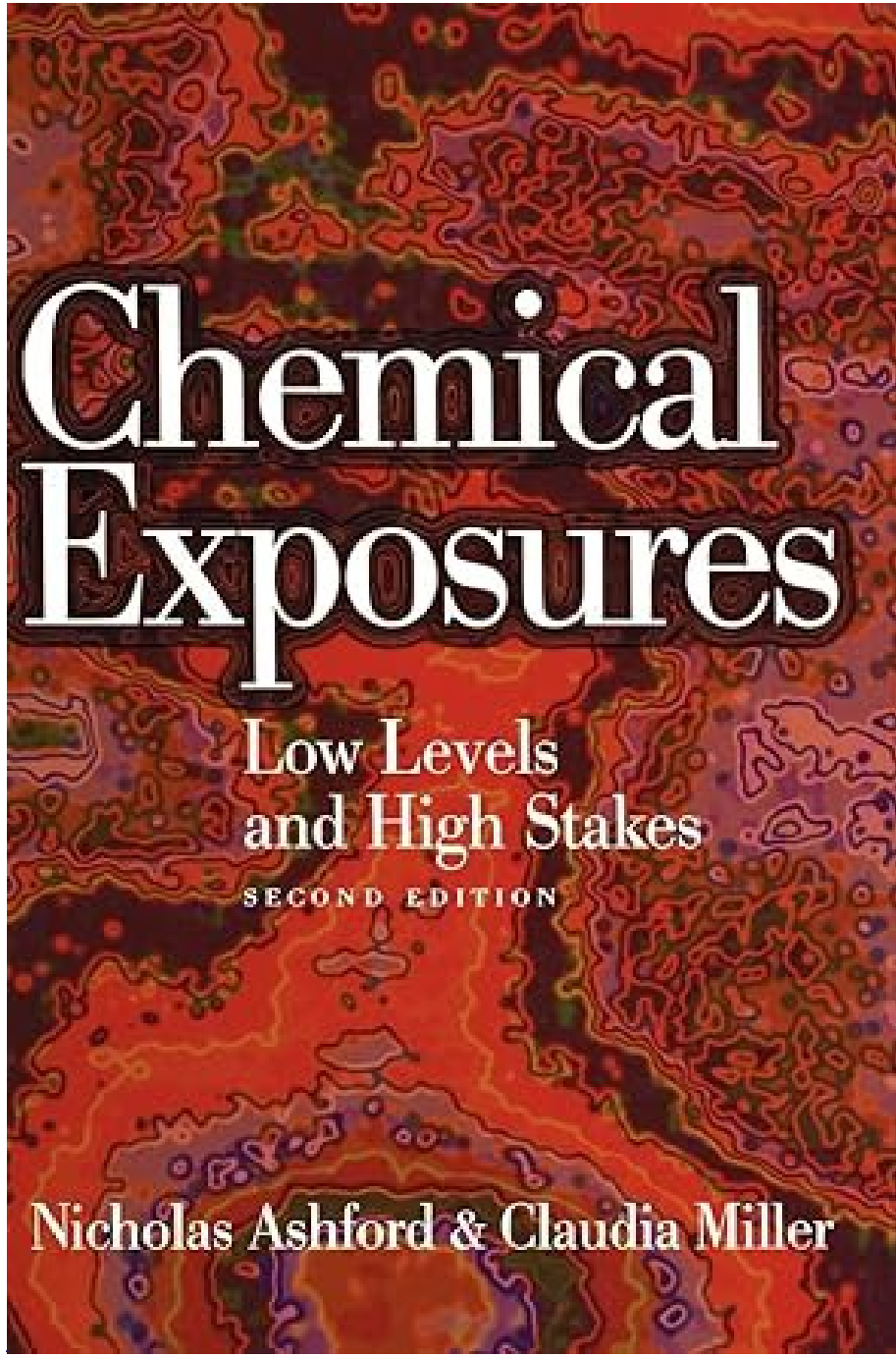




Chemical Exposures

Low Levels
and High Stakes

SECOND EDITION

Nicholas Ashford & Claudia Miller

Chemical Exposures

Low Levels and
High Stakes

Second Edition

Nicholas A. Ashford
Claudia S. Miller

INHOUD-LIJST

			[xxx]
xxx	<u>Voorwoord 2e druk</u>		
	Voorwoord m de eerste editie	xvii	013
	Erkenningen	xix	017
	Inleiding	xxi	019
Deel I	Chemische gevoeligheid definiëren	1	025
Hfd.-1	<u>Chemische blootstelling en gevoelige populaties</u>	3	027
	Groepen die gevoelig zijn voor chemische blootstelling op laag niveau	3	
	Soorten gevoeligheid	5	
	Veranderingen in de productie en het gebruik van chemische stoffen en het ontstaan van chemische gevoeligheid	10	
	Omvang en aard van het probleem	26	
Hfd.-2	<u>Belangrijke termen en concepten</u>	27	051
	Terminologie	27	
	Aanpassing	34	
	De milieu-eenheid	34	
Hfd.-3	<u>Oorzaken van meervoudige chemische overgevoeligheid en effecten op de gezondheid</u>	59	083
	Schadelijke stoffen	59	
	Luchtverontreinigende stoffen buitenshuis	62	

	Luchtverontreinigende stoffen binnenshuis. Thuis en op het werk.	64	
	Voedingsmiddelen. Voedingsadditieven en verontreinigingen	70	
	Waterverontreinigingen en additieven	71	
	Geneesmiddelen en consumentenproducten	72	
	Gezondheidseffecten	74	
DEEL – 2	<u>Mechanismen, diagnose en behandeling</u>	85	109
Hfd.-04	<u>Mechanismen van meervoudige chemische overgevoeligheid</u>	87	111
	Mechanismen waarbij het limbisch systeem betrokken is	91	
	Immunologische mechanismen	98	
	Biochemical-Mechanismen	107	
	Vasculaire mechanismen	110	
	Mogelijke psychogene mechanismen	113	
	Conclusies	124	
HFD.-05	Diagnose en behandeling	125	
	Diagnostische benaderingen	125	
	Therapieën	128	
	Provocatie-neutralisatie	129	
	Ontgiftiging	135	
	Voedingsbenaderingen	138	
	Psychologische interventies	140	
	Overeenstemmingen en meningsverschillen tussen allergologen	142	

	en klinisch ecologen		
DEEL-IV	Reageren op het probleem	145	

Voorwoord bij de tweede editie 1998

In 1990 won het rapport voor het ministerie van Volksgezondheid van de staat New Jersey, dat de basis vormde voor de eerste editie van *Chemical Exposures*, de prestigieuze Macedo Award van de American Association for World Health (die de Wereldgezondheidsorganisatie vertegenwoordigt) voor de meest opmerkelijke bijdrage aan de volksgezondheid, gefinancierd door een ministerie van Volksgezondheid van een staat. Terwijl de eerste editie uitgebreiding op de klinische observaties en geschriften van controversiële klinische ecologen – artsen die in de jaren vijftig voor het eerst aandacht vroegen voor deze aandoening en die niet-traditionele therapieën toepassen om wat zij beschouwen als door chemicaliën veroorzaakte ziekten te behandelen – put de tweede editie uit de omvangrijke literatuur die sinds 1991 is verschenen, bijna allemaal afkomstig uit reguliere, peer-reviewed wetenschappelijke publicaties, vaak geschreven door milieuwetenschappers, toxicologen en bedrijfsartsen.

Problemen in verband met chemische overgevoeligheid zijn inmiddels gemeld in bijna een dozijn West-Europese landen, en dit boek bevat een aantal observaties van Europese wetenschappers en artsen. Opvallend is dat, of deze patiënten nu in Noord-Amerika of in Europa zijn gezien, door universiteitsartsen of door klinische ecologen, hun symptomenpatronen en chemische intoleranties opmerkelijk veel op elkaar lijken.

Net als in de eerste editie ligt onze nadruk op de oorsprong en mogelijke mechanismen van de aandoening. Een onderbouwing voor ingrijpende therapieën, of deze nu fysiologisch of psychologisch zijn, ontbreekt. Artsen en hun patiënten wachten op een beter begrip van chemische overgevoeligheid. In lijn met de toon van de eerste editie laten we zien dat het niet alleen mogelijk, maar ook noodzakelijk is om de wetenschappelijke verkenning van de oorsprong en mechanismen voort te zetten zonder verstrikt te raken in vragen over therapie. Helaas blijven veel van degenen die betrokken zijn bij het debat over chemische overgevoeligheid deze kwesties door elkaar halen. Het is belangrijk om zorgen over onbewezen diagnostische en behandelingspraktijken te scheiden van de fundamentele vraag of chemische overgevoeligheid toxisch of psychogeen is. De grote financiële belangen en aansprakelijkheid die gepaard gaan met overgevoeligheid voor chemische stoffen, zijn in niet geringe mate de drijvende kracht achter controversiële discussies en maatregelen. Het is echter duidelijk dat de belangstelling voor chemische overgevoeligheid inmiddels aanzienlijk is toegenomen en niet langer beperkt blijft tot een paar honderd controversiële behandelaars.

We hebben er bewust voor gekozen om de oorspronkelijke uitgave van Chemical Exposures aan te vullen met geactualiseerd materiaal in plaats van deze te herschrijven, omdat we van mening zijn dat onze eerdere observaties nog steeds accuraat zijn en omdat het eerdere materiaal een nuttige 'tijdcapsule' vormt voor het evalueren van de voortgang in het begrip van de aandoening(en) die bekend staan als che-

mische overgevoeligheid. Sinds de eerste editie zijn er twee nieuwe groepen patiënten ontstaan die opvallend veel kenmerken vertonen die vergelijkbaar zijn met die van chemisch gevoelige personen: zieke veteranen uit de Golfoorlog en vrouwen die een groot aantal gezondheidsklachten in verband brengen met siliconenborstimplantaten. Beide groepen passen in wat wij en anderen beschouwen als een tweestappenmodel van chemische gevoeligheid: een identificeerbare eerste blootstelling aan een chemische stof, gevolgd door een groot aantal symptomen die worden veroorzaakt door blootstelling aan lage concentraties van een groot aantal chemisch niet-verwante stoffen.

We zijn er steeds meer van overtuigd dat lage blootstelling aan chemische stoffen wetenschappelijk toetsbare hypothesen oplevert en mogelijk een nieuwe ziekte-theorie aankondigt: door toxische stoffen veroorzaakt verlies van tolerantie (TILT). Deze theorie stelt dat eenmalige blootstelling aan hoge concentraties, zoals bij een chemische lekkage, of herhaalde blootstelling aan lagere concentraties, zoals in een 'ziek' gebouw, ervoor kan zorgen dat bepaalde gevoelige personen hun natuurlijke tolerantie voor verschillende chemische stoffen, voedingsmiddelen en medicijnen verliezen. Vervolgens veroorzaken zeer lage concentraties van deze en chemisch niet-verwante stoffen symptomen, waardoor de ziekte blijft voortduren. De convergerende bewijzen die deze theorie ondersteunen zijn: (1) vergelijkbare rapporten van verschillende onderzoekers in zowel Noord-Amerika als Europa over multisysteemklachten en nieuw ontstane intoleranties bij verschillende demografische groepen na bloot-

stelling aan veel verschillende soorten chemische stoffen; (2) de interne consistentie van de klachten van patiënten klachten van intolerantie voor niet alleen zeer kleine doses ingeademde chemische stoffen, maar ook voor voedingsmiddelen, cafeïne, alcohol en medicijnen; (3) de mate waarin de ziekte lijkt op een verslaving; (4) de identificatie van een anatomisch substraat (waarbij het zenuwstelsel betrokken is) waarvan de disfunctie deze problemen zou kunnen verklaren; en (5) recente diermodellen die de belangrijkste kenmerken van de aandoening repliceren. Door toxische stoffen veroorzaakt verlies van tolerantie zou niet alleen een verklaring kunnen zijn voor veel gevallen van meervoudige chemische overgevoeligheid, maar ook voor andere chronische aandoeningen waarvan de prevalentie de afgelopen decennia is toegenomen, waaronder sommige (maar zeker niet alle) gevallen van chronisch vermoeidheidssyndroom, astma, depressie en migraine.

Wat naar voren is gekomen als resultaat van de eerste editie van Chemical Exposures en daaropvolgende door de overheid gesponsorde bijeenkomsten en workshops over chemische overgevoeligheid in de Verenigde Staten, is een consensus onder betrokken wetenschappers en clinici over de noodzaak van dubbelblinde, placebogecontroleerde challenge-studies bij chemisch overgevoelige patiënten die zich in een geschikte basislijntoestand bevinden, bij voorkeur uitgevoerd in een ziekenhuisafdeling met een gecontroleerd milieu (een milieu-medische afdeling). Patiënten met dezelfde uitlokkende gebeurtenis, zoals blootstelling aan pesticiden of verbouwingen, zouden de belangrijkste kandidaten voor

deze studies zijn. Dergelijke studies moeten om verschillende redenen prioriteit krijgen bij de financiering, maar vooral om het debat over de vraag of er een subgroep van de bevolking is die gevoelig is voor extreem lage concentraties van veel chemische stoffen, op te lossen. Gezien de schaarse middelen voor onderzoek op dit gebied, moeten dergelijke challenge-studies voorrang krijgen boven pogingen om met vallen en opstaan biomarkers voor de aandoening(en) te vinden. Biomarkers kunnen moeilijk te vinden zijn, en de prikkel om fundamenteel onderzoek naar mechanismen en biomarkers te financieren zou aanzienlijk toenemen als er goed geblindeerde en gecontroleerde challenge-studies zouden worden uitgevoerd om de gevoeligheid van patiënten vast te stellen. Tegelijkertijd wordt erkend dat er ook dringend behoefte is aan onderzoek om inzicht te krijgen in de aard van de initiërende gebeurtenissen die ervoor zorgen dat mensen gevoelig worden, omdat dit licht kan werpen op preventieve maatregelen die op het gebied van de volksgezondheid moeten worden genomen.

Hopelijk biedt deze editie van Chemical Exposures de lezer een nieuw perspectief op chemische overgevoeligheid en de mogelijk belangrijke rol ervan bij veel chronische ziekten, en helpt zij de richting te verduidelijken van het onderzoek dat nodig is om ons inzicht in deze moeilijke aandoening te vergroten.

Deze editie is een selectieve update van de eerste editie en is twee keer zo dik als het oorspronkelijke boek, dankzij een nieuw deel IV dat uit vier hoofdstukken bestaat. Hoofdstuk 7 (Recente ontwikkelingen) bespreekt de evolue-

rende terminologie in verband met chemische overgevoelighed, belangrijke workshops, belangstelling en activiteiten van de overheid, juridische ontwikkelingen en ontwikkelingen in Canada en Europa sinds de publicatie van de eerste editie. Hoofdstuk 8 (Belangrijkste onderzoeksresultaten sinds de eerste editie) beschrijft belangrijke nieuwe klinische observaties en onderzoek naar de oorsprong en mechanismen van chemische overgevoelighed, met inbegrip van een bespreking van overlappende aandoeningen, biomarkers en diermodellen.

Hoofdstuk 9 (Recensies, commentaren en polemieken) biedt een kritische analyse van een aantal interpretatieve geschriften die hebben getracht licht te werpen op de aard, oorsprong en mechanismen van chemische overgevoelighed. Hoofdstuk 10 (Onderzoek en medische behoeften) vat de huidige visie van de auteurs op chemische overgevoelighed samen, geeft aanwijzingen voor verder onderzoek en bespreekt de medische behoeften en behoeften van patiënten. Ten slotte zijn twee nieuwe bijlagen toegevoegd. Bijlage B is een compilatie van de resultaten van verschillende laboratorium- en klinische tests die zijn gebruikt in studies met chemisch gevoelige patiënten, en bijlage C bestaat uit een vragenlijst die door een van de auteurs is gebruikt om anamneses te verzamelen van patiënten over hun zelfgerapporteerde gevoeligheden voor blootstelling aan omgevingsfactoren.

[027]

HOOFDSTUK – 01

Blootstelling aan chemische stoffen en gevoelige bevolkingsgroepen

Groepen die gevoelig zijn voor blootstelling aan lage concentraties chemische stoffen

Uit een overzicht van de literatuur over blootstelling aan lage concentraties chemische stoffen komen vier groepen of clusters van mensen naar voren die een verhoogde reactiviteit vertonen:

1. Industriële werknemers
2. Bewoners van 'dichte gebouwen', waaronder kantoormedewerkers en schoolkinderen
3. Inwoners van gemeenschappen waar de lucht of het water verontreinigd is met chemische stoffen
4. Personen die persoonlijk en op unieke wijze zijn blootgesteld aan verschillende chemische stoffen in de binnenlucht van woningen, pesticiden, geneesmiddelen en consumentenproducten

Deze vier groepen worden ter vergelijking weergegeven in tabel 1-1. Merk op dat ze verschillen in beroeps- en opleidingsniveau, leeftijd en geslacht, en in de mix en niveaus van chemische stoffen waaraan ze worden blootgesteld, maar dat ze allemaal meerdere symptomen hebben die meerdere orgaansystemen betreffen, met een grote variabili-

teit in het type en de ernst van die symptomen. De symptomen zijn vaak 'subjectief'. Zo komen symptomen van het centrale zenuwstelsel (CZS), zoals concentratieproblemen of prikkelbaarheid, vaak voor, terwijl lichamelijk onderzoek bij personen in elke categorie vaak geen bijzonderheden aan het licht brengt. Een zorgvuldige analyse van deze groepen kan verschillen aan het licht brengen die de etiologieën kunnen verduidelijken en effectieve therapeutische opties kunnen suggereren voor de talloze problemen die chemische overgevoeligheid met zich meebrengt. Deze verschillen kunnen ook leiden tot een verwijzings- of selectiebias, waardoor leden van de vier groepen zich bij voorkeur tot verschillende medische beroepsbeoefenaars wenden; sommigen raadplegen bedrijfsartsen, anderen huisartsen en weer anderen klinisch ecologen of allergologen (zie hoofdstuk 6).

[028]

TABEL 1•1. Chemisch gevoelige groepen

Groep	Aard van blootstelling	Demografische gegevens
Industriële werknemers	Acute en chronische blootstelling aan industriële chemicaliën	Voornamelijk mannen; arbeiders; 20 tot 65 jaar oud
Bewoners van goed geïsoleerde gebouwen	Uitgassing van bouwmaterialen, kantoorapparatuur of -benodigdheden; tabaksrook; onvoldoende ventilatie	Vrouwen meer dan mannen; kantoormedewerkers en professionals; 20 tot 65 jaar; schoolkinderen
Verontreinigde gemeenschappen	Gifstortplaatsen, sproeien van pesticiden vanuit de lucht, grondwaterverontreiniging, luchtverontreiniging door nabijgelegen industrie en andere blootstelling in de gemeenschap	Alle leeftijden, mannen en vrouwen; kinderen of zuigelingen kunnen als eerste of het meest worden getroffen; zwangere vrouwen met mogelijke effecten op de foetus; midden- tot lagere klasse
Individueen	Heterogeen; binnenlucht (huishoudelijk), consumentenproducten, geneesmiddelen en pesticiden	70-80% vrouwen; 50% 30 tot 50 jaar oud (Johnson en Rea 1989); blank, midden- tot hogere middenklasse en professionals

Problemen die mensen in krappe gebouwen, industriële werknemers op een bepaalde werkplek of bewoners van een vervuilde gemeenschap ondervinden, doen zich vaak binnen een relatief korte periode voor, bijvoorbeeld binnen enkele

weken of maanden. Deze problemen kunnen optreden na een herkenbare gebeurtenis, zoals het leggen van nieuw tapijt, verhuizing naar een nieuwe werkplek of veranderingen in de blootstelling op de werkplek of in de gemeenschap. Het tijdsverband tussen de blootstelling en de problemen kan ertoe bijdragen dat het probleem als reëel wordt erkend.

De acceptatie van deze problemen als echte lichamelijke aandoeningen kan ook worden vergemakkelijkt door het besef dat deze problemen wijdverbreid zijn en niet beperkt blijven tot wat sommige waarnemers zouden omschrijven als simulanten, hysterische huisvrouwen en werknemers die lijden aan massale psychogene ziekte. [029] Het valt ons op dat personen in demografisch uiteenlopende groepen, zoals die in tabel 1-1, waaronder industriële arbeiders, kantoormedewerkers, huisvrouwen en kinderen, soortgelijke *poly-symptomatische* klachten melden die worden veroorzaakt door blootstelling aan chemische stoffen. Misschien is er een rode draad die deze personen met elkaar verbindt. De overeenkomsten tussen hun medische klachten en hun blootstellingsgeschiedenis zijn wellicht meer dan toeval.

In een enquête onder ongeveer 6.800 personen die beweerden chemisch gevoelig te zijn, verklaarde 80 procent te weten “wanneer, waar, door wat en hoe ze ziek werden” (National Foundation for the Chemically Hypersensitive 1989). Van die 80 procent gaf 60 procent (dat wil zeggen bijna de helft van de respondenten) pesticiden de schuld. De respondenten van de enquête waren zelf geselecteerd en de resultaten moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnter-

preteerd. Niettemin wijzen de resultaten erop dat toekomstige enquêtes onder personen met verschillende blootstellingsgeschiedenissen en symptomen kunnen bijdragen tot een beter begrip van de onderliggende mechanismen en oorzaken.

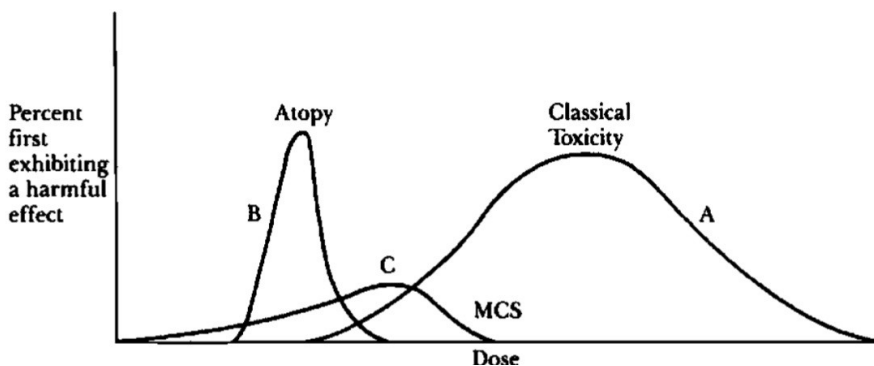
Bij sommige chemisch gevoelige patiënten lijkt geen enkele identificeerbare “hoge” blootstelling in verband te staan met het ontstaan van hun klachten. Blootstelling kan hebben plaatsgevonden, maar is niet herkend of onthouden. Sommige waarnemers suggereren dat herhaalde of cumulatieve blootstelling aan lagere niveaus kan leiden tot de ontwikkeling van gevoeligheden. Weer anderen wijzen op genetische aanleg, zwangerschap, grote operaties met anesthesie, lichamelijk trauma of ernstige psychische stress als factoren die bijdragen aan de ziekte (zie hoofdstuk 4).

Soorten gevoeligheid

De verschillende betekenissen van het begrip gevoeligheid zijn ten minste gedeeltelijk verantwoordelijk voor de verwarring rond chemische gevoeligheid.

Mensen reageren verschillend op toenemende doses van een giftige stof. De onderliggende oorzaken van interindividuele variabiliteit zijn onder meer leeftijd, geslacht en genetische aanleg; levensstijl en gedragsfactoren, waaronder voedings- en dieetfactoren; alcohol-, tabaks- en drugsgebruik; omgevingsfactoren; en reeds bestaande ziekten (Ashford et al. 1984). In de klassieke, toxicologische betekenis van het woord gevoeligheid worden personen die relatief lagere do-

ses nodig hebben om een bepaalde reactie te veroorzaken, gevoeliger genoemd dan personen die relatief hogere doses nodig hebben om dezelfde reactie te vertonen (Hattis et al. 1987). Een hypothetische verdeling van gevoeligheden, dat wil zeggen de minimale doses die nodig zijn om bij individuen in een populatie een schadelijk effect te veroorzaken, wordt weergegeven in curve A in figuur 1-1. (Als we het cumulatieve aantal individuen dat een bepaalde reactie vertoont uitzetten als functie van de dosis, krijgen we een populatie-dosis-responscurve; zie curve A in figuur 1-2.)

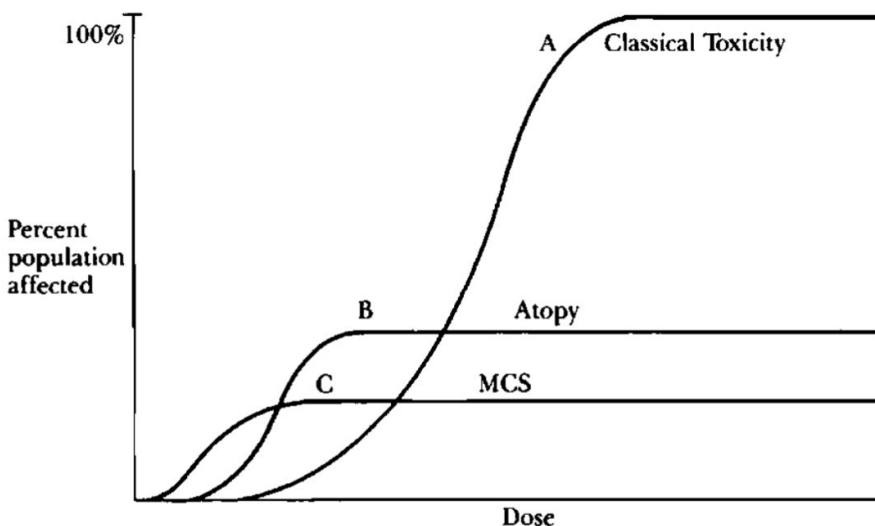


FIGUUR 1-1. Hypothetische verdeling van verschillende soorten gevoeligheden als functie van de dosis. Curve A is een gevoeligheidsverdeling voor klassieke toxiciteit, bijvoorbeeld voor lood of een oplosmiddel. Gevoelige personen bevinden zich in de linkerstaart van de verdeling. Curve B is een gevoeligheidsverdeling van atopische of allergische personen in de bevolking die gevoelig zijn voor een allergeen, bijvoorbeeld ambrosia of bijengif. Curve C is een gevoeligheidsverdeling voor personen met meervoudige chemische overgevoeligheid die, omdat ze al gesensibiliseerd zijn, vervolgens reageren op bepaalde prikkels, bijvoorbeeld formaldehyde of fenol.

[030] Deze verdeling beschrijft het traditionele toxicologische concept van gevoeligheid. Curve A in figuur 1-1 illustreert dat gezondheidseffecten van klassieke ziekten bij een bepaalde dosis bij een aanzienlijk deel van de normale bevolking worden waargenomen; de gevoelige en veerkrachtige bevolkingsgroepen bevinden zich in de staarten van de verdeling. (Uiteraard hebben niet alle toxische stoffen grote variaties of significante staarten.) Zorgvuldig wetenschappelijk onderzoek en het wegfilteren van de effecten van verstoringe variabelen hebben geleid tot de ontdekking van gevoelige personen bij niveaus die tot nu toe als veilig werden beschouwd. Recent onderzoek naar lood (Bellinger et al. 1987) en benzeen (Rinsky et al. 1987) zijn slechts twee voorbeelden. Voor gevoelige personen leidt het vermijden van blootstelling aan lage concentraties over het algemeen tot verbetering of op zijn minst tot het stoppen van de ontwikkeling van de ziekte.

Een tweede betekenis van het woord gevoeligheid komt voor in de context van klassieke IgE-gemedieerde allergie (atopie). IgE is een van de vijf klassen antilichamen die door het lichaam worden aangemaakt en is, vanuit het perspectief van klassiek allergische personen, het belangrijkste antilichaam. Atopische personen hebben IgE gericht tegen specifieke omgevingsprikkels, zoals ambrosia of bijengif. Positieve huidtesten bij deze personen correleren met een snelle aanvang van symptomen wanneer zij daadwerkelijk aan die allergenen worden blootgesteld. De atopische persoon vertoont een reactie, terwijl niet-allergische personen dat niet doen, zelfs niet bij de hoogste doses die normaal in

het milieu voorkomen. Een hypothetische gevoeligheidsverdeling voor een atopisch effect wordt weergegeven in curve B van figuur 1-1, en de dosis-responscurve die uit die verdeling is afgeleid, is te vinden in curve B van figuur 1-2.



FIGUUR 1-2. *Hypothetische dosis-responscurves voor verschillende effecten. Curve A is een cumulatieve dosis-responscurve voor klassieke toxiciteit, bijvoorbeeld voor lood of een oplosmiddel. Curve B is een cumulatieve dosis-responscurve voor atopische of allergische personen in de populatie die gevoelig zijn voor een allergeen, bijvoorbeeld ambrosia of bijengif. Curve C is een cumulatieve dosis-responscurve voor personen met meervoudige chemische overgevoeligheid die, omdat ze al gesensibiliseerd zijn, vervolgens reageren op bepaalde prikkels, bijvoorbeeld formaldehyde of fenol.*

[031] Allergologen gebruiken de term allergie voor goed gekarakteriseerde immuunreacties die het gevolg zijn van

blootstelling aan bepaalde chemische stoffen in de industrie, zoals nikkel of toluendiisocyaanaat (TDI). De meeste allergologen noemen dergelijke reacties chemische gevoeligheid en reserveren de term allergie voor reacties met een duidelijke immunologische basis. Voor niet-immunologische reacties op chemische stoffen geven zij de voorkeur aan een term als chemische intolerantie.

Patiënten die lijden aan meervoudige chemische overgevoeligheid kunnen een derde en geheel ander type overgevoeligheid vertonen. Hun gezondheidsproblemen lijken vaak (maar niet altijd) hun oorsprong te vinden in een acute of traumatische blootstelling, waarna de symptomen en waargenomen overgevoeligheid bij zeer lage blootstellingsniveaus aan de chemische stof optreden. De chemische stof of substantie die de reactie veroorzaakt, kan al dan niet dezelfde zijn als de stoffen die daarna reacties uitlokken of 'triggere'. (Soms wordt de stof die de reactie veroorzaakt, omschreven als 'sensibiliserend' voor de persoon en wordt de getroffen persoon een 'gesensibiliseerde' persoon genoemd.) Reacties kunnen soms worden waargenomen bij concentraties die vergelijkbaar zijn met die waarop klassiek gevoelige en atopische patiënten reageren. In tegenstelling tot klassieke toxiciteit zijn de effecten van blootstelling aan lage concentraties hier echter niet gewoon de effecten die bij normale populaties bij hogere doses worden waargenomen. Het feit dat normale personen – bijvoorbeeld de meeste artsen – zelfs bij hogere blootstellingsniveaus niet de symptomen ervaren die chemisch gevoelige patiënten bij veel lagere blootstellingsniveaus beschrijven, verklaart waarschijnlijk

waarom sommige artsen niet willen geloven dat de problemen van fysieke aard zijn.

[032] (Hoewel dit ook atopie beschrijft, is de gevoeligheid hier niet IgE-gemedieerd.) Om het probleem van de acceptatie van deze ziekte door artsen nog te verergeren, kunnen meerdere orgaansystemen worden aangetast en kunnen meerdere stoffen de effecten veroorzaken. Na verloop van tijd lijken de gevoeligheden zich te verspreiden, zowel wat betreft de soorten stoffen die de symptomen veroorzaken als de aangetaste systemen (Randolph 1962, pp. 98 en 119). Het vermijden van de schadelijke stoffen is meestal effectief, maar voor deze patiënten veel moeilijker te realiseren dan voor klassiek gevoelige patiënten, omdat de symptomen al bij zeer lage doses kunnen optreden en de blootstelling alomtegenwoordig is. Aanpassing aan chronische blootstelling aan lage concentraties met als gevolg “maskering” van de symptomen (later uitgebreider besproken) kan het buitengewoon moeilijk maken om deze gevoeligheden te ontdekken en de multifactoriële oorzaken van de symptomen te achterhalen. Een hypothetische gevoeligheidsverdeling voor een enkel symptoom bij een reeds chemisch gevoelig persoon in reactie op een enkele triggerstof wordt weergegeven in curve C van **figuur 1-1**, en de bijbehorende dosis-responscurve wordt weergegeven in curve C van **figuur 1-2**. Er moet echter worden benadrukt dat personen die chemisch gevoelig worden, mogelijk zijn blootgesteld aan een eerste priming-gebeurtenis die toxisch was, zoals klassiek gedefinieerd.

Het is denkbaar dat blootstelling aan bepaalde stoffen, zoals formaldehyde, alle drie de soorten gevoeligheden kan op-

roepen.

Het feit dat gevoeligheid voor toxicologen, allergologen en klinische ecologen iets heel anders betekent, weerspiegelt de verschillende ziekteparadigma's waaronder zij werken. Noch traditionele allergologen, noch toxicologen hebben volledig oog voor het tweestapsproces van inductie en trigger die kenmerkend lijkt te zijn voor meervoudige chemische gevoeligheden.

Klinische ecologen die verwijzen naar de literatuur over klassieke chemische toxiciteit om hun standpunt over chemische overgevoeligheid te onderbouwen, kunnen de verwarring vergroten en de terughoudendheid van anderen om hun ideeën te accepteren, versterken. Evenzo kunnen allergologen die chemische overgevoeligheid afwijzen op grond van het feit dat deze niet in overeenstemming is met een erkend immunologisch mechanisme, een ander soort overgevoeligheid bij hun patiënten over het hoofd zien. Hoewel chemische stoffen op een bepaalde manier (bijvoorbeeld via een toxisch mechanisme) kunnen werken om het lichaam vatbaar te maken voor of te laten reageren op latere blootstelling aan lage concentraties chemische stoffen, is de daaruit voortvloeiende hyperreactiviteit op lage concentraties van chemisch diverse en niet-gerelateerde stoffen geen toxiciteit zoals die momenteel klassiek wordt gedefinieerd of begrepen (zie [hoofdstuk 4](#)). Sommige allergologen zijn van mening dat de term chemische gevoeligheid niet in de context waarin wij deze hier gebruiken, mag worden gebruikt, maar alleen mag worden voorbehouden aan reacties met een immunologische basis. Wij zijn van mening dat de term ge-

voeligheid breder toepasbaar is.

