

Umweltbedingte Schäden an postsynaptischen Membranen von Dopamin-D2-Rezeptoren

Kurt E. Müller und Stefan Labouvie

Von 213 chronisch belasteten Patienten, die nach langjähriger Exposition gegenüber Quecksilber, Formaldehyd, Lösemittel, Pentachlorphenol (PCP) oder Pestiziden neurologische Beschwerden entwickelt hatten, wurde die Dichte der dopaminergen D2-Rezeptoren der Basalganglien durch Single-Photon-Emission-Computed-Tomographie (SPECT) mit 185 MBq ^{123}I -Iodobenzamid (IBZM) bestimmt. Zur Charakterisierung der Dichte der postsynaptischen Membranen der Dopamin-D2-Rezeptoren (D2R) wurde der Quotient zwischen ihrer Dichte in den Basalganglien (BG) und im frontalen Cortex als Referenzregion für linke und rechte Hemisphären gebildet (BG-Cortex Quotient). Der SPECT-Datensatz wurde mit Hilfe eines in die Doppelkopfkamera integrierten ADAC-System ausgewertet. Die chronisch belasteten Patienten hatten im Vergleich zu einem nicht exponierten Kontrollkollektiv signifikant geringere BG/Cortex Quotienten ($p < 0.001$). Sowohl in der Patienten-, als auch in der Kontrollgruppe konnte kein Unterschied zwischen den beiden Hirnhemisphären festgestellt werden (Patientenkollektiv: $p = 0.729$, Kontrolle: $p = 0.575$). Die SPECT-Ergebnisse zeigen, dass bei Patienten mit mehrjähriger Exposition gegenüber den untersuchten Xenobiotika Beeinträchtigungen des dopaminergen Systems auftreten, die klinisch einem toxischen Parkinson-Syndrom entsprechen und durch die Schädigung der postsynaptischen Membran der Dopamin-D2-Rezeptoren geprägt sind. Die Übereinstimmung von klinischer Einschätzung und nuklearmedizinischem Untersuchungsergebnis lag bei allen in der Studie untersuchten Patienten bei 80 %.

Schlüsselwörter: Dopamin-D2-Rezeptoren, SPECT, ^{123}I -Iodobenzamid, IBZM, Parkinson-Syndrom, toxische Genese.

Kontakt:

Dr. med. Stefan Labouvie
Praxis für Radiologie, Nuklearmedizin
Untere Grabenstraße 10
88299 Leutkirch

Korrespondenzanschrift:

Dr. med. Kurt E. Müller
Praxis für Dermatologie
Berufsdermatologie, Venerologie, Umweltmedizin
Scherrwiesenweg 16
88316 Isny
Tel.: 07562/ 55051
Fax: 07562/ 55052

Einleitung

Die Basalganglien sind subkortikale Kerngebiete. Anatomisch gehören Striatum (Nucleus caudatus, Putamen), Globus pallidus, Substantia nigra und Nucleus subthalamicus zu diesen Kernen. Funktionell werden sie dem Extrapyramidalen Motorischen System (EPMS) zugeordnet. Klinisch treten bei Erkrankungen der Basalganglien Störungen der motorischen, kognitiven und emotionalen Funktionen auf. Beim Morbus Parkinson liegt wegen des Untergangs von Neuronen der Substantia nigra eine verringerte Produktion von Dopamin vor. Die klinische Diagnose eines Morbus Parkinson wird postmortal nur in 80 % der Fälle bestätigt (HUGHES et al. 1992). Abzugrenzen sind sekundäre

Abstract**Environmental damage of postsynaptic membranes of dopamin D2 receptors**

In 213 persons who developed neurological symptoms as memory dysfunction, lack of concentration and coordination, pain of muscles and joints and depression after chronic exposure to inorganic mercury from amalgam, formaldehyde, solvents pentachlorophenol (PCP) and pesticides and in 10 healthy volunteers the density of postsynaptic membranes of dopamin D2 receptors (D2R) had been studied by single photon emission computed tomography (SPECT) using 185 MBq ¹²³I-Iodobenzamid (IBZM) as receptor ligand. SPECT data were documented by an ADAC dual head camera. The density of the D2R had been determined by the semiquantitative quotient of left and right corpus striatum of basal ganglia and left and right frontal cortex region (BG/cortex). Exposed persons significantly had lower BG/cortex quotient than not exposed ($p < 0,001$). There was no difference between both hemispheres in both groups ($p = 0,792$, $p = 0,575$). Pathologic BG/cortex quotients in patients exposed to solvents were lower compared to those in patients exposed to mercury, formaldehyde, PCP and pesticides. In contrast to SPECT perfusion studies the results of binding ligands to membranes of D2R do not underlie changes depending from actual basal ganglia function but allow to demonstrate the normal or pathological density of this receptor type. The incidence of parkinsonian syndrome was highly elevated in all exposed groups but showed differences between them.

