

UMWELTBEDINGTE KRANKHEITEN

P. H. Lauda, Wien

Unter dem Aspekt von Kosten- und Zeitersparnis werden traditionelle Baumaterialien häufig durch synthetische ersetzt (Schäumungsmittel, Harze, Kleber, Polystyrole). Unkritisch werden in Innenräumen (auch undeklarierte) Holzschutzmittel eingesetzt. Die Initiative für umweltmedizinische Untersuchungen gehen meist von den Betroffenen aus.

Kuklinski schätzt, dass etwa 90% aller Krankheiten umweltbedingt sind. Von entscheidender Bedeutung zur Diagnosestellung umweltbedingter Erkrankungen ist die ausführliche Anamnese, wobei durchschnittlich zwei bis vier Stunden erforderlich sind. Bei klinischem Verdacht ist der Schadstoffnachweis zu führen. Die Kosten für diese effektive umweltmedizinische Diagnostik müssen (leider) vom Patienten selber getragen werden. Dennoch können meistens nicht alle Parameter analysiert werden, so dass komplexere Untersuchungen noch die Ausnahme sind. Aber gerade um die Erfassung komplexer Xenobiotikabelastungen geht es jedoch! Monokausale Bezüge gibt es in der Umweltmedizin nicht. Bei Beachtung der zentralen Rolle des Glutathionsystems kann es keine isolierte Formaldehydüberempfindlichkeit, die Belastung mit einem Schwermetall oder einem anderen Xenobiotika geben. Eine diesbezügliche reduktionistische Denkweise ist nicht zielführend! Der Patient ist stets komplex belastet, bei den meisten Patienten mit umweltbedingten Krankheiten handelt es sich um sogenannte „low level“- Mischintoxikationen.

So hemmen einige Pestizide den Abbau von organischen Phosphorpestiziden, diese wiederum durch Hemmung von Carboxylesterasen den in-vivo - Abbau von Pyrethroiden (1). Schwermetalle und Aldehyde wirken synergistisch.

Die PCB - Koplanare 77, 126 und 169 wirken dioxinähnlich. Deren Analyse und die der Dibenzodioxine und -furane sind aus Kostengründen nur selten möglich. Ihre Konzentration im menschlichen Fettgewebe bestimmen wiederum die Langzeitprognose von Schädigungen. Es geht also nicht um den Nachweis von ein oder zwei Substanzen. Beim Nachweis von Chlorverbindungen, z. B. Lindan, finden sich stets auch als ungewollte „Begleiter“ Dioxine und Furane. Erschwerend im Bereich der umweltmedizinischen Diagnostik kommt hinzu, dass bei bestimmten Substanzen der direkte Schadstoffnachweis im menschlichen Körper nur sehr schwer bzw. derzeit nicht durchführbar ist. So sind Xylasan-haltige Holzschutzmittel bis heute nicht in vivo meßbar.

Spezielle toxikologische Untersuchungen können im Rahmen der Abklärung notwendig sein, wie zum Beispiel die Bestimmung der Acetylcholinesterase-Aktivität im Erythrozyten. Diese wird durch Organophosphate wie Parathion blockiert. Möglichkeiten zum Schadstoffnachweis sind die Hausstaubanalyse (Inhalt Staubsaugerbeutel) sowie Raumlufmessungen. (Tab. 1,2).

- Organochlorpestizide OCP
- Polychlorierte Biphenyle PCB
- Pyrethroide
- Moschusverbindungen (NM, PM)
- Tris(2-chlorethyl)phosphat TCEP
- Mykotoxine (Ochratoxin A)
- Phtalsäureester
- Aromatische Kohlenwasserstoffe
- Terpene
- Schwermetalle (Blei, Cadmium, Quecksilber, Arsen, Thallium, u.a.)

