

Das Golfkriegs-Syndrom

Synergismus neurotoxischer Substanzen?

Anke Bauer, Kurt Lohmann

Im August 1990 fand eine Invasion Kuwaits durch die iranische Armee statt. Die Folge war der sogenannte „Golfkrieg“. An dem Golfkrieg gegen den Iran waren ca. 700.000 US-amerikanische und 50.000 britische Soldaten sowie kleinere Kontingente anderer Länder beteiligt. Fünf Monate nach der Invasion begann der Luftkrieg gegen den Iran und 39 Tage danach begann ein nur 4 Tage andauernder Bodenkrieg. Während des Krieges und nach Kriegsende berichteten etliche tausend der Golfkriegs-Soldaten (die Angaben reichen von 3.000 bis >100.000) über unspezifische Krankheitssymptome, die in den Jahren darauf zur Prägung des Begriffes „*Golfkriegs-Syndrom*“ führten (ABOU-DONIA und WILMARTH, 1996; HALEY et al., 1997a).

Nach mehreren Autoren (BLANCK et al., 1995; FIEDLER et al., 1996; WOLFE et al., 1998) waren die häufigsten Symptome, die von Golfkriegsveteranen benannt wurden: *Chronische Müdigkeit, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Muskel- und/oder Gelenkschmerzen, neuropsychologische Beschwerden (Konzentrationsstörungen, Vergeßlichkeit, Reizbarkeit, Depressionen), Kurzatmigkeit, Schlafstörungen, gastrointestinale Beschwerden und Husten.*

Bei einem erheblichen Anteil der erkrankten Golfkriegs-Veteranen blieb die Ursache der Symptome auch in den folgenden Jahren unklar. Dadurch wurde eine sehr kontrovers geführte Diskussion zwischen Betroffenen und verantwortlichen Stellen sowie armee-nahen und unabhängigen Wissenschaftlern in Gang gesetzt, die sehr auffällig den hierzulande geführten Diskussionen um mögliche Gesundheitsrisiken durch neurotoxische Holzschutzmittel und neurotoxische Lösemittel ähnelt (LOHMANN et al., 1996, ALSEN-HINRICHS et al., 1998). So wurden neben vermuteten Giftgasangriffen (C-Waffen= neurotoxische Organophosphate), Pestizideinsätzen (Organophosphate, Pyrethroide), Insektenrepellents (DEET), Nebenwirkungen von Medikamenten (z.B. Pyridostigminbromid), unbekanntem Infektionserregern, brennenden Ölquellen u.a.m. insbesondere auch Rentenbegehren sowie psychische und psychosomatische Erklärungsmuster für das

Golfkriegs-Syndrom herangezogen (BLANCK et al., 1995; ROBERTS, 1995a+b; ROBINSON, 1995; LANDRIGAN, 1997) (Tabelle 1).