Keywords: Dopamin D2 receptor (D2R), SPECT, ¹²³I-Iodobenzamid, IBZM, parkinsonian syndrome, toxic origin.

Während die D1-Rezeptoren bei der Schizophrenie reduziert sind (YOSHIRO et al. 1997), findet man bei einem Teil der Parkinson-Syndrome eine verringerte Dichte der postsynaptischen Membran der D2-Rezeptoren (TATSCH 1997). Die Induktion eines Parkinson-Syndrom durch exogene Noxen und Medikamente ist bekannt. Neuroleptika vom Typ der Phenothiazine und Butyrophenone können die postsynaptische Membran blockieren, während Reserpin die präsynaptische Dopaminfreisetzung hemmt. Die bei der Herstellung eines synthetischen Morphinderivats als Verunreinigung aufgetretene Verbindung 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) wirkt selektiv neurotoxisch auf dopaminerge Zellen und hat sowohl durch Arzneigabe als auch bei beruflich exponierten Personen ein Parkinson-Syndrom ausgelöst (KLAWANS et al. 1992, PEARCE 1978). Beruflich bedingte Erkrankungen wurden auch in einigen wenigen Fällen nach Umgang mit Mangan, Kohlenmonoxid, Vinylchlorid und Trichlorethylen anerkannt (DAMAROWSKI 1999). Die Häufung von Morbus Parkinson nach Pestizidexposition wurde ebenso beschrieben (MENEGON 1998), wie die von Parkinson-Syndromen nach Pestizid- und Lösemittelexpositionen (LABOUVIE & MÜLLER 1990, MÜLLER et al. 1997).

Methoden

Die Untersuchungen wurden an 213 Patienten ($m=122$, $w=91$; durchschnittliches Alter $46,8 \pm 10,9$ Jahre) durchgeführt, die langjährig gegenüber Quecksilber, Formaldehyd, Lösemitteln, PCP oder Pestiziden exponiert waren (Abb. 1). Die chronische Exposition gegenüber Quecksilber war Folge langjähriger Quecksilberausdampfungen aus Amalgamfüllungen. Zum Vergleich wurde eine Kontrollgruppe von 10 gesunden freiwilligen Probanden ($m=5$, $w=5$) untersucht, deren Altersstruktur keinen signifikanten Unterschied aufwies (Alter $42,8 \pm 9,2$ Jahre), die über keine neurologischen Störungen klagten und bei denen keine Exposition gegenüber den genannten Substanzen bestand bzw. keine relevante Medikamenteneinnahme erfolgte. Bei den Beschwerden des erkrankten Kollektivs standen Hirnleistungsstörungen, insbesondere Einschränkungen der von der Basalganglienfunktion wesentlich gesteuerten prozeduralen Hirnleistung, Koordinationsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Muskel- und Gelenkschmerzen, Müdigkeit, Antriebsarmut und Depressivität im Vordergrund.

Nuklearmedizinische Untersuchung

Vor der SPECT-Untersuchung wurde von den 213 Patienten eine genaue Medikamentenanamnese bezüglich der Verwendung von Neuroleptika, L-Dopa, Dopaminrezeptor-Agonisten, Antiemetika und Kalziumantagonisten vom Flunarizin- und Cinnarizintyp erhoben, da sich diese Medikamente direkt oder indirekt auf eine Besetzung bzw. die Verfügbarkeit von D2-Rezeptoren auswirken können. Die konkurrierende Aufnahme des eingesetzten Liganden durch die Schilddrüse wurde mit 0,1 g/ml Natrium-Perchlorat blockiert. Anschließend ruhte der zu untersuchende Patient vor der Injektion von 185 MBq IBZM (Nycomed-Amersham Buchler, England) wenigstens 30 Minuten in einem abgedunkelten Raum. 90 Minuten später erfolgte die Aufnahme der Schnittbilder mittels dynamischem SPECT. Es wurde eine Doppelkopfkamera

