

Umweltgifte ohne genetische Antwort

Karl-Rainer Fabig

Eine noch unbekannt Zahl von Genen codiert den Fremdstoffmetabolismus. Dieser evolutionär entstandene Fremdstoffentgiftungsapparat hat in der Regel relativ konstante Codes überliefert, die ein Teil unseres biologischen Erbes sind. Andererseits wächst die Zahl der anthropogenen Chemikalien ins Unermessliche. Nur bei wenigen dieser Stoffe wurde je der Metabolismus aufgeklärt.

Bei einigen Stoffen sind einige Wege der Entgiftung bekannt, z. B. bei den aromatischen Aminen, dem Benz(a)pyren und den Mono- oder Di-Halo-Methanen. Diese Stoffe werden je nach Allelausprägung oder Mutation von der N-Acetyltransferase 2 (NAT₂) und von den Glutathion-S-Transferasen M₁ (GSTM₁) und T₁ (GSTT₁) schnell oder langsam, normal oder nicht metabolisiert.

Um das individuelle Vermögen oder Unvermögen der Entgiftung der o.a. Substrate zu untersuchen, wurden bei 603 Patienten die entsprechenden molekulargenetischen Untersuchungen durchgeführt. Die Langsam-Azetylierung (vermittelt durch spez. NAT₂-Mutationen) und die GSTM₁- und GSTT₁-Null-Genotypen wurden mit der vorläufigen Bezeichnung „ungünstige Mutationen“ belegt. Die 603 Patienten hatten vor der genetischen Untersuchung jeweils einen Selbstfragebogen (CAS oder modifizierter QESI) ausgefüllt, in dem die Auslösung chemikalien-assoziiertes Symptome (ACS) in einer von drei Stufen angegeben werden musste.

In deskriptiver Hinsicht ergab sich eine (zwar geringe, aber) signifikante Korrelation zwischen dem Auslösescore von Chemikalienbeschwerden und „ungünstigen“ Mutationen. Bei Gruppierung der Individuen nach 2-3 oder 0-1 Mutationen und Bildung zweier Gruppen hinsichtlich der Auslösungshäufigkeit von chemikalien-assoziierten Symptomen ergab sich, dass die Gruppe mit 2 oder 3 „ungünstigen Mutationen“ ein Chancenverhältnis von 4,1 (95%CI 2,8-6,0) hatte, zu den Chemikalienempfindlichen zu gehören.

Die ACS-Scores hatten in Bezug auf die genetischen Befunde keine nennenswerte Spezifität, jedoch eine Sensitivität von 70 %. Die Ergebnisse sind geeignet, auch mit speziellen Erkenntnissen der Genetik eine kritische Sichtweise der Umweltentwicklung zu begründen.

Die Evolution des Fremdstoffwechsels

Den Menschen als Gattungswesen gibt es seit etwa 8 Mio. Jahren. Ungefähr seit jener Zeit differenzierten sich die Menschen anderes als ihre Vettern, die Schimpansen, ohne diese Verwandtschaft je verleugnen zu können. Mit Schimpansen hat der Mensch über 98 % seines Genoms gemeinsam (DIAMOND 2000). Der Mensch weist trotz seiner Sprache und intellektuellen Entwicklung biologische Ähnlichkeiten und Gemeinsamkeiten mit den Schimpansen auf, besonders in den Fähigkeiten zur Liebe, zur Aggression und zum Krieg (GOODALL 1986).

Die großen Schimpansen organisieren sich innerhalb ihrer Gruppen mehr oder weniger auch machtpolitisch. Dieses Verhalten wurde vom Menschen gesteigert, der nicht nur um die Subsistenz, sondern auch um die Illusion einer Weltherrschaft kämpft. Entwicklungsgeschichtlich stehen wir Menschen den Schimpansen näher als diese den übrigen Menschenaffen, z. B. dem Gorilla, dessen Alter auf 65 Mio. Jahre geschätzt wird.

Alle jetzigen Lebewesen, deren evolutionäres Alter so beträchtlich differiert, haben auf unterschiedliche oder ähnliche Weise biologische Abläufe entwickelt, um einerseits mit körperfremden Lebewesen (wie Viren, Bakterien) und andererseits mit körperfremden chemischen Stoffen (z.B. aus Waldbränden oder Vulkanausbrüchen) mehr oder weniger erfolgreich umzugehen. Man nimmt an, dass die hochdifferenzierten und anpassungsfähigen Immunsysteme sich seit ungefähr 400 Mio. Jahren entwickelt haben (BURMESTER & PEZZUTO 1998).

Die langen Zeiträume der Evolution boten unermesslich viele Möglichkeiten, nach Versuch und Irrtum zu entscheiden, welche Elemente sich als Bioelemente und welche chemischen Verbindungen sich für Biomoleküle eigneten und welche als unvereinbar mit dem Leben abgelehnt wurden. In dem Kontext dieser Suche der Lebewesen nach Prinzipien, die sich lohnten konserviert zu werden, passte sich u.a. auch das von früheren Lebewesen entwickelte von Genen kodierte System des Fremdstoffmetabolismus an die damaligen Lebensbedingungen an, die sich im Prinzip von den gegenwärtigen räumlich-geographisch-klimatisch Voraussetzungen nicht unterscheiden.

Kontakt:

Karl-Rainer Fabig
Immenhöfen 19
22417 Hamburg
Fax: 040-53047272
E-mail: praxis.fabig@t-online.de

Haben Sie Beschwerden bei Belastungen durch	keine (1)	leicht/mässig(2)	schwer (3)	Item
Diesel- oder Benzinabgase?				1
Tabakrauch?				2
Insektizide?				3
Benzindämpfe?				4
Farben oder Farbverdünner?				5
Desinfektions-, Bleichmittel, Badezimmer-, Fussbodenreiniger?				6
Parfüms und Raumsprays?				7
Teer (frisch) oder Asphalt?				8
Nagellack, -entferner, Haarsprays?				9
neue Raumausrüstung, Teppichboden, Duschvorhang, Innenraum e. neuen Autos?				10

Tab. 1: Teil 1 des CAS-Fragen nach Auslösern chemikalien-assoziiierter Symptome (ACS).