Tab. 1 Ergebnisse von Hausstaubanalysen (Auswahl)

- Aldehyde
- Alkohole
- Alkane
- Terpene
- Lösemittel
- Styrol
- Zyklische Kohlenwasserstoffe (Benzol, Toluol, Xylol)
- Trichlorethen

Tab. 2 Ergebnisse von Raumluftmessungen in Schulen, Büros, Wohnungen (Auswahl)

Arbeitsplätze in Daten-, Telefon-, Funk-, Büro- und Computerräumen können gleichfalls zu starken Xenobiotikabelastungen durch Ausgasungen führen: PCB und HCB aus erwärmten Kabelisolierungen, bromierte Dibenzofurane aus Flammenschutzsubstanzen in den Computern, Nitroarene / -pyrene und Phosgen aus Druckern, Toner-Rußpartikel sowie Lösungsmittel wie Alkohole, Aromaten, Styrole, Glykolether und PVC aus Filzstiften, Folienschreiber, Klebern usw. Hinzu kommen noch diverse Putzchemikalien, wie sie üblicherweise vom Reinigungspersonal verwendet werden.

Durch Umluft- statt Frischluftzufuhr sind Konzentrationsanreicherungen und Befindlichkeitsstörungen vorprogrammiert (2,3). Hinzu kommen noch Magnetfeldbelastungen, besonders bei unbewegter Körperhaltung. Besonders ungünstig wirkt sich auch in dieser Situation die „moderne“ Ernährungsweise aus: Einem zu zu hohen Konsum an tierischen Fetten (Wurst, Fleisch), weißem Zucker sowie Weißmehlprodukten steht eine zu geringe Aufnahme von frischem Obst und Gemüse (aus der Region), Vollkorn- bzw. Vollwertprodukten sowie mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Kaltwasser-Meeresfisch) gegenüber!

Apfel und Vollkornbrot zur Jause statt Pizza und Sandwiches könnte somit eine natürliche Empfehlung für „Büromenschen“ lauten!

Nicht jeder Mensch reagiert bei Schadstoffbelastung mit Symptomen und Krankheit. Entscheidend ist hier die individuelle Suszeptibilität gegen Xenobiotika, aus biochemischer Sicht sind dies eine hohe Aktivität der Phase I - Entgiftung (Cytochrom-Mischoxidasen) sowie Gendelektionen der Glutathion-S-Transferasen (4). Patienten mit umweltbedingten Krankheiten zeigen fast immer diese Konstellation als Wegbereiter für Schadstoffwirkungen.

Genau wie bei den Mikronährstoffen und Anti-Oxidantien sind auch bei umweltbedingten Krankheiten und deren Therapie biochemische Kenntnisse grundlegend!

Taurin etwa wird im Organismus, allerdings nur in begrenztem Umfang, aus der Aminosäure Cystein gebildet. Taurin ist als einziges Anti-Oxidans in der Lage, Chlorit-Radikale zu binden und damit unschädlich zu machen, alle übrigen Anti-Oxidantien sind dazu aufgrund ihrer biochemischen Eigenschaften nicht fähig. Taurin bildet aus Hypochlorsäure stabile Chloramine (N-Chlorotaurin) und kann Hydroxyl-Radikale quenchen, dabei entstehen wiederum stabile α -Disulfone. Taurin schützt Zellen außerdem vor dem erhöhten Calcium-Influx aufgrund von Lipidperoxidationen in der Zellmembran. Dieser erhöhte Influx von Calcium tritt unter anderem auf im Rahmen des klinisch sehr bedeutsamen Reperfusionssyndroms/-schadens sowie auch anderer radikalischer Schäden (5). Zu Reperfusionsschäden kommt es vor allem im Rahmen des Schockgeschehens, während Operationen und bei ischämischen Zustandsbildern wie etwa Gefäßverschlüsse (6).

