

BARBARA-GESPRÄCHE

Payerbach 1998

Zunahme umweltbedingter Erkrankungen:
Umweltmedizinische Erkenntnisse von heute
sind die Prävention von morgen *

Michael P. JAUMANN



Payerbach,
18. September 1998

** Als Manuskript eingelangt Juli 2000*

INHALT

Vorwort	161
Einleitung	161
Inhalative Belastung	162
Neurotoxische Substanzen / Autoimmun-Erkrankungen	163
Derzeitige Situation	166
Zusammenfassung	166
Nachwort: Struktur des Prionenproteins	166
Legende	167
Literatur	167

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Michael P. JAUMANN

HNO Beleg-Abteilung

Klinik am Eichert

D - 73035 Göppingen

Zunahme umweltbedingter Erkrankungen: Umweltmedizinische Erkenntnisse von heute sind die Prävention für morgen

Michael P. JAUMANN

Vorwort

Prävention ist derzeit in aller Munde und soll gefördert werden. Dies ist sicher wichtig, fragt sich nur, wer die Kosten dafür tragen soll. Allerdings ist vorstellbar, dass Prävention im weiteren Sinne sich auszahlt, indem Krankheiten weniger häufig werden. Die Krankheitsmuster und Krankheitshäufigkeiten sowie deren Verteilung regional haben sich in diesem Jahrhundert dramatisch verändert. Die Infektionskrankheiten sind weitgehend unter Kontrolle. Die wichtigsten Krankheiten, mit denen auch unsere Kinder konfrontiert werden, sind rasant steigende Häufigkeiten von Allergien, die Asthmamortalität hat sich verdoppelt, die Inzidenz an Leukämie, Hirntumoren und Diabetes ist gestiegen, die entwicklungsneurologischen Störungen und Verhaltensauffälligkeiten (ADD, ADHD) sind inzwischen weit verbreitet. Diese Entwicklungen drohen unsere Sozialsysteme zu sprengen.*

Erstmals bietet die Umweltmedizin als ein interdisziplinäres Fach Möglichkeiten, diese fachübergreifenden Sachverhalte zu untersuchen und die Bewertungen in neuen vernetzten Zusammenhängen darzustellen. Neue immunologische und molekularbiologische Erkenntnisse ermöglichen das pathophysiologische Verstehen der Entstehung vieler "neuartiger" Erkrankungen. Die Konsequenzen aus diesen Erkenntnissen wären, dass in vielen Fällen Erkrankungen vermieden werden könnten, wenn die Exposition gegenüber toxischen Fremdstoffen reduziert werden würde.

Einleitung

Der Mensch und seine Umwelt stehen in einer sehr engen Beziehung. So gibt es heutzutage mehr denn je zuvor Substanzen, die Gesundheitsrisiken nach sich ziehen. Das rasante Wachstum moderner Technologien in unseren Industrie- und Wohlstandsgesellschaften ist begleitet von der Verbreitung neuartiger Substanzen, mit denen die Menschheit und die Mitwelt in der Evolution bisher nicht konfrontiert waren. Anorganische Schadstoffe stehen hier neben organischen Schadstoffen wie Pestiziden, Formaldehyd, Lösungsmitteln, Terpenen, Reinigungskemikalien, Zigarettenrauch, Verbrennungsprodukten und Drogen.

Die bisherige Kenntnis über die Wirkungsmechanismen von Chemikalien beruht auf der Wirkungsweise von hohen Dosierungen bzw. Vergiftungen. Für das Entstehen chronischer

Schäden, die oft erst nach jahrelanger Einwirkung in oft minimalen Mengen, zusammen mit einer Unzahl anderer Stoffe, auftreten, gibt es zunehmende Hinweise. Seien wir doch ehrlich? Wir Menschen und wir Mediziner sind nur bereit, etwas als Phänomen wahrzunehmen und eine Kausalität zu akzeptieren, wenn es eine mechanistische Erklärung auf dem Boden unseres naturwissenschaftlichen Weltbildes gibt. Bei Gesundheitsstörungen, die möglicherweise umweltbedingt bzw. komplexer Art sind, stecken wir in einem Dilemma. Wir tun uns schwer, Beschwerden zu akzeptieren, wenn sie nicht - evtl. noch nicht - mit unserem subtilen diagnostischen Arsenal objektivierbar sind.