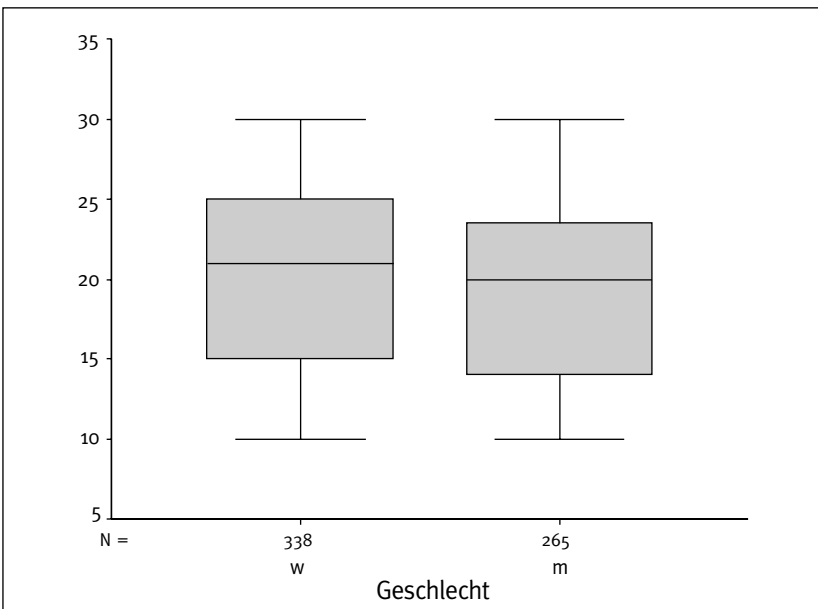


Abb. 1: ACS-Gesamtscores bei Frauen und Männern.

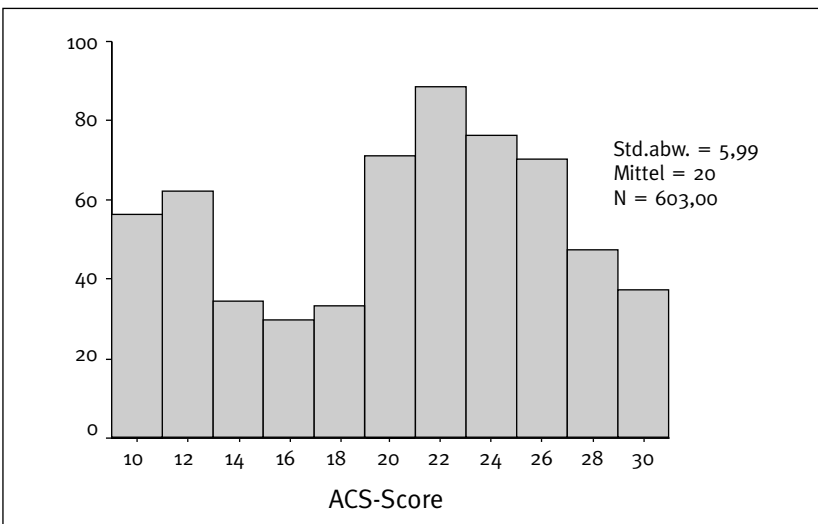


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung der ACS-Summenscores

Unterscheidung ist aber notwendig, wenn wir die damalige Zahl und Konzentration körperfremder Stoffe mit der jetzigen der anthropogen erzeugten Chemikalien zu vergleichen versuchen.

In den letzten Jahrhunderten werden die Entgiftungsapparate für körperfremde Stoffe zusätzlich noch von jenen Chemikalien beansprucht, die wir Medikamente nennen. Bekanntlich hängt der „Erfolg“ einer Arzneimittelbehandlung mit davon, ob die jeweilige Pharmakogenetik „passt“ oder auch nicht. Die evolutionär relativ stabilen unterschiedlichen Ausprägungen der am Fremdstoffmetabolismus beteiligten Enzyme (z.B. der Zytochrome) sind es, die überwiegend über die Wirkungen und Nebenwirkungen der Medikamente entscheiden (SCHWAB et al. 2002).

Die folgende Arbeit handelt von einem 603-Personen-Kollektiv, dessen Befunde lediglich beschrieben werden. Die Untersuchungen sind im Wesentlichen eine Grundlage für, aber kein Vorgriff auf die Studie, die eine aus diesen Fällen gemachte Gruppe von 344 Personen betrifft und die von den Autoren Schnakenberg, Fabig, Strobl et al. bei Environmental Health Perspectives eingereicht wurde (SCHNAKENBERG et al. 2002 im Druck).

Patienten und Methode

603 Personen füllten je nach Eigeninteresse oder ärztlicher Aufforderung im Wartezimmer oder zu Hause einen Fragebogen über Auslösung chemikalienassoziiierter Symptome (CAS) aus. Dieser Fragebogen ist eine modifizierte Fassung des „Quick Environmental Exposure and Sensivity Inventory“ (QEESI), der in den USA gebräuchlich ist. Der QEESI wurde von MILLER und MITZEL erstmalig 1995 eingesetzt und von MILLER und PRIHODA 1999 validiert. Die US-Fassung sieht für insgesamt 50 Items jeweils 11 Antwortmöglichkeiten (0-10) vor. (Autorisierte deutsche Version des QEESI: Schnellinventur für Umweltfaktoren und erhöhte Sensitivität (SUS), bezug über UMG Verlag)

Die in die deutsche Sprache übersetzten Original-Items wurden dreistufig beantwortet (FABIG 2000), so dass die Auslöser-Gesamtscores von Chemikalienbeschwerden (ACS) Werte zwischen 10 und 30 Punkten (maximale Auslösung) annehmen konnten. Die vorliegende Arbeit befasst sich nur mit diesem ersten Teil des Fragebogens (Tab. 1).

Im zweiten Teil der Arbeit werden molekulargenetischen Befunde beschrieben. Als Suszeptibilitätsparameter wurden die dichotom auszuwertenden Polymorphismen dreier wichtiger Gene der Phase II des Fremdstoffmetabolismus ausgesucht (WHO 1993). In den Monaten von Dez. 1997 bis April 2002

erfolgten 603 Blutabnahmen (EDTA-Blut), sofortiger Versand und Untersuchung der Polymorphismen der Phase II-Gene (Arylamin-) N-Acetyltransferase 2 (NAT2), Glutathion-S-Transferase M1 (GSTM1) und Glutathion-S-Transferase T1 (GSTT1). Verantwortlicher für alle molekulargenetischen Befunde bzw. Gutachten war der Biologe Dr. rer. nat. E. Schnakenberg, zuerst im Zentrum für Humangenetik und genetische Beratung der Universität Bremen (Direktor Prof. Dr. W. Schloot), später (als wissenschaftlicher Leiter im Institut AdnaGen (Vorstand Dr. S. Waschütza, Hannover). Die Untersuchungsmethode wird anderweitig vom Untersucher beschrieben (SCHNAKENBERG et al. 1998).

