

**Umweltmedizin:** Ganzheitliche Kausallehre umweltbedingter Erkrankungen  
•präventive: bevölkerungsbezogen (Umwelthygiene)  
•klinische: individualmedizinische Diagnose und Therapie  
*Abgrenzung: Ökologie naturorientiert, Sozialmedizin gesellschaftsorientiert, Arbeitsmedizin, Krankenhaushygiene, etc. spezialisiert*

Primärprävention: Senkung der Krankheits**inzidenz** durch  
**Gesundheitsförderung** und **Krankheitsverhütung** (Prophylaxe).  
Risikofaktoren: Entstehung verhindern, bestehende abbauen.  
(individuelles und kollektives Verhalten)  
Expositionsprophylaxe: Umweltqualität verbessern (Luft-, Lärm-,  
Wasser-, Boden/Abfall-, Wohnhygiene, etc.)  
Sekundärprävention: Senkung der Krankheits**prävalenz** durch  
**Frühdiagnose** und **Frühbehandlung** (Heilung bzw. Dauertherapie).  
Krankheitsmanifestation, -fortschritt, -dauer, -verlauf beeinflussen.  
Tertiärprävention: verhindert bzw. vermindert Chronizität, Exazerbation,  
Verschlechterung, Rückfälle, Komplikationen, Invalidität, Abhängigkeit  
durch Defektheilung, Wiederherstellung, **Rehabilitation**

### Lehrbücher

Fiedler: Hygiene, Präventivmedizin, Umweltmedizin systematisch (Uni-Med)  
Böse - O'Reilly: Leitfaden Umweltmedizin (Urban & Fischer)  
Seidel: Umweltmedizin (Thieme)  
Mersch-Sundermann: Umweltmedizin (Thieme)  
Dott: Lehrbuch der Umweltmedizin (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft)

### Internet

<http://www.uminfo.de> (Pädiater, Dermatologen, Allergologen, etc.)  
<http://toxnet.nlm.nih.gov> (toxicology data network)  
<http://sis.nlm.nih.gov/enviro.html> (environmental health & toxicology)  
<http://www.epa.gov/iaq/pubs/hpguide.html> (indoor air, DD)  
<http://library.med.utah.edu/envirodx/index.html> (Pb, pesticides, CO, NH<sub>4</sub>,...)  
<http://www.aerzteinitiative.at> (Tabakrauch: [www.rauchfreistudieren.at](http://www.rauchfreistudieren.at))  
[http://www.healthandenvironment.org/working\\_groups/learning](http://www.healthandenvironment.org/working_groups/learning) (brain development)  
[http://ec.europa.eu/environment/endocrine/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/endocrine/index_en.htm) (endocrine disrupters)  
<http://www.hesperian.info/assets/EHB/EnviroBook4DL.pdf> (development aid)  
[http://www.atsdr.cdc.gov/emes/health\\_professionals/index.html](http://www.atsdr.cdc.gov/emes/health_professionals/index.html) (Fallstudien)  
[http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/committees\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/committees_en.htm) (EU consumer)

China: Übertreffende Ärzte verhindern Krankheiten, mittelmäßige heilen noch nicht ausgebrochene Krankheiten, unbedeutende Ärzte behandeln bestehende Krankheiten (ca. 2000 v.Chr.)

**Schrift von der Umwelt (Klima, Luft, Wasser, Boden, Örtlichkeit)**  
 Arzt, der in fremde Stadt kommt, muss berücksichtigen: Jahreszeit, Winde, geographische Lage, verwendetes Wasser, Lebensweise („ob sie Wein trinken, viel essen, lange schlafen oder ob sie hart arbeiten, sich viel bewegen und wenig essen und trinken“)

**Renaissance: Bergbau → Arbeitsmedizin**  
 „Bergsucht“: Schneeberger Lungenkrebs (Ra)  
 „Alle Dinge sind Gift und nichts ist ohne Gift, allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist“  
 Toxicos-Bogen: Pflanzengifte (Verteidigung)  
 Umwelttoxikologie: Mensch (Ökotoxikologie: Natur)

