
Een patiënt met asbestose, chorea en neuropsychiatrische symptomen

Auteurs: Martijn Torreman, Dominique C. de Lange

Samenvatting

Een patiënt met bekende asbestose en eerder optredende chorea werd opgenomen vanwege sociaal onacceptabel gedrag en toenemende mobiliteit- en geheugenstoornissen. Bij lichamelijk onderzoek bestonden er geringe neurologische afwijkingen. Op grond van aanvullend onderzoek (o.a. CT-hersenen en PETscan) werd de waarschijnlijkheidsdiagnose beginnende M. Alzheimer gesteld. Patiënt werd twee maanden later met een delier bij pneumonie heropgenomen. In de literatuur zijn bij patiënten met asbestblootstelling vage neurologische aandoeningen beschreven. Een associatie met asbest kon bij deze patiënt niet gelegd worden. Een aanpak wordt beschreven voor asbestose patiënten en neurologische en/of psychiatrische klachten.

A patient with asbestosis, chorea and neuropsychiatric symptoms

Abstract

A patient with known asbestosis and a recent chorea was admitted for analysis of increasing disturbances of mobility, memory and social unacceptable behavior. At physical examination only minor neurological signs were seen. Additional investigations (among others CT-brain and PET-scan) suggested early M. Alzheimer. Two months later, the patient was readmitted with pneumonia and delirium. A literature review revealed some reports of vague neurological symptoms. An association between asbestos and the disorders in this patient was considered unlikely. An approach is proposed for asbestosis patients with vague neurological and/or psychiatric symptoms.

Kernwoorden: alzheimer, asbest, asbestose, bewegingsstoornissen, chorea, vallen

Keywords: Abnormal involuntary movement, Alzheimer, Asbestos, Asbestosis, Chorea, Falls, mobility disorder

Introductie

Asbest is een groep van mineralen en vezels, ¹ die wereldwijd veelvuldig werd gebruikt in de scheepsbouw en bouw. Het was goedkoop, makkelijk beschikbaar en had hitte- en brandwerende eigenschappen. Vanwege de gezondheidsrisico's werd het gebruik van asbest vanaf 1993 in Nederland en vanaf 2005 in de Europese Unie verboden. Asbest is echter in onze omgeving nog aanwezig in schepen, ² scholen, ³ woonhuizen, ⁴ en apparaten. Ondanks het strenge asbestverwijderingbesluit ⁵ zijn er incidenteel nog problemen bij de opruiming en opslag van asbest. ⁶

In 2003 werd gewaarschuwd voor een toename van asbestgerelateerde aandoeningen tot zeker 2020 onder gepensioneerden in Nederland. ⁷ Mesotheliomen als gevolg van blootstelling aan asbest kunnen tot op zeer hoge leeftijd optreden met latentietijden van zelfs 64-75 jaar. ⁸ Door de lange latentietijden (normaliter 10 tot 50 jaar) tussen blootstelling en het ontstaan van aandoeningen, is het bij een vergrijzende bevolking moeilijk te bepalen of deze gerelateerd zijn aan asbest of het gevolg zijn van "normale" chronische ouderdomsaandoeningen.

Dit artikel beschrijft aan de hand van een casus en literatuurreview dit probleem bij de diagnostiek van neurologische of

psychiatrische aandoeningen.

Casusbeschrijving

Een 76-jarige man werd opgenomen vanwege gedrags-, loop- en cognitiestoornissen. Hij was in de afgelopen twee tot drie jaar toenemend apathisch, afwerend en verbaal agressief geworden, waardoor thuis een onhoudbare situatie ontstond. Zijn sociale netwerk was hierdoor ook sterk verkleind. Voor een drie jaar ervoor ontstane chorea werd destijds bij uitgebreide analyse (incl. MRI-hersenen) geen oorzaak gevonden. De chorea was op de toen gestarte haldol onder controle. Na een buikwandhernia-operatie (zes maanden voor opname) trad een pneumonie op (zonder delier), waarvoor IC- opname nodig was. De al eerder bestaande gedrags- en loopstoornissen verergerden vanaf thuiskomst verder. Fysiotherapeutische begeleiding ging matig: hij oefende door de apathie niet. De voorgeschiedenis vermeldde lang geleden een lobectomie rechts vanwege TBC, asbestose en meer recent een peptische stenose bij een hernia diafragmatica, waarvoor regelmatig ballondilataties, en een licht myocardinfarct tijdens catheterisatie. Tijdens zijn werkzame leven als electromonteur, o.a. in de scheepsbouw in Frankrijk, was blootstelling aan asbest opgetreden. Na 50 jaar gerookt te hebben, was hij 5 jaar geleden gestopt. Alcoholmisbruik dat tot twee jaar terug bestond, was nu door controle van zijn vrouw beperkt, aangezien hij niet meer buiten kwam. Zijn alcoholgebruik uit het (recente) verleden was moeilijk te objectiveren.