Die mögliche Exposition der Golfkriegs-Veteranen gegenüber den verschiedenen toxischen Faktoren ist bis heute jedoch alles andere als gut aufgeklärt. So werden z.B. medizinische Unterlagen über britische Veteranen von dem britischen Verteidigungsministerium zurückgehalten bzw. nur sehr zögerlich herausgegeben. Aus diesen Unterlagen wäre z.B. ersichtlich, welche Impfungen vorgenommen wurden (WARDEN, 1997). Ein 1997 erscheinender Bericht eines US-amerikanischen Experten-Komitees beschuldigt weiterhin das Pentagon, nur einen sehr oberflächlichen Versuch gemacht zu haben, Expositionen der Soldaten gegenüber Chemikalien genauer zu untersuchen (GRAVELY, 1997; WADMAN, 1997). So bestritt das Pentagon bis ins Jahr 1996, daß eine Exposition der Soldaten gegenüber C-Waffen erfolgt sein könnte und begründete diese Aussage durch die Tatsache der ständigen Überwachung der Umgebungsluft während des Krieges (GREENBERG, 1996; GRAVELY, 1997). Allerdings lösten die aufgestellten Meßgeräte ständig Fehlalarme aus, die dann auf andere Ursachen zurückgeführt wurden. Tschechische Wissenschaftler konnten während des Golfkrieges dagegen geringe Luftkonzentrationen von Giftgasen in bestimmten Gebieten messen (BLANCK et al., 1995). Erst 1996 gab das amerikanische Verteidigungsministerium zu, daß eine Exposition von ca. 15.000-20.000 Soldaten gegenüber C-Waffen nach der Sprengung eines iranischen Munitionsdepots, in denen solche Kampfstoffe lagerten, durchaus möglich gewesen ist (GREENBERG, 1996, GRAVELY, 1997). In ähnlicher Weise bleibt bisher die Anwendung und Verbreitung von neurotoxischen Pestiziden (Organophosphaten, Pyrethroiden) und Insektenrepellents mit möglichen neurologischen Nebenwirkungen (DEET) im Golfkrieg völlig unklar. Offizielle Stellen sprechen meist von sehr geringer/keiner Anwendung der Mittel, während unabhängige Stellen/Betroffene von zum Teil häufiger Anwendung und weiter Verbreitung der Mittel berichten (BAUER und LOHMANN, 1998).

Für den Fall eines C-Waffen-Alarmes wurde den meisten Soldaten zur Prävention Pyridostigminbromid gegeben. Pyridostigminbromid ist ein zugelassenes Medikament zur Behandlung der Myasthenia gravis; etliche Soldaten klagten während der Einnahme jedoch über mehr oder weniger schwere Nebenwirkungen des Medikaments (HALEY und KURT, 1997). Pyridostigminbromid bindet reversibel an die Acetylcholinesterase, dadurch werden die Bindungsstellen für Organophosphate blockiert und eine irreversible Blockade des Enzyms durch

organophosphathaltige C-Waffen wird verhindert. Pyridostigmin bindet jedoch auch an periphere Esterasen, die z.B. an der metabolischen Entgiftung von Pyrethroiden beteiligt sind (SZINICZ, 1994; ABOU-DONIA et al., 1996).

Studien des Pentagon und des britischen Verteidigungsministeriums zur Klärung der unklaren Erkrankungen der Golfkriegs-Veteranen kamen zu dem Schluß, daß chemische Faktoren für die Erkrankungen bedeutungslos seien und bei den untersuchten Veteranen lediglich in geringen Zahlen psychische Erkrankungen wie z.B. Depressionen, kriegsbedingte Streßerkrankungen (Posttraumatic Stress Disorder =PTSD) und Anpassungsstörungen häufiger aufgetreten seien als in vergleichbaren Bevölkerungsgruppen (REVELL, 1995; ROBERTS, 1995b; HALEY, 1997, WADMAN, 1997). Allerdings wurde nach GRAVELY (1997) ein Bericht mit dieser Aussage von der diesbezüglichen Internet-Homepage des Pentagon inzwischen zurückgezogen. Diese armee-nahen Studien wurden unter anderem von HALEY (1997) und HALEY et al. (1997a) kritisiert. Die Kritikpunkte im einzelnen waren folgende:

- in die armee-nahen Studien wurden nur gesunde weiter diensttuende Soldaten einbezogen
- die Erkrankungsrate unter den Veteranen, die nach dem Krieg aus dem Militärdienst ausgeschieden waren (durch Truppenabbau), ist weitaus höher
- dies kommt einem „Healthy-Veteran-Effekt“ gleich
- die Ergebnisse der Studien sind daher nicht aussagekräftig (HALEY et al., 1997a)
- die Diagnose „Post-Traumatische Belastungsstörung“ (PTSD) wurde in den armee-nahen Studien anhand eines standardisierten psychometrischen Fragebogens gestellt
- die Angabe von unspezifischen neuropsychologischen Symptomen, wie sie von Golfkriegs-Veteranen genannt werden, erhöht den Punktwert des Fragebogens in Richtung der Diagnose PTSD
- die Befunde der Studien sind daher lediglich Ausdruck falsch positiver Ergebnisse eines unspezifischen und ungeeigneten Fragebogens (HALEY, 1997)