Guarini (Stadtphysikus, Hall):  
 Hygiene & Sozialmedizin

Ramazzini:  
 Berufskrankheiten,  
 Gewerbehygiene

J.P. Frank

Gesundheitslehre  
 Trennung Hygiene,  
 Militärmedizin,  
 Gerichtsmedizin

Scrotalkarzinom  
 Rauchfangkehrer

Sir P. Pott










**Unterscheidung: UMWELT/ ERBANLAGE**

Migrationsstudien

Zwillingsstudien

Molekulare Epidemiologie

**Cave: Kombinationswirkung**

z.B. Metabolisierung (Aktivierung) von Karzinogenen wie PAH, Nitrosamine  
 Exposition führt bei genetischer Veranlagung zum Karzinom.

z.B. colorektale Karzinome bei Rauchern (Cytochrom P450, Acetylierung),  
 genotoxische Wirkung des Passivrauchens auf adoleszente Mamma

z.B. Arsen (SH: Telomerase), prae-natal: genotoxisch, Krebs u.a. Spätfolgen

**RISIKO** = Schadenshöhe x Eintrittswahrscheinlichkeit

Ätiologie:

RR = Krankheitsinzidenzen Exponierte / Nichtexponierte

Volksgesundheit:

AR = Krankheitsinzidenzen Exponierte - Nichtexponierte

Präventivmedizin:

Ätiologische Fraktion = Anteil der Erkrankungsfälle in der Population, die der Exposition zuzuschreiben ist

Prävention globaler Risiken: Friedensforschung (Atomwaffen)  
 Umweltforschung (Klima, Biosphäre)  
 Komplexe Folgen schwer voraussagbar. Spätfolgen schwer nachweisbar.  
 Präventives Potential bei weit verbreiteten Risiken am größten,  
 z.B. Krebsrisiko durch Umwelt- und Arbeitsplatzkarzinogene:

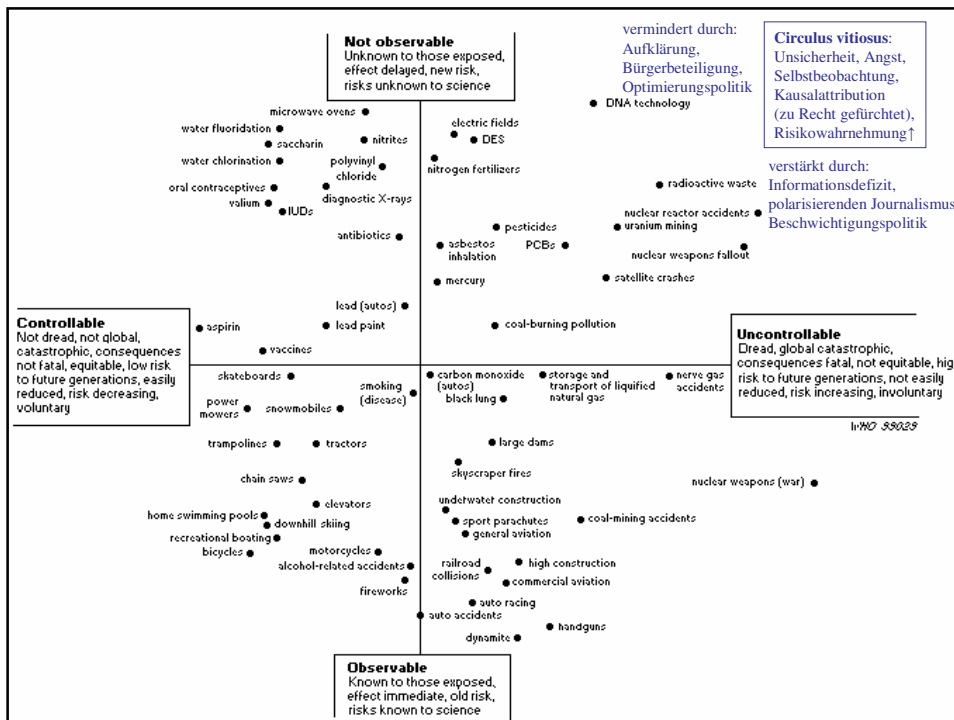
**% EXPONIERT**

		1	5	10	25	50	90	
	1,5	0,5	2	5	11	20	31	
REL.	2	1	5	9	20	33	47	%VER- HÜTBAR
RISIKO	5	4	17	29	50	67	78	
	10	8	31	47	69	82	89	