Bij opname zagen wij een bleke man, die enigszins onzeker zelfstandig liep. In rust bestond een licht afhangende mondhoek links. In stand bestond een lichte valneiging naar achteren bij gesloten ogen en bij lopen een gering breedbasisch patroon met normale pasgrootte. Tijdens opname waren er geen aanwijzingen voor parkinsonisme en de chorea werd niet gezien. Bij verder lichamelijk en neurologisch onderzoek geen duidelijke afwijkingen, behoudens bekende afwijkende geluiden over de longen. Patiënt maakte regelmatig grappen en "directe" opmerkingen, welke vaak over sociaal acceptabele grenzen gingen en imponeerden als (frontale) ontremming. Toch hielp correctie (tijdelijk). Er waren geen tekenen van delier. Hij was overwegend somber en negatief in zijn uitlatingen met apathie en initiatiefverlies. Als kind had hij het bombardement van Rotterdam meegemaakt. Er bestonden (anamnestisch) geen symptomen van PTSD.

Bij bloedonderzoek bestond er een geringe normocytair anemie. In verband met hypovitaminose D werd suppletie gestart. Overige vitaminewaarden waren normaal. De Minimal Mental State Examination (MMSE)-score bedroeg 27/30 zonder afwijkingen bij de klokttest. Neuropsychologisch onderzoek toonde enige stoornissen van het kortetermijngeheugen, abstractie en complexe taken. Verder waren er geringe frontale en auditieve stoornissen. Er bestonden acceptatieproblemen rondom ouder worden bij mogelijk narcistische persoonlijkheidskenmerken. De in consult gevraagde psychiater vond geen psychiatrische problematiek. CT- hersenen (vergeleken met een MRI-hersenen van 3 jaar ervoor) toonde geringe atrofie temporaal en in nog mindere mate elders. PET-scan toonde diffuus hypometabolisme zonder aanwijzingen voor focale afwijkingen of frontotemporale dementie. Patiënt klaagde regelmatig over koude voeten. Polyneuropathie en perifere vasculaire aandoeningen werd door de in consult gevraagde neuroloog en vaatchirurg door middel van aanvullend onderzoek (incl. EMG) uitgesloten. Tijdens opname trad enige verbetering op van het looppatroon. Patiënt werd naar huis ontslagen met intensieve thuiszorg en begeleiding van echtgenote.

Twee maanden later werd hij overgenomen van de longafdeling, waar hij enkele dagen daarvoor opgenomen was met een pneumonie en delier. Thuis was hij in korte tijd over de hele linie zieker geworden, met hoesten, koorts, verslechteren van looppatroon, hallucinaties en toenemende verwardheid met wisselend bewustzijn en concentratie. Bij lichamelijk onderzoek waren er geen nieuwe gezichtspunten uitgezonderd een verslechtering van de stand en lopen (een toegenomen valneiging naar achteren en lateraal, meer breedbasisch looppatroon met kleine, onzekere pasjes). Tijdens opname trad slechts enige verbetering op. Er werd afgezien van verdere cognitieve testen en beeldvorming. Aanvullend onderzoek toonde de reeds eerder vastgestelde normocytair anemie, waarvoor geen invasief onderzoek werd ingezet. Vanwege een ijzergebrek werd suppletie gestart. CEA en ferritine waren niet verhoogd. Beta-2 macroglobuline was verhoogd, echter zonder monoclonale verhoging van de immunoglobulinen.