Ich möchte deshalb versuchen, Ihnen eine neue Sicht für diese zunehmenden Zahlen von Patienten mit Allergien, Kopfschmerzen, Ohrgeräuschen, Schwindel, Hörstörungen, chronischer Bronchitis, Asthma und rheumähnlichen Autoimmun-Erkrankungen anzubieten. Die

* Abkürzungen siehe Legende

Menschheit hat in diesem Jahrhundert etwa 10 Millionen neuartiger chemischer Substanzen geschaffen, deren Auswirkungen auf uns Menschen, unser Immun-, Hormon- und Nervensystem wir erst langsam erkennen.

Inhalative Belastung

Besonders gefährlich für uns Menschen ist die inhalative Belastung mit Fremdstoffen. Dies betrifft insbesondere die an Feinstaub und Feinstaub gebundenen Stoffe, die nach neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen ⁽²⁰⁾ zu fast 100% vom Organismus aufgenommen werden (Abb. 1).

Die Blut-Hirn-Schranke, ein Schutzmechanismus für unser Gehirn, ist für die meisten dieser Stoffe kein Hindernis. So können gerade

Hippocampus mit Amygdala sind ein Hauptziel für die Toxine ⁽²⁹⁾ und betrifft damit die wichtigsten Schaltstellen neuronaler Informationswege, das autonome Nervensystem ebenso wie die hormonelle Steuerung der Hypophyse ^(3;9) (Abb. 2).

Hinzu kommt, dass es durch diese Fremdstoffe am respiratorischen Epithel zu einer Herabsetzung der Zilienschlagfrequenz und Steigerung der Permeabilität kommt ^(4;22). Hierdurch gelangen sowohl Allergene als auch andere Stoffe leichter in das darunter liegende Bindegewebe, wo sich Mastzellen und andere proinflammatorische Zellen befinden. Dies und die verstärkte Durchblutung verursachen eine erhöhte Permeabilität der Gefäßwand mit vermehrter interstitieller Flüssigkeit. Hinzu kommt, dass diese "Entzündungen" sensorische Nervenfasern in der Schleimhaut stimulieren und eine neuro-

gene Entzündung mit nachfolgender Vasodilatation, Ödem, Schleimsekretion und möglicherweise Kontraktion der glatten Muskulatur verursachen ⁽¹⁷⁾. Mitursache für eine solche neurogene Entzündung ist die neuroimmunologische Kopplung. Bei dieser bindet sich Histamin aus Mastzellen an den Rezeptoren sensibler Nervenfasern und bedingt die Freisetzung der Substanz P, die sich ihrerseits wieder an Rezeptoren von Mastzellen bindet und eine neuerliche Degranulation in Gang setzt.

Staubpartikel, halogenierte Kohlenwasserstoffe

90 %	der Stäube in Atmosphäre <10 µm (P.J. CRUTZEN, 1994) stammen aus anthropogenen Verbrennungsprozessen
87,5 %	PCDD/F an Partikeln < 2 µm angelagert (EPA, 1994) diese bestens alveolengängig!
100 %	Bioverfügbarkeit dieser Substanzen (C.S. NESSEL et al, 1990)

Abb. 1

die besonders gefährlichen lipophilen Stoffe wie Kohlenwasserstoffe, Hexachlorbenzol, polychlorierte Biphenyle, Dioxine und Furane mühelos die Bluthirnschranke überwinden. Nach Passage der Phospholipid-Bausteine der Zellmembranen lagern sich diese Stoffe an Nervenscheiden (Myelin) oder an die Hirnsubstanz an und verursachen entzündungsähnliche Veränderungen, Störungen bzw. Schädigungen. Dies betrifft insbesondere in die rhinencephalen Strukturen, den Hypothalamus, das limbische System, die temporalen Hirnregionen und den Hirnstamm. Der Hypothalamus und der

Organochlor - Verbindungen Neurotoxizität

- * mentale Entwicklungsstörungen
- * Hirnstamm
- * Neuropathie (sensibel, autonom)
- * hormonelle Störungen