Die Daten der Fragebögen und der molekulargenetischen Gutachten wurden nach der Abheftung in die Statistik SPSS Version 10.0 übertragen, mit der auch alle Auswertungen vorgenommen wurden.

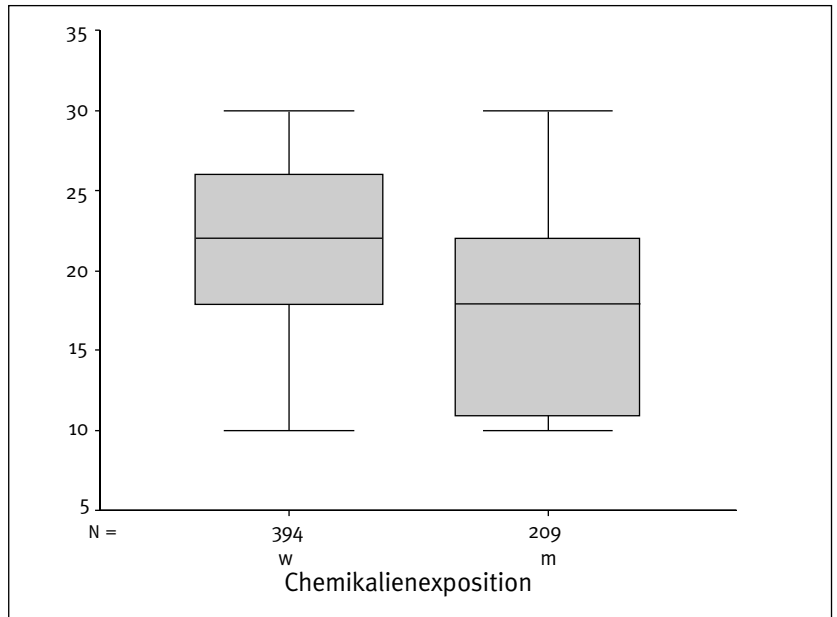


Abb. 3: Box & Whiskers-Darstellung der ACS-Scores von Exponierten und Nichtexponierten.

Resultate

Fragebogen

Studienteilnehmer waren 338 Frauen (56,1 %) und 265 Männer (43,9 %).

Die Überzahl der Frauen könnte verzerrend sein. Bei Überprüfung des ACS-Gesamtscores ergab sich der nicht signifikante Unterschied etwas größerer chemikalien-assoziiierter Symptomauslösung bei den Frauen (Abb. 1)

Das Alter des Gesamtkollektiv lag zwischen 7,5 und 98 Jahren und war normalverteilt, auch wenn Frauen und Männer getrennt untersucht wurden. Eine Reihe weiterer Faktoren und möglicher Confounder wurde kontrolliert, darunter auch geschlechtsspezifisch der body mass-index. Der BMI der Frauen lag im Mittelwert bei 23,9 kg/m², bei Männern 25,2 kg/m². Der BMI korrelierte nicht mit der ACS-Summe, ebenso wenig wie der Cholesteringehalt des Blutes (Frauen 219 mg/dl, Männer 224 mg/dl).

Im Gesamtkollektiv zeigte sich eine Zweigipfeligkeit der Häufigkeitsverteilung der ACS-Summenscores. Das Gesamtkollektiv scheint aus zwei verschiedenen Untergruppen zu bestehen (Abb. 2).

Die Abbildung 3 zeigt, dass sich die ACS-Summenscores (Bereich 10-30) der 394 Exponierten von denen der 209 Nichtexponierten signifikant unterscheiden. Der ACS-Median der Exponierten ist 22, der Mittelwert 21,9, der ACS-Median der Nichtexponierten ist 18, der Mittelwert 17,3.

Dass die Zweigipfeligkeit der Häufigkeitsverteilung des ACS-Summenscores auch in der Gruppierung nach der Exposition im Prinzip fort dauert, zeigt die Abbildung 4.

