbezogen.

Der Erfassungszeitraum der Untersuchungen beginnt im zweiten Quartal 2000 und endet im August 2005. Patienten, die sich bereits vor dieser Zeit erstmals vorgestellt hatten und innerhalb des erfassten Zeitraums zu einer Nachuntersuchung bzw. einem Nachgutachten einbestellt worden waren, wurden ebenfalls in der Vorauswahl berücksichtigt.

5.1.2. Erfasste Daten

Zur Erfassung und Auswertung der Daten wurde ein vorher mit Microsoft EXCEL[®]-Maske (Microsoft[®] Office[®] 97 Professional) ausgearbeiteter Fragebogen verwendet (vgl. Anhang 1). Der Fragebogen wurde dann zur

statistischen Auswertung in das Programm SPSS® 12.0 für Windows (SPSS Inc.) eingelesen. Es wurden Häufigkeitstabellen erstellt.

Der Fragebogen (Anhang 1) umfasste insgesamt 70 Items (biometrische Daten, BK-verfahrensrelevante Daten, berufsanamnestische Daten, medizinische Beschwerden (aktuell und im Verlauf), Angaben zu durchgeführten Untersuchungen und mögliche Confounder) und wurde vor dem definitiven Einsatz an fünf zufällig ausgewählten Patienten, die sich im Rahmen eines Berufskrankheitenverfahren zur BK-Nr. 1317 vorgestellt hatten, hinsichtlich seiner Anwendbarkeit getestet.

5.1.3. Gruppenvergleiche

Für die weitere Auswertung wird zunächst das Gesamtkollektiv aus 113 Personen in zwei Untergruppen aufgeteilt. Zum einen sind das die Patienten, für die eine klinische Diagnose wie auch die Exposition am Arbeitsplatz gesichert werden konnte, für die ein begründeter Verdacht besteht, dass ein Zusammenhang zwischen Erkrankung und Beruf vorliegt und für die folglich eine BK-Verdachtsanzeige gestellt wurde bzw. gestellt worden war (Untergruppe „BK-Fälle“, n=31). Zum anderen wurden die 82 Patienten, für die weder eine Erkrankung noch eine Exposition oder der Zusammenhang zwischen Beruf und Erkrankung gesichert werden konnte und für die insofern kein Verdacht auf das Vorliegen einer Berufskrankheit geäußert werden konnte, der Gruppe der „nicht-angezeigten Fälle“ zugeordnet.

5.2. Ergebnisse

5.2.1. Ergebnisse im Gesamtkollektiv

Biometrische Daten

Das Gesamtkollektiv der untersuchten Patienten setzt sich zusammen aus 92 Männern und 21 Frauen. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Untersuchung 19 Jahre alt, der älteste 84.

Tab. 3: Alters- und Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs (n=113)

Geschlecht	n	Alter (in Jahren, MW±SD)
Männer	92	60,0 ± 12,7
Frauen	21	46,4 ± 13,0
Gesamt	113	49,3 ± 12,8

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Einweisender/überweisender Arzt und Überweisungs-Gründe bzw. Diagnosen

In Tabelle 4 ist aufgeführt, wer die Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer TE oder PNP an das Institut für Arbeitsmedizin überwiesen hat oder wer die BK-Anzeige stellte, die zum BK-Verfahren führte. V. a. bei den ambulanten Fällen war manchmal nicht nachzuvollziehen, welcher Arzt die Überweisung ausgestellt hatte (unbekannt).

Tabelle 5 ist zu entnehmen, mit welcher Fragestellung die 113 ausgewählten Patienten zur weiteren Abklärung bzw. zur Begutachtung in die Arbeitsmedizin überwiesen wurden.

Tab. 4: überweisender Arzt oder Arzt, der die BK-Anzeige stellte (Gesamtkollektiv (n=113))

Ärzte	N	%
Hausärzte	44	38,9
Neurologen	8	7,1
Betriebsärzte oder Arbeitsmediziner	4	3,6
Amtärzte	2	1,8
andere Fachärzte oder periphere Kliniken	9	7,9
Sozialverband	1	< 1
Krankenkasse	3	2,7
Patient selbst	5	4,4
Arbeitgeber	1	< 1
unbekannt	36	31,9
Gesamt	113	100

Tab. 5: Einweisungsgrund/Diagnose für die Vorstellung am Institut für Arbeitsmedizin (Gesamtkollektiv (n=113))

Fragestellung	n	%
zum Ausschluss einer toxischen Polyneuropathie (PNP)	42	37,2
zum Ausschluss einer toxischen Enzephalopathie (TE)	22	19,5
zum Ausschluss einer PNP + TE	1	0,9
Verdacht auf eine akute Vergiftung	7	6,2
länger dauernde Exposition gegenüber Lösungsmitteln	35	31,0
andere neurologische Erkrankung	1	0,9
andere internistische Erkrankung	1	0,9
anderes Fachgebiet	4	3,5
Gesamt	113	100

Berufs- und Arbeitsplatzanamnese

Basierend auf den Einweisungsdiagnosen und Anamnesegespräche mit den 113 Patienten wurden etwa 50 Substanzen (Tab. 6), zu denen Patienten beruflichen Kontakt hatten, identifiziert, die mit dem Entstehen einer TE bzw. PNP in Zusammenhang gebracht worden waren. Auffallend ist, dass neben der

hohen Zahl der Personen, im Sinne der BK 1317 definitionsgemäß gegenüber Lösungsmittelgemischen exponiert waren, auch einige Einzelsubstanzen im untersuchten Kollektiv angegeben wurden. Es wurden außerdem anamnestisch insgesamt 27 verschiedene Berufe erhoben (Tab. 7), in denen Patienten eine Lösungsmittlexposition angaben. Wie erwartet fanden sich hier viele Lackierer, Arbeiter in der chemischen Industrie und in Druckereien bzw. in der Metallverarbeitung Tätige. Es fand sich aber auch eine erstaunlich hohe Anzahl an Verwaltungsangestellten, die wegen des Verdachts auf eine TE/PNP vorstellig wurden.

Tab. 6: mit den Beschwerden in Zusammenhang gebrachte Substanzen (n=113)

Substanz	Σ
Schwermetalle	19
Aromatische Kohlenwasserstoffe	12
Halogenierte Kohlenwasserstoffe	12
Insektizide/Pflanzenschutzmittel	9
Schwefelkohlenstoff	2
Ammoniak	1
Phtalate/Pyrethroide	3
Schwefelwasserstoff	1
Lösungsmittelgemische	47
keine Exposition nachweisbar	1
unbekannte Substanz, sonstige Substanzen	6
Gesamt	113

Tab. 7: Berufe und Tätigkeiten der Patienten (n=113)

Berufsgruppe	Σ
Lackierer, Arbeit mit offenen Lacken	17
Metallverarbeitung	17
Verwaltungstätigkeiten	12
chemische Industrie	10
Druckindustrie/Reinigung von Maschinen mit Lösungsmitteln	10
Maler	4
Tankstelle (Wartung)	5
Tanklastwagenfahrer	2
Kfz-Gewerbe	5
Schreiner/Holzbearbeitung	4
Medizinbereich	1
Luftfahrtindustrie	2
Kunststoffverarbeitung/Herstellung	2
Textil-/Lederindustrie	1
Landwirtschaft	4
Kältetechnik	1
Elektroindustrie	1
Friseurberuf	1
Privater Umgang	14
Gesamt	113

5.2.2. Kollektiv der Patienten für die eine BK-Anzeige gestellt wurde im Vergleich zum Kollektiv der Patienten ohne BK-Anzeige („BK-Fälle“ vs. „nicht-angezeigte Fälle“)

Die Verteilung der „BK-Fälle“ auf die verschiedenen BK-Ziffern ist in Tab. 8 dargestellt. Der Grossteil der BK-Fälle fällt unter die BK-Ziffer 1317. Jedoch wurden bei initialer Vorstellung mit neurologischen Symptomen auch einige andere BKen zur Überprüfung angesetzt.

Tab. 8: Verteilung der „BK-Fälle“ (n=31)

BK-Nr.		n
1101	Erkrankungen durch Blei oder seine Verbindungen	3
1103	Erkrankungen durch Chrom oder seine Verbindungen	1
1104	Erkrankungen durch Cadmium oder seine Verbindungen	1
1302	Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe	4
1303	Erkrankungen durch Benzol, seine Homologe oder durch Styrol	2
1305	Erkrankungen durch Schwefelkohlenstoff	3
1317	Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische	16
4302	durch chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein könnten	1

Biometrische Daten

Die Patienten der „BK-Fälle“ (n=31) waren im Mittel 54 Jahre alt. Bei den „nicht-angezeigten Fällen“ (n=82) lag das Durchschnittsalter bei 47,6 Jahren. Einzelheiten sind der Tab. 9 zu entnehmen.

Tab. 9: Alter und Geschlecht der „BK-Fälle“ und der „nicht-angezeigten Fälle“

	„BK-Fälle“		„nicht-angezeigte Fälle“	
	N	MW±SD; range;	N	MW±SD; range;
Männer	29	53,41 ± 11,63; 26-68 J	63	48,41 ± 12,91; 19-84 J
Frauen	2	62,50 ± 07,18; 58-67 J	19	44,74 ± 12,41; 22-72 J
gesamt	31	54,00 ± 11,52; 26-68 J	82	47,56 ± 12,86; 19-84 J

Expositionszeit und Besserung bei kurzer Expositions-karenz bzw. nach Expositionsende

Bei den „BK-Fällen“ fand sich im Mittel eine 20-jährige Exposition (19,96 ± 13,95 Jahre; 1 Tag bis 46 Jahre), wobei bei 8 Personen keine Angaben zur Expositionszeit vorlagen und diese insofern nicht in die Mittelwertberechnung mit eingeschlossen wurden. Dagegen waren die „nicht-angezeigten Fälle“ im Mittel 13,5 Jahre exponiert (13,50 ± 10,80 Jahre; 1 Tag bis 40 Jahre), wobei hier bei 19 Personen keine Angaben zur Expositionszeit vorlagen.

Bei den „BK-Fällen“ berichteten 14 Personen (45,2%) bei kurzer Expositions-karenz (Urlaub, Wochenende) über eine Besserung der Symptomatik, bei 13 (41,9%) blieben die Symptome unverändert. Bei 4 Personen lagen zu dieser Frage keine Informationen vor. Bei den „nicht-angezeigten Fällen“ trat bei 24 Personen (29,3%) nach kürzerer Expositions-karenz über das Wochenende oder im Urlaub eine Besserung der Symptome auf, bei 36 (43,9 %) blieben die Beschwerden unverändert bestehen. 21 Personen machten hierzu keine Angaben.

Bei längerfristiger Expositions-karenz bzw. nach Expositionsende konnte bei den „BK-Fällen“ bei 13 Personen (41,9 %) eine Reversibilität der Beschwerden festgestellt werden. In 15 Fällen (48,4 %) blieb die Symptomatik unverändert, in 2 Fällen (6,5 %) verlief die Erkrankung progredient. Bei einer Person fehlten Informationen dazu, Dagegen zeigte sich im Verlauf in der Gruppe der „nicht-angezeigten Fälle“ nur bei 14 Personen (17,1 %) einen Rückgang der Beschwerdesymptomatik bei länger andauernder Expositions-karenz bzw. bei

Expositionsende. Bei 32 Patienten (39,0 %) blieb das Beschwerdebild unverändert, 27 (32,9 %) zeigten einen progredienten Verlauf. Bei 9 Personen lagen keine Informationen vor.

Tab. 10 und 11 stellen den Krankheitsverlauf bei kürzerer bzw. endgültiger Expositionskarenz dar.

Tab. 10: Übersicht über den Krankheitsverlauf bei kurzfristiger Expositionskarenz (Wochenende, Urlaub).

	BK-Fälle	nicht-angezeigte Fälle
Besserung	14 (45,2 %)	24 (29,3 %)
keine Besserung	13 (41,9 %)	36 (43,9 %)
unbekannt	4 (12,9 %)	21 (25,6 %)

Tab. 11: Übersicht über den Krankheitsverlauf nach Expositionsende

	BK-Fälle	nicht-angezeigte Fälle
reversibel	13 (41,9 %)	14 (17,1 %)
gleichbleibend	15 (48,4 %)	32 (39,0 %)
progredient	2 (6,5 %)	27 (32,9 %)
unbekannt	1 (3,2 %)	9 (11,0 %)

Einhaltung des Arbeitsplatzgrenzwertes

Von den insgesamt 31 „BK-Fällen“ lagen nur bei 16 Personen Angaben zur Expositionshöhe vor, davon wurde bei 13 Beschäftigten der für die Expositionssubstanz geltende Grenzwert nachweislich zumindest zeitweise überschritten, bei 3 Personen war davon auszugehen, dass er immer eingehalten worden war. Bei den „nicht-angezeigten Fällen“ lagen für n=46 Patienten Angaben zu Grenzwerten am Arbeitsplatz vor. Bei 14 Beschäftigten wurde eine Überschreitung der jeweiligen Grenzwerte erhoben, bei 31 Beschäftigten wurden die Grenzwerte eingehalten.

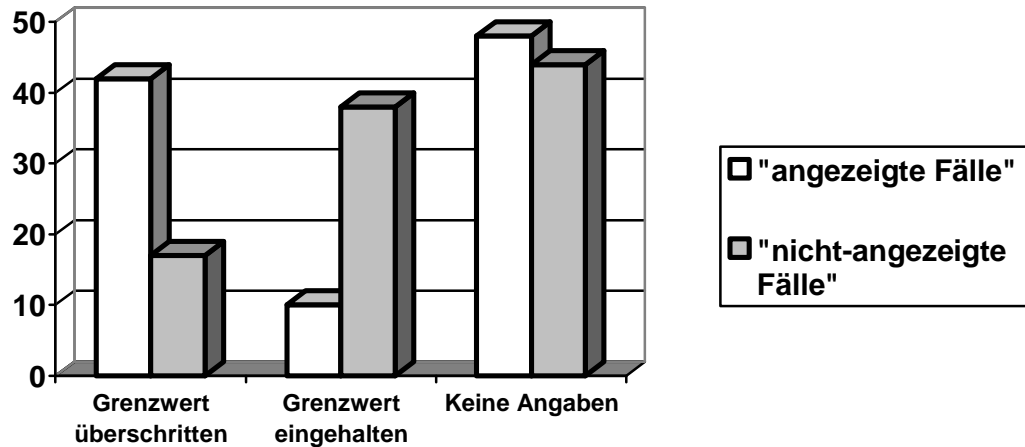


Abb. 1: Grenzwertüberschreitungen bei BK-Fällen und nicht-angezeigten Fällen (in Prozent)

Berufsgruppen und Expositionssubstanzen

Abb. 2 zeigt die Berufe der „BK-Fälle“ bzw. der „nicht-angezeigten Fälle“. Aus den Akten ließen sich insgesamt 27 Einzelberufe und Berufsgruppenbezeichnungen entnehmen. Die meisten Personen übten im Lauf ihres Arbeitslebens mehrere Berufe aus. Sie wurden der Berufsgruppe zugeordnet, in der sie am längsten tätig waren bzw. die die größte Relevanz hinsichtlich der Lösungsmittelbelastung hatte. Die meisten „BK-Fälle“ waren als Lackierer oder Drucker oder in der Metallverarbeitung beschäftigt.

In den Akten wurden außerdem insgesamt über 50 Einzelsubstanzen genannt, für die die Personen des Gesamtkollektivs relevante Expositionen angaben und bei denen eine neurotoxische Wirkung bekannt ist. Zusammengefasst ergab sich die aus Tabelle 12 ersichtliche Aufteilung, die sich z. T. auch in den BK-Merkblättern zu den Berufskrankheiten der Nummern 1302-1317 wieder findet.

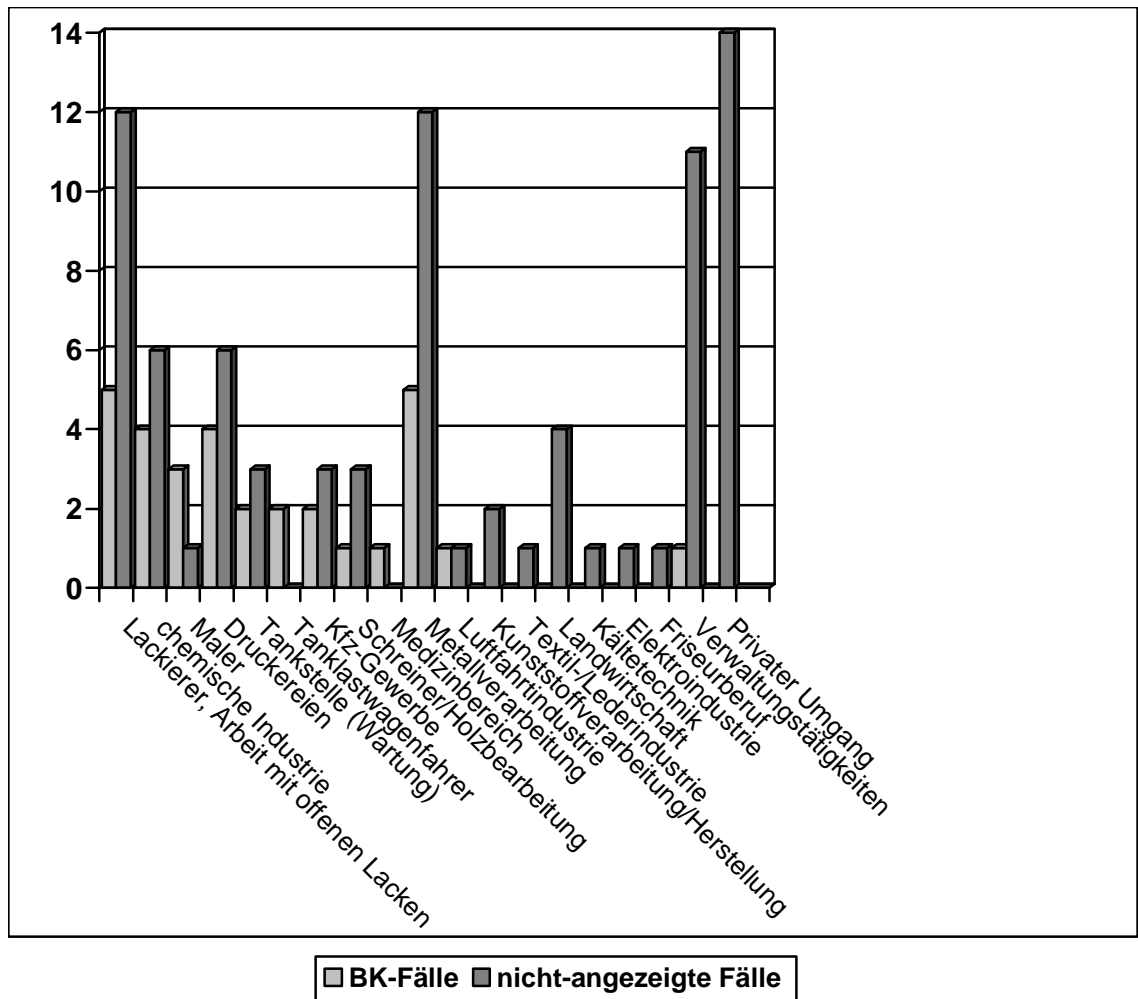


Abb. 2: Berufsgruppen der „BK-Fälle“ und der „nicht-angezeigten Fälle“ (in Prozent)

Tab. 12: Substanzen, die für die neurologische Symptomatik verantwortlich gemacht wurden

Substanz	BK-Fälle	nicht-angezeigte Fälle	Σ
Lösungsmittelgemische	13	34	47
Schwermetalle	5	14	19
Halogenierte Kohlenwasserstoffe	5	7	12
Aromatische Kohlenwasserstoffe (KW)	4	8	12
Insektizide/Pflanzenschutzmittel	-	9	9
Isozyanate	1	1	2
Schwefelkohlenstoff	2	-	2
Ammoniak	1	-	1
Phtalate/Pyrethroide	-	3	3
Schwefelwasserstoff	-	1	1
keine Exposition nachweisbar	-	1	1
unbekannte Substanz	-	4	4
Gesamt	31	82	11

Medizinische Daten

Diagnose: TE oder PNP

Im Laufe der Bearbeitung der BK-Fälle wurden für 27 der 31 „BK-Fälle“ (87%) ein neurologisches Zusatzgutachten angefordert. Dabei konnte in drei Fällen keine Enzephalopathie oder Polyneuropathie festgestellt werden (zweimal BK-Nr. 1302 (Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe) und einmal BK-Nr. 4302 (durch chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankung)). Es wurden jedoch zentral- und peripherenervöse Beeinträchtigungen diagnostiziert, die aber nicht zur expliziten Diagnose einer PNP oder TE führten, im anderen Fall wurde eine isolierte Beeinträchtigung (persistierend) des Geruchssinns festgestellt. Bei den übrigen 24 Patienten wurde 13-mal eine Enzephalopathie diagnostiziert, 10-mal eine Polyneuropathie und einmal beide Erkrankungen.