Patiënt werd naar een revalidatie afdeling van een verpleeghuis ontslagen, alwaar patiënt nog een delier bij pneumonie doormaakte. Hierna trad slechts geringe verbetering op, waarop patiënt intern overgeplaatst werd naar een chronisch somatische afdeling. Ongeveer 1 jaar na de eerste opname bedroeg de MMSE 28/30 met toch duidelijke visuospatiale en

executieve stoornissen (onder andere planning en overzicht).

Discussie

Bij onze patiënt leek sprake van een beginnend dementieel syndroom bij een complexe voorgeschiedenis. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan M. Alzheimer, vasculaire dementie, Korsakoff en frontotemporale dementie. Op CT-scan bestonden ondanks de cardiale en perifeer vasculaire voorgeschiedenis geen aanwijzingen voor cerebrovasculaire afwijkingen. Ondanks (mogelijke) alcoholabusus bestond er onduidelijkheid over (duur van) alcoholgebruik. Zijn vrouw leek de alcohol ook te gebruiken als excuus voor zijn initiatieverlies en gedragsstoornissen, die echter bleven nadat patiënt vanwege gebondenheid aan huis onder controle stond. Ook klinisch en bij laboratoriumonderzoek bestonden geen aanwijzingen voor het syndroom van Korsakoff. In afwachting van de PET-scan met de werkdiagnose M. Alzheimer of frontotemporale dementie werd een literatuursearch naar asbest en neurologische / psychiatrische aandoeningen uitgevoerd.

Asbestose is een aandoening van de longen (verbindweefsel of longfibrose), soms met pleurale verkalkingen, als gevolg van langdurige blootstelling aan (hoge concentraties) van asbest. Zelfs als blootstelling aan asbest gestopt is, kan asbestose verder verslechteren. De longafwijkingen bij oudere patiënten kunnen overigens verschillen van jongeren, aangezien het vaker geringere blootstellingen betreffen.⁹ Twee andere erkende risico's van asbest zijn mesotheliom en bronchuscarcinoom.^{1, 10} Naast deze bekende risico's zijn er (nog) niet bewezen relaties gelegd met kanker van de oesophagus, maag, darmen, pancreas en nieren.^{1, 10}

Het leggen van een relatie tussen asbestblootstelling en een bepaalde aandoening is niet eenvoudig. Bij asbestose en mesotheliom lijkt dit duidelijk, echter bij een bronchuscarcinoom wordt dit al moeilijker: de maligniteit komt vrij vaak voor, kan samenhangen met roken en er kan twijfel bestaan over de mate van asbestblootstelling. Een tweede moeilijkheid is de soms lange latentietijden, waardoor patiënten de relatie zelf niet leggen. De complexiteit bij de niet erkende aandoeningen is vanwege de onzekerheid over een relatie met asbest nog groter. Een vierde complexiteit is de soms tegelijkertijd opgetreden blootstelling aan andere materialen, zoals lakken, harsen, coatings, oplosmiddelen en lood,¹¹ bij bijvoorbeeld scheepbouwers met onder andere perifere neuropathie en chronische encephalopathie als gevolg. Ten slotte neemt bij toename van de leeftijd de kans op "normale" verouderingsaandoeningen, waaronder bepaalde maligniteiten, toe. De vraag is of het kunnen leggen van zo'n relatie zinvol is en prognose en/of beleid hierdoor wezenlijk veranderen. Bij mesotheliomen lijkt er een verschil tussen wel en niet aan asbest blootgestelde patiënten,¹² echter bij bronchuscarcinoom niet.^{13, 14} Voor andere aandoeningen is dit onbekend. Het succes van preventieve screening bij aan asbest blootgestelde patiënten is (nog) niet aangetoond.^{15, 16}

De *toxicological profile of asbestosis* van de *United States Department of Health and Human Services* vermeldt op grond van dierproeven en grotere humane studies geen relatie tussen asbest en neurologische of psychiatrische aandoeningen,¹⁰ maar die zijn in de literatuur wel beschreven. Grofweg kunnen neurologische aandoeningen bij asbestpatiënten ingedeeld worden in drie groepen:

