

# Differentialdiagnose toxischer Polyneuropathien

Priv. Doz. Dr. med. F. M. Reinhardt  
Neurologische Klinik mit Poliklinik, Universität Erlangen-Nürnberg

## Übersicht:

- 1 Einteilung toxischer Polyneuropathien
- 2 Grundlagen toxischer Polyneuropathien
- 3 Pathophysiologie toxischer Neuropathien
- 4 Differentialdiagnose toxischer Polyneuropathien
- 5 Einzelne Noxen
- 6 Schlußbemerkungen

## 1 Einteilung:

Zur Klassifikation von Polyneuropathien sind folgende Einteilungen möglich und gebräuchlich:

1. *Pathoanatomisch*: Primär axonal, primär demyelinisierend
2. *Pathogenetisch*: Toxisch, metabolisch, entzündlich, ischämisch-vaskulär, hereditär, paraneoplastisch
3. *Nach betroffenen Nervenfasertypen*: motorisch, sensibel, autonom
4. *Nach klinischem Ausfallsmuster*: Distal symmetrische Polyneuropathie, Mononeuropathia multiplex (Ausfälle im Versorgungsgebiet disseminiert verteilter Einzelnerven), Schwerpunktneuropathie (Mononeuropathia multiplex mit zusätzlich distal symmetrischer Neuropathie).

Gegenstand der hier gegebenen Zusammenstellung sind exotoxische Neuropathien.

## 2 Grundlagen toxischer Polyneuropathien

Exotox. Polyneuropathien können reine Neuropathien oder Myeloneuropathien sein.

### 2.1 Häufigkeit exotoxischer Neuropathien (tNP):

- 4,1 % (inkl. med.-tox, exkl. alkoholtox. NP) im Patientenkollektiv einer Neurologischen Universitäts-Klinik mit einem Schwerpunkt PNP [Neundörfer, Claus 1992]
- 6% (2% med.-tox, 4% Umwelt/Industrie) [Bischoff 1984]

2.2 Medikamentös-toxische Neuropathien (nach Kunze in Suchenwirth et al.: Neurologische Begutachtung) sind bekannt bei:

- *Antibiotika/Chemotherapeutika*: Penicillin, Ampicillin, Streptomycin, Ethambutol, INH, Dapson, Chloramphenicol, Gentamicin, Amphotericin, Nukleosidanaloga, HIV-Proteasehemer, Misonidazol, Metronidazol, Polymyxin, Nalidixinsäure, Sulfonamide, Nitrofurantoin,
- *Antikonvulsiva/Psychopharmaka*: Thalidomid, Methaqualon, Gluthetimid, Amitriptylin, Meprobamat, Imipramin, Chlorprotixen, Nialamid, Lithium, Phenytoin, Barbiturate, Lofepramin
- *Zytostatika*: N-Lost, Actinomycin C, Na-Cyanat, Cisplatin, Vincristin, Ethoglucal, Chlorambucil, Cytarabin, Doxorubicin, Nitrofurazon, Podophyllin, Procarbazin, Ifosfamid
- *Antirheumatika*: Gold, Indomethacin, Colchicin, Phenylbutazon, Mesalazin, Naproxen, D-Penicillamin, Salazosulfapyridin
- *Andere*: Perhexillin, Amiodaron, Clofibrat, Ergot-Präparate, Hydralazin, Disopyramid, Bupivacain, Lidocain, Disulfiram, Tolbutamin, Antikoagulanzen, Amphetamin, Allopurinol, Methysergid, Hexachlorophen, Propylthiouracil, Morphin, Pyridoxin, Distickstoffoxid, Bromocriptin, Captopril, Carbimazol, Cimetidin, Interferon, Pethidin

2.3 Als Berufskrankheiten sind Polyneuropathien eingestuft in:

- BK-Liste Metalle, Halbmetalle:  
BK 1101: Blei oder seine Verbindungen; BK 1102: Quecksilber oder seine Verbindungen; BK 1106: Thallium oder seine Verbindungen; BK 1108: Arsen oder seine Verbindungen
- BK-Liste Lösungsmittel/Pestizide/Sonstige  
BK 1302: Halogenkohlenwasserstoffe (Lösungsmittel wie z.B. Tetrachlorethen, Pestizide wie z.B. Hexachlorcyclohexan [Gamma-Isomer „Lindan“]); BK 1303: Benzol, Toluol, Xylole, Styrol; BK 1305: Schwefelkohlenstoff; BK 1307: Organophosphate (Pestizide, Industriestoffe wie z. B. Triorthokresylphosphat); BK 1317: Lösungsmittelbedingte Polyneuropathien oder Enzephalopathien (z. B. n-Hexan, Methylethylketon, Methylbutylketon, auch: Styrol, Trichlorethen)

