

Eine kleine Dosis Neurotoxikologie
oder
Eine Einführung in die Toxikologie des
Nervensystems

Ein Buchkapitel aus
Eine kleine Dosis Toxikologie – Neurotoxikologie
von
Steven G. Gilbert, PhD, DABT
Institute of Neurotoxicology & Neurological Disorders (INND)
Seattle, WA 98115

E-mail: sgilbert@innd.org

Supporting web sites
web: www.asmalldoseof.org - "A Small Dose of Toxicology"
web: www.toxipedia.org - Connecting Science and People

Einführung

Das menschliche Gehirn besitzt die komplexeste Struktur, die jemals entwickelt wurde. Erst in den letzten Jahrzehnten haben wir begonnen seine Flexibilität, Komplexität und die Schwachstellen herauszufinden. Die Flexibilität des menschlichen Nervensystems ist bemerkenswert: Als unsere frühen Vorfahren um das Überleben kämpften, waren sie abhängig von Feuer, der Jagd und Höhlen als Unterschlupf, während wir auf Elektrizität, Supermärkte, Zentralheizung und Klimaanlage angewiesen sind. Für die meisten von uns, ist die Fähigkeit, komplexe Informationen zu verarbeiten wesentlich wichtiger als Körperstärke und Reflexe. Die Komplexität des Gehirns zeigt sich in den Milliarden von Zellen die unzählige Verbindungen besitzen. Dies alles nimmt einen verhältnismäßig kleinen Raum ein. Die Zellen kommunizieren über verschiedene Substanzen, so genannte Neurotransmitter. Neurotransmitter sind häufig das Ziel von Medikamenten und Substanzen, die das Nervensystem beeinflussen. Das Medikament zur Behandlung von leichten Depressionen Prozac wirkt auf den Neurotransmitter Serotonin. Die Anfälligkeit des Nervensystems gegen über einer Vielzahl von Substanzen wird dabei immer offensichtlicher. Seit tausenden von Jahren suchten Menschen Mitteln, um das Nervensystem zu beeinflussen. Viele sind Nutzer von Alkohol oder Koffein als auch von anderen Substanzen, die Auswirkungen auf das Nervensystem haben. Die Industrialisierung leitete eine neue Ära einer schnellen Entwicklung neuerer Substanzen ein. Dabei erhöht der ausgedehnte Gebrauch dieser Substanzen in unserer Gesellschaft die Exposition auf den Menschen und wir erfahren, bedingt auch durch tragische Vorfälle, dass diese zu einer Schädigung des Nervensystems führen kann. Niemand kann das genetische Potenzial mit einem Geschädigten Nervensystem voll ausschöpfen. Daher wurde 1970 die Toxikologie entwickelt, um das Verständnis der Auswirkungen von Substanzen auf das Nervensystem zu erforschen.

"Das steigende Interesse der Auswirkungen giftiger Chemikalien auf das Nervensystem brachte in den letzten Jahren in der Wissenschaft, der Industrie und den Regierungen eine neue Disziplin der Neurotoxikologie hervor."

Peter S. Spencer & Herbert H. Schaumberg in Experimentelle und Klinische Neurotoxikologie 1980

Was ist Neurotoxizität?

Neurotoxizität oder neurotoxischer Effekt - eine nachteilige Veränderung in der Chemie, der Struktur oder Funktion des Nervensystems nach einer Exposition gegenüber chemischen oder physikalischen Mittel.

Wir sind bewusst oder unbewusst eine Reihe Substanzen ausgesetzt, die auf das Nervensystem einwirken. Wir geben freiwillig Milliarden Euro jedes Jahr aus für Produkte wie Koffein, Alkohol und Nikotin, die das Nervensystem beeinflussen. Viele Branchen leben von unserem Wunsch unser Nervensystem zu beeinflussen. Viele von uns sind mit den unerwünschten Nebeneffekten von zu viel Koffein oder Alkohol vertraut. Dies stellt eine Form von Neurotoxizität dar. Glücklicherweise erholen wir uns schnell von den neurotoxikologischen Wirkungen des Koffein- und Alkoholkonsums und lernen die Aufnahme zu regulieren, um unerwünschte Nebeneffekte zu verringern und erwünschte Wirkungen zu vergrößern. In diesem Sinne sind viele von uns erfahrene Neurotoxikologen.

Freiwillige Versuche von Substanzen (Drogen), die in unserer Gesellschaft als illegal gelten, sind ebenfalls üblich. Die Drogen reichen dabei von Wirkstoffen wie der Marihuanapflanze bis zu Chemikalien, die in illegalen Labors hergestellt werden. Milliarden Euros werden für den Verkauf illegaler Drogen ausgegeben und im Gegenzug werden Milliarden Euros verwendet, um die Herstellung und den Verkauf zu stoppen. Die direkten und indirekten Kosten unserer Gesellschaft für den „Krieg gegen Drogen“ sind enorm.

Viele legale Drogen werden von der Pharmaindustrie verkauft, um Erkrankungen des Nervensystems zu behandeln. Fortschritte in der Aufklärung der Struktur und der Funktion des Nervensystems hat zur Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung von Erkrankungen wie Parkinson, Alzheimer und Depression geführt. Die Behandlung leichter Depressionen mit Medikamenten wie Prozac ist ein Millardengeschäft. Andererseits haben einige Medikamente unerwünschte Nebenwirkungen, die ihren Anwendungsbereich bei der Behandlung von Krankheiten begrenzen. Krebsmedikamente wie Vincristin und Cisplatin schädigen die sensorischen Nerven in den Fingern und das Antibiotikum Gentomycin kann das Hören beeinträchtigen.

Wir sind auch unfreiwillig das Nervensystem schädigenden Substanzen und physischen Mitteln ausgesetzt. Die Neurotoxikologie konzentriert sich weitestgehend auf das Verständnis negativen Auswirkungen dieser Mittel auf das Nervensystem.

Die Wissenschaft konnte zeigen, dass das Nervensystem, besonders das sich entwickelnde Nervensystem, durch eine Vielzahl von Substanzen dauerhaft geschädigt werden kann. So schädigen beispielsweise selbst geringe Bleiexpositionen das Nervensystem kleiner Kinder. Dadurch werden die Lernfähigkeit und die Leistungsfähigkeit herabgesetzt mit Auswirkungen auf die Lebensqualität als Erwachsene. Während Alkohol einen vorhersehbaren Effekt auf die Schwangere hat, kann er katastrophale Folgen auf das Nervensystem des sich entwickelnden Säuglings haben. Viele Arbeiter sind Stoffe, wie Lösungsmittel oder Pflanzenschutzmittel

ausgesetzt, die vorübergehend oder dauerhaft das Nervensystem beeinflussen oder Schäden hervorrufen. Physikalische Einwirkungen, wie Lärm und Hitze, können ebenfalls das Nervensystem oder die Leistung einschränken. Menschen, besonders Bauarbeiter, die routinemäßig einen Gehörsschutz verwenden, zeigen, dass eine übermäßige Exposition gegenüber Lärm dauerhaft das Gehör schädigen kann.