1. Directe ingroei van asbest gerelateerde tumoren (bijvoorbeeld doorgroei van een pleura mesotheliom in het ruggenmerg¹⁷) of metastasering van zulke tumoren in cerebellum of cerebrum.^{18, 19} De primaire tumoren waren al bekend en de neurologische verschijnselen traden later op. Toch is het goed om bedacht te zijn op neurologische verschijnselen bij aan asbest blootgestelde patiënten als eerste symptoom van zulke tumoren.
2. Paraneoplastische syndromen,^{20, 21, 22} soms met neurologische verschijnselen bij (asbest gerelateerde) tumoren. Bij 115 asbestpatiënten werd bij 39% een perifere neuropathie / radiculopathie en bij 22% centrale zenuwstelsel verschijnselen (gestoorde gang en houding, geheugenstoornissen en stoornissen van de fijne motoriek) gevonden.²⁰ Dit percentage was hoger als bij controles met verschillende andere aandoeningen en de algemene populatie. De asbestpatiënten met of zonder neurologische verschijnselen verschilden niet van elkaar en bij alle patiënten waren de tumormarkers CEA, ferritine en beta-2-microglobuline verhoogd. In een follow-up studie gedurende 15 jaar hadden 33 patiënten lichte stoornissen van het centrale zenuwstelsel (CZS), 41 patiënten stoornissen van het perifere zenuwstelsel (PZS) en 17 patiënten beiden.²³ De CZS-verschijnselen bestonden vooral uit lichte psycho-organische syndromen, stoornissen van staan en lopen, en cerebellaire en lichte (extra)pyramidale verschijnselen. In deze groep kregen 67% van de patiënten met CZS verschijnselen (met of zonder PZS verschijnselen) kanker versus 30% zonder CZS- of PZS-verschijnselen. De radiologische progressie van asbestose was tevens gerelateerd aan het vaker

voorkomen van kanker (vooral longkanker): 41% bij progressie en 10% zonder progressie. De auteurs waren overigens onzeker of het een paraneoplastisch syndroom of een onderdeel van een algehele achteruitgang met betrokkenheid van het zenuwstelsel betrof. Opvallend is echter het percentuele verschil in het krijgen van kanker gedurende de follow-up periode.

3. Overige acute of chronische neurologische aandoeningen bij patiënten met bekende asbestblootstelling. Een toename van cerebrovasculaire accidenten is beschreven in de Great Britain Asbestos Survey, een *registry* met 15.000 aan asbest blootgestelde arbeiders.²⁴ Dit bleek na correctie voor verschillende factoren niet meer significant. Autopsie van 10 aan asbest blootgestelde patiënten met ernstige M. Alzheimer zijn gerapporteerd,²⁵ echter asbest werd niet in de hersenen aangetoond en de pathologische bevindingen verschilden niet van andere patiënten met M. Alzheimer. Een relatie tussen asbest en idiopathische hypertrofische craniale pachymeningitis werd gesuggereerd in een case report.²⁶ Omgekeerd lijkt er geen relatie te bestaan tussen parkinsonisme en asbest, echter het betrof een kleine studie niet specifiek op asbest gericht.²⁷ Op psychiatrisch gebied is een mogelijke toename van suïcide, alcoholisme en depressie bij aan asbest blootgestelde werkers beschreven.^{28, 29, 30}

De hierboven beschreven aandoeningen komen uit kleinere studies en *case reports*, grotendeels gepubliceerd in minder bekende tijdschriften, en het betreffen observaties vaak zonder bevestiging elders. Een selectiebias vanwege de asbestblootstelling is niet onwaarschijnlijk. Confounding is ook niet uit te sluiten: de gevonden afwijkingen bij deze patiëntengroep met asbestblootstelling kunnen ook vaker opgetreden zijn vanwege tegelijkertijd bestaande andere risicofactoren. Bij deze literatuurreview kon dus geen duidelijke relatie tussen asbestblootstelling en bekende neurologische en psychiatrische aandoeningen gevonden worden. Met name de twee artikelen van Juntunen et al. laten echter bij relatief grotere aantallen patiënten geringe en aspecifieke neurologische afwijkingen zien,^{20, 23} die makkelijk in grotere epidemiologische studies gemist kunnen worden. Naar onze mening toch een reden om verder onderzoek te blijven doen.