**Kleine Risiken bei vielen Menschen fordern mehr Opfer  
 als große Risiken bei wenigen Menschen**

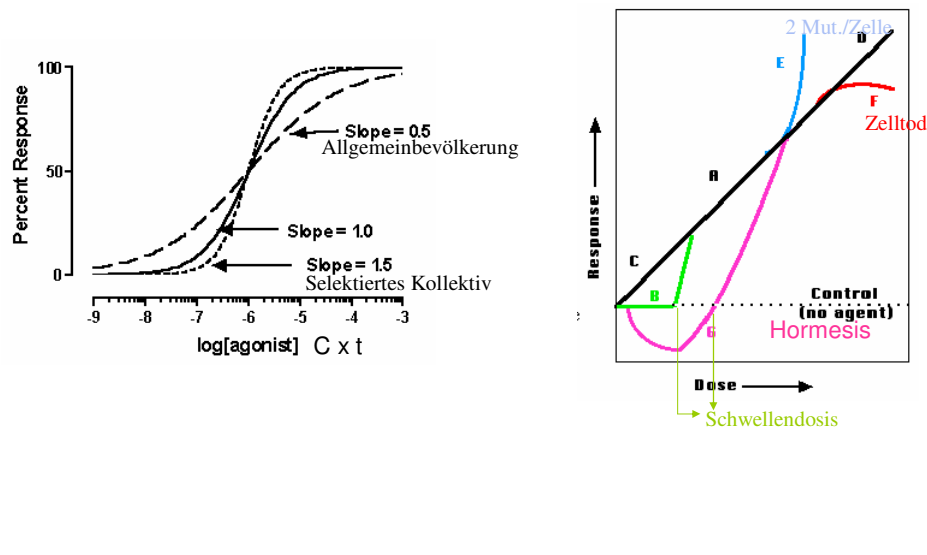
Heutiges Krebsrisiko in Ballungsgebieten				
Schadstoff	Immissionsbelastung in Ballungsgebieten <sup>1)</sup>		Risiko	Anteil
			(* 10 <sup>-5</sup> )	(%)
Dieselrußpartikel	7,2	µg/m <sup>3</sup>	50	63,1
PAH <sup>2)</sup>	1,8	ng/m <sup>3</sup>	13	15,8
Benzol	7,2	µg/m <sup>3</sup>	6,5	8,1
Arsen	11	ng/m <sup>3</sup>	4,3	5,3
Cadmium	3,3	ng/m <sup>3</sup>	3,9	4,9
Asbest	110	F/m <sup>3</sup>	2,1	2,7
2,3,7,8-TCDD	8,7	fg/m <sup>3</sup>	0,0	0,0
Gesamt <sup>3)</sup>			80	100
Passivrauchen (Innenräume)			180	

Todesfälle / Jahr / 10 <sup>5</sup> Lebende		
	Männer	Frauen
Lungenkrebs	57.1	22.4
Verkehrsunfälle	15.4	5.3
Vergiftungen	1.7	1.7
Jährlich 4x so viele Lungenkrebstote wie Verkehrstote		
Mutterschaft (Gravidität, Geburt, Kindsbett)		6.6 / 10 <sup>5</sup> Lebendgeburten
Perinatal (Totgeburten und 1. Woche)		4.5 / 10 <sup>5</sup> Lebendgeburten
Krebstodesfälle in urbaner Population durch Emissionen (worst case 2002) einer MVA (2.5x 10 <sup>5</sup> t /Jahr)		
		0.0005
Medien → Systematische Unterschätzung häufiger Überschätzung seltener		Todesfälle: Gefahrenperzeption verzerrt (intuitive Gefährlichkeit bestimmt persönliche Risikoakzeptanz + Vorsorge)
Cave: Toxikopie (Nocebo, Self fulfilling prophecy)		Risikoschwangerschaft, Biowetterprognose,....