Mit sinkender GSH:GSSG droht Gefahr für Membranen, Membranfunktionen und Rezeptoren. Polyenfettsäuren im Cholin würden durch Freie Radikale peroxidiert. Sinkendes Glutathion, aber auch Defizite von Vitamin C und E zwingen den Organismus als autarke Schutzreaktion zu verstärkter Cholesterol - de novo - Synthese durch Hemmung der hepatischen 7 - Hydroxylase. Die Konversion von Cholesterol zu Gallensäuren sinkt. Cholesterol wirkt als sekundäres (Ersatz-) Anti-Oxidans, da es susceptible Polyenfettsäuren vor Radikalschädigungen durch eine erhöhte Packungsdichte schützt.

Mit Beseitigung eines Oxidativen Stresses mittels lipo-, hydrophile Vitamine und verstärkter Zufuhr von Cholinpräkursoren (Methionin) oder SH-haltigen Aminosäuren (Cystein) sinken erhöhte Cholesterinwerte innerhalb einiger Monate drastisch. *Natura sanat* - vorausgesetzt, der Organismus erhält, was er benötigt.

Cholesterolwerte unter 180 mg/dl und niedriger gehen ganz allgemein mit erhöhter Empfindlichkeit gegen lipophile Xenobiotika einher. Hohe Triglyceride, erst meist in Verbindung mit pathologischen Leberwerten, sind Zeichen von hepatotoxischen Leberparenchymschäden. Hier empfiehlt sich die Untersuchung des Kohlenhydratdefizienten Transferrins (CDT), um den bei Xenobiotika-geschädigten Patienten oft zu Unrecht bestehenden Vorwurf eines chronischen Alkoholabusus zu entkräften!

Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente als Cofaktoren bzw. Katalysatoren enzymatischer Prozesse setzen ebenfalls bei Ihrer Anwendung biochemische Kenntnisse voraus. Ohne Vit. C keine Carnitin- und Bindegewebssynthese, ohne Magnesium keine Glutathionsynthese, ohne Vit. B6 kein suffizienter Eiweißanabolismus und ohne Folsäure keine DNS-Basenreparatur, um nur einige Beispiele zu nennen!

Vitamine sind Redoxsubstanzen. Bei ihrem Einsatz ist die Gratwanderung zwischen oxidativen und reduktivem Stress durch entsprechende Laboranalysen kontrollbedürftig. Ohne GSH-Reduktionsäquivalente wirken außerdem Vit. E, C und andere Redoxsubstanzen prooxidativ!

Die Symptome bei umweltbedingten Krankheiten sind meist unspezifisch. Linksseitige Zungenparaesthesien sowie ein Fußpilz können solcherart eine Einheit darstellen. Typisch ist auch, dass die Intensitäten der Beschwerden bzw. die Lokalisationen im Körper wechseln („spreading - switch“) (Tab. 3).

Die subjektiven, vom Patienten geschilderten Symptome, müssen ernst genommen und, zusammen mit ausführlicher Anamnese, gründlicher körperlicher Untersuchung sowie entsprechenden Laboranalysen, zu einem Gesamtbild zusammengesetzt werden. Die Klärung der Kausalität, die Frage nach dem „warum“ und „wodurch“, sind von großer Bedeutung.

- Klinische Symptomatik (Anamnese! subjektive Symptome)
- Biochemisch-metabolische Faktoren, Anti-Oxidantien (Labor!)
- Individuelle Suszeptibilität (GST-Polymorphismen)
- Unspezifische Symptome
- Kein Dosis-Wirkungsprinzip
- Unterschiedliche Latenz Exposition - Symptome
- „Spreading - switch“ - Phänomene (1-2 Jahre)
- Meist drei oder mehr Organsysteme betroffen
- 5 - 12 Fachärzte konsultiert
- Konventionelle Diagnostik (Labor, Bildgebung) "normal"

Tab. 3 Umweltbedingte Krankheiten - Charakteristika

Tab. 4 zeigt die Symptomenverteilung bei 1215 Patienten mit umweltbedingten Krankheiten. Alkoholintoleranz bedeutet, dass der Patient jetzt bedeutend weniger Alkohol verträgt wie noch vor Jahren, schon nach wenigen Schlucken eines alkoholischen Getränkes wird er „rauschig“.