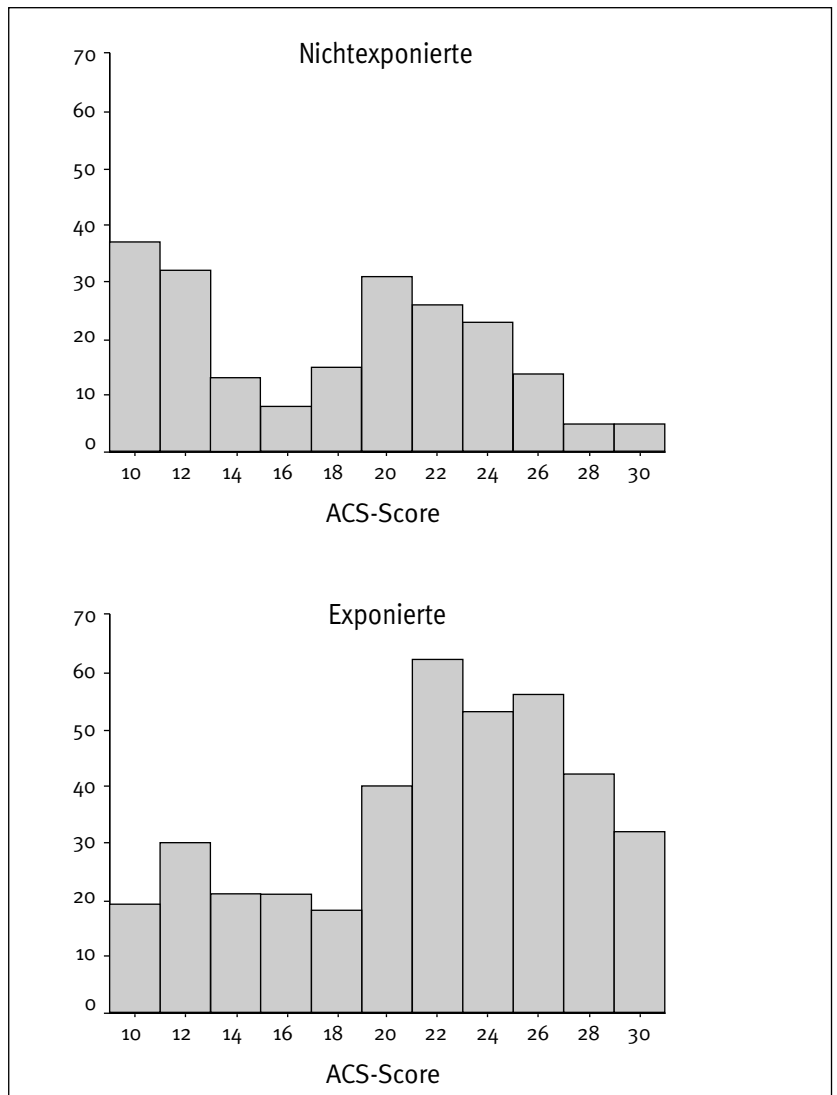


Abb. 4: Häufigkeitsverteilungen der ACS-Summenscores bei 209 Nicht- und bei 394 Exponierten

Die ACS-Scoregruppen (10-19-Punkte: geringere Chemikaliensensitivität, 20-30 Punkte: höhere Chemikaliensensitivität) wurden hinsichtlich des Expositionsstatus untersucht. Es ergab sich, dass die Exponierten - wie zu erwarten - häufiger der höheren ACS-Gruppe angehörten (Tab. 2). Auffällig war, dass 96 Patienten ohne eine dokumentierte oder eruierbare

Chemikalienexposition - belastet allein durch die sog. „background“-Exposition - eine höhere Chemikalienempfindlichkeit angaben.

Auffällig war ein Teilbefund im Gesamtkollektiv: Die „Empfindlichkeit“ der Raucher lag mit einem Mittelwert von 18,4 unter derjenigen der Nichtraucher (21,3). Sind Raucher weniger empfindlich und rauchen sie deshalb oder geben sie eine geringere Empfindlichkeit an, um ihrer Sucht zu gehorchen? Bleiben Menschen wegen erhöhter Sensitivität Nichtraucher oder werden sie Nichtraucher wegen ihrer höheren Chemikaliensensibilität? Auf jeden Fall unterschied sich die CS zwischen Raucher und Nichtrauchern signifikant ($p > 0,05$).

Exposition	ACS-Score-Gruppe	Häufigkeit	Prozent
ja	20-30	272	69,0%
	10-19	122	31,0%
nein	20-30	96	45,9%
	10-19	113	54,1%

Tab. 2: ACS-Score-Gruppen und Chemikalien-Expositionsstatus (n=603)

ACS-Items (N=603)	Mittelwert
1 Diesel- oder Benzinabgase	2,0
2 Tabakrauch	2,1
3 Insektizide	2,0
4 Benzindämpfe	2,0
5 Farben oder -verdünner	2,2
6 Desinfizienten, Reinigungsmittel	1,9
7 Parfüms und Raumsprays	2,0
8 Teer (frisch) und Asphalt	1,8
9 Nagellack, -entferner, Haarsprays	2,0
10 Neuer Teppichboden, Autoinnenraum	1,8

Tab. 3: Itembezogene Mittelwerte der ACS-Scores

Polymorphismen	Abkürzung	Patienten		Gesunde Freiwillige	
		N	Prozent	N	Prozent
Langsam-Azetylierung	AL	341	56,6	59	49,6
Schnell-Azetylierung	AS	262	43,4	60	50,4
GSTM1-Genotyp o*o	Mo	314	52,1	65	54,6
GSTM1-Genotyp 1*1	M1	289	47,9	54	45,4
GSTT1-Genotyp o*o	To	97	16,1	22	18,5
GSTT1-Genotyp 1*1	T1	506	83,9	97	81,5

Tab. 4: Häufigkeiten der Genpolymorphismen bei 603 Patienten und 119 gesunden Freiwilligen

Genkombinationen	„ungünstige“ Mutationen	Häufigkeit	Prozent
AL Mo T1	2	143	23,7
AL M1 T1	1	133	22,1
AS Mo T1	1	118	19,6
AS M1 T1	0	111	18,4
AL M1 To	2	32	5,3
AL Mo To	3	31	5,1
AS Mo To	2	22	3,6
AS M1 To	1	13	2,2

Tab. 5: Häufigkeiten der Polymorphismus-Kombinationen von NAT2, GSTM1 und GSTT1

Die Mittelwerte (Bereich jeweils 1-3) der einzelnen Auslöser (-gruppen) von Chemikalienempfindlichkeit (CS) sind für das Gesamtkollektiv in Tabelle 3 wiedergegeben.

Es zeigte sich, dass Farben und Farbverdünner die stärksten Einzelauslöser von CS waren. Danach rangierte Tabakrauch. Eine relativ geringe Beschwerdeausslösung wurde nach Teer und Asphalt (oft sogar ein „angenehmes Gefühl“) sowie nach Exposition zu neuen Teppichböden und neuen Autoinnenräumen angegeben.

Bei letzteren Items spielen evtl. auch außermedizinische (z.B. „Warenfetisch“-) Gesichtspunkte eine Rolle. Insgesamt zeigte sich im Zuge der Berechnung des Reliabilitätskoeffizienten (Cronbach's Alpha= 0,93), dass die ACS-Items eine hohe Reliabilität aufwiesen und der CAS-Fragebogen somit weiterhin sinnvoll verwendbar erscheint.

Genpolymorphismen

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeit der dichotomen Genpolymorphismen (GPM) der NAT2, der GSTM1 und der GSTT1 (sowie die im Folgenden gebräuchlichen Abkürzungen für diese GPM) bei dem Gesamtkollektiv und bei einem Kontrollkollektiv von gesunden Freiwilligen (119 Mitarbeiter der Universität Bremen).