[033] Een parallel zou het woord 'weerstand' kunnen zijn, dat algemeen begrepen wordt, of het nu gaat om elektriciteit, psychiatrie of een besmettelijke ziekte. Op dezelfde manier is 'gevoeligheid' gemakkelijk te begrijpen wanneer het wordt gebruikt in een van de drie contexten die in dit hoofdstuk worden geïllustreerd; het is niet het exclusieve kenmerk van de atopist.

Cullen (1987a) stelt voor dat personen met duidelijk omschreven klinische entiteiten zoals astma niet de diagnose '*multiple chemical sensitivity*' (multiple chemische overgevoeligheid) moeten krijgen. Astma kan echter een van de manifestaties van dit syndroom zijn. Het is belangrijk om diagnose niet te verwarren met etiologie. In hoeverre beroepsastma kan overlappen met meervoudige chemische overgevoeligheid moet nog worden onderzocht en verduidelijkt. Klassiek wordt astma onderverdeeld in twee categorieën: extrinsieke astma, veroorzaakt door allergische (IgE) reacties op pollen, stof, schimmels, enzovoort, en intrinsieke astma, waarbij blootstelling aan factoren buiten het individu geen oorzakelijke rol lijkt te spelen. De etiologie van intrinsieke astma is slecht gedefinieerd. Artsen waarschuwen hun astmapatiënten al lang om irriterende stoffen zoals sigarettenrook, parfum en sterke schoonmaakmiddelen te vermijden, omdat blootstelling hieraan de kwetsbare luchtwegen verder zou kunnen irriteren en hun astma zou kunnen verergeren. Er zijn echter maar weinig artsen die deze irriterende stoffen als de primaire oorzaak van de astma van hun patiënten beschouwen. Toch kan elke vorm van chronische irri-

tatie leiden tot ontsteking. De pathogenese van astma wordt steeds meer erkend als een ontsteking van de luchtwegen, en de meest effectieve therapieën voor astma worden beschouwd als ontstekingsremmende geneesmiddelen zoals cromolyn of steroïden. Astma is dus een ontsteking, en ontstekingen kunnen worden veroorzaakt door irriterende stoffen, chemisch of anderszins. Het is dan ook heel goed mogelijk dat sommige vormen van astma die voorheen als intrinsiek werden aangemerkt, uiteindelijk van externe of extrinsieke oorsprong blijken te zijn, wanneer de routes die tot ontsteking leiden in kaart worden gebracht. Sommigen zijn zelfs van mening dat de recente stijgende trend in astmage-relateerde morbiditeit en mortaliteit parallel loopt met de toename van de luchtvervuiling. Onlangs is een nieuwe klinische aandoening beschreven, het reactief luchtwegdysfunctiesyndroom (RADS), dat bepaalde kenmerken vertoont van meervoudige chemische overgevoeligheid (Brooks 1985). Net als meervoudige chemische overgevoeligheid kan RADS worden veroorzaakt door een enkele massale blootstelling aan chemische stoffen, bijvoorbeeld een chemische lekkage of brand. Vervolgens kunnen lage concentraties van veel gangbare chemische stoffen (bijvoorbeeld sigarettenrook, wasmiddelen of parfum) die voorheen nooit problemen veroorzaakten, luchtwegvernauwing veroorzaken.

Artsen die min of meer willekeurige personen behandelen die niet tot een identificeerbare blootstellingsgroep behoren, zullen minder snel patronen of overeenkomsten herkennen bij deze patiënten die beweren chemisch gevoelig te zijn.

Nu er meer aandacht wordt besteed aan problemen van industriële werknemers, bewoners van krappe gebouwen en gezinnen in verontreinigde gemeenschappen, kunnen deze “willekeurige” patiënten (de vierde groep in tabel I-1) gemakkelijker worden gediagnosticeerd. [034] Zodra artsen een verband herkennen die herhaaldelijk optreden bij personen met een vergelijkbare blootstellingsgeschiedenis, lijkt de ziekte niet langer als 'idiopathisch' of 'psychogeen' te worden aangemerkt, maar als een erkende aandoening, zoals het geval is bij het sick-buildingsyndroom (Kreiss 1989). Cullens recente boek (1987) over meervoudige chemische overgevoeligheid is ingegeven door zijn observaties van een bepaald patroon van symptomen bij werknemers dat voorheen onbekend was bij de meeste bedrijfsartsen. In de toekomst zouden patronen die worden waargenomen bij beroepsgroepen en andere samenhangende groepen patiënten een beter begrip moeten geven van wat voor velen een hopeloze verwarring van gemelde symptomen lijkt.

Veranderingen in de productie en het gebruik van chemische stoffen en de opkomst van chemische overgevoeligheid

In de conclusie van zijn boek *Workers with Multiple Chemical Sensitivities* schrijft Cullen (1987b, p. 804):

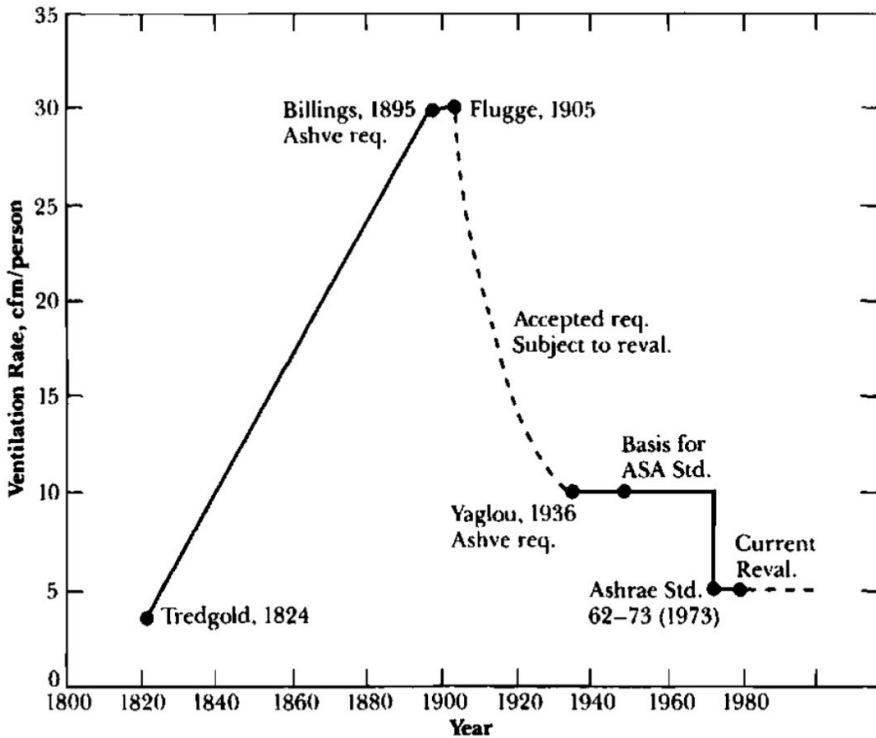
De gezondheidsproblemen van werknemers die reageren op lage concentraties van milieuverontreinigende stoffen en chemicaliën, die de laatste jaren steeds vaker worden gemeld en erkend, vormen een ernstig dilemma voor zorgverleners uit een breed scala van disciplines, waaronder generalisten, inter-

nisten, huisartsen, allergologen, psychiaters, maatschappelijk werkers en vaak ook bedrijfsartsen en verpleegkundigen. Het onvermogen van deze professionals om vanuit het perspectief van de patiënt bevredigende zorg te bieden, heeft geleid tot het ontstaan van nieuwe en alternatieve klinische theorieën en benaderingen, die de traditionele opvattingen ter discussie stellen. Helaas is het succes van deze alternatieve benaderingen ook niet aangetoond, wat een steeds bredere en vijandige discussie heeft aangewakkerd waarin *de patiënt gegijzeld wordt en vrijwel alle clinici machteloos zijn vanwege algemeen bekende meningsverschillen binnen hun beroepsgroep*. [nadruk toegevoegd]

Hoe zijn deze meningsverschillen ontstaan? Waarom worden er de laatste jaren steeds meer problemen gemeld die verband houden met blootstelling aan lage concentraties chemische stoffen? Wordt het probleem alleen maar steeds meer onderkend, of neemt het aantal getroffen personen daadwerkelijk toe? We zullen proberen enig licht op deze vragen te werpen door de ontwikkeling van dit probleem te onderzoeken en de veranderingen in de productie van chemische stoffen, consumentenproducten en het ontwerp van gebouwen die daarmee gepaard zijn gegaan. We geven ook een korte geschiedenis van de klinische ecologie, waarbij we ingaan op de afsplitsing van de allergologie, de daaropvolgende groei en de voortdurende conflicten met traditionele allergologen.

De toegenomen medische belangstelling voor blootstelling aan chemische stoffen, met name lage blootstellingsniveaus, ging gepaard met veranderingen in de productie van synthe-

tische organische chemicaliën, de bouw van gebouwen en de luchtkwaliteit binnenshuis.



FIGUUR 1-3. Historische ontwikkeling van ventilatienormen in de Verenigde Staten. Overgenomen met toestemming van Mage, D. en R. Gammage, 'Evaluation of Changes in Outdoor Air Quality Occurring Over the Past Several Decades,' in *Indoor Air and Human Health*, R. Gammage and S. Kaye, Eds. (copyright 1985, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI) p. 13.

Met het oog op energiebesparing in de jaren zeventig werden woningen en kantoorgebouwen in de Verenigde Staten beter geïsoleerd en werd de toevoer van verse lucht tot een minimum beperkt. De historische ontwikkeling van ventila-

tenormen die door architecten en bouwontwerpers worden gehanteerd, is weergegeven in **figuur 1-3**. De vroegste norm, voorgesteld door Tredgold in 1824 om benauwdheid te voorkomen, voorzag in 4 kubieke voet per minuut (cfm) verse vervangende lucht per bewoner. In 1893 adviseerde Billings 30 cfm per persoon, een waarde die vervolgens werd overgenomen door de American Society of Heating and Ventilation Engineers (ASHVE) en in 1925 in de bouwvoorschriften van 22 staten werd opgenomen. In 1936 werd deze norm verlaagd tot 10 cfm per persoon naar aanleiding van onderzoek door Yaglou naar de detectiedrempel voor lichaamsgeuren; de American Standards Association nam deze waarde in 1946 over. Vóór de energiecrisis van 1973 was geurdetectie dus de basis voor de ventilatienorm. [036] Halverwege de jaren zeventig verlaagde ASHRAE (American Society of Heating, Refrigeration and Air Conditioning Engineers) de norm verlaagd tot 5 cfm per persoon, en 45 staten hebben deze norm in hun voorschriften opgenomen, zonder rekening te houden met studies die aantoonde dat er meer verse lucht nodig was om menselijke geuren en tabaksrook tot een comfortabel niveau te verdunnen (Morey en Shattuck 1989). In 1981 heeft ASHRAE de norm herzien tot 20 cfm verse lucht per persoon in ruimtes waar roken is toegestaan. De huidige norm, die in 1989 is uitgevaardigd, beveelt ten minste 15 cfm per persoon aan, ongeacht of er wordt gerookt. Vijftien cfm per persoon in scholen, 20 cfm in kantoren en 25 cfm in ziekenhuiskamers worden aanbevolen, met nog hogere waarden als de lucht uit het ventilatiesysteem niet voldoende mengt met de door de gebruikers ingeademde lucht of als er ongebruikelijke bronnen van ver-

ontreinigende stoffen aanwezig zijn (Morey en Shattuck 1989). Van het midden van de jaren zeventig tot in de jaren tachtig werden veel commerciële gebouwen echter ontworpen volgens de ASHRAE-norm van 5 cfm per gebruiker.

Evenzo begonnen huiseigenaren en nieuwbouwers in de jaren zeventig met het afdichten en isoleren van hun huizen, het plaatsen van stormramen en extra isolatie, waardoor de toevoer van verse lucht effectief werd verminderd. In tegenstelling tot commerciële gebouwen hebben woningen geen ventilatiesystemen die verse lucht aanvoeren, maar zijn ze afhankelijk van infiltratie via deuren, ramen, kieren en spleten. Dergelijke reparaties waren economisch voordelig en gedeeltelijk fiscaal aftrekbaar. In oudere woningen die niet van deze energiebesparende maatregelen zijn voorzien, is de gemiddelde verse luchttoevoer bijna twee keer zo hoog als in nieuwere woningen (0,9 versus 0,5 luchtverversingen per uur), maar individuele woningen variëren enorm, van 0,1 tot meer dan 3 luchtverversingen per uur (Mage en Gammage 1985). Zie **figuur 1-4**.

In vier gebouwen die door de EPA zijn onderzocht, zijn meer dan 800 verschillende vluchtige stoffen aangetroffen (Wallace 1985). Wallace vat recente studies naar luchtverontreinigende stoffen binnenshuis als volgt samen:

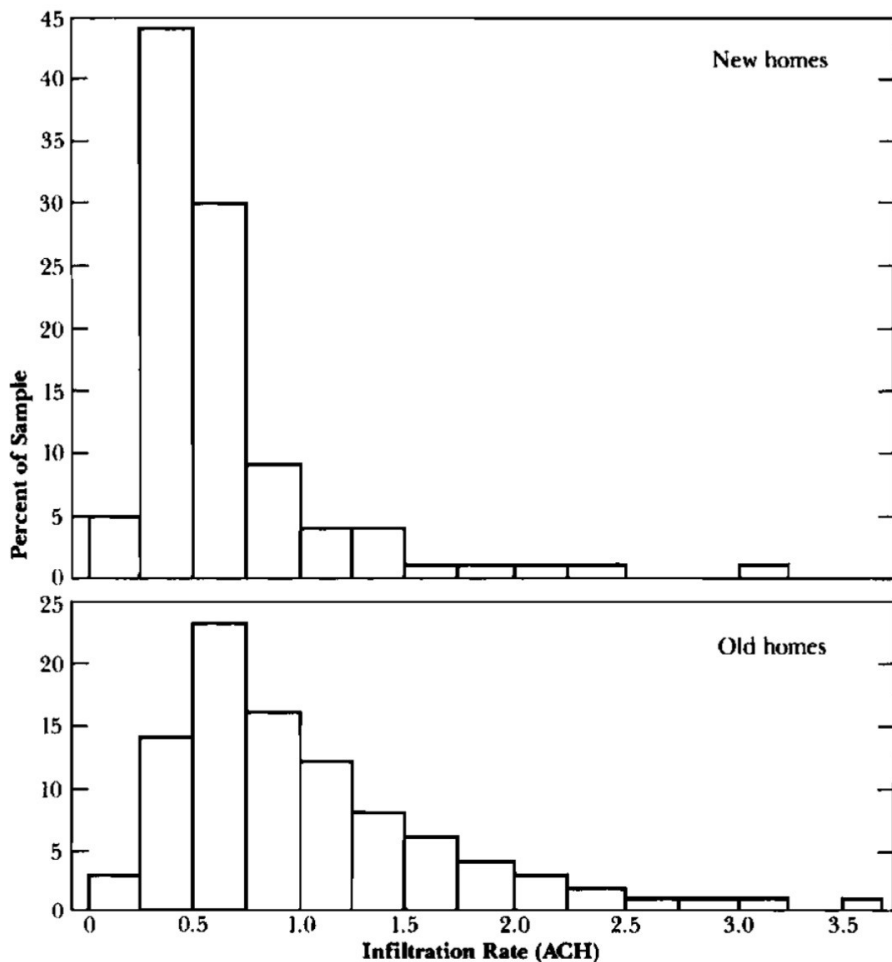
1. De gemiddelde concentraties van vluchtige organische stoffen binnenshuis zijn consequent 2 tot 5 keer hoger dan de gemiddelde concentraties buitenshuis.
2. Bij hogere concentraties neemt de verhouding tussen bin-

nen en buiten vaak toe tot meer dan een factor 10.

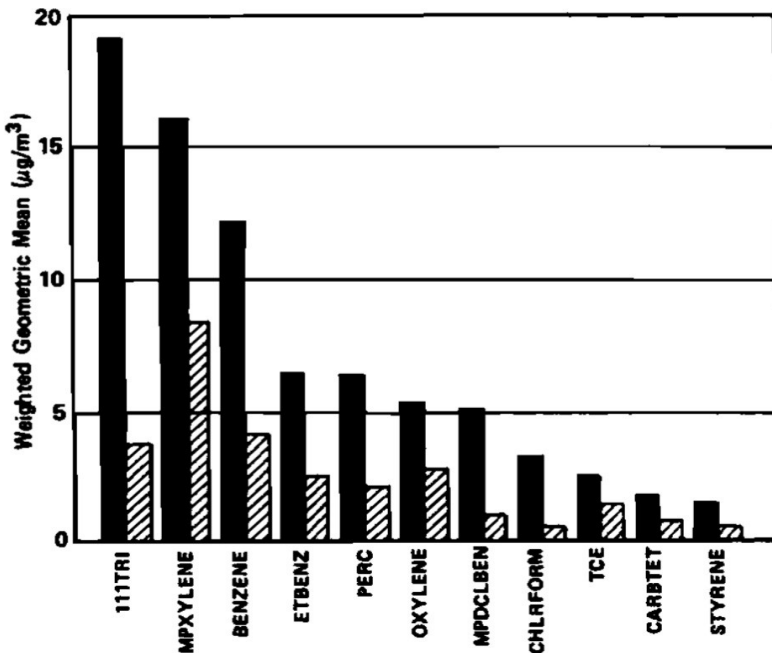
3. De concentraties zijn zeer variabel, variërend van 3 tot 4 ordes van grootte, wat wijst op de aanwezigheid van intense bronnen binnenshuis.
4. Deze bronnen zijn talrijk, waaronder verf, lijm, schoonmaakmiddelen, cosmetica en andere consumentenproducten en bouwmaterialen, maar ook gewone activiteiten, zoals een bezoek aan de stomerij of zelfs een warme douche!

EPA heeft TEAM-studies (Total Exposure Assessment Methodology) uitgevoerd naar verschillende vluchtige organische stoffen (1980-1987), koolmonoxide (1982-1983), pesticiden (1986-1989) en deeltjes (1987-heden).

Het doel van de studies was om methoden te ontwikkelen voor het meten van de totale blootstelling van individuen en de daaruit voortvloeiende lichaamsbelasting door giftige en kankerverwekkende organische chemicaliën, en om de blootstelling en lichaamsbelasting van stedelijke bevolkingsgroepen in verschillende Amerikaanse steden te schatten. Representatieve gegevens uit een onderzoek naar 20 vluchtige organische stoffen in de persoonlijke (binnen) lucht, buitenlucht, drinkwater en adem van ongeveer 400 inwoners van New Jersey, North Carolina en North Dakota worden weergegeven in de **figuren 1-5 en 1-6** (Wallace 1987).

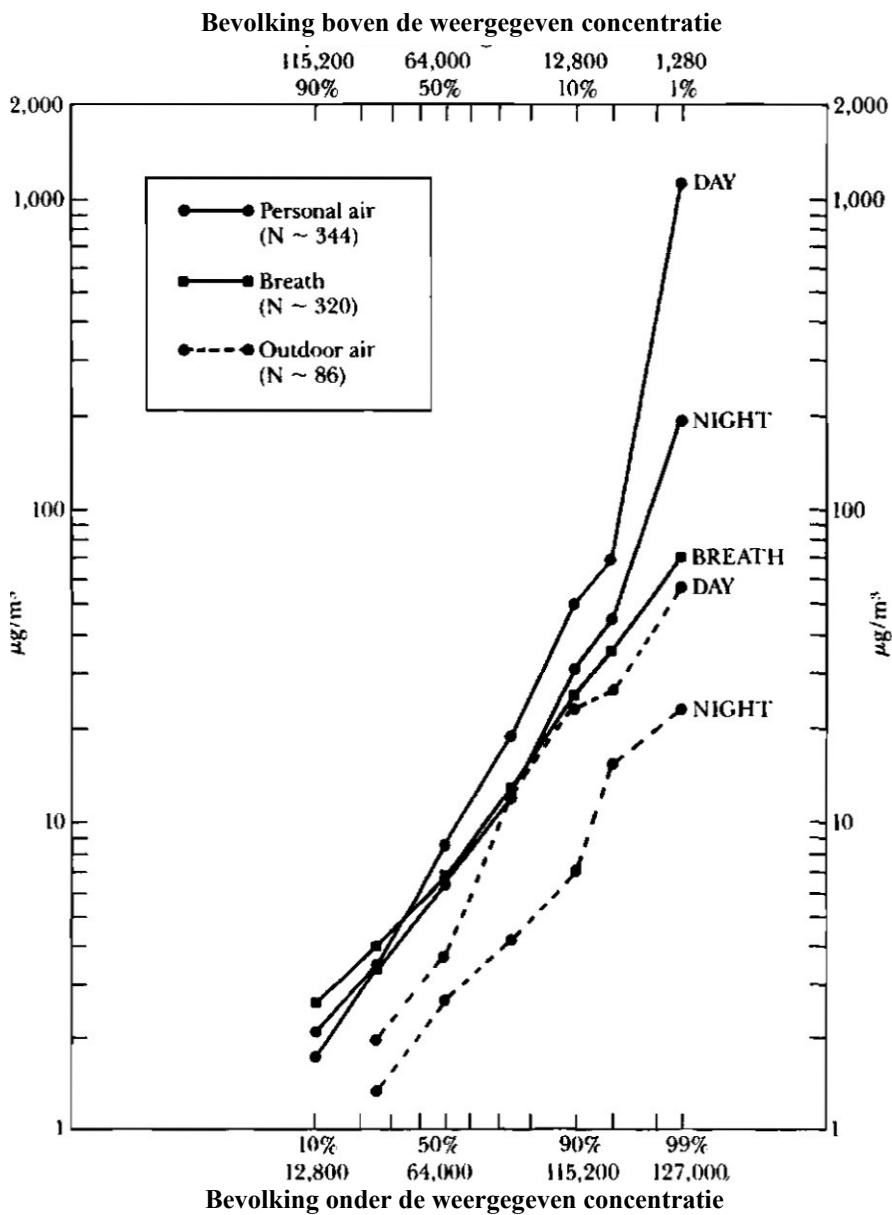


FIGUUR 1-4. Infiltratiesnelheden in Amerikaanse huizen in luchtverversingen per uur (ACH). Overgenomen met toestemming van Mage, D. en R. Gammage, "Evaluation of Changes in Outdoor Air Quality Occurring Over the Past Several Decades, in Indoor Air and Human Health, R. Gammage en S. Kaye, Eds. (copyright 1985, I- Publishers, Inc., Ckelsea, MI), p. 16.



FIGUUR 1-5. *Vergelijking van blootstelling aan giftige stoffen bin-nenshuis en buitenshuis. Geschatte geometrische gemiddelden van 11 stoffen in luchtmonsters genomen 's nachts (18.00 uur tot 06.00 uur) voor de doelgroep (128.000) van Elisabeth en Bayonne, New Jersey, tussen september en november 1981. Schattingen van de persoonlijke lucht (d.w.z. binnenlucht) (ononderbroken lijn) zijn gebaseerd op 347 monsters en schattingen van de buitenlucht (gearceerd) zijn gebaseerd op 89 monsters. Afkortingen van verbindingen zijn: 1,1,1-TRI, 1,1,1-trichloorethaan; MPXYLENE, m,p-xyleen; ETBENZ, ethylbenzeen; PERC, tetrachloorethyleen; OXYLENE, o-xyleen; MPDCLBEN, m,p-dichloorbenzeen; CHLRFORM, chloroform; TCE, trichloorethyleen; CARBTET, tetrachloorkoolstof.*

Bron: Wallace, L. et al., "The TEAM Study: Personal Exposures to Toxic Substances in Air, Drinking Water, and Breath of 400 Residents of New Jersey, North Carolina, and North Dakota," Environmental Research (1987) 43:290-307, Academic Press, San Diego, Californië, p. 297.

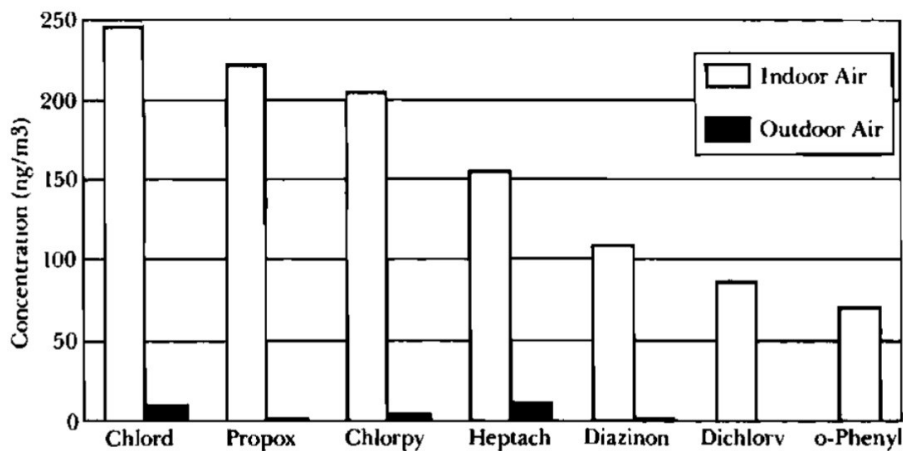


FIGUUR 1-6. Tetrachloorethyleen in binnenlucht, buitenlucht en ademhalingslucht. Geschatte frequentieverdelingen van tetrachloorethyleen in personen (blootstelling aan lucht, concentraties in buitenlucht en uitgeademde luchtwaarden voor de gecombineerde doelpopulatie van Elizabeth-Bayonne (128.000)). Alle luchtwaarden zijn geïntegreerde monsters over 12 uur. De ademhalingsmonsters werden genomen na de luchtmonsters overdag (6:00 uur 's ochtends tot 6:00 uur 's avonds). Alle buitenluchtmonsters werden genomen in de omgeving van de woningen van de deelnemers. Bron: Wallace, L., et al., "The TEAM Study: Personal Exposures to Toxic Substances in Air, Drinking Water, and Breath of 400 Residents of New, Jersey, North Carolina, and North Dakota, Environmental Research (1987) 43:290-307. Academic Press, San Diego, Californië, p. 296.

Tien van de elf chemische stoffen die in de adem van inwoners van New Jersey werden gemeten, vertoonden een significante correlatie met de blootstellingsniveaus in de binnenlucht, die uniform hoger waren dan de niveaus in de buitenlucht (**Fig. 1-5**). Alleen voor chloroform was er een nauwere correlatie tussen de concentraties in de adem en de concentraties in het drinkwater. De concentraties in de adem van de meeste gemeten chemische stoffen bedroegen 30-40 procent van de concentraties in de binnenlucht, maar in sommige gevallen, bijvoorbeeld bij tetrachloorethyleen, werden concentraties gemeten die tot 90 procent van de concentraties in de binnenlucht bedroegen. Een onderzoek naar niet beroepsmatige blootstelling aan pesticiden (**Fig. 1-7**) toont ook aan dat de concentraties van pesticiden binnenshuis aanzienlijk hoger zijn dan buitenshuis [Immerman 1990].

Opmerkelijk genoeg zijn deze bronnen in de binnenlucht dezelfde die mensen met meervoudige chemische overgevoe-

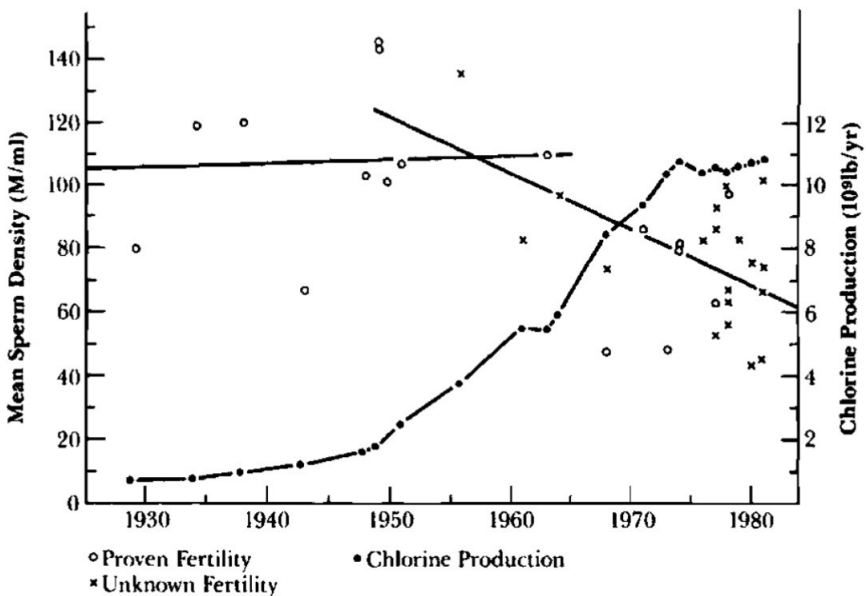
ligheid identificeren als oorzaak van hun vage en schijnbaar onverklaarbare symptomen. Terwijl hun huizen en werkplekken al vol stonden met synthetische materialen die gasen afgeven, gasovens, sigarettenrook en andere bronnen van verontreinigende stoffen, hebben Amerikanen hun gebouwen afgesloten om energie te besparen. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de luchtvervuiling binnenshuis dramatisch is toegenomen, evenals het aantal gezondheidsklachten. Bovendien brengen Amerikanen veel meer uren per dag binnenshuis door op het werk en thuis, op scholen, in winkelcentra en andere gebouwen dan vorige generaties (Environmental Protection Agency 1989, Massachusetts 1989).



FIGUUR 1-7. Concentraties van pesticiden in de binnen- en buitenlucht (Jacksonville, FL). Bron: Immerman 1990.

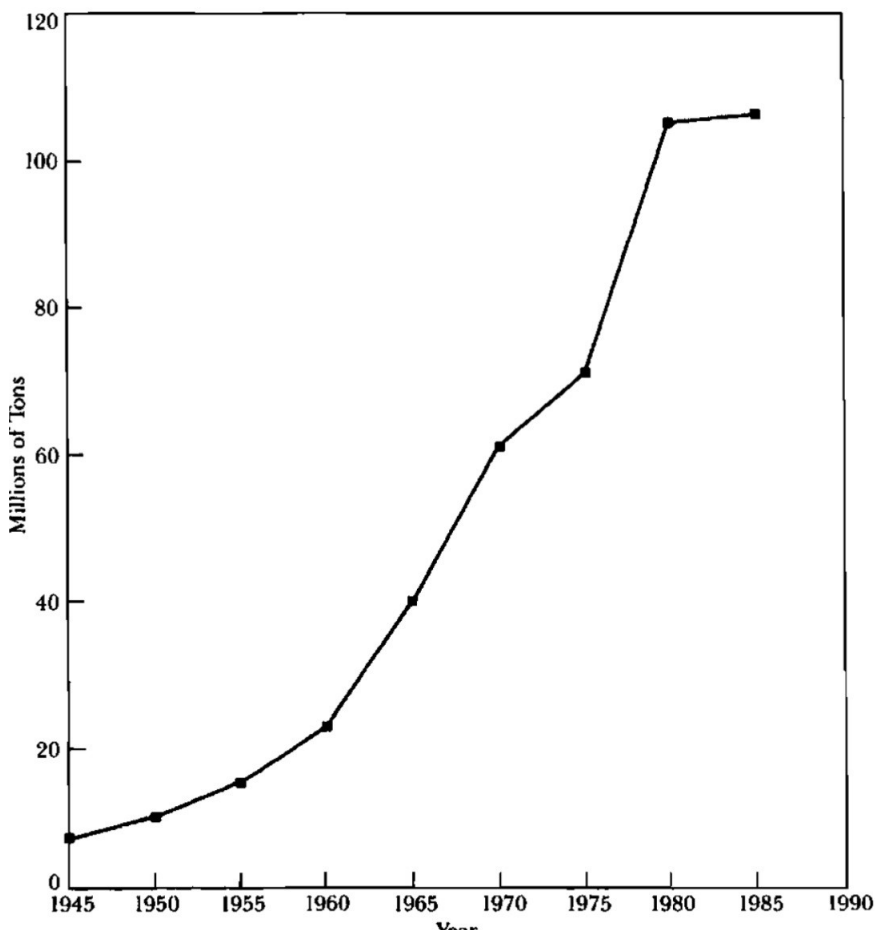
Met de toename van de luchtvervuiling binnenshuis sinds de Tweede Wereldoorlog en de strengere, energiezuinigere bouw van scholen en werkplekken, deed eind jaren zeventig

het *sick building syndrome* zijn intrede. Sommigen beschouwen de chloorproductie als een nuttige indicator voor de toegenomen hoeveelheden synthetische organische stoffen die binnenshuis worden aangetroffen (bijvoorbeeld polyvinylchloride). **Figuur 1-8** toont de dramatische stijging van de chloorproductie in miljarden ponden per jaar sinds de Tweede Wereldoorlog, uitgezet tegen de gemiddelde spermadichtheid, een algemeen erkende en subtiële indicator van de toxische effecten van verschillende chemische stoffen, bijvoorbeeld lood.



FIGUUR 1-8. Toenemende chloorproductie in de VS en de duidelijke afname van de spermacellen bij mannen. Overgenomen met toestemming van Mage, D. en R. Gammage, "Evaluation of changes in Outdoor Air Quality Occurring Over the Past Several Decades," in *Indoor Air and Human Health*, R. Gammage en S. Kaye, Eds. (copyright 1985, Lewiss Publishers, Inc., Chelsea, MI) p. 10.

In werkelijkheid wordt de toename van de hoeveelheid synthetische organische stoffen door de stijging van de chloorproductie onderschat. **Figuur 1-9** geeft de veranderingen in de productie sinds 1945 weer.



FIGUUR 1-9. Productie van synthetische organische chemicaliën in de Verenigde Staten, 1945-1985. Bron: Amerikaanse Commissie voor Internationale Handel.

Vóór de Tweede Wereldoorlog bedroeg de productie van synthetische organische chemicaliën in de VS minder dan een miljard pond per jaar. In 1976 was de productie gestegen tot 163 miljard pond per jaar (Odell 1980, p. 213). Toenemende bronnen van luchtverontreiniging binnenshuis, in combinatie met een afname van verse verversingslucht, hebben het binnenmilieu ingrijpend veranderd. [041] Ook de blootstelling van gemeenschappen aan giftige chemicaliën, de blootstelling op het werk en in kantoren en andere incidentele blootstelling van individuen nam toe, als gevolg van de stijging van de productie van chemicaliën en synthetische stoffen op basis van steenkool en olie.