1996 wurden Tierexperimente publiziert, die belegten, daß die Substanzen Pyridostigminbromid und DEET und das zu den Pyrethroiden gehörende Permethrin bzw. Chlorpyrifos (gehört zu den Organophosphaten) bei Hühnern eine synergistische neurotoxische Wirkung entfalten (vgl. Tabelle 2). Bei den Hühnern wurden neurologische Ausfälle und pathologische Effekte an Axonen beobachtet, die sonst erst bei sehr viel höheren Dosen an DEET und Permethrin bzw. Chlorpyrifos auftreten. Dies wurde von den Autoren u.a. darauf zurückgeführt, daß der Einsatz von Pyridostigmin die Abbaurate von Permethrin und DEET im Körper senkt und ihre

Neurotoxizität im Gegenzug erhöht (ABOU-DONIA et al., 1996, ABOU DONIA und WILMARTH, 1996).

Diese Ergebnisse wurden von McCAIN et al. (1997) an Ratten bestätigt, allerdings waren sowohl die gegebene Dosis als auch der gemessene Effekt (LD=Letale Dosis) in dieser Studie kaum auf die Situation im Golfkrieg übertragbar. Ende 1997 berichteten BUCCAFUSCO et al. (nach WICKELGREN, 1997), daß nach ihren neuesten Forschungsergebnissen die Gabe von Organophosphaten in niedrigen Dosen bei Ratten die Anzahl der Acetylcholinrezeptoren im Bereich des Hippocampus verringerte, ohne daß akute Vergiftungserscheinungen auftraten. Bei den Tieren traten jedoch anhaltende Lernschwierigkeiten auf, die nach den Autoren auf subtile Schädigungen im Bereich des Hippocampus hinweisen. Tierexperimente zeigen weiterhin, daß unter Streßsituationen deutlich mehr Pyridostigmin die Blut-Hirnschranke überwindet als unter normalen Bedingungen (FRIEDMAN et al., 1996). Neben Streß erhöhen im Tierexperiment auch Koffein sowie verschiedene β -Adrenozeptor-Agonisten und α 1- und α 2-Adrenozeptor-Antagonisten die Toxizität von Pyridostigmin (CHANEY et al., 1997). Falls diese Erkenntnisse auf den Menschen übertragbar sind, wäre die Toxizität des Pyridostigmins unter den Bedingungen, die während des Golfkriegs herrschten, von den verantwortlichen Stellen deutlich unterschätzt worden. Unbekannt ist weiterhin, ob sich z.B. Streß, der Verzehr koffeinhaltiger Getränke oder die gleichzeitige Gabe rezeptorwirksamer Medikamente auf die Toxizität z.B. von organophosphathaltigen Pestiziden, Pyrethroiden oder DEET auswirken.

Da von offiziellen Stellen des britischen oder amerikanischen Verteidigungsministeriums keine individuellen Expositionsdaten zur Verfügung gestellt wurden oder werden konnten, führten HALEY et al. (1997a+b) und HALEY und KURT (1997) drei zusammenhängende -von unabhängiger Seite finanzierte- epidemiologische Studien durch, in denen sie Golfkriegs-Veteranen hinsichtlich ihrer Symptome und möglicher Expositionen gegenüber den in Tabelle 1 genannten Schadstoffen befragten. Die Autoren fanden, daß das Auftreten verschiedener -einzeln gesehen unspezifischer- Symptome jeweils miteinander korrelierte. Sie faßten sechs relativ scharf umrissene Symptomenkomplexe zusammen, die nicht durch andere Erkrankungen erklärt werden konnten und von denen drei überwiegend neurologische Symptomenkomplexe mit unterschiedlichen Expositionen gegenüber C-Waffen,