Parkinson-Syndrome, die nach Infektionen, im Anschluss an Traumen, bei Tumoren und Durchblutungsstörungen sowie nach Einwirkung verschiedener Fremdstoffe beschrieben wurden. Auch ein Parkinson-Plus-Syndrom bei Multisystem-Erkrankungen (MUMMENTHALER & MATTLE 1997) wurde berichtet. Während die Zunahme des Morbus Parkinson Beachtung findet (KOLLER et al. 1990, LARKIN 1990, TANNER 1992), werden die klinisch schwieriger zu erkennenden Parkinson-Syndrome wenig beachtet.

Für die klinische Einschätzung, die therapeutische Strategie und die Prognose ist die zuverlässige Unterscheidung von Morbus Parkinson und Parkinson-Syndromen von großer Wichtigkeit. Durch die Entwicklung selektiver Radioliganden hat SPECT einen hohen Stellenwert für die differentialdiagnostische Abklärung gewonnen. Die präsynaptische Situation kann durch Bindung radioaktiv markierter Liganden an den Dopamintransporter in der Membran präsynaptischer Nervenendigungen ebenso selektiv dargestellt werden wie die Rezeptoren der postsynaptischen Membranen. Verschiedene Rezeptortypen können unterschieden werden:

1. D1-like-Rezeptoren (D1 und D5), die auf die postsynaptische Membran stabilisierend wirken.
2. D2-like-Rezeptoren (D2, D3 und D4), die die postsynaptische Membran öffnen.

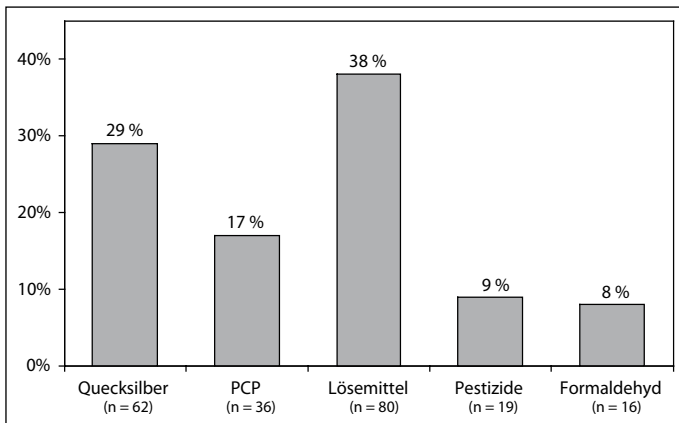


Abb. 1: Xenobiotika und Anteil der Patienten (in % und absolut).

mit ADAC-Solus-Epic-System und hochauflösendem Collimator (LEHR) verwendet und die Messung mit einer Matrix von 64 x 64, einer 360°-Rotation der 64 Projektionen à 40 sec durchgeführt. Der Rotationsradius wurde konstant so klein wie möglich gehalten (11 - 15 cm). Die Bildbearbeitung erfolgte über eine interaktive Konstruktion und Schwächungskorrektur nach Chang (CHANG et al. 1988). Die semiquantitative Auswertung wurde automatisch durch die vom Hersteller installierte Software (ADAC-Pegasys-Rechner), die die Bilder mit höchster Aktivität und die Größe der zu messenden Regions of Interest (ROI) definiert. Anhand von transversalen Schnitten wurden die Quotienten zwischen Corpus striatum und dem frontalen Cortex als Referenzregion gebildet. Die ROI-Festlegung erfolgte mittels stereotaktischem Hirnatlas. Wesentlicher Zielparame-ter war es, den Dopaminrezeptor-Quotient zwischen Corpus striatum und dem frontalen Cortex (BG/Cortex-Quotient) in beiden Hirnhemisphären zu bestimmen (TATSCH 1998).

Statistik

Alle erhobenen Daten wurden deskriptiv analysiert. Für Häufigkeitsdaten wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten in Prozent angegeben. Metrische Daten wurden anhand von Mittelwerten, Standardabweichungen, Minimum, Maximum, Fallzahl und Perzentile beschrieben. Die Signifikanz prozentualer Unterschiede wurden mittels CHI²-Test (SACHS 1992) durchge-

führt. Signifikanzunterschiede zwischen Gruppen mit stetigen Parametern wurden durch den Mann-Whitney-U-Test (SACHS 1992) bzw. mittels Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis (BORTZ et al. 1990) geprüft. Der Vergleich zweier Parameter untereinander und innerhalb einer Gruppe wurde mit dem Wilcoxon-Test vorgenommen (SACHS 1992).