Deze veranderingen in de productie van chemicaliën, consumentenproducten en het ontwerp van gebouwen gaan gepaard met een toenemend aantal mensen dat lijkt te reageren op lage concentraties van milieuverontreinigende stoffen. Sinds de Tweede Wereldoorlog lijken bepaalde ziekten, zoals astma (Sly 1988) en depressie (Kierman en Weissman 1989), zelfs toe te nemen. Veel patiënten met deze aandoeningen en andere gezondheidsproblemen, gefrustreerd door het uitblijven van succes met traditionele geneeskunde, zochten hulp bij klinisch ecologen, die de symptomen van hun patiënten in verband brachten met blootstelling aan omgevingsfactoren.

Theron Randolph, de grondlegger van de klinische ecologie, en een aantal andere klinische ecologen zijn gecertificeerde allergologen. Randolph behaalde zijn doctoraat in de geneeskunde aan de Universiteit van Michigan, waar hij zijn opleiding tot internist voltooide. Zijn fellowship in allergie

en immunologie voltooide hij aan het Massachusetts General Hospital en de Harvard Medical School in 1942-1944. [042] Hij vestigde zich als arts in Chicago, waar hij ook enkele jaren als klinisch docent allergie aan de Northwestern University Medical School werkzaam was. Randolph meldde dat veel van zijn patiënten een negatieve reactie vertoonden op veelvoorkomende voedingsmiddelen zoals maïs (een voedingsmiddel dat in de Amerikaanse voeding alomtegenwoordig is in de vorm van suiker, zetmeel en olie, maar ook in ongeraffineerde vorm), tarwe, melk en eieren. Later beschreef hij maïsallergie zelfs als “de meest voorkomende voedselallergie in Noord-Amerika” (Randolph en Moss 1980, p. 109). Hij gebruikte de techniek van Rinkel (Rinkel 1944; Rinkel et al. 1951), waarbij patiënten gedurende 4 tot 6 dagen (en niet veel langer) bepaalde voedingsmiddelen moesten vermijden om reacties “ontmaskerd” te krijgen voordat ze een testvoeding kregen. [053] Herbert Rinkel, een andere Amerikaanse allergoloog, had als eerste het fenomeen van 'maskering' en de klinische toepassing ervan bij voedselgevoeligheid beschreven.

Volgens ecologen erkennen de meeste allergologen, net als toen, deze vermijdings- of 'ontmaskeringsperiode' voorafgaand aan het testen niet en passen ze deze ook niet toe, waardoor ze dit type voedselgevoeligheid nooit bij hun patiënten zien. Recente richtlijnen voor voedseltesten, opgesteld voor allergologen en gepubliceerd in hun tijdschrift, gaan niet in op deze kwestie (Bock et al. 1988). Veel traditionele allergologen erkennen voornamelijk IgE-gemedieerde, onmiddellijke reacties op voedingsmiddelen, die over het alge-

meen gemakkelijker waarneembaar zijn door de onderzoeker en waarvoor geen vermijdingsperiode nodig is om ze op te sporen.

In 1951 realiseerde Randolph zich dat niet alleen voedingsmiddelen, maar ook chemicaliën verantwoordelijk konden zijn voor sommige symptomen van zijn patiënten. De vrouw van een arts die cosmetica verkocht, kwam al vier jaar bij Randolph voor rhinitis, astma, hoofdpijn, vermoeidheid, prikkelbaarheid, depressie, sterk schommelend gewicht en intermitterend episodisch bewustzijnsverlies (Randolph 1987, pp. 73-76). Bij elk bezoek noteerde hij bijna woordelijk op zijn typemachine wat de patiënte over haar toestand zei, zonder iets te veranderen. In 1951 had hij 50 pagina's met enkele regelaars over deze vrouw verzameld. Toen hij deze pagina's doorlas, realiseerde hij zich dat er een gemeenschappelijke noemer was: elke gebeurtenis hield verband met blootstelling aan gas, olie, kolen of verbrandingsproducten daarvan. Bij andere patiënten deed hij soortgelijke waarnemingen. Enkele jaren later publiceerde Randolph een reeks van zes samenvattingen in het *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* over “allergische” reacties op industriële oplosmiddelen en vloeibare brandstoffen, muggenverdelgende nevels en mist, uitlaatgassen van motoren, gas- en oliedampen binnenshuis en chemische (uit steenkool of petrochemische producten afkomstige) additieven in voedingsmiddelen, geneesmiddelen en cosmetica (Randolph 1954)

Randolph en andere ecologen verwijzen vaak naar chemische overgevoeligheid als het 'petrochemische probleem',

omdat de toename van het aantal gevallen van deze ziekte parallel lijkt te lopen met de groei van de petrochemische industrie en het toegenomen gebruik van synthetische materialen zoals spaanplaat, pesticiden, synthetische textiel, kunststoffen en levensmiddelenadditieven door consumenten sinds de Tweede Wereldoorlog. Eind jaren vijftig nam Randolph de term *klinische ecologie* in gebruik om zijn praktijk en de focus op omgevingsfactoren te beschrijven en om het gebruik van het woord allergie te vermijden.

Randolph, die patiënten in het ziekenhuis had opgenomen en hen had getest op voedselgevoeligheden, ontdekte dat een ander cruciaal element in het herstel van veel van zijn patiënten het vermijden van blootstelling aan chemische stoffen in hun werk en/of thuis was terwijl ze in het ziekenhuis waren. Hij ontwikkelde '*Comprehensive Environmental Control*', een diagnostische aanpak waarbij patiënten blootstelling aan synthetische chemicaliën vermijden om de diagnose van chemische gevoeligheid te vergemakkelijken. In het volgende hoofdstuk wordt deze methode in detail beschreven. [044] Een beschrijving van uitgebreide omgevingscontrole en de rol ervan bij diagnose en therapie verscheen voor het eerst 30 jaar geleden in *Clinical Physiology* (Randolph 1960) en opnieuw in *Annals of Allergy* in 1965 (Randolph 1965); *Human Ecology and Susceptibility to the Chemical Environment* geeft een overzicht van de meest voorkomende chemische blootstellingen die volgens Randolph symptomen veroorzaakten bij zijn patiënten (Randolph 1962).

Hoewel Randolph meldde dat hij een breed scala aan ziek-

ten met succes had behandeld, werd zijn enthousiasme voor deze aanpak en dat van andere klinische ecologen niet door veel van hun tijdgenoten gedeeld. Randolphs vroege werk, waaruit bleek dat omgevingsinvloeden op een aantoonbare, causale manier mentale en gedragsstoornissen kunnen veroorzaken, vond plaats in de jaren vijftig, toen de moderne psychofarmacologie zich ontwikkelde en het gebruik van fenothiazine-kalmeringsmiddelen toenam. Geneesmiddelen die het gedrag konden beheersen, zogenaamde chemische dwangmiddelen, waren gemakkelijk toe te dienen en op grote schaal toepasbaar, **en farmaceutische bedrijven promoten ze op grote schaal**. Universitair onderzoek in de psychiatrie, gefinancierd door farmaceutische bedrijven, richtte zich op de ontwikkeling van betere geneesmiddelen. Pas later werden de langetermijncomplicaties van veel van deze medicijnen duidelijk. **De dominantie van psychoanalytische, gedragsmatige en farmacologische benaderingen van geestesziekten maakte een einde aan alle belangrijke pogingen van psychiaters om voedings- of chemische triggers voor de ziekten van hun patiënten te vinden** (Randolph 1987, p. 188). Randolph en andere klinische ecologen staan kritisch tegenover deze ontwikkelingen in de psychiatrie: “vooral de psychoanalyse, ondanks haar brede toepassing, heeft geen enkel aantoonbaar bewijs van etiologie opgeleverd en is therapeutisch relatief ondoeltreffend gebleken” (Randolph 1987, pp. 190-191).

Naarmate klinische ecologen hun concepten van milieuziekten, waarvan vele niet afhankelijk leken te zijn van immuunmechanismen, bleven toepassen, namen zij steeds meer af-

stand van traditionele allergologen. Toen von Pirquet in 1906 de term allergie bedacht, definieerde hij deze als “veranderde reactiviteit” van welke oorsprong dan ook. Het woord allergie omvatte dus oorspronkelijk zowel immuniteit als overgevoeligheid (Corwin 1985). In 1925 beïnvloedden Europese allergologen hun Amerikaanse collega's om allergie te herdefiniëren in de context van antilichamen en antigenen. Randolph, Coca en andere allergologen maakten hiertegen bezwaar en gaven er de voorkeur aan deze ontwikkeling de 'immunologische theorie van allergie' te noemen, maar de nieuwe definitie kreeg de overhand. Klinische ecologie, die zich bezighield met verhoogde reactiviteit van onbekende etiologie, paste dus niet in deze nieuwe definitie. In 1967, toen IgE werd ontdekt, versterkte dit de geloofwaardigheid van allergie als specialisme. (In die tijd stonden allergie-injecties in een slecht daglicht en werden ze door sommige artsen zelfs “hekserij” of “voodoo-geneeskunde” genoemd.) De ontdekking van IgE gaf allergologen een wetenschappelijke basis voor hun praktijk, en sommigen begonnen neer te kijken op gebieden zoals klinische ecologie die niet op een dergelijke basis waren gebaseerd. een dergelijke basis hadden. [045] Zo werden de observaties van klinische ecologen, ongeacht hun geldigheid of klinische bruikbaarheid, uitgesloten van allergie, deels omdat IgE er niet bij betrokken leek te zijn. Allergie en klinische ecologie zijn zich blijven ontwikkelen en hebben hun eigen paradigma's gedefinieerd. **Tabellen 1-2 en 1-3** geven de belangrijkste verschillen in benadering en filosofie weer.

Deze tegenstrijdige paradigma's blijven een zinvolle dialoog

tussen de twee groepen in de weg staan. Klinische ecologen zijn niet te vinden op allergische afdelingen van medische faculteiten. Hun artikelen verschijnen zelden in vooraanstaande allergietijdschriften, vaak omdat ze niet voldoen aan de erkende normen voor wetenschappelijke publicaties. Peer review in de geneeskunde kan zowel positieve als negatieve gevolgen hebben (Horrobin 1990). Het dient ter waarborging van de kwaliteit, maar kan ook innovatie in de weg staan. In de Verenigde Staten zijn klinische ecologen afwezig in de academische geneeskunde. Daarentegen heeft het Robens Institute van de Universiteit van Surrey in Engeland de ecooloog William Rea een leerstoel in milieugeneeskunde toegekend. Onlangs is aan de Beijing Union Medical School in China een milieuafdeling opgericht. In Ontario financiert het ministerie van Volksgezondheid een onderzoek van 600.000 dollar naar voedselgevoeligheden aan de Universiteit van Toronto, naar aanleiding van het Ontario-onderzoek naar chemische overgevoeligheid.

Omdat ze zich buitengesloten voelden op het gebied van allergie, richtten Randolph en enkele andere allergologen in 1965 de *Society for Clinical Ecology* op, die openstond voor huisartsen, KNO-artsen en andere artsen die geïnteresseerd waren in of werkzaam waren op dit gebied. In 1984 veranderde de vereniging haar naam in *American Academy of Environmental Medicine*, tot groot ongenoegen van allergologen, toxicologen en andere academici op het gebied van milieugeneeskunde. Het ledenaantal van de academie is de afgelopen twee jaar met 225 leden gegroeid en bedraagt momenteel 570 (Howard 1989). Er wordt een examen aangeboden

den dat leidt tot een certificaat in milieugeneeskunde, maar het specialisme is niet erkend door de American Board of Medical Specialties.

Allergologen blijven wijzen op de wetenschappelijke basis van hun praktijk en hun gedetailleerde kennis van immuunmechanismen. Klinische ecologen benadrukken het belang van hun klinische observaties. Tot op zekere hoogte zijn hun conflicten een voortzetting van de traditionele spanning tussen academici en klinici – een spanning die geen van beide partijen goed heeft gedaan.

Helaas kunnen deze conflicten nadelige economische gevolgen hebben voor patiënten die al gefrustreerd zijn door hun ziekte en hun pogingen om hulp te krijgen. Allergologen hebben Medicare met succes ervan overtuigd om provocatie-neutralisatietherapieën (de belangrijkste therapie die door ecologen wordt gebruikt en die verder wordt besproken in hoofdstuk 3) voor de behandeling van voedselallergieën niet te vergoeden. Allergologen worden vaak gevraagd om onafhankelijke beoordelingen te geven aan verzekeraars die arbeidsongeschiktheidsclaims in verband met blootstelling aan chemische stoffen betwisten. Helaas kunnen deze conflicten nadelige economische gevolgen hebben voor patiënten die al gefrustreerd zijn door hun ziekte en hun pogingen om hulp te krijgen. Allergologen hebben Medicare met succes ervan overtuigd om provocatie-neutralisatietherapieën (de belangrijkste therapie die door ecologen wordt gebruikt en die verder wordt besproken in hoofdstuk 3) voor de behandeling van voedselallergieën niet te vergoeden, en allergologen wordt vaak gevraagd om onafhankelijke beoorde-

lingen te geven aan verzekeraars die arbeidsongeschiktheidsclaims in verband met blootstelling aan chemische stoffen betwisten. Een vooraanstaande allergoloog die we interviewden, vond het verontrustend dat hij zich vanuit het perspectief van de patiënt “aan de verkeerde kant” bevond als gevolg van het aannemen van verwijzingen van verzekeraars.

TABEL 1-2. Contrast tussen paradigma's van traditionele geneeskunde en ecologisch georiënteerde geneeskunde

Aspect	Traditionele geneeskunde#	Klinische ecologie
Focus/aanpak	Lichaamsgericht; diagnose afhankelijk van laboratorium- of klinische bevindingen; symptomen alleen zijn over het algemeen onvoldoende voor een diagnose.	Milieugericht; diagnose op basis van het tijdsverband tussen symptomen en blootstelling aan chemische stoffen/voedingsmiddelen; testen door vermijding en herblootstelling, sublinguale of cutane provocatie.
Stadium waarin de ziekte wordt vastgesteld	Er moet over het algemeen schade aan het eindorgaan aanwezig zijn.	De diagnose kan worden gesteld voordat er schade aan de eindorganen optreedt, d.w.z. in een subklinische of pre-morbide toestand.
Beeld van patiënt	Focus op lichaamsdelen en hun disfunctie. De patiënt is ziek.	Focus op de blootstelling van de patiënt aan chemische stoffen en zijn eetgewoonten. De omgeving van de patiënt is ziek.
Specialisatie	Anatomisch afgebakend \$	Geen specifieke specialismen. Het concept van speci-

		alismen wordt als beperkend beschouwd omdat blootstelling aan omgevingsfactoren symptomen in verschillende systemen tegelijk kan veroorzaken.
Geschiedenis opnemen	Beoordeling van alle lichaamssystemen door meer grondige eerstelijnszorgverleners; orgaangericht door specialisten. Beperkte nadruk op voedingsfactoren, behalve bij bepaalde ziekten, zoals obesitas, diabetes en hypercholesterolemie. Minimale aandacht voor blootstelling aan omgevingsfactoren (behalve roken), tenzij dit door de patiënt aan de orde wordt gesteld.	De meer grondige behandelars bekijken de symptomen die bij elk systeem voorkomen en zoeken naar omgevingsfactoren die bijdragen aan de ziekte van de patiënt. De nadruk ligt op voedings- en blootstellingsgeschiedenis.
Therapieën	Geneesmiddelen, chirurgie	Vermijden van omgevings- en voedingsprikkel; 'neutraliseren' van symptomen door kleine doses prikkels toe te dienen; voedingssupplementen; 'ontgiftig'.

Binnen de traditionele geneeskunde behoren allergologen tot de meest bekwame artsen in het onderzoeken van omgevingsfactoren die verband houden met de ziekte van een patiënt. Ze hebben ook oog voor de betrokkenheid van meerdere organen. De verschillen tussen allergie en klinische ecologie worden samengevat in tabel 1-3.

\$ Patiënten worden 'getraind' om hun klachten te beperken tot het orgaan dat de specialist interesseert; zo zullen ze bijvoorbeeld geen hoofdpijn melden aan hun gynaecoloog of huiduitslag aan hun psychiater.

[047]

TABEL 1-3. Contrast tussen traditionele allergie en klinische ecologie

Aspect	Traditionele allergie #	Klinische ecologie \$
Focus	Zoeken naar omgevingsfactoren die symptomen/ziekte veroorzaken	Hetzelfde als allergologen
Praktijk prioriteiten (in termen van frequentie van diagnose/relatief belang in hun patiëntenpopulatie)	1). Biologische inhalatiemiddelen, bijvoorbeeld pollen, huisstofmijt, schimmels, enz. 2). Voedselgevoeligheden 3). Chemische prikkels	1). Chemische prikkels 2). Voedselgevoeligheden 3). Biologische inhalatiemiddelen
Diagnostische benaderingen: Biologische inhalatiemiddelen	Huidtesten met extracten van pollen, schimmels, enz. Soms in vitro testen.	Ook huidtesten, maar met technieken/extractconcentraties die verschillen van die van allergologen
Voedingsmiddelen	Huidtesten met voedselextracten of in vitro testen, maar meestal beperkt tot IgE-gemedieerde ziekten, zoals eczeem. Sommige artsen gebruiken eliminatiediëten en voedselprovocatietests voor de diagnose. Dubbelblinde, placebogecontroleerde provocatietests hebben de voorkeur.	Eliminatiedieet met verwijdering van verdachte voedingsmiddelen (of vasten) gedurende 4-7 dagen, gevolgd door voedselprovocatietests; sublinguaal of cutaan provocatie-neutralisatie wordt door de meerderheid sterk gebruikt
Chemische stoffen	Aandacht voor blootstelling van de patiënt aan chemische stoffen omvat beroepsastma, chemische “irriterende stoffen” die	Lage, vaak subtiele blootstelling aan chemische stoffen (bijv. gasverwarming, formaldehyde, uitdampen van

	astma verergeren en contactdermatitis. Ook geneesmiddelallergieën of bijwerkingen van geneesmiddelen. “Chemische tests” beperkt tot: 1). Huidtesten voor geneesmiddelen (vooral penicilline) 2). Patch-testen voor contactdermatitis 3). Inhalatietests in speciaal daarvoor gebouwde blootstellingskamers door enkele behandelaars (meestal in verband met invaliditeitsgevallen)	spaanplaat) verantwoordelijk voor veel verschillende symptomen/ziekten. Patiënt vermijdt prikkels. Sommige artsen gebruiken sublinguale of cutane doses van bepaalde chemische stoffen om symptomen op te wekken en te neutraliseren. Een paar artsen voeren inhalatietests uit.
Aspect	Traditionele allergie #	Klinische ecologie \$
Gebruikte therapieën	Vermijden waar mogelijk. Antihistaminica, lokale en systemische steroïden, cromolyn en andere geneesmiddelen. Immunotherapie.	Chemische stoffen en voedingsmiddelen die tolerantie kunnen verminderen, worden vermeden. Medicijnen worden over het algemeen vermeden vanwege het risico op overgevoeligheid. Sommigen gebruiken pancreasenzymen, orale cromolyn, transferfactor, nystatine voor gevoeligheid voor Candida (gist), enz. De meeste mensen gebruiken 'neutralisatie'. Rotatie-/eliminatie-diëten waarbij vaak biologisch geteelde voe-

		dingsmiddelen worden gebruikt. Ontgiftig door middel van sau-na's.
Definitie van allergie	Bijwerking waarbij allergie-antigeen-antilichaam of gesensibiliseerde lymfocyten betrokken zijn	Bijwerking op een stof
Visie op meervoudige chemische overgevoeligheid	Zeer uiteenlopend, maar de meeste patiënten hadden het gevoel psychiatrische stoornissen of een verkeerd geloofssysteem te hebben	Gevolg van het overschrijden van het vermogen van de patiënt om zich aan te passen aan de totale omgevingsbelasting

De behandelmethoden lopen sterk uiteen en overlappen elkaar zelfs binnen deze groepen; sommige allergologen behandelen bijvoorbeeld Candida-overgevoeligheid en sommige ecologen gebruiken traditionele huidtestmethoden en immunotherapie voor inhalatieallergieën.

Terwijl conflicten en tegenstellingen tussen allergologen en klinische ecologen voortduren, groeit in de toxicologie en epidemiologie het besef dat chemische stoffen al bij steeds lagere concentraties schadelijk zijn (Ashford 1987). Zowel de klassieke toxicologie als de epidemiologie zijn van onschatbare waarde geweest bij onderzoek naar één oorzaak met één gevolg. Bij synergie (multiplicatieve effecten van verschillende toxines) of meervoudige effecten is wetenschappelijk onderzoek moeilijker uit te voeren en te interpreteren. Het opzetten van epidemiologische studies voor het ontdekken van chemische overgevoeligheid vereist dan ook grote zorgvuldigheid. Omdat er zoveel verschillende veroorzakende stoffen en vervolgens triggerende stoffen be-

trokken lijken te zijn, kunnen er verschillende mechanismen tegelijkertijd werkzaam zijn en is de 'ziekte' mogelijk niet in alle gevallen hetzelfde. Het uitvoeren van retrospectieve epidemiologische studies bij chemisch overgevoelige personen zonder de onderzoeksgroep zorgvuldig te definiëren, kan leiden tot een verwatering van de prevalentie van significante gezondheidseffecten. Anderzijds kan een te strakke stratificatie van groepen leiden tot statistisch niet significante bevindingen.

Andere moeilijkheden kunnen het gebruik van epidemiologie voor het opsporen van significante gezondheidseffecten van blootstelling aan chemische stoffen in bepaalde situaties bemoeilijken. Spengler en medewerkers (1983a) sommen een aantal mogelijke problemen op bij het gebruik van epidemiologische studies voor het opsporen van gezondheidseffecten van blootstelling aan stikstofdioxide (NO₂) bij bewoners van woningen met gasfornuizen.

1. Sommige woningen met gasfornuizen hebben zeer lage NO-niveaus, die even laag zijn als die van woningen met elektrische fornuizen. Een dergelijke variabiliteit kan het verband tussen gezondheidseffecten en verontreinigende stoffen verzwakken.
2. Mogelijk wordt slechts een deel van de blootgestelde groep (die met gasfornuizen) beïnvloed door verbrandingsproducten van gasfornuizen.
3. Hoge, kortstondige of “piekconcentraties” van NO₂ kunnen de belangrijkste oorzaak zijn van gezondheidseffecten, zodat slechts een bepaald percentage van de huishoudens met gasfornuizen risico loopt.

4. Andere verontreinigende stoffen dan NO_2 kunnen belangrijkere oorzaken van gezondheidseffecten zijn. Als dat het geval is, zouden variaties in deze verontreinigende stoffen tussen gasbrandstoffen en in de tijd de waargenomen effecten kunnen verzwakken.
5. Statistische correctie voor factoren die correleren met NO_2 , zoals sociaaleconomische status, kan de waarneming van gezondheidseffecten verstoren. Zo maken gezinnen met een laag inkomen vaker gebruik van gasfornuizen voor bijverwarming.

De problemen die zich voordoen bij het gebruik van epidemiologie om gezondheidseffecten van NO_2 vast te stellen, gelden ook voor meervoudige chemische overgevoeligheid, hoewel er in het geval van chemische overgevoeligheid nog een extra moeilijkheid kan spelen: dezelfde blootstelling kan bij verschillende personen verschillende gezondheidseffecten veroorzaken. Deze obstakels kunnen worden overwonnen naarmate er meer inzicht komt in dit probleem en de blootstelling die ermee gepaard gaat.

Op dit moment identificeren allergologen zich niet met klinische ecologen, ook al houden ecologen zich bezig met “veranderde reactiviteit”. Toxicologen en epidemiologen zoeken geen contact met ecologen, ook al delen ecologen hun bezorgdheid over blootstelling aan giftige stoffen. Als het door klinische ecologen gehanteerde model enig inzicht biedt in een oorzakelijk verband tussen omgevingsfactoren en ziekte, zal de toepassing ervan ernstig worden belemmerd door de huidige stand van zaken. Randolph heeft op-

geroepen tot versterking van de relatie tussen toxicologie en klinische ecologie. Wij zijn van mening dat sommige principes van klinische ecologie in hun beste vorm zullen bijdragen tot een dynamische toxicologie, dat wil zeggen het in realtime observeren van de effecten van chemische prikkels naarmate deze zich ontwikkelen.

Omvang en aard van het probleem

Chemische overgevoeligheid vormt een uitdagende puzzel voor wetenschappers, artsen en beleidsmakers. De puzzelstukjes bestaan uit (1) observaties van mogelijk schadelijke of triggerende stoffen en gezondheidseffecten, en (2) plausibele mechanismen, diagnostische benaderingen en therapieën. Hoewel een definitief en nauwkeurig beeld nog op zich laat wachten, leveren de stukjes – gezamenlijk bekeken – op dit moment voldoende bewijs om te concluderen dat chemische overgevoeligheid wel degelijk bestaat als een ernstig gezondheids- en milieuprobleem en dat maatregelen van de overheid en de particuliere sector op zowel staats- als federaal niveau gerechtvaardigd zijn (zie ook Massachusetts 1989, p. 1). Hoe groot het probleem precies is, is op dit moment nog niet bekend. De National Academy of Sciences heeft zonder documentatie te verstrekken gesuggereerd dat ongeveer 15 procent van de bevolking mogelijk een “verhoogde allergische gevoeligheid” voor chemische stoffen heeft (National Research Council 1987). Uit nadere toelichting door de voorzitter van de NAS-workshop van 1987 bleek dat dit cijfer is gebaseerd op beroepsmatige studies naar overgevoeligheid voor chemische stoffen, waarbij de

overgevoeligheid als immunologisch van oorsprong werd beschouwd (Lebowitz 1990). Op basis van het toenemende aantal gevallen van het sickbuildingsyndroom, de toename van het aantal meldingen van symptomen in verontreinigde gemeenschappen bij gezondheidsdiensten van de staat, de toenemende erkenning van problemen op industriële werkplekken en het toenemende aantal artsen dat chemische overgevoeligheid behandelt, wijst het bestaande bewijs erop dat chemische overgevoeligheid toeneemt en een groot probleem kan worden met aanzienlijke economische gevolgen in verband met de arbeidsongeschiktheid van productieve leden van de samenleving.

Voor een update over de prevalentie, zie het hoofdstuk “Omvang van het probleem” in [hoofdstuk 8](#). Zie ook “Oorzaken van chemische overgevoeligheid” in dat hoofdstuk voor een beschrijving van twee mogelijke nieuwe groepen getroffen personen, zieke veteranen van de Golfoorlog en vrouwen met siliconenborstimplantaten.

HOOFDSTUK – 02

BELANGRIJKE TERMEN EN BEGRIPPEN

Terminologie

Er zijn tal van namen gegeven aan de syndromen waaraan patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor chemische stoffen lijden (**Tabel 2-1**). Elke naam heeft specifieke implicaties met betrekking tot de onderliggende oorzaak, het mechanisme of de verschijningsvormen van de ziekte, en ze overlappen elkaar. Een belangrijke belemmering voor het verkrijgen van wetenschappelijke erkenning is de moeilijkheid om overeenstemming te bereiken over een definitie van deze aandoening (of aandoeningen). Cullen (1987b) heeft benadrukt dat het belangrijk is om een uniforme casusdefinitie vast te stellen voordat zinvolle epidemiologische studies kunnen worden uitgevoerd, maar waarschuwt: “Hoe ze ook worden opgesteld, het doel van beschrijvende studies moet zijn om de diagnostische criteria te verfijnen, met name de zeer voorlopige grenzen met andere diagnostische entiteiten zoals allergische, angst-, paniek- en posttraumatische stressstoornissen, en fysiologische gevolgen van intoxicatie of letsel van het centrale zenuwstelsel (CZS), met name door organische oplosmiddelen.” Hij erkent dat er mogelijk overlap bestaat tussen deze entiteiten en stelt de volgende casusdefinitie voor:

Multiple chemical sensitivities (MCS) is een verworven aandoening die wordt gekenmerkt door terugkerende symptomen, die betrekking hebben op meerdere orgaansystemen, en die optreden als reactie op aantoonbare blootstelling aan veel chemisch niet-verwante verbindingen in doses die ver onder de doses liggen die bij de algemene bevolking schadelijke effecten veroorzaken. Er is geen enkele algemeen aanvaarde test van fysiologische functies die een correlatie met de symptomen aantoont. (Cullen 1987a)

TABEL 2-1. Kenmerken van namen voor verhoogde reactiviteit

Oorzaak	Mechanisme	Effect
Door het milieu veroorzaakte ziekte	Immunologische ziekte Immunotoxiciteit	Meervoudige chemische overgevoeligheid (MCS)
Chemisch veroorzaakte (of verworven) overgevoeligheid	Immuunstoornis Immuunontregeling	Meervoudige chemische overgevoeligheidssyndroom
Chemisch verworven immuundeficiëntiesyndroom (chemische AIDS)	Geconditioneerde geur-reactie Angst/bezorgdheid Massapsychogene ziekte	Chemische overgevoeligheidssyndroom Universele allergie Ziekte van de 20e eeuw Totale allergiesyndroom Omgevingsallergie of -ziekte
Het petrochemische probleem	Diverse psychiatrische stoornissen	Cerebrale allergie Omgevingsaanpassingssyndroom Voedsel- en chemische overgevoeligheid

Deze casusdefinitie, bedoeld voor epidemiologisch gebruik, is opzettelijk beperkt. Cullen sluit personen uit die reageren op stoffen waarvan niemand anders zich bewust is, op grond van het feit dat deze personen waanvoorstellingen kunnen hebben, en sluit personen uit die bronchospasmen, vasospasmen, epileptische aanvallen of “andere omkeerbare laesies” hebben die kunnen worden geïdentificeerd en specifiek behandeld. Klinische ecologen zouden echter aanvoeren dat personen met bronchospasmen, vasospasmen, epileptische aanvallen en andere aandoeningen die door Cullen worden uitgesloten, wel degelijk een chemische overgevoeligheid kunnen hebben. Elk nummer van het tijdschrift van de klinische ecologen, *Clinical Ecology*, bevat de volgende definitie:

Ecologische ziekte is een chronische multisysteemstoornis, meestal met meerdere symptomen, veroorzaakt door negatieve reacties op omgevingsfactoren, beïnvloed door individuele gevoeligheid en specifieke aanpassing. De factoren zijn aanwezig in de lucht, het water, voedsel, medicijnen en onze leefomgeving.

Hoewel de patiënten die de klinisch ecologen en Cullen zien demografisch uiteenlopen, zijn de definities van hun ziekten opmerkelijk gelijk. Beiden *beschrijven* de chemisch gevoelige patiënt in vergelijkbare bewoordingen. (Zie [hoofdstuk 1](#) voor een bespreking van gevoelige bevolkingsgroepen.) Wat echter hard nodig is, is een objectieve test die in elk individueel geval kan worden toegepast om onomstotelijk vast te stellen of een bepaalde persoon aan meervoudige chemische

overgevoeligheid lijdt.

[053] Gezien de veelheid aan blootstellingen aan omgevingsfactoren (zowel chemische als voedingsmiddelen) die naar verluidt kunnen leiden tot een schijnbaar eindeloze reeks lichamelijke en geestelijke syndromen en het vaak ontbreken van bevindingen bij routineonderzoek, bevindt de arts die deze patiënten met hun uiteenlopende en onbekende klachten ziet, zich in een zeer nadelige positie bij het stellen van een diagnose.

Om dit probleem te omzeilen, stellen wij de volgende operationele definitie van meervoudige chemische overgevoeligheid voor, een definitie die is gebaseerd op milieutests:

De patiënt met meervoudige chemische overgevoeligheid kan worden ontdekt door hem uit de omgeving van de vermoedelijke schadelijke stoffen te verwijderen en hem na een passende periode opnieuw bloot te stellen aan deze stoffen onder strikt gecontroleerde omgevingsomstandigheden. Het causale verband wordt afgeleid uit het verdwijnen van de symptomen bij verwijdering uit de schadelijke omgeving en het terugkeren van de symptomen bij specifieke blootstelling.

Uitdagingen die voor onderzoeksdoeleinden worden uitgevoerd, moeten op een dubbelblinde, placebogecontroleerde manier worden uitgevoerd. Deze definitie omvat de benadering voor het ontdekken van omgevingsfactoren die door Theron Randolph is ontwikkeld. Randolph kwam met het idee van een omgevingsunit die gebruikmaakt van wat hij 'uitgebreide omgevingscontrole' noemt als zowel diagnostisch als therapeutisch hulpmiddel voor de behandeling van

deze patiënten. Kort gezegd houdt deze techniek in dat de patiënt in een speciaal geconstrueerde omgeving wordt geplaatst waar geen stoffen vrijkomen, dat het gebruik van medicijnen, cosmetica, parfum, synthetische stoffen, pesticiden en soortgelijke stoffen wordt vermeden en dat de patiënt gedurende een aantal dagen vast totdat de symptomen verdwijnen. Deze eerste periode van vermijden en vasten duurt gemiddeld ongeveer 4 tot 7 dagen. Gedurende deze periode vertoont de patiënt ontwenningssverschijnselen zoals hoofdpijn, malaise, prikkelbaarheid of depressie. Aan het einde van deze periode zouden de symptomen van de patiënt, indien deze verband houden met de omgeving, moeten verdwijnen, mits er geen schade aan de eindorganen is opgetreden. Klinische ecologen zeggen dat dit bij de overgrote meerderheid van de patiënten het geval is. Aan het einde van deze vermijdingsfase heeft de patiënt over het algemeen een aanzienlijk lagere hartslag en een verhoogd gevoel van welzijn, evenals een verdwijning van de symptomen. Er wordt ook water uit verschillende bronnen getest om te bepalen welk water het meest geschikt is voor de patiënt. Vervolgens worden gedurende een periode van twee tot drie weken individuele voedingsmiddelen opnieuw geïntroduceerd, één per maaltijd. Daarna krijgt de patiënt een wisselend dieet van “veilige” voedingsmiddelen (d.w.z. voedingsmiddelen die bij die specifieke patiënt geen symptomen veroorzaken). Ten slotte wordt de patiënt blootgesteld aan zeer lage concentraties (concentraties die routinematig in het dagelijks leven voorkomen) van veelvoorkomende chemische stoffen. Blootstelling aan voedingsmiddelen en chemische stoffen die symptomen veroorzaken, moet worden verme-

den. (Uitgebreide omgevingscontrole wordt later in dit hoofdstuk nader besproken.)