1. Alkoholintoleranz.....82%
2. Traumverlust.....82%
3. Psychische, physische Leistungsminderung, Müdigkeit, Antriebsarmut, Konzentrations- und Gedächtnisschwäche.....77%
4. Encephalo-, periphere u. autonome Neuropathie.....67%
5. Schmerzen: Kopf-, saltierende Gelenkschmerzen Fibromyalgie, Wirbelsäule, "Rheumatismus".....64%
6. Schilddrüsenknoten, "Hyperthyreose" (normale Schilddrüsenhormone).....45%
7. Chemikalienüberempfindlichkeit, „MCS“.....40%
8. Verdauungsprobleme (v.a. Flatulenz, Hyperacidität, Gärungsdyspepsien), Gastritis, Schleim
hautreizungen, „Colon irritabile“ Nahrungsmittelunverträglichkeiten,
Allergien.....40%
9. Zelluläres Immundefizit, chron. rez. Infektionen.....32%
10. Hautalterationen, -ausschläge, Ekzeme, Xerodermie, Haarausfall, Neurodermitis.....27%
11. Tachykardien, Extrasystolen, Hypertonie.....26%

Tab. 4 Umweltbedingte Krankheiten Symptomverteilung in % bei 1215 Patienten

Die Umwelt ist heute ubiquitär mit Schadstoffen belastet: Bergschnee aus verschiedenen Höhen Westkanadas wurde auf chlororganische Verbindungen untersucht. Man fand einen 10- bis 100-fachen Anstieg der Organochlorablagerungen (Lindan, Endosulfan, Heptachlor-Epoxyd, PCB's) im Schnee zwischen Höhen von 770 und 3100 m. Aus zwei Gründen: Zum einen der verstärkte Schneefall in größeren Höhen und zum anderen eine Kondensierung von in warmen Gegenden verdampften Schadstoffen durch die Kälte in großen Höhen. Aus diesen Schneeablagerungen in Westkanada stammt das Trinkwasser für größere Städte in der Region, so dass eine Aufnahme dieser Schadstoffe durch das Trinkwasser gegeben ist (7).

Der perfektionistische Hang zum aseptischen Haushalt, zu Heizkosteneinsparungen (Wärmedämmung) und die unkritische Verwendung von diversen Haushaltschemikalien führen zu Schadstoffkomplexen in hohen Konzentrationen. Durch Inhalation, transdermale und perorale Aufnahme sind insbesondere auch Kinder belastet. Deren Schädigung beginnt schon im Mutterleib! Xenobiotikabelastung und Fehlernährung induzieren Oxidativen Stress. Schwachstellen ihm gegenüber sind vor allem Polyenfettsäuren, Elongasen und Desaturasen. Diese sind beim Menschen ohnehin nicht sehr aktiv und werden nun durch SH-Oxidation inhibiert. Die werdende Mutter verarmt an Omega-3-ungesättigten Fettsäuren (PUFA) wie zum Beispiel der Docosahexaensäure DHFS (6 Doppelbindungen). Speziell diese Fettsäure wird für die Hirnreifung benötigt und findet sich anfänglich in sehr hoher Konzentration in der Muttermilch. 60% der synaptischen Membranphospholipid-Fettsäuren bestehen aus dieser DHFS.

Diese bereits intrauterin bestehenden Defizite können bei Kindern dann in weiterer Folge zu Verhaltensstörungen, -auffälligkeiten, Überaktivitäten, Lernbehinderungen und Konzentrationsschwierigkeiten führen. Eine weitere wichtige Ursache für Verhaltensauffälligkeiten und Konzentrationsstörungen beim Kind können weitere Schwermetallbelastungen, insbesondere Blei, Quecksilber und Aluminium sein. Das kindliche Gehirn reagiert besonders empfindlich auf Schwermetalle, aber auch polychlorierte Biphenyle PCB. Einige Umweltchemikalien besitzen eine ausgesprochene Neurotoxizität (8,9).