Abb. 2

Weiterhin zeigt sich, dass die von den Epithelzellen produzierten Zytokine die Konzentration der Adhaesionsmoleküle auf den Endothelzellen steigern ⁽¹⁸⁾ und es über diesen Mechanismus ebenfalls zu einem vermehrten Einstrom von Entzündungszellen in die Schleimhaut kommt. Ein weiteres Problem sind die Teilchen kleiner 1-3 µm, welche bis in die Lungenbläschen gelangen und dort oftmals für Monate und Jahre verbleiben, insbesondere dann, wenn die Oberfläche der Lunge durch Luftverschmutzung, Zigarettenrauchen oder rezidivierende Entzündungen verändert ist (Abb. 3).

<u>Auswirkungen von Feinstäuben</u> (Schweiz, 1993)	
3.800	vorzeitige Todesfälle
38.000	Fälle chron. Bronchitis
2,6 Mill.	Asthma - Anfälle
791.000 Tage	Arbeitsunfähigkeit
22.900 Tage	im Krankenhaus durch Atemwegs-/Herzerkrankungen
(Bundesärztekammer 08-07-97)	

Abb. 3

Untersuchungen in Österreich und Deutschland zeigten, dass sich auf Staubpartikeln und Pollenoberflächen organische Agglomerate und neuartige Eiweiße als Ausdruck einer Freisetzung in Folge exogener Belastungen fanden und hiermit das vermehrte Auftreten von Pollenallergenen erklären. Die gleichzeitige Feinstaub- und Pollenallergenpräsentation auf der Schleimhaut könnte ein Modell für die simultane toxische und allergische Einwirkung auf die Epithelien sein. Die Wirkstoffsynergie mit gleichzeitiger toxisch-allergischer Affektion wäre eine gute Hypothese für die erhöhte allergische Sensibilisierung bzw. Immunmodifikation in westlichen Ballungsräumen. Neben den schon lange bekannten und seit 40 Jahren zunehmenden „Pollenallergien“ ist die rasant ansteigende Allergisierungs- und Erkrankungsrate bzgl. Latex ein klassisches Beispiel ⁽²⁵⁾ für diese hier dargelegten Sachverhalte (Abb. 4). Über diese Mechanismen

kommt es zusätzlich bei erhöhten Belastungen mit Ozon (Verkehr) und Kohlenmonoxid (Rauchen) zu einem verzögerten Wachstum der Lunge bei Säuglingen und Kleinkindern ^(5;7).

<u>Allergie gegen Naturlatex</u>	
Prävalenz	1,7 % Schweden 17,1 % USA
nicht betroffen:	DDR, Japan, England
mögliche Ursache:	ungepuderte Handschuhe, mehrfache Verwendung
RUEF, F. (1999)	

Abb. 4

Neurotoxische Substanzen / Autoimmun-Erkrankungen

Neurotoxische Schäden des Organismus und nachfolgende Erkrankungen sind ein bisher wenig erforschtes Problem in der Medizin. Untersuchungen über die additiven und synergistischen Kombinationswirkungen von Xenobiotika (Pestiziden) in subtoxischen Konzentrationen auf menschliche Fibroblasten ⁽³²⁾ belegten bei vielen Chemikalien nicht nur additive Schädigungen, sondern auch vielfache synergistische Effekte. Und dies bei subtoxischen Konzentrationen! So werden die starken Lipophilitätsunterschiede der kombinierten Substanzen als mögliche Ursache der synergistischen Effekte diskutiert ⁽¹⁰⁾.

Neben sensiblen und motorischen Störungen gehören die Fehlfunktionen der Sinnesorgane bis hin zum kompletten Ausfall eines Sinnesorgans (z.B. Hörsturz) zu den Frühsymptomen einer neurotoxischen Schädigung. So bedingen Xenotika-Belastungen eine Vorschädigung bzw. erhöhte Empfindlichkeit von Sinneszellen (z.B. Innenohr, Netzhaut). Verschärft wird diese Situation durch eine immuntoxische Ödembildung der Endothelien in den Gefäßen mit nachfolgender Verminderung der Durchblutung ⁽¹⁴⁾ (Abb. 5).