Bsp. Essentieller Spurenelemente:	Funktion / Mangelercheinung
<b>EISEN</b>	Blutbildung
<b>KUPFER</b>	Blutbildung, ZNS, Bindegewebe, Hautpigmente↓, Kraushaar
<b>ZINK</b>	Wachstum↓, Keimdrüsen (Hypogonadismus), Haut (Acrodermatitis enteropathica: Crohn, Zoliakie), Immunsystem (Infekte↑Lympho↓)
<b>FLUOR</b>	Zähne (Karies), Knochen (Osteoporose)
<b>JOD</b>	Schilddrüse (Struma)
<b>SELEN</b>	Wachstum↓, Herz (Cardiomyopathie), Knochen (Ossifikation↓)
<b>KOBALT</b>	Blutbildung (makrocytäre Anämie)
<b>MANGAN</b>	Knorpel, Knochen (Deformationen), Blutgerinnung (Prothrombin↓)
<b>MOLYBDÄN</b>	Harnsäurestoffwechsel: Xanthinoxidase (Hypourikämie)
<b>CHROM</b>	Zuckerstoffwechsel (Glukosetoleranz↓)
<b>CAVE</b> : Antagonismus u. Interaktion: z.B.: Zn -, Mo - Überdosierung ⇒ Cu - Mangel Pb - Symptome früher bei Mangel an Fe, Ca, Zn ( org ), Vit C	
Hormesis, Prophylaktische Breite f. Metalle relativ gering: Cr; beim Kind Cu; Se: ProstataCa↓ (ER), Haut (Plattenep.)Ca↑	
(Schwer)metalle beeinflussen Spin-Zustand orbitaler Elektronen, katalysieren Elektronentransfer zu O <sub>2</sub> für energieverbrauchende metabolische Reaktionen.	
<b>CAVE</b> : O <sub>2</sub> -Radikale bei Überdosis (z.B. Hämochromatose: Leberkrebs 200x)	
Cr <sup>6+</sup> , As <sup>3+</sup> , Cd <sup>2+</sup> , Co <sup>2+</sup> hemmen (Zn-hältige) Reparaturenzyme: Krebs	
Übergangsmetalle mit Redoxpotential an Oberfläche von Feinstäuben: Fe, Cu, Zn, etc. z.B. Reifenabrieb: Nanopartikel, -fasern C, Zn. Bremsabrieb: Sb, Mo, Sn, Fe, Cr, Ba	

Dose-Effect: Graduierte Wirkung an fixem Prozentsatz der Population  
 Dose-Response: Eintrittswahrscheinlichkeit einer bestimmten Wirkung