Chronische PCB-Belastungen bei Entgiftungsdefiziten und eventuell noch zusätzlicher Kryptopyrrolurie hemmen die Neurotransmittersynthese im ZNS und blockieren deren Rezeptoren. Der Mangel an Pyridoxalphosphat (aktiviertes Vitamin B6) stört den Metabolismus primärer Amine und die Glutathionsynthese. Folgen können massive Störungen im limbischen System und der neuroendokrinen Hypophysenregulation sein. Das limbische System ist für mentale, psychische und vegetative Regulationen verantwortlich, gerade Kinder und Jugendliche sind hierin hochgradig gefährdet.

Auch darin ist eine mögliche Ursache bei „verhaltensauffälligen“ Kindern im Rahmen eines ADHD (Attention Deficiency Hyperactivity Disorder) zu sehen. Die Palette an Symptomen reicht von Konzentrationsschwierigkeiten, Aggressivität über Persönlichkeitsveränderungen bis hin zu schizoiden Zustandsbildern.

Giftige Schwermetalle stellen aufgrund ihres ubiquitären Vorkommens eine besonders problematische Schadstoffgruppe dar. Sie werden mit einer Vielzahl von Symptomen und Krankheiten in Verbindung gebracht (10).

Eine Blei- und/oder Cadmiumbelastung kann die Ursache einer Hypertonie sein bzw. begünstigend wirken. Vitamin C besitzt eine nachgewiesene Schutzwirkung gegen die Toxizität von Blei. Simon et al. konnten in einer Studie, publiziert 1999 im JAMA, an 19578 Personen (4213 Jugendliche, 15365 Erwachsene) zeigen, dass ein hoher Vitamin C- Spiegel im Blut hochsignifikant mit einem niedrigen Spiegel an Blei korreliert. Sie folgerten unter anderem, dass die (ausreichende) Einnahme von Vitamin C für die Volksgesundheit von Bedeutung ist in Hinblick auf dessen Schutzwirkung vor Schädigungen durch Bleibelastungen (11).

Auch in der Behandlung der Hypertonie ist Vitamin C von Bedeutung. Bemerkenswert ist dabei, dass der (molekular-zelluläre) Wirkmechanismus von Vitamin C über eine Anhebung des endothelialen NO -Spiegels geht, was zu Vasodilation und konsekutiver Blutdrucksenkung führt (12,13).

Immer mehr junge Paare bleiben ungewollt kinderlos. Beachtet werden muß, dass die Zeugungsfähigkeit bei Frau und Mann durch bestimmte Xenobiotika wie Benzopyrene, Polychlorierte Biphenyle PCB, Quecksilber und Blei negativ beeinflusst werden kann (14, 15). Cadmium gehört zu den giftigsten Schwermetallen überhaupt, und wird in Zusammenhang gebracht mit Karzinomen, Nephropathien, Fehlgeburten und endokrinologischen Störungen (Hypophyse, Ovar, Schilddrüse).

Schon geringe Cadmiumbelastungen führen über einen erhöhte Calciumausscheidung im Harn zu Demineralisationen der Knochen mit einem erhöhten Risiko von Knochenfrakturen (16). Eine Untersuchung auf Cadmium sollte daher im Rahmen der Osteoporose-Diagnostik nicht fehlen!