In der Patientengruppe gab es 7 % mehr Langsam-Acetylierer als in einem externen Kollektiv von gesunden Freiwilligen (119 Mitarbeiter der Universität Bremen). Nach der Literatur wären bei NAT2 und GSTM1 nahezu 1:1-Verhältnisse zu erwarten, bei der GSTT1 (von Kaukasiern) liegt die Häufigkeit des Null-Genotyps zwischen 15 und 25 Prozent (HIRVONEN 1997). In der NAT2-Abweichung könnte sich eine Teilnahme-Selektion (von Empfindlicheren) innerhalb der Patientengruppe ausdrücken. Hinsichtlich der GSTM1- und GSTT1-Polymorphismen unterschieden sich die Untersuchungsgruppe und die

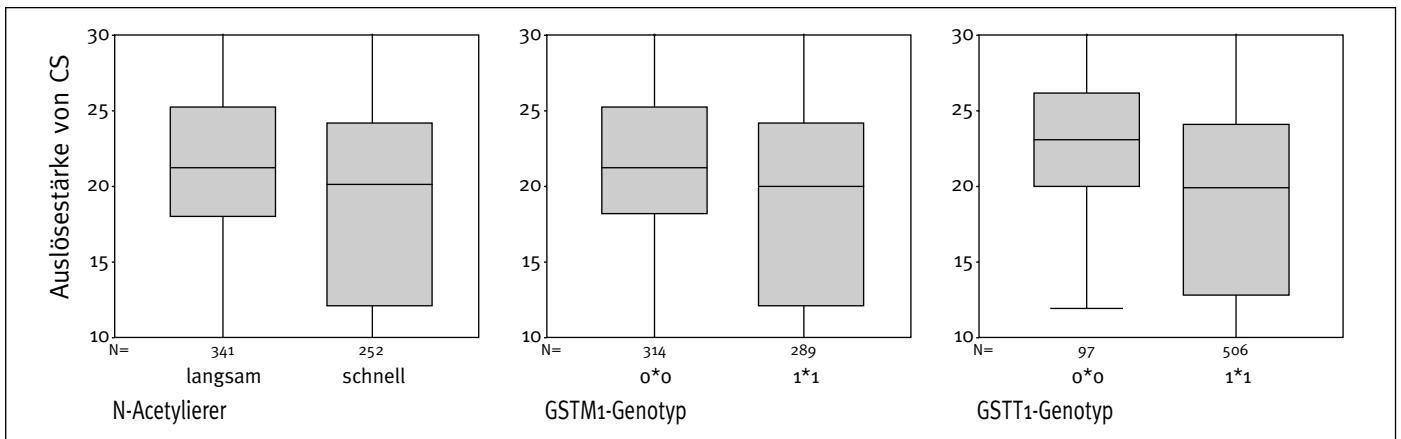


Abb. 5: Auslösung chemikalien-assoziiertes Symptome (ACS-Summenscores) bei 603 Patienten

(nur für diese Frage herangezogene) externe Kontrollgruppe nicht signifikant.

Es gibt acht Kombinationsmöglichkeiten bei den drei dichotom-polymorphen Genen. Die in Tabelle 4 vorgeschlagenen Abkürzungen werden im Weiteren (in Links-Rechts-Reihenfolge: NAT2, GSTM1, GSTT1) verwandt. Wenn AL, M0 und T0 als „ungünstige“ Mutationen bezeichnet werden, ergibt sich für jeden individuellen Fall eine von vier Möglichkeiten, keine, eine, zwei oder drei „ungünstige“ Polymorphismen zu haben. Die Häufigkeiten dieser Genkombinationen und „ungünstigen“ Mutationen werden in Tabelle 5 dargestellt.

Gen-Kombinationen	ACS-Gruppe 20-30		ACS-Gruppe 10-19	
	N= 368	Prozent	N=235	Prozent
AS Mo To	21	95	1	5
AL Mo To	27	87	4	13
AL M1 To	27	84	5	16
AS M1 To	10	77	3	23
AL Mo T1	107	75	36	25
AS Mo T1	65	55	53	45
AL M1 T1	71	53	62	47
AS M1 T1	40	36	71	64

Tab. 6: Häufigkeiten der ACS-Gruppen bei den Polymorphismus-Kombinationen von NAT2, GSTM1 und GSTT1

Die Angaben über die Auslösungen von Chemikaliensymptomen zeigten in der Box & Whiskers-Darstellung, dass bei den NAT2- und GSTM1-Polymorphismen die Mediane dicht oberhalb und unterhalb des Mittelwertes 20 liegen, während Nicht-konjugierer (GSTT1-Null-Genotypen) überwiegend empfindlicher waren. Abbildung 5 zeigt (mit den Boxes), dass sich die ACS-Scores-Quartile allel-bezogen voneinander unterscheiden.

„ungünstige“ Mutationen (NAT2, GSTM1, GSTT1)	Auslöser-Punktwerte von CS (10-30)	
	Mittelwert	Median
0	16,7	16
1	19,3	20
2	22,2	22
3	22,9	23

Tab. 7: „ungünstige“ Mutationen und ACS-Summenparameter

Wenn die acht Gen-Kombinationen nach der ACS-Gruppierung geordnet wurden, ergab sich eine andere Reihenfolge der Häufigkeiten als ohne diese Gruppierung des Gesamtkollektivs: alle Kombinationen mit dem GSTT1-Null-Genotyp, und je zwei Gen-Kombinationen mit Langsam-Azetylierung oder GSTM1-Null-Genotyp waren zu über 50 % in der chemikaliensensitiveren Gruppe vertreten. Nur bei den 71 Schnell-Azetylierern, die gleichzeitig den GSTM1- und GSTT1-Wildtyp aufwiesen, waren die Geringer- oder Nicht-Chemikalienempfindlichen prozentual in der Mehrzahl.

Die Zusammenfassung der Genkombinationsträger zu Trägern von (für den Chemikalienmetabolismus) „ungünstigen“ Mutationen zeigt, dass 2 bis drei „ungünstige Allele“ möglicherweise mit der Auslösung

von chemikalien-assoziierten Beschwerden korrelieren (Tab. 7).

Die Abbildung 6 zeigt die Mediane und das 25-er sowie 75-er Perzentil der ACS-Scoresummen bei Vorhandensein der drei Wildtypen sowie der 1-3 „ungünstigen“ Mutationen.

Aufgrund der Mediane in Abbildung 6 erschien eine Gruppierung der Genbefunde in zwei „Mutationsgruppen“ sinnvoll. Eine Patientengruppe hat keine oder nur eine Mutation, eine Gruppe hat zwei oder drei Mutationen. Eine Zusammenfassung von Spezifität und Sensitivität einer Methode verdeutlicht die ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic). Die Sensitivitäts- und Spezifitäts-Beziehungen zwi-

schen den Mutationsgruppen 0-1 und 2-3 und den kontinuierlichen ACS-Werten zeigt Abbildung 7. Die „Fläche unter der Kurve“ betrug 0,64. Eine Auswertung der Mutationsgruppen nach ACS-Gruppen zeigte, dass obere und untere ACS-Scoregruppe in

den 0-1 und 2-3 Mutationsgruppen etwa im 50:50-Verhältnis auftreten. Bei der Gruppe mit 2-3 Mutationen ist das Häufigkeitsverhältnis von Chemikaliensensitiven zu geringer oder Nicht-Empfindlichen 80:20 (Tab. 8).