2.4 Belegte Ursachen toxischer Neuropathien durch Arbeitsstoffe sind:

- Metalle: Blei, Quecksilber, Thallium, Arsen, (Gold, Barium)
- Lösungsmittel: Schwefelkohlenstoff, Ethylenglykol, Hexacarbone, Triorthokresylphosphat, Lösungsmittelgemische
- Pestizide: Organische Phosphorverbindungen, DDT, Hexachlorophen
- sonstige: Acrylamid, Diamethylaminopropionitril (DMAPN), Ethylenoxid, Allylchlorid, Phenol, (PcB: Produktion in D eingestellt)

### 3 Pathophysiologie toxischer Neuropathien

3.1 Schädigungsorte:

- Axon (Axonopathie): distales Axon: "dying-back"- Neuropathy; proximales Axon
- Myelinscheide (Myelinopathie)
- Neuron (Neuronopathie)
- Vasa nervorum v.a. bei med.-tox. Neuropathien (INH, Medikamenten-bedingte allergische Angiitis)

### 3.2 Pathophysiologie

#### 3.2.1 Axonopathien

Mögliche Ursachen einer Axonschädigung:

- z. B. Acrylamid: distale (nicht proximale!) Degeneration des Axons, direkte toxische Effekte, Interferenz mit oxidativem Metabolismus und Neurofilament-Transport
- z.B. DMAPN: axonale Schwellung, langsam nach distal wandernd, anterograder Transport von Neurofilamenten gestört (keine Synthesestörung!), Phosphorylierung gesteigert
- z. B. Hexane: axonale Schwellung distal beginnend, Kaliberschwankungen proximal, Neurofilament-Transport gesteigert, Phosphorylierung reduziert

Einteilung der Axonopathien

- distal peripher: Funktionsstörung von distal nach proximal durch direkte distale Toxizität oder Störung des Axontransportes
- distal peripher und zentral: zusätzlich Funktionsstörung der zentralen distalen Abschnitte im Rückenmark (Hinterstränge, distale Ausläufer des 1. Motoneurons, z. B. bei Hexacarbonen)
- proximal: Funktionsstörung proximaler Axonabschnitte motorischer Neurone

#### 3.2.2 Myelinopathien

Schädigungsorte

- segmental einsetzende direkte Myelinschädigung
- diffus einsetzende direkte Myelinschädigung
- Schädigung der Schwannzellen direkt (z. B. Hexachlorophen)

(Sonderfall: Falls Schädigung des Neurons in Höhe des Zell-Leibes (z.B. Spinalganglien): konsekutive Axondegeneration von zentral nach peripher)

## 4 Differentialdiagnose toxischer Polyneuropathien

### 4.1 Manifestationsformen toxischer Neuropathien

- Symmetrisch-sensibel: überwiegender Manifestationstyp toxischer NP
- symmetrisch-paretisch: z. B. Hexacarbonen, Triorthokresylphosphat
- asymmetrisch: z. B. Blei

### 4.2 Inhalt der Anamnese

- subjektive Symptomen einer NP (Parästhesien, Schwellungsgefühl, Schmerzen, Crampi)
- Zeitverlauf der Störungen in Zusammenhang mit Symptomen/Befunden
- Exposition(en): Substanzen, Expositionshöhe und -Dauer (Arbeitsmedizin!)
- Vor- und Begleiterkrankungen
- „Lifestyle- Faktoren“, außerberufliche Belastungen
- Medikamente

### 4.3 Klinik

Typischerweise sind bei toxischen Neuropathien distale Nervenabschnitte betroffen (wenige Ausnahmen, z.B. Blei)

- symmetrisch-sensible Ausfälle oder Reizsymptome (A- $\beta$ -, A- $\delta$ - und C-Fasern)
- Abschwächung oder Verlust der ASR
- evtl. Paresen, Crampi (Irritation A- $\alpha$ -Fasern)
- evtl. autonome Funktionsstörungen

Klinik sensibler Störungen abh. v. Fasertyp:

- A- $\beta$ -Fasern: insbes. Pallhypästhesie, Lageempfinden ↓, Kribbelparästhesien
- A- $\delta$ - und C-Fasern: insbes. Hypalgesie und Thermhypästhesie, Kälte-/Wärmeparästhesien

Klinik autonomer Störungen: somatische N.: Vasomotoren, Schweißsekretion, Trophik (Ödem, Ulcus) viszerale N.: Herzfrequenz, GI-Innervation, Blasenentleerung, Sexualfunktion

#### 4.4 Neurophysiologische Zusatzuntersuchungen

*Sensibles System:*

- Beleg sensibler Störungen durch sensible Elektroneurographie
- A- $\beta$ -Fasern erfasst durch SEP, Vibrationsempfinden erfasst mittels skaliertes 128 Hz-Stimmgabel
- A- $\delta$ - und C-Fasern: Thermotestung: Kaltschwellen (A- $\delta$ -), Warmschwellen, Temperaturschmerz (C)

*Autonomes System:* Schweißsekretionsmessung, Herzfrequenzanalyse

*Motorisches System:* Motorische Elektroneurographie, Elektromyographie

#### 4.5 Ausschluß anderer relevanter Ursachen

Basislabor, OGTT/HbA1c, BSG, Eiweißelektrophorese, TSH, Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure (CDT)

ggf. abh. von vermutetem oder belegtem Agens: Toxin- (Metaboliten-) Bestimmungen (z. B. Schwermetalle, Methylbromid, TTCA)

### 5 Einzelne Noxen

#### 5.1 Blei (Pb)

- *Quellen:* Bleigewinnung und Verarbeitung, Bleianstriche, Bleilöten, Glasuren, Glas.  
*Aufnahme:* Atemwege/GI-Trakt
- *Klinik:* Peripheres Nervensystem: Primär axonale Läsion am häufigsten. Motorische (Schwerpunkt)-NP, selten symmetrisch-sensible NP
- *Labor:* Pb- Spiegel in Blut/Urin/Stuhl. Uneinheitliche Angaben eines „non-effect-level“, wahrscheinlich bei Blut-Pb-Spiegel < 40-50  $\mu\text{g/dl}$ , manifeste NP erst >(>) 80

µg/dl. Exp. Dauer?? Koproporphyrin im Urin, Hämatologie (basophile Tüpfelung in Erythrocyten), Nachweis in Haaren

#### 5.2 Quecksilber (Hg)

- *Quellen:* Hg- Gewinnung und Verarbeitung, Hg- haltige Produkte.
- *Aufnahme:* Atemwege (Dämpfe/Staub), gering auch Haut/GI-Trakt
- *Klinik:* Bei akuter und chronischer Intoxikation ganz im Vordergrund ZNS-Symptome mit schweren psychischen Veränderungen und Tremor. Primär axonale NP, aber auch Hinweise für proximale Demyelinisierung. V. a. sensible, aber auch sensomotorische NP und GBS-ähnliche Symptomatik beschrieben.
- *Labor:* Hg- Spiegel in Urin/Stuhl/Haaren. Level für Neurotoxizität umstritten, evtl. ab 250 µg/l Urin-Hg

#### 5.3 Thallium

- *Quellen:* Glasindustrie, Farbenherstellung, Pyrotechnik, Schädlingsbekämpfung.
- *Aufnahme:* GI-Trakt/Atemwege
- *Klinik:* Akute und chronische Intoxikation begleitend mit ZNS-Symptomen und Haarausfall. Peripheres Nervensystem: Sensomotorische Neuropathie. Bei akuter Intoxikation GBS-ähnliches Bild. Sensible Störungen als Hyperpathie, burning-feet-Syndrom. Hirnnervenstörungen
- *Labor:* Thallium- Nachweis in Urin/Stuhl/Haaren

#### 5.4 Arsen (As)

- *Quellen:* As- Gewinnung und Verarbeitung, Produkte mit anorganischen As- Verbindungen (z. B. Schiffsanstriche), Rattengift.
- *Aufnahme:* Atemwege (Dämpfe/Staub), geringer auch Haut/GI-Trakt
- *Klinik:* Akute und chronische Intoxikation begleitend mit ZNS-Symptomen und unterschiedlichen Hautveränderungen. Peripheres Nervensystem: Axonale Schädigung mit sensomotorischer Neuropathie. Bei akuter Intoxikation GBS-ähnliches Bild (proximal-demyelinisierend?). Hyperpathie, burning-feet-Syndrom, Paresthesie!
- *Labor:* Arsen- Nachweis in Urin/Stuhl/Haaren