Immunologie

Schwermetall - Ionen induzieren Adhäsionsmoleküle (KLEIN, 1994)

Monozyten und funktionsgestörte Endothelzellen induzieren Gewebefaktoren → lokalisierte Thrombosen (LEWIS, 1995)

Moleküle (Chemikalien) und Ionen (Schwermetalle) induzieren Zytokine, heat shock proteins (HSP70, HSP90) (KIRKPATRICK, 1996; TRIEBSKORN, 1998)

Diese anatomischen und pathophysiologischen Besonderheiten könnten Ursache für die erhöhten Konzentrationen an Schwermetallen und Organochlorverbindungen im Hirnstamm bei entsprechend exponierten Versuchstieren sein (¹⁵).

Neueste Untersuchungsergebnisse belegen, dass der Hirnstamm bei Menschen mit entsprechenden Vorbelastungen oder Expositionen am Arbeitsplatz eine statistisch signifikante Verminderung der dopaminergen D2-Rezeptoren im Corpus striatum aufwies. So bestand eine Korrelation mit der Dauer der Schadstoffexposition und der Schädigung der Dopamin-D2-Rezeptoren an den postsynaptischen Membranen (¹⁶). Hypothese für die Schadstoffwirkungen im ZNS könnte sein, dass die Schadstoffe an den Hirngefäßen zu chronisch-rezidivierenden Vaskulitiden mit immunogenen Entzündungsstadien führen. Schadstoffe wirken auf das Immunsystem und induzieren eine Antikörperbildung, die zu einer Dopamin-Blockade an der postsynaptischen Membrane führt (¹⁹). So können Chemikalien mit niedrigem Molekulargewicht native Proteine verändern, als Hapten wirken und eine Autoimmun-Reaktion bewirken (²⁷).

Abb. 5

Die Permeabilität der Gehirngefäße wird durch die Bluthirnschranke bestimmt und kann manche Substanzen am Übertritt in das Zentralnervensystem (ZNS) hindern (²³). Andererseits können Chemikalien, Metalle und Arzneimittel die Permeabilität der Bluthirnschranke erhöhen (^{12;13}). Sehr häufig betroffen ist der Hirnstamm mit seiner Ansammlung wichtiger Schaltstellen verschiedenster Nerven und Regelkreise (²). Eine Ursache hierfür könnte sein, dass im Bereich der Formatio reticularis und im Bereich des Hypothalamus (²¹) keine Bluthirnschranke vorhanden ist.

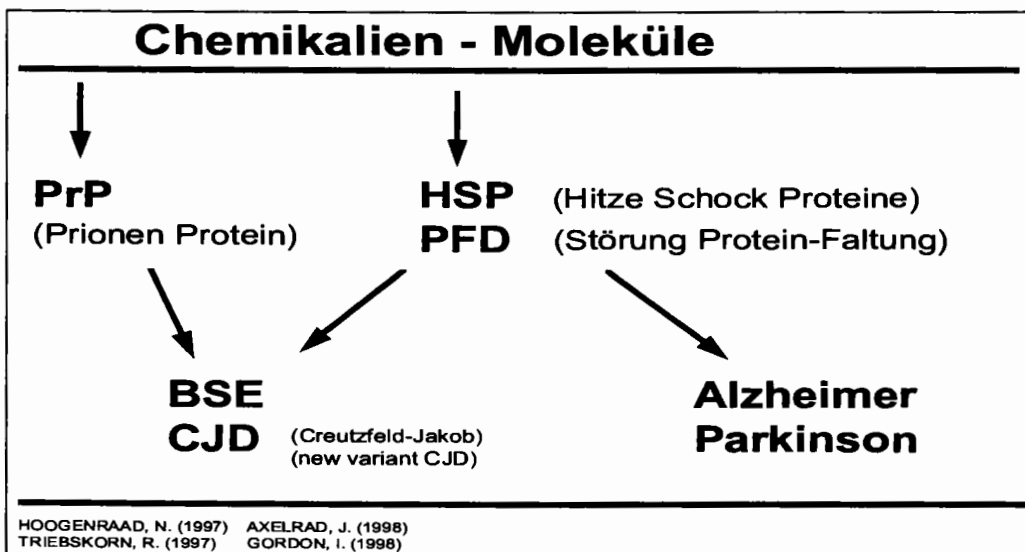
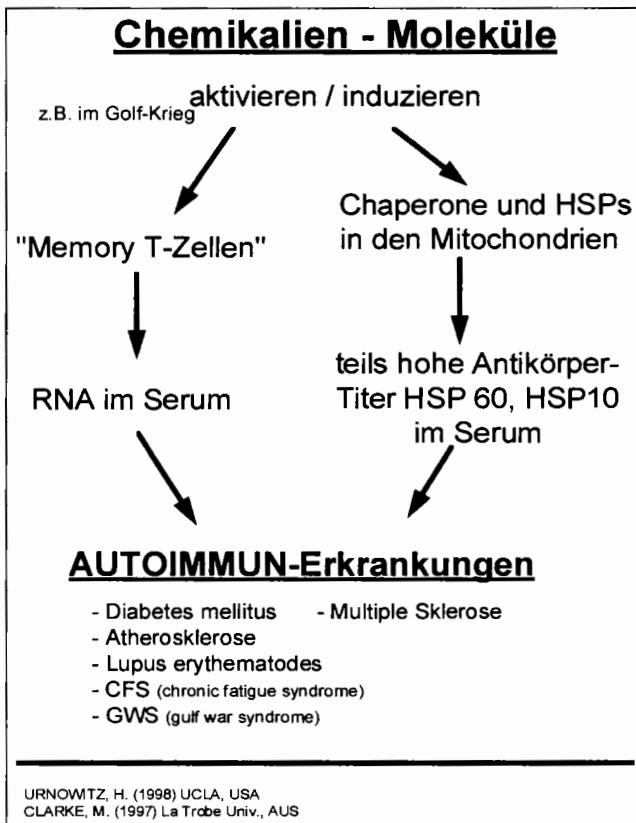