### Toxikokinetik

#### Aufnahme:

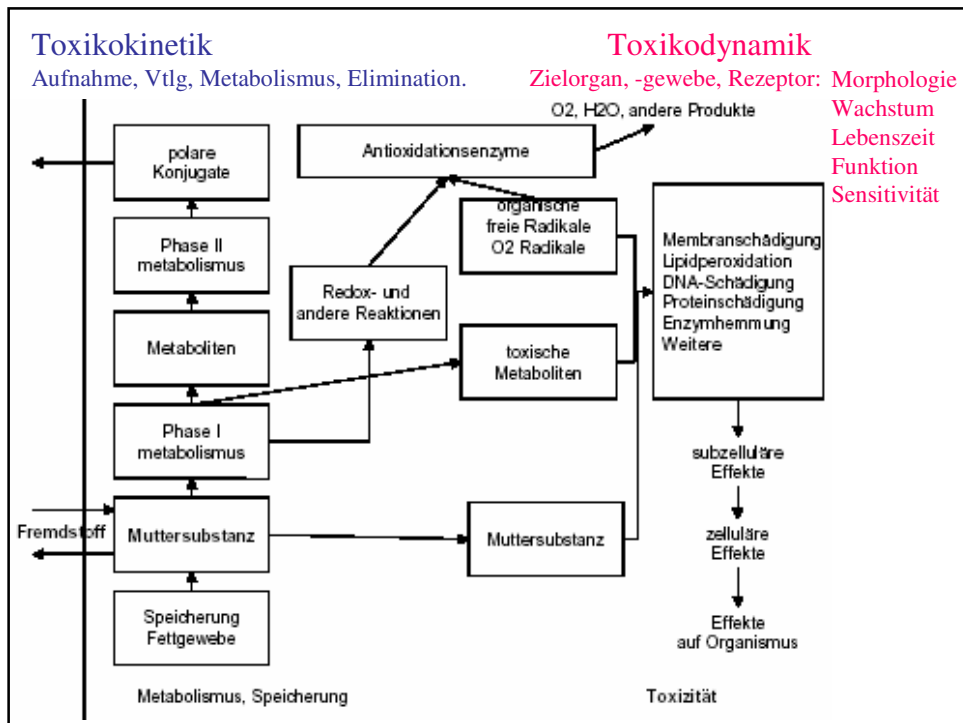
**Lunge** 90m<sup>2</sup> (2 Zellen): Gase, Dämpfe (z.B. Fettlösungsmittel); Feinstaub. Kein Leberfilter  
**Magen-Darm** 300m<sup>2</sup>: nichtionisierte fettlösliche, sonst pH- und nahrungsabhängig. Ketten  
**Haut** 2m<sup>2</sup> (verhornt): Fettlösungsmittel, Agrochemikalien wie Parathion. (Staub nur Warzen)  
 Zellen: Phospholipid-Protein-Filter. Kleine Moleküle, nichtionisiert, fettlöslich: Diffusion.  
 Aktiver Transport wie für endogene Stoffe, Nährstoffe. Proteincarrier (z.B. Pb)  
 Molekulare Mimikrie: z.B. CH<sub>3</sub>Hg-Cystein ähnelt Aminosäure Methionin

#### Verteilung:

Bioverfügbarkeit ~ Fläche unter Plasmakonzentrationskurve. Konz. In Blutlipiden ~ Gehirn?  
 Bindung an große Plasmaproteine → nicht mehr durch Membran (aber auch Elimination ↓)  
 Human-Biomonitoring: Pb, Cd, Hg, HCB, HCH, etc. (nicht: Reizstoffe, Asbest,..)

#### Elimination:

**Harn:** kleine, wasserlösliche Moleküle.  
**Abatmung:** flüchtige Stoffe (z.B. Benzol 50%), Gase (CO 100%)  
**Galle:** große, polare Moleküle, durch Darmbakt. fettlöslich, enterohep.Krslauf, HWZ ↑, Giftg  
**Drüsen:** Gastrointestinal, Schweiß, Milch (Halogenkohlenwasserstoffe)



## METABOLISMUS

**PHASE 1:** Oxidation (häufigste Reaktion), Reduktion,

Hydrolyse, Hydratisierung, Dehalogenierung

Giftung, z.B. durch Epoxide ( aus Aflatoxin B1, Vinylchlorid, u.a.)

Enzyminduktion (z.B. CYP durch Dioxine)

**PHASE 2:** Kopplung mit energiereichen Phosphaten (ATP, UDP, NADP)

Konjugation mit Molekül mit polarer Gruppe: wasserlöslich → Harn

(Sulfatierung, Acetylierung, Glucuronidierung oder

Konjugation mit Glutathion bzw. Aminosäuren)

Pause ?

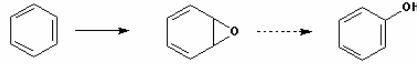
**Oxidasen:** cyt P450 Enzyme (Häm+Aminosäuren) intrazell.+endoplasm.Reticulum  
(alle Gewebe, v.a. Leber)

Hydroxylierung, Dehydrogenierung, Epoxidierung, O-, N-, S-Dealkylierung,  
Ersatz von Heteroatomen durch O

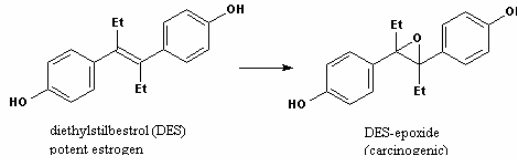
$C_2H_5OH + NAD, ADH \rightarrow$  Acetaldehyd  $CH_3CHO \rightarrow$  Essigsäure  $CH_3COOH$