[054] Wij zijn ervan overtuigd dat deze operationele definitie essentieel is om voor eens en voor altijd een einde te maken aan de discussie over de vraag of de symptomen van een persoon al dan niet door de omgeving worden veroorzaakt. Een milieu-eenheid is noodzakelijk voor de wetenschappelijke validatie van het concept chemische overgevoeligheid. Vanwege de kosten en de tijd die dit zowel voor patiënten als artsen met zich meebrengt, pleiten wij er niet voor om deze eenheid voor alle patiënten te gebruiken. Dergelijke strenge maatregelen zijn voor de meeste patiënten niet nodig. Voor ernstige gevallen is er momenteel echter geen alternatief en alleen door directe observatie van ziekenhuispatiënten kunnen artsen deze ziekte beter begrijpen. Na verloop van tijd, wanneer er meer klinische gegevens over deze patiënten beschikbaar zijn, zullen artsen deze aandoening wellicht kunnen diagnosticeren op basis van de geschiedenis van de patiënt en een paar belangrijke laboratoriumtests. Voorlopig moet worden vertrouwd op grondig onderzoek in een milieu-eenheid. Uiteindelijk kan er een *fenomenologische* definitie ontstaan waarmee artsen, op basis van een voorgeschiedenis van een specifieke sensibiliserende gebeurtenis (zoals blootstelling aan pesticiden), gevolgd door aanwijzingen voor chemische en voedselgevoeligheid, multisysteem effecten, verbetering na vermijden van blootstelling en soortgelijke ervaringen van personen met een vergelijkbare voorgeschiedenis, ten minste voorlopig een diagnose van chemische overgevoeligheid kunnen stellen.

De milieu-eenheid is de gouden standaard waaraan alle andere diagnostische benaderingen en screeningstechnieken moeten worden getoetst. Een milieu-eenheid is noodzakelijk in ernstigere gevallen, zoals bij patiënten bij wie ambulante behandelingen hebben gefaald of bij patiënten met epileptische aanvallen, suïcidale neigingen, invaliderende migraine, hartritmestoornissen of andere problemen die voortdurende waakzaamheid vereisen. De meeste mensen kunnen echter poliklinisch worden behandeld terwijl ze worden begeleid bij een eliminatiedieet, het vermijden van mogelijke chemische prikkels en het opnieuw blootstellen aan verdachte stoffen. In een later hoofdstuk bespreken we provocatie-neutralisatie en andere technieken die door klinische ecologen worden toegepast om deze ziekte op te sporen en te behandelen. Er zijn enorm veel diagnostische en therapeutische methoden voorgesteld, waarvan er vele niet wetenschappelijk zijn onderbouwd. De gouden standaard – uitgebreide omgevingscontrole met behulp van een milieu-unit – moet worden onderscheiden van de *'fool's gold'* van sommige van de meer bizarre en onbeproefde diagnostische en therapeutische methoden. Dat wil niet zeggen dat bepaalde van deze benaderingen nu niet effectief zijn of in de toekomst niet zullen 'slagen', maar veel ervan moeten nog kritisch wetenschappelijk worden beoordeeld.

Een aspect van klinische ecologie dat veel traditionele artsen afstoot, is de mengelmoes van onwetenschappelijke, soms 'new age' en zelfs spirituele benaderingen waar patiënten met deze ziekte hun toevlucht toe hebben genomen in een wanhopige strijd om hun gezondheid te herstellen. [055]

Randolph zelf heeft zijn ontzetting over deze gang van zaken uitgesproken. Uit een enquête onder artritispatiënten, die (net als chemisch gevoelige patiënten) beperkte therapeutische mogelijkheden hebben en een beperkte levensstijl kunnen leiden, bleek dat 94 procent ten minste één onorthodoxe therapie had geprobeerd (Wasner et al. 1980). Vanuit het oogpunt van chemisch gevoelige patiënten is het zoeken naar alternatieve therapieën begrijpelijk, omdat de beschikbare behandelingen voor dit probleem voornamelijk bestaan uit het vermijden van blootstelling en een eliminatiedieet. Beperkende diëten en vermindering staan een volledig moderne levensstijl in de weg, en het is dan ook logisch dat patiënten op zoek gaan naar alternatieven. Voor buitenstaanders lijken de praktijken van deze patiënten sekte-achtig, en leden van deze vermeende sekte worden in de media bestempeld als '*ware gelovigen*' en hun artsen als '*goeroes*' of '*pseudowetenschappers*'. Wij vinden dergelijke terminologie ongelukkig en contraproductief. Ze lijkt niet in overeenstemming met het intellectuele niveau en de professionele prestaties van deze patiënten, van wie velen wetenschappers, artsen, advocaten, leraren en andere beroepsbeoefenaars zijn van wie men een zekere mate van gezond verstand mag verwachten. Velen zijn intelligente mensen die boos zijn op traditionele artsen omdat die niet bereid zijn deze ziekte te bestuderen en te begrijpen.

Omdat mensen met chemische overgevoeligheid verstrikt zijn geraakt in het escalerende debat onder artsen, vinden zij het steeds moeilijker om onbevooroordeelde, bruikbare informatie over hun aandoening te verkrijgen. Deze moeilijk-

heid onderstreept het belang van de operationele definitie die wij voor chemische overgevoeligheid hebben voorgesteld. Deze definitie neemt het probleem serieus en biedt de milieu-eenheid als objectief, wetenschappelijk middel voor onderzoek. Wat betreft andere voorgestelde definities zijn wij het ermee eens dat de enge, beschrijvende casusdefinitie van Cullen bruikbaar kan zijn in sommige epidemiologische onderzoeken, bijvoorbeeld bij het sick-building-syndroom of bepaalde beroepsmatige uitbraken. Bij het omgaan met een dergelijke diversiteit aan agentia die even diverse effecten veroorzaken bij buitengewoon lage niveaus zonder echte niet-blootgestelde controlegroep, kan een dergelijke definitie het echter moeilijk maken om zinvolle epidemiologische onderzoeken uit te voeren.

Een andere term in deze controverse die zowel patiënten als artsen in verwarring heeft gebracht, is *het woord allergie*. In een wetenschappelijk overzicht bespreekt Alsoph Corwin (1985) van Johns Hopkins de historische gevolgen van wat hij een onjuiste definitie van allergie noemt. Hij traceert de evolutie van de term en de gevolgen ervan voor de ontwikkeling van het vakgebied.

In wezen ligt de misvatting in de verwarring tussen overgevoeligheid en immuniteit en de daaruit voortvloeiende uitsluiting van gevallen van overgevoeligheid die geen serologische afwijkingen vertonen. Hieronder vallen veel voedselreacties, geneesmiddelallergieën en reacties op milieuverontreinigende stoffen.

[056] Corwin spreekt zijn waardering uit voor Randolph en

andere klinische ecologen omdat zij zich niet hebben laten beperken door de beperkte definitie van allergie als IgE-gemedieerde (*atopische*) – immunologisch – ziekte en omdat zij hebben geprobeerd de mechanismen van individuele overgevoeligheid, een probleem dat volgens hem veel vaker voorkomt dan atopie, te documenteren en op te helderen. Volgens Corwin “schat men de incidentie van overgevoeligheid in de algemene bevolking op 50-90%, terwijl slechts ongeveer 6% een atopische allergie heeft”. De onjuiste definitie van allergie, waarbij de meeste vormen van overgevoeligheid worden uitgesloten, heeft volgens Corwin verwoestende gevolgen gehad. Hij wijst op het werk van Randolph bij het vaststellen van oorzaak-gevolgrelaties tussen omgevingsfactoren en ziekte, en zegt: “Het uitsluiten van deze verschijnselen [dat wil zeggen, het beperken van de definitie van allergie tot IgE-gemedieerde ziekte] brengt ook enorme uitgaven met zich mee voor onderzoek naar de opheldering van ziektebeelden, terwijl de oplossingen voor de problemen ongebruikt in de grote medische bibliotheken van de wereld liggen.” (Zie [hoofdstuk 3](#) en bijlage A.) Corwin verwijst hier naar de geschriften van Randolph en anderen.

Het gebied van allergie en immunologie omvat tegenwoordig antigeen-antilichaaminteracties (inclusief die waarbij IgE betrokken is), gesensibiliseerde lymfocyten en anafylactoïde geneesmiddelreacties waarvan de mechanismen nog onduidelijk zijn. Niettemin heeft de opvatting dat allergie voornamelijk te maken heeft met IgE-gemedieerde verschijnselen de overhand gekregen en dit heeft aanzienlijke gevolgen gehad voor de praktiserende traditionele allergeo-

loog. William T. Kniker (de Bela Schick-docent van 1985, een professionele onderscheiding toegekend door het American College of Allergy and Immunology) beschreef de uitholling van de praktijk van de allergoloog door KNO-artsen, longspecialisten en andere groepen. Kniker (1985) waarschuwde zijn collega-allergologen: “We voelen ons nog niet op ons gemak met andere overgevoeligheidsziekten (al dan niet immunologisch veroorzaakt), bijwerkingen van voedingsmiddelen en omgevingsfactoren (beroep, hobby, thuis).... De beperkte reikwijdte van ons specialisme maakt ons uiterst kwetsbaar.” Hij citeerde de auteur van *Mega-trends*, die voorspelde dat “het nieuwe paradigma van welzijn, preventieve geneeskunde en holistische zorg de overhand zou krijgen boven het oude model van ziekte, medicijnen, chirurgie en het behandelen van symptomen in plaats van de hele persoon. *De volgende grote verschuiving zal plaatsvinden naar onderzoek naar de invloed van het milieu op de gezondheid!*” (nadruk door Kniker).

Randolph (1987, p. 292) schat dat bijna 2000 artsen, waaronder ongeveer 900 KNO-artsen, de technieken van de klinische ecologie toepassen, tegenover 3000 tot 3500 conventionele allergologen. Veel gemeenschappen hebben een overschot aan traditionele allergologen en nieuwe allergologen merken dat de vraag naar hun vaardigheden afneemt (Kniker 1985). [057] Klinisch ecologen hebben daarentegen het erg druk. Randolph (1987) merkt op: “Toen we nog maar met een paar waren, werden we behandeld als lastpakken. Nu we 40% van het totaal uitmaken, worden we gezien als een echte bedreiging en worden we ook als zodanig be-

handeld.” Bijna alle traditionele allergologen die we hebben geïnterviewd zijn ervan overtuigd dat allergie ook patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor chemicaliën en/of voedingsmiddelen moet omvatten, ongeacht de oorzaak van hun probleem. Selner (1985b) schrijft hierover:

Alles wijst erop dat het probleem van chemische intolerantie zal blijven toenemen. Wij zien deze gebeurtenissen als een kans voor de allergologie om haar belangstelling en invloed op een gepaste manier uit te breiden naar gebieden waar het publiek en de medische wereld traditioneel een beroep doen op allergologen voor antwoorden... Hoewel dit fundamentele veranderingen in de traditionele praktijkprioriteiten en in de opleidingsprogramma's voor allergologen kan vereisen, zijn wij van mening dat de toekomst van de allergologie in deze uitdaging ligt.

Doris Rapp, een gecertificeerd allergoloog die 18 jaar lang traditionele allergologie heeft beoefend, stapte 14 jaar geleden over naar klinische ecologie toen ze een dramatische reactie op voedsel bij een vriendin waarnam en geïntrigeerd raakte door het feit dat klinisch ecologen astmapatiënten bijna nooit steroïden voorschreven. Ze vindt het “belachelijk” om te zeggen dat wat ecologen doen geen allergologie is. Volgens haar (1985) was ze altijd al allergoloog, is ze dat nog steeds en zal ze dat ook blijven:

Ik doe bijvoorbeeld hetzelfde als wat ik de eerste 18 jaar heb gedaan, maar dan veel beter. Ik gebruik dezelfde extracten om te testen en te behandelen. Wat ik doe, kost echter veel meer tijd en de overheadkosten zijn ontmoedigend gestegen. Maar

het voordeel is dat patiënten die door anderen niet geholpen kunnen worden, of die ik zelf eerder niet kon helpen, vaak snel beter worden.

Ironisch genoeg krijgen patiënten met chemische overgevoeligheid die traditionele allergologen hebben geraadpleegd voor wat zij beschouwden als een “allergie” voor tabaksrook of een andere stof, een lezing over allergie en wat de definitie ervan is, namelijk een IgE-gerelateerde ziekte. Sommige allergologen die we hebben geïnterviewd, vertellen ons dat ze deze patiënten voorlichten door hen 'Clinical Ecology' of 'Controversial Techniques' te geven, de standpuntnota's van de American Academy of Allergy and Immunology (zie referenties). Patiënten die allergologen raadplegen, maakt het waarschijnlijk niet uit of wat ze hebben per definitie een allergie is of niet; ze zijn geïnteresseerd in hulp bij de behandeling van een negatieve reactie op een bepaalde stof.

Voor een actuele discussie over terminologie, zie 'A Note on Terminology' in [hoofdstuk 7](#).

Aanpassing

[058] Een van de moeilijkheden die de waarnemer tegenkomt bij het begrijpen van meervoudige chemische overgevoeligheid is het ogenschijnlijke ontbreken van een centraal concept of een overkoepelende theorie. Een dergelijke overkoepelende theorie bestaat wel degelijk en draait om het concept van *aanpassing*, in andere contexten bekend als *ac-*

climatisatie, gewenning, het ontwikkelen van tolerantie en zelfs verslaving (wat we later zullen uitleggen). Randolph heeft de termen *aanpassing* en *verslaving* het vaakst gebruikt. Verwijzing naar een van de andere woorden kan het begrip echter vergemakkelijken. *Acclimatisatie* is een veelgebruikte term in de arbeidsgezondheidszorg en verwijst naar het feit dat werknemers geleidelijk wennen aan blootstelling op het werk, bijvoorbeeld aan hittestress. Het begrip van *aanpassing* is hier om twee redenen belangrijk: (1) *aanpassing* maakt het moeilijk om de effecten van een bepaalde blootstelling op het lichaam te ontdekken en (2) blootstelling aan chemische stoffen kan een negatieve invloed hebben op aanpassingsmechanismen en zo tot ziekte leiden.

Er is relatief weinig te vinden over fysiologische 'aanpassing' in medische handboeken of recente toonaangevende medische tijdschriften, deels omdat Randolphs geschriften al een kwart eeuw niet meer in dergelijke publicaties verschijnen. Gedetailleerde besprekingen van *aanpassing* zijn echter te vinden in alle boeken van Randolph, in zijn tijdschriftartikelen uit de jaren vijftig en in de literatuur van klinische ecologen. Onze indruk na interviews met traditionele allergologen is dat veel allergologen niet op de hoogte zijn van dit concept en de mogelijke klinische gevolgen ervan.

Over *aanpassing* (of *acclimatisatie*) schreef Randolph (1962, p. 5):

De menselijke ecologie belichaamt het concept van de *aanpassing* van een persoon aan de omstandigheden waarin hij leeft. De ecologische effecten van chemische prikkels kunnen het

best worden waargenomen door een individu eerst te isoleren van de *totale chemische omgeving* en vervolgens zijn reactie te observeren op hernieuwde blootstelling aan delen daarvan die hij eerder vermeed.

Dat mensen reageren op chronische blootstelling aan omgevingsfactoren door zich aan te passen, te acclimatiseren of zelfs verslaafd te raken, wordt algemeen erkend voor een groot aantal stoffen. De meesten zullen het ermee eens zijn dat het gebruik van verdovende middelen, alcohol, nicotine en zelfs cafeïne verslavend kan zijn. De eerste sigaret die iemand rookt, kan bijvoorbeeld gepaard gaan met irritatie van de ogen en keel, maar na verloop van tijd, na meer sigaretten, passen de meeste mensen zich aan en ervaren ze vooral het plezierige effect van nicotine op de hersenen. Na maanden of jaren kunnen meer sigaretten (of alcohol, cafeïne of drugs) nodig zijn voor hetzelfde gevoel van opwindning. [059] De personen kunnen verslavend gedrag vertonen en vaker naar sigaretten grijpen. Vervolgens kan het stoppen met roken (alcohol, cafeïne of drugs) leiden tot ontweningsverschijnselen, zoals prikkelbaarheid, slaperigheid, vermoeidheid, humeurigheid en hoofdpijn. Nadat mensen zijn gestopt met roken, kunnen ze overgevoelig worden voor de rook van anderen (de vergeten irritatie van de ogen en keel komt na een periode van vermijden weer terug). Dit voorbeeld is vergelijkbaar met de aanpassing aan en verslaving aan voedsel en chemicaliën die ecologen zoals Randolph bij hun patiënten hebben beschreven: frequente blootstelling aan een stof leidt tot aanpassing (irritatie en andere waarschuwingssignalen kunnen verdwijnen); voortdurende blootstelling kan leiden tot verslaving; vermindering

of stopzetting van de blootstelling leidt over het algemeen tot ontwenningssverschijnselen.

Het verschil tussen blootstelling aan chemische stoffen en sigaretten, alcohol of cafeïne is dat verslaving in het eerste geval een onbewust proces is. De persoon heeft vaak geen idee dat dit gebeurt. Maar als de schadelijke chemische stof wordt verwijderd, kunnen ontwenningssverschijnselen optreden (**Tabel 2-2**). Bij hernieuwde blootstelling aan de stof na een periode van vermijden, keren de symptomen vaak snel terug en zijn ze veel duidelijker gerelateerd aan de blootstelling. Wat veel patiënten en artsen in verwarring brengt, is dat de symptomen waarvoor de persoon het meest waarschijnlijk medische hulp zoekt, juist optreden tijdens de ontwenning, wanneer de persoon niet langer (of minder) aan de schadelijke stof wordt blootgesteld! Zo kan hoofdpijn optreden wanneer de persoon minder sigaretten rookt dan normaal of minder cafeïne drinkt. Deze onaangename ontwenningssverschijnselen kunnen inderdaad worden voorkomen door nog een sigaret te roken of nog een kop koffie of alcohol te drinken, waardoor de verslaving in stand wordt gehouden. Patiënten kunnen melden dat het roken van een sigaret of het drinken van een kop koffie in de ochtend (na ongeveer 8 uur zonder) hun hoofdpijn (een ontwenningssverschijnsel) verlicht en dat ze zich beter voelen, zonder te vermoeden dat de sigaret of koffie ook de oorzaak van hun hoofdpijn kan zijn.

In de bedrijfsgezondheidszorg zijn veel voorbeelden te vinden waarbij gewenning, verharding of tolerantie voor een stof bekend is, bijvoorbeeld bij blootstelling aan ozon, nitro-

glycerine, katoenstof, lasrook (die zink bevat) en oplosmiddelen. Merk op dat de tot nu toe genoemde prikkels allemaal heel verschillend zijn: sommige worden ingenomen, andere worden ingeademd; sommige zijn vast, andere vloeibaar of gasvormig; sommige zijn organisch, andere anorganisch; sommige (ozon) zijn eenvoudige anorganische moleculaire gassen, terwijl andere (lasrook) complexe mengsels zijn van organische en anorganische stoffen in vaste, vloeibare en gasvormige fasen.

Het punt is dat het menselijk organisme zich kan aanpassen aan een eindeloze reeks stoffen. In extreme gevallen, zoals beschreven voor sigaretten en cafeïne, kunnen mensen zonder het te weten verslaafd raken aan de prikkel, bijvoorbeeld aan bepaalde oplosmiddelen. Verslaving wordt het snelst herkend bij stoffen die euforische of andere aangename eigenschappen hebben en minder snel bij chemicaliën en voedingsmiddelen zonder deze eigenschappen.

[063] Door zijn patiënten uit hun gebruikelijke omgeving te halen en ze vervolgens één voor één opnieuw bloot te stellen aan verschillende voedingsmiddelen en chemicaliën, ontdekte Randolph dat aanpassing een belangrijke rol speelt bij veel gangbare stoffen die mensen eten, drinken of inademen.

Vrijwel alle voedingsmiddelen en chemicaliën volgen hetzelfde patroon: in eerste instantie merkt de persoon symptomen op wanneer hij voor het eerst in aanraking komt met de stof; geleidelijk, bij voortdurende blootstelling of herhaalde blootstelling, treedt tolerantie, aanpassing of gewenning op.

TABLE 2-2. Stimulatory and Withdrawal Symptoms Associated with Exposure to Various Foods and Chemicals^a

<i>Behavior Classification</i>	<i>Response Classifications</i>	<i>Stimulatory Level</i>	<i>Response Characteristics</i>	<i>Typical Responses</i>
Stimulated	Maladapted Cerebral and Behavioral Responses	+ + + +	MANIC, WITH OR WITHOUT CONVULSIONS	Distraught, excited, agitated, enraged, and panicky. Circuitous or one-track thoughts, muscle-twitching and jerking of extremities, convulsive seizures, and altered consciousness may develop.
		+ + +	HYPOMANIC, TOXIC, ANXIOUS AND EGOCENTRIC	Aggressive, loquacious, clumsy (ataxic), anxious, fearful, and apprehensive; alternating chills and flushing, ravenous hunger, excessive thirst. Giggling or pathological laughter may occur.
	Adapted Responses	+ +	HYPERACTIVE, IRRITABLE, HUNGRY, AND THIRSTY	Tense, jittery, "hopped-up," talkative, argumentative, sensitive, overly responsive, self-centered, hungry, and thirsty; flushing, sweating, and chilling may occur, as well as insomnia, alcoholism, and obesity.
"Normal"		+	STIMULATED BUT RELATIVELY SYMPTOM-FREE	Active, alert, lively, responsive, and enthusiastic, with unimpaired ambition, energy, initiative, and wit. Considerate of the views and actions of others. This usually comes to be regarded as "normal" behavior.
		0	BEHAVIOR ON AN EVEN KEEL, AS IN HOMEOSTASIS	Calm, balanced, level-headed reactions. Children expect this from their parents and teachers. Parents expect this from their children. We all expect this from our associates.





Withdrawal (maladapted) responses: loss of tolerance	Maladapted Localized Responses	-	LOCALIZED ALLERGIC MANIFESTATIONS	Running or stuffy nose, clearing throat, coughing, wheezing. Asthma, itching (eczema and hives), gas, diarrhea, constipation (colitis), urgency and frequency of urination, and various eye and ear syndromes.
	Maladapted Systemic Responses	--	SYSTEMIC ALLERGIC MANIFESTATIONS	Tired, dozey, somnolent, mildly depressed, edematous with painful syndromes (headache, neckache, backache, neuralgia, myalgia, myositis, arthralgia, arthritis, arteritis, chest pain), and cardiovascular effects. ⁶
	Maladapted Advanced Stimulatory Responses	---	BRAIN-FAG, MILD DEPRESSION, AND DISTURBED THINKING	Confused, indecisive, moody, sad, sullen, withdrawn, or apathetic. Emotional instability and impaired attention, concentration, comprehension, and thought processes (aphasia, mental lapse, and blackouts).
		----	SEVERE DEPRESSION, WITH OR WITHOUT ALTERED CONSCIOUSNESS	Unresponsive, lethargic, stuporous, disoriented, melancholic, incontinent, regressive thinking, paranoid orientation, delusions, hallucinations, sometimes amnesia and coma.

^a Begin at 0 (normal behavior, feeling well), and follow the stimulated levels (+ up to + + +, + + +, etc.) which result from exposure to a particular substance (tolerance or adaptation is occurring during these stages). With removal from exposure, the individual withdraws (+ + +, down to + +, +, 0, -, --, etc.) and experiences symptoms of withdrawal (loss of tolerance, or maladaptation).

⁶ Cardiovascular manifestations, including rapid or irregular pulse, hypertension, plebitis, anemia, and bleeding and bruising tendencies, may occur at any level.

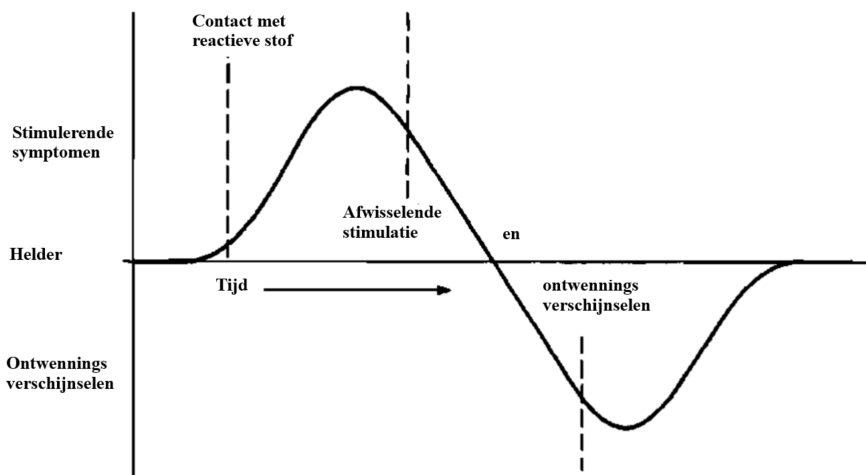
Source: Randolph, T. and Moss, R., *An Alternative Approach to Allergies*, copyright J. B. Lippincott Co., Philadelphia, PA (1980).

Volgens ecologen komt ook “verslaving” aan veel gegeten voedingsmiddelen, zoals maïs, tarwe, melk, eieren en citrusvruchten, en aan veelgebruikte chemische inhalatiemiddelen, zoals formaldehyde of verbrandingsproducten van gas, voor, hoewel dit over het algemeen niet wordt erkend door patiënten of hun artsen.

Zoals we eerder hebben aangegeven, was Randolphs bijdrage een systematische benadering van het bestuderen van individuele reacties op voedingsmiddelen en chemicaliën. Door individuen uit hun totale omgeving met prikkels te halen en ze afzonderlijk aan elk voedingsmiddel en elke chemische stof bloot te stellen, kon hij een *bifasische reactie* – positief bij lage dosis negatief bij hoge dosis – op sommige van deze stoffen waarnemen (**Fig. 2-1**). Hij merkte op dat het individu aanvankelijk een stimulerend effect kon ervaren (aangepaste reactie; tolerantie ontwikkelt zich) dat, afhankelijk van de prikkel, van verschillende duur was.

Deze 'opwaartse' fase werd echter over het algemeen gevolgd door een terugvalfase (onaangepaste reactie; verlies van tolerantie). Bij het optreden van onaangename ontweningsverschijnselen ging de persoon bewust of onbewust op zoek naar meer van dezelfde stof. Deze ups en downs volgen een soort sinusvormig (tweefasig) patroon, zoals weergegeven in **figuur 2-1**. In de grafiek begint de patiënt bij nul, zonder symptomen en in een normale gezondheidstoestand. Na een eenmalige of incidentele blootstelling aan een prikkelende stof treden stimulerende effecten op; na een bepaalde tijd (minuten tot uren tot dagen, afhankelijk van de aard van de prikkel) nemen de stimulerende effecten af en

maken plaats voor ontwenningssverschijnselen. De frequentie van deze op- en neergaande reacties hangt af van de frequentie waarmee de persoon in contact komt met de prikkel. De amplitude van de stimulerende en ontwenningssfasen van de reactie hangt af van de stof en de gevoeligheid (mate van aanpassing of verslaving) van de persoon voor die stof.



FIGUUR 2-1. Symptomenverloop van een enkele reactie op een irriterende stof. Tijdens de eerste fasen van blootstelling aan een bepaalde stof overheersen stimulerende symptomen (“opgewonden”, “hyper”, nerveus). Naarmate de blootstelling aan de schadelijke stof voortduurt, treedt aanpassing op en worden minder van deze symptomen ervaren. Bij verwijdering uit (of stopzetting van) de blootstelling ervaart het individu ontwenningssverschijnselen die in intensiteit variëren van mild tot ernstig. (Uit O'Banion, D. R., *Ecological and Nutritional Treatment of Health Disorders*, 1981, p. 68. Met dank aan Charles C Thomas, uitgever, Springfield, Illinois.)

Bij bijzonder gevoelige personen zijn de amplitudes groter dan bij normale personen. Een incidentele drinker of een

schilder die de eerste paar keer wordt blootgesteld aan oplosmiddelen, kan bijvoorbeeld een relatief aangename opwaartse fase hebben met relatief weinig ontwenningssverschijnselen daarna. Naarmate de blootstelling vaker voorkomt, kan echter verslaving optreden. Een schilder kan op zijn vrije dag andere schilders bezoeken om wat oplosmiddelen te 'snuiven'. (Randolph 1987, p. 109); misschien speelt alcoholgebruik bij sommige gevoelige schilders een rol bij het voorkomen van ontwenningssverschijnselen van oplosmiddelen.

De sleutel tot het begrijpen van meervoudige chemische overgevoeligheid ligt wellicht in het herkennen van deze ups en downs die optreden na blootstelling aan veel verschillende stoffen. **Tabel 2-2** illustreert het reactiepatroon dat Randolph zegt te hebben waargenomen bij duizenden patiënten na blootstelling aan een prikkel. De amplitude van een reactie varieert van persoon tot persoon en van prikkel tot prikkel, maar het patroon is vrij constant. Begin in het midden van de tabel bij nul en lees omhoog voor stimulerende effecten en omlaag voor ontwenningssverschijnselen. Merk op dat veel van de stadia, zowel stimulerend als ontwenningssverschijnselen, worden gekenmerkt door symptomen van het centrale zenuwstelsel (CZS), zoals angst, verwarring, depressie en prikkelbaarheid. Dergelijke symptomen worden vaak opgemerkt bij patiënten met meervoudige chemische overgevoeligheid. De vroege gestimuleerde (+ en + +) niveaus zijn aanpassingsreacties van het lichaam op een prikkel in de omgeving. Personen op aanpassingsniveau + worden gestimuleerd, maar hebben relatief weinig symp-

tomen. Ze kunnen voor onbepaalde tijd op dit relatief wenselijke niveau (dat vaak wordt verward met normaliteit, niveau 0) blijven. Volgens Randolph zoeken personen op niveau + of ++ zelden medische hulp. Het optreden van ontwenningssverschijnselen (-) echter, of deze nu systemisch (vermoeidheid, spierpijn of concentratiestoornissen) of plaatselijk (rhinitis, astma of colitis) zijn, brengt patiënten naar de dokter. [064] Vaak wordt de plusfase van een reactie gevolgd door een minfase die minstens even intens is, of misschien een stadium dieper. Zo kan een ++ stimulerende fase worden gevolgd door een -- of --- ontwenningssfase (zie tabel 2-2). Bij veel personen kan elke stap van het gehele sinusvormige verloop van de symptomen (bijvoorbeeld +, ++, +, 0, ---, --- en uiteindelijk weer terug naar --, -, en 0) worden waargenomen. Het meest extreme geval zou een progressie zijn van manie naar diepe depressie bij één patiënt, zoals bij manisch-depressieve stoornissen. Een ander interessant aspect is de neiging tot afwisseling van psychotische (++++ of ----) en klassieke allergische (— en —) verschijnselen bij individuen. In de 19e eeuw beschreef Savage verschillende gevallen waarin krankzinnigheid afwisselde met astma; wanneer het ene aanwezig was, verdween het andere. In oude psychiatrische teksten wordt deze wisseling tussen lichamelijke en geestelijke verschijnselen aangeduid als *alternatie* (Randolph 1976b).

Bij langdurige blootstelling aan een bepaalde prikkel (bijvoorbeeld alcohol), vooral bij bepaalde individuen, kunnen de mate en de duur van de stimulatie steeds minder worden, terwijl de ontwenningss- of depressieve fase dieper en lang-

duriger wordt. Op het eerste gezicht lijkt deze sinusvormige reactie op een stof een enigszins kunstmatig construct, maar Randolph beweert dat dit niet het geval is. Randolph heeft sinds 1956 zelf meer dan 10.000 mensen in het ziekenhuis opgenomen, laten vasten en getest met veel voedingsmiddelen en chemicaliën, en zijn theorieën zijn gebaseerd op observaties van patiënten die een milieu-unit hebben doorlopen (Randolph 1980, p. 169^{*1}). Voor een patiënt met alleen voedselgevoeligheden kan een eliminatiedieet of vasten gevolgd door herintroductie van afzonderlijke voedingsmiddelen voldoende zijn voor de diagnose. Randolph stelt echter dat hij sinds de Tweede Wereldoorlog een toenemend aantal mensen heeft gezien die negatief reageren op de chemische omgeving. Subtiële chemische overgevoeligheid kan moeilijk te beoordelen zijn wanneer een patiënt thuis of zelfs in de meeste ziekenhuizen verblijft, omdat deze plaatsen over het algemeen lage achtergrondconcentraties van aardgas, ontsmettingsmiddelen, parfums, schoonmaakmiddelen, tabaksrook, verf, vernis, lijm en andere stoffen bevatten. Volgens Randolph kunnen de symptomen van de patiënt worden gemaskeerd door de aanwezigheid van deze verontreinigende stoffen (meer hierover later).

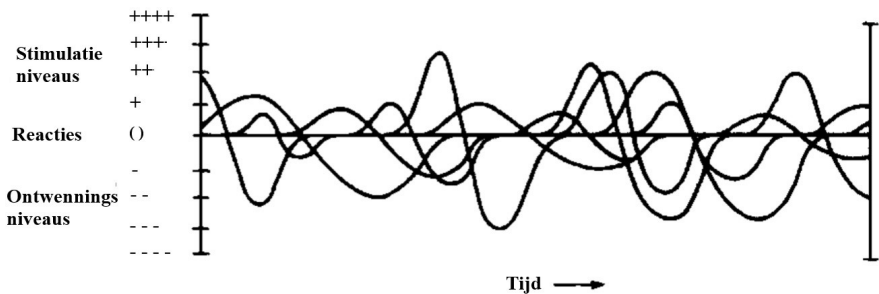
Met betrekking tot chemische gevoeligheid (of vatbaarheid, een term die Randolph verkiest om verwarring met klassieke, IgE-gemedieerde allergische gevoeligheid te voorkomen) merkt Randolph (1987, p. 78) op dat blootstelling aan chemische stoffen, meer dan blootstelling aan voedingsmiddelen:

1 *) pdf-Boek 'An alternative approach to allergies' in MAP

in verband worden gebracht met een hogere mate van individuele gevoeligheid en een relatief grotere persistentie van de gevoeligheid, evenals met meer gevorderde klinische syndromen. Bovendien heeft de individuele gevoeligheid voor blootstelling aan één of enkele chemische stoffen in het milieu, zodra deze zich eenmaal heeft ontwikkeld, bijna altijd de neiging zich uit te breiden naar andere verbrandingsproducten en derivaten van gas, olie en steenkool.