Eine mehr formale Definition der Neurotoxizität oder einer neurotoxischen Wirkungen betrachtet schädliche Änderungen in der Chemie, Struktur oder Funktion des Nervensystems nach Exposition chemischer oder physikalischer Mittel. Ein wichtiger Bestandteil dieser Definition ist, dass der Effekt entweder strukturelle Veränderungen im Nervensystem (Zellverluste) oder Funktionsänderungen (z.B. Veränderungen in der Kommunikation der Nervenzellen untereinander) zeigt. Schon geringe Änderungen der Struktur oder Funktion des Nervensystems können tiefgreifende Folgen auf neurologische, verhaltensbezogene und andere den Körper betreffende Funktionen haben. Häufig sind sehr junge oder ältere Menschen anfälliger für neurotoxische Wirkungen. Blei ist ein gutes Beispiel für Verbindungen, die bei hohen Exposition Nervenschäden verursachen, aber bei geringer Exposition vor allem bei Kindern Funktionsbeeinträchtigungen, wie Lernschwierigkeiten und Gedächtnisverluste zeigen.

Das Definieren und Testen auf Neurotoxizität ist schwierig, weil es dafür keine einfachen Bewertungskriterien gibt. Neurotoxische Effekte können in fünf Bereiche eingeteilt werden (Tab. 15.1).

Tab. 15.1 Neurologische Effekte und Verhaltensänderungen nach Exposition von Giften

Motorische Effekte	Krämpfe, Schwäche, Zittern, Zucken, mangelnde Koordination, Unsicherheit, Lähmungen, Reflexanomalien, Änderungen der Aktivität
Sensorische Effekte	Gleichgewichtsstörungen, Sehstörungen, Schmerzempfindungen, taktile Störungen, Hörstörungen
Kognitive Effekte	Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Sprachstörungen, Lernbeeinträchtigung
Stimmung und Persönlichkeitseffekte	Schlafstörungen, Reizbarkeit, Depressionen, Reizbarkeit, Unruhe, Nervosität, Verspannungen, Delirium, Halluzinationen
Generelle Effekte	Appetitlosigkeit, Unterdrückung neuronaler Aktivität, Narkose Benommenheit, Müdigkeit, Nervenschäden

Aus W.K. Anger (1986)

Fallstudien

Koffein

Koffein ist die am häufigsten verwendete Droge in der Welt. Natürlicherweise kommt sie in Kaffee, Tee und der Kolanuss vor und wird vielen alkoholfreien Getränken zugegeben. Viele konsumieren Kaffee und alkoholfreie Getränke wegen den wünschenswerten stimulierenden Effekte des Koffeins. Diejenigen, die zu viel Koffein aufgenommen haben, spüren die unerwünschten Folgen. Diese sind: Innere Unruhe, Konzentrationsschwäche, leichter Tremor und allgemeines Unwohlsein. Dies sind Formen von Neurotoxizität. Anders gesagt hat das Gehirn - oder genauer- die Adenosin-Rezeptoren im Gehirn, hat zu viel Koffein. Diese Auswirkungen stellen eine reversible Form der Neurotoxizität dar. Glücklicherweise wird Koffein schnell verstoffwechselt und die unerwünschten Wirkungen werden beendet. Aus Erfahrungen haben wir gelernt, wie wir den Koffeinverbrauch regeln müssen, um unangenehmen Nebenwirkungen zu entgehen. Eine Menge Geld wird durch die neuroaktiven und physiologischen Wirkungen des Koffeins verdient. In dem Kapitel über Koffein werden weitere Informationen über diese faszinierende Droge zur Verfügung gestellt.

Blei

Die Entscheidung Blei als Benzinzusatz zu verwenden führte zu einer der größten Gesundheitskatastrophen des 20. Jahrhunderts. Blei welches in den Abgasen aus den Auspuffen freigesetzt wurde, fand sich am häufigsten in stark frequentierten Bereichen entlang der Straßen in den Städten. Dieses Blei und zusätzliches Blei aus den Bleifarben wurden von kleinen Kindern aufgenommen. In den 1970er und 1980er Jahren konnten Forscher zeigen, dass auch geringe Bleiexpositionen das kindliche Nervensystem schädigen konnten und bestätigten damit, was die alten Griechen bereits 2000 Jahre vorher schon wussten: „Bei Blei unterliegt der Geist.“ (Dioskurides, 2 v. Chr.). Bleiexpositionen auf das sich entwickelnde Nervensystem führen zu irreversible Schäden, zur Verschlechterung der Lern- und Gedächtnisfähigkeit des Kindes und zu einem lebenslangen Defizit. Während Blei in den meisten Farben und in Benzin verboten ist, stellen die bleihaltigen Farben in älteren Häusern oder kontaminierte Umgebungen eine Bedrohung für die Kinder dar. Auch ist Blei noch in Kinderspielzeug, Schmuck, als Stabilisator in PVC Kunststoffe und anderen Produkten für Kinder zugänglich. Blei ist ein Beispiel für eine neurotoxische Substanz, die zu dauerhaften, irreversiblen Schäden in der Entwicklung des Nervensystems führt und dazu, dem Kind sein genetisches Potential zu berauben. Näheres über die Effekte von Blei ist im Kapitel über Blei zu finden.

Prozac (Fluoxetinhydrochlorid)

Das von der pharmazeutischen Firma Eli Lilly produzierte Prozac wurde zunächst für die Behandlung von Depressionen in Belgien im Jahr 1986 verwendet. Ein Jahr später, im Jahre 1987, wurde es für den Einsatz in den USA zugelassen. Inzwischen ist es in über 90

Ländern zugelassen und wird von mehr als 40 Millionen Menschen weltweit verwendet. Unnötig zu sagen, dass dies ein sehr profitables Medikament ist

Prozac wird allgemein zur Behandlung von leichten Depressionen verschrieben. Da unser Weg mit Hindernissen Enttäuschungen gepflastert ist, sind Depressionen nicht gewöhnlich. Prozac hat wie ähnliche Neurologie Substanzen bemerkenswert spezifische Effekte auf Neurotransmitter. Normalerweise wird ein Neurotransmitter von einer Zelle freigesetzt oder mit einer anderen zu kommunizieren. Dabei wandert der Neurotransmitter durch einen kleinen Spalt und wird von einem Neurorezeptor einer anderen Zelle aufgenommen. Sobald der Neurotransmitter seine Funktion der Kommunikation mit einer anderen Zelle erfüllt hat, wird er entweder abgebaut oder durch die freisetzende Zelle aufgenommen, um wieder verwendet zu werden. Prozac unterbricht diese Wiederaufnahme. Daher bleibt der Neurotransmitter innerhalb der Zellspalte und stimuliert so weiter die empfangende Zelle. Prozac verhindert die Wiederaufnahme des Neurotransmitters Serotonin. Die erhöhte Verfügbarkeit des Serotonins scheint die Symptome der Depression zu reduzieren. Viele Medikamente, einschließlich des bekannten Halluzinogens LSD, wirken durch Serotonin.