Bei 54 der 82 „nicht-angezeigten Fälle“ wurde ein neurologisches Zusatzgutachten eingeholt (66%). Bei diesen 54 Personen wurde in 26 Fällen eine Polyneuropathie diagnostiziert. Einmal wurde eine isolierte Enzephalopathie anderer Genese diagnostiziert. In einem Fall wurde sowohl eine Enzephalopathie als auch eine PNP diagnostiziert, jedoch mit nicht-toxischer Genese. Bei 26 Patienten ergab sich auch im neurologischen Zusatzgutachten weder ein Hinweis auf eine Enzephalopathie noch eine Polyneuropathie.

Klinisches Symptom: Bewusstlosigkeit, Schwindel, Kopfschmerz

Bewusstlosigkeit, Schwindel und Kopfschmerz kommen insbesondere im Rahmen der Akutsymptomatik bei aktueller Lösungsmittelbelastung vor und verschwinden i. d. R. nach einigen Stunden wieder. Bewusstlosigkeit tritt normalerweise erst bei sehr hohen Lösungsmittelkonzentrationen auf und führt anamnestisch, v. a. wenn keine Dokumentationen zu Luftmesswerten am Arbeitsplatz vorliegen, zu der Vermutung, dass geltende Luft-Grenzwerte nicht eingehalten wurden.

Bei den „BK-Fällen“ (n = 31) berichteten sechs Personen (21,4%) von Episoden von Bewusstlosigkeit bei der Arbeit – zwei Personen sogar mehrmals. Bei drei

Personen lag dazu keine Information vor. Bei den „nicht-angezeigten Fällen“ wurde siebenmal (16,7% der 42 bekannten Fälle) über eine arbeitsplatzbezogene Bewusstlosigkeit berichtet, in vier Fällen mehrmals. Bei 40 Personen lagen keine Informationen zu Bewusstlosigkeit am Arbeitsplatz vor.

Das eher unspezifische Symptom Kopfschmerz bei der Arbeit wurde von 15 Personen (57,7 % der Patienten mit Angaben zu diesem Symptom) aus der Gruppe der „BK-Fälle“ berichtet. Bei sieben Personen trat es nach eigenen Angaben häufiger auf. Bei fünf Personen lag keine Angabe zu Kopfschmerz am Arbeitsplatz vor. Bei den „nicht-angezeigten Fällen“ klagten 36 Personen (70,6% der Patienten mit Angaben zu diesem Symptom) über Kopfschmerzen während der Arbeitszeit, bei 13 davon kamen diese häufiger vor. Bei 31 lag keine Angabe zu Kopfschmerzen am Arbeitsplatz vor.

18 Personen (64,3 %) der „BK-Fälle“ berichteten über gelegentliche Schwindelepisoden. Bei drei Personen lagen keine Angabe zu dieser Thematik vor. Bei den „nicht-angezeigten Fällen“ berichteten 33 (57,9 %) über Schwindelsymptomatik, bei 25 Patienten lagen keine Angaben dazu vor.

Klinisches Symptom: Lähmungserscheinungen

Eine spastische Lähmung als Zeichen einer zentralen motorischen Parese (1. Motoneuron) trat bei keinem der „BK-Fälle“ und bei zwei der „nicht-angezeigten Fälle“ auf. Bei diesen beiden Patienten wurde eine neurologische Erkrankung nicht-toxischer Genese diagnostiziert. Eine schlaffe Lähmung als Zeichen einer peripheren Schädigung, d. h. einer Schädigung des 2. Motoneurons, lag bei zwei „BK-Fällen“ vor sowie bei fünf „nicht-angezeigten Fällen“.

Symptom: Organisches Psychosyndrom

Organische Schäden am Gehirn können zu psychischen Veränderungen führen (organisches Psychosyndrom (OPS)). Deshalb wird bei Patienten mit Verdacht auf toxisch bedingte neurologische Schädigung in der Anamnese, bzw. bei der Untersuchung nach psychischen Auffälligkeiten gefragt, die entweder von

Ärzten oder von den Patienten selbst (Eigenanamnese) bzw. ihren Angehörigen (Fremdanamnese) beschrieben wurden.

Tab. 13: Psychische Veränderungen (Eigen-, Fremd- und ärztliche Anamnese)

	depressiv (in %)		manisch (in %)		aggressiv (in %)		ängstlich (in %)		labil (in %)	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
BK_Fälle (n = 31)	56	44	4	96	68	32	8	92	24	76
nicht- angezeigte Fälle (n = 82)	16	84	-	100	13	87	9	91	2	98

Die Diagnose eines organischen Psychosyndroms erfolgte meist durch einen Neurologen. Von den 31 „BK-Fällen“ wurde bei 17 ein gering ausgeprägtes organisches Psychosyndrom diagnostiziert. Bei den „nicht-angezeigten Fällen“ wurde bei 7 von 45 Personen die Diagnose eines OPS gestellt.

Klinisches Symptom: Orientierungsstörung, Störung der Gedächtnisleistung, eingeschränkte Konzentration und leichte Ermüdbarkeit

Eine Überprüfung der räumlichen, zeitlichen sowie situativen Orientierung der Patienten ergab bei allen 113 Personen der Vorauswahl viermal ein auffälliges Ergebnis, zweimal bei den „BK-Fällen“ und zweimal bei den „nicht-angezeigten Fällen“. Einschränkungen der Gedächtnisleistung gaben 19 Patienten der „BK-Fälle“ und 15 Patienten bei den „nicht-angezeigten Fällen“ an. Unter Konzentrationsstörungen litten nach eigenen Angaben 18 Personen der „BK-Fälle“ und 20 der „nicht-angezeigten Fälle“.

Klinisches Symptom: Epileptischer Anfall

Im Gesamtkollektiv (n = 113) ist nur einmal ein Fall von Epilepsie aufgetreten. Die Erkrankung bestand jedoch nachweislich schon vor der angeschuldigten Belastung und war somit nicht lösungsmitteltoxischer Genese.

Klinisches Symptom: Sprachstörungen

Vier Personen aus der Gruppe der „BK-Fälle“ zeigten bei der Untersuchung Sprachstörungen im Sinne von Wortfindungsstörungen. Bei den „nicht-angezeigten Fällen“ waren 2 Personen von Sprachstörungen betroffen,.

Klinisches Symptom: Ataxie, Tremor

Diese Symptome dienen im Zusammenhang mit zentralnervösen Schädigungen u. a. als Hinweis auf eine zerebelläre Störung. Darüber hinaus können Ataxie und Tremor Zeichen einer posturalen (Haltungskontrolle) oder propriozeptiven (Tiefensensibilität) Dysfunktion sein. Ursächlich ist eine Schädigung der afferenten oder efferenten Bahnen des Haltungssystems. Bei den hier untersuchten Patienten standen Gang- und Standataxie symptomatisch im Vordergrund. Bei Fällen mit Tremor handelte es sich um einen Haltetremor (vermehrtes Zittern der Hände beim nach vorne Halten). Eine genauere Differenzierung des Tremors (z. B. in grobschlägig/feinschlägig), die u. U. einen weiteren Hinweis auf die Ätiologie der Erkrankung geben könnte, war anhand der uns vorliegenden Patientendaten in der Regel nicht möglich.

Tab. 14: Ataxie und Tremor im Vergleich der beiden Kollektive

	n	Ataxie	n	Tremor
„BK-Fälle“	27	8 (29,6 %)	27	5 (18,5 %)
„nicht-angezeigte Fälle“	41	7 (17,1 %)	43	8 (18,6 %)

Klinisches Symptom: Sensible, motorische und autonome neurologische Ausfälle

Bei den Personen mit einer toxischen Polyneuropathie wurde überprüft, inwieweit der Ausfall sensibler oder motorischer Nerven im Vordergrund steht. Dies wurde anamnestisch bzw. durch Messung der Nervenleitungsgeschwindigkeit festgestellt.

Aus der Gruppe der „BK-Fälle“ wurden 21 Patienten dahingehend untersucht. Bei elf Patienten wurde ein sensibler Ausfall vor einem motorischen Funktionsverlust beschrieben. Bei 19 Patienten wurden außerdem Angaben zur Symmetrie der Ausfälle getroffen und dabei war bei 12 Patienten (63%) ein

symmetrisches Ausfallmuster aufgefallen mit Betonung der unteren Extremität. Störungen des autonomen Nervensystems traten selten auf: drei Personen berichteten über gelegentlichen Nachtschweiß, zwei über erektile Dysfunktion und je einer über Blasenfunktionsstörungen, gastrointestinale Beschwerden bzw. kalte Haut an den Extremitäten. Demgegenüber wurden bei den „nicht-angezeigten Fällen“ bei 34 Patienten (von 82) sensiblen, motorischen oder autonomen Funktionsverlusten untersucht. Dabei zeigte sich bei 24 Personen v. a. ein sensibler Funktionsverlust. Bei 24 von 39 Patienten wurde ein symmetrischer Funktionsverlust beschrieben. Autonome Symptome waren auch in dieser Gruppe selten. Anamnestisch wurde dreimal über gastrointestinale Symptome, fünfmal über Nachtschweiß, dreimal über „kalte Haut“, sechsmal über erektile Dysfunktion und zweimal über Blasenfunktionsstörungen berichtet.

Soweit diese Untersuchungen im Rahmen eines Gutachtens durchgeführt wurden, sind in Tabelle 16 die Ergebnisse genauerer Untersuchungen der sensiblen Ausfälle aufgeführt.

Tab. 16: Häufigkeit der sensorisch-sensiblen Ausfälle (absolute Zahlen und Prozentangaben der bekannten Fälle)

	Vibrations-empfinden vermindert	Temperatur-empfinden vermindert	Propriozeption vermindert	Sensibilität vermindert	Schmerzempfinden vermindert	Parästhesien	SEP* vermindert	Einschlafen v. Extremit.
„BK- Fälle“	11 42,3 % n=26	8 30,8 % n=26	2 7,7 % n=26	8 30,8 % n=26	4 15,4 % n=26	9 34,6 % n=26	3 11,5 % n=26	4 15,4 % n=26
„nicht-angezeigte Fälle“	12 20,7 % n=58	9 15,5 % n=58	4 6,9 % n=58	20 34,5 % n=58	9 15,5 % n=58	25 43 % n=58	6 10,3 % n=58	9 15,5 % n=58

* Somatische evozierte Potenziale

Klinisches Symptom: Abschwächung des Achillessehnenreflexes

Die Verminderung des Achillessehnenreflexes (ARS) tritt als (Früh-)Zeichen im Rahmen vieler Polyneuropathien auf. Bei 13 (48,1 % [n=27]) der „BK-Fälle“ war der ASR abgeschwächt. Bei den „nicht-angezeigten Fällen“ war dies bei 10 Patienten der Fall (25,6 %, [n=39]).

Apparative Diagnostik des zentralen Nervensystems

„BK-Fälle“ (n=31): Bei 24 Personen wurde ein EEG (Elektroenzephalogramm) durchgeführt. Bei zwei Patienten zeigte sich ein auffälliges, aber unspezifisches Muster. AEP (akustische evozierte Potenziale) wurden bei sieben Personen gemessen. Bei 2 davon waren sie auffällig.

„Nicht-angezeigte Fälle“ (n=82): Bei 29 Personen wurde ein EEG durchgeführt, ohne dass sich ein pathologischer Befund ergab. Auch bei zehn Personen, bei denen AEPs bestimmt wurden, ergab sich kein pathologischer Befund.

Bei 26 Personen des Gesamtkollektivs (n = 113) wurden bildgebende Verfahren zur Diagnosesicherung eingesetzt. Im Einzelnen waren dies acht CT-, zehn MRT-, drei PET-Untersuchungen und eine SPECT-Untersuchung. Bei drei Personen wurden sowohl eine CT- als auch eine MRT-Untersuchung durchgeführt, bei einem Patienten wurden diagnostisch sowohl das CT, das MRT und das PET eingesetzt. Die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren sind in Tab. 21 dargestellt.

Tab. 15: Befunde der bildgebenden Verfahren (CT, MRT, PET und SPECT)

	„BK-Fälle“	„nicht-angezeigte Fälle“
Unauffällig	18	10
Atrophie	3	1
Hypoxischer Schaden	1	-
Perfusionsstörung	1	1
Entmarkung	-	1
benigne Raumforderung	-	1
Unbekannt	8	68
Gesamt	31	82

Confounder

Mögliche Confounder für die vorliegende Auswertung sind im Wesentlichen diejenigen Störgrößen oder Erkrankungen, die durch Schädigung des Gefäßsystems zu einer trophischen Störung des Nervensystems führen können. Dazu zählen Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen und langjähriger Nikotinabusus. Außerdem müssen neurologische Erkrankungen, z. B. Infektionskrankheiten, Enzephalomyelitis disseminata und toxische Nervenschädigungen als Folge von Alkoholabusus berücksichtigt werden.

Bei den „BK-Fällen“ wurden nur bei drei Personen anamnestisch relevante Confounder erhoben. Ein Patient hatte Diabetes mellitus Typ II und eine positive Alkoholanamnese, zwei Patienten hatten eine bekannte anderweitige neurologische Erkrankung. Bei den „nicht-angezeigten Fällen“ war bei sieben Personen ein Alkoholmissbrauch bekannt, fünf Personen hatten einen manifesten Diabetes mellitus und drei Personen eine andere neurologische Erkrankung. Bei einem Patienten wurde das gleichzeitige Vorliegen von drei Confoundern (Alkohol, Diabetes mellitus und andere neurologische Erkrankung) erhoben.

Anerkennung einer Berufskrankheit durch die Berufsgenossenschaft

Bei den 113 Personen, die zur Abklärung einer toxisch bedingten Erkrankung des Nervensystems ins Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin kamen, wurde 31-mal das Vorliegen einer Berufskrankheit für wahrscheinlich gehalten. Diese Patienten wurden in eine Gruppe „BK-Fälle“ zusammengefasst. Von diesen 31 „BK-Fällen“ ist bei 19 der Ausgang des BK-Verfahrens bekannt. In 12 Fällen war trotz schriftlicher Nachfrage bei den BGen der Ausgang des Verfahrens, d. h. die Anerkennung oder Ablehnung des Verfahrens durch den Versicherungsträger, nicht zu ermitteln. 16 Fälle wurden durch die BG anerkannt („anerkannte BK“), drei Fälle wurden abgelehnt („nicht-anerkannte BK“) (vgl. Tab. 17).

Tab. 17: Verteilung der angezeigte Fälle auf die BKen

BK	1101	1103	1104	1302	1303	1305	1317	4302	Σ
anerkannt	3	1	-	3	1	2	6	-	16
nicht anerk.	-	-	-	-	-	-	2	1	3

1101: Erkrankung durch Blei und seine Verbindungen,

1103: Erkrankungen durch Chrom oder seine Verbindungen,

1104: Erkrankungen durch Cadmium oder seine Verbindungen,

1302: Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe,

1303: Erkrankungen durch Benzol, seine Homologe oder durch Styrol,

1305: Erkrankungen durch Schwefelkohlenstoff,

1317: Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische,

4302: durch chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein könnten

Personen, bei denen eine BK anerkannt wurde, waren im Mittel 57,75 Jahre alt (jüngster 31, ältester 68). Die Personen, deren BK nicht anerkannt wurde, waren im Schnitt 49,67 Jahre alt (jüngster Patient 35 Jahre, ältester 60 Jahre).

Die Expositionszeit der „anerkannten Fälle“ betrug soweit bekannt etwa 25 Jahre ($n = 11$; $24,82 \pm 15,69$ Jahre, Minimum: 1 Tag, Maximum: 46 Jahre). Bei sechs Personen kam es bei Expositions-karenz (Urlaub, Wochenende) zu einer Besserung der Symptomatik, bei sieben blieben die Symptome unverändert. Bei drei Personen lagen zu dieser Frage keine Informationen vor. Längerfristig gesehen zeigte sich bei 6 Patienten ein reversibler Verlauf der Symptomatik nach Expositionende. In 9 Fällen blieb die Symptomatik unverändert, in einem Fall verlief die Erkrankung progredient.

Die nicht-anerkannten Fälle waren im Mittel ebenfalls etwa 25 Jahre exponiert ($n = 63$; $24,67 \pm 07,60$; Minimum: 17, Maximum: 34 Jahre). Bei 1 Person trat nach kurzer Expositions-karenz eine Besserung der Symptome auf, bei den beiden anderen Patienten blieben die Symptome auch nach Expositions-karenz unverändert. Im Verlauf zeigte ein Patient einen Rückgang der Beschwerdesymptomatik, so dass von einer Reversibilität gesprochen werden kann. Bei den beiden anderen Patienten blieb das Beschwerdebild unverändert.

Die Information, ob die geltenden Arbeitsplatzgrenzwerte eingehalten wurden, stand lediglich bei 6 Personen aus der Gruppe der „anerkannten Fälle“ zur Verfügung. Jedoch wurde nur bei einem Patient von einer Überschreitung des Grenzwertes ausgegangen. Dagegen wurde bei allen drei Personen aus der Gruppe der „nicht-anerkannten Fällen“ eine Überschreitung der Grenzwerte angenommen.

Tabelle 18 zeigt, in welchen Berufsgruppen die anerkannten bzw. die nicht anerkannten Fälle arbeiteten.

Tab. 18: Berufsgruppen der anerkannten und nicht anerkannten Fälle.

Berufsgruppe	anerkannte Fälle	nicht-anerkannte Fälle	Σ
Lackierer, Arbeit mit offenen Lacken	3	1	4
chemische Industrie	4	-	4
Maler	2	-	2
Druckereien	2	-	2
Tanklastwagenfahrer	-	1	1
Kfz-Gewerbe	-	1	1
Metallverarbeitung	3	-	3
Luftfahrtindustrie	1	-	1
Verwaltungstätigkeiten	1	-	1
Gesamt	16	3	19

Die jeweils für die Erkrankung verantwortlich gemachten Expositionssubstanzen – eingeteilt in Gruppen – finden sich in Tabelle 19.

Tab. 19: Substanzen, die in den anerkannten und nicht-anerkannten Fällen für die Beschwerden verantwortlich gemacht worden waren

Substanz	anerkannte Fälle	nicht-anerkannte Fälle	Σ
Lösungsmittelgemische	5	2	7
Aromatische Kohlenwasserstoffe	1	1	2
Schwefelkohlenstoff	2	-	2
Halogenierte Kohlenwasserstoffe	4	-	4
Schwermetalle	4	-	4
gesamt	16	3	19

5.3. Diskussion der Patientenuntersuchungen

5.3.1. Diskussion des Gesamtkollektivs

Das Gesamtkollektiv ergab sich nach der Durchsicht der Aufnahmebücher des Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin. Dabei wurden die Patienten nach Angaben bei der Aufnahme ausgewählt, die auf eine toxisch-neurologische Erkrankung hinweisen könnten. Diese Methode garantiert nicht die vollständige Erfassung aller Patienten, die mit entsprechenden Symptomen vorgestellt wurden, da Einträge mit unklaren, falschen oder fehlenden Angaben bei der Suche übersehen bzw. nicht beachtet wurden. Um dennoch die Mehrzahl der in Frage kommenden Patienten zu erfassen, wurden die Auswahlkriterien zunächst weit gefasst (Nennung von verdächtigen Erkrankungen, potenziell toxischen Substanzen, Arbeitsstätten) und das daraus resultierende Patientenkollektiv genauer untersucht.