[065] Randolph noemt dit het “petrochemische probleem”. De stimulerende en ontwenningniveaus voor voedingsmiddelen en chemische stoffen overlappen elkaar (**Fig. 2-2**), zodat in het echte leven – buiten een milieueenheid – op elk moment wat het organisme voelt een optelsom is van alle effecten, zowel stimulerend als depressief, van alle stoffen die worden ingeademd, waarmee het in contact komt of die worden ingenomen. **Figuur 2-2** laat zien dat pogingen om de effecten van afzonderlijke stoffen te identificeren, zouden worden gedwarsboomd door de overlappende reacties. Alleen door de persoon in een omgeving te plaatsen die vrij is van chemische en voedingsprikkels, kan worden vastgesteld of de ziekte is verlicht. Ervan uitgaande dat de patiënt verbetert (wat volgens ecologen in de meeste gevallen gebeurt), is de volgende stap om de persoon opnieuw bloot te stellen aan afzonderlijke stoffen om overlappende reacties te voorkomen en vervolgens het resultaat te observeren. Volgens Randolph kunnen alleen op deze manier de stimulerende en ontwenningfasen die met een bepaalde stof gepaard gaan, worden onderscheiden. Als niet alle mogelijke voedingsmiddelen en chemische stoffen worden verwijderd, kan een effect over het hoofd worden gezien. Om een omgevings-

ziekte definitief uit te sluiten, is dus een milieu-unit nodig. Een omgevingsziekte kan op poliklinische basis worden vastgesteld, maar niet worden uitgesloten. Omgevingsfactoren moeten echter worden uitgesloten voordat psychiatrische diagnoses en labels aan patiënten worden toegekend (zie de latere bespreking van psychogene mechanismen).



FIGUUR 2-2. Overlappend van reacties op voedsel en chemische stoffen bij een persoon met meerdere blootstellingen en meerdere chemische overgevoeligheden.

In de praktijk kan na enkele dagen vermijden van verdachte prikkels een zeer sterke reactie optreden bij hernieuwde blootstelling, maar deze wordt dan niet als zodanig herkend: een astmapatiënt kan zich een week lang goed voelen op een Caribisch eiland, waar hij schone lucht inademt en geen gebruikelijke voedingsmiddelen eet, maar vervolgens een ernstige, levensbedreigende astmatische reactie krijgen op de uitlaatgassen van de motor van de boot die hem naar huis brengt.

Zodra de astmapatiënt zich heeft aangepast, gewend is geraakt aan de verbrandingsproducten van uitlaatgassen en an-

dere luchtverontreinigende stoffen in de omgeving, en alleen nog chronische piepende ademhaling vertoont. Na de ontwenning (het wegnemen van de prikkels) vertoont de persoon bij hernieuwde blootstelling een acute en overtuigende reactie. Dit lijkt te gebeuren in een milieu-unit tijdens het testen. Sommige van deze reacties zijn zo acuut en overtuigend dat patiënten zelf ten onrechte (althans in de ogen van sommigen) veronderstellen dat ze een “allergie” voor een bepaalde stof moeten hebben. Als de patiënt echter niet gededapt (ontmaskerd) is tijdens het testen, treedt er mogelijk geen reactie op, waardoor de arts ervan overtuigd raakt dat de “allergie” alleen in het hoofd van de patiënt bestaat. Veel dubbelblinde studies door allergologen en anderen in het verleden hebben geen rekening gehouden met dit maskeringsfenomeen en zijn daarom mogelijk onjuist. De gevoeligheid kan gemakkelijk over het hoofd worden gezien als deze niet in ongemaskeerde toestand wordt getest.

In de bedrijfsgezondheidszorg zijn veel algemeen erkende voorbeelden van aanpassing die hiermee vergelijkbaar zijn. Ook deze volgen een bifasisch patroon. Industrieel hygiënist en bedrijfsartsen weten dat een van de meest waardevolle aanwijzingen voor werkgerelateerde ziekten een voorgeschiedenis is van intense symptomen na terugkeer op het werk na een vakantie of weekend (**wat leidt tot terugtrekking en desadaptatie**). De volgende voorbeelden helpen het bestaan van dit fenomeen van aanpassing te onderstrepen. Deze specifieke voorbeelden hoeven niet noodzakelijkerwijs ook te wijzen op meervoudige chemische overgevoeligheid. Personen die gevoeliger of vatbaarder zijn voor de vol-

gende stoffen, kunnen dezelfde personen zijn die vatbaar zijn voor het ontwikkelen van meervoudige chemische overgevoeligheid. Met andere woorden, meervoudige chemische overgevoeligheid kan in zekere zin een tekortkoming in de aanpassing zijn. Deze tekortkoming kan het gevolg zijn van individuele aanleg, een schadelijke omgevingsfactor of een combinatie van beide. Met in het achterhoofd dat meervoudige chemische overgevoeligheid mogelijk hetgeen zich daadwerkelijk voordoet bij de meest gevoelige subgroepen die aan deze stoffen worden blootgesteld, kijken we nu naar enkele specifieke voorbeelden uit de arbeidsgeneeskunde:

- 1). Lassen op gegalvaniseerd metaal veroorzaakt de ontwikkeling van zinkoxidedampen die bij inademing een griepachtig syndroom veroorzaken met hoofdpijn, misselijkheid, zwakte, spierpijn, hoesten, kortademigheid en koorts. Dezelfde symptomen kunnen optreden bij het inademen van dampen van koper, magnesium, aluminium en andere metalen. Hunter (1978, p. 407) schrijft:

De frequentie en ernst van de aanvallen worden beïnvloed door de regelmaat van de blootstelling. Mensen die continu in deze sector werken, lijken een tolerantie op te bouwen, die echter slechts van voorbijgaande aard is, aangezien deze tijdens een weekend zonder werk weer kan verdwijnen. In dergelijke gevallen leidt het terugkeren van de symptomen na het werk op maandag tot de naam “maandagkoorts”.

Als de blootstelling gedurende een paar dagen wordt stopgezet (deadaptatie), treden de symptomen weer op bij

terugkeer op het werk.

- 2). Katoen (Hunter 1978, pp. 1043-1045), graan en ander organisch stof, evenals dampen van verontreinigde luchtbevochtigers, veroorzaken ook een acute griepachtige ziekte, meestal op de eerste werkdag na een periode van afwezigheid. Met andere woorden, na een periode van deadaptatie kan hernieuwde blootstelling aan organisch stof of dampen acute symptomen veroorzaken. In dit voorbeeld en het vorige voorbeeld treden niet alleen respiratoire symptomen op, maar ook systemische symptomen (metaaldampkoorts en griepachtige ziekte door blootstelling aan organisch stof). Griepachtige symptomen waarbij meerdere systemen betrokken zijn, komen voor bij een subgroep van blootgestelde werknemers. Hoewel de fysiologische reacties op metaaldampen en organisch stof zijn gekarakteriseerd en duidelijk verschillen van die van andere hier besproken stoffen, is er toch een adaptieve component aan deze reacties. Aanpassing lijkt een eigenschap te zijn van veel, zo niet alle, fysiologische systemen.
- 3). Nitroglycerine, dat wordt gebruikt voor de vervaardiging van buskruit, raketbrandstof en dynamiet, kan bij inademing ernstige hoofdpijn, ademhalingsmoeilijkheden, zwakte, slaperigheid, misselijkheid en braken veroorzaken. Bij orale toediening (bijvoorbeeld als geneesmiddel voor hartpatiënten) of bij contact met de huid kunnen minder ernstige symptomen optreden. Zelfs vrouwen van nitroglycerinewerkers die de kleding van hun man wassen en strijken, kunnen soortgelijke symptomen krijgen, met

hoofdpijn als meest opvallende symptoom.

De hoofdpijn kan één of twee uur aanhouden, maar ook drie of vier dagen. Het begin kan gepaard gaan met opwinding, maar meestal verdwijnt dit en raakt het slachtoffer depressief.... Na drie of vier dagen blootstelling ontstaat tolerantie, maar deze verdwijnt al na twee dagen niet werken. Sinds de 19e eeuw is bekend dat werknemers, zodra ze tolerant zijn geworden voor nitroglycerine, de maandaghoofdpijn vermijden door in het weekend nitroglycerine onder hun hoedband te stoppen of af en toe op een stuk dynamiet te zuigen. Anderen inhaleerden in het weekend de dampen van hun werkkleding (Daum 1988, pp. 639, 648).

Stimulerende (opwinding) en ontwenningssverschijnselen (depressie) treden op in twee fasen. Alcohol kan dynamiehoofdpijn verergeren en verwarring, extreme agitatie, hallucinaties of gewelddadig gedrag veroorzaken; er zijn zelfs gevallen bekend van moord (Daum 1983). Hier is dus een voorbeeld van een persoon die aan een bepaalde chemische stof is blootgesteld en een verminderde tolerantie voor een ingenomen stof vertoont.

De meeste studies hebben geen verschil in bloeddruk aangetoond tussen dynamietwerkers en controlegroepen; er worden echter wel verschillen geconstateerd tussen metingen bij dynamietwerkers op maandag (lager) en later in de week. [068] Zonder inzicht in de principes van aanpassing zou men een dergelijk fenomeen over het hoofd kunnen zien of negeren en alleen de gemiddelde bloeddruk gedurende de week onderzoeken. Nitroglyceri-

ne heeft andere effecten op het centrale zenuwstelsel, zoals manie (++++), epilepsie (++++), depressie (- -, - -, - - -), afasie (- - -), paresthesieën (- -) en hoofdpijn (- -). Als men aanpassing begrijpt, kan men al deze symptomen traceren via hun stimulerende en ontwenningssniveaus.

Opmerkelijk is een onderzoek van het Pennsylvania Department of Health naar dynamietwerkers die plotseling overleden aan wat vermoedelijk cardiovasculaire oorzaken had (Carmichael et al. 1963). Bijna allemaal stierven ze na een periode waarin ze niet aan hun werk waren blootgesteld, dat wil zeggen tijdens de ontwenningssfase (zie voetnoot bij **tabel 2-2** over cardiovasculaire verschijnselen). De meeste van deze arbeiders waren tussen de 30 en 45 jaar oud en hun lichamelijk onderzoek leverde grotendeels niets bijzonders op. Onder dynamietarbeiders is 'maandagochtendangina' beschreven; als hun angina-aanval niet hinderlijk is, kan terugkeer naar het werk genezing brengen! De incidentie van plotselinge sterfte onder werknemers in een dynamietfabriek was 15 keer hoger dan verwacht. Het mechanisme is onbekend, maar sommigen speculeren dat acclimatisatie gevolgd door vasospasme bij het stoppen van de blootstelling wijst op een verhoogde compensatiereactie van het sympathische zenuwstelsel (Daum 1983). William Rea, een cardiotoracaal chirurg en ecooloog, heeft uitgebreid geschreven over aritmieën en coronaire vasospasmen, die volgens hem beide kunnen bijdragen aan plotselinge dood als gevolg van voedsel- en/of chemische overgevoeligheid (Rea

1981, 11987b).

Hunter vertelt het verhaal van een dynamietwerker die ernstige hoofdpijn had en wiens vrouw en kinderen ook vreselijke hoofdpijn hadden. Zijn arts adviseerde hem om twee of drie korrels poeder onder zijn hoedband te stoppen en nog een paar korrels te nemen en die in huis te verstoppen. Dit advies werkte goed; hun hoofdpijn verdween. Maar iedereen die op bezoek kwam, kreeg “verschrikkelijke hoofdpijn”. Alfred Nobel, uitvinder van dynamiet en oprichter van de Nobelprijs, leed eveneens jarenlang aan dynamiehoofdpijn. Hunter merkt op dat de individuele gevoeligheid voor nitroglycerine enorm varieert. Bij alle werknemers, op 2 tot 3 procent na, wordt binnen enkele dagen na blootstelling tolerantie opgebouwd (Hunter 1978, pp. 560-566). Het is denkbaar dat degenen die geen tolerantie voor nitroglycerine ontwikkelen, een chemische gevoeligheid (multiple chemical sensitivity) hebben.

- 4). Ozon, een luchtverontreinigende stof die vooral voor inwoners van Los Angeles en andere steden een punt van zorg is, is het onderwerp geweest van veel onderzoek naar aanpassing. Geïntrigeerd door het feit dat er in zeer vervuilde steden relatief weinig ademhalingsziekten en sterfgevallen voorkwamen in verhouding tot de hoge ozonniveaus, en vermoedend dat aanpassing een beschermende rol zou kunnen spelen, vergeleken Hackney en zijn medewerkers (1977a) de reacties van vier Canadezen (niet aangepast) en vier Californiërs (aangepast) op ozonblootstelling. Hoewel de reacties sterk verschilden van

persoon tot persoon, reageerden Californiërs slechts minimaal op concentraties die bij Canadezen hoesten, pijn op de borst, irritatie van de luchtwegen, verminderde longfunctie en verhoogde fragiliteit van rode bloedcellen veroorzaakten.

In een ander experiment werden zes vrijwilligers met hyperreactiviteit van de luchtwegen gedurende vier dagen in een klimaatkamer geplaatst met een ozonconcentratie van 0,5 ppm (deeltjes per miljoen), wat overeenkomt met de concentratie in de buitenlucht (Hackney et al. 1977b). Vijf van de zes vrijwilligers vertoonden een verminderde longfunctie tijdens de eerste drie dagen, maar deze verbeterde geleidelijk, tot bijna het uitgangsniveau op dag 4, wat erop wijst dat er aanpassing had plaatsgevonden. De auteurs merken op dat niet alle nadelige effecten van ozon door aanpassing kunnen worden voorkomen; zo kan bijvoorbeeld de verhoogde kwetsbaarheid van bloedcellen blijven bestaan. Daarom kan aanpassing of maskering van sommige symptomen optreden terwijl andere fysiologische veranderingen blijven bestaan.

Het vermogen van individuen om zich aan ozon aan te passen lijkt af te hangen van hun aanvankelijke gevoeligheid ervoor. Meer gevoelige personen passen zich langzamer aan en kunnen de aanpassing niet zo lang volhouden; zij blijven doorgaans minder dan 7 dagen na beëindiging van de blootstelling aangepast (Horvath 1981).

Aanpassing aan ozon lijkt een concentratieafhankelijk fenomeen te zijn. Chronische blootstelling aan lage ozonconcentraties in de lucht vermindert de effecten van acute

blootstelling aan hogere ozonconcentraties niet (Gliner 1983). Deze observaties met betrekking tot ozon kunnen ook van toepassing zijn op de blootstellingservaringen van chemisch gevoelige patiënten.

Omdat bij kleine knaagdieren die in slechts één uur aan 1 ppm ozon worden blootgesteld, enige tolerantie voor ozon kan worden opgewekt, speculeerde Stokinger (1965) dat het mechanisme dat de waarnemingen bij dieren het beste leek te verklaren, “hetzij een fenomeen van cellulaire uitputting, hetzij enzymstimulatie” was. Mustafa en Tierney (1978) waarschuwen in verband met de toxiciteit van zuurstof (in tegenstelling tot ozon) dat “de term ‘tolerantie’ niet mag worden beschouwd als een indicatie van absolute tolerantie, omdat er wel degelijk blijvende schade optreedt en uiteindelijk emfyseemachtige veranderingen en fibrose ontstaan”; op korte termijn kan tolerantie beschermend werken, maar ‘wanneer de blootstelling continu of met tussenpozen gedurende een periode van weken of zelfs jaren plaatsvindt, is het waarschijnlijk dat onaanvaardbare longschade nodig is om het mechanisme van tolerantie of aanpassing geactiveerd te houden’. Met betrekking tot blootstelling aan ozon onder “aangepaste” Zuid-Californiërs merken Mustafa en Tierney op: “Of zij blijvende longschade hebben met een verhoogde kans op bronchitis, emfyseem of zelfs maligniteiten is niet bekend, hoewel sommige rapporten dit concept ondersteunen.”

[070] Bell en King (1982) breiden deze ideeën uit naar chemisch gevoelige patiënten en speculeren dat hun chro-

nische symptomen “een weerspiegeling kunnen zijn van de meer verraderlijke, niet-aanpassende veranderingen die worden veroorzaakt door schadelijke voedingsmiddelen en chemicaliën. Tegelijkertijd kunnen de meer voor de hand liggende en dramatische klinische effecten worden gemaskeerd of aangepast.”

- 5). Oplosmiddelen behoren tot de chemische stoffen die het vaakst worden genoemd door chemisch gevoelige patiënten die het ontstaan van hun ziekte toeschrijven aan een bepaalde blootstelling (Terr 1989a; Cone et al. 1987; zie **tabel 2-3**). Dampen van verschillende oplosmiddelen zijn de meest voorkomende verontreinigende stoffen in de binnenlucht (Molhave 1982). De vluchtige organische stoffen (VOS) die in verband worden gebracht met het sickbuildingsyndroom zijn grotendeels oplosmiddeldampen. De sensorische irritatie, hoofdpijn, slaperigheid en andere symptomen die worden gemeld door bewoners van goed geïsoleerde gebouwen komen overeen met de bekende effecten van oplosmiddeldampen, zij het in veel hogere concentraties. Oplosmiddel is een zeer brede term die een groot aantal vloeistoffen omvat die andere stoffen kunnen oplossen of verspreiden. Ze komen voor in veel producten die thuis en op het werk worden gebruikt, bijvoorbeeld in verf, vernis, lijm, pesticiden en schoonmaakmiddelen.

De schadelijke effecten van oplosmiddelen op korte en lange termijn worden algemeen erkend door professionals op het gebied van gezondheid op het werk.

[071]

TABEL 2-3. Oorzakelijke factor in claims van werkgerelateerde milieuziekten

Middel	Nr.	Middel	Nr.
Verf, verdunner	10	Lood	1
Rook	7	Koolstof tetrachloride	2
Organische oplosmiddelen	7	Ethanol	1
Pesticiden	6	Salpeterzuur	1
Xyleen	5	Zwaveldioxide	1
Fenol	5	Zoutzuur	1
Stof	5	Polyvinylchloride	1
Formaldehyde	4	Tolueendiisocynaat	1
“Chemicaliën”	4	Methyleenchloride	1
Nieuwe tapijten	4	Kerosine	1
Ammoniumverbindingen	4	Lijm	1
Freon	3	Teer	1
Soldeervloeimiddel	3	Houtstof	1
Lasdampen	3	Bieten suikerstof	1
Glasvezel	3	Wasmiddel	1
Parfums	3	Nagellak	1
Voeding	2	Polyurethaan	1
Koolwaterstoffen	2	Zeep	1
Trichloorethaan	2	Ontsmettingsmiddel	1
Brandstof	2	Uitlaatgassen van voertuigen	1
Koolstof tetrachloride	2	Onbepaalde dampen	1
Papier	2	Stoelen	1

Haarspray	2	Hitte op het werk	2
Kantoormachines	2	Val op het werk	2
Fotografische chemicaliën	2	Stress op het werk	1
Nieuwbouw	2	Droge lucht	1
Waterstof	1	Herpes zoster	1
Helium	1	Schurft	1
Argon	1	Onbepaald	2
Nikkel	1	Geen	5

Bron:: Terr, A., "*Clinical Ecology in the Workplace*," *Journal of Occupational Medicine* 31(3): 257-261, p. 258 (1989) (copyright American College of Occupational Medicine).

De afgelopen jaren is er veel aandacht besteed aan het verminderen van het oplosmiddelengehalte in verf door een groter aandeel water als drager voor pigmenten te gebruiken, waardoor de blootstelling voor personen die de verf aanbrengen wordt verminderd. Toch kan de blootstelling aan oplosmiddelen thuis en op het werk aanzienlijk zijn, met name in afgesloten ruimtes of goed geïsoleerde gebouwen met onvoldoende ventilatie (buitenlucht). Wanneer oplosmiddelen over grote oppervlakken worden aangebracht, neemt de kans op verdamping toe en kan de concentratie van oplosmiddelen in de lucht hoge niveaus bereiken.

Mensen die veel hebben geschilderd of oplosmiddelen hebben gebruikt, zijn zich terdege bewust van de reukvermoeidheid (neusanpassing) die optreedt en hebben mogelijk de stimulerende en depressieve eigenschappen van

oplosmiddelen ervaren. Alcoholische dranken bevatten het oplosmiddel ethanol, dat vergelijkbare en bekende stimulerende en ontweningsverschijnselen heeft. Een onderzoek onder Finse autospuiters toonde aan dat er tijdens het werk meer klachten waren over vermoeidheid en misselijkheid en dat de alertheid en concentratie waren afgenomen (Husman 1980). Velen (meer dan de controlegroep) gaven aan dat ze zich na het werk vaak overmatig vermoeid voelden (ontweningsverschijnselen). [072] Vragen aan schilders die van baan waren veranderd, bleek dat 52 van de 101 van beroep waren veranderd en 26 van de 52, oftewel de helft van degenen die het autospuiten hadden verlaten, gezondheids- of andere beroepsrisico's als reden voor hun vertrek noemden. Deze laatste groep meldde een relatief hoge frequentie van symptomen tijdens het werk als autospuiters. Werknemers die gevoelig waren voor chemische stoffen, veranderden dus vaker van beroep, wat zou kunnen verklaren waarom chemisch gevoelige personen vaker voorkomen onder kantoormedewerkers of werknemers in de lichte industrie dan onder werknemers in de zware industrie. Terr (1989a) vatte de beroepen samen van 90 personen die naar hem waren doorverwezen voor een beoordeling in het kader van de arbeidsongevallenverzekering (tabel 2-4). De overstap van gevoelige subgroepen naar andere banen of uit het arbeidsproces kan bijdragen aan het zogenaamde gezonde-werknemer-effect.

TABEL 2-4. Beroepen van 90 patiënten die een claim indienden voor een werkgerelateerde milieuziekte

Beroep	Nr.	Beroep	Nr.
Kantoorwerk		Onderwijs – Leraar	8
Administratief medewerker	12	Voedingsindustrie	
Telefonist	4	Serveerster	2
Manager	2	Bakker	1
Verkoper	1	Machinemonteur	1
Transport		Overige productie	
Stewardess	6	Lithograaf	4
Monteur	3	Lasser	1
Piloot	2	Kunststofbewerker	1
Buschauffeur	1	Houtbewerker	1
Treinbestuurder	1	Houthakker	1
Geneeskunde en maatschappelijk werk		Kapper	3
Verpleegkundige	4	Schrijver	2
Maatschappelijk werker	2	Ingenieur	2
Röntgenlaborant	1	Stomerijmedewerker	1
Ademhalingstherapeut	1	Tapijtlegger	1
Psychotherapeut	1	Beveiligingsmedewerker	1
Tandartsassistent	1	Artiest	1
Laboratoriumtechnicus	1	Kunstenaar	1
Elektronica-assemblage		Geoloog	1
Assemblage technicus	7	Medewerker gemeentelijke afvalverwerking	1
Soldeerder	3	Transformatorreparateur	1

Gereedschapmaker	1	Stoffenverkoper	1
Onderzoeker	1		

Bron: Terr, A., “Clinical Ecology in the Workplace” Journal of Occupational Medicine 31(3): 257-261, p. 258 (1989) (copyright American College of Occupational Medicine).

[073] Molhave (1982) identificeerde chemische stoffen die vrijkomen uit 42 moderne bouwmaterialen, waarvan de tien meest voorkomende oplosmiddelen waren (**tabel 2-5**). De gezondheidseffecten hebben meestal betrekking op het centrale zenuwstelsel. Molhave en medewerkers (1986) stelden personen die eerder klachten hadden gehad over symptomen van het sick-buildingsyndroom bloot aan een mengsel van 22 vluchtige organische stoffen die veel voorkomen in de binnenlucht, voornamelijk oplosmiddelen, gedurende 2¾ uur. De concentraties waren veel lager dan de vereiste normen voor de gezondheid op het werk en lagen binnen het bereik van de concentraties die in goed geïsoleerde gebouwen worden aangetroffen. Deze gezonde maar gevoelige proefpersonen klaagden over irritatie van neus en keel en concentratieproblemen bij concentraties van oplosmiddelen die ver onder de toegestane blootstellingsniveaus op het werk lagen. (Voor een uitgebreidere bespreking van de studies van Molhave, zie [hoofdstuk 3](#).) Een soortgelijk onderzoek met gezonde proefpersonen die niet eerder klachten hadden gemeld, toonde geen effect op het concentratievermogen (Otto et al. 1990).

Chemisch gevoelige patiënten melden vaak symptomen

van het centrale zenuwstelsel bij concentraties oplosmiddelen die even laag zijn als die gebruikt door Molhave en zelfs nog lager. Hun klachten komen overeen met de erkende gezondheidseffecten van deze stoffen, hoewel de blootstellingsniveaus die bij deze patiënten symptomen veroorzaken mogelijk een orde van grootte lager zijn.

Volgens Randolph (1980) kunnen de stimulerende effecten van oplosmiddelen aangenaam of onaangenaam zijn, afhankelijk van de persoon en de blootstelling. Bij het + niveau (zie **tabel 2-2**) kan een normaal persoon die aan oplosmiddelen wordt blootgesteld, zich alert, enthousiast, energiek en geestig voelen.

En geestig en kan dit niveau gedurende lange tijd volhouden, terwijl een chemisch gevoelig persoon snel kan evolueren naar ++ en zich gespannen, nerveus, twistziek, gevoelig en overdreven reactief kan voelen en koude rillingen of blozen kan ervaren. Zeer gevoelige personen kunnen manisch worden of epileptische aanvallen krijgen (+++).

Tijdens de ontwenning kunnen de symptomen bij relatief gezonde personen slechts milde, plaatselijke symptomen (-) zijn die lijken op een allergie, bijvoorbeeld een loopneus of verstopte neus, hoesten, piepende ademhaling, eczeem, netelroos, diarree en oog- en oorsymptomen. De reactie is echter niet echt allergisch; er zijn geen aanwijzingen dat IgE een rol speelt. Bij ernstigere ontwenning (- -) kunnen vermoeidheid, depressie, spier- en gewrichtspijn, hoofdpijn en een snelle of onregelmatige hartslag optreden.

TABEL 2-5. Veel voorkomende chemische stoffen die vrijkomen uit 42 moderne bouwmaterialen

De 10 meest geïdentificeerde verbindingen	De 10 verbindingen met de hoogste gemiddelde evenwichtsconcentratie
Tolueen	Tolueen
n-Decaan	3-Xyleen
1,2,4-Trimethylbenzeen	C ₁₀ H ₁₆ (Terpeen)
n-Undecaan	n-Butylacetaat
3-Xyleen	n-Butanol
2-Xyleen	n-Hexaan
n-Propylbenzeen	4-Xyleen
Ethylbenzeen	Ethoxyethoxyacetaat
n-Nonaan	n-Heptaan
1,3,5-Trimethylbenzeen	2-Xyleen

Bron: Overgenomen met toestemming uit “Indoor Air Pollution Due to Organic Gases and Vapours of Solvents in Building Materials” (Binnenluchtverontreiniging door organische gassen en dampen van oplosmiddelen in bouwmaterialen), in Environmental International 8:117-127, 122. Molhave, L., Moghissi, A., en Moghissi, B. (red.). Copyright 1982, Pergamon Press plc, Elmsford, NY.

In meer gevorderde stadia bij zeer gevoelige personen (- - -, ----) kunnen verwarring, besluiteloosheid en apathie optreden, waarbij het begripsvermogen en de concentratievermogen worden aangetast. Het ernstigste stadium (----) kan gepaard gaan met verdoving, waanideeën en hallucinaties. Vanuit klinisch oogpunt kan het model van Randolph een nuttig kader vormen voor het volgen van de

progressie van de symptomen van deze patiënten. Veel patiënten met chemische overgevoeligheid lijken de meer gevorderde stadia van stimulatie en depressie in het model te ervaren. Volgens Randolph kan, wanneer zij zijn ontwend en vervolgens worden blootgesteld aan één enkele prikkel, het stapsgewijze, sinusvormige verloop omhoog door de stimulatieniveaus en weer omlaag door de ontwenningniveaus het best worden waargenomen. In het normale dagelijkse leven overlappen blootstellingen elkaar en zijn afzonderlijke stadia mogelijk niet te onderscheiden.

Studies naar xyleen, een van de meest voorkomende oplosmiddelen in binnenlucht (zie **tabel 2-5**), uitgevoerd door Riihimaki en Savolainen (1980), tonen aan dat de effecten ervan afnemen naarmate de blootstelling voortduurt, vermoedelijk als gevolg van aanpassing. Hun werk wordt in **hoofdstuk 5** uitgebreid besproken.

We hebben een aantal blootstellingen genoemd waarvan bekend is dat ze gepaard gaan met aanpassing of verslaving. De fysiologische processen die ons in staat stellen ons aan ozon aan te passen, verschillen ongetwijfeld sterk van die voor nicotine of nitroglycerine. Het is echter duidelijk dat mensen zich aanpassen aan een breed scala aan stoffen in hun omgeving. Wat niet duidelijk is, is de specifieke rol die aanpassing speelt bij de dramatische reacties van patiënten met voedsel- en chemische overgevoeligheid op lage blootstellingsniveaus die voor anderen geen duidelijke effecten hebben (zie [hoofdstuk 4](#) voor een verdere bespreking van

mogelijke mechanismen).

Zonder uitzondering erkenden alle traditionele allergologen die we hebben geïnterviewd het fenomeen van acclimatisatie of aanpassing en waren ze het erover eens dat dit een cruciale variabele is die moet worden gecontroleerd in studies naar blootstelling aan lage concentraties chemische stoffen. Deze concepten zijn bekend bij bedrijfsartsen en industriële hygiënisten, omdat zij dergelijke effecten uit de eerste hand bij werknemers die aan chemische stoffen worden blootgesteld. [075] Randolph (1962, p. 7) stelt dat de meeste artsen patiënten pas lang na de aanpassing zien, op het moment dat de schade aan de eindorganen zich begint te manifesteren: “Het is alsof de arts tijdens de laatste scène van het tweede bedrijf van een toneelstuk met drie bedrijven in de theaterzaal aankomt en zich afvraagt wat er eerder met de hoofdrolspeler, zijn patiënt, is gebeurd.” Door middel van uitgebreide milieucontrole (dat wil zeggen een milieu-unit) kan het maskerende effect van aanpassing worden overwonnen en kan de blootstelling worden teruggedraaid of omgekeerd, zodat de toxiciteit kan worden gemonitord. De milieu-unit vertegenwoordigt een soort dynamische toxicologie; traditionele medische benaderingen geven slechts een momentopname van wat er met de patiënt gebeurt.

De enorme heterogeniteit van stoffen die bijwerkingen kunnen veroorzaken (de hierboven genoemde en andere) suggereert een fundamenteel mechanisme van aanpassing aan omgevingsstoffen. Dit mechanisme kan het zenuwstelsel of een ander systeem of andere systemen betreffen, in plaats van het immuunsysteem. De intense symptomen die kunnen op-

treden bij de-adaptatie en herblootstelling lijken echter op een klassieke allergische reactie, dat wil zeggen een ongewenste reactie op een prikkel. Dit concept heeft klinische bruikbaarheid.

Omdat aanpassing een algemene reactie lijkt te zijn (Selye 1946), kan een toxische aantasting van bijvoorbeeld het sympathische zenuwstelsel of de enzymatische ontgiftingsroutes leiden tot een algemeen verlies van het vermogen om zich aan te passen aan een breed scala aan stoffen, waaronder andere chemicaliën en zelfs voedingsmiddelen (het verspreidingsfenomeen). Het zou natuurlijk ideaal zijn om het mechanisme te kennen waardoor dit gebeurt. Tot nu toe is dit aan klinische ecologen ontgaan, waardoor zij in een duidelijk nadeel verkeren.

Het observeren van een fenomeen en het documenteren van het bestaan ervan moet noodzakelijkerwijs voorafgaan aan kennis van het mechanisme ervan. Het is natuurlijk niet nodig om het mechanisme van een ziekte te kennen om deze te kunnen voorkomen. Een historisch voorbeeld hiervan deed zich voor in 1854, toen een Londense arts, John Snow, opmerkte dat personen die cholera kregen, hun drinkwater haalden uit de pomp in Broad Street. Volgens de medische folklore zou hij de epidemie hebben gestopt door de pomp te laten verwijderen (Snow 1936). Pas in 1883, bijna 30 jaar later, ontdekte Koch de bacterie die verantwoordelijk was voor cholera. Net als in het huidige dilemma is het begrijpen van het mechanisme achter voedsel- en chemische overgevoeligheid niet noodzakelijk om met de diagnose en behandeling ervan te beginnen. Uiteindelijk kan kennis van het

mechanisme leiden tot betere behandelingen.

Met betrekking tot patiënten met chemische overgevoelighedie ook voedselintoleranties ontwikkelen, merkt Bell (1982, pp. 85-86) op dat “voedingsmiddelen niet alleen bronnen van voedingsstoffen zijn, maar ook complexe mengsels van organische chemicaliën. Het is bijvoorbeeld het unieke patroon van chemische bestanddelen dat een tomaat tot een tomaat maakt en niet tot een appel.” Ze geeft een gedeeltelijke lijst van chemische bestanddelen van tomaten, appels, melk en sinaasappels (zie **tabel 4-2**). [076] Allergologen Butcher, Salvaggio en collega's (1982) rapporteerden een interessant geval van een werknemer met een gevoeligheid voor toluendiisocynaat (TDI) die ook intolerant was voor radijs. Zowel TDI als radijs bevatten allylthiocynaat en benzyliothiocyanaat, maar andere voedingsmiddelen die dezelfde chemische stoffen bevatten, veroorzaakten geen symptomen. De auteurs konden geen speculaties doen over het mogelijke mechanisme achter deze kruisgevoeligheid. Binnenlucht bevat organische verbindingen die ook in voedingsmiddelen voorkomen, zoals de geurstoffen limoneen en pineen (zie **tabel 4-2**).