Pestiziden und/oder DEET sowie Nebenwirkungen bei der Einnahme von Pyridostigmin korrelierten:

1. Das „**Impaired-Cognition-Syndrom**“ (Konzentrationsstörungen, Gedächtnisstörungen, Depressionen, Schlafstörungen, Erschöpfung, tagsüber müde, verwaschene Sprache, ungeordnete gedankliche Abläufe, Kopfschmerzen)
2. Das „**Confusion-Ataxia-Syndrom**“ (Probleme mit gedanklichen Prozessen wie Lesen, Schreiben, Buchstabieren, Probleme mit logischem Denken, schnell verwirrt, Probleme mit der Orientierung, Gleichgewichtsstörungen, Gefühl, daß der Raum sich dreht, Gangstörungen, Stolpern)
3. Das „**Arthromyo-Neuropathy-Syndrom**“ (Gelenk- und Muskelschmerzen, Muskelschwäche, starke Erschöpfung nach Anstrengungen, Kribbeln/Taubheitsgefühle der Hände, Arme, Füße oder Beine)

Nach HALEY und KURT (1997) korrelierte das Verwenden eines Flohhalsbands (gibt Chlorpyrifos ab) bei den untersuchten Golfkriegs-Veteranen signifikant mit den Symptomen des ersten Komplexes. Das Auftreten von Symptomen des zweiten Komplexes korrelierte mit der Vermutung der Soldaten gegenüber chemischen Kampfstoffen exponiert gewesen zu sein sowie mit dem Aufenthalt in Sektion 7 des Kriegsgebietes (in dieser Region war ein Munitionsdepot, in dem C-Waffen lagerten, gesprengt worden). Das Auftreten des dritten Symptomenkomplexes korrelierte mit der häufigen Verwendung des Insektenrepellents DEET in 75%iger Lösung (in den USA zugelassen sind 30%ige Lösungen). Weiterhin traten die Symptomenkomplexe II. und III. signifikant häufiger bei Golfkriegs-Veteranen auf, die relativ empfindlich mit deutlichen Nebenwirkungen auf das Medikament Pyridostigminbromid reagiert hatten. Dies weist möglicherweise auf eine erhöhte Vulnerabilität dieser Soldaten gegenüber Substanzen, die das Nervensystem beeinflussen oder schädigen können hin.

HALEY und KURT (1997) schlossen aus ihren Ergebnissen, daß die drei Symptomenkomplexe verschiedene Schweregrade einer generalisierten Schädigung des Nervensystems durch die z.T. gemeinsame Einwirkung neurotoxischer Verbindungen darstellen. Allerdings waren die Fallzahlen in den untersuchten Untergruppen z.T. relativ klein. WOLFE et al. (1998) konnten bei 2.313 Golfkriegs-Veteranen die Ergebnisse von HALEY und KURT (1997) hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen Symptomnennungen und der Exposition gegenüber

organophosphathaltigen C-Waffen bestätigen. Diese Autoren berücksichtigten jedoch leider nicht die anderen nach HALEY und KURT (1997) relevanten Expositionsfaktoren (s.o.).

SILLANPAA et al. (1997) führten mit 49 Golfkriegs-Veteranen neuropsychologische Tests durch (z.B. Messung von Konzentrationsfähigkeit, Gedächtnis, manuelle Geschicklichkeit u.ä.) konnten jedoch keine Korrelationen zwischen einem Expositions-Index und den Testergebnissen feststellen. Diese Autoren fanden, daß vor allem der emotionale Zustand der Veteranen mit den Testergebnissen korrelierte. Leider ging in den Expositions-Index dieser Autoren kein einziger der nach HALEY und KURT relevanten neurotoxischen Expositionsfaktoren (s.o.) ein, so daß die Aussagefähigkeit der Studie von SILLANPAA et al. (1997) bei zusätzlich niedriger Fallzahl unsicher erscheint. Weiterhin kann der emotionale Zustand einer Person sehr wohl durch neurotoxische Schadstoffe verändert werden. So können nach BOLLA und ROCA (1994) unter anderem auch Verhaltensänderungen, Persönlichkeitsveränderungen sowie eine Erhöhung der emotionalen Labilität als Folge einer Exposition gegenüber verschiedenen neurotoxischen Schadstoffen/Arbeitsstoffen auftreten.