Vor allem die Beschreibung des Patientenkollektivs, das zur Abklärung einer möglichen BK 1317 am Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg vorgestellt wurde sollte in der vorliegenden Arbeit beschrieben werden. Der anschließende Vergleich zwischen der Gruppe der „BK-Fälle“ gegenüber den „nicht-angezeigten Fällen“ erschien hinsichtlich der Heterogenität des Krankheitsbilds von Bedeutung, da sich daraus langfristig möglicherweise Gold-Standard-Verfahren zum Umgang und zur Beurteilung neurotoxisch geschädigter Patienten ableiten lassen.

Ein weiterer Gesichtspunkt dieser Arbeit ist der Vergleich der von uns erfassten Daten mit den Vorgaben im Merkblatt für die ärztliche Untersuchung zur BK Nr. 1317. Da sich die Erstellung arbeitsmedizinischer Zusammenhangsgutachten jedoch naturgemäß maßgeblich an den Merkblättern zu den entsprechenden BK-Ziffern orientiert, sind Übereinstimmungen zwischen den Ergebnissen der arbeitsmedizinischen Untersuchung und den Angaben im Merkblatt wahrscheinlich und vorhersehbar.

Weder im Merkblatt noch in der wissenschaftlichen Begründung finden sich konkrete Angaben zu biometrischen Daten der Patienten. Indirekt lässt sich aus den angeführten Quellen jedoch ablesen, dass es sich in der Mehrzahl der Fälle um Männer handelt. Bei unserer Patientenuntersuchung ergab sich entsprechend, dass das Gesamtkollektiv ebenfalls weitgehend aus Männern (81,4 %) besteht. Die meisten der genannten Berufe sind handwerkliche Berufe und werden überwiegend von Männern ausgeübt.

Das durchschnittliche Alter unserer Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei 46 Jahren, mit einer durchschnittlichen Expositionsdauer von 13,5 Jahren. In Deutschland wird i. d. R. eine Expositionsdauer von 10 Jahren als chronisch bezeichnet und damit als ausreichend erachtet für die Entwicklung manifester toxisch-neurologischer Schäden (40). Deshalb würde man bei einem Lehrberuf ein deutlich niedrigeres Lebensalter als durchschnittlich 46 bzw. 60 Jahre bei Vorstellung erwarten. Verstärkt wird dieser Eindruck noch dadurch, dass die Belastung am Arbeitsplatz in den letzten Jahrzehnten durch modernere Technik, andere Substanzen und ein anderes Problembewusstsein

vermeintlich geringer geworden ist. Für diese Diskrepanz gibt es mehrere Erklärungen: Die lückenlose Beurteilung der Belastung über das gesamte Arbeitsleben hinweg ist in vielen Fällen nicht mehr möglich gewesen. Es ist denkbar, dass ein Arbeitnehmer, der sein Leben lang im gleichen Beruf tätig war, durch Änderung von Arbeitsprozessen oder durch Arbeitsplatzwechsel verschieden stark exponiert war, u. U. müssen auch Kleinbetriebe berücksichtigt werden, deren technischer Stand nicht dem eines Großunternehmens entspricht. Somit ist auch heute noch eine relevante Exposition gegenüber Lösungsmitteln vorstellbar. Ebenfalls denkbar wäre, dass viele Personen den anfangs relativ leichten Symptomen der Erkrankung keine Beachtung schenkten und deshalb erst nach einem weiteren Fortschreiten der Symptomatik ärztliche Beratung suchten. Eine dritte Erklärung lieferten u. a. Nilson et al. (37), die eine Interaktion der lösungsmitteltoxischen Erkrankung mit der physiologischen Alterung beschreiben. Danach könnten exponierte Personen aufgrund der Plastizität des ZNS lange Zeit asymptomatisch bleiben. Erst wenn im höheren Lebensalter der physiologische und der pathologische, durch toxische Schäden bedingte Verlust kognitiver Funktionen zusammenspielen, würde der Patient symptomatisch.

Ein relevanter Aspekt in dem hier vorgestellten Kollektiv ist, dass nur leichte, eher unspezifische Erkrankungsgrade der TE diagnostiziert wurden. Die meisten Patienten stellten sich entweder mit der Fragestellung nach einer toxisch-neurologischen Erkrankung vor oder weil sie langjährig gegenüber potenziell neurotoxischen Substanzen exponiert waren. 6 % berichteten über eine kurzfristige Belastung, z. B. im Sinne eines Arbeitsunfalls. Eine manifeste, deutlich gegenüber anderen Krankheitsbildern abgrenzbare TE wurde hier in keinem Fall diagnostiziert. Dieses Ergebnis spiegelt die Schwierigkeiten wider, denen ein Begutachter der TE wie auch der PNP gegenübersteht.

Die höchste BK-Anerkennungsquote ergab sich bei denjenigen Patienten, die sich wegen des Verdachtes auf eine toxische Enzephalopathie vorstellten. Prozentual am wenigsten wurden die Fälle anerkannt, die sich wegen des Verdachts auf eine toxische PNP vorstellten. Da weder für die PNP noch für die TE spezifische Kriterien existieren, die sie gegen eine TE oder PNP anderer

Genese abgrenzen können, ist bei diesem Ergebnis zu berücksichtigen, dass beruflich bedingte Polyneuropathien gegenüber den Enzephalopathien mit einer höheren Prävalenz auftreten (21, 43).

Die Liste toxischer Substanzen, die sich aus unserer Untersuchung ergab, umfasst etwa 50 Einzelsubstanzen, die z. T. gleichen Stoffgruppen angehören. Neben organischen Lösungsmitteln wurden v. a. noch Schwermetalle für neurotoxische Erkrankungen verantwortlich gemacht. Häufig ursächlich genannt wurden auch Holschutzmittel (Pentachlorphenol, Hexachlorcyclohexan (LindanTM)), wobei hier allerdings in keinem Fall eine BK angezeigt wurde. Besonders häufig wurde der Umgang mit Lösungsmittelgemischen für die Beschwerden verantwortlich gemacht. Hier wird deutlich, dass die relativ „neue“ BK-Nr. 1317 möglicherweise eine Lücke im Berufskrankheitenrecht geschlossen hat, wo vormals nur Erkrankungen durch Einzelstoffe gelistet waren. Da der berufliche Umgang mit Lösungsmitteln aber meist im Umgang mit Lösungsmittelgemischen besteht und aufgrund der häufig unbekanntem Wirkmechanismen die genaue Pathogenese und die schädigende Substanz nicht klar sind, ist diese Vorgehensweise zum jetzigen Zeitpunkt am ehesten über die arbeitstechnischen Gegebenheiten zu rechtfertigen.

Die 27 genannten Berufe und Berufsgruppen umfassen Tätigkeiten mit sehr unterschiedlichen Expositionsrisiken. Damit wird offensichtlich, dass für eine exakte Anamnese eine genaue Tätigkeitsbeschreibung und genaue Angaben zur Situation am Arbeitsplatz von großer Wichtigkeit sind (10). So waren z. B. die Arbeitsstätten von Verwaltungsangestellten direkt an Fabrikationsanlagen angeschlossen, sodass die Belastung mit der gefährdenden Substanz dort aufgrund räumlicher Gegebenheiten möglicherweise höher einzustufen war als bei den durch Schutzausrüstung geschützten Arbeitern mit direktem Umgang. Daraus wird ersichtlich, dass v. a. die Auflistung einzelner Hochrisikoberufe im Merkblatt nur bedingt aussagekräftig ist. Es kann hier lediglich ein Anhaltspunkt für die Beurteilung zu sehen sein.

Eine Berücksichtigung der Expositionszeit ist in jedem Fall zu berücksichtigen, da sich in vielen Berufen die Expositionsbedingungen im Laufe der Zeit erheblich verändert haben.

5.3.2. Diskussion der BK-Verdachtsanzeigen

16 von 31 angezeigten Verfahren fallen unter die BK-Nr. 1317. Während die übrigen BK-Nummern meist spezifische Einzelsubstanzen nennen, ist unter der BK-Nr. 1317 von organischen Lösungsmitteln und deren Gemischen im Allgemeinen die Rede. Betrachtet man die die Einzelsubstanzen, denen die unter BK Nr. 1317 angezeigten Fälle ausgesetzt waren, so finden sich alle Substanzklassen in der Liste des BK-Merkblattes wieder. Dieses Ergebnis stützt die Aussage (auch der wissenschaftlichen Begründung zum Merkblatt zur BK Nr. 1317), dass diese Substanzen i. d. R. nicht als Einzelsubstanz, sondern als Gemisch vorliegen. Die BK Nr. 1317 ist dadurch der Realität näher als andere BK-Nummern, die von der Exposition gegenüber einer Einzelsubstanz ausgehen.

Die Einführung der BK-Nr. 1317 dürfte deshalb zu einer Erleichterung der Zuordnung von Patienten zu einer BK-Nummer geführt haben. Ob diese Vereinfachung zu einer Zunahme von Verdachtsanzeigen geführt hat, lässt sich anhand unserer Daten nicht abschätzen. Köhler et al. (24) stellten in einer Analyse kurz nach der Einführung der neuen BK fest, dass sich die Gesamtzahl der angezeigten BKen – verglichen mit den Jahren zuvor – nicht geändert hatte. Die Zahl der neu gemeldeten BK-Nummern 1317 entsprach in etwa der Zahl an Berufskrankheiten, die in anderen stoffspezifischen Gruppen weniger gemeldet wurden.

Die BK-Fälle waren etwa 54 Jahre alt, die nicht-angezeigten Fälle etwa 48 Jahre. Abgesehen davon waren die BK-Fälle im Mittel etwa 6,5 Jahre länger gegenüber Lösungsmitteln exponiert als die nicht-angezeigten Fälle. In Deutschland wird eine i. d. R. eine mindestens 10-jährige Exposition gefordert, um eine BK anerkennen zu können (40). Beide Gruppen liegen deutlich oberhalb dieser Grenze, allerdings ist es in der Gruppe der BK-Fälle häufiger zu einer Überschreitung der Grenzwerte gekommen. Beide Größen, also Expositionsdauer und Grenzwertüberschreitung müssen daher bei der Beurteilung der Expositionssituation beachtet werden. So ist es auch vorgekommen, dass Erkrankungsfälle von Personen, die lediglich Wochen (in Einzelfällen auch nur tageweise) sehr hohen Konzentrationen an

neurotoxischen Substanzen exponiert waren, angezeigt (z. T. als Arbeitsunfall) und auch von der BG anerkannt wurden.

Der Verlauf der Beschwerdesymptomatik unterschied sich zwischen beiden Gruppen deutlich. Während bei den BK-Fällen nur zweimal (6,7 %) ein progredienter Verlauf auftrat, waren es bei den nicht-angewiesenen Fällen 37 %, die über einen progredienten Verlauf berichteten. Die reversiblen Verläufe waren bei den BK-Fällen deutlich häufiger als bei den nicht-angewiesenen Fällen. Soweit zu beurteilen, stimmen damit die Empfehlungen der arbeitsmedizinischen Begutachtung mit den Aussagen zum Verlauf toxisch-neurologischer Erkrankungen im aktuellen Merkblatt überein. Hinweise, die eine klare Aussage zum Zusammenhang von Krankheitsverlauf und -ursache treffen ließen, können hieraus leider nicht gezogen werden. Gerade durch die im neuen Merkblatt getroffene Aussage, dass auch progrediente Verläufe nicht gegen eine TE oder PNP sprechen, machen die Klärung der Zusammenhangsfrage schwierig, da in fortgeschrittenem Alter auch in vermehrtem Maße Confounder wie z. B. Diabetes mellitus auftreten, durch die ein progredienter Verlauf vorgetäuscht werden kann.

Wesentliche Unterschiede zwischen der Gruppe der BK-Fälle und der Gruppe der nicht-angewiesenen Fälle ließen sich weder für die genannten Berufe noch für die Substanzen feststellen, zu denen die Patienten exponiert waren. Eine Aussage darüber, ob bestimmte Berufsgruppen eher mit einer Anerkennung rechnen können als andere, lässt sich aus unseren Daten und angesichts der geringen Fallzahlen nicht ableiten. Allerdings wurden bei Erkrankungen der Personen in Berufen, die primär keine Lösungsmittelbelastung zu erwarten haben (Verwaltungstätigkeiten, s. o.), eher selten das Vorliegen einer BK für wahrscheinlich erachtet.

Das Auftreten unspezifischer Symptome wie Schwindel, Bewusstseinsverlust oder Kopfschmerz unterschied sich zwischen beiden Kollektiven nicht wesentlich. Solche Symptome sind retrospektiv schwer beurteilbar und eignen sich, wenn sie am Arbeitsplatz auftreten, am ehesten, eine etwaige Überschreitung von Grenzwerten zu vermuten (17). Die deutlichsten

Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben sich bei den psychischen Veränderungen der Patienten. Stimmungsschwankungen, depressive Verstimmung und aggressives Verhalten traten bei den BK-Fällen deutlich häufiger auf als bei den nicht-angezeigten Fällen. Die BK-Fälle zeigten 1,5-mal häufiger Auffälligkeiten der örtlichen Orientierung, klagten 1,65mal so häufig über eine Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit und doppelt so häufig über eine eingeschränkte Gedächtnisleistung. Wortfindungsstörungen traten 2,8-mal häufiger auf. Diese genannten Befunde sind zwar nicht spezifisch für toxisch-neurologische Erkrankungen, wurden aber bei den angezeigten Fällen deutlich häufiger erhoben. Zu bedenken ist dabei, dass das Durchschnittsalter der BK-Fälle höher liegt als das der nicht-angezeigten Fälle und damit in einem Bereich, in dem man physiologischerweise bereits mit dem Nachlassen kognitiver Fähigkeiten rechnen kann. Ob dieser Altersunterschied als Erklärung für die unterschiedlichen Befunde ausreicht, ist jedoch fraglich. Zur Klärung dieses Zusammenhangs wäre multivariable statistische Verfahren sinnvoll, jedoch sind die vorliegenden Fallzahlen für eine solche Auswertung zu gering.

Das Merkblatt zur BK Nr. 1317 enthält eine Beschreibung der wichtigsten Merkmale des Krankheitsbildes bei TE und PNP. Da der von uns verwendete Fragebogen auch mithilfe des Merkblattes erstellt wurde, erhielten wir mit dem Merkblatt weitgehend übereinstimmende Ergebnisse in diesem Bereich sowohl bei Patienten mit TE als auch bei denen mit PNP. Allerdings sind die beschriebenen schweren Verlaufsformen beider Erkrankungen bei keinem unserer Patienten vorgekommen. Obwohl in den uns vorliegenden Gutachten nicht immer eine Einordnung in eine der Klassifikationen erfolgte, kann man anhand des Krankheitsbildes davon ausgehen, dass bei unseren Patienten der Enzephalopathie-Schweregrad 2A gemäß der Raleigh-Klassifikation i. d. R. nicht überschritten wurde. Ebenso wurden bei den PNP-Patienten schwere Verlaufsformen mit Muskelatrophie und vegetativen Störungen nicht beobachtet. Da einige unserer Patienten durchaus hohen Lösungsmittelbelastungen ausgesetzt waren, und dennoch keine schweren Krankheitsverläufe entwickelten, geben unsere Daten wenig Anlass zu der Annahme, dass vor Jahrzehnten häufiger vorkommende, nach heutigen

Maßstäben auch grenzwertüberschreitende Belastungen zu schweren und bleibenden Manifestationen der beschriebenen Krankheitsbilder führen.

Die apparative Diagnostik scheint nach unseren Ergebnissen ungeeignet, um eine Aussage über die Genese der Erkrankung zu treffen, jedoch ist sie im Rahmen der Differentialdiagnose einsetzbar. EEG und Hirnstammpotenziale, soweit vorliegend, waren in beiden Gruppen unauffällig, lediglich in der Schnittbildgebung zeigte sich eine leichte Häufung von zerebraler Atrophie bei den angezeigten Fällen. Diese lässt allerdings etliche Differentialdiagnosen, z. B. Alkoholabusus zu und ist keineswegs spezifisch für die toxische Genese.

Bei den peripheren Nervenerkrankungen zeigte sich in beiden Gruppen in etwa gleichem Verhältnis ein symmetrisches Auftreten der Symptome. Überdurchschnittlich häufig waren bei den BK-Fällen Vibrations- und Temperaturempfinden vermindert. Sensibilitätsstörungen und Parästhesien traten dafür bei nicht-angezeigten Fällen häufiger auf. Dies ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass viele Patienten an neurologischen Erkrankungen leiden, die ähnliche Symptome aufweisen, aber anderer Genese sind. Bei den von uns untersuchten Patienten ließ sich erwartungsgemäß nach medizinischen Gesichtspunkten keine eindeutige Zuordnung treffen, ob eine Erkrankung toxischer oder anderer Genese war. Eine Zusammenschau mit expositionsrelevanten Informationen ist hier unverzichtbar.

Das Kollektiv der nicht anerkannten Fälle besteht lediglich aus 3 Personen. Ein Vergleich mit dem Kollektiv der anerkannten Fälle ist deshalb generell nur sehr eingeschränkt möglich. Die nicht-erkannten BK-Fälle waren im Schnitt 8 Jahre jünger als die anerkannten BK-Fälle. Die mittlere Expositionszeit betrug in beiden Gruppen 25 Jahre. Dass die anerkannten BK-Fälle dafür während ihrer Arbeit deutlich höheren Konzentrationen schädlicher Substanzen ausgesetzt waren, bestätigte sich nicht. Eine Grenzwertüberschreitung wurde nur bei einem Fall festgestellt – allerdings lag diese Information nur bei 6 Personen vor. Die Berufe und Expositionssubstanzen der nicht-erkannten BK-Fälle erfüllen – vergleichen mit denen der anerkannten – prinzipiell die Voraussetzungen für eine Anerkennung. Man kann aus den gewonnenen Daten u. U. schließen,

dass das weitgehende Fehlen zentralnervöser Pathologien der Grund für die Ablehnung gewesen sein könnte.

Zusammenfassend lässt sich damit festhalten, dass die Entscheidung, ob begründeter Verdacht für das Vorliegen einer Berufskrankheit im Sinne der Ziffer 1317 gegeben ist, in jedem Fall individuell zu entscheiden ist und v. a. beim Vorliegen gleichgerichtet wirkender Confounder (wie Diabetes mellitus) auch als Ausschlussdiagnose zu definieren ist. Die im initialen Stadium angenommene Regression der Krankheitsbeschwerden bei Expositions-karenz ist – unter Zugrundelegung des neuen Merkblatts zur BK 1317 – nicht als gegeben anzunehmen, was die Klärung des ursächlichen Zusammenhangs weiter erschwert.

6. Teil B: Literaturrecherche zur BK 1317

Aus den oben gemachten Ausführungen muss geschlossen werden, dass es sich bei der Gruppe der Erkrankten, die unter eine BK-Nr. 1317 fallen, insgesamt um ein sehr inhomogenes Kollektiv handelt. Ziel dieser Arbeit war unter anderem das Herausarbeiten klarer Kriterien, die den Umgang mit möglicherweise an einer beruflich bedingten toxischen TE/PNP erkrankten Personen erleichtern sollten, indem besondere Risiko-Konstellationen aufgedeckt werden können. Insbesondere bei für die Begutachtung relevanten Kriterien (beispielsweise Expositionssubstanz, Beruf, teilweise Expositions-dauer, Krankheitsverlauf) konnten aber z. T. nur geringe Übereinstimmungen festgestellt werden. Da wir derartige Kriterien bei unserem Patientenkollektiv nicht herausarbeiten konnten, haben wir uns dazu entschlossen, an die Patientenuntersuchung einen ausführlichen Review aktueller Literatur anzuschließen, um unsere Ergebnisse vergleichen und untermauern zu können.