McGovern en collega's (1981-82) hebben ook geschreven over kruisgevoeligheid voor chemicaliën en voedingsmiddelen en merkten op dat veel voedingsmiddelen fenolderivaten bevatten. Chemisch gevoelige patiënten reageren ook vaak op fenolische inhalatiemiddelen. De McGovern-groep probeerde patiënten ongevoelig te maken voor bepaalde fenomenen en constateerde zeer heftige reacties op dergelijke provocaties. Rea (1988a) meldt voedselgevoeligheid bij 80 pro-

cent van zijn patiënten met chemische overgevoeligheid. Net als luchtverontreinigende stoffen bevatten voedingsmiddelen een breed scala aan chemische bestanddelen en staan ze gedurende lange tijd in nauw contact met het organisme. Het oppervlak van het maag-darmkanaal is enorm en de chemische belasting, zowel wat betreft de hoeveelheid als de diversiteit van de blootstelling, is enorm. Vanuit ontwikkelingsperspectief kan de inhoud van het maag-darmkanaal niet alleen worden beschouwd als een deel van het organisme, maar als “een insinuatie van de omgeving in het lichaam” (Angyal 1981).

IgE-gemedieerde allergische reacties die de huid of de longen aantasten, zijn gemakkelijker te bestuderen dan reacties die het maag-darmkanaal aantasten. De huid kan direct worden bekeken en er zijn apparaten beschikbaar om veranderingen in de longfunctie te meten. Dean Metcalfe van de National Institutes of Health (1986) merkt op:

De situatie is heel anders als het gaat om allergische aandoeningen waarbij het maag-darmkanaal betrokken is. Dit systeem is relatief ontoegankelijk en moeilijk te bestuderen, en tot nu toe is er minder informatie verzameld over allergische reacties in de weefsels ervan.

Toch is het potentieel voor allergische reacties in het maag-darmkanaal aanwezig: mestcellen, de cellen die chemische mediators afgeven die een allergische reactie veroorzaken, komen dichter voor in het darmkanaal ($20.000/\text{mm}^3$) dan in de huid ($7.000/\text{mm}^3$), een ander orgaan dat rijk is aan mestcellen (Barrett 1984).

De voedselintoleranties van patiënten met meervoudige chemische overgevoeligheid kunnen al dan niet IgE-gemedieerd zijn of gepaard gaan met het vrijkomen van histamine of andere mediators door mastcellen. In elk geval zijn de moeilijkheden bij het bestuderen van bijwerkingen van voedingsmiddelen dezelfde. De ontoegankelijkheid van het maag-darmkanaal en de enorme chemische en antigeneninhoud ervan bemoeilijken het onderzoek naar chemische mediators of subtiele pathofysiologische veranderingen aanzienlijk. [077] Wat het mechanisme ook is, het uitvoeren van geblindeerde voedselprovoCATietests is moeilijk zonder het voedsel op een of andere manier te veranderen. Gedroogd voedsel dat in ondoorzichtige capsules wordt toegediend, roept mogelijk niet dezelfde reactie op als grotere hoeveelheden vers voedsel. Sommige personen kunnen reageren op de capsules zelf of geen reactie vertonen als het voedsel niet in contact komt met het mondslijmvlies.

Of het nu gaat om voedingsmiddelen, geneesmiddelen of andere chemische stoffen, er kan aanpassing optreden, waardoor de latere reacties van het organisme op en de tolerantie voor andere stoffen veranderen. De mechanismen zijn onbekend, maar dit sluit onze erkenning van of interventie in dit probleem niet uit. Het gebruik van een milieu-eenheid kan een manier zijn om de ervaring te onthullen of te ondersteunen, of, zoals Randolph (1976a) stelt, “de middelen verschaffen om veel chronische ziekten met onbekende oorzaak om te zetten in acute ziekten waarvan de specifieke etiologie gemakkelijk kan worden aangetoond”.

Samenvatting van aanpassingshypothesen. We erkennen de complexiteit van het concept aanpassing. Hier vatten we de belangrijkste punten met betrekking tot dit onderwerp samen.

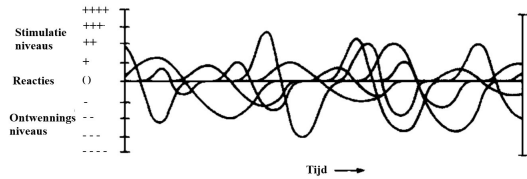
Symptomen van blootstelling aan veel chemische stoffen, zowel bij inademing als bij inname, lijken een bifasisch patroon te volgen. Aanpassing wordt gekenmerkt door acclimatisatie (gewenning, tolerantie) bij herhaalde blootstelling, waardoor de symptomen worden gemaskeerd. Ontwenning treedt op wanneer de blootstelling wordt stopgezet. Zodra een persoon zich heeft aangepast, zijn de experimentele gevolgen dat verdere blootstelling zeer weinig extra effect heeft en daarom mogelijk niet waarneembaar is. De waarnemer is mogelijk niet in staat om de stimulerende of reactieve gebeurtenis waar te nemen omdat er een soort “verzadigingseffect” is opgetreden.

Aanpassing en ontwenning treden op bij een breed scala aan organische en anorganische stoffen in vele fysische vormen, waaronder verschillende soorten stof en dampen, oplosmiddelen, nitroglycerine, ozon en voedingsmiddelen.

Een persoon wordt blootgesteld aan verschillende stoffen op verschillende tijdstippen, met een variërende frequentie, duur en intensiteit van blootstelling voor elk van deze stoffen en met een variërende frequentie en duur van vermindering of stopzetting van de blootstelling voor elke stof. De persoon kan zich voor verschillende stoffen tegelijkertijd in verschillende stadia (stimulerend of ontwenningsverschijnselen) bevinden. Deze stadia kunnen elkaar overlappen (zie **figuur 2-2**) en pogingen om oorzaak-gevolgrelaties waar te

nemen, verstoren.

Aanpassing kan sommige symptomen of effecten maskeren, terwijl andere fysiologische veranderingen kunnen voortduren.



Figuur 2-2

Uitgebreide milieucontrole, dat wil zeggen een milieu-eenheid, kan het maskerende effect van aanpassing en de problemen van overlappende blootstellingen die leiden tot overlappende reacties op meerdere agentia, tenietdoen. [078] De milieu-eenheid kan de onderzoeker in staat stellen de aanpassingservaring te ondersteunen of om te keren en de voortschrijdende toxiciteit te monitoren. De voordelen van dynamische toxiciteit van deze aard ten opzichte van conventionele methoden voor het bepalen van toxiciteit zijn onder meer dat subklinische, prepathologische effecten van chemische stoffen gemakkelijker kunnen worden gedetecteerd en dat er meer dan alleen een momentopname van de reactie van een individu op stoffen wordt verkregen. Door de persoon op deze manier te verwijderen uit interactieve, tijdsafhankelijke stimuli, kunnen meerdere oorzaken worden ontrafeld. De milieu-eenheid kan een essentieel hulpmiddel zijn. Veel zorgvuldig uitgevoerde studies naar de effecten van chemische stoffen met negatieve of dubbelzinnige resultaten zijn mogelijk gebrekkig omdat ze geen rekening houden met aanpassingsmechanismen. De gevolgen van een dergelijke omissie kunnen groot zijn.

Voor een verdere bespreking van aanpassing en aanverwante

begrippen, zie “Experimentele overwegingen en benaderingen van MCS” in [hoofdstuk 10](#).

De milieu eenheid – (milieu-unit)

Aanpassing en het gebruik van een milieu-eenheid zijn complexe onderwerpen die zich niet lenen voor de korte presentaties die gebruikelijk zijn in de meeste wetenschappelijke fora. Toch moeten artsen adaptatie begrijpen als er vooruitgang op dit gebied moet worden geboekt. Sommige allergologen met wie we hebben gesproken, erkennen de cruciale rol die adaptatie kan spelen. Een van de meest prominente is John Selner, een allergoloog die er al lang voor pleit dat allergologen een actievere rol spelen bij het begrijpen van patiënten met vermeende chemische overgevoeligheid en die het ontwerp en de werking van een milieu-eenheid in detail heeft beschreven (Selner en Staudenmayer 1985a). Selner bezocht de afdeling van Rea in Dallas en werkte samen met Ken Gerdes, een ecooloog die bij Randolph in de leer was geweest, om in 1979 een afdeling op te richten in het Presbyterian-St. Luke Hospital in Denver. Deze afdeling, die enkele jaren actief was voordat ze om redenen die niets te maken hadden met haar nut als diagnostisch instrument werd gesloten, had veel, zo niet de meeste kenmerken van bestaande klinische ecologische afdelingen. Rea en Randolph, die hun eigen *unit* hadden, bezochten beiden de eenheid van Selner toen deze werd geopend en waren onder de indruk van de zorg die aan de opzet ervan was besteed. Alle allergologen met wie we spraken, waren het er zonder uitzondering over eens dat een milieu-eenheid zoals die van Selner een be-

langrijk hulpmiddel was voor een goede beoordeling van patiënten met vermeende lage chemische gevoeligheid. We-nigen beseffen echter in hoeverre Selner zijn aanpak heeft gebaseerd op die van de klinische ecologen.

De milieu-eenheden van de klinische ecologen en die van Selner hadden veel gemeenschappelijke ontwerp- en opera-tionele parameters (**Tabel 2-6**).

TABEL 2-6. Kenmerken van milieu-eenheden

Kenmerken/praktijken	Allergologen afdeling	Klinische ecolo-gen Eenheden
Bouw met materialen die geen gas-sen afgeven (voornamelijk glas, staal, keramiek; katoenen bedden-goed en kleding). Vermijden van synthetische materialen. Geen par-fums, cosmetica, geurende schoon-maakmiddelen/zeep, enz.	Ja	Ja
Gefilterde luchttoevoer; patiëntenka-mers onder overdruk om besmetting vanuit aangrenzende ruimtes te ver-minderen; luchtsluizen	Ja	Ja
Medicatie van patiënten wordt zo-veel mogelijk stopgezet; geleidelijke afbouw van steroïden, enz.	Ja	Ja
Patiënten vasten 4 tot 8 dagen om symptomen te laten verdwijnen.	Ja, als de sympto-men na enkele da-gen in de afdeling niet verdwijnen.	Ja, bij opname op de afdeling
Biologische voedingsmiddelen ge-bruikt voor voedselonderzoek; ook commerciële voedingsmiddelen ge-	Ja	Ja

test		
Patiënten getest op aanvaardbaar water	Ja	Ja
Uitdagingen uitgevoerd met behulp van afzonderlijke voedingsmiddelen en chemicaliën na een periode van vermijden (om maskering te elimineren)	Ja	Ja

We kunnen geen grote verschillen tussen deze twee benaderingen vaststellen. Hoewel de eenheid van Selner niet meer in gebruik is, blijft hij enkele van dezelfde principes toepassen, zoals het onderbrengen van patiënten in een relatief schone omgeving om blootstelling aan chemische stoffen vóór het onderzoek te voorkomen. [079] Volgens Selner is het fundamentele concept nog steeds geldig. Hij stelt, net als Rea en Randolph, dat de meerderheid van de patiënten poliklinisch kan worden behandeld. Een klein percentage van de patiënten is echter moeilijk te beoordelen zonder een dergelijke faciliteit.

Studies van de ecologische eenheden laten veel te wensen over wat betreft de opzet van het onderzoek. Helaas zijn er nooit studies gepubliceerd van de allergologen in Denver. Alle traditionele allergologen die we hebben geïnterviewd, erkenden dat het verwijderen van blootstelling voorafgaand aan het onderzoek een cruciale factor kan zijn bij het bestuderen van reacties op lage concentraties chemicaliën. Zij waren van mening dat het opnieuw opzetten van een eenheid een belangrijke stap zou zijn in het begrijpen van de problemen van mensen die denken dat ze gevoelig zijn voor

lage concentraties van chemicaliën. [080] Sommige allergologen gaven zelfs voorbeelden waarbij het belangrijk zou zijn om de blootstelling enkele dagen voor de test te vermijden, zoals blootstelling aan westelijke rode ceder of sigarettenrook. Ze waren helemaal niet tegen het idee van een milieu-eenheid en waren zich bewust van de aanzienlijke kosten die gepaard gaan met het opzetten van een goed ontworpen en goed geleide milieu-eenheid.

Sommige allergologen die we hebben geïnterviewd, waren van mening dat ecologen betrokken moeten worden bij het ontwerp van een onderzoekseenheid en bij het opstellen van passende protocollen, vanwege hun ervaring op dit gebied en om latere kritiek van ecologen op de gebruikte protocollen te voorkomen. Twee van de traditionele allergologen die we hebben geïnterviewd, prezen Rea's technische vaardigheden bij het ontwerpen en exploiteren van zijn eenheid. Een van hen zei: "Niemand doet het zo goed als Rea." Rea heeft zelfs verklaard bereid te zijn samen te werken met elke onpartijdige onderneming die onderzoek wil doen met behulp van zijn faciliteiten of een modelonderzoekseenheid elders wil ontwerpen.

Hoewel een gedetailleerde beschrijving van een milieu-eenheid buiten het bestek van deze discussie valt, worden hier enkele essentiële punten vermeld.

Ten eerste kunnen door het gebruik van bouwmaterialen, meubilair en kleding die minder snel gassen afgeven, zeer lage niveaus van vluchtige organische stoffen (bijvoorbeeld uit synthetische stoffen) in de unit worden gehandhaafd. Om een unit te creëren en te exploiteren die zo vrij mogelijk is

van chemische verontreiniging, is kennis, precisie en waakzaamheid vereist bij de samenwerking met architecten, ventilatietechnici, aannemers en hun leveranciers, verpleegkundigen, diëtisten, leveranciers van voedsel en water, en onderhouds- en schoonmaakpersoneel. Het is duidelijk dat “dit geen sinecure is” (Selner en Staudenmeyer 1985a). Drie fundamentele wetenschappelijke benaderingen voor het bestuderen van een ziekte zijn klinisch-pathologische studies, dierproeven en epidemiologisch onderzoek. Hieraan heeft Randolph (1965) een vierde instrument toegevoegd: uitgebreide milieucontrole. Diermodellen, klinisch-pathologische studies en epidemiologisch onderzoek hebben bepaalde belangrijke beperkingen voor het bestuderen van het fenomeen van meervoudige chemische overgevoeligheid. Geen van deze benaderingen is zo gevoelig voor lage blootstellingsniveaus en effecten als het gebruik van een milieu-eenheid waarin alle blootstellingen tegelijkertijd worden gecontroleerd en de persoon in een niet-aangepaste toestand wordt blootgesteld aan afzonderlijke stoffen. Een theoretische, grafische weergave van de reacties van een persoon op omgevingsprikkels vóór het betreden van een milieu-eenheid, na het betreden van de eenheid en tijdens blootstelling aan afzonderlijke prikkels is weergegeven in **figuur 2-3**.

Diermodellen zijn het meest geschikt voor het bestuderen van relatief hoge doses chemicaliën die leiden tot duidelijke fysieke of biochemische pathologie die kan worden gemonitord. Eerst moet een geschikt dier worden gevonden. Vervolgens zijn er zorgen over extrapolaties naar mensen. Wat hier nog belangrijker is, is dat ratten, muizen en andere die-

ren onderzoekers niet kunnen vertellen of ze hoofdpijn hebben, zich depressief of angstig voelen of misselijk zijn. Daardoor kunnen de subtiele effecten van blootstelling aan lage concentraties chemicaliën volledig over het hoofd worden gezien.

[081] Epidemiologie kan enig nut hebben met betrekking tot dichte gebouwen of blootstelling van gemeenschappen aan een giftige stof. Als iedereen in de populatie met dezelfde symptomen op dezelfde stoffen reageert, is de taak relatief eenvoudig. Als sommige mensen echter hoofdpijn hebben, anderen spierspasmen en weer anderen zich minder goed kunnen concentreren, worden de resultaten vaag en kunnen ze volledig verdwijnen; dat wil zeggen dat geen enkel symptoom een statistisch significante prevalentie heeft ten opzichte van de controlegroep. Voor meervoudige chemische overgevoeligheid met meerdere triggers en meerdere gezondheidseffecten kan epidemiologie dus een ongevoelig instrument zijn. Bovendien kan epidemiologie weliswaar wijzen op verbanden tussen gebeurtenissen, maar zijn andere soorten onderzoek nodig om oorzaak-gevolgrelaties vast te stellen. Bij het onderzoek naar chemische overgevoeligheid levert de identificatie van een niet-getroffen controlegroep nog meer problemen op.

Klinisch-pathologische studies zijn afhankelijk van de aanwezigheid van bepaalde klinische symptomen (bijvoorbeeld tachycardie of verminderde reflexen), laboratoriummetingen of weefselpathologie. Voor zinvolle gegevens bij mensen moeten grote aantallen personen met een vergelijkbare blootstelling en vergelijkbare effecten op de eindorganen

worden onderzocht. Ook hier geldt dat meervoudige chemische overgevoeligheid meerdere triggers en meerdere effecten kan hebben. Tot op heden is er geen enkele laboratoriumtest die bij de meeste, laat staan alle, getroffen personen afwijkend is. In de toekomst zal een dergelijke test of marker wellicht worden ontdekt, maar voorlopig zijn er geen klinische, laboratorium- of pathologische bevindingen beschikbaar die op grote schaal kunnen worden toegepast. Bovendien kunnen subjectieve klachten van patiënten over het hoofd worden gezien, vooral als deze van persoon tot persoon verschillen. Klinisch-pathologische studies zijn dus waarschijnlijk niet gevoelig voor de vroege effecten van blootstelling aan lage concentraties, dat wil zeggen vóór schade aan de eindorganen.

Wat nodig is, is een gevoelig instrument dat op betrouwbare wijze symptomen van blootstelling aan lage concentraties van meerdere chemische stoffen bij mensen detecteert, rekening houdend met individuele verschillen, een instrument dat ons in staat stelt oorzaak-gevolgrelaties tussen blootstelling en symptomen vast te stellen. De milieu-eenheid zou een dergelijk instrument kunnen zijn. Mogelijk is dit de meest bruikbare van de vier benaderingen voor het bestuderen van de reactie van mensen op omgevingsfactoren. Alleen al om deze reden zouden de EPA en andere overheidsinstanties die zich bezighouden met de regulering van blootstelling aan lage concentraties giftige stoffen in het milieu, grote belangstelling moeten hebben voor deze benadering. De personen die in milieu-eenheden terechtkomen, vormen wellicht de meest gevoelige bevolkingsgroep. Hun reacties

op chemische prikkels terwijl ze zich in een niet-aangepaste toestand in een milieu-eenheid bevinden, zouden ons inzicht in lage chemische gevoeligheid vergroten. Zorgvuldig ontworpen en georkestreerde studies met nauwgezette aandacht voor de details van de milieucontrole, zoals gedefinieerd door degenen die dergelijke eenheden hebben geëxploiteerd, zijn essentieel om deze kwesties tot tevredenheid van alle betrokkenen op te lossen.

Voor een verdere bespreking van de milieumedische eenheid, zie “Experimentele overwegingen en benaderingen van MCS” in [hoofdstuk 10](#).

Fig- 2-3. Grafische weergave van de symptomen van een persoon vóór en na het betreden van een milieu-eenheid

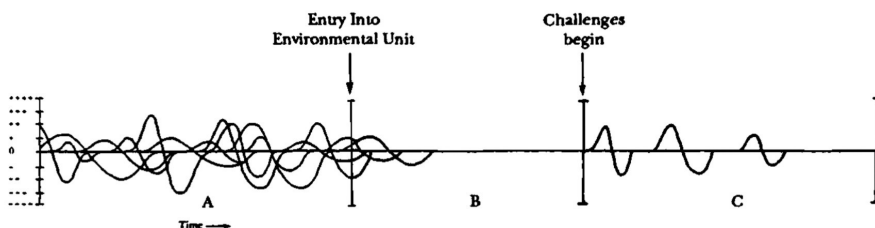


Fig- 2-3. Tekst niet te lezen

HOOFDSTUK – 03

OORZAKEN VAN MEERVOUDIGE CHEMISCHE OVERGEVOELIGHEID EN EFFECTEN OP DE GEZONDHEID

Schadelijke stoffen

Dit hoofdstuk gaat in op de oorzaken van meervoudige chemische overgevoeligheid, dat wil zeggen de schadelijke stoffen die de ziekte kunnen veroorzaken, evenals de stoffen die symptomen veroorzaken zodra het probleem zich voordoet. In [hoofdstuk 2](#) werd adaptatie besproken in relatie tot verschillende materialen, waaronder ozon, nitroglycerine, katoenstof, metaaldampen, oplosmiddelen, alcohol en tabaksrook. Klinische ecologen en hun patiënten hebben adaptatie waargenomen aan een enorm scala aan stoffen die kunnen worden gecategoriseerd als luchtverontreinigende stoffen buitenshuis, luchtverontreinigende stoffen binnenshuis, zowel thuis als op het werk, voedselverontreinigende stoffen en additieven, waterverontreinigende stoffen en additieven, en geneesmiddelen en consumentenproducten. Bij het opstellen van dit boek hebben we overwogen om te verwijzen naar representatieve artikelen uit de toxicologie die aantonen dat stoffen in de bovengenoemde categorieën giftig kunnen zijn voor dieren of mensen. Een encyclopedische opsomming zou echter weinig zin hebben. Het staat vast dat giftige stoffen in het milieu schadelijke gevolgen

hebben voor de gezondheid. De vraag is of bepaalde personen een verhoogde gevoeligheid voor chemicaliën en voedingsmiddelen ontwikkelen, en zo ja, waarom.

[084] John Selner, een allergoloog die kritisch staat tegenover klinische ecologie maar wel voorstander is van het gebruik van een milieu-eenheid voor de diagnose van bepaalde patiënten, heeft onderzoek gedaan naar deze hyperreactieve personen, maar helaas heeft hij geen studies gepubliceerd over patiënten in zijn voormalige milieu-eenheid. Zijn kritiek en die van anderen om dit onderzoeksgebied te weerleggen, zijn niet gebaseerd op onafhankelijk onderzoek waarbij voedsel- en chemische tests zijn uitgevoerd op patiënten in een niet-aangepaste toestand. De observaties van Randolph over aanpassing zijn dus nog niet gerepliceerd, hoewel aanpassing een belangrijke hypothese lijkt om te testen. De meeste kritiek van allergologen is gericht op de effectiviteit van behandelingen, bijvoorbeeld provocatie-neutralisatie, voor chemisch gevoelige patiënten. Deze kritiek op behandelingsmethoden en het ontbreken van consistente laboratoriumafwijkingen zijn gebruikt als basis om het bestaan van de ziekte in zijn geheel te weerleggen.

Klinische ecologen, evenals sommige allergologen (Selner 1988) met wie we hebben gesproken, hanteren het concept van totale lichaamsbelasting of -belasting. Voor ecologen bestaat deze belasting uit alle prikkels waarop het lichaam moet reageren (zich aanpassen) om de homeostase te handhaven. Deze prikkels kunnen chemisch, biologisch (pollen, schimmels, bacteriën, virussen), fysisch (hitte, kou, straling) of psychologisch zijn. Ondanks het nut ervan als theoretisch

construct om te helpen 'verklaren' waarom deze aandoening bij een bepaald individu optreedt, is de totale belasting op zich niet meetbaar. Een deel ervan kan echter wel worden gekwantificeerd. Laseter en collega's (1983) hebben bijvoorbeeld de concentraties van 16 gechloreerde koolwaterstofpesticiden gemeten bij 200 chemisch gevoelige patiënten, van wie 99 procent residuen van 0,05 ppb of meer in het bloed had, wat wijst op nog hogere concentraties in de weefsels. Het gemiddelde was 3,4 pesticiden per patiënt. Vluchtige organische koolwaterstoffen (Rea 1987) en alifatische koolwaterstofoplosmiddelen (Pan et al. 1987-88) zijn ook gemeten bij deze patiënten, maar de concentraties zijn niet vergeleken met die van personen die dergelijke symptomen niet hebben. Niettemin zijn Rea en anderen van mening dat deze stoffen geen normale bestanddelen van het lichaam zijn en daarom een aanzienlijke belasting voor het individu vormen. Maar zelfs als er geen verschillen in concentraties zouden bestaan tussen chemisch gevoelige patiënten en zogenaamde normale personen, zouden deze verbindingen toch een bron van hun ziekte kunnen zijn, omdat chemisch gevoelige patiënten mogelijk een subgroep van de bevolking vormen die gevoeliger is voor de effecten van deze chemische stoffen. Bovendien is hun blootstelling in het verleden, waardoor ze mogelijk in de eerste plaats gevoelig zijn geworden, wellicht het meest relevant.

Sommige auteurs hebben geprobeerd een onderscheid te maken tussen blootstelling aan chemische stoffen die verband houden met het ontstaan van het syndroom van meervoudige chemische overgevoeligheid en blootstelling die

verband houdt met het terugkeren van symptomen, dat wil zeggen die als trigger fungeren nadat het syndroom zich heeft ontwikkeld. Cone en collega's (1987) onderzochten werknemers met meervoudige chemische overgevoeligheid, van wie er elf aangaven dat blootstelling aan verschillende soorten oplosmiddelen hun probleem had veroorzaakt; drie wezen op blootstelling aan pesticiden; één op blootstelling aan waterstofsulfide; één op blootstelling aan Origins of kopieermachines en één op nieuwe materialen, waaronder tapijten. [085] Nadat het syndroom zich had ontwikkeld, waren de triggers voor het terugkeren van de symptomen bij dezezelfde patiënten veel diverser en omvatten ze veelvoorkomende blootstellingen zoals tabaksrook, parfum, geparfumeerde zeep, uitlaatgassen van auto's, kopieermachines, gasfornuizen, teer, smog, kranten, nieuwe kleding in winkels, leer, gedrukte boeken, kantoorgebouwen en lijm.

In het overzicht van Terr (1986) van 50 gevallen die door klinisch ecologen waren onderzocht, waarvan 43 gevallen door arbeidsongevallenverzekeraars voor onafhankelijke evaluatie naar hem waren doorverwezen, schreven de patiënten hun ziekte ook toe aan een breed scala aan blootstellingen: 16 klaagden over acute blootstelling aan een chemische stof, drie aan pesticiden, twee aan fenol; 34 patiënten waren van mening dat hun ziekte het gevolg was van chronische blootstelling, zes aan niet nader gespecificeerde chemische stoffen in hun huis, vier aan kantoormachines, drie aan organische oplosmiddelen, drie aan rook, drie aan voedingsmiddelen, twee aan formaldehyde, twee aan de ziekenhuisomgeving en twee aan vliegtuigen. Deze rapporten ge-

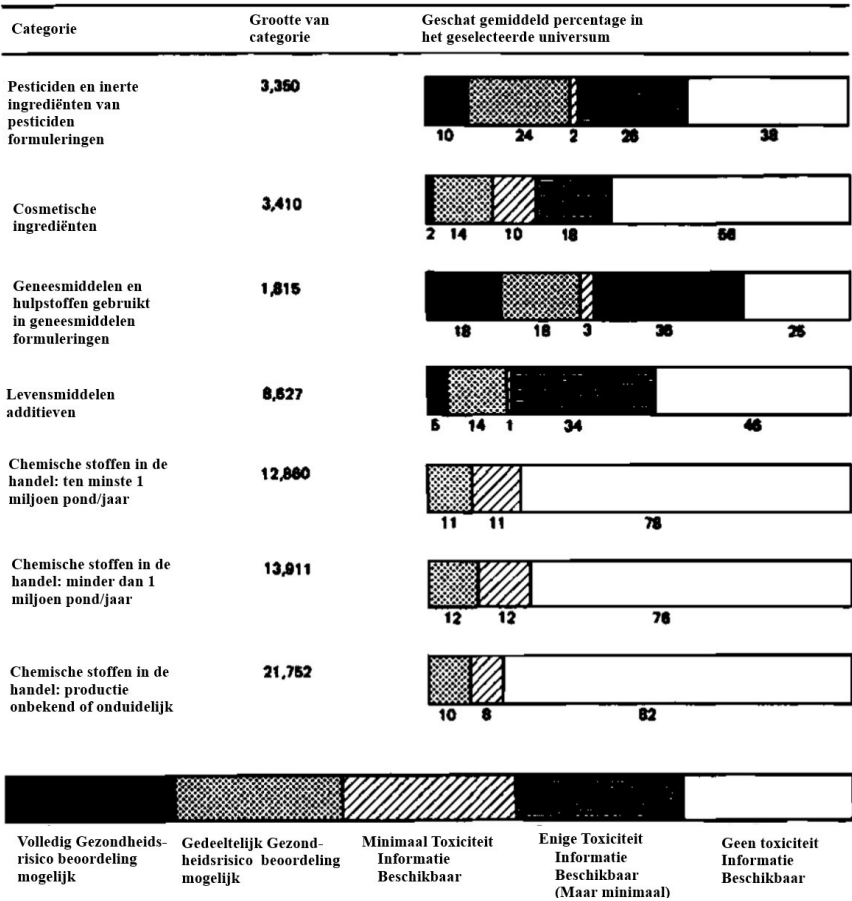
ven een vrij goed beeld van de verscheidenheid aan blootstellingen die volgens klinische ecologen aan de ziekte van hun patiënten voorafgaan.

Vervolgens heeft Terr (1989a) de bevindingen van 40 van deze 50 gevallen plus nog eens 50 gevallen gebundeld; alle patiënten hadden eerder een ecooloog geraadpleegd en een aanvraag voor een arbeidsongevallenverzekering ingediend. Van deze 90 patiënten hadden 28 symptomen die overeenkwamen met één orgaansysteem en 62 hadden multisystemische polysymptomatische klachten. **Tabel 2-3** geeft een overzicht van de blootstellingen die volgens deze patiënten hun aandoening hadden veroorzaakt: 83 identificeerden één of meer (maximaal zes) veroorzakende factoren. De blootstellingsduur varieerde van enkele seconden tot 20 jaar. **Tabel 2-4** geeft een overzicht van hun beroepen: 19 waren werkzaam in kantoorwerk, 13 in transport, 12 in de elektronica-industrie, 1 in de geneeskunde of maatschappelijk werk, 8 in het onderwijs, 8 in andere productiesectoren en de rest was verspreid over diverse andere beroepen.

Het is denkbaar dat chemische overgevoeligheid een tweestapsproces is: bepaalde blootstellingen kunnen de ziekte veroorzaken, terwijl andere alleen symptomen kunnen uitlokken zodra het syndroom zich heeft ontwikkeld. Vervolgens gaan we dieper in op de omvang en aard van de blootstellingen die naar verwachting bijdragen aan dit probleem en onderzoeken we de vijf subgroepen van blootstellingen die aan het begin van dit hoofdstuk zijn genoemd.

Gegevens over de gezondheidseffecten van chemische stoffen zijn notoir ontoereikend. In een studie van de National

Research Council uit 1984 is getracht de testbehoeften voor verschillende industriële en consumentenchemicaliën in kaart te brengen (National Research Council 1984).



FIGUUR 3-1. Mogelijkheid om een beoordeling van de gezondheidsrisico's van stoffen in zeven categorieën van een geselecteerd universum van chemische stoffen uit te voeren. Bron: National Research Council 1984.

Figuur 3-1 toont de bestaande behoeften aan gegevens over gezondheidsrisico's en toxiciteit. Voor 66 procent van de pesticiden en hun zogenaamd inerte ingrediënten, 84 procent van de cosmetische ingrediënten, 64 procent van de geneesmiddelen, 81 procent van de levensmiddelenadditieven en 88 tot 90 procent van de chemische stoffen in de handel zijn geen of slechts minimale toxiciteitsgegevens beschikbaar.

[086] Er is dus een schrijnend gebrek aan wetenschappelijke gegevens over de gezondheidseffecten van de overgrote meerderheid van chemische stoffen. Chemisch gevoelige patiënten kunnen deze leemtes wellicht veel eerder opvullen dan toxicologen.

Luchtverontreinigende stoffen

Een van de gevaarlijkste blootstellingen voor patiënten lijken pesticiden te zijn die buiten of binnen worden verspreid. Pesticiden alleen al zijn verantwoordelijk voor enkele van de meest gevorderde en hardnekkige gevallen van chemische gevoeligheid die klinische ecologen kennen. **[087]** Al in 1966 constateerden arbeidsgeneeskundigen dat bepaalde personen die waren “hersteld” van acute vergiftiging door organofosfaatpesticiden langdurige symptomen vertoonden van misselijkheid, hoofdpijn, prikkelbaarheid, slapeloosheid, concentratieproblemen, wazig zien of beven (Tabershaw en Cooper 1966). Twintig van de 114 personen verklaarden dat ze de geur van pesticiden niet meer konden verdragen of er niet meer mee in contact konden komen. Bij

anderen traden depressie en schizofrenie op (Gershon en Shaw 1961). Neuropsychiatrische, cardiopulmonale en gastro-intestinale symptomen kunnen lang na blootstelling aan organofosfaatinsecticiden (Namba et al. 1971) aanhouden, die op grote schaal worden gebruikt door ongediertebestrijders binnenshuis en buitenshuis. Andere blootstellingen buitenshuis die problemen opleveren voor chemisch gevoelige patiënten zijn dampen van oplosmiddelen en brandstoffen, verbrandingsproducten, teerdampen, verfdampen, diesel- en auto-uitlaatgassen en industriële luchtverontreiniging (Randolph 1962).

De schadelijke effecten van luchtverontreiniging op personen met ademhalings- of hartproblemen worden algemeen erkend. Minder bekend, maar steeds meer onderzocht, is het verband tussen de concentratie van luchtverontreinigende stoffen buiten en het aantal bezoeken aan de spoedeisende hulp voor psychiatrische hulp (Briere et al. 1983; Strahilevitz et al. 1979), opnames in psychiatrische ziekenhuizen (Strahilevitz et al. 1979), gezinsproblemen (Rotton en Frey 1985) en angstsymptomen (Evans et al. 1988).