Toxische Schwermetalle gehören zu den wichtigsten zellulären Streßfaktoren, verbunden mit starker Zunahme von Oxidativem Streß und Verbrauch bzw. Hemmung antioxidativer Schutzmechanismen. Neben dem bereits mehrfach erwähnten Glutathionsystem sind die ebenfalls Metall-induzierbaren Proteinfamilien der Metallothioneine MT, Hemoxygenasen HO sowie die Hitze-Schock-Proteine HSP bedeutende Schutzsysteme. MT-I gilt z. B. als wichtigster Sensor für die Regulation der Zinkhomöostase . MT's sind darüber hinaus maßgeblich an der Detoxifikation von Schwermetallen beteiligt. MT-Gene werden nach Bindung von Spurenelementen oder Schwermetallionen wie Arsen, Cadmium, Quecksilber, Gold, Nickel oder Platin an Metallothionein-Transkriptionsfaktoren (MTF) verstärkt induziert. MT-Induktoren wie Cadmium können die zelluläre MT-Expression bis zu 100-fach steigern. Die Metallresistenz von Zellen korreliert also eng mit ihrer Fähigkeit, Metallothioneine zu bilden. Voraussetzung auch hierbei ist aber eine ausreichende Verfügbarkeit von Cystein.

Klinisch relevant ist weiters die östrogenartige Wirkung von einigen Xenobiotika (xenoöstrogene Wirkung). Bekannt ist dies von Kunststoffbestandteilen wie Alkylphenole,

Phthalate und Bisphenol A, dem Desinfektionsmittel Chlorkresol sowie den Pestiziden Aldrin, Dieldrin, Endosulfan und Methoxychlor (17).

Lederwaren aus fernöstlichen Ländern enthalten oft Pentachlorphenol (PCP) und Chromsalze. Vor einigen Jahren hat bereits Bauer, zusammen mit der Universität Heidelberg, die Wirkungen des PCP auf das Immunsystem untersucht. Sie fanden eine unerwartet große Zahl von Effekten auf zellulärer und molekularer Ebene im Sinne einer Schädigung bzw. Immunsuppression (18). Inzwischen werden Pyrethroide aller Art als „Nachfolgesubstanzen“ für das PCP verwendet. Auch für diese Gruppe wurden immunschädigende Effekte nachgewiesen. Eine Immunsuppression ist weiters nachgewiesen bei Permethrin, Cypermethrin und auch Deltamethrin. Pyrethroide verändern unter anderem die Synthese von Cytokinen in Lymphozyten. Cytokine sind in komplexer Form an immunologischen und allergischen Reaktionen beteiligt (19).

Immuntoxische Effekte von Xenobiotika können sich prinzipiell als Immunsuppression (z. B. rezidivierende Infekte) oder als Immunstimulation (z. B. „Allergie“, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Hautirritationen) äußern.

Wenn heute bei etwa 25 bis 30% der Kinder Allergien auftreten, können nicht Antigene und Milben, sondern nur ein gestörtes Immun- und Glutathionsystem die Ursachen sein (20, 21, 22, 23). Nicht Allergenkarrenz, Medikamente und Gentechnologie bieten deshalb die Lösung, sondern das Erkennen der tieferen Ursachen, die diese Immunstörung ausgelöst haben. Generell muß bei der Suche nach den Ursachen für Krankheiten mehr als bisher der Umweltfaktor beachtet werden (24, 25).

LITERATUR

1. Moorthy B, Randerath K. Pentachlorphenol enhances 9-hydroxybenzo(a) pyrene-induced hepatic DNA adduct formation in vivo and inhibits microsomal epoxide hydrolase and glutathione-S-transferase activities in vitro: likely inhibition of epoxide detoxification by pentachlorphenol. *Arch Toxicol* 1996; 70: 696-703.
2. Kuklinski B. Oxidativer Stress in einer Computerzentrale. *Z UmwMed* 1997; 1: 42 – 4.
3. Kuklinski, B, Priebs H. Xenobiotika im Wohnbereich - was macht krank?. *Z UmwMed* 1997; 4: 42-4.
4. Campbel JAH etal. Immunohistologic localisation of alpha, mu and pi class glutathione-s-transferases in human tissues. *Cancer* 1991; 67:1608-13.
5. Pasantes-Morales H, Fellmann JH. Taurine and hypotaurine and membrane lipid oxidation. In: Miguel J., A.T. Quintanilha, H. Weber (eds), *Handbook of Free Radicals and Antioxidants in Biomedicine*. Vol II, CRC - Press, Boca Raton 1989; 105-19.
6. Spark JI, Chetter IC, Gallavin L, Kester RC, Guillou PJ, Scott DJ. Reduced total antioxidant capacity predicts ischaemia-reperfusion injury after femorodistal bypass. *Br J Surg* 1998; 85:221-5.
7. Blais JM, Schindler DW, Muir DCG, Kimpe LE, Donald DB, Rosenberg B. Accumulation of persistent organochlorine compounds in mountains of western Canada. *Nature* 1998; 395: 585-8.
8. Rice DC. Parallels between Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Behavioral Deficits Produced by Neurotoxic Exposure to Monkeys. *Environ Health Perspect* 2000; 108:405-8.