6.1. Methodik

Über die Literaturdatenbank PubMed (www.pubmed.com) wurde nach Publikationen zur lösungsmittelbedingten Enzephalopathie bzw. Polyneuropathie anhand der in Tabelle 20 genannten Suchbegriffe im Zeitraum von 1990 bis 2006 gesucht (Details vgl. Tab. 20). Alle Abstracts wurden

bezüglich Informationen zu Patienten, Krankheitsbild, Diagnostik, Biomonitoring und Prognose von einer Person kritisch gesichtet. Es wurden v. a. humane Studien, aber auch einzelne tierexperimentelle Publikationen in die Auswertung mit einbezogen. Viele Suchergebnisse stellten arzneimitteltoxische Nervenschäden (u. a. durch Chemotherapeutika) oder alkoholtoxische Schäden dar und wurde nicht in die Auswertung mit einbezogen. Insgesamt standen nach der PubMed-Recherche von 1105 Treffern (Mensch und Tier) letztendlich 44 relevante Artikel (deutsch- und englischsprachig) für die weitere Bearbeitung zur Verfügung.

Tab. 20: Suchbegriffe und Anzahl der Suchergebnisse (PubMed).

Suchbegriffe	Treffer (Mensch)	Treffer (Tier)
„organic solvent“ and „encephalopathy“	37	4
„organic solvent“ and „polyneuropathy“	8	1
„solvent“ and „dementia“	123	55
„toxic neuropathy“	425	151
„toxic encephalopathy“	108	14
„occupational“ and „encephalopathy“	145	34
Summe	846	259

Da die vorliegende Dissertation auf dem deutschen Berufskrankheitenrecht basiert, wurde zusätzlich die Zeitschrift „Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin“, als publizistisches Organ der deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin (DGAUM) für den Zeitraum 1990-2005 per Hand nach relevanten Artikeln durchsucht.

Für die Auswertung der Literaturrecherche wurden folgende Themenbereiche definiert: A) Exposition und gefährdende Tätigkeiten, B) Pathomechanismen, individuelles Risiko, C) Diagnose der lösungsmittel-bedingten chronisch toxischen Enzephalopathie bzw. Polyneuropathie, Symptome und Untersuchungsparameter, D) Therapie, Prognose, BK-Verfahren, E) Fallstudien (PNP).

6.2. Ergebnis der Literaturrecherche

Aus der Literatursuche ergaben sich für die toxische Enzephalopathie neben allgemeinen Arbeiten zum Erkrankungsbild und zu Symptomen auch Studien zu spezielleren Fragestellungen bspw. zum individuellen Risiko des Einzelnen

durch genetische Faktoren. Demgegenüber lieferte die Literaturrecherche für die Polyneuropathie weniger Quellen als für die Enzephalopathie.

6.2.1. Toxische Enzephalopathie

A. Exposition

Triebig und Hallermann (47) konnten im europäischen Vergleich keine definitive Arbeitnehmer-Risikogruppe für die Entstehung einer TE identifizieren, da nicht die Zuordnung zu einem Beruf entscheidend ist, sondern die tatsächlich durchgeführte Tätigkeit (10). Dennoch werden im Zusammenhang mit der TE immer wieder einige spezifische Berufsgruppen genannt, bei denen am ehesten eine über die substanzspezifischen Grenzwerte erhöhte Belastung gegenüber Lösungsmitteln zu erwarten ist, so z. B. bei Malern und Lackierern, Arbeitern der chemischen, Möbel- und Lederindustrie, oder Teppichlegern. Deshalb genügt es in der Regel nicht, die Berufsbezeichnung zur Risikoeinschätzung heranzuziehen (40), vielmehr sind genaue Tätigkeitsbeschreibungen nötig, um die Exposition in Quantität und Qualität realistisch beurteilen zu können. Die Gründe dafür liegen auf der Hand und reichen vom mangelnden Gebrauch von Schutzausrüstung bis zu Stellungsunterschieden im selben Berufszweig (z. B. Malergeselle: Ansetzen von Farben; Vorarbeiter: oft organisatorische Aufgaben). Im Folgenden soll dennoch auf einige Berufsgruppen und ihre typische Expositionssituation am Arbeitsplatz eingegangen werden. In den vorliegenden Studien der Literaturrecherche werden beispielsweise häufig Spritzlackierer als Kollektiv herangezogen (29, 36), da bei ihnen die Belastung mit Aerosolen von Lösungsmittelgemischen als sehr hoch eingestuft wird. Auch Dock- und Werftarbeiter (10) können am Arbeitsplatz stark belastet sein, da sie oftmals mit Lösungsmitteln in schlecht belüfteten Räumen im Innern von Schiffsrümpfen arbeiten oder auch im Freien sehr großen Mengen an Lösungsmitteldämpfen beim Lackieren von Schiffen ausgesetzt sind. Die Belastung gegenüber Lösungsmitteln in den hochexponierten Berufen der Baubranche (Teppichleger, Fliesenleger, etc. (8)) wurde dagegen in den letzten Jahrzehnten deutlich reduziert, da die lösungsmittelhaltigen Klebstoffe seit Anfang der achtziger Jahre mehr und mehr durch wasserlösliche Klebstoffe ersetzt wurden (32). Bei Exposition und Tätigkeit ist zu berücksichtigen, am Arbeitsplatz meist von Lösungsmittelgemischen auszugehen ist (29, 30, 41), da

Lösungsmittel oftmals per se bereits in Gemischen vorliegen, zum anderen sind im Verlauf eines Arbeitslebens z. B. Arbeitsplatzwechsel und Produktwechsel zu berücksichtigen sind, die bei der retrograden Gesamtschau mit einer Mischexpositionen gleichzusetzen sind.

B. Pathomechanismen, individuelles Risiko

Pathologische ZNS-Veränderungen sind bei Personen, die Lösungsmittel, z. B. Toluol, missbräuchlich über die Atemwege aufnehmen („Schnüffeln“) bekannt (14). Bei chronischem Toluol-Missbrauch entsteht eine so genannte Toluol-Leukencephalopathie, die sich in der MRT als Schädigung der weißen Substanz des Gehirns darstellt. Außerdem waren eine generalisierte Atrophie, Verlust der Rinden-Mark-Differenzierung und periventrikuläre Signalveränderungen nachweisbar (39). Autopsien der Gehirne von „Schnüfflern“ zeigten einen Verlust an Neuronen im Großhirn, den Basalganglien und Kleinhirn und eine reaktive Gliose und eine axonale Degeneration im Rückenmark (14). Gleiche Ergebnisse erzielten auch Barregård und Kollegen (9) bei der Untersuchung von Arbeitern mit vorausgegangener Exposition zu verschiedenen Lösungsmitteln. Die zentrale Demyelinisierung wurde als Folge des Nervenzellunterganges gewertet. Ursache für die spezifische Schädigung des Myelins könnte die Lipophilie des Toluols sein, die zu einer starken Anreicherung der Substanz im fettreichen Myelin führt. Dafür spricht die vermehrte Zerstörung des Myelins in fettreichen (Corpus callosum, Medulla oblongata, Pons) im Vergleich zu fettärmeren ZNS-Bereichen. Weiterhin wird diskutiert, dass Toluol zum einen die Differenzierung der Astrozyten stören soll, diese zum anderen aber auch aktivieren soll, was die beschriebene reaktive Gliose erklären könnte.

Moen et al. (34) untersuchten Liquorproben von 16 Patienten mit TE und fanden eine veränderte Liquorzusammensetzung im Vergleich zu nichtexponierten Kontrollen. Insbesondere ein erhöhter Albumingehalt im Liquor könnte auf eine Störung der Blut-Hirn-Schranke hindeuten. Taurin, das im ZNS offenbar als Neuromodulator fungiert und vor oxidativem Stress schützt, wurde in verminderter Konzentration festgestellt. Barregård et al. (9) untersuchten 23 Personen mit mindestens 10jähriger beruflicher Lösungsmittelexposition, die

jedoch mindestens ein Jahr lang keine relevante Exposition gegenüber Lösungsmitteln mehr hatten, und fanden keine signifikante Veränderung der Liquorzusammensetzung. Dies könnte einerseits im Gegensatz zu den Ergebnissen von Moen stehen, andererseits aber auch auf eine Reversibilität der Störungen der Blut-Hirn-Schranke hindeuten.

Lösungsmittel werden nach ihrer Aufnahme in den Körper wieder abgeatmet oder hepatisch metabolisiert. Für die Fremdstoffmetabolisation der aufgenommenen Lösungsmittel in der Leber spielen Phase-1- wie auch Phase-2-Enzyme eine bedeutende Rolle (36). Während die Phase-1-Enzyme meist den ersten Abbauschritt (z. B. Oxidation, Reduktion, Hydrolyse) einleiten, sind die Phase-2-Enzyme zuständig für die Konjugation des oxidierten Metaboliten mit organischen Resten wie Methyl, Acetyl oder Glutathion. Während für die Phase-1-Reaktion v. a. die Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenasen eine Rolle spielen, wird die Phase-2-Reaktion z. B. getriggert durch N-Acetyltransferasen und Glutathion-S-Transferasen. Für diese Enzyme sind genetische Polymorphismen bekannt, die die Verstoffwechslung von Lösungsmitteln beeinflussen könnten und damit das individuelle Risiko verändern könnten. Wichtig für den Lösungsmittelstoffwechsel sind die Cytochrom-P450-Enzyme 1A1, 1A2 und 2E1, die N-Acetyltransferasen (NAT) 1 und 2 und die Glutathion-S-Transferasen (GST) M1 und T1. Der Null-Genotyp von GSTM1 (GSTM1*0, d. h. keine Synthese dieses Enzyms) hat mit etwa 50% eine hohe Prävalenz in Europa (7, 13, 16).

Das toxische Zusatz-Risiko durch einen Enzym polymorphismus hängt laut Rüdiger (42) von der Exposition (Substanz und Stoffwechselweg) ab. Generell beträgt die Risikoerhöhung für eine einzelne Enzymvariante in einem Stoffwechselweg selten mehr als etwa das Dreifache und liegt im Mittel unter dem Zweifachen. Anhand dieser Abschätzung ist daher davon auszugehen, dass bei maßvoller Lösungsmittlexposition, d. h. bei Expositionswerten unterhalb des MAK-Wertes, Risikoerhöhungen für toxische Effekte von Lösungsmitteln aufgrund von Enzym polymorphismen in der Regel eher gering sind. Söderkvist et al. (44) untersuchten die potentielle Rolle des Enzyms Glutathion S-transferase M1, Genotyp 0 (GSTM1*0) als Risikofaktor für die

Entstehung einer lösungsmittelinduzierten chronisch toxischen Enzephalopathie an einem Kollektiv aus 60 männlichen Patienten, mit (z. T. unklarem) neurologischem oder psychiatrischem Symptomenkomplex und mit stattgehabter Exposition zu organischen Lösungsmitteln. Bei den Patienten mit gesicherter TE fanden sie einen signifikant höheren relativen Anteil von GSTM1*0 als bei den Patienten ohne sichere TE. Weiterhin fanden sie bei den höher exponierten Patienten ein höheres Risiko für eine TE im Vergleich zu niedrig Exponierten. Sie schlussfolgerten aus diesen Ergebnissen, dass der Genotyp GSTM1*0 ein Risikofaktor für die Entstehung einer TE bei Personen mit beruflichem Kontakt zu Lösungsmitteln sein kann, dass gleichwohl auch immer die dosisabhängige Steigerung des Risikos zu berücksichtigen ist.

Tab. 21: Zusammensetzung des Untersuchungskollektivs bei Söderkvist et al. (44)

	TE	beginnende TE	keine TE
Definition	Relevante Symptome und pathologische Befunde in den psychometrischen Tests	Relevante Symptome, aber keine pathologischen Befunde in den psychometrischen Tests	Nur vage und inadäquate Symptome und keine pathologischen Befunde in den psychometrischen Tests
Alter (Mittelwert)	50 Jahre	52 Jahre	45 Jahre
Expositions-dauer (Mittelwert)	22 Jahre	20 Jahre	15 Jahre

Tab. 22: Expositionsgruppeneinteilung bei Söderkvist et al. (44)

0	1	2	3	4	5
keine Exposition					höchste Exposition
	Reinigungskraft	Kunstmaler Flugzeugmonteur	Drucker Mechaniker	Baulackierer, Spritzlackierer ohne ausreichenden persönlichen Schutz	Entfetter, Teppich-Verleger

Söderkvist et al. (44) stellten bei 60 männlichen Arbeitern Untersuchungen zur Bedeutung des GSTM1-Null-Genotyps an. Die Arbeiter wurden in eine von drei Erkrankungsgruppen (keine TE, beginnende TE, TE; Tabelle 21) und eine Expositionsgruppe (Tabelle 22) eingeordnet. In der Gruppe der hochbelasteten

Personen mit TE war der Null-Genotyp signifikant häufiger vertreten als bei Hochbelasteten ohne TE. Aber auch hier zeigten nur die Hochexponierten eine signifikante Risikoerhöhungen, wohingegen für die gering Exponierten der GSTM1-Null-Genotyp keine Rolle spielte.

Semple et al. (43) und Dick et al. (10) untersuchten bei männlichen Schiffslackierern (n=78) das Farbsehen bzw. neuropsychologische Testleistungen. Dabei wurden auch die Enzym-Polymorphismen GSTM1, GSTT1 und NAT2 bestimmt. Die untersuchten Polymorphismen hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Farbsehen, es zeigte sich lediglich eine Abhängigkeit des Farbsehens vom Alter der Testpersonen und der Höhe der Exposition. Auch die neuropsychologischen Testergebnisse zeigten keine Zusammenhänge mit den untersuchten Enzym-Polymorphismen. Auf Kombinationen von Enzym-Genotypen wurde aufgrund der relativ niedrigen Fallzahl (n=78) nicht eingegangen, es wird jedoch diskutiert, dass die Kombinationen verschiedener Genotypen an verschiedenen Stellen des Stoffwechsels gegenüber einzelnen Polymorphismen mehr Bedeutung für die Toxizität haben könnte.

C. Diagnostik der lösungsmittelbedingten chronisch toxischen Enzephalopathie

Die Exposition gegenüber Lösungsmitteln kann zu einer chronisch toxischen Enzephalopathie führen (28, 29, 40). Da jedoch das klinische Bild der chronisch toxischen Enzephalopathie durch Lösungsmittel nicht spezifisch ist, und nicht eindeutig von Enzephalopathien anderer Genese unterschieden werden kann, und da die pathophysiologischen Mechanismen noch nicht endgültig geklärt sind, ist die Diagnose der TE schwierig. Um diese Situation zu verbessern führte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 1985 diagnostische Kriterien ein, anhand derer die Diagnosestellung bei Verdacht auf chronisch toxische Enzephalopathie und die Einteilung der TEen vereinheitlicht werden sollte. Zu den diagnostischen Eckpunkten der TE gehören demnach die nachgewiesene Exposition gegenüber neurotoxischen Lösungsmitteln, die typischen subjektiven Beschwerden der Erkrankten (z. B. Benommenheit bei Exposition, Kopfschmerz, Übelkeit, u. a.) und objektivierbare klinische Befunde (z. B. neuropsychologische Testverfahren). Zudem müssen andere Erkrankungen mit

dem gleichen klinischen Bild hinreichend gut ausgeschlossen worden sein. Ausgehend von diesem Versuch der WHO, die Beurteilung von potenziell an TE Erkrankten zu vereinheitlichen, veröffentlichten van der Hoek et al. (51) 2001 eine Befragung von 18 Experten an arbeitsmedizinischen Instituten (in Europa und den USA) zur Thematik der TE und machte damit die schwierige Vergleichbarkeit der Daten klar. Nur acht der 18 Zentren nutzten eine speziell für die TE entwickelte Klassifikation. Vier Zentren benutzten die WHO-Klassifikation (Tabelle 1) und wiederum vier Zentren verwendeten die Raleigh-Klassifikation (Tabelle 2)). Die anderen Institute verwendeten die ICD-10-Klassifikation (10th revision of the international classification of diseases), die DSM-IV-Klassifikation (diagnostic and statistical manual of mental disorders), eine dreistufige nicht-internationale Klassifikation und eine siebenstufige nicht-internationale Klassifikation. Drei Zentren verwendeten überhaupt keine Klassifikation oder Einteilung der TE, allein in Schweden waren vier verschiedene Klassifikationssysteme in Gebrauch. Die Anamneseerhebung wurde in allen Zentren routinemäßig von Arbeitsmedizinern und/oder Neuropsychologen durchgeführt und die körperliche Untersuchung gehörte an 16, die neurologische Untersuchung an 15 sowie die psychologische Testung der Patienten an 14 Einrichtungen zur diagnostischen Routine. Weiterführende Diagnostik (Blut, EEG, Bildgebung, etc.) erfolgte in den meisten Zentren nach Indikationsstellung. Obwohl psychologische Tests in 14 Zentren standardmäßig durchgeführt wurden, wurden sehr verschiedene, z. T. international nicht anerkannte Testverfahren angewandt, die schwer zu vergleichen sind. Zudem gab es in den verschiedenen Zentren eine Vielzahl von Ausschlusskriterien, z. B. Alkoholabusus, Einnahme von Beruhigungsmitteln, psychische Vorerkrankungen, für die neuropsychologische Testung.

In 15 Zentren wurde die Expositionshöhe routinemäßig bestimmt, aber nur fünf Zentren führten routinemäßige Arbeitsplatzmessungen durch. Und obwohl neun Zentren eine frühere Exposition anhand einer Expositionsberechnung abschätzten, nutzte man überall andere Berechnungsformeln, so dass wiederum eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse kaum möglich ist.

Gerade bezüglich der Exposition und Arbeitsplatzanamnese stellten Ihrig et al. (20) fest, dass die Patientenangaben zu Symptomen keineswegs Schlüsse auf

eine stattgefundene Exposition zulassen. Bei 225 Malern und Druckern konnte kein Zusammenhang zwischen Lösungsmittelbelastung und anamnestisch erhobener Benommenheit und oder Trunkenheit während der Arbeit festgestellt werden. Die neuropsychologischen Testergebnisse fielen in der „Beschwerdegruppe“ sogar signifikant besser aus. Die Aussagekraft solcher Patientenangaben ist also – wenn auch manchmal zur groben Beurteilung der Arbeitssituation von Nutzen – nur eingeschränkt für die Bewertung quantitativer und qualitativer Expositionsszenarien heranzuziehen.

Zusammenfassend ergibt sich aus der Arbeit von Hoeck et al. (43), dass insbesondere die Einstufung in Klassifikationen und neuropsychologische Testverfahren einheitlich gestaltet werden sollten, um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erreichen. Außerdem schlagen die Autoren die Einführung eines Expositionsindex vor, um eine einheitlichere Beurteilung der tatsächlichen Expositionssituation zu ermöglichen.

Triebig und Hallermann (47) haben die Diagnostik einer TE durch Lösungsmittel im europäischen Vergleich erhoben und festgestellt, dass die Diagnosestellung europaweit relativ einheitlich erfolgt. Die Basis der Diagnostik ist eine genaue allgemeine Anamnese inklusive einer Arbeitsanamnese und eine umfassende klinische Untersuchung, die durch eine Arbeitsmediziner, Neurologen und/oder Psychiater durchgeführt wird. Neuropsychologische Testverfahren kommen in der Diagnostik häufig, aber nicht routinemäßig zur Anwendung. Als ergänzende Untersuchungen werden, je nach Indikation, Registrierung eines EEG, die Messung evozierter Potenziale (EP) und bildgebende Verfahren (CT, MRT, PET, SPECT) durchgeführt. Die Messung der Leitungsgeschwindigkeiten von Nerven (Elektroneurographie) wird zur Verifizierung peripherer Neuropathien eingesetzt.

a) Testpsychologisch nachweisbare Effekte und zentralnervöse Beschwerden

Baker (3) stellte in einem Review die aktuellen Forschungsergebnisse zum Thema „gesundheitliche Effekte beruflicher Lösungsmittelexposition“ dar. Die Studien, die sich auf testpsychologisch nachweisbare Effekten stützen, geben keinen Hinweis darauf, dass der berufliche Kontakt zu organischen Lösungsmitteln unterhalb der erlaubten Expositionsgrenze zu persistierenden chronischen Symptomen des zentralen Nervensystems führt. Nur bei

Beschäftigten, die früher hohen Lösungsmittelkonzentrationen ausgesetzt waren oder bei denen aktuell am Arbeitsplatz Grenzwertüberschreitungen nachgewiesen wurden, konnten (z. T. bleibende) zentralnervöse Symptome festgestellt werden. Unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Schlafstörungen, Reizbarkeit, depressive Verstimmung, labile Stimmung, Orientierungsstörungen finden sich sowohl in fast allen von Baker et al. (3) untersuchten Veröffentlichungen sowie auch in vielen anderen Studien, die mittels der Literaturrecherche erhoben worden waren (so z. B. 2, 9, 22). Auch bei diesen unspezifischen Symptomen wird oft eine Abhängigkeit von der kumulativen Dosis (Summe der Produkte aus Expositionshöhe und -dauer in verschiedenen Berufen/Arbeitsabschnitten) beschrieben.