MPTP und Morbus Parkinson

In den frühen 1980er Jahren wurde MPTP oder 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin als Verunreinigung bei den illegalen Versuch von Chemikern, Heroin zu produzieren, zufällig gefunden. Die Drogenkonsumenten, die diesem MPTP ausgesetzt waren, zeigten Zickzackbewegungen und einem Verlust der Muskelkontrolle, die den Symptomen der Parkinsonkrankheit ähnelten. Diese ist in der Regel eine langsam sich entwickelnde Krankheit, bei der die Gehirnzellen altern und absterben. Weitere Studien zeigten, dass MPTP die Zellen in einem bestimmten Gehirnbereich antreffen, die den Neurotransmitter Dopamin herstellen. Diese Zellen waren auch bei der Parkinsonkrankheit betroffen. Dies war das erste Mal, dass eine Verbindung klar dem Entstehen der Parkinsonkrankheit zugeordnet werden konnte. Die Forscher begannen unmittelbar danach nach anderen Verbindungen zu suchen, die die Parkinsonkrankheit auslösen oder mit dem Alterungsprozess in Verbindung stehen, um den Ausbruch der Krankheit zu beschleunigen. In mehreren Studien wurden die Exposition von bestimmten Pestiziden und der Anstieg im Ausbruch der Parkinsonkrankheit untersucht. Die Forscher benutzten MPTP in Tiermodellen für die Suche nach neuen Therapien der Parkinsonkrankheit und um den zu Grunde liegenden Mechanismus dieser Krankheit besser zu verstehen.

Biologie des Nervensystems

Übersicht

Das Nervensystem kann in das Zentralnervensystem (ZNS), , welches das Gehirn und das Rückenmark umfasst, sowie das periphere Nervensystem (PNS), welches Informationen an das ZNS weiterleitet, eingeteilt werden. Das PNS ist die Datenautobahn, während das ZNS das Koordinationszentrum darstellt. Sinnesinformationen, wie Berührung oder Schmerzen, werden durch Nerven von dem PNS zu dem ZNS geleitet. Berühren wir einen heißen Gegenstand so befiehlt das ZNS über das PNS den Muskeln, sich von diesem heißen Gegenstand zu entfernen. Das ZNS kommuniziert auch mit einer Reihe von Drüsenorgan durch das PNS. Zusätzlich zu den Grundfunktionen, die uns am Leben erhalten, ist das Gehirn auch für das Denken, Fühlen und die Emotionen verantwortlich.

Das Gehirn ist unglaublich komplex. Es wird geschätzt, dass zwischen 10 Milliarden und 100 Milliarden Zellen etwa 10^{15} Verbindungen bilden. Dies ist 100 millionenfach näher im Vergleich zu den 42 Millionen Transistoren, die in einem Mikroprozessorchip enthalten sind. Die Fähigkeiten der Informationsverarbeitung des Gehirns sind enorm. Das Nervensystem entwickelt sich frühzeitig in der Schwangerschaft, wächst und ändert sich teilweise in den ersten Jahren der Kindheit. Während der Entwicklung entstehen im Gehirn unterschiedliche Bereiche, die unterschiedliche Funktionen übernehmen. Der Bereich des Sehens befindet sich beispielsweise im Hinterkopf. Während der Entwicklung müssen sich Zellen aus den Augen mit den Zellen des Sehnervs verbinden, um Informationen in das Sehzentrum des Gehirns zu bringen. Diese komplexe Möglichkeit einer Zelle auf einem Partner in einer anderen Umgebung Einfluss zu nehmen, ist ein Grund für die Empfindlichkeit auf so viele Substanzen.

Die peripheren Nerven unterliegen ähnlichen Bedingungen. So verläuft der längste Nerv des Körpers vom unteren Rückenmark bis zu den Zehen. Auch diese, sehr langen Zellen müssen die Fähigkeit besitzen, zu wachsen, sich mit anderen Zellen zu verbinden und mit den richtigen Zellen des Rückenmarks zu kommunizieren, die wiederum mit Gehirnzellen in Verbindung treten.