#### 5.5 Hexacarbone

- *Substanzen:* V.a. n-Hexan, Methyl-n-Butylketon, Methylethylketon.
- *Quellen:* Leder-, Schuh-, Holz- und Farbenindustrie, Schnüfflerneuropathie.
- *Aufnahme:* Atemwege/Hautaufnahme
- *Klinik:* Primär axonale periphere und zentrale distale Axonopathie. Wochen bis Monate nach Beginn der Exposition Reizerscheinungen (Parästhesien) mit geringen sensiblen Ausfällen, im weiteren motorische Ausfälle Hirnnerven I, II, V, VII und VIII, autonome Störungen der Haut, z.T. gesteigerte PSR und Pyramidenbahnzeichen. Nach Expositionsbeendigung kann Symptomatik bis zu 3 Monaten fortschreiten. Häufig Residualsymptome

#### 5.6 Triorthokresylphosphat (TOP)

- *Quellen:* Weichmacher für Kunststoffe und Lacke, Hydraulikflüssigkeit, Schmier- und Lösungsmittel

- *Aufnahme:* Atemwege /Haut/ GI-Trakt
- *Klinik:* Distale periphere und zentrale Axonopathie. Symptomatik 1-3 Wochen nach Exposition: Parästhesien, v.a. Kälteparästhesien, Wadenschmerzen, Muskelkrämpfe. Sensibilitätsausfälle gering (Pallhypästhesie, Lagesinn). Rasch aufsteigende atrophische Paresen. Typisch autonome Störung (Hyperhidrosis, Cyanose), Hirnnervenstörungen selten. Pyramidenbahnläsion. Es können erhebliche Residualsymptome zurückbleiben.

#### 5.7 Schwefelkohlenstoff (CS<sub>2</sub>)

- *Quelle:* Kunststoff- /Gummiindustrie
- *Aufnahme:* Atemwege/ Hautaufnahme.
- *Klinik:* PNP bei chron Intox, Affinität zum Nervensystem durch Lipophilie. Primär axonal, evtl. peripher-zentral! Symmetrisch-sensible bis symmetrisch-pletische PNP, selten asymmetrisch, initial Parästhesien, z.T. dissoziierte Empf.-St., häufig autonomes NS. Evtl. Hirnnerven, retrobulbäre Neuropathie und retrocochleärer Hörverlust. Evtl. langsame Rückbildung nach Exp.-Ende.
- *Labor:* Bei bestehender Exposition Nachweis des Metaboliten TTCA.

#### 5.8 Lösungsmittelgemische

- *Substanzen:* Gemisch aliphatischer, aromatischer und halogenerter Kohlenwasserstoffe (bis > 100 Substanzen!).
- *Quellen:* Bei Herstellung von Lacken, Farben, Verdünnern und Klebern
- *Klinik:* Bei akuter Intoxikation wie bei chronischer Exposition begleitend ZNS-Symptome und Leber- und Nierenschäden. Subklinische wie klinisch manifeste periphere Nervenschäden unter Einbeziehung des autonomen Nervensystems. Sensible, seltener auch motorische Ausfälle.

#### 5.9 Pestizide: DDT, Organische Phosphorverbindungen

- *Quelle:* DDT verbreitet
- *Aufnahme:* Inhalation/Hautaufnahme/GI-Trakt
- *Klinik:* Stets ZNS-Begleitsymptome, evtl. Leber/ Nieren/ Myokardschädigung, Stunden nach Exp. Parästhesien, Schmerzen. Symmetrische bis leicht asymmetrische sensomotorische PNP. Langsame Rückbildung nach Expositionsende.