De in afwachting van de PET-scan uitgevoerde literatuur review gaf meerdere afwijkingen, die toch opvallend gecombineerd bij onze patiënt voorkwamen: problemen met alcohol, depressieve stemming, aspecifieke en lichte centraal zenuwstelsel stoornissen (chorea, afwijkingen in gang en stand, cognitieve en gedragsstoornissen). Tevens bestond er een verhoogd beta-2 macroglobuline (hoewel ferritine en CEA normaal). Perifere neuropathie werd niet vastgesteld. Op grond van de CT-hersenen en PET-scan leek een beginnende M. Alzheimer toch de meest waarschijnlijke diagnose. Klinisch betrof het een aspecifieke presentatie met relatief geringe atrofie ten opzichte van de gevonden afwijkingen. Anderzijds waren de cognitieve stoornissen nog relatief gering.

Besluit

Hoewel dus ons inziens de relatie met asbest bij onze patiënt niet gelegd kon worden, stellen we toch de volgende benadering voor bij aan asbest blootgestelde patiënten:

1. Regelmatig (oriënterend) neurologisch en psychiatrisch onderzoek lijkt zinvol;
2. Classificeer de eventueel gevonden afwijkingen als CZS, PZS of psychiatrisch;
3. Sluit op grond van de bevindingen andere mogelijke en waarschijnlijke oorzaken uit;
4. Verricht op indicatie neuropsychologisch onderzoek en beeldvorming;
5. Bepaal regelmatig de progressie van longafwijkingen d.m.v. X- of CT-thorax.
6. Controleer de patiënt bij progressie van asbestose / longafwijkingen en/of CZS symptomen regelmatig met de intentie (long)kanker vroegtijdig vast te stellen.
7. De meerwaarde van CEA, ferritine en beta-2-microglobuline lijkt vooralsnog beperkt voor diagnostische en prognostische doeleinden.

Auteurs

M. Torreman

Specialist Ouderengeneeskunde in opleiding, Verpleeghuis Elisabeth (Thebe)

Specialist Ouderengeneeskunde in opleiding, Verpleeghuis Elisabeth (Thebe), Goirle

Thans: Surplus Zorg, Tilburg

D.C. de Lange

Klinisch Geriater, Amphia ziekenhuis (locatie Langendijk), afdeling Klinische Geriatrie

Klinisch Geriater, Amphia ziekenhuis, afdeling Klinische Geriatrie, Langendijk 75, 4819 EV, Breda

Email: ddelange@amphia.nl

Literatuurlijst

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. Asbestos. Vol 14. Lyon: IARC, 1977.
2. Wikipedia. Otapan. Printdatum 15 februari 2012. <http://nl.wikipedia.org/wiki/Otapan>
3. RTL nieuws. Vier op de vijf scholen vol met asbest. www.rtl.nl/actueel/rtlnieuws/home (zoeken op "scholen asbest"). 26 januari 2012.
4. Tijdschrift Knack, Jaarlijks sterven ruim 200 mensen aan asbestziekten. 20 januari 2011. <http://www.knack.be/belga-algemeen/jaarlijks-sterven-ruim-200-mensen-aan-asbestziekten/article-1194928107441.htm>
5. Asbestverwijderingsbesluit 2005. <http://wetten.overheid.nl/BWBR0019316>
6. Nrc.nl. Onderzoek naar stort asbest Merwedehaven. 29 september 2011. <http://www.nrc.nl/nieuws/2011/09/29/onderzoek-naar-storten-asbest-merwedehaven/>
7. Burdorf A, Dahhan M, Swuste P. Occupational characteristics of cases with asbestos-related diseases in The Netherlands. Ann Occup Hyg. 2003;47(6):485-492. 10.1093/annhyg/meg062
8. Bianchi C, Bianchi T, Bucconi S. Malignant mesothelioma of the pleura in nonagenarian patients. Tumori. 2011;97(2):156-159.
9. Ohar J, Sterling DA, Bleecker E, Donohue J. Changing patterns in asbestos-induced lung disease. Chest. 2004;125(2):744-753. 10.1378/chest.125.2.744
10. Agency for toxic substances and disease registry. Toxicological profile for asbestosis. Atlanta (Georgia, US): US department of health and human services, 2001.
11. Brigham CR, Landrigan PJ. Safety and health in boatbuilding and repair. Am J Ind Med. 1985;8(3):169-182. 10.1002/ajim.4700080303
12. Hirsch A, Brochard P, De Cremoux H. Features of asbestos-exposed and unexposed mesothelioma. Am J Ind Med. 1982;3(4):413-422. 10.1002/ajim.4700030407
13. Ak G, Metintas M, Metintas S, Erginel S, Alatas F, Yildirim H, Kurt E. Characteristics of lung cancer patients with asbestos-related radiological findings. Tuberk Toraks. 2008;56(3):257-265.
14. O'Reilly KM, McLaughlin AM, Beckett WS, Sime PJ. Asbestos-related lung disease. Am Fam Physician. 2007;75(5):683-688.
15. Fasola G, Belvedere O, Aita M. Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestos-exposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial—an Alpe-adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002). Oncologist. 2007;12(10):1215-1224. 10.1634/theoncologist.12-10-1215
16. Abe Y, Tamura K, Sakata I. Clinical implications of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography at delayed phase for diagnosis and prognosis of malignant pleural mesothelioma. Oncol Rep. 2012;27(2):333-338.
17. Okura H, Suga Y, Akiyama O. Pleural malignant mesothelioma causing cord infiltration through the nerve root. Case report. Neurol Med Chir (Tokyo). 2009;49(4):167-171. 10.2176/nmc.49.167
18. Winfree CJ, Mack WJ, Sisti MB. Solitary cerebellar metastasis of malignant pleural mesothelioma: case report. Surg Neurol. 2004;61(2):174-179. 10.1016/S0090-3019(03)00448-8
19. Wroński M, Burt M. Cerebral metastases in pleural mesothelioma: case report and review of the literature. J Neurooncol. 1993;17(1):21-26. 10.1007/BF01054270