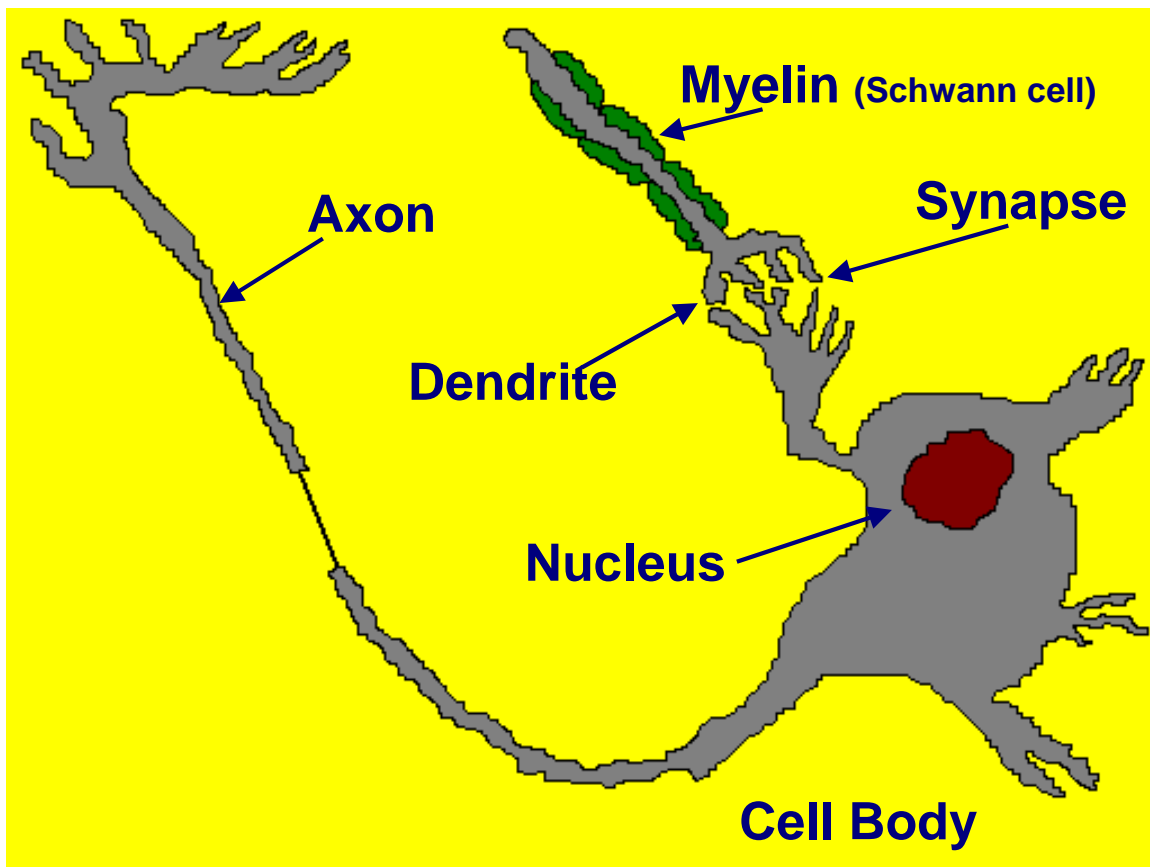
Zellen des Nervensystems

Das Nervensystem besteht aus Zellen – Neuronen –, die mehrheitlich für die Informationsübertragung im zentralen und peripheren Nervensystem verantwortlich sind und auch Stützzellen bilden (Abbildung 15.1). Die Zellen des PNS können sehr lang werden. Die Informationen von dem Finger oder den Zehen muss beispielsweise bei Berühren oder bei Schmerzen eine weite Strecke zurücklegen, um einen Muskel zu bewegen. Die Neuronen haben einen Zellkörper mit einem langen Arm, der Axon bezeichnet wird. Um die Übertragungsgeschwindigkeit entlang des Axons zu erhöhen, wird dieses von einer anderen Zelle – der Schwann-Zelle – umwickelt. Dies stellt eine Form von Isolierung dar und erleichtert die Bewegung der elektrischen Signale. Diese

Schwann-Zelle umwickelt das Axon in mehrere Schichten, ähnlich wie die Baumringe. Wie noch gezeigt wird, sind diese Zellen aufgrund der langen Axone und dem Energiebedarf für Schäden besonders anfällig.

Im ZNS unterstützen Gliazellen die Kommunikation zwischen den dicht gepackten Neuronen des ZNS. Diese Zellen spielen auch eine große Rolle in der Bildung der Blut-Hirnschranke. Diese Schranke hält viele Substanzen aus dem Gehirn ab und dies macht es schwierig, bestimmte Gehirnkrankheiten zu behandeln. Andere Substanzen, wie Koffein, gelangen leicht in das Gehirn, sowie andere neuroaktive Verbindungen. Andere Verbindungen, die für bestimmte Funktionen notwendig sind, werden aktiv über diese Schranke transportiert.

Abb. 15.1 Neuron im peripheren Nervensystem.



Übertragung von Information im Nervensystem

Nervenzellen kommunizieren durch Freisetzung von Substanzen (Neurotransmitter) in den Spalt zwischen den Zellen (vgl. Abb. 15.2). Der Neurotransmitter ist typischerweise in kleinen Paketen (synaptische Vesikel) gespeichert und wird als Reaktion auf ein Signal, welches entlang des Axons läuft, freigesetzt. In Abb. 15.2. wird Dopamin, ein wichtiger Neurotransmitter, der an den Bewegungsstörungen bei der Parkinsonkrankheit beteiligt ist, in den Spalt freigesetzt. Dies wiederum bewirkt eine Reaktion in der benachbarten Zelle. Das im Spalt befindliche Dopamin kann entweder abgebaut oder in die Zelle für den weiteren Gebrauch wieder aufgenommen werden.

Bei der Parkinsonkrankheit sind die Dopamin freisetzenden Zellen beschädigt oder abgestorben, wodurch es zu einer Reduzierung des Dopamins kommt. Der Verlust des Neurotransmitters Dopamin führt zu den Bewegungsstörungen der Parkinsonkrankheit. Typischerweise ist der Verlust von Dopamin produzierenden Zellen in bestimmten Gehirnareale nicht erkennbar und daher wurde die Parkinsonkrankheit als eine typische Alterserkrankung angesehen. In den 1970er Jahren änderte sich dieses Konzept als Chemiker eine Designerdroge produzierten, durch deren Verunreinigung ein Parkinson ähnliches Syndrom bei jungen Menschen verursacht wurde, von denen man geglaubt hatte, dass diese nie für Parkinson anfällig wären. Eine spezifische Verbindung MPTP stellt sich als Ursache für den Tod Dopamin produzierender Zelle heraus, da sie auch in den gleichen Gehirnarealen gefunden wurde. Obwohl die Folgen für die betreffenden Personen tragisch waren, stellte sich MPTP als ein wichtiges Forschungswerkzeug für das Verständnis dieser Krankheit als auch für die weitere Entwicklung neuer Behandlungen heraus.

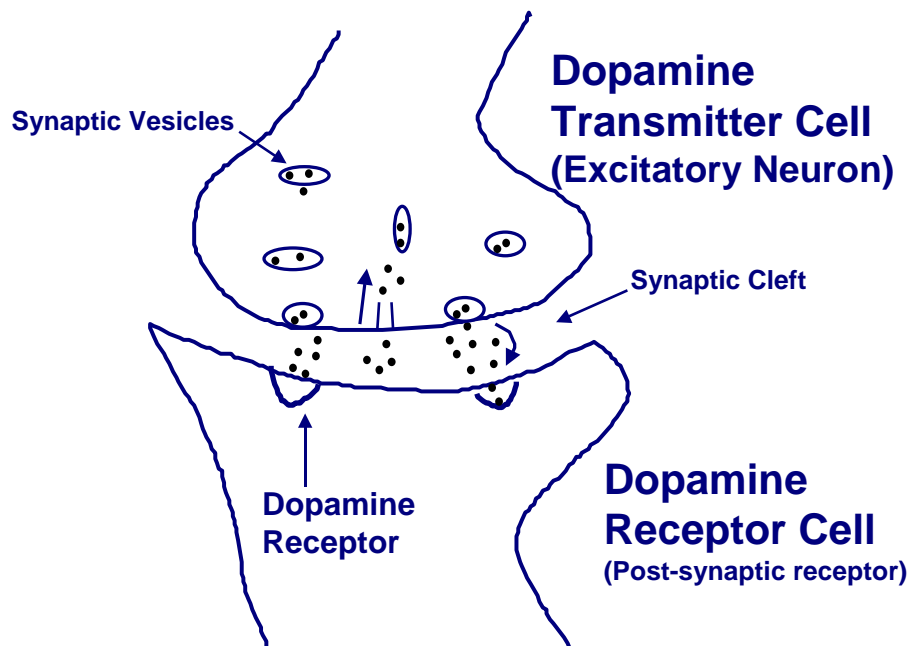


Abb. 15.2. Nachrichtenübertragung im Nervensystem

Was verursacht Neurotoxizität?

Es gibt keinen einfachen oder richtigen Weg, um die Ursachen von Neurotoxizität zu untersuchen. Im Folgenden werden sie in drei überlappende Bereiche unterteilt: Neurotransmitter/Rezeptoreffekte, die oft flüchtig sind; beschädigen die peripheren Nerven, die oft permanent sind und verursachen Schäden am sich entwickelnden Nervensystem, die fast immer dauerhaft sind.