Abb. 6



Diese Störungen bzw. Veränderungen des Immunsystems und der Proteinfaltung haben Konsequenzen: Ein bedrohliches Beispiel ist das Prionen-Protein (PrP), welches z.B. durch Organophosphatpestizide zu krankhaftem Prionenprotein wird und beim Tier BSE und beim Menschen CJK (Creutzfeldt-Jakob-Krankheit) auslöst (Abb. 6)^o. Der weit überwiegende Anteil der an CJK in Europa Verstorbenen war **nicht** an der infektiösen Variante erkrankt. Bei Untersuchungen in England ist aufgefallen, dass BSE bei Rindern überwiegend auf den Bauernhöfen auftrat, die Organophosphatpestizide benutzten (^{11,6,30}). Vergleichbare Mechanismen sind für die Entstehung der Alzheimer-Erkrankungen und der Atherosklerose (^{24,26;31,28}) bekannt geworden (Abb. 7).

^o) Detail siehe Nachwort

Abb. 7

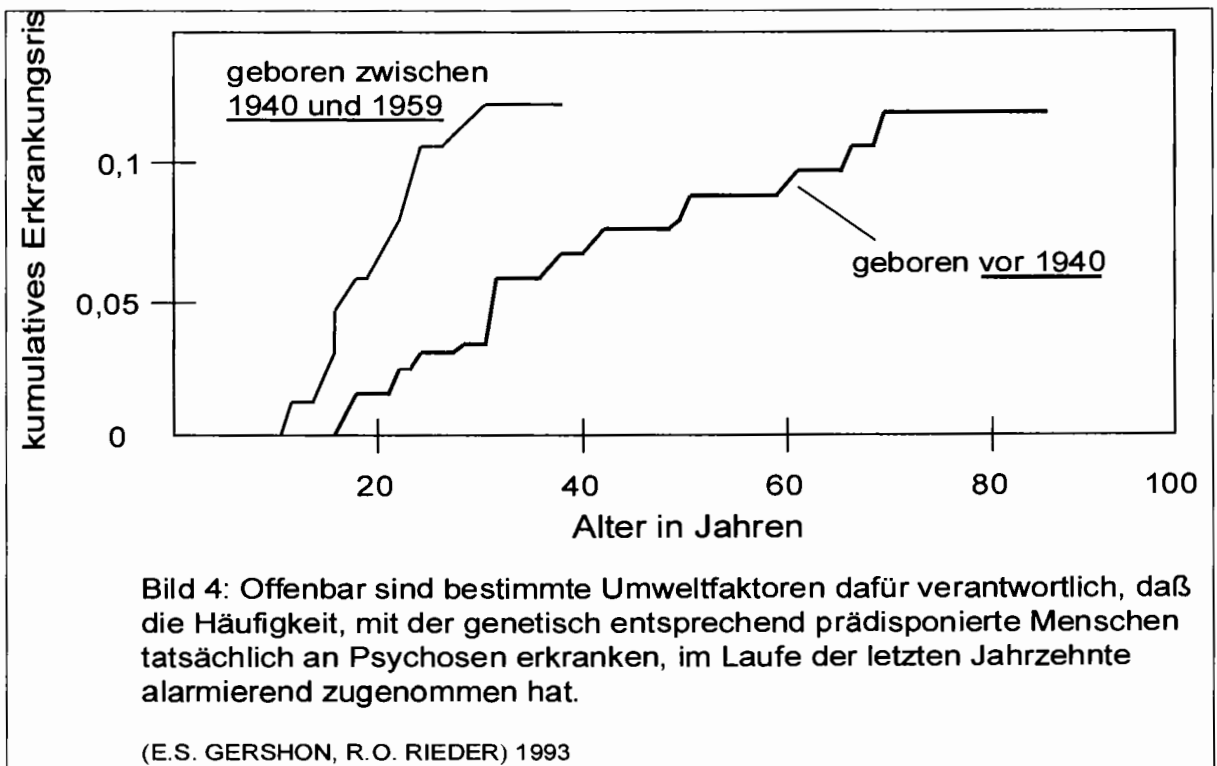


Abb. 8

Derzeitige Situation

Innerhalb der letzten 50 Jahre ist es zu einer zusätzlichen Verschiebung der Morbiditätsrisiken gekommen, so dass viele Menschen – Dank des medizinischen Fortschritts - von der Kindheit bis in das Alter Dauerpatienten sind und dass eine Fülle neuartiger Erkrankungen wie MCS, CFS, SBS* und Fibromyalgie über uns hereingebrendet sind. Obwohl erkennbar ist, dass lineare monokausale Sachverhalte nicht mehr gefragt sind, sondern komplexe Ursachen die Menschen krankmachen, sucht man bei den Verantwortlichen in Ärztekammern und Politik vergeblich nach biokybernetischen Lösungsansätzen.