Die von Baker beurteilten Studien lieferten konsistente Ergebnisse, die alle auf eine diffuse toxische Enzephalopathie nach Lösungsmittelexposition hinweisen. In den meisten Studien konnten zudem Dosis-Wirkungs-Beziehungen aufgestellt werden, so dass die Querschnittsstudien, in ihrer Gesamtheit, die Ansicht bestärken, dass die chronische Exposition gegenüber Lösemitteln je nach Konzentration zu einer mehr oder weniger ausgeprägten neuropsychischen Veränderung führen kann (Tab. 23). In der Gesamtschau ergeben auch die „follow-up“-Studien ein einheitliches Bild und führen zu dem Schluss, dass sich bei Personen mit prä-narkotischen Symptomen oder leichter TE (Raleigh Grad I) nach Lösemittelexposition nach Expositionsende oder signifikanter Expositionsreduktion eine symptomatische Besserung zeigen sollte. Bleibende neurologische Defizite wurden v. a. bei Personen beobachtet, die bei Diagnosestellung eine hochgradige Beeinträchtigung aufwiesen. Einige davon blieben auf Dauer beeinträchtigt.

Bei persistierender Exposition stellte sich bei einem der beiden Fälle (n=2) von Gobba et al. (16) eine Verschlechterung der Testergebnisse und Symptome dar. Bei den anderen Patienten ergab sich bei Expositions-karenz teils eine Verbesserung, teils eine Verschlechterung der Testergebnisse im „follow-up“, die subjektiven Symptome besserten sich in allen Fällen.

b) Andere neurologische Erkrankungen

Hinsichtlich anderer zentralnervöser Effekte, wie diverse neuropsychiatrische Störungen, präsenile Demenz, fokale Epilepsie und multiple Sklerose konnte in

den von Baker (3) ausgewerteten Studien kein hinreichend konsistenter Zusammenhang zwischen Krankheitssymptom und einer möglichen Lösungsmittelexposition gefunden werden. In einer Studie (Littorin et al. (29)) fand sich bei lösungsmittel-exponierten Arbeitern ein erhöhtes Risiko für idiopathische fokale Epilepsien. In einer Fall-Kontroll-Studie von Flodin et al. (15) fand sich bei an multiple Sklerose Erkrankten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer vorangegangenen Lösungsmittelexposition (Relatives Risiko=2,34). Weiterhin fand sich unter Patienten mit einer Lösungsmittelexposition ein erhöhter Anteil von Personen, die unter zentralem, d. h. vom Kleinhirn ausgehendem Schwindel litten (Flodin et al. (15)). Demgegenüber wurden in anderen Studien (3) keine Einflüsse der Lösungsmittelexposition auf neurologische Erkrankungen nachgewiesen.

Tab 23: Korrelation zwischen neurobehaviouralen Testergebnissen (visuell-motorisch/Gedächtnis/Verhalten) und der Höhe der ermittelten Lösungsmittelexposition. Studien aus dem Review von Baker (3).

Studie	Population	Korrelation		
		Visuell	Gedächtnis	Verhalten
Hanninen et al. (1991)	28 Zwillinge	+	+	-
Moen et al. (1990)	85 Seeleute	∅	+	∅
Morrow et al. (1990)	32 Klinik-Patienten	+	+	+
Bleecker et al. (1991)	187 Farbenfabrik-Arbeiter	+	+	-
Parkinson (1990)	140 Elektronikfabrik-Arbeiter	-	-	+
Maizlish et al. (1987)	124 Sprühlackierer	-	+	-
van Vliet et al. (1989)	379 LM-Exponierte	∅	∅	+
Fidler et al. (1987)	101 Maler	∅	∅	+
Cherry (1985)	44 Maler	+	+	+
Baker et al. (1988)	186 Maler	+	+	+
Spurgeon et al. (1992)	90 Maler	+	+	∅

Einteilung der Korrelation:

- +** = positive Korrelation zwischen neurobehaviouralen Tests und Lösungsmittelexposition, d. h. hohe Lösungsmittelexposition hängt mit einem schlechten Testergebnis zusammen;
- = keine Korrelation zwischen neurobehaviouralen Tests und Lösungsmittelexposition;
- ∅** = Untersuchung der Korrelation war nicht Gegenstand der Studie.

c) Gedächtnisstörungen

In allen Studien im Review von Baker et al. (3) wurden bei Lösungsmittelexposition Einschränkungen, insbesondere des Kurzzeitgedächtnisses, aufgezeigt (Tabelle 24). Spurgeon et al. (45) stellten dies besonders bei Personen fest, die mehr als zehn Jahre gegenüber Lösungsmitteln exponiert waren. Die Expositionshöhe wurde allerdings nur anhand von Berufsbeschreibungen geschätzt.

In den Falldarstellungen von Morton (36), Feldman et al. (13) und Lee et al. (28) wurden ebenfalls neben zentralnervösen Störungen insbesondere Störungen des Kurzzeitgedächtnisses beschrieben.

Tab 24: Studien, in denen Lösungsmittel-Exponierte bei neuropsychiatrischen Tests schlechter abschnitten als Nicht-Exponierte. Aus Baker et al. (3).

Studie	Getestete Funktionen, die bei Lösungsmittel-Exponierten beeinträchtigt war(en)
Hanninen et al. (1991)	Kurzzeitgedächtnis, visuell-räumliche Fähigkeiten
Moen et al. (1990)	Kurzzeitgedächtnis, visuelle Abstraktion
Morrow et al. (1990)	Kurzzeitgedächtnis, visuell-räumliche Fähigkeiten, Gedächtnis, psychomotorische Gewandtheit
Bleecker et al. (1991)	Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit, psychomotorische Geschwindigkeit
Maizlish et al. (1987)	Kurzzeitgedächtnis
Baker et al. (1988)	Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit, Geschwindigkeit

d) Bildgebung, Funktionsdiagnostik

Mikkelsen et al. (33) beschreiben eine generalisierte Atrophie des ZNS in der Computertomographie (CT) als mögliche sichtbare organische Veränderungen nach Lösungsmittelexposition. Im Vergleich zu Nicht-Exponierten ist laut dieser Studie erst ab einer Expositionsdauer von 13 Jahren eine generalisierte ZNS-Atrophie zu erwarten, jedoch fehlen Angaben zu Spitzenkonzentrationen bzw. Grenzwertüberschreitungen am Arbeitsplatz. In drei weiteren bei Baker et al. (3) aufgeführten CT-Studien ergaben sich jedoch keine Anzeichen für eine zerebrale Atrophie. Allerdings konnte hier ein verminderter zerebraler Blutfluss bei exponierten Personen beobachtet werden. Ellingsen et al. (12) fanden in

einer Population von Malern und Lackierern mit (von den Autoren angenommener) hoher Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln bei 20% der Untersuchten in der CT eine Atrophie des Groß- oder Kleinhirns. Die Befunde waren jedoch seltener und durchwegs leichtgradiger als bei den beiden Vergleichsgruppen (Personen mit exzessivem Alkoholkonsum, bei denen 50% der Untersuchten eine ZNS-Atrophie aufwiesen; Personen mit anderen Erkrankungen, die eine cerebrale Atrophie verursachen können, wo in 67% der Fälle eine ZNS-Atrophie nachgewiesen werden konnte). Es fehlt jedoch eine nicht-exponierten Kontrollgruppe, so dass die Beurteilung einer möglichen Risikozunahme im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht möglich ist. Triebig und Lang (48) untersuchten 105 Hausmaler, 105 Spritzlackierer und 111 Kontrollpersonen ohne Lösungsmittlexposition mittels Computertomographie auf fünf morphologische Zeichen einer Hirnatrophie: 1) Cella media index; 2) größter Transversaldurchmesser des dritten Ventrikels; 3) Summe der Transversaldurchmesser des Sulcus prae-, post- und centralis; 4) Zahl der Sulci des Kleinhirnwurmes; 5) Zahl der Sulci des Kleinhirns. Dabei konnte nur bei einem Parameter (Cella-media-Index) ein signifikanter Unterschied zwischen den Sprühlackierern und den Kontrollen festgestellt werden. Andere Effekte, die über altersabhängige Unterschiede hinausgehen, oder eine Dosis-Wirkungsbeziehung konnten nicht detektiert werden.

Leira et al. (29) untersuchten neun Personen mittels CT und ein bis zwei Jahre später nochmals mittels CT und MRT auf Anzeichen einer ventrikulären und kortikalen Atrophie und teilten die Befunde in vier Atrophiegrade von 0 (keine Atrophie) bis 3 (schwere Atrophie) ein. Eine Hochstufung der Graduierung zwischen erster und zweiter Untersuchung ergab sich nur anhand der CT-Daten in keinem der Fälle. Allerdings wurde im zweiten Untersuchungsdurchgang in der MRT bei je zwei zusätzlichen Personen der Befund einer ventrikulären bzw. kortikalen Atrophie gestellt, sodass insgesamt zwei Personen um einen Schweregrad hochgestuft wurden. Die MRT stellte sich in dieser Studie hinsichtlich der Beurteilung cerebraler Atrophie gegenüber der CT als sensitivere Untersuchung heraus.

Callender et al. (6) verglichen CT-, MRT-, PET- und SPECT-Untersuchungen anhand der Untersuchungsergebnisse von 29 lösungsmittlexponierten Männern und vier Frauen von im Mittel 41,9 Jahren (19-63 Jahre), mit einer TE Grad 2A oder 2B gemäß Raleigh-Klassifikation. Auffällige neuropsychologische Testergebnisse ergaben sich bei 72% der Untersuchten. Auch hier stellte sich heraus, dass die MRT dem CT hinsichtlich der Sensitivität überlegen ist (vier zusätzliche positive Befunde). Die funktionelle Bildgebung (PET, SPECT) erbrachte im Vergleich zur MRT jedoch nochmals 14 zusätzliche auffällige Befunde. Im Vergleich zur neuropsychologischen Testung zeigte sich die funktionelle Bildgebung sensitiver.

e) Psychiatrische Erkrankungen

Morrow et al. (35) untersuchten die Prävalenz von psychiatrischen Erkrankungen bei lösungsmittlexponierten Arbeitern. Gesucht wurde nach Achse-1-Störungen (psychiatrische Diagnosen außer Persönlichkeitsstörungen und geistiger Retardierung) nach dem DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage). Die Beurteilung erfolgte anhand einer klinischen Untersuchung (SCID, Structured Clinical Interview for DSM-IV). Als Studienkollektiv wurden 38 lösungsmittlexponierte Personen (33 Männer, fünf Frauen, $43,8 \pm 10,29$ Jahre (Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD))) herangezogen, als Kontrollkollektiv 39 nicht-exponierte Kontrollen (23 Männer, 16 Frauen, $40,1 \pm 11$ Jahre (MW \pm SD)). Die mittlere Expositionszeit in der exponierten Gruppe lag bei 8,3 Jahren (Bereich: 1 Tag – 30 Jahre). Der Hauptaufnahmeweg der am häufigsten genannten aromatischen und halogenierten Kohlenwasserstoffen (meist Mischexpositionen) war die Inhalation, gefolgt von der dermalen Resorption. Im Mittel betrug der zeitliche Abstand zwischen Exposition und Untersuchung 22 Monate (Bereich: 1 Woche - 9 Jahren).

Von den exponierten Arbeitern zeigten aktuell 71% Achse-1-Störungen, in der Kontrollgruppe waren es 10%. Am häufigsten wurden Angststörungen diagnostiziert, gefolgt von affektiven Störungen (Depression). Bei 36% der Exponierten wurden sowohl eine Angststörung als auch eine Depression festgestellt. Keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab es bei

Suchterkrankungen und der Häufigkeit vergangener psychiatrischer Störungen. Ein möglicher Selektionsbias zwischen Exponierten und Nicht-Exponierten lag nicht vor. In der Gruppe der Exponierten fand sich bei zunehmender Expositionshöhe eine nicht-signifikant erhöhte Anzahl an psychiatrischen Störungen. Die Fallzahlen in diesen Subgruppen waren jedoch sehr klein. Obwohl gezeigt werden konnte, dass mit zunehmender Expositionshöhe auch das Risiko für eine psychiatrische Erkrankung zunimmt (nicht signifikant), kann aufgrund der vorliegenden Untersuchung keine Aussage getroffen werden, ob die beschriebenen Veränderungen nach einem bestimmten Zeitraum nach Erstkontakt zu Lösungsmitteln auftreten.

f) Vorzeitige Alterung

Über die irreversible Beeinflussung kognitiver Fähigkeiten v. a. im Rahmen höhergradiger toxischer Enzephalopathien (ab Raleigh Grad 2b, WHO Typ II). herrscht in der Literatur weitgehend Einigkeit (3). Nilson et al. (37) befassten sich mit der Frage, ob eine Exposition gegenüber neurotoxischen Substanzen die altersassoziierte Funktionseinschränkungen des ZNS zeitlich vorverlagern können. Pathophysiologisch ursächlich hierfür könnte eine reduzierte Reservekapazität des vorgeschädigten ZNS sein, so dass physiologische altersbedingte Funktionseinbußen nicht mehr ausgeglichen werden können. Die Studie von Nilson und Kollegen stellt ein „follow-up“ einer Studie von 1980 dar, in der 50 Bodenleger (Exponierte) mit 50 Zimmermännern (Kontrollen) verglichen wurden. Sowohl Exponierte als auch Kontrollen wurden in zwei Untergruppen mit „fünf bis zehn Jahren Berufserfahrung“ bzw. mit „mehr als 20 Jahren Berufserfahrung“ aufgeteilt. Diese Unterteilung basierte u. a. auf der Tatsache, dass die älteren Bodenleger bei ihrer Arbeit v. a. in den Anfangsjahren Klebstoffen und Kontaktadhäsiven auf Lösungsmittelbasis ausgesetzt waren, wohingegen die jüngeren Bodenleger zumeist während ihrer gesamten Berufstätigkeit nur noch mit Produkten auf Wasserbasis arbeiteten. In der Erstuntersuchung von 1980 ergaben sich keine signifikanten neuropsychologischen Unterschiede zwischen den Langzeitexponierten und den Kontrollen. Jedoch schnitten die Langzeitexponierten mit hohem Expositionsindex (berechnet aus Expositionszeit und -höhe) bei neuropsychologischen Tests schlechter ab. An der „follow-up“-Studie 18 Jahre

später nahmen noch 41 Bodenleger und 40 Zimmermänner teil. Sie wurden nach Alter in Gruppen von 40-50-Jährigen und über 50-Jährigen aufgeteilt. Die Teilnehmer wurden mit 10 neuropsychologischen Tests zur Beurteilung funktioneller Störungen untersucht. Außerdem wurde die kumulative Exposition für die Studienteilnehmer errechnet. Erwartungsgemäß lieferten die Probanden aller Gruppen im Verlauf schlechtere Testergebnisse, mit Ausnahme des Synonymtests. Die älteren Teilnehmer schnitten schlechter ab als die jüngeren. Beide Beobachtungen wurden auf das physiologische Altern zurückgeführt. Die Bodenleger erreichten zwar in den meisten Tests schlechtere Ergebnisse als die Vergleichsgruppe, jedoch war der Unterschied nur bei visuell-räumlichen Fähigkeiten zwischen der hochexponierten Gruppe (hoher kumulativer Expositionsindex) der Bodenleger und den Kontrollen signifikant. Dieses Ergebnis wird von den Autoren so gewertet, dass es die Hypothese der Studie, dass nämlich die Exposition gegenüber neurotoxischen Substanzen den physiologischen kognitiven Alterungsprozess beschleunigt, stützt.

Daniell et al. (8) untersuchten im selben Zusammenhang 67 Maler und 22 Flugzeugbauer (Lackierer und Versiegler von Kraftstofftanks) als Exponierte und 126 Zimmermänner als Kontrollen (alle seit ca. 6 Jahren pensioniert). Die ausschließlich männlichen Probanden waren zwischen 62 und 74 Jahre alt ($67,9 \pm 3,2$ Jahre (MW \pm SD)). Mittels eines Fragebogens wurden Informationen zur medizinischen und beruflichen Vergangenheit der Probanden erfragt, einschließlich neurologischer und psychiatrischer Symptome, Exposition zu Lösungsmitteln Alkoholkonsum. Durch einen zur Exposition verblindeten Untersucher wurden die Teilnehmer untersucht, insbesondere wurde auf kardiovaskuläre, metabolische, pulmonale und neurologische Diagnosen geachtet. Der kumulative Expositionsindex berücksichtigt Expositionsdauer und -höhe, Tätigkeit und Arbeitsort (innen/außen) mit verschiedener Wichtung, wie auch Schutzmaßnahmen und war bei Malern und Flugzeugbauern vergleichbar, wobei aufgrund des Tätigkeitsprofils die Belastung zur Zeit der Exposition bei den Flugzeugbauern etwa 50% höher lag, diese hoch exponierenden Tätigkeiten jedoch nur über einen kürzeren Zeitraum ausgeübt wurden (bspw. Versiegelung der Tanks). Die Maler gaben im Fragebogen signifikant häufiger Symptome an als die Zimmerleute, v. a. unspezifische Symptome wie Müdigkeit

und Konzentrationsstörungen. In der psychiatrischen Beurteilung zeigten neun Maler Zeichen einer generalisierten Angststörung. Bei den Malern war der mittlere Wert des Beck-Depressions-Inventars (gängige Methode zur Selbstbeurteilung depressiver Symptomatik) signifikant höher als bei Flugzeugbauern und Zimmerleuten, jedoch noch unterhalb der Grenze einer klinischen Depression. Signifikant schlechtere Testergebnisse der Maler im Vergleich zu den Zimmerleuten ergaben sich außerdem bei der Argumentation und den motorischen Fähigkeiten. Die Flugzeugbauern erzielten im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant schlechtere Ergebnisse in der visuell-motorische Geschwindigkeit und den motorischen Fähigkeiten. Über eine Interaktion der Lösungsmittelexposition mit der altersbedingten Neurodegeneration ließ die Studie keine Aussage zu. Die Autoren führen dies auf die geringe Altersspanne der Studienpopulation zurück.