Nervenzellen haben einzigartige strukturelle und physiologische Funktionen, die sie oft anfällig für Schäden durch Fremdstoffe macht. Die Zellen des Nervensystems haben eine hohe Stoffwechselrate, die sie in hohem Maße von Glukose und Sauerstoff abhängig macht, ähnlich den Computerchips, die viel elektrische Leistung benötigen. Alles, was diesen Glukosefluss oder Energienutzung in der Zelle stört, verursacht einen Funktionsverlust und potenziell langfristige Schäden. Im Gegensatz zu Muskelzellen können Nervenzellen nur für eine sehr kurze Zeit ohne Sauerstoff arbeiten. Der offensichtlichste Beweis hierfür ist, dass wir schnell das Bewusstsein verlieren, wenn dem Gehirn sauerstoffreiches Blut entzogen wird. Kohlenmonoxid reduziert die Verfügbarkeit von Sauerstoff im Gehirn, was schnell zur Bewusstlosigkeit oder sogar zum Tod führt. Cyanid hingegen hemmt die Fähigkeit einer Zelle, den Sauerstoff zu verwenden. Das Resultat ist aber das gleiche wie bei Kohlenmonoxid. Im peripheren Nervensystem ist die Länge der Zellen für die erhöhte Anfälligkeit gegenüber Fremdstoffen zu berücksichtigen. Beispielsweise bewirkt Acrylamid eine Schädigung des Zelltransportsystems, was zu Lähmungen – bemerkbar zuerst in den Beinen – führt.

Da in den meisten Fällen die Zellen des Nervensystems sich nicht teilen oder ersetzt werden können, sind die meisten Schäden dauerhaft. Ist das sich entwickelnde Nervensystem Blei ausgesetzt, so halten die Schäden ein Leben lang an. Peripheren Nerven können jedoch wachsen, die Verbindungen und Funktionen wieder herstellen und so zu einem gewissen Grad Bewegungen wieder ermöglichen. Dies wird in der Regel am deutlichsten an den Armen und Beinen sichtbar.

Neurotransmitter / Rezeptoreffekte

Viele natürlich vorkommende Verbindungen und eine zunehmende Anzahl von synthetisierten Chemikalien beeinflussen die Wirksamkeit bestimmter Neurotransmitter. Typischerweise wird der Neurotransmitter aus einer Nervenzelle freigesetzt und durch den spezifischen Rezeptor einer benachbarten Zelle aufgenommen, was eine Reaktion der Empfängerzelle auslöst. Der Rezeptor setzt dann einen Neurotransmitter in den Spalt zwischen den Zellen frei. Zu diesem Zeitpunkt muss der Neurotransmitter entweder durch spezifische Enzyme abgebaut werden oder durch die freisetzende Zelle zur Wiederverwendung aufgenommen werden. Eine Verbindung kann den Neurotransmitter und somit die Reaktion der Empfängerzelle auf mehrere Arten beeinflussen:

1. Blockierung des Rezeptors. Der Neurotransmitter kann den Rezeptor nicht erreichen und somit ist die Empfängerzelle nicht in der Lage, zu antworten.
2. Imitieren des Neurotransmitters. Die Empfängerzelle antwortet, obwohl keine natürlich vorkommender Neurotransmitter vorhanden ist.
3. Blockieren des Neurotransmitterabbaus. Dadurch kann der Neurotransmitter mit anderen Rezeptoren reagieren.
4. Blockierung der Neurotransmitterwiederaufnahme in die freisetzende Zelle. Auch hier kann der Neurotransmitter wieder mit anderen Rezeptoren reagieren.

Tabelle 15.2 gibt nur einige Beispiele unterschiedlich neuroaktiver Substanzen und deren Wirkmechanismus wieder. Das weltweit am meisten konsumierte Stimulans Koffein wirkt auf den Adenosinrezeptor. Adenosin ist ein natürlich vorkommendes Beruhigungsmittel und da Koffein dessen Wirkung hemmt, führt dies zu Stimulation.

Tab. 15.2 Mechanismen neuroaktiver Substanzen

Verbindung	Neurotransmitter	Wirkung
Koffein	Blockiert den Adenosinrezeptor	Stimulans
Organophosphatinsektizide	Erhöht den Neurotransmitter Acetylcholin, indem es seinen Abbau verhindert	Stimulans
Nicotin	ahmt Acetylcholin nach, wie Erhöhung von Acetylcholin	Stimulans
Fluoxetin(Prozac)	Erhöht Serotonin, indem es die Wiederaufnahme in die Zelle blockiert	Stimulans
LSD (Lysergsäure-diethylamid)	Ahmt Serotonin nach und bewirkt eine Rezeptorstimulation	Halluzination
THC - Delta 9 – tetrahydrocannabinol (Cannabis)	Cannabinoidrezeptor	Entspannung, Euphorie und Schärfung der Sinne, Zunahme des Appetits, Zeitgefühl
Cocain	Blockiert Dopamin-transporter, was zu einer Steigerung dopaminergen Stimulation führt	Erhöht die Wachsamkeit und Energie, Euphorie, Schlaflosigkeit, Unruhe, Angst, Paranoia, Halluzinationen
Domoinsäure (Muscheln)	Glutamat, Aspartat	Gedächtnisverlust

Einen bestimmten Neurotransmitter wirkende Substanzen haben oft nur eine vorübergehende Wirkung und die Exposition muss wiederholt werden, um den Effekt fortzusetzen. Dies wird deutlich in der Notwendigkeit einer täglichen Koffeinzufuhr. Dies ist aber nicht immer der Fall. Besonders potente (giftige) Nervengase blockieren dauerhaft die für den Abbau von Acetylcholin benötigten Enzyme, was zum Tode führt.

Schäden anr periphereren Nerven

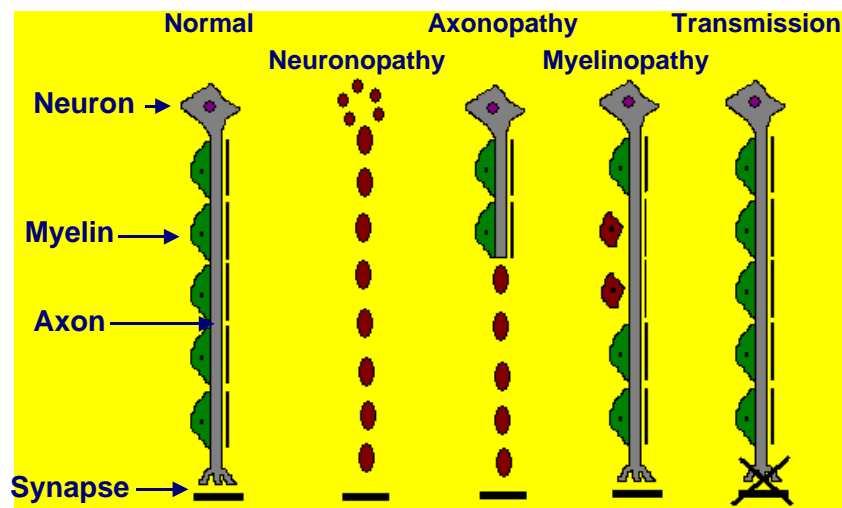
Die peripheren Nervenzellen des Körpers leiten Befehle aus dem zentralen Nervensystem über eine große Distanz in die Muskelzellen, um z.B. Finger und Zehen zu bewegen. Peripheren Nervenzellen werden durch spezialisierte Zelle umwickelt (Myelin), die eine Isolierung darstellt und die Übertragung des elektrischen Signals erleichtert. Substanzen können das periphere Nervensystem schädigen durch Töten der Nervenzellen (Neuropathie), Angriff auf das Axon (Axonopathie) oder durch Angriff auf die Isolierung der Zellen (Myelinopathie) (Tab. 15.3, Abb. 15.3.). Interaktion mit dem Neurotransmitter ist eine Form der Übertragungstoxizität, die oben näher erläutert wurde.