Psychosomatische Erklärungen, wie früher beim „Magenulkus-Typ“ sind schnell bei der Hand (Abb. 8). Vielleicht ist dies auch eine Erklärung für die hohe Anzahl psychiatrischer Krankenhausbetten. Es interessiert in diesem Zusammenhang nicht, dass längst eine genetische Varianz entgiftender Enzymsysteme der Menschen nachgewiesen wurde. Durch die molekularbiologischen Erkenntnisse der letzten drei Jahre ist klar, dass zur genetischen Disposition eine exogene Noxe als Auslöser einer entsprechenden Erkrankung hinzukommen muß. Dies analog zur Prionen-Theorie von PRUSINER (Nobel-Preis), dass der Faktor X das Prion erst "infektiös" macht (¹).

Wie sehr Umweltschadstoffe die Zytokin-expression und damit direkt das Leistungsprofil des Immunsystems beeinflussen, wie diese die Expression von Zelladhäsionsmolekülen durch chronische Metallzufuhr und die Induktion der archaischen Heat-Shock-Proteine (HSP) verur, ist bestens untersucht. So zeigen neueste Resultate aus dem Bereich der Psycho-Neuro-Immunologie, wie bedeutsam die immunrelevanten Zytokine für den Datentransfer im Zentralnervensystem sind. Hiermit wurde auch belegt, dass Änderungen der immunologischen Situation neurologische Störungen zur Folge haben können (⁸).