#### 5.10 Pestizide: Organische Phosphorsäureester

- *Quellen:* Neben Pestiziden auch als Nervenkampfstoffe (Tabun, Sarin, Soman); TOP bei Kunststoffproduktion, Schmiermittel
- *Klinik:* Akut AChE-Hemmung: 1. Phase muskarinerge Symptome, 2. Phase nikotinerge Symptome, 3. Phase verzögert einsetzende Symptome einer sensomot. PNP

#### 5.11 Acrylamid

- *Quelle:* Produktion von Polyacrylamid und Copolymeren
- *Aufnahme:* Inhalation/Hautkontakt
- *Klinik:* Distale periphere und zentrale Axonopathie. Symptome 1-3 Monate nach Exposition mit Parästhesien; Tiefensensibilitätsstörungen. Im weiteren distale

Sensibilitätsausfälle und Paresen. Autonome Störungen als Hyperhidrosis, Ausfälle als Blasenstörung, evtl. Opticusneuropathie. Langsame Rückbildung

#### 5.12 Dimethylaminopropionitril (DMAPN)

- *Quelle:* Katalysator für Polymerisationsprozesse.
- *Aufnahme:* Haut/Atemwege/GI-Trakt
- *Klinik:* Distale Axonopathie. Beginn mit Blasenstörungen/Impotenz. Sensible Reizerscheinungen in sakralen Dermatomen betont, distale Pallhypästhesie. Peroneal betonte Paresen mit erhaltenen Reflexen (distal-zentrale Mitbeteiligung?). Restitutio bis auf autonome Störungen möglich

#### 5.13 Ethylenoxid

- *Quelle:* Sterilisation hitzeempfindlicher Materialien.
- *Aufnahme:* Haut/Atemwege
- *Klinik:* Distale Axonopathie. NP nach wochen- bis monatelanger Exposition mit distalen Reizerscheinungen. Fehlende Störungen der Oberflächensensibilität beschrieben. Peroneal betonte Paresen. Rasche Rückbildung nach Expositionsende möglich.

#### 5.14 Allylchlorid

- *Quelle:* U.a. Rohmaterial bei Pestizidherstellung.
- *Aufnahme* über Haut/Atemwege
- *Klinik:* Distale periphere und zentrale Axonopathie. NP symmetrisch-sensomotorisch, zentrale Funktionsstörung klinisch im Hintergrund. Restitutio nach Expositionsende möglich.

#### 5.15 Sonderformen

- Ethylenglycol: nur Hirnnervenstörungen
- Methanol: nur Optikusneuropathie

#### 5.16 Substanzen mit kontroverser Studienlage oder nur vorliegenden Einzelfallberichten:

- Tetrachlorkohlenstoff
- TRI(chlorethen)
- Benzol (2 Fälle Medianusneuropathie)
- Styrol (kontroverse Studien)
- Toluol, Methylbromid
- PCP
- Dichlorphenoxyessigsäure (2,4D)
- Dinitrophenol
- Hexachlorocyclohexan („Lindan“)
- Dioxine

## 6 Schlußbemerkungen

### 6.1 Anforderung für Diagnosestellung einer toxischen Neuropathie:

- Gesicherte Exposition gegenüber einem Agens mit belegtem neurotoxischen Potential beim Menschen
- aufgetretene Nervenläsion entspricht klinisch, ggf. neurophysiologisch und ggf. pathomorphologisch den für das Agens beschriebenen Wirkungen
- Fehlen anderer Erklärungen für die NP (??→Erhöhung einer Vulnerabilität durch andere Faktoren!)
- „kein“ (relevantes) Fortschreiten nach Expositionsende

## 6.2 Bausteine der Differentialdiagnose toxischer Neuropathien

- Klinik: Typischer Manifestationstyp der tNP ist distal-symmetrische Axonopathie; Symptome initial oft sensibel betont mit Reizerscheinungen.
- Häufigste DD: Diabetes mell., Alkohol, Medikamente (Anamnese/ Zusatzdiagnostik)
- Exposition zu neurotoxischer Substanz (Kooperation mit Arbeitsmedizin!)
- Typischer Zeitverlauf der NP
- ggf. Hinweise oder Beweise für gleichzeitig vorliegende Enzephalopathie oder andere toxische Organschäden (z. B. Leber, Niere)

## 6.3 Probleme bei der Begutachtung

Probleme können sich ergeben bei

- a) der Einschätzung der Relevanz von nicht-objektivierbaren Symptomen,
- b) der Beantwortung der Zusammenhangsfrage:
  - bei unsicherer Expositionshöhe
  - bei gleichzeitigem Vorhandensein anderer potentiell schädigender Faktoren; cave: Mischung von Noxen! andere endogene/exogene Kofaktoren!
  - bei Fortschreiten subjektiver Symptome nach Expositionstop (cave: Coasting, z. B. Acrylamid, bei Dioxinen, n-Hexan, Schwermetallfreisetzung)