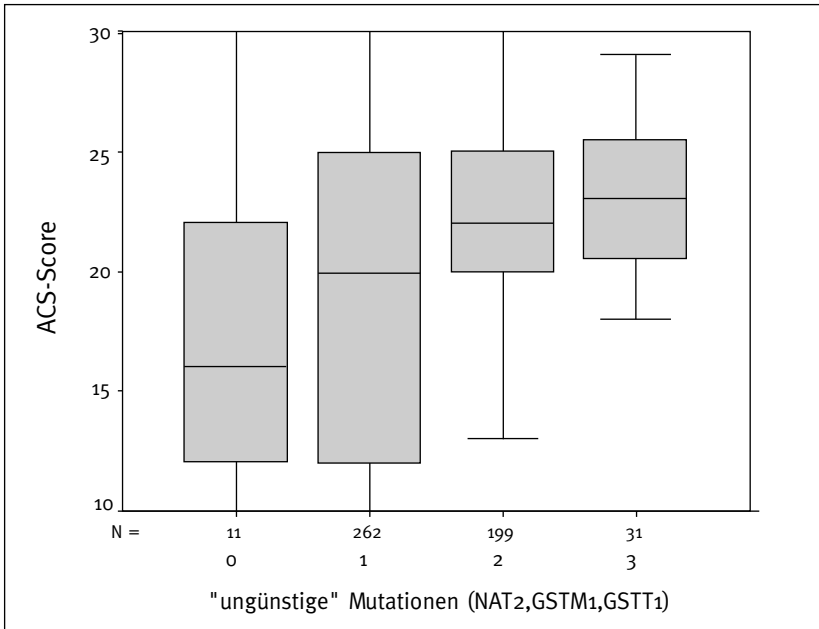


Abb. 6: „ungünstige“ Mutationen und Quartile und Mediane der ACS-Summen

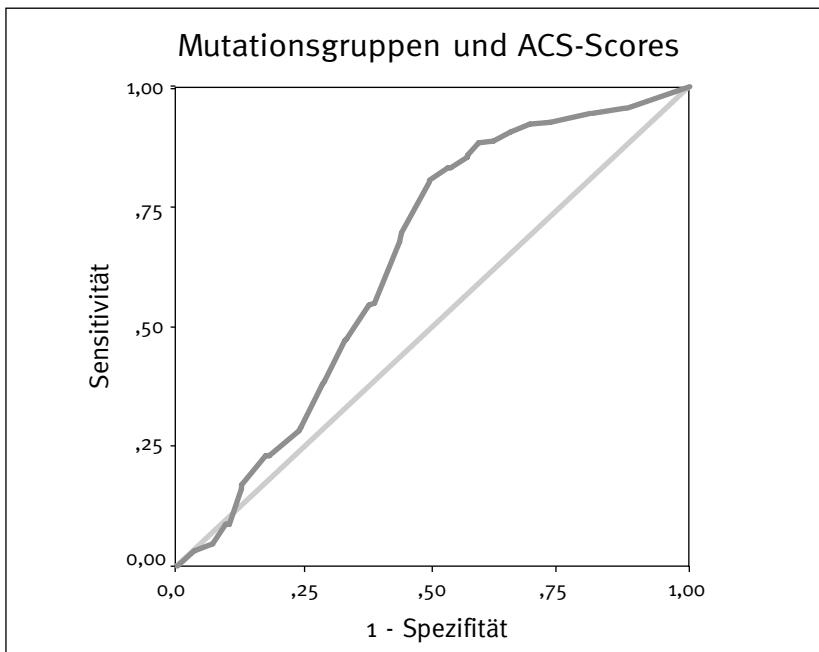


Abb. 7: ROC-Kurve Mutationsgruppen und kontinuierliche ACS-Scores

Mutationsgruppe	ACS-Score 20-30		ACS-Score 10-19	
	N	Prozent	N	Prozent
2-3 Mutationen	184	80	46	20
0-1 Mutationen	184	49,3	189	50,7

Tab. 8: Mutationsgruppen und ACS-Gruppen

Die Risikoschätzung ergab für die gesundheitlich schlechter gestellte ACS-Gruppe ein Quotenverhältnis von 4,1 (95 %-Konfidenzintervall von 2,8-6,0). Die Diskriminanzanalyse der beiden Mutationsgruppen mit den kontinuierlichen ACS-Werten ergab eine Sensitivität der ACS-Scores von 70 % und eine Spezifität von 56 %.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Anwendung und Auswertung des CAS-Fragebogens zur Selbsteinschätzung, Dokumentation und Auswertung von chemikalien-assoziierten Symptomen ist allgemein bei dem betroffenen Patientenkreis zu empfehlen, da sich eine hohe Sensitivität der Methode herausstellte. Der CAS-Fragebogen ist mit dem Original des QEESI-Fragebogens kompatibel. Die CAS-Punktzahl [C] ergibt sich aus der QEESI-Punktzahl [Q] durch einfache Umrechnung: $[C] = 0,2 [Q] + 10$. Umgekehrt gilt: $[Q] = 5 [C] - 50$.

Neu ist die Untersuchung von Teilen des Genoms bei Chemikaliensensiblen, die allein durch die Anwendung eines psychometrischen Verfahrens definiert wurden.

Dabei ist der genomische Untersuchungsteil nur ein kleiner, aber logischer Ausblick auf die Gesamtprobleme:

1. Die wichtigste Substratgruppe der NAT2 sind die mehr oder weniger ubiquitären aromatischen Amine.
2. Das wichtigste Substrat der GSTM1 ist das mehr oder weniger ubiquitäre Benz(a)pyren.
3. Die wichtigsten Substratgruppen der GSTT1 sind die mehr oder weniger ubiquitären Mono- oder Di-Halomethane.

In bisherigen Publikationen wurden vor allem die Beziehungen des Fremdstoffmetabolismus zu bösartigen Neubildungen und Systemerkrankungen untersucht.