Die Erkenntnisse, die durch die Erforschung des Golfkriegs-Syndroms gewonnen wurden sind durchaus auch für Deutschland aktuell. Außer durch Pyridostigmin werden die peripheren Esterasen auch z.B. durch Tri-o-Kresylphosphat und andere Organophosphate gehemmt. Diese Substanzen werden in Deutschland bei Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen zum Teil gemeinsam mit Pyrethroiden wie z.B. Permethrin eingesetzt und verstärken deren Wirkung und Toxizität. Piperonylbutoxid, das ebenfalls als Wirkungsverstärker mit Pyrethroiden gemeinsam verwendet wird, hemmt Oxidasen, die an dem Abbau von Pyrethroiden ebenfalls beteiligt sind (DALVI und DALVI, 1991). MAREI et al. (1982) fanden, daß unter der Einwirkung von Piperonylbutoxid bzw. Tri-o-Kresylphosphat die Aufnahme von Permethrin in das Gehirn um das 4-9fache gesteigert ist.

Organophosphate, Pyrethroide oder Pyrethrine werden in Deutschland auch in handelsüblichen Insektenvertilgungsmitteln eingesetzt und persistieren in Innenräumen zum Teil über Jahre. Auch Mottenschutzrüstungen für Wollteppiche können zu erheblichen Kontaminationen von Innenräumen durch Permethrin führen (BUI, 1994; BÖGE et al., 1996). Im Jahr 1994 wurde von dem Bremer Umwelt Institut (BUI) in 2/3 von 500 untersuchten Teppich- und Hausstaubproben Permethrin in

deutlichen oder hohen Konzentrationen (bis zu 800 mg/kg) gefunden (BUI, 1994). DEET ist ebenfalls in handelsüblichen Insektenrepellents weit verbreitet, diese sind allerdings niedriger konzentriert als die Mittel, die von den Golfkriegs-Veteranen verwendet wurden. Ebenso weit verbreitet sind Streß und der Verzehr von koffeinhaltigen Getränken.

Aufgrund der Häufigkeit des Zusammentreffens mehrerer dieser (und weiterer) Faktoren besteht aus Gründen des vorsorglichen Gesundheitsschutzes unserer Ansicht nach ein erheblicher Aufklärungsbedarf sowohl für den Verbraucher als auch für die Ärzte. Mischexpositionen dieser Art müssen möglicherweise bei der gesundheitlichen Bewertung solcher Schadstoffe wesentlich stärker berücksichtigt werden, als dies heute üblicherweise der Fall ist. Offenbar besteht ein ganz erhebliches Wissens- und Forschungsdefizit bezüglich des Zusammenwirkens der verschiedenen Einflußfaktoren.

Danksagung

Wir danken Herrn M. Weitz dafür, daß er durch aufmerksame Sammeltätigkeit unser Literaturmaterial zusätzlich ergänzt hat.