Tab. 15.3 Schäden des peripheren Nervensystems

Name	Typ	Beispiel
Neuronopathie	Tod der Nervenzelle	MPTP, Trimethylzinn
Axonopathie	Degeneration des Axons	Hexan, Acrylamid
Myelinopathie	Beschädigung des Myelins (ez.B. Schwann-Zelle)	Lead, Hexachlorophen
Übertragungstoxizität	Unterbrechung der Übertragung	Organophosphatpestizide, Cocain, DDT

Abb. 15.3 Schäden des peripheren Nervensystems

Schäden am sich entwickelnden Nervensystems



Das sich entwickelnde Nervensystem ist aus vielerlei Gründen anfälliger auf Schädigung als das ausgereifte Nervensystem. Die Blut-Hirn-Schranke des zentralen Nervensystems ist bei sehr jungen Individuen noch nicht sehr gut ausgebildet. Dadurch gelangen toxischen Substanzen leichter in das Nervensystem. Das Nervensystem entwickelt sich während der Schwangerschaft und ändert sich fortlaufend in den darauf folgenden Jahren, indem sich Zellen vervielfachen, an Größe zunehmen, an neue Positionen wandern oder sich mit anderen Zellen verbinden. Während dieser Zeit können toxische Substanzen die Zellen töten, die Zellwanderungen stören oder die Verbindungen der Zelle beeinflussen. Da unterschiedliche Bereiche des Nervensystems sich zu unterschiedlichen Zeitpunkten entwickeln, kann die Exposition von z.B. Alkohol im 4. Schwangerschaftsmonat andere Auswirkungen haben als die in 6. Schwangerschaftsmonats.

Eine Schädigung des Gehirns kann offensichtliche und schwere oder leichte, nicht merkbare Auswirkungen haben. Hohe Alkoholexposition während der Schwangerschaft kann zu einem offensichtlichen Leistungsverlust des Kindes während der Schulzeit führen mit späteren Auswirkungen auf die Gesellschaft. Schwieriger zu beurteilen, sind durch geringe Mengen verursachte Schäden. Geringe Alkohol-oder Bleiexpositionen während der Entwicklung können den IQ des Kindes so gering verändern, der noch innerhalb der normalen Schwankungsbreite liegt. Diese kleinen Veränderungen können nur durch den Vergleich großer Gruppen, von denen eine Gruppe dem Mittel ausgesetzt ist und eine andere als Kontrollgruppe dient, ermittelt werden. Solche Gruppen basierten Studien zeigten, dass selbst geringe Bleiexposition während der Entwicklung einer Abnahme des IQs bewirkte, so dass die Betroffenen ihr genetisches Potenzial nicht voll ausschöpfen konnten. Für den einzelnen ist die Reduzierung der intellektuellen Fähigkeiten nicht bemerkbar, aber im Großen betrachtet hat diese Änderung ernsthafte Folgen für die Gesellschaft. Weitere Informationen sind in den Kapitel über Blei und Alkohol zu finden.

Ein anderer Problembereich stellen Expositionen fettlöslicher Verbindungen wie PCB oder chlorierten Pestiziden. Alle Zellen enthalten Lipide oder Fett. Die hohe Zellanzahl im dicht gepackten Gehirn bedeutet, dass das Gehirn eine große Ansammlung von Fett ist.

Das Gehirn, auch Speicherplatz für fettlösliche Substanzen, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. Ein weiteres Problem ist, dass diese Verbindungen aus dem Fett bei Frauen während der Stillzeit freigesetzt werden können und sich wegen der geringen Größe des Säuglings die freigesetzte Dosis dramatisch auswirken kann.

Krankheiten des Nervensystems

Können toxische Substanzen klassische Krankheiten des Nervensystems, wie Parkinsonkrankheit, Alzheimer Krankheit Multiple Sklerose oder amyotrophische Lateralsklerose (ALS) verursachen. Seit der Entdeckung, von Substanzen wie MPTP, die Parkinson ähnliche Symptome hervorrufen können, konzentriert sich die Forschung auf

Substanzen, die zur Auslösung neurologische Krankheiten führen können und nicht nur altersbedingt oder aufgrund von Schicksal ausgelöst werden. MPTP beschädigt selektiv Neuronen der gleichen Gehirnbereiche, die auch bei Parkinson betroffen sind. Unterstützt wurde diese Hypothese des Einflusses chemischer Substanzen im Zusammenhang mit der Parkinsonkrankheit durch Daten, die zeigen, dass die Inzidenz im Vergleich zu früher bei zunehmender Chemikalienexposition erhöht ist.

Weitere Forschungen ergaben, dass aktive Metaboliten von MPTP verantwortlich für die Schäden an den Neuronen waren und diese eine ähnliche Struktur wie einige Pestizide besitzen. Daher erhob sich sofort die Frage: könnte eine Pestizidbelastung das Auftreten der Parkinsonkrankheit erhöhen oder diese Krankheit in früherem Alter verursachen? In der Tat fanden Forscher eine gewisse Korrelation bei Pestizidbelastung von Landarbeiter und dem Auftreten der Parkinsonkrankheit.

Eine Metallexposition ist mit einer Reihe neurologischer Erkrankungen verknüpft, daher war es vernünftig sich folgende Fragen zu stellen: trägt eine Metallexposition zu altersbedingten, neurologischen Erkrankungen bei? Forscher fanden heraus, dass in den Gehirnzellen vieler Alzheimer-Patienten die Aluminiummenge erhöht war und Nierendialysepatienten an einer aluminiumbedingten neurologischen Störung leiden, in zusätzlichen Studien konnte dies aber nicht bestätigt werden. Es gibt allerdings Hinweise, die darauf hindeuten, dass eine Quecksilberexposition zu einer beschleunigten altersbedingte Abnahme der kognitiven Funktionen führen kann.

Neurologische und psychiatrische Störungen, wie Depressionen, Hyperaktivität und manische Depression veranlassten viele Pharma-Unternehmen und Forschungsinstitute, Medikamente zur Behandlung dieser Krankheiten zu entwickeln. Dieser Forschungsbereich wird mit zunehmendem Wissen über die zu Grunde liegenden Mechanismen des Nervensystems an Bedeutung gewinnen.

Anfänglich hatten Medikamente zur Behandlung psychiatrischer Krankheiten oft sehr unerwünschte Nebenwirkungen, die häufig ihre langfristige Nutzung einschränkten oder eine zusätzliche Medikation erforderlich machten, um die Nebenwirkungen zu kontrollieren. Neueren Medikamente sind spezifischer und haben weniger Nebenwirkungen.