9. Eppright TD, Sanfacon JA, Horwitz EA. Attention deficit hyperactivity disorder, infantile autism, and elevated blood-lead: a possible relationship. *Mo Med* 1996; 93:136-8.
10. Bieger WP. Oxidativer Stress durch Quecksilberverbindungen. *Z UmwMed* 1998; 2: 93-7.
11. Simon JA, Hudes ES. Relationship of ascorbic acid to blood lead levels. *JAMA* 1999; 24: 2289-93.
12. Galley HF, Thornton J, Howdle PD, Walker BE, Webster NR. Combination oral antioxidant supplementation reduces blood pressure. *ClinSci* 1997; 9: 361-5.
13. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 2222-9.
14. Sallmen M, Lindbohm ML, Anttila A, Taskinen H, Hemminki K. Time to pregnancy among the wives of men occupationally exposed to lead. *Epidemiology* 2000; 2: 141-7.
15. Gerhard I, Monga B, Waldbrenner A, Runnebaum B. Heavy metals and fertility. *J. Toxikol Envir Health* 1998; A54: 593-611.
16. Staessen JA, Roels HA, Emelianov D, Kuznetsova T, Thijs L, Vangronsveld J, Fagard R. Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. Public Health and Environmental Exposure to Cadmium (PheeCad) Study Group. *Lancet* 1999; 353:1140-4.
17. Gray LE Jr, Ostby J, Cooper RL, Kelce WR. The estrogenic and antiandrogenic pesticide methoxychlor alters the reproductive tract and behavior without affecting pituitary size or LH and prolactin secretion in male rats. *Toxicol Ind Health* 1999; 1-2: 37-47.
18. Daniel V, Huber W, Bauer K, Opelz G. Impaired in vitro lymphocyte responses in patients with elevated Pentachlorophenol blood levels. *Arch Env Health* 1995; 50: 287 - 292.
19. Diel F, Detscher M, Schock B, Ennis M. In vitro effects of the pyrethroid S-bioallethrin on lymphocytes and basophils from atopic and nonatopic subjects. *Allergy* 1998; 53: 1052-9.
20. Lackmann T, Göen T, Töllner U, Schaller KH, Angerer J. PCBs and HCB in serum of fullterm German neonates. *Lancet* 1996; 348: 1035.
21. Ginsburg CM, Lowry W, Reisch J. Absorption of lindane (gamma benzene hexachloride) in infants and children. *J Pediat* 1977; 91: 998 - 1000.
22. Tekin D, Sin BA, Mungan D, Misirligil Z, Yavuzer S. The antioxidative defense in asthma. *J Asthma* 2000;37:59-63.
23. Fryer AA, Bianco A, Hepple M, Jones PW, Strange RC, Spiteri MA. Polymorphism at the glutathione S-transferase GSTP1 locus. A new marker for bronchial hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1437-42.
24. Hemminki K, Lonnstedt I, Vaittinen P, Lichtenstein P. Estimation of genetic and environmental components in colorectal and lung cancer and melanoma. *Genet Epidemiol* 2001; 20:107-116.
25. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78-85.