(Äthanol größere Affinität zu ADH als Methanol: abgeatmet, nicht zu Formdehyd, Ameisensäure)

Giftung durch Epoxidierung  
z.B. BaP  $\rightarrow$  Diol: DNA - Addukte



Epoxid-Abbau durch Hydratisierung  
oder Hydrolyse (wie Ester und Amide)

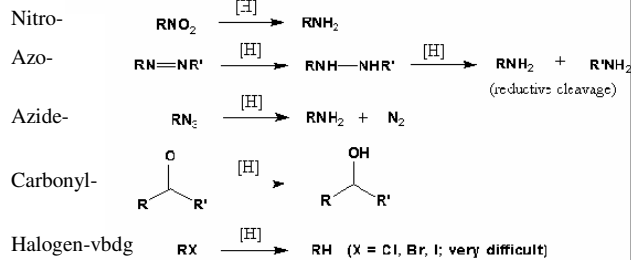


Phase II Acetyltransferase schützt  
vor Hydroxylierung aromat. Amine

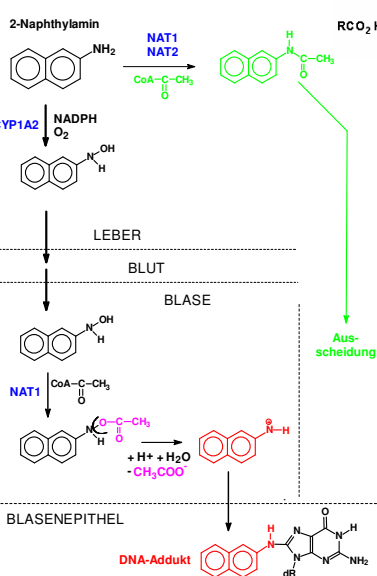
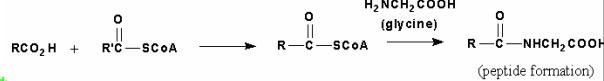
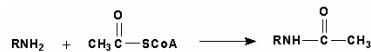
### Reduktasen

(v.a. Leber)

Dehalogenierung schwierig!



**Acetylierung:** Hydrazine, Hydroxylamine, Aromatische Amine + Acetyl-CoA



**Genetischer „Polymorphismus“ (>1%)**  
der N-Acetyltransferase-2:

**Colon:** Karzinogene (Fleisch: heterozykl. Amine) bei **schnellen Acetylierern** (50% der Europäer) im Darm durch NAT-2 aktiviert.

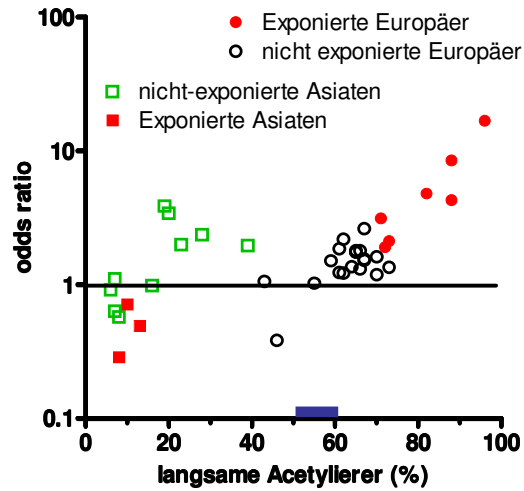
**Langsame Acetylierer** bauen 2-Naphthylamin erst in der Leber ab: N-Hydroxylierung, harngängige Verbindung, erst in der **Blase** O-Acetylierung (durch NAT-1) und Zerfall. Elektrophiles Nitrenium-Ion bindet kovalent an DNA-Basen.