Ergebnisse

Patienten- und Kontrollkollektiv

Der Altersvergleich von Patienten und Kontrollgruppe zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (p = 0,229, Mann-Whitney-U-Test). In der Patientengruppe überwogen die Männer gegenüber den Frauen (m=122, f=91) während in der Kontrollgruppe beide Geschlechter gleich häufig waren (m=5, f=5).

Die verschiedenen Symptome der Patienten sind in Bezug auf die Schadstoffexposition dargestellt (Tab 1). In allen 5 Gruppen litten die Patienten am häufigsten unter Hirnleistungs- und Koordinationsstörungen sowie Muskel- und Gelenkschmerzen. Bei chronischer Pestizidexposition klagten 89 % und bei Lösemittelbelastung 83 % der Patienten über Hirnleistungsstörungen. Koordinationsstörungen traten am häufigsten bei chronischer Lösemittelexposition auf (80 % der Patienten), die Muskel- und Gelenkschmerzen wurden in dieser Gruppe von 74 % der Patienten angegeben. Seltener wurden Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit und Antriebsarmut (16 - 56 % der Patienten) angegeben. Depressionen wurden in allen Gruppen in geringerem Umfang (3 - 26 % der Patienten) genannt.

BG/Cortex-Quotient

Die Patienten mit chronischer Schadstoffexposition hatten statistisch signifikant geringere BG/Cortex-Quotienten als das Kontrollkollektiv (p = 0,001; Abb. 2). Der Median des BG/Cortex-Quotienten lag bei den Patienten bei 1,37 linksseitig und 1,38 rechtsseitig. Im Kontrollkollektiv betrug der Quotient links 1,63 und rechts 1,60. Signifikante Seitenunterschiede bezüglich des BG/Cortex-Quotienten gab es weder bei den untersuchten Patienten (p = 0,729) noch bei den gesunden Probanden (p = 0,575). Bei Lösemittel Exponierten fanden sich signifikante geringere Quotienten in der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und

Symptome	Schadstoffe in absoluten Zahlen und % *				
	Quecksilber (n =62)	PCP (n =36)	Lösemittel (n =80)	Pestizide (n =19)	Formaldehyd (n =16)
Hirnleistungsstörungen	43 (69 %)	28 (78 %)	66 (83 %)	17 (89 %)	11 (69 %)
Koordinationsstörungen	31 (50 %)	22 (61 %)	64 (80 %)	11 (58 %)	9 (56 %)
Muskel-Gelenk-Schmerzen	36 (58 %)	24 (67 %)	59 (74 %)	11 (58 %)	8 (50 %)
Müdigkeit/Antriebsarmut	27 (44 %)	20 (56 %)	41 (51 %)	10 (53 %)	4 (25 %)
Schwindel	27 (44 %)	14 (39 %)	23 (29 %)	3 (16 %)	3 (19 %)
Depression	8 (13 %)	5 (14 %)	2 (3 %)	5 (26 %)	1 (6 %)
Kopfschmerzen	10 (16 %)	14 (39 %)	18 (23 %)	6 (32 %)	4 (25 %)

* In jeder Schadstoffgruppe sind die drei meist genannten Symptome fett gedruckt.