Randolph beschreef een vrouw die elke keer ziek werd als ze door het vervuilde industriegebied in het noordwesten van Indiana en het zuiden van Chicago reisde (Randolph 1987, pp. 73-76). Andere patiënten melden problemen in elke grote stad, in de buurt van luchthavens, op bus- of treinstations of in druk verkeer.

Dieseluitlaatgassen vormen een bijzonder probleem voor veel patiënten. In een EPA-onderzoek naar de toxicologie van dieseluitlaatgassen stelde Nelson: "Ik denk dat we vrij

eenvoudig kunnen concluderen dat een sterke toename van het aantal dieselloertuigen niet zal leiden tot een rampzalige epidemie van longkanker”, maar “risicobeoordeling moet het uiteindelijke doel zijn en de hoogste prioriteit krijgen” (Nelson 1982). Veel chemisch gevoelige patiënten krijgen ernstige symptomen bij blootstelling aan dieselloertlaattassen. Interessant is dat een Japans onderzoek suggereert dat de opvallende toename van allergische rhinitis veroorzaakt door pollen in dat land in de afgelopen 30 jaar mogelijk deels het gevolg is van lakse regelgeving voor dieselloertlaattassen en het toegenomen aantal dieselloertuigen (Murana-ka et al. 1986). De auteurs merken op dat de Japanse ceder, een boom die al minstens een miljoen jaar in Japan voorkomt, tot 1964 nooit bekend stond als veroorzaker van allergische rhinitis, en dat allergische rhinitis vóór 1950 vrijwel onbekend was in hun land, hoewel het toen al wel bekend was bij Japanners die in de Verenigde Staten woonden. Muranaka wijst op dieselloertlaattassen als mogelijke oorzaak van de toename van allergische rhinitis in Japan.

[088] Bij cavia's leidt kortdurende blootstelling aan de alomtegenwoordige luchtverontreinigende stof zwaveldioxide (SO_2), zelfs bij concentraties onder de nationale normen voor luchtkwaliteit, de daaropvolgende allergische sensibilisatie van de luchtwegen versterkt (Riedel 1988). Onder de microscoop zien de bronchiën (grote luchtwegen) van cavia's die aan SO_2 zijn blootgesteld er ontstoken uit en zijn ze mogelijk beter doorlaatbaar, waardoor antigenen gemakkelijker het immuunsysteem kunnen binnendringen. Wanneer gedurende een periode van drie weken herhaaldelijk provo-

catie met geïnhaleerd antigeen (ovalbumine) wordt uitgevoerd, vertonen de meeste aan SO₂ blootgestelde dieren maximale bronchiale reacties tijdens de eerste paar provocaties. Voortgezette provocatie leidt tot een afname van obstructieve reacties, die de auteurs omschrijven als “allergeen-tachyfylaxie”, maar die ook in het model van adaptatie passen.

Chemische afvalstortplaatsen kunnen de lucht en het grondwater van nabijgelegen gemeenschappen verontreinigen. David Ozonoff van de Boston University School of Public Health en zijn medewerkers (1987) hebben huishoudens in de omgeving van een stinkende chemische afvalstortplaats onderzocht en vastgesteld dat blootgestelde personen vaker klaagden over ademhalingssymptomen (piepende ademhaling, kortademigheid, ongemak op de borst, aanhoudende verkoudheid, hoesten) en constitutionele symptomen (chronische vermoeidheid, darmstoornissen en onregelmatige hartslag) dan de controlegroep. De gemeten concentraties van luchtverontreinigende stoffen waren buitengewoon laag, waardoor de auteurs concludeerden dat de algemene bevolking mogelijk reageert op chemische stoffen in veel lagere concentraties dan eerder werd aangenomen. De meeste studies naar bevolkingsgroepen in de buurt van gevaarlijke afvalverwerkingsinstallaties hebben zich gericht op ernstige maar weinig voorkomende ziekten zoals kanker. In kleine populaties zijn dergelijke resultaten moeilijk te meten vanwege de lage statistische significantie. De auteurs stellen voor dat toekomstig onderzoek zich in plaats daarvan moet concentreren op veelvoorkomende medische klachten: “Niet

alleen zijn dergelijke resultaten beter te bestuderen vanwege hun hogere prevalentie, ze kunnen ook van groot belang zijn vanwege hun invloed op de efficiëntie, het welzijn, het comfort en de productiviteit van een gemeenschap.”

Zoals in de volgende paragraaf wordt besproken, is niet de luchtverontreiniging buitenshuis, maar de luchtverontreiniging binnenshuis verantwoordelijk voor het grootste aantal en de meest intense blootstellingen (Nero 1988). De meeste mensen brengen het grootste deel van hun tijd binnenshuis door, op het werk of thuis. Bovendien zijn de blootstellingsniveaus aan veel verontreinigende stoffen, met name vluchtige organische stoffen (waarvan er veel niet gekarakteriseerd zijn en waarvan de gezondheidseffecten onbekend zijn), binnenshuis veel hoger dan buitenshuis.

Binnenluchtverontreinigende stoffen, thuis en op het werk

De omvang van binnenluchtverontreinigende stoffen is door anderen onderzocht (Spengler en Sexton 1988b; Nero 1988; Cone en Hodgson 1989). John Spengler van de Harvard School of Public Health, een autoriteit op het gebied van binnenlucht, voorspelt dat het probleem van gebouwen met ongezonde lucht waarschijnlijk nog jaren zal voortduren, omdat er al een nieuwe generatie “pathologische” gebouwen op de tekentafel ligt (Spengler 1989). [089] Hij beschrijft de “ruimtegreep” die astronauten kregen voordat NASA erkende dat bouwmaterialen en voorraden die in een goed afgesloten ruimtevaartuig gassen afgaven, de oorzaak van de ziekte waren. Vervolgens heeft NASA een gedetailleerde in-

ventaris opgesteld van alle materialen die in hun voertuigen worden gebruikt en de soorten en hoeveelheden chemicaliën die deze in de lucht afgeven, en heeft het ruimtevaartuigen ontworpen om blootstelling tot een minimum te beperken.

Het scala aan luchtverontreinigende stoffen binnenshuis dat industriële werknemers treft, is enorm. Het lijkt erop dat bijna elk proces waarbij chemicaliën betrokken zijn, het potentieel heeft om chemische hyperreactiviteit te veroorzaken door langdurige of kortdurende blootstelling. Twee algemene soorten blootstelling lijken bijzonder geschikt om hypersensitiviteit te veroorzaken:

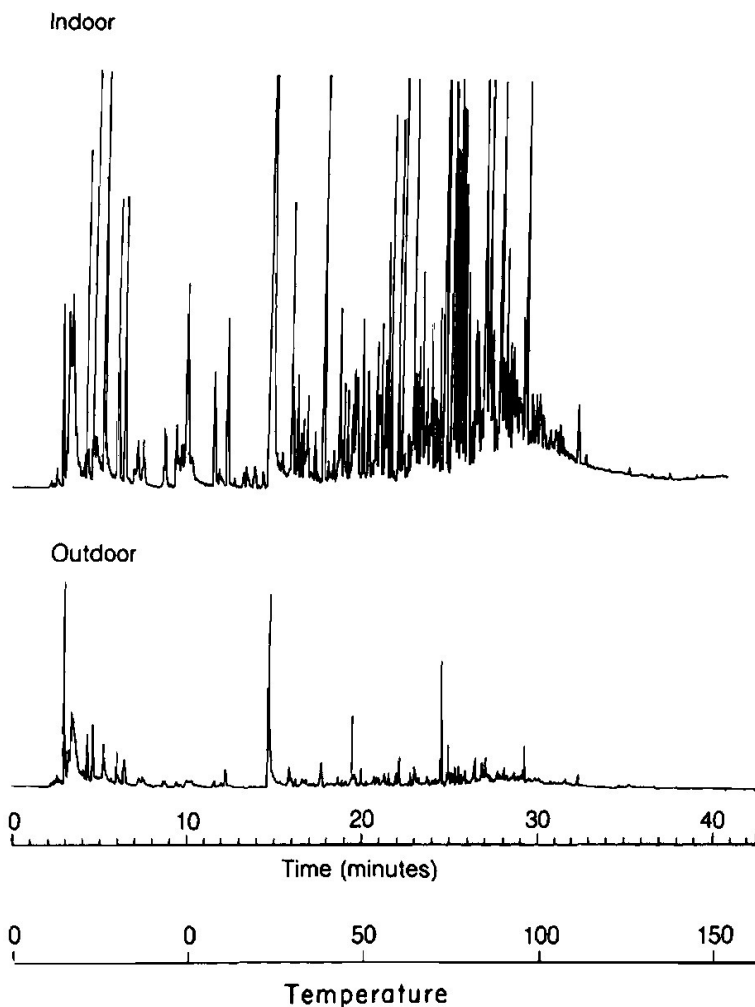
1. Een massale, overweldigende blootstelling, zoals een chemische lekkage, een brand waarbij synthetische materialen betrokken zijn, het sproeien van pesticiden of het werken met chemicaliën in een afgesloten, ongeventileerde ruimte.
2. Herhaalde, lage blootstelling aan een complex geheel van synthetische organische verbindingen, zoals bij verbrandingsproducten (bijvoorbeeld dieseluitlaatgassen), in goed geïsoleerde gebouwen en bij soldeerwerkzaamheden (Miller 1979).

Gaschromatografische analyse van luchtmonsters uit problematische gebouwen of woningen laat doorgaans meerdere pieken zien, die elk een bepaalde organische verbinding vertegenwoordigen (**afb. 3-2**). Er zijn aanvullende bemonsterings- en analysemethoden nodig om stikstofoxiden uit verbranding van gas, ozon, residuen van pesticiden en andere luchtverontreinigende stoffen die in dezelfde omgeving aan-

wezig kunnen zijn, te meten.

Thuis zijn gasfornuizen, een van de meest voorkomende triggers van symptomen bij deze patiënten, een bron van hinderlijke blootstelling voor chemisch gevoelige patiënten, evenals verbrandingsproducten van gas- of oliegestookte ovens en ruimteverwarmers, boilers en centrale verwarmingssystemen, beddengoed, bekleding en stoffering van sponsrubber, kunststoffen (vooral buigzame, geurige kunststoffen zoals douchegordijnen), insecticiden, parfums, verf en decoratiematerialen, open haarden, schoonmaakmiddelen; ontsmettingsmiddelen; luchtverfrissers; mottenballen; cederhouten kasten; kranten en ander drukwerk; stoffen in kleding, beddengoed en raambekleding, met name synthetische of gecoate stoffen; spaanplaat; benzinedampen uit aangebouwde garages; en vloerbedekking en tapijtonderlagen. Desinfecterende vloeistoffen en sprays die fenolen bevatten, veroorzaken vaak symptomen bij deze patiënten. Interessant is dat onderzoekers zich voor het eerst zorgen begonnen te maken over orthofenylfenol toen ze merkten dat muizen die in kooien werden gehouden die waren schoongemaakt met dit veelgebruikte desinfectiemiddel voor instellingen en huishoudens, na 4 tot 6 weken blootstelling een duidelijk verminderde immuunrespons vertoonden (La Via 1979).

[090]



FIGUUR)3-2. Een vergelijking van gaschromatografen van lucht-monsters met hetzelfde volume, genomen binnenshuis en buitenshuis in de buurt van een kantoorgebouw waar klachten zijn binnengekomen. Bron: Miksch, R. R., Hollowell, C. D., Schmidt, H. E. "Trace Organic Chemical Contaminants in Office Spaces," *Environ Int* 8:129-138, 1982. Met dank aan Lawrence Berkeley Laboratory, University of California.

[091] Het Environmental Protection Agency heeft onlangs luchtmonsters genomen voor pesticiden in woningen in Jacksonville, Florida, en Springfield en Chicopee, Massachusetts (Immerman 1990). (Zie Fig. 1-7). Uit analyse bleek een profiel van meerdere stoffen die gedurende de levensduur van elke woning waren gebruikt. Pesticiden die jaren eerder waren gebruikt en vervolgens waren verboden, konden worden gedetecteerd. In de gemiddelde woning in Florida werden ongeveer acht verschillende pesticiden aangetroffen, tegenover vier in Massachusetts (op een totaal van 32 pesticiden waarop tests werden uitgevoerd). Patiënten met chemische overgevoeligheid brengen het begin van hun ziekte soms in verband met een bepaalde verhuizing, en de mogelijke rol van eerder gebruikte, langlevende chemicaliën verdient zorgvuldig wetenschappelijk onderzoek.

Er zijn verschillende handleidingen geschreven voor het bouwen van woningen met “veiligere” materialen die minder giftig zijn en/of geen gassen afgeven (Rousseau et al. 1988; Good en Dadd 1988; Zamm en Gannon 1980). Ureumformaldehyde-schuimisolatie, dat in het verleden bij veel mensen deze ziekte kan hebben veroorzaakt, wordt sinds een reeks succesvolle rechtszaken niet meer gebruikt door isolateurs. Als onderdeel van haar onderzoeks- en informatieopdracht krachtens Titel IV van de Superfund Amendments and Reauthorization Act van 1986 ontwikkelt de EPA Indoor Air Division momenteel verschillende richtlijnen voor het ontwerpen en exploiteren van gebouwen om de luchtkwaliteit binnenshuis te waarborgen. Deze documenten hebben betrekking op het ontwerp en de bouw van

woongebouwen en openbare en commerciële gebouwen, de exploitatie en het onderhoud van openbare en commerciële gebouwen en het beheer van de luchtkwaliteit binnenshuis in scholen.

Stacaravans en auto-interieurs brengen hun eigen specifieke problemen met zich mee. Luchtverontreinigende stoffen binnenshuis in andere omgevingen kunnen ook problemen opleveren: winkelcentra, parfumafdelingen, schappen met wasmiddelen en insecticiden, stoffenwinkels, stomerijen, luchtverfrissers en haarlak in openbare toiletten, tabaksrook, wierook, Sterno gebruikt in buffetten, verbrandingsproducten van gasfornuizen in restaurants, en de geur van parfum, eau de cologne of mottenballen op kleding die wordt gedragen in theaters, kerken en het openbaar vervoer, veroorzaken vaak problemen voor deze patiënten. Vrijwel alle soorten 'geuren', met name petrochemische geuren, maar ook 'natuurlijke' geuren van ceder- of dennenterpenen of koken-de voedingsmiddelen, kunnen symptomen veroorzaken. De aanwezigheid van een geur betekent dat de stof in kwestie een dampdruk heeft en dat er moleculen ervan in de lucht aanwezig zijn. Het onderwerp geuren en hun rol bij dit syndroom wordt besproken in hoofdstuk 4.

Historische aantekeningen. Randolph besprak het onderwerp luchtvervuiling binnenshuis voor het eerst in een reeks artikelen die in 1954 werden gepubliceerd en vervolgens in *Human Ecology and Susceptibility to the Chemical Environment* in 1962. [092] In datzelfde jaar riep president Kennedy de eerste nationale conferentie over luchtvervuiling bijeen in Washington, D.C. Het was een driedaags program-

ma met slechts anderhalf uur aan het einde voor een open discussie. Tijdens de discussie merkte Randolph op dat er in drie dagen tijd geen enkele verwijzing was gemaakt naar luchtverontreiniging binnenshuis. In zijn klinische ervaring was luchtverontreiniging binnenshuis volgens hem 8 tot 10 keer belangrijker als bron van ziekte bij gevoelige personen dan luchtverontreiniging buitenshuis. Terwijl luchtverontreiniging buitenshuis meestal van tijdelijke aard en variabel was, was luchtverontreiniging binnenshuis veel constanter. Bovendien brengen mensen het grootste deel van hun tijd binnenshuis door. Hij merkte ook op dat meer dan 800 gasfornuizen waren verwijderd uit de huizen van zijn zeer gevoelige patiënten.

Twintig jaar later werd vervuiling uit dezelfde bronnen die Randolph had geïdentificeerd als triggers van de symptomen van zijn patiënten, gedocumenteerd met geavanceerde en gevoelige analysetechnieken zoals gaschromatografie met massaspectrometrie, die ten tijde van Randolphs oorspronkelijke publicaties nog niet beschikbaar waren. Tussen 1979 en 1985 voerde de EPA een uitgebreid onderzoek uit naar de blootstelling aan vluchtige organische stoffen van 400 inwoners in drie staten (Wallace 1987). Het TEAM-onderzoek (total exposure assessment methodology) maakte gebruik van de modernste monitoring- en analysemethoden. Elke proefpersoon droeg 24 uur lang een persoonlijke luchtmonsternemer en leverde aan het einde van de dag een ademhalingsmonster in. De persoonlijke blootstelling was consequent hoger dan de buitenluchtniveaus, soms met een

factor 10 of meer (wat dicht in de buurt kwam van de schattingen van Randolph 20 jaar eerder), wat wijst op belangrijke bronnen van blootstelling binnenshuis. Roken, een bezoek aan de stomerij of het tankstation en bepaalde beroepen leidden tot zeer hoge blootstellingsniveaus. De concentraties in de adem waren voor 9 van de 11 verbindingen 30 tot 40 procent van de persoonlijke luchtconcentraties, maar liepen op tot 75 tot 80 procent voor benzeen (uit benzine) en 90 procent voor tetrachloorethyleen (Wallace et al. 1985). Wallace vatte de gegevens van negen afzonderlijke studies met meer dan 1000 woningen samen en rapporteerde overeenstemming over de volgende punten:

1. In wezen heeft elk van de ongeveer 40 onderzochte organische stoffen hogere concentraties binnenshuis dan buitenshuis.

2. Er zijn talrijke bronnen, waaronder bouwmaterialen, meubilair, chemisch gereinigde kleding, sigaretten, benzine, schoonmaakmiddelen, mottenballen, warme douches, drukwerk, enz.

3. De concentraties variëren sterk, vaak met twee of meer ordes van grootte.

Het is duidelijk dat de blootstelling in de meeste binnenomgevingen ruimschoots onder de huidige OSHA- of EPA-normen ligt. Op een bepaald moment kunnen er honderden verschillende chemische stoffen in de lucht van een woning of kantoor aanwezig zijn. Een vraag die rijst, is of de som van

alle effecten van deze chemische stoffen verantwoordelijk kan zijn voor symptomen, ook al is geen enkel bestanddeel daarvoor verantwoordelijk. [093] Daartoe heeft Molhave (1986) uit Denemarken 62 personen blootgesteld aan een mengsel van 22 vluchtige organische stoffen (VOS) die vaak voorkomen als verontreinigende stoffen in de binnenlucht. Er werden drie concentraties van de totale verontreinigende stoffen gebruikt: 0 mg/m³ (controle), 5 mg/m³ en 25 mg/m³ van hetzelfde mengsel van 22 verbindingen. Molhave stelde “gezonde” proefpersonen (zowel mannen als vrouwen) die eerder klachten hadden gehad over symptomen van het sickbuildingsyndroom bloot aan elke concentratie gedurende 2,75 uur. Naarmate de luchtconcentratie toenam, namen de klachten van irritatie van neus en keel en concentratieproblemen (gemeten aan de hand van het cijfergeheugen) toe. Naarmate de dosis toenam, werden deze 'gevoelige' personen, die verder gezond leken, dus aanzienlijker beïnvloed door de verontreinigende stoffen in de binnenlucht, tot het punt dat ze moeite hadden met taken die concentratie vereisten.

In een vervolgonderzoek, uitgevoerd om het onderzoek van Molhave uit 1986 te bevestigen en uit te breiden, stelden Otto, Molhave en collega's (1989) 66 normale, gezonde mannen (zonder voorgeschiedenis van chemische overgevoeligheid) gedurende 2,75 uur bloot aan een complex mengsel van VOS in concentraties van 0 en 25 mg/m³. Het onderzoek bevestigde de waarnemingen van onaangename geuren uit het onderzoek van 1986. Blootstelling aan VOS had echter geen invloed op de prestaties bij gedragstests. De

blootstellingstijd van 2,75 uur die in beide studies werd gehanteerd, is natuurlijk niet te vergelijken met de dagelijkse blootstelling van bewoners van goed geïsoleerde gebouwen. Niettemin wijst een vergelijking van de twee studies op verschillen in de effecten op het centrale zenuwstelsel tussen gezonde personen en personen die eerder klachten hadden over de luchtkwaliteit binnenshuis. Helaas is het vanwege de irriterende effecten van blootstelling aan hogere concentraties VOS uiterst moeilijk om bij het opzetten van dergelijke studies een blinding te realiseren.

Andere Scandinavische onderzoekers hebben vastgesteld dat de totale concentraties van vluchtige organische stoffen in woningen waar bewoners klachten hadden, gemiddeld 1,3 mg/m³ bedroegen (variërend van 0,092 tot 13 mg/m³), terwijl de concentraties in woningen waar geen klachten waren gemiddeld 0,36 mg/m³ bedroegen (variërend van 0,02 tot 1,7 mg/m³) (Molhave 1986-87). De concentraties vluchtige organische stoffen waren dus over het algemeen hoger in huizen met problemen.

Robertson et al. (1985) hebben de werkomgeving van kantoormedewerkers onderzocht en de gezondheidsproblemen vergeleken in twee kantoorgebouwen, waarvan het ene volledig geklimatiseerd was en het andere natuurlijk geventileerd. In het gebouw met airconditioning was het ziekteverzuim aanzienlijk hoger dan in het gebouw met natuurlijke ventilatie, met name wat betreft rhinitis (28 procent tegenover 5 procent), verstopte neus en droge keel (35 procent tegenover 9 procent), lusteloosheid (36 procent tegenover 13 procent) en hoofdpijn (31 procent tegenover 15 procent).

Het feit dat de temperatuur, luchtvochtigheid, lichtsnelheid en andere factoren in beide gebouwen niet verschilden, wijst erop dat de ziekte werd veroorzaakt door verontreinigende stoffen in de binnenlucht. Ook Finnegan en collega's (1984) constateerden aanzienlijk meer symptomen aan ogen, neus en slijmvliezen, evenals lusteloosheid, droge huid en hoofdpijn bij werknemers in kantoren met airconditioning dan in kantoren met natuurlijke ventilatie.

[094] Een onverwachte en ongewenste kans voor de EPA om de effecten van luchtvervuiling binnenshuis uit eerste hand te bestuderen, deed zich voor toen in 1987 en 1988 27.000 vierkante meter nieuw tapijt werd gelegd in het hoofdkantoor van het agentschap in Washington, D.C. (Hirzy en Morison 1989a, 1989b). Naar schatting 124 van de 2000 werknemers die werden blootgesteld aan vluchtige dampen uit het tapijt, werden ziek en vertoonden symptomen variërend van irritatie van ogen, neus en keel en ademhalingsproblemen tot misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid, denkproblemen, vermoeidheid en een verhoogde gevoeligheid voor veel blootstellingen die voorheen werden getoleerd. Ten minste twee werknemers hebben hun baan opgezegd als gevolg van ziekte. Zeventien konden niet meer op hun werkplek werken. Sommigen werken nu thuis of op andere locaties. Acht melden nieuwe gevoeligheden voor veelvoorkomende stoffen, waaronder parfums, uitlaatgassen van auto's en tabaksrook. De symptomen van de ongeveer twintig ernstigst getroffen personen lijken identiek aan die van patiënten die door klinisch ecologen zijn onderzocht. Weten-

schappers van het agentschap in de vakbond van de werknemers die luchtmonsters analyseerden, vermoedden dat 4-fenylcyclohexeen (4-PC), dat wordt gebruikt om tapijtweefsel aan de rug te hechten, de boosdoener was. Schattingen van de blootstelling die de ziekte bij de gevoelige subgroep veroorzaakte, variëren van 5 tot 15 ppb 4-PC (Hirzy en Morrison 1989b). Dezelfde personen, die nu “gevoelig” zijn, krijgen bij hernieuwde blootstelling aan minder dan 1 ppb van de stof symptomen, waaronder ademhalingsmoeilijkheden, duizeligheid, een “wazig” gevoel en algemene malaise. Het probleem bij de EPA geeft nog meer geloofwaardigheid aan de observaties van Randolph en andere klinische ecologen met betrekking tot: (1) uiteenlopende symptomen die bij verschillende personen optreden, zelfs bij dezelfde blootstelling, (2) 'verspreiding' van gevoeligheden naar andere lage blootstellingen aan chemische stoffen en naar voedingsmiddelen die voorheen werden verdragen, en (3) aanpassing, dat wil zeggen dat de minder ernstig getroffen werknemers verbetering van de symptomen constateerden wanneer ze niet aan het werk waren, met een duidelijke toename bij terugkeer en een geleidelijke afname tijdens de werkweek naarmate de tolerantie toenam (Hirzy 1989).

Voedingsmiddelen, levensmiddelenadditieven en verontreinigingen

Rea (1988a) schat dat voedselgevoeligheid voorkomt bij ongeveer 80 procent van zijn patiënten met chemische gevoeligheden. Ecologen merken op dat overmatige blootstelling aan chemische stoffen kan leiden tot verlies van tolerantie

voor voedingsmiddelen, soms voor alle voedingsmiddelen in het dieet, en dat het verwijderen van de persoon uit een dergelijke blootstelling en het afwisselen van voedingsmiddelen, zodat geen enkel voedingsmiddel vaker dan eens in de vier dagen wordt gegeten, de tolerantie voor het dieet kan herstellen. [095] Residuen van pesticiden, blikvoeringen (de goudbruine voering van blikken kan een fenolhars bevatten), ontsmettingsmiddelen, fungiciden, zwavelbehandeling, kunstmatige kleurstoffen, zoetstoffen, conserveermiddelen, rijpingsprocedures (zoals ethyleengas), beschermende wassen en verpakkingsmaterialen, met name kunststoffen, kunnen bij patiënten symptomen veroorzaken. Wanneer patiënten in een milieu-unit worden blootgesteld aan voedingsmiddelen, krijgen ze in eerste instantie zoveel mogelijk chemisch minder verontreinigde voedingsmiddelen, zoals biologisch vlees en groenten en fruit. Zodra een aantal 'veilige' voedingsmiddelen is vastgesteld en voordat de patiënt uit de unit wordt ontslagen, kunnen patiënten meerdere opeenvolgende maaltijden krijgen die zijn bereid met hun veilige voedingsmiddelen. Deze maaltijden kunnen bestaan uit commerciële appels die zijn bespoten (denk aan de recente bezorgdheid over het besproeien van appels met Alar, wat mogelijk langetermijneffecten kan hebben bij kinderen die deze appels of appelsap consumeren), ingeblikt voedsel en niet-biologisch vlees. Na twee dagen van dergelijke voeding melden veel patiënten vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn, artritis, depressie en andere spier-, skelet- en/of neurologische symptomen (Randolph 1987).

Waterverontreinigingen

en

additieven

Volgens Rea (1988a) kan maar liefst 90 procent van zijn patiënten met chemische overgevoeligheid reacties vertonen op verontreinigingen in drinkwater. Tijdens een vastenkuur in een milieu-instituut testen patiënten water uit verschillende bronnen, waaronder leidingwater, speciaal gedestilleerd of gefilterd water en verschillende bron- of putwater, totdat ze een water vinden dat geen symptomen veroorzaakt. Drinkwater kan verontreinigd zijn door het uitloggen van chemicaliën uit plastic opslagcontainers, rubberen slangen of koppelingen in distilleerapparatuur, of plastic of rubberen fittingen in drinkwaterdispensers. Voor bijzonder gevoelige personen kan onverontreinigd bron- of bronwater in glazen flessen de voorkeur hebben.

Chemische verontreiniging van grondwater is een groeiende nationale zorg. Aldicarb, een carbamaatinsecticide en nematocide dat sinds de jaren zestig op grote schaal wordt gebruikt, werd voor het eerst als grondwaterverontreinigende stof opgemerkt aan het eind van de jaren zeventig, toen meer dan 1100 bronnen in Suffolk County, een aardappelteeltgebied op Long Island in New York, positief testten op aldicarb (concentraties hoger dan 7 ppb). Sindsdien is aldicarb aangetroffen in het grondwater in Maine, Florida, Californië, Arizona, North Carolina, Virginia en Wisconsin. In Wisconsin bleken 23 ogenschijnlijk gezonde vrouwen die grondwater met aantoonbare aldicarb hadden gedronken, veranderde T-cel subsets te hebben met een verlaagde T:Te-verhouding van 1,88 tegenover 2,54 in een niet-blootgestelde controlegroep ($p < 0,05$) (Fiore et al. 1986). In tegenstel-

ling tot aids, waarbij de T: T'' -verhouding voornamelijk daalt omdat T-cellen (helpercellen) door het virus worden vernietigd, vertoonden deze vrouwen een toename van TB-cellen (suppressorcellen). Bovendien was de lymfocytoprolieratie in reactie op Candida-allergenen verhoogd ($p < 0,02$) ten opzichte van de controlegroep. [096] Evenzo werden bij inwoners van Woburn, Massachusetts, die water dronken dat verontreinigd was met industriële oplosmiddelen, een overmaat aan leukemie (12 tegenover 5,3 verwacht), immunologische afwijkingen, waaronder een verlaagde T-celverhouding ($p < 0,01$), verhoogde auto-antilichamen en infecties, en neurologische, cardiale en huidaandoeningen vastgesteld (Byers et al. 1988). (Zie ook hoofdstuk 4.)

Inname is niet de enige manier waarop men aan verontreinigingen in water wordt blootgesteld. Brown en collega's (1984) rapporteerden dat opname via de huid (bijvoorbeeld door baden of douchen) een belangrijke toegangspoort kan zijn voor verontreinigingen in water, die 29 tot 91 procent (gemiddeld 64 procent) van de totale dagelijkse dosis van deze stoffen uitmaken. Naast huidcontact zorgt douchen ervoor dat verontreinigingen in het water verdampen, waardoor chloor, chloroform en organische verbindingen worden ingeademd (Bailey en Vanderslice 1987; Foster en Chrostowski 1987). Water dat verontreinigd is met organisch materiaal en vervolgens gechloreerd is, bevat gechloreerde koolwaterstoffen die mogelijk kankerverwekkend zijn. Interessant is dat chemisch gevoelige personen vaak symptomen opmerken tijdens het baden of douchen, en sommigen beweren dat ze speciaal gefilterd water moeten gebruiken of

op zijn minst water dat behandeld is om het chloor te verwijderen.

Geneesmiddelen en consumentenproducten

Artsen erkennen dat iemand die een bijwerking heeft op een bepaald geneesmiddel, meer kans heeft om ook op andere geneesmiddelen te reageren. De allergoloog Sullivan (1989) meldde dat personen die een bijwerking op penicilline hebben gehad, veel meer kans hebben op bijwerkingen op andere geneesmiddelen, met name andere antibiotica. Interessant is dat hij dit fenomeen, dat bij een zeer klein percentage van de bevolking voorkomt, het 'multiple drug allergy syndrome' noemt. Het mechanisme is onduidelijk, maar hij veronderstelt dat het verband houdt met een verstoorde regulering van de anti-hapteen-immuunrespons. Meggs (1989a) stelde een lijst samen van symptomen die zijn gemeld voor zeven bekende geneesmiddelen (indomethacine, propranolol, azatadine, pseudo-efedrine, captopril, diazepam en reserpine); deze symptomen kwamen overeen met ongeveer 80 procent van de symptomen en klachten die Terr (1989a) rapporteerde bij patiënten die waren blootgesteld aan verschillende organische chemicaliën. Meggs merkt op: "Misschien is er een overeenkomst tussen bijwerkingen van geneesmiddelen en vluchtige organische stoffen op de werkplek. In beide gevallen hebben we te maken met koolstofverbindingen met een laag moleculair gewicht en een vergelijkbare structuur."

Randolph (1962, pp. 85-87) onderzocht een reeks van 80 en een andere reeks van 250 van zijn chemisch gevoelige pati-

ënten die “bekende” reacties hadden op een bepaald aspect van hun chemische omgeving en ontdekte dat een buitengewoon hoog percentage een negatieve reactie had op één of meer medicijnen. [097] Een kwart tot de helft beweerde te reageren op aspirine, barbituraten of sulfonamiden. Volgens Randolph zijn veel mensen met chemische overgevoeligheid terughoudend om medische hulp te zoeken vanwege deze neiging tot reacties op medicijnen en omdat veel artsen dit probleem niet begrijpen. Er lijkt dus een belangrijke overlap te bestaan tussen personen die slecht reageren op medicijnen en chemisch gevoelige patiënten. Het zou de moeite waard zijn om te onderzoeken of een onevenredig groot aantal van de in de Physicians' Desk Reference genoemde idiosyncratische reacties voorkomt in dezelfde subgroep van patiënten. De psychiater Schottenfeld (1987) bevestigt dat veel mensen met meervoudige chemische overgevoeligheid ongevoelig lijken te zijn voor de anticholinerge en sedatieve effecten van tricyclische antidepressiva.

Geneesmiddelen bevatten natuurlijk veel meer dan alleen werkzame bestanddelen. Ze bevatten ook hulpstoffen (bijvoorbeeld maïszetmeel of lactose in tabletten), verdunningsmiddelen, kleurstoffen, smaakstoffen, verschillende coatings en/of conserveermiddelen (zoals in allergie-injecties, die vaak ongeveer 0,4 procent fenol bevatten). Minerale oliën, vaseline, zalf, lotions, laxeermiddelen, synthetische vitamines en plakband veroorzaken bij veel patiënten problemen. Van de meeste cosmetica, geparfumeerde zeep, shampoo, handcrèmes, producten voor persoonlijke hygiëne, parfums, eau de cologne, deodorants, haarlak, haarverf, mondwater,

kleefmiddelen voor kunstgebitten en badzout en -oliën is gemeld dat ze bij individuele patiënten reacties veroorzaken. Veel patiënten hebben baat bij het vervangen van petrochemische producten door 'natuurlijke' producten (Ziem 1989).

Daarnaast zijn ook permanent press-afwerkingen (vooral tijdens het strijken), synthetische textiel, chemisch gereinigde kleding, resten van wasmiddelen en wasverzachters, elektrische dekens (de plastic coating over de draden geeft bij verhitting gassen af), waterbedden, matrassen die zijn behandeld met vlamvertragers, viltstiften, geurende boeken, tijdschriften en kranten, poetsmiddelen, schoonmaakmiddelen en bleekmiddelen en chloorhoudende zwembaden en zelfs bad- en douchewater zijn ook in verband gebracht met intolerantie (Randolph 1962, pp. 112-114).