**Galle:** Konjugatbildung, Darmbakterien: Hydroxylamine, reaktive Acetoxyvbdgen

**Mamma:** frühes, langes Passivrauchen: Brustkrebs vor Menopause

Harnblasenkrebsrisiko durch **aromatische Amine** bei langsamen Acetylierern

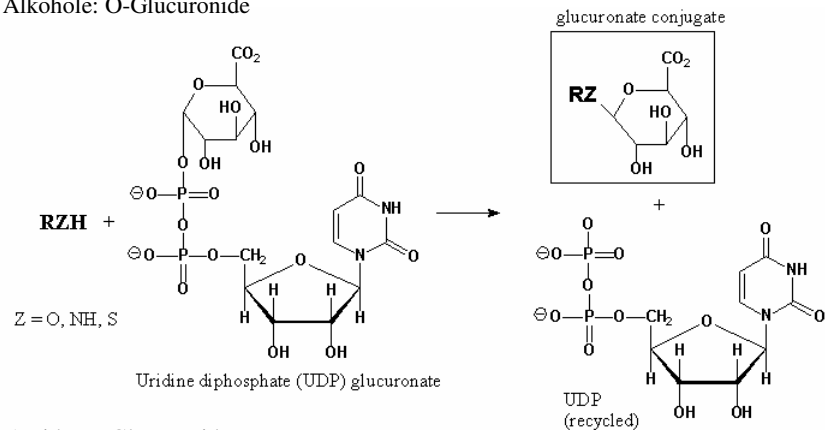
? metabolisieren 'Gelbe' Arylamine nicht wie 'Weiße' mittels NAT2



Polymorphismus der N-Acetyltransferase-2 auch wichtig für Metabolismus von Metallen und verschiedenen organischen Karzinogenen

## Glucuronidierung (Lebermikrosomen, Niere, Darm, etc.)

Phenole, Alkohole: O-Glucuronide



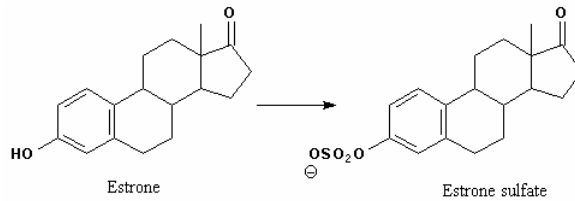
Amine, Amide: N-Glucuronide

Neugeborene: Glucuronyltransferase noch nicht voll aktiv  $\rightarrow$  Ikterus

(z.B. Dioxine induzieren nicht nur Phase I Enzyme wie CYP, sondern auch Glucuronyltransferase)

## Sulfatierung

Steroide

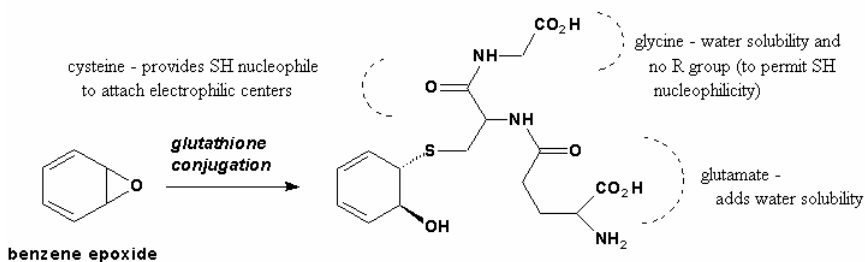


## Konjugation im Cytoplasma mit dem Tripeptid **Glutathion** (oder mit Aminosäuren)

Polyzyklische Phenole, Halide: Aktive Molekülzentren durch Thiolgruppe inaktiviert, aber auch Karzinogenbildung: aus Tri CICH=CCl<sub>2</sub> (Niere?), Methylenechlorid CHCl<sub>2</sub> (Leber, Lunge?)

Glutathion-S-Transferase hat Einfluss auf kindliches Asthma durch Passivrauchen

Glutathione = *gly-cys-glu*; a useful conjugating reagent



- Benzolmetabolisierung z.T. auch über Phenol (Sulfatierung) → Phenylsulfat  
(Atkinson 2009: Int.J.Hyg.Enviroin.Health 212)  
Hydrochinon → Mucaraldehyd → Muconsäure

- Naphthalin (Pyrolyse, chem.Ind.) nach Oxidation mit Glutathion konjugiert  
Leukämie? (Naphthol im Harn von Rauchern) Tier: Tumoren Riechepithel, Lunge

- Acrylamid (Tabak>Chips): Glutathion-Konj. verhindert Epoxidierung zum Glycidamid NC(=O)C1OC1