Tab. 1: Verteilung von Symptomen in Bezug auf die einzelne Expositionsgruppen

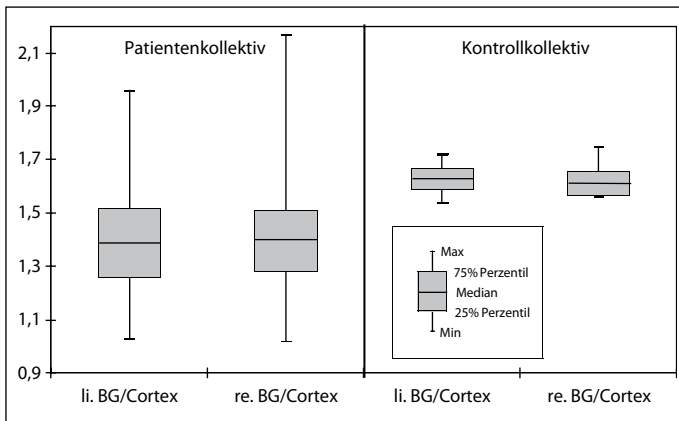


Abb. 2: Verteilung des BG/Cortex Quotienten im Patienten- und Kontrollkollektiv
Das Patientenkollektiv zeigte signifikant niedrigere Werte als das Kontrollkollektiv ($p=0.001$); Unterschiede in den BG/Cortex Quotienten zwischen den Hemisphären gibt es nicht ($p=0.729$ Patienten; $p=0.575$ Kontrolle).

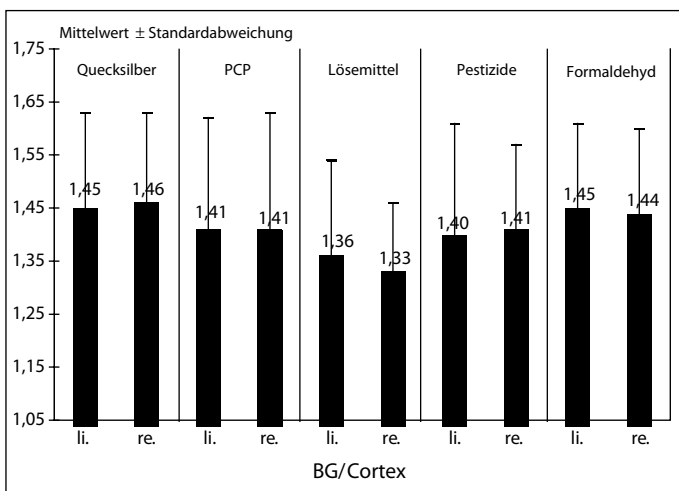


Abb. 3: Mittelwerte des BG/Cortex-Quotienten der verschiedenen Xenobiotika

Wallis ($p = 0,024$ links, $p < 0,001$ rechts) als bei Quecksilber, PCP, Pestiziden und Formaldehyd (Abb. 3).

Die Schwelle für einen pathologischen Basalganglien/Cortex-Quotienten lag bei $\leq 1,45$ (25). Alle Patienten die Quotienten aufwiesen, die kleiner oder gleich groß 1,45 waren wurden als pathologisch eingestuft. In Abb. 4 sind die pathologischen BG/Cortex-Quotienten bei unterschiedlichen Xenobiotikabelastungen dargestellt. Lösemittel Exponierte hatten am häufigsten pathologische Werte. Von 80 entsprechend exponierten Patienten hatten 61 (76 %) linksseitig und 68 (85 %) rechtsseitig pathologisch reduzierte BG/Cortexwerte. Nach PCP- und Pestizidbelastung wiesen beidseitig über 60 % der Patienten pathologische Quotienten auf. Bei der Hälfte der Patienten, die chronisch mit Quecksilber oder Formaldehyd belastet waren, traten pathologisch verminderte Quotienten auf. Die statistischen Tests zeigten häufiger pathologische Quotienten nach Lösemittlexpositionen im Vergleich zu PCP, Quecksilber und Formaldehyd. Zu beachten ist, dass auch in den Gruppen durch Belastung mit Lösemitteln, PCP, Pestiziden und Formaldehyd auch Exposition gegenüber Quecksilber aus Dentalamalgam bestand. Die Zuordnung in die einzelnen Gruppen erfolgte bei diesen Personen nach der zusätzlichen Exposition zu der Quecksilberbelastung hinaus. Mit Ausnahme der For-

maldehyd Exponierten fand sich in allen anderen Gruppen eine deutlich höhere Minderung der Dichte der postsynaptischen Membranen dopaminerger D2-Rezeptoren der Basalganglien gegenüber dem Cortex im Vergleich zu den Patienten, die ausschließlich gegenüber Quecksilber aus Amalgam exponierten waren.