Mit NAT2 und Diabetes befassten sich bereits Mc LAREN et al. 1977. Zu NAT2 und Lupus erythematoses forschten Vansant et al. 1978. Der „harte“ Endpunkt kolorektales Karzinom wurde von ROBERTS-THOMSON et al. 1996 bei Schnell-Azetylierern gefunden. Dass bei 60 Patienten mit Harnblasen-Tumoren 70 % Langsam-Azetylierer waren, zeigten Schnakenberg et al. 1998.

Die Studien über NAT2 (lokalisiert auf Chromosom 8p23.1-p21.3), über die GSTM1 (auf Chromosom

1p13.3) und die GSTT1 (22q11.23) sind mittlerweile sehr zahlreich und behandeln verschiedene Aspekte, besonders intensiv den Metabolismus der Pharmaka, z. T. auch den arbeitsmedizinisch-toxikologischen Sektor. Vor kurzem hat HALLIER (2002) die Meinung vertreten, die derzeit vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Enzym polymorphismen seien „bislang für die Beurteilung individueller Erkrankungsrisiken (abgesehen von definierten Erbkrankheiten) ohne Relevanz“. Die Untersuchung der Enzym polymorphismen habe in Zukunft nur Bedeutung „in der auf Populations- oder Gruppenbasis erfolgenden Prävention fremdstoffbedingter Erkrankungen“. Dem muss mit den vorgelegten zahlreichen individuellen Befunden widersprochen werden.

Die gegenwärtigen Repräsentanten aus Wissenschaft und Forschung zeigen, dass sie dem Unbewiesenen (z. B. der Profitversprechen der Gentechnologen) eher folgen als sich dem Naheliegenden zu widmen, das zu verhindern wäre, wenn man die nicht kontrollierbare Chemikalienexposition vermeiden würde, bevor sich ein individuelles Unglück ausbildet.

In der vorliegenden Untersuchung konnte wohl - trotz der Selektionsverzerrungen - durch eine relativ hohe Fallzahl die Hypothese erhärtet werden, dass die zunehmende Zahl „ungünstiger“ Mutationen im Fremdstoffmetabolismus ein beitragender Faktor für die Manifestation von chemikalien-assoziierten Symptomen sein könnte. Weitere beitragende Ursachen mögen andere Polymorphismen anderer Gene, Enzyme und andere biologische Abläufe sein, z. B. Porphyrinopathien.

Es überrascht den „gesunden Menschenverstand“, dass möglicherweise ein solch komplexes Geschehen wie die Entwicklung oder die Existenz einer Chemikalienüberempfindlichkeit durch wenige Parameter nachgewiesen werden könnte. Hier sei ein Blick auf die moderne Mathematik angebracht. Ian Stewart beschreibt 2001, dass 94 Prozent der Varianz der hochkomplexen Dynamik im Wachstum und Abnahme einer Fuchs- und einer Hasenpopulation mit nur vier Variablen erklärt werden konnte. Es müssen offenbar nur die richtigen Variablen gefunden werden. Der biologische Prozess verliert dabei durch die mathematische Analyse nichts von seiner Komplexität.

Das komplexe Wissen um die individuellen Suszeptibilitäten versetzt uns Ärzte bestenfalls in die Lage, Krankheiten zu erklären oder zu verstehen.

Suszeptibilitätswissen allein verhindert aber nicht den Vorgang des Krankwerdens, wenn die spezifische oder unspezifische Chemikalienexposition nicht vermieden wird.

Die Hauptaufgabe der Suszeptibilitätsforschung liegt dementsprechend im Nachweis der wissenschaftlichen Unsinnigkeit von Grenzwerten oder

Richtwerten, die sich um das individuelle Genom nicht kümmern.

Die Risiken um das Wissen molekulargenetischer Untersuchungsbefunde liegen nicht bei dem Patienten oder dem fürsorglichen Arzt. Die Gefahren drohen eher dadurch, dass Arbeitgeber und Versicherungen „ungünstige“ Genbefunde als Krankheitsursachen sehen, wo sie sich doch nur dann als Krankheiten manifestieren, wenn der Mensch in krankmachende Umweltverhältnisse eingebunden ist. Die Kritik an wissenschaftlichen und politischen Institutionen ist angebracht, die nicht nur undemokratische sondern anti-ökologische industrielle Mechanismen der Profitmaximierung aufrechterhalten, ja fördern. Die tonangebende Art der Globalisierung reproduziert politische Verhältnisse, in denen die chemisch-physikalischen Umweltbedingungen der seit jeher polymorphen Lebewesen zerstört werden. Die in Jahrillionen sich so oder so bewährende genetische Ausstattung - hier im Bereich des Fremdstoffwechsels - scheint bei zunehmend mehr Menschen und anderen Lebewesen nicht mehr mit der jetzigen und künftigen Chemisierung der Umwelt kompatibel zu sein.

Deshalb sind Erkenntnisse einer solchen speziellen Genforschung nicht nur als individueller Hinweis, Erklärung oder Bedrohung zu sehen, sondern auch als fundamentale Kritik der gentechnologischen Projekte, die die gegenwärtigen Leiden der Lebewesen mit wissenschaftlich drapierter Propaganda zu trösten versuchen. Die von Industrie und Pharmazie gesponserte Genomforschung sollte zugunsten der Genforschung im Bereich des Xenobiotika-Metabolismus zurückgefahren werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind nicht nur Ergebnisse aus der Genetik. Sie sind der Beginn einer „kritischen Umweltgenetik“. Kritische Umweltgenetik erweist sich als ein wichtiger Zweig der Umweltmedizin. Initiativen gegen weitere Verschlechterungen der Umweltbedingungen und damit der menschlichen Kultur sind ohne „kritische Umweltgenetik“ nicht mehr denkbar.