Zusammenfassung

Die Umweltmedizin, als ein interdisziplinäres Fach, untersucht fachübergreifende Sachverhalte und stellt diese in neuen vernetzten Zusammenhängen dar. Durch die Verknüpfung neuer immunologischer und molekularbiologischer Erkenntnisse wird das pathophysiologische Verstehen vieler „neuartiger“ Erkrankungen ermöglicht. Hinzu kommen epidemiologische Ergebnisse der letzten Jahre, die belegen, dass in vielen Fällen Erkrankungen im Zusammenhang mit Umweltbelastungen entstehen und vermieden werden könnten, wenn die Exposition reduziert würde. Dies wiederum bedeutet, dass die tagtägliche und ubiquitäre Belastung der Bevölkerung mit Chemikalien, Schwermetallen und Lärm zu vermindern ist.

Dies wäre in der Tat die beste Prävention für morgen!

Nachwort: Struktur des Prionenproteins

Nach der von Sir Stanley B. Prusiner vorgeschlagenen Theorie werden bei den Prionenerkrankungen wie BSE und Scrapie durch eine Gestaltänderung von zellulärem Prionenprotein PrP mittels eines bisher nicht nachgewiesenen "Faktors X" krankhafte Prionenproteine PrP^{SC} hervorgerufen. Dies bedeutet eine völlig neuartige Klasse von „Infektionskrankheiten“ bei diesem Modell übertragbarer Encephalopathien. So soll das Prionenprotein selbst in seiner krankhaft veränderten Scrapie-Form als infektiöses Agens wirken. In dieser Form soll es in der Lage sein, sich mit harmlosem zellulärem Prionenprotein zusammenzulagern. Dann wird in einem solchen Komplex das zelluläre Protein PrP in die pathologische Form PrP^{SC} überführt. Ist dieser Umwandlungsprozeß erst einmal eingeleitet, kann im Körper die Menge an pathologischem PrP^{SC} lawinenartig ansteigen. Die durch diesen sich selbst beschleunigenden Prozess gebildeten veränderten Proteine werden kaum abgebaut, sondern bilden im Gehirn Ablagerungen, quasi Zellschutt, die sogenannten Plaques. Experten diskutieren bereits, inwieweit die Infektionen generell sekundäre Erscheinungen sind und ob Hitzeschockproteine (HSPs) zu Prionen "degenerieren" bzw. fehlgefaltet (PFD) werden können.

* Abkürzungen siehe Legende

Legende:

MCS	Multiple Chemical Sensitivities
CFS	Chronic Fatigue Syndrome
SBS	Sick Building Syndrome
ADD	Attention Deficit Disorder
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
µm	Mikrometer
PFD	Protein Folding Disease
BSE	Bovine Spongiform Encephalopathy

Literatur

- AXELRAD J. (1998) An autoimmune response causes transmissible spongiform encephalopathies, *MED. HYPOTHESES*: 50(3) 259-264.
- BIGELOW D.C., EISEN M.D., YEN D.M., SAULL S.C. (1998) Otolaryngological manifestations of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. ORL Med. Neck S.* 124(6):707-710.
- CORWIN A. (1987) „A Chemist Looks at Health and Disease“, *Proceedings of the Society for Clinical Ecology*, 12th Advanced Seminar, Key Biscayne, FL. *Organohalogen Compounds Vol. 7 (2)*: 407ff:129-142.
- DAVIES R.J. (1997) S. Bartholomew Hospital, London, England, personal communication.
- FRISCHER T. (1996) Persönliche Mitteilungen.
- GORDON I. et al (BSE-Inquiry) (1998) *Neuroreport* 9, in press.
- HASCHKE N., STUDNICKA M., HORAK F., VEITER A., KUEHR J., GARTNER C., URBANECK R., FRISCHER T. (1997) Persistent lung function decrements following three month summer-time ozone exposure in young children. *Pediatr. Pulmonol.*, im Druck.
- AAS H.S. (1997) Neuroimmunomodulation via limbic Structures. *Progress Neurobiology* (51) 195-222.
- ISAACSON R.L., JENSEN K.F. (1992) *The vulnerable Brain and environmental Risks Vol. 1*, Plenum Press, New York.
- JACOBI H., LEIER G., WITTE I. (1996) Correlation of the lipophilicity of xenobiotics with their synergistic effects on the DANN-synthesis in human fibroblasts. *Chemosphere* 32, 1251-1259.
- JAMAL G. (1998) personal communication. LONDON Feb. 98, Parliamentary Briefing UKOPRP.
- JAUMANN M.P., ECKRICH W., SCHWINGER G. (1991) Early detection of neurotoxic effects of organo-halogen compounds by auditory evoked potentials (AEP). *Organohalogen Compounds VOL. 7 (2)*, 406-409.
- KATZMANN R. (1981) Blood-Brain-CSF barriers. In *Basic Neurochemistry* 3rd ed G. Siegel et al. (Boston: Little Brown and Comp.).
- KIRKPATRICK C.J., BITTINGER F., KLEIN C.L., HAUPTMANN S., KLOSTERHALFEN B. (1996) The role of the microcirculation in multiple organ dysfunction syndrome (MODS): a review and perspective. *Virchows-Arch.* 427 (5):461-76.
- KORANSKY W., PORTIG J., VOHLAND H.-W. (1989) Einige Beispiele der Biokinetik und des Metabolismus persistierender halogenorganischer Verbindungen. *VDI-Berichte Nr. 745*: 749-761.