Diskussion

Von dem untersuchten Krankengut wiesen 80 % der Patienten, die gegenüber Quecksilber, Formaldehyd, Lösemittel, PCP oder Pestiziden exponiert waren, eine verminderte Dichte dopaminerger D2-Rezeptoren auf, wenn ihre Störungen die Hirnleistung, insbesondere prozedurale Hirnleistung, die Koordination, Schmerzen von Muskeln und Gelenken sowie Depressionen betrafen. Der Mechanismus der Störung diesen Teils der dopaminergen Systems ist bislang unklar. Theoretische Überlegungen sprechen dafür, dass die Schädigung der Rezeptormembranen durch die genannten Metalle und Chemikalien der entscheidende pathogene Faktor ist (FRENTZEL-BEYME & DOMIZLAF 1995, HARTMANN 1988, HUBBLE et al. 1993, MÜLLER 2000). Eine pathologische Immunreaktion durch Rezeptorantikörpern, wie es vergleichbar bei den Anti-Acetylcholin-Rezeptor-Antikörpern (AchRA) beschrieben wurde, ist unwahrscheinlich. Therapieversuche unter Annahme eines autoimmunen Mechanismus haben sich als frustan herausgestellt, während Membran-reparative Therapien wesentlich effizienter waren (eigene unveröffentlichte Daten).

An Patienten mit chronischer Schadstoffexposition wurde bislang nur eine begrenzte Zahl an Studien mit SPECT durchgeführt. Die Untersuchungen konzentrierten sich im wesentlichen auf die Perfusion des Gehirns (FABIG 1998, FINCHER et al. 1997, HUBBLE et al. 1993, HUGHES et al. 1992). Durchweg konnte gezeigt werden, dass Chemikalienexposition signifikante Veränderungen des regionalen Blutfluss verursacht. Auch unter Verwendung von ^{133}Xe (^{133}Xe) und ^{99}Tc -DL-hexamethylpropylen-amineoxime (HMPAO) konnte die Abnahme des regionalen Blutflusses nach Exposition gegenüber Pestiziden und Lösemitteln beobachtet

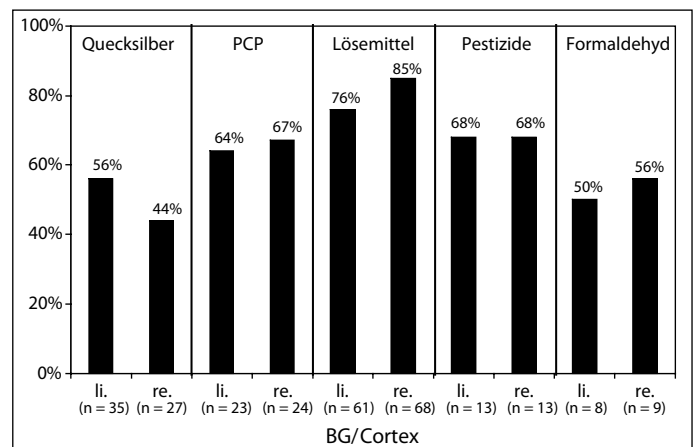


Abb. 4: Anteil der Patienten mit pathologischen BG/Cortex Quotienten.
Signifikante Unterschiede gab es zwischen folgenden Kollektiven:
re. BG/Cortex bei Lösemittel versus re. BG/Cortex bei Quecksilber ($p=0.001$),
re. BG/Cortex bei Lösemittel versus re. BG/Cortex bei Formaldehyd ($p=0.015$),
re. BG/Cortex bei Lösemittel versus re. BG/Cortex bei PCP ($p=0.024$),
re. BG/Cortex bei Quecksilber versus re. BG/Cortex bei PCP ($p=0.027$);
li. BG/Cortex bei Lösemittel versus li. BG/Cortex bei Quecksilber ($p=0.012$).

werden (HEUSER et al. 1994). Während die Hirnperfusionsen aufgrund funktioneller Einflüsse der aktuellen Hirntätigkeit Schwankungen auch bei Gesunden aufweisen kann, besteht diese Möglichkeit der Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse bei der Darstellung der Dichte postsynaptischer Membranen der dopaminergen D2-Rezeptoren nicht. Die Untersuchung erreicht hier eine diagnostische Sicherheit, die mit einer Schilddrüsenszintigraphie vergleichbar ist. Funktionelle Variationen sind nicht zu erwarten. Mit dieser Untersuchungsmethode wird die aktuelle Dichte des Rezeptortyps im Vergleich zu Gesunden dargestellt. Das Verfahren ist einerseits geeignet, einen pathologischen Zustand zu dokumentieren, andererseits eignet es sich auch für die Verlaufskontrolle der Therapie. In einem Fallbericht konnte nachgewiesen werden, dass eine schwere Schädigung dieses Rezeptortyps bei Partikel gebundener Exposition gegenüber Pentachlorphenol selbst bei einem unter 20jährigen Patienten innerhalb weniger Tage verursacht werden konnte (MÜLLER 2000).