Die folgende Tabelle zeigt Beispiele von neurotoxischen Wirkungen, die durch eine Vielzahl von Mitteln verursacht wird.

Tab. 15.4 Geschichte der Neurotoxikologie

Jahr	Ort	Substanz	Bemerkung
400 v. Chr. Bis heute	Weltweit	Blei	Hippokrates erkennt Bleivergiftung in der Bergbauindustrie; Blei dient zum Versüßen des römischen Weines; heute - Bleiverwendung in Farben und als Benzinzusatz; geringe Bleiexposition kann eine Schädigung

			des Nervensystems von Kindern hervorrufen.
vormals	Weltweit	Quecksilber	Minenarbeiter vergiftet; 1930: Hut-Industrie (die verrückte Hutmacher); 1950 Japan: Quecksilber in Fisch; 1970 Quecksilber in Saatgut; Quecksilber als Neurotoxin während der Entwicklung erkannt; Freisetzung aus Kohle von Kohlekraftwerke; Kontamination von Fischen
1930er Jahre	USA (Südosten)	TOCP Trikesylphosphat	oft Schmierölen zugesetzt, durch verunreinigtes "Ginger-Jake", ein alkoholisches Getränk werden mehr als 5000 gelähmt, 20.000 bis 100.000 sind betroffenen
1930er Jahre	Europa	Apiol (w/TOCP)	Abtreibungsmittel mit TOCP verursacht in 60 Fälle Neuropathie
1932	USA (Kalifornien)	Thallium	Als Rodentizid vorgesehene und mit Thalliumsulfat gebeizte Gerste wird gestohlen und verwendet, um Tortillas zu machen; 13 Familienmitglieder mi twerden neurologischen Symptomen ins Krankenhaus eingeliefert; 6 Tote
1937	Südafrika	TOCP	60 Südafrikaner zeigen Lähmung nach der Verwendung von kontaminierten Speiseöl
1950er Jahre	Frankreich	Oganozinn	Kontamination der Deckhengste mit Tributylzinn führte zu mehr als 100 Todesfälle
1950er Jahre	Morokko	Mangan	150 Bergleute leiden unter chronische Manganvergiftung mit schweren neuropsychologische Probleme
1950er Jahre	USA	AETT (Acetylethyltetra-methyltetralin)	Komponente von Duftstoffen finden neurotoxisch ist; vom Markt im Jahr 1978 widerrufen werden; die menschliche Gesundheit nicht bekannt
1956	—	Endrin	49 Personen erkrankten nach dem Essen von Backwaren, die aus mit dem Insektizid Endrin kontaminiertem Mehl vorbereitet wurden; dies führte in einigen Fällen zu Krämpfen
1956	Türkei	HCB	Hexachlorbenzol, ein Fungizid für Saatkorn, führt zu einer Vergiftung von 3000 bis 4000; 10 Prozent Sterblichkeit
1956-77	Japan	Clioquinol	Wurde zur Behandlung von Durchfall bei Reisenden eingesetzt und verursachte Neuropathie in mehr als 10.000 Fällen, für mehr als zwei Jahrzehnten
1959	Morokko	TOCP	mit Schmieröl verunreinigtes Speiseöl, rund 10.000 Personen betroffen
1968	Japan	PCBs	Polychlorierte Biphenyle in Reisöl, 1665 Menschen betroffen
1969	Japan	n-Hexan	Nach Behandlung mit n-Hexan treten 93 Fälle von Neuropathie auf, die verwendet werden, um Vinylsandalen machen
1971	USA	Hexachlorophen	Nachdem Säuglinge in 3 %igen Hexachlorophen zur Desinfektion gebadet wurde, traten toxische Wirkungen auf das Nervensystem und andere Systeme auf
1971	Irak	Quecksilber	Mit Quecksilber behandeltes Saatgut wurde in Brot verwendet wird; mehr als 5000 schwere Vergiftungen, 450 Todesfälle, Auswirkungen auf pränatal exponierte Säuglinge wurde nicht dokumentiert
1973	USA (Ohio)	MnBK	Von Lösungsmittel ausgesetzte Arbeiter in der Produktion litten mehr als 80 Arbeitnehmer an Polyneuropathie, 180 haben weniger schwerwiegende Wirkungen

1974-75	USA (Hopewell, VA)	Chlordecone (Kepone)	Fabrikarbeiter in der chemischen Industrie waren einem Insektizid ausgesetzt; mehr als 20 leiden unter schweren neurologischen Problemen, bei mehr als 40 verlief die Intoxikation milder
1976	USA (Texas)	Leptophos (Phosvel)	Mindestens 9 Beschäftigten leiden unter schweren neurologischen Problemen nach Exposition mit Insektizid während des Herstellungsprozesses
1977	USA (Kalifornien)	Dichloropropen (Telone II)	24 Personen kamen nach Exposition durch einen Verkehrsunfall mit dem Pestizid Telone ins Krankenhaus
1979-80	USA (Lancaster, TX)	BHMH (Lucel-7)	Sieben Mitarbeiter in einer Kunststoffproduktionsanlage für Badewannen zeigten schweren neurologischen Effekte nach Exposition mit BHMH
1980s	USA	MPTP	Verunreinigung in der Synthese einer illegalen Droge, verursacht Symptome identisch denen der Parkinson-Krankheit
1981	Spanien	Vergiftetes Öl	20.000 Personen tranken von dem vergifteten Öl, was zu mehr als 500 Todesfällen führte viele erleiden schwerere Neuropathien
1985	USA	Aldicarb	Mehr als 1.000 Menschen in Kalifornien und anderen westlichen Staaten und British Columbia zeigten neuromuskuläre und Herzproblemen nach der Einnahme von Melonen, die mit dem Pestizid Aldicarb verunreinigt waren
1987	Kanada	Domöinsäure	Mit Domöinsäure kontaminierte Muscheln führten in 129 Fällen zu Erscheinungen wie Gedächtnisverlust, Verwirrtheit und Krampfanfälle und 2 zu Todesfällen.
1991	USA	Domöinsäure	Mit Domöinsäure kontaminierte Schalentiere wurden im Nordwesten der USA gefunden
2001	USA	Chlorpyrifos	Das leistungsstarke Insektizid wurde für den Heimgebrauch vom Markt genommen

Aus: Neurotoxizität: Identifizierung und Regelung von Giften des Nervensystems
US-Kongress, Office of Technology Assessment (1990)

Wer ist betroffen?

Der Fötus und das sich entwickelnde Kind sind ohne Zweifel am anfälligsten für Auswirkungen von Chemikalien auf das Nervensystem. Sie haben auch noch keine Kontrolle über die Auswirkungen, die erst im späteren Leben zu Behinderungen können. Das Nervensystem Erwachsener wird ebenfalls von einer Reihe Chemikalien angegriffen, die zum einen sehr begehrt sind und zum anderen in der Umwelt vorkommen.