Tabelle 1: Vermutete Ursachen für das Golfkriegs-Syndrom

| mögliche Ursachen | toxikologisch relevante Substanz/en |
|--|---|
| chemische Kampfstoffe | Organophosphate: z.B. Soman, Sarin |
| Medikament zur Vorbeugung von Vergiftungen durch Organophosphat-haltige C-Waffen | Pyridostigminbromid |
| Einsatz von Pestiziden | -Organophosphate (z.B. Chlorpyrifos, Dichlorvos) -Carbamate (z.B. Bendiocarb) -Pyrethroide (z.B. Permethrin, Allethrin, Cypermethrin) |
| Tragen von Flohhalsbändern | Organophosphat: Chlorpyrifos |
| Imprägnierung der Uniformen mit Pestiziden | Pyrethroide: Permethrin |
| Verwendung von Insekten-Repellents | DEET (N,N-diethyl-m-Toluamid) in 75% Lösung oder als niedriger dosierte Stifte |
| brennende Ölquellen | Ruß, diverse KW und CKW, Dioxine/Furane |
| multiple Immunisierung und andere Medikamente zur Vorbeugung von Infektionskrankheiten | verschiedene Impfstoffe, verschiedene Medikamente (Chloroquin u.a.) |
| Dämpfe aus Anti-Chemie-Waffen-Anstrichen für Armeefahrzeuge | Isocyanate |
| Mißbrauch von Alkohol und/oder Drogen | Alkohol, Kokain |
| psychische Folgen der Kriegserlebnisse (Posttraumatic Stress Disorder, PTSD) | keine |
| Simulanten, Rentenbegehren | keine |
| unbekannte Infektionskrankheiten | Toxine? |
| Sonstige | Erdöl im Trinkwasser, Abgase von Flugzeugen, uranhaltige Munition |

(aus: BLANCK et al., 1995; HALEY und KURT, 1997)

Table 2: Einige Ergebnisse tierexperimenteller Studien, in denen versucht wurde, einzelne Kombinationen von möglichen Expositions-Situationen von Golfkriegs-Veteranen nachzuvollziehen (die verabreichten Dosen sind jeweils höher als dies für die Golfkriegs-Veteranen vermutet wird)

ABOU-DONIA und WILMARTH (1996):

- die Substanzen Permethrin, DEET und Pyridostigmin wirken bei Hühnern synergistisch toxisch
- bei gleichzeitiger Gabe von Pyridostigmin und Permethrin bzw. DEET wurden bei den Hühnern neurologische Ausfälle und pathologische Effekte an Axonen beobachtet, die sonst erst bei sehr viel höheren Dosen an Permethrin oder DEET auftreten
- der Einsatz von Pyridostigmin senkt vermutlich die Abbaurate von Permethrin und DEET und erhöht dadurch ihre Neurotoxizität

ABOU-DONIA et al. (1996):

- die Substanzen Chlorpyrifos, DEET und Pyridostigmin wirken bei Hühnern ebenfalls synergistisch toxisch
- bei gleichzeitiger Gabe von Pyridostigmin und Chlorpyrifos bzw. DEET wurden bei den Hühnern neurologische Ausfälle und pathologische Effekte an Axonen beobachtet, die sonst erst bei sehr viel höheren Dosen an Chlorpyrifos oder DEET auftreten
- zusätzlich wurde eine Absenkung der „Neuropathy-Target-Esterase (NTE)“ im Gehirn bei dem gemeinsamen Einsatz der genannten Chemikalien gemessen
- eine Absenkung der NTE trat bei Verabreichung der Einzelsubstanzen nicht auf
- dies könnte ein Hinweis für das Vorliegen einer verzögerten Neuropathie sein, die mit unspezifischen neuropsychologischen Symptomen sowie mit peripheren Störungen einhergehen kann

McCAIN et al. (1997):

- Pyridostigmin, DEET und Permethrin wirken auch bei Ratten synergistisch toxisch (gemessener Effekt: Letale Dosis)

FRIEDMAN et al. (1996):

- unter Streßsituationen wird die Blut-Hirnschranke bei Mäusen durchlässiger, dadurch gelangt mehr Pyridostigmin in das Gehirn der Tiere als unter normalen Bedingungen
- unter Streßsituationen ist die Pyridostigmin-Dosis, die benötigt wird, um die Aktivität der Acetylcholinesterase im Gehirn um 50% zu vermindern nur 1/100 der sonst erforderlichen Dosis
- daher können unter Streßsituationen Substanzen, die sonst nur peripher wirksam sind, vermutlich auch zentralnervöse Effekte verursachen

BUCCAFUSCO et al. (nach WICKELGREN, 1997)