Die vorliegenden Daten schließen aus, dass ein alterskorrelierter Sachverhalt zur Darstellung kam, der nicht von der Schadstoffexposition abhängig war. In der Kontrollgruppe mit gleicher Altersstruktur war die Dichte der untersuchten Dopamin-D2-Rezeptoren signifikant höher. Die geforderte Untersuchung an einer Symptom freien Kontrollgruppe mit ähnlicher Expositionsanamnese (BARTENSTEIN et al. 1999) ist in der Praxis nicht realisierbar. Auch ist diese Methode kein spezifisches Diagnostikum für Multiple Chemikaliensensitivität (MCS). Sie dient in diesem Zusammenhang vielmehr dem Nachweis eines Schadens der Basalganglien, der auch bei MCS-Kranken vorkommt (MAYBERG & CHRITQUIO 1994). Die Methode erlaubt es u. a., organische Schäden nachzuweisen und gegenüber psychosomatische Zuordnungen abzugrenzen. Wichtigere Gesichtspunkte sind von der Untersuchung von Polymorphismen detoxifizierender Enzyme bei exponierten Gesunden und exponierten erkrankten Personen zu erwarten. So wurde bei der Induktion des Morbus Parkinson in Folge Exposition gegenüber Pentachlorphenol die Häufung eines Polymorphismus gegenüber der Glutathion-S-Transferase M1 (GST M1) berichtet (MENEGON 1998). Die Tatsache, dass PCP im ZNS im Gegensatz zu der im übrigen Organismus dominierenden Glukuronidierung durch Glutathion-S-Transferase P1 (GST P1) metabolisiert wird, läßt erwarten, dass insbesondere Polymorphismen von GST P1 für die Neurotoxizität von PCP verantwortlich sind.

Schlussfolgerungen

Die Resultate dieser Untersuchungen zeigen nach Exposition gegenüber den genannten Schadstoffen ein signifikant erhöhtes Risiko der Schädigung der postsynaptischen Membran der D2R. Chronisch resorptive Quecksilberbelastung aus Amalgamfüllungen stellt wie Formaldehyd im Vergleich mit den untersuchten Chemikalien ein geringeres Risiko dar. Da klinisch die bei M. Parkinson zu beobachtende Trias Tremor, Akinese und Maskengesicht fehlt, war bei allen Patienten in Voruntersuchungen auch in arbeitsmedizinischen und neurologischen Fachabteilungen verschiedener Universitäten die Schädigung der postsynaptischen Membranen von D2R nicht erkannt worden. In der Studie lag die Übereinstimmung von klinischer Einschätzung und nuklearmedizinischen Untersuchungs-

ergebnis aller untersuchter Patienten bei 80 %. Alle waren im Vorfeld unter der Annahme somatoformer oder psychosomatischer Störungen mit Psychopharmaka behandelt worden. Da die meisten dieser Medikamente die Metabolisierungsleistung der Enzyme des Cytochrom P 450 Systems (CYP 450), in der Regel auch CYP 2D6, beeinflussen, kompliziert diese Maßnahme den Krankheitsverlauf durch die Wechselwirkung mit dem Fremdstoff- und Arzneimittelmetabolismus zusätzlich.

Mitteilung der Redaktion

Der obige Beitrag ist als **Wissenschaftlicher Originalbeitrag** gekennzeichnet und unterlag einem speziellem Peer-Review-Verfahren unter Beteiligung des Wissenschaftlichen Beirats.