Auch Palmer et al. (40) untersuchten in ihrer Studie aus dem Jahre 2005 den Zusammenhang zwischen Lösungsmittelexposition und einem erhöhten Risiko präseniler Demenz. Es wurden 204 Personen mit Demenz sowie zwei Kontrollgruppen (225 Personen mit hirneigenen Tumoren, 441 Personen mit neurologischen Erkrankungen, die nicht zu chronischer Behinderung führen) untersucht. Die Teilnehmer wurden anhand von CT-Aufnahmen an acht neuroradiologischen Zentren in England und Wales ausgesucht. Eingeschlossen wurden Männer, die zwischen 1916 und 1945 geboren waren. Die Lösungsmittelexposition wurde anhand eines Fragebogens ermittelt, der vom Teilnehmer oder seinen nächsten Angehörigen ausgefüllt werden sollte. Eine hohe Belastung wurde bei den Personen angenommen, die mehr als ein Jahr lang als Drucker, Maler, Wäscher oder Trockenreiniger gearbeitet hatten. Bei den Fällen (n=204) mit Demenz war die häufigste Diagnose Morbus Alzheimer (51,5%), gefolgt von cerebrovaskulärer Demenz (20,6%). In der Gruppe der anderweitig neurologisch Erkrankten (n=441) fanden sich in 44,2% cerebrovaskuläre Erkrankungen, in 8,2% gutartige Tumoren und in 6,8% Migräne/Kopfschmerz. Entgegen den Erwartungen hatten die Demenzfälle seltener als Maler oder Drucker gearbeitet (odds ratio (OR): 0,6; 95%-Konfidenzintervall (CI): 0,3-1,2) als die Vergleichskollektive und waren auch seltener einer hohen beruflichen Lösungsmittelbelastung ausgesetzt (OR: 0,6;

95%-CI: 0,3-1,4). Ein Hinweis für eine Korrelation zwischen Exposition gegenüber Lösungsmitteln und Demenzerkrankungen konnte weder für M. Alzheimer noch für andere Demenzformen gefunden werden. Allerdings wurde die Exposition lediglich über die Einordnung in Berufsgruppen ohne detaillierte Arbeitsanamnesen abgeschätzt. Die Verwendung retrospektiver Fragebögen birgt grundsätzlich die Gefahr des Recall-Bias (Fakten werden falsch erinnert oder es wird ihnen eine zu hohe oder niedrige Bedeutung zugemessen), verstärkt durch die Tatsache, dass Fragebögen durch Angehörige ausgefüllt wurden. Auch die Auswahl der Kontrollgruppe „Hirntumoren“ ist möglicherweise nicht sinnvoll, da u. a. die Verursachung hirneigener Tumoren durch Lösungsmittel in der Literatur diskutiert wird (5). Im Gegensatz zu der Studie von Palmer et al. fanden Kukull et al. (25) bei einer Untersuchung von 193 Alzheimer-Patienten und 243 Kontrollpersonen ein OR von 2,3 (95%-CI: 1,1-4,7) für die Erkrankung an Morbus Alzheimer nach vorangegangener langjähriger Lösungsmittlexposition. Bei Männern mit gesicherter Exposition lag die OR bei 6,0 (95%-CI: 2,1-17,2). Der Erkrankungsbeginn lag etwa 15-20 Jahre nach Beendigung der Exposition. Es wurde zudem eine Erhöhung der OR mit zunehmender Expositionsdauer festgestellt.

g) Farbsehen

Semple et al. (43) untersuchten den Einfluss der Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln auf das Farbsehen. Da der N. opticus (1. Hirnnerv) und die Retina Teile des Zentralnervensystems darstellen, fallen Störungen des visuellen Systems in den Bereich der toxischen Enzephalopathie. Vorangegangene Studien hatten v. a. akute Belastungen untersucht, und hatten zum Teil eine akuten Störung des Farbsehens feststellen können. Ziel der Studie von Semple et al. war es, einen Zusammenhang zwischen einer außerhalb der Expositionszeit auftretenden Farbseh-Störung und der kumulativen Lösungsmittel-Lebensdosis (Produkt der Expositionshöhe und der Expositionsdauer) nachzuweisen. Des Weiteren wurden genetische Polymorphismen (Glutathion-S-Transferase M1 und T1 sowie die N-Acetyltransferase 2,) untersucht. Es wurde ein sehr aufwendiges Schema zur Beurteilung der kumulativen Belastung verwendet, das u. a. Angaben zu Ausbildung, Beruf und Entwicklung des Arbeitsschutzes im jeweiligen Beruf

enthielt, so dass die Studienteilnehmer in 89 Beruf/Belastungs-Gruppen eingeordnet wurden. Die sechs Substanzen, die am häufigsten beobachtet wurden (Xylol, Methyl-Ethyl-Keton, 2-Ethoxy-Ethanol, Dichlormethan, Aceton, Testbenzin), bildeten die Substanzklassen, in die andere Stoffe nach chemischer Ähnlichkeit einsortiert wurden. Zur Prüfung des Farbsehens musste der Prüfling farbige Plättchen in eine bestimmte Reihenfolge bringen. Dieses Verfahren wurde ausgewählt, da hierzu Ergebnisse aus früheren Studien (Mergler et al. (in (37))) vorlagen. Zusätzlich füllten die Probanden einen gebräuchlichen Fragebogen für lösungsmittelbezogene neurologische Symptome (Q-16-Fragebogen) aus. Die Verwechslung von Farbplättchen hing in der vorliegenden Studie signifikant von dem Lebensalter und der kumulativen Lebensdosis an organischen Lösungsmitteln ab. In diesem Ergebnis sind die o. g. Kriterien für Beruf und Substanzen sowie mögliche Confounder (Alkohol, Alter) berücksichtigt. Ein positiver Zusammenhang fand sich für Lebensalter und kumulative Exposition, jedoch nicht für Lebensalter und mittlere Jahresexposition (Expositionshöhe gemittelt über den Zeitraum von einem Jahr). Eine Assoziation zwischen der Beantwortung des Q-16-Fragebogens und den Ergebnissen der Farbsehtests konnte nicht hergestellt werden. Sowohl symptompositive Probanden als auch symptom-unauffällige Probanden im Q-16-Test hatten in etwa die gleiche Fehlerquote bei der Farbenerkennung. Die Autoren erörtern, dass sich die Messung des Farbsehens als einfache Methode einsetzen lassen könnte, um subklinische lösungsmittelassoziierte zentralnervöse Störungen zu erkennen. Dieser Test zeigt unter Umständen schon Veränderungen, bevor Symptome anhand eines standardisierten Fragebogens festgestellt werden können.

h) Sonstiges

Bei einem Patienten von Lee et al. (28) wurde neben einer zentralnervösen Symptomatik mit dem Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Schwindel, Kopfschmerz, Gedächtnisstörungen und Konzentrationsstörungen sowie auffälligen Befunde in neuropsychologischen Tests. ein multiple chemical sensitivity Syndrom (MCS) diagnostiziert. Damit ist möglicherweise auch eine somatoforme Komponente der Beschwerden zu berücksichtigen, da bei diesem Patienten ein Kausalzusammenhang zwischen Toluolexposition und Auftreten

bzw. Schwere der Beschwerden allein durch Provokationstests nicht ausreichend erklärt werden konnte.

D. Therapie, Prognose

Triebig und Hallermann (47) stellten fest, dass zwar bezüglich Kompensationszahlungen oder der Finanzierung beruflicher Rehabilitation deutliche länderspezifische Unterschiede zu erkennen sind, dass jedoch europaweit das Expositionsende als einzige spezifische Therapie angesehen wird. Triebig und Hallermann (47) berichten außerdem, dass man sich innerhalb von Europa prinzipiell einig ist, dass die Reversibilität der Symptome der TE von der Schwere der Erkrankung abhängt. Die vollständige Reversibilität der Symptome schon bei leichtgradigen Störungen (Enzephalopathie Grad I) wird jedoch von Experten einiger Länder angezweifelt (Dänemark, Norwegen, Finnland). Eine persistierende Beeinträchtigung des Gedächtnisses auch bei Verschwinden aller anderen Beschwerden wird in der Regel für wahrscheinlich gehalten. Experten in Dänemark, den Niederlanden und Schweden davon aus, dass eine Progression der Symptomatik auch nach Expositionsende möglich ist – allerdings nur bei schweren Enzephalopathien des Grades III.

Edling et al. (11) kamen zu dem Ergebnis, dass bei einer TE Grad 1 (Raleigh, nur unspezifische Symptome) in den meisten Fällen von einer weitgehenden Reversibilität der Erkrankung auszugehen ist. Es sind jedoch auch Verläufe beschrieben, bei denen die Symptomatik unverändert bleibt oder es sogar zu einer Verschlechterung von Testleistungen kommt. Bei den untersuchten Fällen mit leichter TE (insbesondere Grad 2A) war einerseits in der überwiegenden Zahl der Fälle eine gleichbleibende Symptomatik oder eine Verschlechterung der Testleistungen zu beobachten, jedoch zeigten andererseits auch hier über ein Viertel der Patienten Verbesserungen bei Symptomen und Tests. Tabelle 30 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der von Baker analysierten follow-up-Studien.

Tab. 25: Follow-up-Studien (aus Baker et al. (3)).

Studie	Fallzahl	Studienkollektiv	Intervall (J)	Symptome	Tests
Orbaek et al. (1988)	32	Patienten mit TE	2-7	+	0/-
Gregersen et al. (17)	59 nach 5,5 J 53 nach 10,6 J	LM-Exponierte LM-Exponierte	5,5 10,6	+	
Gregersen et al. (17)	21	Patienten mit TE	5	+	0
Edling et al. (1990)	65 46	symptomatische Patienten Patienten mit TE	6,8 MW 6,7 MW	+	0
Morrow et al. (1991)		TE			0/+

+: Symptom-Besserung bzw. Besserung der Testergebnisse nach dem Intervall

0: gleich bleibende Symptomatik bzw. gleich bleibende Testergebnisse nach dem Intervall

-: Symptom-Verschlechterung bzw. Verschlechterung der Testergebnisse nach dem Intervall.

Baker et al. (3) hielten fest, dass die schwere chronische TE nach Expositionsende irreversibel sein kann, im Normalfall aber nicht progressiv imponiert. Exponierte mit neuropsychiatrischen Veränderungen im Frühstadium, erlangten nach Expositionsende die normale neurologische bzw. psychiatrische Leistung wieder

Bei persistierender Exposition stellte sich bei einem der beiden Fälle von Gobba et al. (16) eine Verschlechterung der Testergebnisse und Symptome dar. Bei den anderen Patienten ergab sich bei Expositionskarenz teils eine Verbesserung, teils eine Verschlechterung der Testergebnisse im „follow-up“, die subjektiven Symptome besserten sich in allen Fällen (33).

6.2.2. Polyneuropathie

A. Exposition

Werden die Studien, die in dem Review von Baker et al. (3) zur PNP aufgeführt werden, zusammenfassend betrachtet, so zeigt sich, dass nur bei Exposition zu bestimmten Substanzen, beispielsweise n-Hexan, schwere PNP zu erwarten sind. Bei der häufiger vorkommenden Exposition zu Lösungsmittelgemischen kommt es eher zu subklinischen Symptombildern und damit möglicherweise in vielen Fällen erst gar nicht zur Verdachtsdiagnose der lösungsmittelbedingten PNP (3).

Im Bereich der gefährdenden Tätigkeiten sind für die PNP ähnliche „high-risk“-Gruppen wahrscheinlich gemacht, wie für die lösungsmittelbedingte TE herangezogen werden, so z. B. Maler und Lackierer. Auch Berufsgruppen, die man regelmäßig eher nicht mit Lösungsmitteln in Zusammenhang bringen würde, können aber gegenüber Lösungsmitteln belastet sein, so können z. B. Automechaniker und andere Arbeiter, die regelmäßig mit lösungsmittelhaltigen Entfettern arbeiten z. T. in die „high-risk“-Gruppe eingeschlossen werden, da bei ihnen im Biomonitoring deutlich nachweisbare Lösungsmittelmetaboliten bestimmt werden konnten. Harrison et al. (18) stellten z. B. den Fall eines 24jährigen Automechanikers vor, bei dem nach 22-monatiger Anstellung eine periphere Polyneuropathie durch Kontakt zu n-Hexan im Bremsenreiniger diagnostiziert wurde. Bestimmungen von Stoffwechselmetaboliten oder Luftmessungen lagen zwar nicht vor, es wurde jedoch eine Besserung der Symptomatik nach Beendigung der n-Hexan-Exposition beschrieben, wobei aber Parästhesien in Händen und Füßen verblieben. Zur Sicherung des Zusammenhangs zwischen Exposition gegenüber dem Lösungsmittel und der diagnostizierten PNP wurden Biomonitoring-Untersuchungen von Arbeitern anderer US-amerikanischer Automobilwerke durchgeführt. Der dabei bestimmte n-Hexan-Metabolit 2,5-Hexandion konnte bei drei von sechs untersuchten Probanden bestimmt werden, lag aber deutlich unterhalb des BEI-Wertes (biological exposure indices, amerikanisches Korrelat des biologischen Arbeitsplatztoleranzwertes (BAT)).

Für die Expositionsabschätzung ist also eine genaue Anamneseerhebung oder, wenn möglich, die Heranziehung von Biomonitoring-Daten zum objektiven

Nachweis einer Exposition bzw. zur Identifikation einer gefährdenden Tätigkeit von Bedeutung.

B. Pathomechanismus, individuelle Risikofaktoren

In einer Abhandlung über toxische Nervenschäden beschreibt Jortner (22) bei einer Exposition zu Hexakohlenstoffen (beispielsweise n-Hexan) eine Reihe von Veränderungen am Nervensystem. Dazu gehört die Anreicherung von Neurofilamenten im Axon, die zu einer Schwellung des Axons führen. Ebenso kommt es zu einer axonalen Atrophie, die distal beginnt und nach proximal voranschreitet. Eine mögliche Erklärung für die Aggregation der Filamente ist eine Konformationsänderung der Proteinstruktur, hervorgerufen durch eine Veränderung einzelner Gruppen (Umwandlung hydrophiler $-NH^{3+}$ -Gruppen in hydrophobe Pyrrol-Gruppen). Eine Beeinträchtigung des neuronalen Zytoskelettes wird ebenfalls diskutiert.

Die Ergebnisse der Studie von Wager und Müller (45) weisen darauf hin, dass die akuten Wirkungen auf einer Interaktion des lipophilen Lösungsmittels mit der Myelinscheide insbesondere dicker Nervenfasern beruhen könnten. Dadurch könnte auch eine Verminderung der NLG verursacht werden. Für die Auswirkungen der chronischen Exposition muss ein anderer Wirkmechanismus verantwortlich sein, da eine irreversible Schädigung der Nerven selbst auftritt, die elektroneurographisch vor allem durch ein vermindertes Aktionspotenzial gekennzeichnet ist (2, 20, 23, 33).

C. Diagnostik

Diagnostische Möglichkeiten liegen in elektroneurographischen Methoden, z. B. in der Messung der motorischen und sensorischen Nervenleitgeschwindigkeit an Extremitätennerven und in der Detektion von reduzierten Potenzialamplituden (20, 23 und 41). Diese Methoden bieten den Vorteil, gut standardisierbar und damit sowohl inter- als auch intraindividuell vergleichbar zu sein.

Toxische periphere Neuropathien weisen typischerweise ein distal-symmetrisches Verteilungsmuster auf und können sowohl sensorische als auch motorische Ausfälle verursachen (20, 23, 41). Im Vergleich zu nicht exponierten Kontrollgruppen zeigten sich bei Malern und Lackierern ein gestörtes

Temperatur- und Vibrationsempfinden, sowie eine gestörte Zwei-Punkt-Diskrimination. In einige Studien wurde über eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Symptome und der kumulativen Expositionshöhe berichtet.

a) Nervenleitgeschwindigkeit

Jovanović et al. (23) veröffentlichten 2004 eine Studie, in der sie bei 120 Arbeiter in Berufen mit Lösungsmittel-Kontakt und 110 Arbeitern aus Berufen ohne Lösungsmittel-Kontakt die Nervenleitgeschwindigkeiten bestimmten. Confounder (Alkoholmissbrauch, Diabetes, frühere neurologische Erkrankungen) waren ausgeschlossen worden. Bei Probanden und Kontrollen wurden anhand der Expositionsdauer (in Zehnjahresschritten) Untergruppen gebildet. Die Nervenleitgeschwindigkeit der Lösungsmittel-Exponierten war in fast allen Subgruppen – mit Ausnahme der Gruppe mit der kürzesten Expositionszeit (< zehn Jahre) – signifikant herabgesetzt. Zudem ließ sich ein positiver Zusammenhang zwischen längerer Lösungsmittel-Exposition und Verlangsamung der distalen NLG nachweisen. Exponierte Probanden klagten signifikant häufiger über Parästhesien und Schwächegefühl in den Extremitäten und über Krämpfe in Schultern und Knien. Diese Befunde waren besonders deutlich in der Gruppe der über 30 Jahre Exponierten festzustellen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Messung der NLG eine sinnvolle Methode ist, um eventuell schon eine subklinische Schädigung des peripheren Nervensystems zu erkennen, unter Umständen sogar im Zuge arbeitsmedizinischer Früherkennungs-Maßnahmen.

Wagner und Müller (53) untersuchten die chronische Wirkungen von Tetrachlorethylen (Perchlorethylen, PER) am Arbeitsplatz (Exponierte (Chemiereinigung, Bügler, Detacheusen): n= 14, , Kontrolle: n=20) und die akute Wirkung im Tierexperiment (Kaninchen). Den Kaninchen wurde über einen Zeitraum von bis zu 30 Tagen Perchlorethylen (PER) in verschiedenen Dosierungen per infusionem zugeführt. Es ergab sich eine dosisabhängige Senkung der NLG, die sich nach etwa ein bis zwei Wochen auf einem niedrigen Niveau stabilisierte. Die Verminderung der NLG war annähernd linear zur gemessenen Blutkonzentration von PER. Sämtliche Veränderungen waren nach Beendigung der Infusion etwa linear zur Elimination von PER vollständig

reversibel. Eine histologische Veränderung der Nerven nach Beendigung des Experimentes zeigte sich nicht. Die Ergebnisse stützen somit die gängige Anschauung, dass kurze Expositionen zu reversiblen Veränderungen führen und dass eine Dosis-Wirkungs-Relation besteht.

Bei den 14 am Arbeitsplatz gegenüber PER Exponierten wurden im Abstand von drei Jahren klinische und elektroneurographische Zeichen einer Polyneuropathie untersucht. Alle Personen hatten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung mehrere Jahre unter annähernd gleichen Bedingungen gearbeitet. Die NLG der exponierten Probanden lagen mit einer Ausnahme unter dem Referenzbereich der Kontrollgruppe. Bei drei Personen, die alle länger als zehn Jahre zu PER exponiert waren, fanden sich zusätzlich zur verringerten NLG klinische Zeichen einer PNP (Reflexe und Vibrationsempfinden vermindert, trophische Störungen). Daraus schlossen die Autoren, dass die berufliche Exposition zu PER primär eine subklinische PNP verursacht, wie sie z. B. mittels Messung der NLG festzustellen ist. Bei der Nachuntersuchung drei Jahre später hatte sich bei zwölf Personen eine Verschlechterung ergeben, und es zeigten sich nun bei zehn Personen klinische Zeichen einer PNP. Die Expositionsbedingungen waren während dieser drei Jahre unverändert.

b) Biomonitoring

In der Studie von Jovanović et al. (23) wurde außerdem am Ende einer Arbeitsschicht der Urin der Probanden auf Hippursäure und Methylhippursäure untersucht, den Abbauprodukten von Toluol und Xylol. Die Werte für Hippur- und Methylhippursäure waren bei den exponierten Arbeitern signifikant höher als bei der Vergleichsgruppe, lagen aber in allen Subgruppen um oder nur leicht über dem angesetzten Höchstwert (1,6 mmol/mol Kreatinin für Hippursäure, bzw. $17,25 \times 10^{-3}$ mmol/mol Kreatinin für Methylhippursäure (1)). Die im Vergleich zur Erfassung der NLG einfache Messung des Spiegels an Metaboliten im Urin (Hippur- und Methylhippursäure) beweist eine Exposition zu möglichen toxischen Substanzen. Jovanović et al. stellten fest, dass bei eingehaltenen Grenzwerten peripher nervöse Schäden auftreten, und plädieren dafür die Grenzwerte für Metaboliten im Urin zu überdenken.

Eine andere Studie (Cardona et al., (7)) untersuchte 2,5-Hexandion (2,5-HD), ein Abbauprodukt von n-Hexan, im Urin. Bei 189 Arbeitern in Schuhfabriken in Italien und Spanien, wo n-Hexan v. a. in Klebstoffen vorkommt, wurde ein Biomonitoring durchgeführt. Die jeweils an den Schichtenden gemessenen Urinkonzentrationen von 2,5-HD stiegen im Laufe einer Arbeitswoche an, so dass von einer Kumulation des Metaboliten ausgegangen werden muss. Außerdem fand man bei Arbeitern, die Handschuhe trugen, bis zu 50% niedrigere 2,5-HD-Werte im Urin als bei Personen ohne Handschuhe. Ausgehend von ähnlichen Arbeitsbedingungen schloss man daraus, dass bei bestimmten Tätigkeiten bis zu 50% des n-Hexans dermal aufgenommen wird. In Anbetracht der möglichen Kumulation empfehlen die Autoren die Orientierung an niedrigeren Vorschlägen für Biomonitoringgrenzwerte für 2,5-HD.