- die Gabe niedriger Dosen eines Organophosphats an Ratten über 14 Tage führt ohne Auslösung von akuten Vergiftungssymptomen zur anhaltenden Verringerung von nikotinischen Acetylcholinrezeptoren im Bereich des Hippocampus
- die behandelten Ratten wiesen gegenüber einer Kontrollgruppe anhaltende Lernschwierigkeiten auf
- Fähigkeiten, die vor der Gabe des Organophosphats erlernt wurden, waren nicht beeinträchtigt

CHANEY et al. (1997)

- Koffein potentiert die Toxizität von Pyridostigmin (gemessener Effekt: Letale Dosis)
 - β -Adrenozeptor-Agonisten (Isoproterenol), selektive β_2 -Adrenozeptor-Agonisten (Salbutamol, Terbutalin) sowie α_1 - und α_2 -Adrenozeptor-Antagonisten (Phentolamin, Prazosin) potentiieren ebenfalls die Toxizität von Pyridostigmin
 - Verbindungen, die an α - und β -Adrenozeptoren agonistisch wirken, erhöhen die Toxizität von Pyridostigmin additiv
-

Literaturverzeichnis:

Abou-Donia MB, Wilmarth KR, Abdel-Rahman AA, Jensen KF, Oehme FW, Kurt TL. Increased neurotoxicity following concurrent exposure to pyridostigmine bromide, deet, and chlorpyrifos. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 34: 201-222.

Abou-Donia MB, Wilmarth KR. Neurotoxicity resulting from coexposure to pyridostigmine bromide, deet, and permethrin: Implications of gulf war chemical exposures. *J Toxicol Environ Health* 1996; 48: 35-56.

Alsen-Hinrichs C, Bauer A, Wassermann O, Lohmann K, Schwarz E, Leister J, Böge K-P: Die Fortsetzung der Dokumentation umweltmedizinischer Daten in Schleswig-Holstein, die umweltmedizinische Relevanz von mikrobiellen Belastungen von Innenräumen sowie die Erarbeitung eines Symptomfragebogens zur Unterstützung der Diagnose bei Verdacht auf Gesundheitsstörungen durch neurotoxische Schadstoffe. Ein Bericht im Auftrage des Umweltausschusses der Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holstein. Schriftenreihe des Institutes für Toxikologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel 1998; Nr. 41 (im Druck)

Bauer A, Lohmann K: Das Golf-Kriegs-Syndrom. Chemie oder Psychiatrie? *ZfA* 1998; 74: im Druck.

Böge K-P, Brokof H, Pröhl A, Alsen-Hinrichs C: Auswirkungen von Sanierungsmaßnahmen auf den Gesundheitszustand von Personen, die über Teppiche bzw. Auslegeware gegenüber Pyrethroiden exponiert waren. *Gesundheitswesen* 1996; 58: 673-681.

Blanck RR, Hiatt J, Hyams KC et al.. Unexplained illnesses among desert storm veterans: A search for causes, treatment, and cooperation. *Arch Intern Med* 1995; 155: 262-268.

Bolla KI, Roca R. Neuropsychiatric sequelae of occupational exposure to neurotoxins. In: *Occupational Neurology and Clinical Neurotoxicology* (Hrsg.: Bleecker ML, Hansen J) Williams und Wilkins, Baltimore 1994: 133-160.

BUI (Bremer Umwelt Institut e.V.): Pyrethroide. Pestizide in Innenräumen. Bremen: Bremer Reihe Umwelt & Arbeit 1994.

Chaney LA, Rockhold RW, Mozingo JR, Hume AS, Moss JI. Potentiation of pyridostigmine bromide toxicity in mice by selected adrenergic agents and caffeine. *Vet Hum Toxicol* 1997; 39: 214-219.

Dalvi RR, Dalvi PS. Differences in the effects of piperine and piperonylbutoxid on the hepatic drug metabolizing enzyme system in rats. *Drug Chem Toxicol* 1991; 14: 219-229.