- 16 LABOUVIE S., MÜLLER K.E., FINGER M. (1997) Szintigraphie der dopaminergen D2-Rezeptoren bei Belastung durch Xenobiotika. *Ökologisches Ärzteblatt* 1/97, Vol. 10:28-31.
- 17 MEGGS W.J. (1993) Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals. *Env. Health Persp.* 101:234-8.
- 18 MENSING T. (1997) Lubricants cause airway hyperresponsiveness after exposure to cooling lubricants in a rabbit model. 6th International Symposium Inhalation Toxicology, Hannover.
- 19 MÜLLER K.E., LABOUVIE S., FINGER M. (1997) Szintigraphie der dopaminergen D2-Rezeptoren bei Belastung durch Xenobiotika. *Ökologisches Ärzteblatt* 1/97, Vol. 10:28-31.
- 20 NESSEL C.S., AMORUSO M.A., UMBREIT T.H., GALLO M.A. (1990) Hepatic aryl hydrocarbon hydroxylase and cytochrome P450 induction following the transpulmonary absorption of TCDD from intratracheally instilled particles. *Fund. Appl. Toxicol.* 15:500-509.
- 21 NRC (1986) National Research Council: Drinking Water and Health. Nat. Acad. Press (Washington D.C.).
- 22 OBERDÖRSTER G. (1997) Ultrafine Particles: Inducers of acute lung injury? 6th International Symposium Inhalation Toxicology, Hannover.
- 23 OLDENDORF W. (1987) The Blood-Brain-Barrier. In *Encyclopedia of Neuroscience* Vol. 1 (George Adelman ed.: Boston: Birkhauser).
- 24 PRUSINER (1998) BSE-Hearing, London (England), Internet-statement.
- 25 RUEFF F., SCHÖPF P., HUBER R., LANG S., KOPFHAMMER W., PRZYBILLA B. (1999) Naturlatexallergie – Die verdrängte Berufskrankheit, *Dt. Ärztebl.* 1999; 96: A-1204-1207.
- 26 STRONG J.P., MALCOLM G.T., McMAHAN C.A., TRACY R.E. (1999). Prevalence and Extent of Atherosclerosis in Adolescents and Young Adults, *JAMA* 281: 727-735.
- 27 TRASHER J. et al (1987) Evidence for Formaldehyde Antibodies and Altered Cellular Immunity in Subjects Exposed to Formaldehyde in Mobile Homes. *Archives of Environmental Health* 42(6):347-350.
- 28 URNOWITZ, H. (1998) Report: Secret To Gulf War Illness Must Lie In Genes, *Univ. South Calif., USA.*
- 29 WALSH T., EMERICH D. (1988) „The Hippocampus as a Common Target of Neurotoxic Agents“, 49:137-140.
- 30 WHATLEY S.A. (1998) Statement to the BSE Inquiry, LONDON 31/03/98. Deptm Neurosciences and Psychiatry, London.
- 31 WICK (1997). Beginnt die Atherosklerose mit einer Autoimmun-Reaktion? *Ärzte Zeitung* 16.9.1997.
- 32 WITTE I., JACOBI H., JUHL-STRAUSS U. (1995) Correlation of synergistic cytotoxic effects of environmental chemicals in human fibroblasts. *Chemosphere* 31, 4041-4049.