(nach einem Vortrag auf der Umweltmedizinischen Tagung Chronisch Kranke - ihre Kosten - ihre Umwelt, Würzburg 7.-9. Juni 2002)

Nachweise

- BURMESTER, G.-R. & PEZZUTTO, A. (1998): Taschenatlas der Immunologie, (Thieme) Stuttgart-New York
 DIAMOND, J. (2000): Der dritte Schimpanse. Evolution und Zukunft des Menschen, 3. Aufl., (Fischer) Frankfurt a. M.
 FABIG, K.-R. (2000): Das Multiple Chemikalien-Sensitivität-Syndrom (MCS). Können Fragebögen, IgE und SPECT zur Diagnostik beitragen? Hamburger Ärzteblatt 12: 600-603

Umweltmedizinische Tagung vom 7. - 9. Juni 2002 in Würzburg

Folgende Video-CD sind von der Veranstaltung zu erhalten:

CD 1	Gesundheitspolitisches Forum	Dr. Müller (dbu), Herr Wiehle (AOK), Hr. Huss (Luxemburg), Fr. Schmidt-Sibeth (SPD) Dr. Schinz (FDP) Hr. Fell (Bündnis 90/Grüne)
CD 2	Prof. Dr. Dörner Hr. Fabig	Bedeutung von Primärprävention umweltabhängiger Entwicklungschäden des Neuro-Endokrino-Immunsystems Umweltgifte ohne genetische Antwort
CD 3	Prof. Dr. Huber Prof. Dr. Hoffmann	Standardisierung Umweltmedizin Therapie umweltinduzierter Erkrankung durch Ernährung
CD 4	Dr. Böse-O'Reilly Dr. Schiwara	Diagnostik chronischer Quecksilbervergiftung Standardisierung Umweltmedizin: Analytik
CD 5	Dr. Ohnsorge Hr. Fabig	Standardisierung Umweltmedizin: Exploration Qeesi-Bogen
CD 6	Dr. Bartram	Neue Forschungsergebnisse in der MCS-Diagnostik
CD 7	Verschiedenes	CD 7 liegt einigen Auslieferungen bei – ohne Berechnung

Es konnten die CDs nicht tagesbezogen hergestellt werden, z.B. CD 4, da der Speicherplatz nicht zum Brennen des weiteren fachbezogenen Referates ausreichte.

Die Video-CDs sind mittels der Software Mediaplayer auf dem PC zu verwenden, ggf. kann das Programm kostenfrei über www.microsoft.com heruntergeladen werden. Des weiteren liegt der Aussendung eine Anleitung zum Abspielen bei.

Einzelpreis: € 9
Gesamtpreis € 45

**Nur schriftlich zu bestellen über dbu-Geschäftsstelle,
Juliuspromenade 54, 97070 Würzburg, Fax 0931- 573131**

Schnellinventur für Umweltfaktoren und erhöhte Sensitivität (SUS)

auf der Basis des Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory V-1 (QEESI) nach Miller und Mitzel (1995)

Die Erfassung der Umweltextpositionen und der Sensitivität wurde als klinisches Instrument für Forschung in Bevölkerungsgruppen entwickelt, die besonders empfindlich gegenüber Chemikalien reagieren und deren MCS nach einer exakt beschriebenen Einwirkung begonnen hat, z.B. nach Einwirkung von einem Pestizid oder Luft in einem Gebäude (Sick Building). Miller und Mitzel haben 1995 dieses Instrument aufgrund von Erfahrungen entworfen, die sie bei Auswertungen der Angaben von Veteranen des Golfkrieges (MILLER & MITZEL 1995, 1997) und Patienten mit Implantaten gesammelt hatten (GAMMAGE et al. 1996).

Das Instrument gibt Ärzten auf breiter Basis einen schnellen Überblick über die Sensitivität ihrer Patienten gegenüber Chemikalien, Nahrungsmitteln und Medikamenten an die Hand und hilft ihnen somit zu sondieren, wie stark die Patienten ihre Symptome empfinden, und zwar sowohl vor als auch nach einem Einwirkungsereignis. Wenn es keine derartige Vorgeschichte eines auslösenden Ereignisses gibt, hat der Arzt die Option, den Patienten diesen Fragebogen nur bzgl. der Sektion „Vorher“ für jede Frage ausfüllen zu lassen, als Null-Dokumentation für mögliche zukünftige Ereignisse.

Bestellmöglichkeiten:		umwelt-medizin-gesellschaft
10 Ex.	5,00 €	Fedelhöfen 88
50 Ex.	22,50 €	28203 Bremen
100 Ex.	40,00 €	Fax: 0421 / 4984252

GOODALL, J. (1986): The Chimpanzees of Gombe. Patterns of Behaviour, Cambridge (Mass.)-London

HALLIER, E. (2002): Genetische Disposition bei fremdstoffbedingten Erkrankungen, Dtsch Arztebl. 99(3): A 112-114

HIRVONEN, A. (1997): Combinations of Susceptible Genotype and Individual Responses to Toxicants, Environ. Health Persp. 105(4): 755-758

McLAREN, E.H., Burden, A.C. & Moorhead, P.J. (1977): Acetylator phenotype in diabetic neuropathy, Brit. Med. J. (2): 219-293

MILLER, C. & MITZEL, H. (1995): Chemical sensitivity attributed to pesticide exposure versus remodelling, Arch Environ Health 50 (2): 119-129

MILLER, C. & PRIHODA, T. (1999): The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications, Toxicol Ind Health 15: 370-385. deutsch: Die Erfassung von Umweltbelastungen und Empfindlichkeit mit einem Instrument zur Messung chemischer Unverträglichkeiten für Forschung und klinische Anwendung, umw med ges 13 (3): 233-245

ROBERTS-THOMSON, I.C., RYAN, P., KHOO, K.K. et al. (1996): Diet, acetylator phenotype, and risk of colorectal neoplasia, Lancet 347: 1372-1374

SCHNAKENBERG, E., EHLERS, C., FEYERABEND, W. et al. (1998): Genotyping of the polymorphic N-acetyltransferase (NAT2) and loss of heterozygosity in bladder cancer patients, Clin Genet 53: 396-402

SCHNAKENBERG, E., FABIG, K.-R., STROBL, N. et al. (2002), im Druck

SCHWAB, M., MARX, C., ZANGER, U.M. et al. (2002): Pharmakogenetik der Zytochrom-P-450-Enzyme: Bedeutung für Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten. Dt. Ärzteblatt 99(8): 497

STEWART, I. (2001): Die Zahlen der Natur. Mathematik als Fenster zur Welt, (Spektrum Akademischer Verlag) Heidelberg-Berlin.

VANSANT, J., WOOSLEY, R.L., JOHN, J.T. & SERGENT, J.S. (1978): Normal distribution of acetylation phenotypes in systemic lupus erythematosus, Arthritis Rheum. 21: 192-195

WORLD HEALTH ORGANISATION (1993): International Programme On Chemical Safety (IPCS), Environmental Health Criteria 155, Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles, (WHO) Geneva