20. Juntunen J, Huuskonen MS, Matikainen E. Asbestosis, the nervous system and cancer. *Ann Acad Med Singapore*. 1984;13(2 Suppl):353-360.
21. von Hirschhausen R, Clemens M. Paraneoplastic dermatomyositis in peritoneal mesothelioma. *Med Klin (Munich)*. 1990;85(Suppl 1):113-5.
22. Schuster SR, Burnette BL, De Petris G, Harmon CE, Camoriano JK, Ross HJ. Paraneoplastic polymyositis associated with mesothelioma. A brief report. *Comm Oncology*. 2010;7(4):178-180. 10.1016/S1548-5315(11)70299-6
23. Juntunen J, Oksa P, Pukkula E, Laippala P. Neurological signs in relation to cancer in patients with asbestosis. *Occup Environ Med*. 1997;54:746-749. 10.1136/oem.54.10.746
24. Harding AH, Darnton A, Wegerdt J, McElvenny D. Mortality among British asbestos workers undergoing regular medical examinations (1971-2005). *Occup Environ Med*. 2009;66(7):487-495. 10.1136/oem.2008.043414
25. Bianchi C, Bittesini L, Brollo A. Asbestos exposure and Alzheimer disease. *Ital J Neurol Sci*. 1986;7(1):145-151. 10.1007/BF02230433
26. Vermeersch K, Dubois B, Sciôt R, Westhovens R. An external cause for idiopathic pachymeningitis?. *Acta Clinica Belgica*. 2006;61(6):355-358.
27. Feldman AL, Johansson AL, Nise G, Gatz M, Pedersen NL, Wirdefeldt K. Occupational exposure in Parkinsonian disorders: A 43-year prospective cohort study in men. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(9):677-682. 10.1016/j.parkreldis.2011.06.009
28. Petersen R, Venstrup-Nielsen SE. Dodelighed blandt danske isoleringsarbejdere 1970-1975. *Ugeskr. Laeger*. 1982;144(13):967-970.
29. Musk AW, de Klerk NH, Reid A. Mortality of former crocidolite (blue asbestos) miners and millers at Wittenoom. *Occup Environ Med*. 2008;65(8):541-543. 10.1136/oem.2007.034280
30. Bianchi c, Bittesini L, Brollo A. Abestos exposure and depressive illness: a causal relationship ? (abstract). In: World Psychiatric Association, regional symposium. Helsinki, 1984, 18-21 June. Book of abstracts, 119.