Die Wohn-, Arbeits- und Rahmenbedingungen bedingen unterschiedliche Expositionen gegenüber neuroaktiven Substanzen. Im Haushalt befinden sich eine Reihe Verbindungen, die das Nervensystem beeinflussen: Koffein in Kaffee und Tee, Alkohol, Medikamente, Pestizide, Reinigungsmittel, sowie Lacke und Lösungsmittel, um nur

einige zu nennen. Verbindungen, wie Blei oder Pestizide, können an Schuhe und an den Füßen haften. Familienmitglieder können Substanzen wie Blei auf der Kleidung in das Haus bringen. Wahrscheinlich die größten Probleme bieten Lösungsmittel von Reinigungsmittel oder chemische Prozesse, die am Arbeitsplatz verwendet werden. Landwirte und Arbeiter, die mit Pestiziden umgehen müssen, werden mit Verbindungen belastet, die das Nervensystem schädigen können. Die Außenumgebung kann erhöhte Werte von persistierenden Verbindungen aufweisen, die sich negativ auf das Nervensystem auswirken, wie beispielsweise Blei, Quecksilber und chlorierte Pestizide.

Tab. 15.5 Exposition neurotoxischer Substanzen

Wohnbereich	<ul style="list-style-type: none"> a) Kinder in der Entwicklung und von mütterlicher Exposition b) Kinder – Blei im Wohnbereich c) Reinigungsmittel d) Lösungsmittel
Arbeitsplatz	<ul style="list-style-type: none"> a) Lösungsmittel b) Pestizide
Umwelt	<ul style="list-style-type: none"> a) Blei b) Quecksilber (in Fische) c) Pestizide d) persistente Umweltschadstoffe

Gesetzliche Regelungen

Seit die Erkenntnis der subtilen neurologischen Effekte und langfristigen Folgen der Exposition von Verbindungen zugenommen hat, wurde auch eine schrittweise Erhöhung für die Testanforderungen neuer Substanzen erforderlich. Staatliche Stellen benötigen zusätzliche Tests für die neurotoxischen Wirkungen einer Verbindung. Für viele Verbindungen wissen wir jedoch wenig über ihr Potenzial, neurotoxisch zu wirken oder das sich entwickelnde Nervensystem zu schädigen. Im Falle des Bleis gibt es keinen Sicherheitsfaktor, sowie Bedenklichkeitswerte vom Center for Disease Control, aber der Standard wurde herabgesetzt, nachdem geringere Werte nach Entfernen des Bleis aus Benzin in der Gesamtbevölkerung gefunden wurde. In der Regel kämpft die Regierung mit einer ständig wachsenden Liste neuer Chemikalien, deren Neurotoxizität beurteilt werden muss.

Empfehlungen und Konsequenzen

Viele der von uns regelmäßig konsumierten Substanzen beeinträchtigen das Nervensystem und sind als neurotoxische Substanzen bekannt, daher gibt es eine einfache Empfehlung – vorsichtig zu sein. Das sich entwickelnde Nervensystem ist gegenüber

Neuerungen toxischen Substanzen sehr empfindlich und eine Exposition falscher Chemikalien zur falschen Zeit kann eine lebenslängliche Behinderung zur Folge haben. Aus ethischer und sozialer Sicht stellt diese Anfälligkeit des sich entwickelnden Nervensystems eine besondere Herausforderung dar. Viele der persistierenden bioakkumulierbaren Giftstoffe sind neurotoxisch, welches ein wichtiges Argument für das Verbot dieser Stoffe ist. Das zunehmende Verständnis des Nervensystems in Verbindung mit dem Wissen um die Schäden, die diese Verbindungen anrichten, ist eines der wichtigsten Beiträge der Neurotoxikologie.

Weitere Informationen und Nachweise

Bilderpräsentation

A Small Dose of Neurotoxicology presentation material from Toxipedia Online:

<http://www.toxipedia.org> or

<http://www.toxipedia.org/wiki/display/toxipedia/The+Nervous+System>

Web site contains presentation material related to the neurotoxic effects of chemicals.

Europäische, asiatische und Internationale Behörden

- Organization For Economic Co-Operation And Development (OECD) – Chemical Safety. Online: <<http://www.oecd.org/> (search on chemical safety)> (accessed: 20 June 2009).
This OECD Site contains general information on chemical safety as well as specific testing guidelines for neurotoxic effects of chemicals.
- International Neurotoxicology Association (INA). Online: <<http://www.neurotoxicology.org/>> (accessed: 20 June 2009).
Site provides links to neurotoxicology testing guidelines and other information on neurotoxicology.
- University of Stockholm, Department of Neurochemistry & Neurotoxicology. Online: <<http://www.neurochem.su.se/>> (accessed: 20 June 2009).
- International Brain Research Organization (IBRO). Online: <<http://www.ibro.org/>> (accessed: 20 June 2009).
“IBRO is a non-profit international organization for neuroscientists.”

Nordamerikanische Behörden

- US Food and Drug Administration (FDA) – Neurotoxicology Division Access: Online: <http://www.fda.gov/nctr/science/divisions/neurotox.htm> (accessed: 20 June 2009).
Information on FDA and neurotoxicology.
- US Environmental Protection Agency (EPA) Neurotoxicology Division. Online: <http://www.epa.gov/nheerl/ntd/> (accessed: 20 June 2009).
This EPA site provides information on neurotoxicology.
- US National Institute of Health - National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Online: <http://www.ninds.nih.gov/> (accessed: 20 June 2009).
NINDS is works to shape “the future of research and its relationship to brain diseases”.
- U.S. National Research Council – Environmental Neurotoxicology. Online: <http://www.nationalacademies.org/nrc/> (accessed: 20 June 2009).
Publication available on the web at this site.

Regierungsunabhängige Organisationen

- Society for Neuroscience (SFN). Online: www.sfn.org/ (accessed: 20 June 2009).
“SFN is a nonprofit membership organization of basic scientists and physicians who study the brain and nervous system.”
- ALS Association (ALSA) (amyotrophic lateral sclerosis). Online: <http://www.alsa.org/> (accessed: 20 June 2009).
The mission of The ALS Association is to find a cure for and improve living with ALS.
- Institute of Neurotoxicology & Neurological Disorders (INND). Online: <http://www.asmalldoseof.org> or <http://www.toxipedia.org> (accessed: 20 June 2009).

INND was founded almost ten years ago and focuses on education and policy issues related to neurotoxicology.

- Neurobehavioral Teratology Society (NBTS). Online: <http://www.nbts.org/> (accessed: 20 June 2009).
NBTS mission is to understand how the environment affects the health of infants and children.

Referenzen

Spencer, Peter S. and Schaumburg, Herbert H. (Eds). Experimental and Clinical Neurotoxicology. Oxford University Press. 2nd edition (2000). 1152 pages.

Dobbs, Michael R. Clinical Neurotoxicology: Syndromes, Substances, Environments. Saunders (2009). 720 pages.

Harry, G. Jean, Tilson, Hugh A. Neurotoxicology, Third Edition (Target Organ Toxicology Series) Informa HealthCare; (2009). 480 pages.

U.S. EPA Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment
www.epa.gov/ncea/raf/pdfs/neurotox.pdf Published on May 14, 1998, Federal Register 63(93):26926-26954.