Yuasa et al. (56) untersuchten in Japan bei 32 Personen mit beruflicher Styrolexposition (27 Männer, 5 Frauen, Alter $44,5 \pm 10,9$ Jahre (MW \pm SD), Exposition $11,6 \pm 8,4$ Jahre (MW \pm SD)) den Zusammenhang zwischen der Mandelsäurekonzentration im Urin und der NLG. Die Probanden arbeiteten in einer Fabrik zur Herstellung glasfaserverstärkter Kunststoffe (GFK), die Kontrollgruppe (23 Männer, 5 Frauen, Alter $42,6 \pm 10,1$ Jahre (MW \pm SD)) rekrutierte sich aus Kirchenmitarbeitern. Die Styrolkonzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz lagen im Normalfall unter 10 ppm mit kurzzeitigen Spitzenbelastungen von 117 ppm. Der in Japan geltende Luftgrenzwert lag zu diesem Zeitpunkt bei 50 ppm (heute: Japan 20 ppm, BRD 20 ppm), so dass, abgesehen von den Spitzenwerten, in der Regel von einer deutlichen Unterschreitung des Grenzwertes ausgegangen werden konnte. Die exponierten Probanden wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe A mit einer Mandelsäurekonzentration im Urin von <250 mg/l Urin, Gruppe B mit ≥ 250 mg/l Urin (Grenzwert Japan (1993) 1000 mg/l Urin; Deutschland (2004) 600mg/g Kreatinin). In beiden Gruppen, wie auch in der Kontrollgruppe wurden die Probanden hinsichtlich sechs neurologischer Symptome untersucht (1) Zittern der Hände und Finger, 2) Taubheit der Finger und Sohlen, 3) abnorme Körperempfindungen, 4) Schwäche der Hände und Füße, 5) Schwäche der Arme und Beine, 6) unsicherer Gang). Einzig auffällig waren die am N. ulnaris

und N. peroneus verlängerten distalen motorischen Latenzen und die verminderte maximale NLG in Gruppe B im Vergleich zur Gruppe A und zur Kontrollgruppe. Für beide Nerven konnte außerdem eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Mandelsäurespiegels im Urin und der distalen motorischen Latenz hergestellt werden ($p < 0,025$). Sowohl die Styrolbelastung in der Luft als auch die Konzentration des Metaboliten Mandelsäure im Urin lagen unterhalb der geltenden Grenzwerte (s. o.). Die Studie legt nahe, dass eine Beeinträchtigung peripherer Nerven durch Styrol auch schon bei Konzentrationen unter dem damals in Japan gelten Grenzwert möglich war.

c) Vibrationsempfinden

Demers et al. (9) untersuchten 1990 28 Maler und eine Vergleichsgruppe von 20 Kesselmachern auf mögliche Störungen des Vibrationssinnes. Im Vorfeld wurden Personen mit erhöhten Blutzuckerwerten (> 130 mg/dl) oder neurologischen Erkrankungen ausgeschlossen, das Alkoholverhalten wurde mittels eines Fragebogens festgehalten (Personen mit Alkoholanamnese wurden aber eingeschlossen). Es wurde festgestellt, dass mehr als die Hälfte der Maler regelmäßig in geschlossenen Räumen mit Lösungsmittelhaltigen Farben arbeitete. Über 40% der Maler gaben an, selten oder gar nicht von Atemschutz Gebrauch zu machen. An Symptomen wurde hauptsächlich Müdigkeit bei Exposition gegen Lösungsmitteldämpfe (82%) angegeben, 11% berichteten auch über synkopale Zustände während der Arbeit. Bezüglich des Vibrationssinnes fanden sich bei den Malern eine signifikante Anhebung der Schwelle des Vibrationsempfindens an Fingern und Zehen, auch unter Berücksichtigung des möglichen Confounders Alkoholmissbrauch. Einschränkend ist zu bemerken, dass es sich um eine relativ kleine Studiengruppe handelte und zusätzlich ein mögliches Selektionsbias bestand (es handelte sich um freiwillige Teilnehmer, die einem Untersuchungsangebot ihrer Gewerkschaft folgten).

d) neurologische Symptomatik

Harrison und Kollegen berichteten 2001 im Morbidity and Mortality Weekly Report (18) anhand einer Fallstudie über eine n-Hexan-assoziierte periphere

Neuropathie bei einem amerikanischen Automechaniker. Der 24-jährige Mechaniker hatte drei Jahre lang regelmäßig mit einem Bremsenreiniger gearbeitet, der etwa 55% Hexan, 25% Toluol und zu kleineren Anteilen Methyl-Ethyl-Keton, Xylol und andere Lösungsmittel enthielt. Es wurden Latexschutzhandschuhe getragen. Anfangs bemerkte der Patient Taubheit und Kribbeln in Händen und Füßen, die sich auf die Unterarme bzw. auf die gesamten Beine ausbreiteten. Zwei Monate später wurden pathologisch verminderte Bizeps-, Patellar- und Achillessehnenreflexe festgestellt, der Stehversuch nach Romberg war positiv. An Unterarmen und Beinen war die Spitz-Stumpf-Diskrimination gestört. Die Messungen der Nervenleitgeschwindigkeit ergaben eine subakute progressive distale sensomotorische Neuropathie. Die craniale Bildgebung sowie Schilddrüsenfunktion und Schwermetallspiegel – mögliche Confounder – waren unauffällig. Nach Beendigung der Exposition verbesserte sich die Symptomatik, Parästhesien an Händen und Füßen blieben jedoch bis zum Ende des zweijährigen Beobachtungszeitraumes bestehen.

Anhand von 62 japanischen Arbeitern, die Buddhastatuen herstellten (mittlere Expositionszeit: 12 Jahre), untersuchten Iwata et al. (21) die Wirkungen von Lösungsmittelgemischen auf das posturale System (Haltungskontrolle). Hinsichtlich der Exposition zu Lösungsmitteln sind bedeutende Arbeitsschritte bei der Produktion der Statuen das Vergolden, das Zusammenbauen und das Lackieren, wobei in der Studie je nach Fabrik verschiedene Lösungsmittel (Styrol, Xylol, Benzol, n-Hexan, Toluol) zum Einsatz kamen. Die Arbeitsplätze waren teilweise mit Absauganlagen versehen und die Fabriken belüftet, jedoch wurden einige Arbeiten (beispielsweise das Vergolden) in geschlossenen Kabinen durchgeführt, um Zugluft zu vermeiden. Somit ist von einer teilweise erheblichen Belastung gegenüber Lösungsmitteln auszugehen. Die 8-Stunden-Durchschnittswerte, die am Arbeitsplatz ermittelt wurden, blieben aber unter den als Richtlinie herangezogenen amerikanischen Grenzwerten von 2003 (20 ppm für Styrol, 50 ppm für Toluol, 100 ppm für Xylol, 50 ppm für n-Hexan, 05 ppm für Benzol. Als Kontrollgruppe wurden 35 Personen herangezogen, die beruflich keinen Kontakt zu Lösungsmitteln hatten. Gemessen wurden in der Studien- und in der Kontrollgruppe das sagittale und transversale Schwanken

und die Stärke des Tremors der einzelnen Hände bei verschiedenen Frequenzen. Für alle Tests ergaben sich bei den exponierten Arbeiter signifikant schlechtere Werte als in der Kontrollgruppe, besonders auffällig war der Unterschied jedoch bei den Arbeitern, die v. a. gegenüber Toluol exponiert waren. Ein Zusammenhang zwischen Arbeitsdauer und Ausprägung der Symptome konnte nicht gefunden werden. Zusammenfassend ergibt sich, dass Toluol in dieser Studie hauptsächlich für die beobachtete Symptomatik verantwortlich zu sein scheint. Die Messung des posturalen Schwankens und des Handtremors kann ein Hinweis auf eine subklinische Störung des Nervensystems geben. Die Symptomatik tritt allerdings bei Rauchern verstärkt auf, was die quantitative Aussagekraft u. U. einschränkt.

Bei der Untersuchung von sieben ehemals lösungsmittel-exponierten Personen mit TE und Kontrollpersonen stellten Ledin et al. (27) in der dynamischen Posturographie ebenfalls einen signifikant schlechteren Gleichgewichtssinn bei den Fällen fest.

D. Therapie, Prognose

In keiner der Studien zur PNP finden sich Angaben zur Therapie der lösungsmittelbedingten PNP. Unter Wertung der Literatur als Ganzes ist aber davon auszugehen, dass, ähnlich wie bei der TE, nur die Expositions-karenz mögliche bleibende Schäden des peripheren Nervensystems vermeiden kann und gegebenenfalls zu einer Rückbildung bereits bestehender Symptome führen kann (vgl. dazu die Fallstudien (21, 23) und den tierexperimentellen Teil von (45)). Eine vollständige Rückläufigkeit, aber auch ein Progress der Symptomatik scheinen eher die Ausnahme zu sein (Orbaek et al. (in (3))).

6.3. Diskussion der Literaturrecherche

6.3.1 Diskussion der toxischen Enzephalopathie

Bei einer Person, die regelmäßig und langjährig Umgang mit Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen in hohen Konzentrationen hat, kann sich eine toxisch-bedingte neurologische Erkrankung (Enzephalopathie oder Polyneuropathie) entwickeln. Gleichzeitige personenbezogene Luftmessungen und Biomonitoring-Untersuchungen scheinen nötig um die Expositionen und

den Zusammenhang zwischen äußerer und innerer Belastung zu beschreiben, wurden aber in den wenigsten der vorliegenden Studien eingesetzt. Generell existieren bestimmte Berufsgruppen, bei denen von einer hohen Belastung mit Lösungsmittel(-gemischen) ausgegangen werden kann. Dazu zählen z. B. Spritzlackierer Schiffslackierer und Maler. Oft ist die Berufsbezeichnung jedoch nicht aussagekräftig, da sich die tatsächlich durchgeführten Tätigkeiten und stattgehabten Expositionen stark unterscheiden. Die Kenntnis des Zeitpunktes und der Dauer der Exposition ist von Bedeutung, da heute, im Vergleich zu früher, zum einen eher auf die Einhaltung von Schutzmaßnahmen geachtet wird, zum anderen nach Möglichkeit Arbeitsstoffe auf Wasserbasis organische Lösungsmittel ersetzen. Unsere Erkenntnis aus der Patientenuntersuchung, dass die alleinige Betrachtung von Berufsbezeichnungen selten zielführend ist, sehen wir auch in der internationalen Literatur bestätigt. Es sollte darauf hingewiesen werden, dass damit die Nennung besonderer Risikoberufe im Merkblatt zur BK Nr. 1317 nur als Hinweis bei der Begutachtung zu werten sein kann und nicht auf die genaue Berufsanamnese oder im besten Fall auf Expositionsmessungen verzichtet werden kann.

Hinsichtlich der Pathogenese der neurologischen Erkrankungen werden verschiedene Mechanismen diskutiert. Sie reichen von Störungen der Blut-Liquorschranke über Differenzierungsstörungen von Gliazellen bis zu einer direkten Schädigung von Neuronen. Es fanden sich sowohl Hinweise auf reversible Störungen (Blut-Liquorschranke) als auch auf nicht reversible Störungen (Demyelinisierung, Verlust von Neuronen). Letztendlich scheinen aber die Pathomechanismen in den meisten Fällen nicht vollständig geklärt zu sein.

Mehrere Studien beschäftigten sich mit Enzym polymorphismen, die Unterschiede in der Metabolisation toxischer Substanzen erklären könnten. Es stellte sich heraus, dass GSTM1*0-Träger (Gluthathion-S-Transferase) und Schnell-Acetylierer (hohe Aktivität der N-Acyl-Transferase) wahrscheinlich ein höheres Risiko der Entstehung einer toxischen Enzephalopathie haben als GSTM1*1-Träger und Langsam-Acetylierer. Allerdings werden Enzym-Polymorphismen wahrscheinlich erst bei sehr hohen Lösungsmittelkonzentrationen für die individuelle Risikoerhöhung relevant. In

der vorliegenden Literatur wurde jedoch immer nur ein Polymorphismus untersucht. Inwieweit Kombinationen von Polymorphismen verschiedener Enzyme interagieren und das individuelle Risiko beeinflussen, wurde in diesen Studien nicht gezeigt.

Die TE ist nur schwer von anderen zentralnervösen Störungen, bspw. dementiellen Syndromen, zu unterscheiden. Trotz bekannter relevanter Exposition müssen daher auch immer andere organische und psychiatrische Erkrankungen berücksichtigt bzw. ausgeschlossen werden. Obwohl es keine international gültigen Richtlinien für das Vorgehen bei Verdacht auf eine toxisch-neurologische Erkrankung gibt, steht in Europa die Erhebung des körperlichen Befundes und die ausführlichen (Arbeits-)Anamnese im Zentrum der Diagnostik. Darüber hinaus können neuropsychologische Testverfahren und apparative Untersuchungen zum Einsatz kommen. Da jedoch nicht nur in verschiedenen Ländern sondern auch in verschiedenen Zentren eines Landes unterschiedliche Untersuchungsmethoden und Klassifikationssysteme verwendet werden, ist eine europaweite Vergleichbarkeit der Testergebnisse derzeit eher nicht möglich. Auch die Ermittlung der Expositionsumstände erfolgt sehr unterschiedlich, teils lediglich über auf der Anamnese beruhenden Schätzungen, teils auf direkte Messungen am Arbeitsplatz, fast nie über Biomonitoring-Untersuchungen. Aus der Zusammenschau der Literaturergebniss wird daher klar, dass ein durchdachtes Biomonitoring-Regime für Exponierte am Arbeitsplatz für die Klärung der kausalen Verursachung einer TE dringend erforderlich wäre. Außerdem wäre eine einheitliche Beurteilung aller Parameter, z. B. in Form eines verbindlichen Expositionsindex, zu fordern, die regelmäßige Arbeitsplatzmessungen und Biomonitoring-Untersuchungen der Beschäftigten, zumindest bis zum wahrscheinlichen Ausschluss einer hochgradigen Exposition nötig machen würde.

Für die Klassifikation der TE sind etwa gleichzeitig zwei Systeme entwickelt worden, die derzeit beide Verwendung finden und gebräuchlich sind. Die WHO-Klassifikation mit drei Schweregraden (Grad I-III) und die Raleigh-Klassifikation mit vier Schweregraden (Typ 1, 2A, 2B, 3). Beide umfassen ähnliche Aussagen

zur Symptomatik und zum Verlauf einer TE, wobei sich das Merkblatt zur BK Nr. 1317 an der Klassifikation nach Raleigh orientiert.

Bei Patienten, die nach Lösungsmittel-Exposition in neuropsychologischen Tests Auffälligkeiten zeigten, wurden reversible und gleichbleibende Verläufe beschreiben. Allerdings zeigte sich, dass eine Reversibilität erwartungsgemäß eher bei leichtgradigen Enzephalopathien auftrat, während die testpsychologischen Auffälligkeiten bei mittleren Schweregraden der TE gleichbleibend zu sein schienen. Progrediente Verläufe wurden von einzelnen Autoren für schwere toxische Enzephalopathien auch nach Expositionsende beschrieben.

Ob eine Exposition zu neurotoxischen Substanzen andere neurologische Erkrankungen (z. B. Multiple Sklerose, präsenile Demenz) triggern kann, ist diskutiert worden. Hierfür ergaben sich allerdings aus der Literatur keine eindeutigen Hinweise. Insbesondere bei der MS als eigene Krankheits-Entität mit spezifischer Pathogenese, besteht wahrscheinlich kein Zusammenhang mit einer Lösungsmittlexposition.

Auffällige Gedächtniseinschränkungen, insbesondere des Kurzzeitgedächtnisses, wurden im Rahmen entsprechender Tests bei den meisten Patienten festgestellt. Die Abgrenzung zu dementiellen Erkrankungen ist schwierig und muss unter Berücksichtigung der Tatsache, dass ein Verlust des Kurzzeitgedächtnisses auch in der Frühphase dementieller Erkrankungen auffällig sein kann, sorgfältig interpretiert werden. Zwei der vorliegenden Untersuchungen weisen darauf hin, dass Symptome der TE möglicherweise den physiologischen Abbau kognitiver Funktionen vorverlegen. Es handelt sich dann nicht um präsenile Demenz im eigentlichen Sinne, sondern um eine senile Demenz in jüngerem Alter.

Die Untersuchungsmöglichkeiten mit bildgebenden Großgeräten (MRT, CT) sind ausführlich in einigen Studien beschrieben worden. Es stellte sich dabei heraus, dass das MRT dem CT hinsichtlich Sensitivität bei Auffinden hirnormischer Veränderungen überlegen ist. Jedoch lässt sich aus der Bildgebung derzeit kein Rückschlüsse auf die Erkrankungsursache ziehen. Bei

nachgewiesener relevanter Exposition lässt sich damit lediglich nicht spezifische organische Veränderungen am ZNS feststellen.

Psychiatrische Erkrankungen, v. a. Angststörungen und Depression traten bei Lösungsmittlexponierten signifikant häufiger auf als bei Nichtexponierten, wobei die Ursachen dafür nicht klar sind. Bei entsprechend disponierten Personen ist, gerade bei der Ausprägung der Beschwerden, u. U. auch eine psychosomatische Komponente zu berücksichtigen.

Biomonitoring im Rahmen toxisch-neurologischer Erkrankungen hat zwar einen festen Platz bei der Beurteilung der tatsächlichen inneren Belastung von Exponierten, tatsächlich liegen aber nur in den wenigsten Fällen Biomonitoring-Messwerte Exponierter vor. Wünschenswert wären häufigere Untersuchungen von beruflich Exponierten, so dass im Falle einer Erkrankung der kausale Zusammenhang leichter objektiviert werden kann.

6.3.2. Diskussion der Literatur zur toxischen Polyneuropathie

Zur toxischen Polyneuropathie fand sich im Vergleich zur TE weniger Literatur. Für die Identifikation von Risikopersonen gelten prinzipiell die gleichen Aussagen wie für die TE. Auch hier müssen individuelle Expositionsumstände (genaue Berufsbeschreibung, Schutzmassnahmen etc.) berücksichtigt werden. Individuelle genetische Risikofaktoren für die toxische periphere Polyneuropathie im Speziellen konnten wir in unserer Literaturrecherche nicht finden.

Die Pathologie der PNP beruht nach Aussage mehrerer Studien im Wesentlichen auf zwei verschiedenen Mechanismen: zum einen kommt es durch Einlagerung der lipophilen Lösungsmittel in die Myelinscheiden der Nerven zu akuten Beeinträchtigungen mit verminderter NLG. Zum anderen findet sich, vermutlich durch eine Konformationsänderung von Proteinen, eine Ansammlung von Neurofilamenten mit resultierender Schädigung der Axone. Der Beginn der Schädigung liegt meist distal und schreitet nach proximal fort, was einer distalen, symmetrischen sensiblen (später sensomotorischen) PNP entspricht.

Periphere Nervenschäden lassen sich v. a. mit der Elektroneurographie gut objektivieren. Von Vorteil ist dabei die Möglichkeit der objektiven Verlaufskontrolle und die Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Individuen bzw. mit bekannten Normwerten.

Klinisch fallen v. a. Parästhesien und Schwäche der distalen Extremitäten auf sowie Reflexabschwächungen oder -verluste und Störungen des Vibrationsempfindens auf. Elektroneurographisch kommt es zu einer Verminderung der NLG als Zeichen der Schädigung der Myelinisierung und zu einer Abnahme der Potentialamplitude als Zeichen der axonalen Schädigung. Es zeigte sich, dass die NLG schon in frühen Stadien der Erkrankung pathologische Befunde zeigt. Die Verlaufskontrolle mittels NLG konnte auch belegen, dass kurzfristige Expositionsfolgen reversibel sind, bei einer langjährigen Exposition, insbesondere wenn diese über 30 Jahre dauerte, jedoch mit einem Fortbestehen der Symptomatik zu rechnen ist, nicht aber mit einer Progredienz.

Als weiteres diagnostisches Mittel auch zur frühen Erkennung peripherer (evtl. subklinischer) Nervenschäden erwies sich in zwei Studien die Posturographie, also eine Messung des Gleichgewichtssinnes, als geeignet. Die Untersuchungsergebnisse lassen jedoch im Wesentlichen nur einen qualitativen, keinen quantitativen Befund zu.

Für das Biomonitoring gelten die gleichen Feststellungen, die bereits bei der TE getroffen wurden. Bemerkenswert ist der Hinweis zweier Autoren, dass auch bei Einhaltung der zum Studienzeitpunkt gültigen Grenzwerte (hier für Toluol, Xylol, n-Hexan) schon mit elektrophysiologisch nachweisbaren Veränderungen der Nerven gerechnet werden musste.