Die Redaktion

Eingang: 6.2.2008

Annahme des revidierten Manuskripts: 20.2.2008

Nachweise

- BARTENSTEIN P, GRÜNWALD F, HERHOLZ K, KUWERT T, TATSCH K, SABRI O, WEILLER C (1999): Positron-emission-tomography (PET) and single-photon-emission-tomography (SPECT) in the assessment of the so called multiple chemical sensitivity. *Nuklearmedizin*. 38: 297-301.
- BORTZ J, LIENERT GA, BOEHNKE K (1990): Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Springer Verlag, Berlin Heidelberg.
- CHANG W, LI SQ, WILLIAMS JJ, BRUCH PM, WESOLOWSKICA, EHRHARDT JC, KIRCHNER PT (1988): New methods of examining gamma camera collimators. *J Nucl Med*. 29 (5): 676-683.
- DAMAROWSKY M (1999): Das toxische Parkinson-Syndrom aus gewerbe- und umweltmedizinischer Sicht. *ZfU*. 7(3): 160-173.
- FABIG KR (1998): Six measurements of PCDD/PCDF and five measurements of brain function with Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) in one individual. A case study. *Organohalogen Compounds*. 37: 23-27.
- FINCHER CE, CHANG TS, HARELL EH, KETTHUT MC, REA WJ, JOHNSON A, HICKEY DC, SIMON TR (1997): Comparison of single photon emission computed tomography findings in case of healthy adults and solvent-exposed adults. *Am J Ind Med*. 32: 4-14.
- FRENTZEL-BEYME R, DOMIZLAF I (1995): Studie über die Epidemiologie lösemittelbedingter Erkrankungen. UBA Bericht 3/95, Erich Schmidt Verlag Berlin.
- HARTMANN DE (1988): Neuropsychology of solvents. In: Neuropsychology identification and assessment of human neurotoxic syndroms, Pergamon Press New York: 108-159.
- HEUSER G, MENA I, ALAMOS F (1994): NeuroSPECT findings in Patients exposed to neurotoxic chemicals. *Toxicol Health*. 10: 561-571.
- HUBBLE JP, CAO T, HASSANEIN RES, NEUBERGER JS, KOLLER WC (1993): Risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 43: 1693 - 1697.
- HUGHES AJ, DANIEL SE, KILFORD L, LEES AJ (1992): Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 55: 181-184.
- KLAWANS HL, GOETZ CG, TANNER CM (eds.) (1992): Textbook of Neuropharmacology and Therapeutics-Second Edition. Raven Press, Ltd., New York.
- KOLLER W, VETTERE-OVERFIELD B, GRAY C, ALEXANDER C, CHIN T, DOLEZAL J, HASSANEIN R, TANNER C (1990): Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Neurology* 40: 1218-1221.
- LABOUIVIE S, MÜLLER K (1990): Dopamin-D2-Rezeptoren bei Parkinson-Syndrom toxischer Genese. *Nuklearmedizin* 38: A80.
- LARKIN N (1990): Parkinson's disease research moves on briskly. *Lancet*. 353: 566.
- MAYBERG H, CHRITQUIO J (1994): SPECT studies of multiple chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health*. 10: 661-6.
- MENEGON A (1998): Parkinson's disease, pesticides and glutathion transferase polymorphisms. *Lancet* 352: 1344 - 1346
- MÜLLER KE, LABOUIVIE S, FINGER M (1997): Szintigraphie der dopaminergen D2-Rezeptoren bei Belastung durch Xenobiotika. *Ökol Ärztzbl*. 1997(1): 28-31.
- MÜLLER KE (2000): Toxisches Parkinson-Syndrom nach Pentachlorphenolexposition. *ZfU*. 8(4): 225-227.
- MUMMENTHALER M, MATTLE H (1997): Neurologie, 10. Aufl., Thieme Verlag, Heidelberg.
- PEARCE JMS (1978): Aetiology and natural history of Parkinson's disease. *Br. Med. J.* 2(6153): 1664-1666.
- SACHS L (1992): Angewandte Statistik. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg.
- TANNER CM (1992): Occupational and environmental causes of Parkinsonism. *Occup. Med.* (7)3: 503-513.
- TATSCH K (1997): Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT) bei Erkrankungen der Basalganglien. *Der Nuklearmediziner*. 20 (1): 45-53.
- TATSCH K (1998): SPECT-Darstellung der Dopamin-D2-Rezeptoren. In: WIELER HJ (Hrsg.): Singel-Photon-Computertomographie des Gehirns. Springer-Verlag: 45-53.
- YASHIRO O, TETSUJY S, KAZUTOSHI S, KAORU K, OSAMU I, OMI T, YASUHIRO S, TAKASHI S, YASHUHIKO S, EISUKE M, MASAOMI I, YUKIO T, MICHIO T (1997): Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*. 385: 634-636.