Fiedler N, Kipen H, Natelson B, Ottenweller J. Chemical sensitivities and the Gulf War: Department of Veterans Affairs Research Center in basic and clinical science studies of environmental hazards. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996; 24: 129-138.

Friedman A, Kaufer D, Shemer J, Hendler I, Soreq H, Tur-Kaspa I. Pyridostigmine brain penetration under stress enhances neuronal excitability and induces early immediate transcriptional response. *Nat Med* 1996; 2: 1382-1385.

Gravely B. Compensation for Gulf Syndrome elusive as Hearings continue. *Congressional Quarterly* 1997; 55: 430-432.

Greenberg DS. US gulf war chemical-exposure estimates rise further. *Lancet* 1996; 348: 1203.

Haley RW. Is gulf war syndrome due to stress? The evidence reexamined. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 695-703.

Haley RW, Kurt TL, Hom J. Is there a gulf war syndrome? *JAMA* 1997a; 277: 215-222.

Haley RW, Hom J, Roland PS et al.. Evaluation of neurologic function in gulf war veterans. *JAMA* 1997b; 277: 223-230.

Haley RW, Kurt TL. Self reported exposure to neurotoxic chemical combinations in the gulf war. A cross-sectional epidemiologic study. *JAMA* 1997; 277: 231-237.

Landrigan PJ. Illness in gulf war veterans: Causes and consequences. *JAMA* 1997; 277: 259-261.

Lohmann K, Schwarz E, Böge K-P, Pröhl A, Alsen-Hinrichs C, Wassermann O: Neurotoxische Gesundheitsstörungen und andere Beeinträchtigungen durch Umweltschadstoffe. Im Auftrag des Umweltausschusses der Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holsteins. Schriftenreihe des Institutes für Toxikologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel 1996; Nr. 35.

Marei AEM, Ruzo LO, Casida JE. Analysis and persistence of permethrin, cypermethrin, deltamethrin, and fenvalerat in the fat and brain of treated rats. *J Agric Food Chem* 1982; 30: 558-562.

McCain WC, Lee R, Johnson MS et al.. Acute oral toxicity study of pyridostigmine bromide, permethrin, and deet in the laboratory rat. *J Toxicol Environ Health* 1997; 50: 113-124.

Revell T. The gulf war syndrome. *BMJ* 1995; 310: 1073.

Roberts J. Chemical weapons did not cause the gulf war syndrome. *BMJ* 1995a; 310: 692.

Roberts J. US report denies that gulf war syndrome is disease. *BMJ* 1995b; 311: 406.

Robinson A. Veterans worry that unexplained medical problems are a legacy of service during gulf war. *Can Med Assoc J* 1995; 152: 944-947.

Szinicz L. Chemische Kampfstoffe. Phosphororganische Verbindungen. In: *Lehrbuch der Toxikologie* (Hrsg.: Marquardt H, Schäfer SG), BI Wissenschaftsverlag Mannheim 1994: 473-478

Sillanpaa MC, Agar LM, Milner IB, Podany EC, Axelrod BN, Brown GG. Gulf war veterans: A neuropsychological examination. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19: 211-219.

Wadman M. Critics claim US inquiry was „irreparably flawed“. *Nature* 1997; 390: 4.

Warden J. Gulf war records were wrongly withheld. *BMJ* 1997; 314: 922.

Wickelgren I. Rat model for Gulf War Syndrome? *Science* 1997; 278: 1404.

Wolfe J, Proctor SP, Duncan Davies J, Borgos M, Friedman J. Health symptoms reported by persian gulf war veterans two years after return. *Am J Ind Med* 1998; 33:104-113.

Anschrift der Autoren:

Dr.rer.nat. Anke Bauer
Institut für Toxikologie
des Klinikums der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Brunswikerstr. 10
24105 Kiel

Dr.med. Kurt Lohmann
Facharzt für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie
Plessenstr. 13
24837 Schleswig

Bitte richten Sie den Schriftverkehr an Frau Dr. Bauer