Therapeutische Möglichkeiten beschränken sich – wie bei der TE – im Wesentlichen auf die Expositionsbeendigung und evtl. auf symptomatische Maßnahmen. Der Verlauf hängt auch hier von der Expositionsdauer und dem vorbestehenden Schweregrad der Erkrankung ab. Es sind somit reversible Verläufe, vornehmlich bei kurzer Exposition/leichtgradiger Erkrankung, und gleichbleibende Verläufe zu erwarten, diese besonders bei langer Exposition/schwerer Erkrankung. Eine Progression ist i. d. R. dann zu erwarten, wenn die Exposition weiterhin besteht.

7. Literaturverzeichnis

- (1) Aitio A, Ruhimaki V, Leisivuori J, Jarvisalo J, Hernberg S. Biological Monitoring. In: Zenz C, Dickerson OB, Horvath EP, editors. Occupational Medicine. 3rd. ed. St Louis: Mosby Year-Book 1994;132-58
- (2) Alberts JW, MD, PhD, Wald JJ, MD, Werner RA, MD, Franzblau, MD, Berent S, PhD. Absence of Polyneuropathy Among Workers Precisely Diagnosed with Solvent-Induced Toxic Encephalopathy. J Occup Environ Med, 1999;41(6):500-9
- (3) Baker EL, MD, MPH. A Review of Recent Research on Health Effects of Human Occupational Exposure to Organic Solvents – A Critical Review. J Occup Med 1994;36(10):1079-92
- (4) Barregård L, Wikkelsö, Rosengren LE, Aurell A, Thiringer G, Nilson L, Sällsten G, Haglid KG, Blomstrand C. Cerebrospinal fluid proteins in men with chronic encephalopathy after exposure to organic solvents. Scand J Work Environ health 1990;16:423-7
- (5) Blair A, Hartge P, Stewart PA, McAdams M, Lubin J. Mortality and cancer of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. Occup Environ Med 1998;55(3) :161-71
- (6) Callender TJ, Morrow L, Subramanian K, Duhon D, Ristov M. Three-Dimensional Brain Metabolic Imaging in Patients with Toxic Encephalopathy. Environmental Research 1993;60:295-319
- (7) Cardona A, Marhuenda D, Martí J, Brugnone F, Roel J, Perbellini L. Biological monitoring of occupational exposure to n-hexane by measurement of urinary 2,5-hexanedione. Int Arch Occup Environ Health 1993;65:71-4
- (8) Daniell WE, Claypoole KH, Checkoway H, Smith-Weller T, Dager SR, Townes BD, Rosenstock L. Neuropsychological function in retired workers with previous long-term occupational exposure to solvents. Occup Environ Med 1999;56:93-105
- (9) Demers RY, MD, MPH, Markell BL, BA, Wabeke R, MS. Peripheral Vibratory Sense Deficits in Solvent-Exposed Painters. Journal of Occupational Medicine 1991;33(10):1051-4
- (10) Dick F, Semple S, Osborne A, Soutar A, Seaton A, Cherrie JW, Walker LG, Haites N. Organic solvent exposure, genes, and risk of neuropsychological impairment. Q J Med 2002;95:379-87
- (11) Edling C, Ekberg K, Ahlborg G Jr, Alexandersson R, Barregård L, Ekenvall L, Nilsson L, Svensson BG. Long-term follow up of workers exposed to solvents. Br J Ind Med 1990;47(2):75-82
- (12) Ellingsen DG, MD, Bekken M, MD, Kolsaker L, MD, Langård S, MD, MSC. Patients with Suspected Solvent-Induced Encephalopathy examined with Cerebral Computed Tomography. J Occup Med 1993;35(2):155-60

- (13) Feldman RG, Ratner MH, Ptak T. Chronic Toxic Encephalopathy in a Painter Exposed to Mixed Solvents. *Environ Health Perspect* 1999;107(5):417-22
- (14) Filley CM, MD, Halliday W, MD, Kleinschmidt-DeMasters BK, MD. The Effects of Toluene on the Central Nervous System. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;62(1):1-12
- (15) Flodin U, Soderfeldt B, Norrlind-Brage H, Fredriksson M, Axelson O. Multiple sclerosis, solvents and pets. A case-referent study. *Arch Neurol* 1988;45:620-3
- (16) Gobba F, MD, Cavalleri F, MD, Bontadi D, MD, Torri P, MD, Dainese R, MD. Peripheral neuropathy in styrene-exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 1995;21:517-20
- (17) Gregersen P. Neurotoxic effects of organic solvents in exposed workers: two controlled follow-up studies after 5.5 and 10.6 years. *Am J Ind Med* 1988;14:681-701
- (18) Harrison R, Israel L, Larabee P, Cone J, Baker C, Brewer M, Das R, Brumis S, Bowler R, Wilson MP, Hammond SK. N-Hexane-Related Peripheral Neuropathy Among Automotive Technicians – California, 1999-2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2001;50(45):1011-3
- (19) Hildebrandt H. *Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch*, 258. Auflage. de Gruyter, ISBN 3-11-014824-2
- (20) Ihrig A, Dietz MC, Enders S, Bader M, Triebig G. Zur arbeitsmedizinischen Bedeutung von Befindlichkeitsangaben am Beispiel des Trunkenheitssymptoms bei Lösungsmittel-exponierten Beschäftigten. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 1998;33(1):9-13
- (21) Iwata T, Mori H, Dakeishi M, Onazaki I, Murata K. Effects of Mixed Organic Solvents on Neuromotor Functions among Workers in Buddhist Altar Manufacturing Factories. *J Occup Health* 2005;47:143-8
- (22) Jortner BS. Mechanisms of Toxic Injury in the Peripheral Nervous System: Neuropathological Considerations. *Toxicologic Pathology* 2000;28(1):54-69
- (23) Jovanović JM, Jovanović MM, Spasić MJ, Lukić SR. Peripheral Nerve Conduction Study in Workers Exposed to a Mixture of Organic Solvents in Paint and Lacquer Industry. *Croat Med J* 2004;45(6):769-74
- (24) Köhler T, Münch K. Erste Erfahrungen mit der Berufskrankheit „Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische“ (BK 1317). *Arbeitsmed.Sozialmed.Umweltmed* 2000;35:248-52
- (25) Kukull WA, Larson EB, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Pfanschmidt ML, Thompson JD, O'Meara ES, Brenner DE, van Belle G. Solvent

Exposure as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. *Am J Epidemiol* 1995;141(11):1059-71

- (26) Landtblom AM, Wastenson M, Ahmadi A, Söderkvist P. Multiple sclerosis and exposure to organic solvents, investigated by genetic polymorphisms of the GSTM1 and CYP2D6 enzyme systems. *Neurol Sci* 2003;24:248-51
- (27) Ledin T, Jansson E, Moller C, Odkvist LM. Chronic toxic encephalopathy investigated using dynamic posturography. *Am J Otolaryngol* 1991;12(2):96-100
- (28) Lee YL, Pai MC, Chen JH, Guo YL. Central neurological abnormalities and multiple chemical sensitivity caused by chronic toluene exposure. *Occup Med (Lond)* 2003;53:479-482
- (29) Leira HL, MD, Myhr G, MD, Nilsen G, MD, Dale LG, MD. Cerebral magnetic resonance imaging for patients with solvent-induced encephalopathy. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:68-70
- (30) Littorin ME, Fehling C, Attewell RG, Skerfving S. Focal epilepsy and exposure to organic solvents: a case-referent study; *J Occup Med* 1988;30:805-8
- (31) Merkblatt für die ärztliche Untersuchung. Zu Nr. 1317 der Anlage zur BKV. *BArbBl* 1997;12:31
- (32) Merkblatt für die ärztliche Untersuchung. Zu Nr. 1317 der Anlage zur BKV. *BArbBl* 2005;3:49
- (33) Mikkelsen S, Jorgensen M, Browne E, Gyldensted C. Mixed solvent exposure and organic brain damage. A study of painters. *Acta Neurol Scand Suppl* 1988; 118:1-143
- (34) Moen BE, Kyvik KR, Engelsen BA, Riise T. Cerebrospinal fluid proteins and free amino acids in patients with solvent induced chronic toxic encephalopathy and healthy controls. *British Journal of Industrial Medicine* 1990;47:277-80
- (35) Morrow LA, PHD, Gibson C, PHD, Bagovich GR, BA, Stein L, PHD, Condray R, PHD, Scott A, MD. Increased Incidence of Anxiety and Depressive Disorder in Persons With Organic Solvent Exposure. *Psychosom Med* 2000;62:746-50
- (36) Morton WE, MD, DrPH. Occupational Phenoxyethanol Neurotoxicity: A Report of Three Cases. *J Occup Med* 1990;32(1):42-5
- (37) Nilson LN, Sällsten G, Hagberg S, Bäckman L, Barregård. Influence of solvent exposure and aging on cognitive functioning: an 18 year follow up of formerly exposed floor layers and their controls. *Occup Environ Med* 2002;59 :49-57
- (38) 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;44:175-9
- (39) Page EH, MD, MPH, Pajeau AK, MD, MPH, Arnold TC, MD, Fincher AR, Goddard MJ, MD. Peripheral Neuropathy in Workers Exposed to Nitromethane. *Am J Ind Med* 2001;40:107-13
- (40) Palmer K, Inskip H, Martyn C, Coggon D. Dementia and occupational exposure to organic solvents. *Occup Environ Med* 1998;55:712-5
- (41) Pethran A. Erkrankungen durch Styrol – eine neue Berufskrankheit. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 1993;28:534-40
- (42) Rüdiger HW. Konstitutionelle Unterschiede der Biotransformation organischer Lösungsmittel – Bedeutung für die Arbeitsmedizin. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2000;35(5):205-9
- (43) Semple S, Dick F, Osborne A, Cherrie JW, Soutar A, Seaton A, Haites N. Impairment of colour vision in workers exposed to organic solvents. *Occup Environ Med* 2000;57 :582-7
- (44) Söderkvist P, PHD, Ahmadi A, BSC, Åkerbäck A, BSC, Axelson O, MD, Flodin U, MD. Glutathione S-Transferase M1 null genotype as a risk modifier for solvent-induced chronic toxic encephalopathy. *Scand J Work Environ Health* 1996;22:360-3
- (45) Spurgeon A, Gray CN, Sims J, Calvert I, Levy LS, Harvey PG, Harrington JM. Neurobehavioral effects of long-term occupational exposure to organic solvents – two comparable studies. *Am J Ind Med* 1992, in den Medien
- (46) Thuomas KA, Moller C, Odkvist LM, Flodin U, Dige N. MR imaging in solvent-induced chronic toxic encephalopathy. *Acta Radiol* 1996;37(2):177-9
- (47) Triebig G, Hallermann J. Survey of solvent related chronic encephalopathy as an occupational disease in European countries. *Occup Environ Med* 2001;58:575-81
- (48) Triebig G, Lang C. Brain Imaging Techniques Applied to Chronically Solvent-Exposed Workers: Current Results and Clinical Evaluation. *Environmental Research* 1993;61:239-50
- (49) Triebig G, Lehnert G. Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Gentner Verlag Stuttgart, ISBN 3-87247-528-2
- (50) Van der Hoek JAF, Verberk MM, Hagemann G. Criteria for solvent-induced chronic toxic encephalopathy: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:362-8
- (51) Van der Hoek JAF, Verberk MM, van der Laan G, Hagemann G. Routine diagnostic procedures for chronic encephalopathy induced by solvents: survey of experts. *Occup Environ Med* 2001;58 :382-5

- (52) Van Hout MSE, Schmand B, Wekking EM, Deelman BG. Cognitive functioning in patients with suspected chronic toxic encephalopathy: evidence for neuropsychological disturbances after controlling for insufficient effort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:296-303
- (53) Wagner A, Müller C. Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Perchlorethylen auf die peripheren Nerven. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 1994;29:17-22
- (54) Wang S, Karlsson JE, Kyrklund T, Haglid K. Perchloroethylene-induced reduction in glial and neuronal cell marker proteins in rat brain. *Pharmacol Toxicol* 1993;72(4-5):273-8
- (55) Wissenschaftliche Begründung zur BK Nr 1317. *BArBI* 1996;9:44ff
- (56) Yuasa J, MD, Kishi R, MD, PHD, MPH, Eguchi T, MD, Harabuchi I, MD, PHD, Arata Y, MD, Katakura Y, MS, Imai T, MD, PHD, Matsumoto H, MD, PHD, Yokohama H, MD, PHD, Miyake H, MD, PHD. Study of Urinary Mandelic Acid Concentration and Peripheral Nerve Conduction Among Styrene Workers. *Am J Ind Med* 1996;30:41-7

8. Anhang

Anhang 1: Fragebogen zur Erfassung der Daten aus den Akten des IPASUM

	0	1	2	3	99/999/9999
Geschlecht	♂	♀			-
Alter	als numerischer Wert				-
Vorstellungsgrund	siehe 1)				
Expositionssubstanz	siehe 2)				
Arbeitsanamnese	siehe 3)				
Diagnose	siehe 4)				
Diagnose als BK-Nr.	BK-Nummer gemäß BK-Liste				keine BK
Grenzwert eingehalten	nein	ja			unbekannt
Expositionszeit in Jahren	als numerischer Wert				unbekannt
MAK eingehalten	nein	ja			unbekannt
Verlauf		reversibel	konstant	progredient	unbekannt
Besserung bei Karenz	nein	ja			unbekannt
Anzeige durch	siehe 5)				unbekannt
Anerkennung d. BG	nein	ja			unbekannt
MdE initial	numerisch in Prozent				unbekannt
MdE im Verlauf	numerisch in Prozent				unbekannt
Enzephalopathie laut Neurologe	nein	ja			unbekannt
Benommenheit	nein	ja			unbekannt
Spastik	nein	ja			unbekannt
OPS	nein	ja			unbekannt
depressiv	nein	ja			unbekannt
manisch	nein	ja			unbekannt
aggressiv	nein	ja			unbekannt
labil	nein	ja			unbekannt
ängstlich	nein	ja			unbekannt
SAF	nein	ja			unbekannt
Somatisierungsstörung	nein	ja			unbekannt
Orientierungsstörung	nein	ja			unbekannt
Gedächtnisstörung	nein	ja			unbekannt
Ermüdbarkeit ↑	nein	ja			unbekannt
Konzentration ↓	nein	ja			unbekannt
Kopfschmerz gehäuft	nein	ja			unbekannt
Epilepsie	nein	ja			unbekannt
hirnorganische Veränderungen	nein	ja			unbekannt
Bildgebung auffällig	nein	ja			unbekannt
EEG auffällig	nein	ja			unbekannt
AEP auffällig	nein	ja			unbekannt
Tremor	nein	ja			unbekannt
Ataxie	nein	ja			unbekannt
Sprachstörung	nein	ja			unbekannt
Schwindel	nein	ja			unbekannt
PNP laut Neurologe	nein	ja			unbekannt
sensibler größer motorischer Ausfall	nein	ja			unbekannt
frühe motorische Ausfälle	nein	ja			unbekannt

sensible NLG ↓	nein	ja			unbekannt
motorische NLG ↓	nein	ja			unbekannt
Vibrationsempfind. ↓	nein	ja			unbekannt
Temperaturempf. ↓	nein	ja			unbekannt
Propriozeption ↓	nein	ja			unbekannt
Parästhesien	nein	ja			unbekannt
SEP ↓	nein	ja			unbekannt
Sensibilität ↓	nein	ja			unbekannt
Einschlafen von Extremitäten	nein	ja			unbekannt
Schmerzempfinden ↓	nein	ja			unbekannt
Symmetrie der PNP	nein	ja			unbekannt
andere Organe betroffen	nein	ja			unbekannt
ASR vermindert	nein	ja			unbekannt
schlaffe Lähmung/Atrophie	nein	ja			unbekannt
GI-Störungen	nein	ja			unbekannt
Herzratenvariabilität ↓	nein	ja			unbekannt
Nachtschweiß	nein	ja			unbekannt
kalte Haut	nein	ja			unbekannt
Erektile Dysfunktion	nein	ja			unbekannt
Blasenfunktion	nein	ja			unbekannt
vermehrtes Schwitzen	nein	ja			unbekannt
Schmerz in den Extremitäten	nein	ja			unbekannt
Krämpfe	nein	ja			unbekannt
Alkoholmissbrauch	nein	ja			unbekannt
Diabetes	nein	ja			unbekannt
andere neurologische Erkrankung	nein	ja			unbekannt

1) Vorstellungsgründe

1	z. A. toxische PNP
2	z. A. Enzephalopathie
3	akute Vergiftung/Arbeitsunfall
4	Exposition über längeren Zeitraum
5	andere neurologische Erkrankung
6	internistische Erkrankung
7	anderes Fachgebiet

2) Expositionssubstanz und 3) Arbeitsanamnese

Es wurden insgesamt 50 verschiedene Substanzen/Substanzklassen identifiziert und 27 Berufe/Berufsgruppen. Die für die 19 Fälle mit PNP und/oder TE relevanten Substanzen und Berufe sind im Abschnitt „Auswertung“ des ersten Teils der Arbeit im einzelnen ersichtlich.

4) Diagnose

1	toxische PNP
2	Enzephalopathie
3	akute Vergiftung/Arbeitsunfall
4	Exposition über längeren Zeitraum
5	andere neurologische Erkrankung
6	internistische Erkrankung
7	anderes Fachgebiet

5) Verdacht auf BK geäußert durch

1	Arbeitsmedizin
2	Hausarzt
3	Betriebsarzt
4	Neurologe
5	periphere Klinik
6	Gesundheitsamt/Amtsarzt
7	anderer Facharzt
8	Sozialverband
9	Krankenkasse
10	Patient
11	Arbeitgeber
99	unbekannt

9. Lebenslauf

Hannes Lücking
Hindenburgstraße 28
91054 Erlangen

Ausbildung

- 03/2008 – heute** **Assistenzarzt in der Abteilung für Neuroradiologie, FAU Erlangen Nürnberg (Prof. A. Dörfler)**
- 10/2001 – 10/2007** **Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg**
- Staatsexamen im Herbst 2007, Note 1 (1,5). Schriftlicher Teil der Prüfung bestanden mit der Note 2, mündlicher Teil der Prüfung unter Vorsitz von Prof. W. Bautz, Direktor des Radiologischen Institutes der FAU, bestanden mit der Note 1
 - Praktisches Jahr (08/2006 – 07/2007)
 - Radiologisches Institut der FAU (Nichtoperatives Zentrum, Chirurgie, Neuroradiologie)
 - Medizinische Klinik II der FAU (Normalstation, Herzkatheterlabor, Ambulanz)
 - Unfallchirurgie, Endoskopie, Allgemeinchirurgie (FAU); Urologie (Waldkrankenhaus Erlangen)
 - Famulaturen
 - Radiologisches Institut der FAU (Nichtoperatives Zentrum, Chirurgie)
 - Medizinische Klinik I der FAU (Poliklinik, Sonographie-Abteilung; Praxisfamulatur)
 - Plastisch- und Handchirurgische Abteilung der FAU (Station und Ambulanz)
 - Unfallchirurgie am Klinikum Forchheim (Station und Ambulanz)
 - Neurologische Klinik der FAU (Station N42)
 - Ärztliche Vorprüfung im Herbst 2003, Note 2 (2,33)
- 09/2000 – 07/2001** **Zivildienst**
- 09/1991 – 06/2000** **Gymnasium Fridericianum Erlangen**
- Allgemeine Hochschulreife mit der Note 1,5
 - Mitarbeit in der Redaktion der Schülerzeitung
 - Erwerb des Großen Latinums und Graecums
- 09/1987 – 07/1991** **Friedrich-Rückert-Grund- und Teilhauptschule, Erlangen**

Persönliches

Hannes Martin Lücking
Geburtsdatum: 27.11.1980
Geburtsort: Erlangen
Familienstand: ledig

Hiermit versichere ich, die vorliegende Dissertation selbstständig und nur unter Zuhilfenahme der angegebenen Mittel verfasst zu haben.

Nach meiner Kenntnis ist bisher keine Dissertation mit diesem oder einem vergleichbaren Thema an der FAU oder einer anderen Universität eingereicht worden.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.