Ernstig zieke patiënten kunnen gevoelig zijn voor de meeste, zo niet alle, van deze stoffen en producten en hebben moeite om ze te vermijden en geschikte vervangingsmiddelen te vinden. Vaak op initiatief van patiënten zijn postorder-bedrijven ontstaan om gevoelige personen te helpen producten te vinden die beter worden verdragen. De blootstelling kan heel subtiel zijn. Sommige mensen kunnen zich bijvoorbeeld prikkelbaar of angstig voelen wanneer ze telefoneren, maar als ze hun nieuwe gekleurde plastic telefoons vervangen door bakelieten telefoons of een luidspreker gebruiken, verdwijnt het probleem (Randolph 1962). Kleding die in spaanplaatlades is opgeborgen, kan formaldehyde afgeven en symptomen veroorzaken. Synthetische stoffen worden in verband gebracht met verhoogde bloeddruk, verhoogde hartslag, hartritmestoornissen en angina pectoris (Seyal et

al. 1986a-d). Acryl kunstgebitten kunnen hoofdpijn, gewrichtspijn, vermoeidheid en huiduitslag veroorzaken (Kroeker et al. 1982).

[098] Het proces om de grenzen van de eigen tolerantie te ontdekken kan lang en vervelend zijn, met veel tegenslagen. De tegenslagen kunnen zo pijnlijk en invaliderend zijn dat patiënten tot het uiterste gaan om zich te informeren over chemische stoffen en deze te vermijden. Zeer gevoelige patiënten kunnen een negatieve reactie vertonen op contactlenzen, tandheelkundige materialen, medische implantaten of prothesen, lokale verdovingsmiddelen, weekmakers die uit plastic infuus- of zuurstofslangen lekken, glijmiddel dat tijdens een onderzoek wordt aangebracht, of alcohol die op de huid verdampt bij het afnemen van bloed. Dergelijke patiënten zien elke ontmoeting met een onwetende of ongelovige tandarts of arts met grote schroom tegemoet. Contrastmiddelen voor röntgenfoto's kunnen een bijzonder punt van zorg zijn. Als er een operatie gepland is, kunnen patiënten vragen welke intraveneuze oplossingen zullen worden gebruikt (D5 is 5 procent dextrose en bevat dus maïssuiker; maïs is het meest voorkomende voedingsmiddel dat bij deze patiënten symptomen veroorzaakt [Randolph en Moss 1980, p. 109]), welke verdovingsmiddelen zullen worden gebruikt, en dergelijke, zodat zij zichzelf en hun artsen kunnen voorbereiden op eventuele bijwerkingen en deze kunnen voorkomen. Veel artsen vinden dergelijke vragen intimiderend of beschouwen de patiënt als veeleisend of hypochondrisch, terwijl de patiënt, die een operatie of speciale ingreep nodig heeft, alleen maar een bijwerking wil voorkomen. Behande-

laars moeten begrip hebben voor de zorgen van deze patiënten en beseffen dat hun angsten gebaseerd kunnen zijn op eerdere ervaringen met zeer pijnlijke of gênante reacties. Wanneer ze zich in handen van de medische wereld moeten geven, voelen chemisch gevoelige patiënten een gebrek aan controle en een kwetsbaarheid die de meesten niet zullen begrijpen.

Gezondheidseffecten

Volgens de klinisch ecooloog hebben de symptomen en ziekten die worden veroorzaakt door blootstelling aan voedingsmiddelen en chemische stoffen betrekking op alle systemen van het lichaam en zijn ze zo divers dat veel traditionele artsen ze ongeloofwaardig vinden. Sommige van de artsen die we hebben geïnterviewd, herinnerden zich dat hen als student geneeskunde werd verteld dat hoe meer symptomen een patiënt had, hoe minder geloofwaardig ze waren. Het is duidelijk dat een dergelijke overtuiging van artsen een obstakel kan vormen, aangezien de gemiddelde patiënt met voedsel- en chemische overgevoeligheid die zich bij een milieu-eenheid meldt, vijf symptomen heeft, waarvan vele neurologisch zijn (Johnson en Rea 1989).

Voor veel niet-ecologen is een lastig aspect van de provocerende voedsel- en chemische tests die door klinisch ecologen worden uitgevoerd, het verschil tussen de symptomen die bij de test optreden en de symptomen die deel uitmaken van de belangrijkste klachten van de patiënt bij aanmelding. In zijn kritiek op 50 patiënten die eerder door klinisch

ecologen waren gezien, merkte allergoloog Terr (1986) op dat 30 van de patiënten (60 procent) tijdens hun diagnostische en therapeutische ervaring met de klinisch ecooloog één of meer nieuwe symptomen ontwikkelden. [099] De meest voorkomende symptomen waren hoofdpijn (30 procent), vermoeidheid (23 procent), verwardheid of geheugenverlies (20 procent), zwelling (20 procent), duizeligheid (17 procent), depressie (17 procent), misselijkheid (17 procent) en huiduitslag, slaperigheid, angst en buikpijn (13 procent). 43 van de 50 patiënten van Terr werden doorverwezen voor een arbeidsongeschiktheidsbeoordeling en vertegenwoordigen dus de 'ergste' gevallen. Ter vergelijking: minder dan 5 procent van de patiënten die door Randolph werden gezien en ongeveer 20 procent van de patiënten die door Rea werden gezien (die zwaardere patiënten ziet die door andere ecologen zijn doorverwezen) vragen een arbeidsongeschiktheidsuitkering aan.

In een recenter artikel heeft Terr (1989a) gegevens verzameld van 40 van zijn oorspronkelijke 50 patiënten plus 50 anderen die een arbeidsongeschiktheidsuitkering aanvroegen vanwege chemische overgevoeligheid. De symptomen van de patiënten waren opnieuw divers: 28 hadden symptomen die konden worden herleid tot één orgaansysteem, terwijl 62 “multisysteem-, polysymptomatologie” hadden. Na de diagnose van een milieuziekte door ecologen meldden 75 van deze 90 werknemers één of meer nieuwe triggers voor hun symptomen, waaronder voedingsmiddelen. Deze triggers werden bij 34 patiënten in verband gebracht met één of meer nieuwe symptomen.

Het veelvuldig optreden van nieuwe symptomen tijdens de ontwenning en herblootstelling is goed bekend bij klinisch ecologen. Helaas geeft Terr geen commentaar van de patiënten over hun ziekte. 62 procent had echter een lange geschiedenis van meerdere symptomen die vele systemen en delen van het lichaam betroffen en was jarenlang zonder succes onderzocht, getest en behandeld door vele artsen voordat zij een klinisch ecooloog raadpleegden. Misschien zijn sommige van hun nieuwe symptomen in het verleden wel voorgekomen, maar waren ze van voorbijgaande aard en zijn ze vergeten. Misschien hebben aanpassing bepaalde symptomen gemaskeerd. Voor de klinisch ecooloog vertonen patiënten met een zeer vergevorderde milieuziekte de meest extreme, overlappende stimulerende en ontwenningreacties op meerdere stoffen. Dit kan leiden tot chronische invaliditeit. Patiënten die echter worden onttrokken aan blootstelling aan chemische stoffen die de symptomen veroorzaken en een 'veilig' dieet krijgen, kunnen de ervaring mogelijk omkeren en een verband gaan leggen tussen oorzaak en gevolg. Specifieke symptomen kunnen dan op reproduceerbare wijze worden toegeschreven aan identificeerbare chemische stoffen of voedingsmiddelen. Na deadaptatie kunnen symptomen die al tientallen jaren niet meer zijn opgetreden, zich manifesteren; dat wil zeggen dat er een ontmaskering plaatsvindt. Zolang meerdere blootstellingen die meerdere effecten veroorzaken elkaar overlappen, worden de symptomen gemaskeerd en kan de persoon chronische invaliditeit of uiteindelijk een of andere vorm van orgaanfalen ervaren.

TABLE 3-1. Possible Acute Reactions to Incitants during Provocation

<i>Nasal</i>	<i>Throat, mouth</i>	<i>Ears</i>	<i>Lungs, heart, blood vessels</i>	<i>Joints</i>	<i>Muscles</i>
Urge to sneeze	Itching, sore, tight, swollen	Itching	Coughing	Ache, pain	Tight, stiff
Itching, rubbing		Full, blocked	Sneezing	Stiff	Aches, soreness, pain
Obstruction	Dysphagia, difficulty in swallowing, choking	Erythema of pinna (reddening)	Reduced air flow	Swelling	
Discharge		Tinnitus (ringing in ears)	Retracting, shortness of breath	Erythema, warmth, redness	Neck
Postnasal drip	Weak voice, hoarse		Heavy, tight chest		Upper, lower back
Sinus discomfort	Salivation, mucus	Earache	Not enough air		Upper, lower extremities
Stuffy feeling	Bad or metallic taste	Hearing loss	Hyperventilation, rapid breathing		
		Hyperacusis (abnormal sensitivity to sound)	Chest pain		
			Tachycardia (rapid pulse)		
			Palpitations (rapid, violent or throbbing pulses; extra or skipped beats)		
			Blood vessels—spontaneous bruising and petechiae, cold sensitivity, swelling, acneiform lesions		

<i>Skin</i>	<i>Eyes</i>	<i>Vision</i>	<i>Cerebral, head</i>	<i>Genitourinary</i>	<i>Gastrointestinal</i>
Itching, local or general	Itching, burning, pain	Blurring	Headache, mild–moderate; migraine	Voided, mild urge	Nausea
Scratching	Lacrimation (tearing)	Acuity decreased		Frequency in voiding	Belching
Moist, sweating		Spots, flashes	Ache, pressure; tight, exploding feelings	Urgency, pressure	Full, bloated
Flushing, hives	Injected	Darker, vision loss		Dysuria (painful or difficult urination)	Vomiting
Pallor (white or ghostly)	light sensitive	Photophobia (brighter)	Throbbing, stabbing	Genital itch	Pressure, pain, cramps
	Sensitivity (allergic) shiners	Diplopia (double vision)	Fainting	Vaginal discharge	Flatus, rumbling, gas
	Feel heavy	Dyslexia—difficulty reading, transposition of letters; letters or words becoming small or large; words moving around	Depression	Yeast infection	Diarrhea
			Mood swings		Gallbladder symptoms
			Hallucinations		Hunger, thirst
			Hyperactivity		Hyperacidity
			Irritability		
			Fatigue		
			Apathy		
			Confusion		
			Lethargy		
			Blackouts		
			Insomnia		
			Somnolence		

Source: Rea, W., *Outpatient Information Manual* (1984a; 1988 revision), Environmental Health Center, Dallas.

De acute symptomen die een patiënt ervaart wanneer een klinische test wordt uitgevoerd, moeten worden onderscheiden (**tabel 3-1**) van de chronische ziektebeelden die zouden voortvloeien uit chronische blootstelling aan onverenigbare voedingsmiddelen en chemische stoffen. [102] Volgens klinische ecologen omvatten deze laatste een breed scala aan ziekten en aandoeningen. Traditionele artsen beschouwen veel van deze aandoeningen als idiopathisch of essentieel (zoals “essentiële hypertensie”) of geven ze beschrijvende namen (zoals “astma” of “urticaria”) die geen uitsluitel geven over mogelijke oorzaken. Klinische ecologen beweren dat veel van deze aandoeningen worden veroorzaakt door omgevingsfactoren (voedingsmiddelen of chemische stoffen).

Misschien zou de definitieve test voor chemische gevoeligheid zijn om de patiënt te laten vasten in een milieu-unit. Het verdwijnen van chronische, slopende symptomen zou dan kunnen wijzen op een milieuoorzaak. Om een milieuoorzaak aan te tonen, moet de patiënt opnieuw worden blootgesteld aan afzonderlijke voedingsmiddelen en chemicaliën, waarbij de effecten worden genoteerd. Als een effect reproduceerbaar is, kan een oorzakelijk verband worden gelegd. Het vertrouwen in het oorzakelijk verband zou worden versterkt door dubbelblinde, placebogecontroleerde tests.

Wetenschappers van het Research Triangle Institute hebben gezocht naar betere methoden om de gezondheidseffecten van complexe mengsels van chemische stoffen in de binnenlucht te beoordelen. Een aantal chemische verbindingen werd geselecteerd als representatief voor een bepaald recent gerenoveerd kantoorgebouw, bijvoorbeeld bepaalde chemi-

sche stoffen die werden gemeten in tapijtmonsters en kantoor-scheidingswanden. De gezondheidseffecten die in de TOXNET-database voor deze afzonderlijke chemische stoffen werden vermeld, werden vergeleken met klachten van kantoormedewerkers in het gebouw (Pierson et al. 1990). Deze worden weergegeven in **Tabel 9.2**. De door de werknemers gemelde gezondheidseffecten waren vergelijkbaar met die in TOXNET, hoewel in de literatuur effecten bij veel hogere blootstellingsniveaus worden vermeld.

Bijlage A bevat een geannoteerde bibliografie van gezondheidseffecten die mogelijk verband houden met voedingsmiddelen en chemische stoffen. Veel, maar niet alle, bronnen zijn geschreven door klinisch ecologen. Voor bepaalde ziekten, zoals migraine en atopische dermatitis (eczeem), beginnen ook traditionele genezers te accepteren dat voedingsmiddelen bij bepaalde patiënten een belangrijke rol kunnen spelen.

Bijlage A is niet bedoeld als encyclopedie. Het is veeleer een poging om het spectrum en de diversiteit weer te geven van ziekten waarvan de oorsprong in het milieu (voeding of chemische stoffen) is bewezen of verondersteld. De bijlage is ook bedoeld om de lezer te helpen bij het vinden van belangrijke artikelen over bepaalde aandoeningen, aangezien veel van deze artikelen in oudere of minder verspreide tijdschriften zijn verschenen en anders moeilijk te vinden zouden zijn.

We hebben studies met positieve resultaten gemarkeerd, dat wil zeggen studies waarin een verband tussen symptomen en blootstelling aan voedingsmiddelen of chemische stoffen

is bevestigd. Veel studies die geen verband tussen symptomen en blootstelling aantonen, sluiten slechts één voedingsmiddel uit het dieet uit. De studies naar hyperactiviteit (Kaplan 1989), epileptische aanvallen (Egger et al. 1989), hoofdpijn (Egger et al. 1983) en reumatoïde artritis (Kroker et al. 1984; Marshall et al. 1984) die wel een verband aantonen, maken meestal gebruik van gelijktijdige vermijding van meerdere prikkels. [103] Hun opzet zou als model moeten dienen voor toekomstige studies op dit gebied.

De meeste artikelen bespreken voedingsmiddelen in plaats van chemische stoffen als mogelijke factoren bij ziekten. Niettemin worden de meeste van de hier genoemde ziekten door sommige waarnemers ook in verband gebracht met blootstelling aan chemische stoffen. Randolphs observaties van patiënten die in een milieu-eenheid zijn onderzocht, zijn samengevat in zijn boeken en artikelen en bieden interessante anekdotische verslagen van de rol die chemische stoffen bij bepaalde aandoeningen zouden kunnen spelen.

Met de presentatie van dit materiaal bevestigen we niet dat deze ziekten een milieuroot hebben, maar willen we de lezer wijzen op die mogelijkheid en op de noodzaak om dergelijke patiënten in een milieu-eenheid te onderzoeken wanneer meer traditionele benaderingen hebben gefaald. Wat voor de hand lijkt te liggen – dat voedingsmiddelen en chemische stoffen geen significante factoren zijn bij de meeste van deze aandoeningen – zou kunnen veranderen als men de effecten van aanpassing zou elimineren en controleren.

We kunnen niet genoeg benadrukken hoe belangrijk het is om de veelgemaakte fout van het verwarren van diagnose en

etiologie te vermijden. Terr (1986, 1989a) bekritiseert in zijn beoordelingen van ecologische patiënten ecologen omdat zij ziekten bij deze patiënten toeschrijven aan omgevingsfactoren, terwijl zij duidelijk andere, welomschreven klinische aandoeningen hadden, zoals depressie. In een kritische reactie op Terr's meest recente beoordeling van ecologische patiënten stelt William Meggs (1989b) van de East Carolina School of Medicine:

Ten eerste verwarren zowel Dr. Terr als de klinische ecologen consequent diagnose en etiologie. Milieuziekte, ecologische ziekte of soortgelijke termen mogen niet als diagnose worden gebruikt, wat een fout is van de klinische ecologen. De fout van Dr. Terr is dat hij stelt dat, aangezien een patiënt een andere diagnose heeft, de diagnose milieuziekte onjuist is en er dus geen milieuziekte als oorzaak van de ziekte is.... In zijn methodesectie bespreekt Dr. Terr niet hoe hij heeft vastgesteld dat de symptomen van de patiënten niet werden veroorzaakt door blootstelling aan omgevingsfactoren. Van veel van de symptomen die hij in **tabel 4** van zijn artikel noemt, zoals astma, rhinitis en dermatitis, is bekend dat ze bij sommige patiënten een milieu-etilogie hebben, en er zijn algemeen aanvaarde methoden beschikbaar om dit te verifiëren.... Het correct diagnosticeren van een auto-immuunziekte bij een patiënt die een milieuziekte claimt, in plaats van een milieuoorzaak te weerleggen, zou de arts ertoe moeten aanzetten om naar een milieuoorzaak te zoeken. De bewering dat psychiatrische stoornissen kunnen worden veroorzaakt door blootstelling aan chemische stoffen verdient serieus wetenschappelijk onderzoek, zeker gezien de toenemende depressiecijfers.... Gevallen van depressie in verband met blootstelling aan ovenrook werden dertig jaar geleden al beschreven door Randolph.



Table 3-2. Summary of Reported Effects of Indoor Air Pollutants*

Body System Effect	Compound ^a									
	AcA	ACE	CUM	DCB	EtB	FOR	STY	TOL	XYL	
Eyes										
Irritation ^c	x	x		x	x	x	x	x	x	
Irrit. mucous membranes						x	x	x		
Conjunctivitis	x	x					x		x	
Lacrimation	x				x	x				
Diplopia (double vision) ^c		x								
Photophobia	x									
Nose										
Irritation ^c		x		x	x	x	x		x	
Irrit. mucous membrane	x					x	x	x		
Runny nose ^c				x						
Respiratory										
Irritation		x			x	x	x	x	x	
Pharyngitis		x						x		
Throat irritation ^c						x	x		x	
Bronchitis	x	x		x		x	x		x	
Coughing ^c	x					x				
Shortness of breath						x				
Asthmatic reaction						x				
Pulmonary edema	x					x				
Central Nervous										
Tinnitus								x		
Headache				x			x	x		
Dizziness ^c			x	x				x		
Depression ^c		x					x			
Fatigue ^c							x			
Confusion ^c								x	x	

• Absence of symptoms does not inherently mean that these do not exist for a given compound—only that they were not reported.

^c Effects reported associated with the example complex mixture.

Source: Pierson et al. 1990.

Het onderzoek naar ovenemissies als oorzaak van depressie is uitgevoerd door Randolph (1955). **Tabel 3.2** [104] en [105]

Allergologen beschuldigen ecologen ervan dat ze te snel een diagnose van een milieuziekte stellen en andere belangrijke medische aandoeningen over het hoofd zien (Bardana en Montanaro 1989; Terr 1986, 1989a); sommige allergologen zijn er echter ten onrechte van uitgegaan dat een aandoening van een patiënt die een erkende medische diagnose heeft, geen milieuoorzaak kan hebben. Artsen moeten zich bewust zijn van de grote verscheidenheid aan medische aandoeningen waarvoor milieuoorzaken (voeding of chemicaliën) worden overwogen. We hebben geprobeerd enkele van de meest relevante artikelen te verzamelen voor bijlage A.

Als voedingsmiddelen en chemische stoffen zelfs maar voor een klein percentage van de in bijlage A genoemde ziekten verantwoordelijk zijn, zijn de gevolgen enorm. De tendens om chemische en voedingsfactoren bij veel ziekten te erkennen, neemt toe. Voorzichtigheid is echter geboden. Misschien reageert slechts een deel van de patiënten met een bepaalde ziekte (bijvoorbeeld reumatoïde artritis) op omgevingsmanipulatie. Zelfs één persoon die positief reageert tijdens een vastenkuur in een milieu-unit kan een belangrijke bevinding zijn als die bevinding reproduceerbaar is. Reacties kunnen dus alleen optreden bij een subgroep van gevoelige patiënten. Tenzij objectieve tests worden beperkt tot die gevoelige subgroep, kunnen positieve resultaten bij een klein aantal patiënten worden verwaterd door niet-reagerende patiënten, waardoor prevalentiestudies statistisch niet

significants zijn. Het is duidelijk dat studies bij deze patiënten zorgvuldig moeten worden opgezet als gezondheidseffecten moeten worden vastgesteld.

Hoe de zojuist besproken aandoeningen zich verhouden tot het concept van aanpassing is op dit moment nog onduidelijk. Bell en King (1982a) stellen dat “de chronische symptomen die ecologische patiënten naar eigen zeggen hebben bij herhaalde blootstelling aan schadelijke stoffen, mogelijk een weerspiegeling zijn van de meer sluipende, niet-aanpassingsgerichte veranderingen die worden veroorzaakt door schadelijke voedingsmiddelen en chemicaliën.” Zo kunnen mensen zich aanpassen aan de acute effecten van ozon op hun bovenste en onderste luchtwegen, maar kan de kwetsbaarheid van de rode bloedcellen blijven bestaan. Anderen kunnen zich aanpassen aan de stimulerende effecten van cafeïne, maar vervolgens fibrocystische ziekte (Russell 1989; Hindi-Alexander et al. 1985; Boyle et al. 1984) of urticaria (Pola et al. 1988) ontwikkelen.

Randolph beschrijft de ontwikkeling van chronische ziekten in **tabel 3-3**. In de linkerkolom staan intermitterende (acute) reacties en in de rechterkolom chronische reacties. Bovenaan staan de stimulerende niveaus, zoals besproken in hoofdstuk 2. Bij voortdurende of herhaalde blootstelling aan een prikkel verschuift het verloop van de reacties van links naar rechts. Na verloop van tijd, als er geen interventie plaatsvindt, gaan geavanceerde aanhoudende stimulerende reacties (rechtsboven) uiteindelijk over in aanhoudende ontwenningreacties (rechtsonder) (Randolph 1987, pp. 248-249).

**TABEL 3.3. Interrelaties tussen omgeving en persoon
gevoel)**

Intermitterende reacties	Niveaus	Aanhoudende reacties
Manie (agitatie, opwinding, black-outs, met of zonder convulsies)	++++	Drugsverslaving (zowel natuurlijke als synthetische middelen)
Hypomanie (hyperreactiviteit, angst, paniecreacties, mentale black-outs)	+++	Alcoholisme (verslavend, drinken)
Hyperactiviteit (rusteloze benen, slapeloosheid, agressief, dwingend gedrag)	++	Obesitas (verslavend eten)
Stimulatie (actief, egocentrisch met onderdrukte symptomen)	+	Geen klachten (het gewenste gevoel)
Gelijkmatig gedrag, zoals bij homeostase	0	Gelijkmatig gedrag
Lokale fysieke ecologische manifestaties (rinitis, bronchitis, astma, dermatitis, gastro-intestinale en urogenitale syndromen)	—	Verminderde smaak- en reukzin, syndroom van Menière
Systemische fysieke ecologische manifestaties (vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn, artritis, oedeem, tachycardie, aritmie)	--	Vasculitis van kleine bloedvaten, hypotensie, collageenziekten
Hersenvermoeidheid - matig gevorderde cerebrale syndromen (stemmingswisselingen, prikkelbaarheid, verminderde denkvermogen, leesvaardigheid en geheugen)	---	Mentale verwarring en verwardheid, sombere dronkenschap
Depressie - gevorderde cerebrale en gedragsstoornissen (confabulatie, hallucinaties, obsessies, waanideeën en	----	Dementie, stupor, coma, catatonie, restgeheugen-

tijdelijk geheugenverlies)		verlies
----------------------------	--	---------

Bron: Randolph, T. en Moss, R., *An Alternative Approach to Allergies*, copyright J. B. Lippincott Co., Philadelphia, PA (1989).

Rea (1988c) speculeert dat aanpassing indirect kan bijdragen aan de totale lichaamsbelasting door acute reacties te verbergen (maskerende) met chronische blootstellingsreacties, zodat de betrokken personen zich niet bewust zijn van het verband tussen blootstelling en hun ziekten. Rokers kunnen bijvoorbeeld leren de irriterende eigenschappen van tabaksrook te verdragen, maar hun aanpassing stelt hen alleen in staat om hun gewoonte comfortabeler voort te zetten, zonder zich bewust te zijn van het feit dat voortdurende blootstelling kan leiden tot emfyseem, kanker en hart- en vaatziekten.

Patiënten met meervoudige chemische overgevoeligheid ervaren daarentegen vaak intense ongemakken wanneer er rook aanwezig is, zelfs in lage concentraties. Interessant is dat veel rokers die stoppen (zich aanpassen aan tabak) ook acute symptomen melden bij minimale blootstelling, vergelijkbaar met die van chemisch gevoelige personen. Dit onderstreept een belangrijk punt: het is onmogelijk om te weten hoe gevoelig personen zijn voor een omgevingsfactor totdat ze zich hebben aangepast. [108] Degenen die het minst gevoelig lijken (bijvoorbeeld rokers) kunnen in feite het meest gevoelig zijn, waarbij hun verslaving die gevoeligheid maskeert.

Aanpassing zou dus een centrale rol kunnen spelen bij het ontstaan van veel medische aandoeningen. Het beste bewijs voor het bestaan van aanpassing bij mensen komt tot nu toe uit klinische observaties van ontwenningssverschijnselen wanneer personen worden verwijderd uit hun gebruikelijke blootstellingssituatie en vervolgens eerder chronische symptomen verdwijnen. Volgens sommige artsen is dit proces het best te zien in een milieu-unit terwijl patiënten vasten.

In het volgende hoofdstuk bespreken we enkele mechanismen die zijn voorgesteld voor meervoudige chemische overgevoeligheid.

Voor inzichten die sinds de eerste editie zijn verkregen over de oorsprong van chemische overgevoeligheid, zie het hoofdstuk “Oorsprong van chemische overgevoeligheid” in hoofdstuk 8.

DEEL – II

MECHANISMEN, DIAGNOSE EN BEHANDELING

HOOFDSTUK – 04

MECHANISMEN VAN MEERVOUDIGE CHEMISCHE OVERGEVOELIGHEID

Mogelijke fysiologische mechanismen

Een nuttig overzicht van dit onderwerp is te vinden in Bell (19876). De beperkte gegevens die op dit moment beschikbaar zijn, suggereren dat elk mechanisme of model dat het syndroom van meervoudige chemische overgevoeligheid zou willen verklaren, rekening moet houden met de kenmerken die het nauwst verband houden met deze ziekte:

1. Symptomen die vrijwel elk systeem in het lichaam of meerdere systemen tegelijkertijd aantasten
2. Verschillende symptomen en ernst bij verschillende personen, zelfs bij personen die aan dezelfde blootstelling zijn blootgesteld
3. Inductie (dat wil zeggen sensibilisatie) door een breed scala aan omgevingsfactoren
4. Vervolgreacties bij lagere blootstellingsniveaus dan die welke betrokken waren bij de eerste inductie van de ziekte
5. Gelijktijdige voedselintoleranties, die naar schatting bij een aanzienlijk percentage van de mensen met chemische overgevoeligheid voorkomen
6. “Verspreiding” van gevoeligheid naar andere, vaak che-

misch verschillende stoffen; elke stof kan een andere combinatie van symptomen veroorzaken [112

7. Aanpassing (maskering), dat wil zeggen gewenning aan chemische en voedingsgerelateerde prikkels in de omgeving bij voortdurende blootstelling; verlies van deze tolerantie bij verwijdering van de prikkel(s); en versterkte reactie bij hernieuwde blootstelling na een passende interval (bijvoorbeeld 4 tot 7 dagen)
8. Een duidelijk drempeleffect dat door sommigen (waaronder bepaalde traditionele allergologen die we hebben geïnterviewd) wordt aangeduid als de totale belasting van de patiënt. Totale belasting is een theoretisch concept dat door klinische ecologen wordt gebruikt om te helpen verklaren waarom iemand op een bepaald moment dit syndroom ontwikkelt. Er is sprake van ziekte wanneer de totale belasting van biologische, chemische, fysieke en psychologische stressfactoren een bepaalde drempelwaarde voor de patiënt overschrijdt. Dit concept is voortgekomen uit klinische observaties; er zijn geen directe experimenten gedaan om de geldigheid ervan bij mensen te testen, maar er bestaan wel diersmodellen. Het concept sluit aan bij het werk van Selye (1946) over het algemene adaptatiesyndroom.

Randolph kende Selye en was geïntrigeerd door zijn ideeën, maar zag het klinische nut ervan niet in. Hans Selye (1977) hield zich bezig met de algemene reactie van een organisme op stressfactoren. Hij constateerde dat dieren die met verschillende giftige stoffen werden behandeld (Selye's supervisor beschuldigde hem zelfs ervan zijn hele leven te heb-

ben besteed aan het bestuderen van de farmacologie van vuil) op dezelfde manier reageerden: ze vertoonden allemaal een algemene reactie met verhoogde endocriene activiteit en vergroting van de bijnieren, vermindering van lymfeweefsel, waaronder de thymus (waar T-lymfocyten rijpen), en maagzweren en zweren in de twaalfvingerige darm. Selye definieerde stress als de niet-specifieke reactie van het lichaam op elke vorm van belasting. Er zijn drie fasen:

1. Een alarmreactie die gepaard gaat met een verhoogde afgifte van adrenocorticotroop hormoon (ACTH)
2. Weerstand, waarbij de belasting van het organisme wordt opgevangen met een geringe toename van de productie van ACTH of steroïde hormonen; deze fase komt overeen met de aangepaste fase van Randolph
3. Uitputting, wanneer dieren bezwijken onder de stress, omdat ze hun aanpassingsvermogen hebben uitgeput

Het meest kenmerkende aspect van het stresssyndroom is volgens Selye de niet-specificiteit ervan. Alle vormen van stress (tyfus, kou, extase, ondervoeding) hebben hun eigen kenmerken en oorzaken, maar vereisen allemaal dat het lichaam zich aanpast aan de eis tot aanpassing. Wanneer organismen bezwijken onder overmatige stress, kunnen de individuele verschijningsvormen enigszins verschillen, maar het resultaat is hetzelfde: net als bij een ketting is er altijd een zwakke schakel, een punt waarop het meest waarschijnlijk iets kapot gaat.

[113] Randolphs concept van specifieke aanpassing komt

overeen met dat van Selye, maar verschilt op één belangrijk punt: aanpassing bij een bepaald individu is specifiek voor de prikkel. Selye erkende deze mogelijkheid, maar koos ervoor zich te concentreren op de meer globale aspecten van aanpassing. Volgens Randolph kan de opeenstapeling van meerdere stressfactoren het aanpassingsvermogen van het organisme overweldigen. In de uitputtingsfase komen het algemene aanpassingssyndroom van Selye en het concept van specifieke aanpassing van Randolph samen. Uit deze ideeën ontstond het ecologische concept van de totale belasting door stressfactoren of prikkels als bepalende factor voor het vermogen van een individu om zich aan te passen of niet. Ecologen beschouwen Randolphs stofspecifieke en individuspecifieke visie op aanpassing als de klinische tegenhanger van Selye's algemene adaptatiesyndroom (Randolph 1962, pp. 6-8; 1976a).

Rea heeft waarschijnlijk meer klinische laboratoriumtests uitgevoerd op chemisch gevoelige patiënten dan enige andere klinisch ecooloog. Toen we hem vroegen welk mechanisme volgens hem verantwoordelijk was voor de ziekte van deze patiënten, antwoordde hij: “Welke?” Volgens hem kunnen er veel factoren in wisselwerking aanwezig zijn. Er is geen enkele biochemische of immunologische afwijking die bij alle patiënten consistent voorkomt. Sommigen kunnen abnormale waarden hebben van immunoglobulinen, complement, immuuncomplexen, T-cellen, B-cellen, prostaglandinen, kininen, serotonine, histamine, acetylcholine, **vitamines**, mineralen of ontgiftingsenzymen (zoals glutathionperoxidase) (Johnson en Rea 1989). Rea ziet een grote diversi-

teit aan patiënten omdat hij door andere artsen wordt doorverwezen voor moeilijkere gevallen. Meer duidelijk omschreven, homogene patiëntengroepen, zoals die uit een specifieke werkplek, een vervuilde gemeenschap of een dichtbebouwd gebied, vertonen wellicht minder variatie in hun laboratoriumprofielen. (Zie de bespreking in [hoofdstuk 6](#).)

Voordat we enkele specifieke theorieën bekijken die zijn voorgesteld om meervoudige chemische overgevoeligheid te verklaren, moeten drie belangrijke punten worden erkend:

1. Het menselijk lichaam is een geïntegreerd systeem dat traditioneel is opgedeeld in onderdelen of systemen om het onderzoek te vergemakkelijken. De interacties tussen deze onderdelen zijn noodzakelijkerwijs complexer. Meervoudige chemische overgevoeligheid kan bijvoorbeeld de hele neuro-immuno-endocriene as betreffen. Het kan uiterst moeilijk zijn om de subtiele biochemische interacties die een rol spelen bij de aanpassing aan de overvloed aan stoffen in het milieu te ontrafelen.
2. Traditionele allergologen die de gevoeligheid voor industriële chemicaliën hebben bestudeerd, zijn net zo verbijsterd als ecologen bij hun pogingen om een mechanisme voor hyperreactiviteit te ontdekken. Butcher en collega's (1982) merkten op dat er nog steeds controverses bestaan over het mechanisme voor hyperreactiviteit voor isocyanaten. [114] Hoewel er een immunologische theorie is voorgesteld, is specifieke antilichamen slechts bij 15 tot 20 procent van de reactieve personen aantoonbaar. Het feit dat antilichamen ook na het verdwijnen van de reactie aanwezig kunnen blijven, doet twijfel rijzen over hun rol. Meer recent hebben Stankus, Salvaggio en collega's

(1988) luchtweghyperreactiviteit op sigarettenrook aangetoond bij astmapatiënten die geen specifieke IgE tegen tabaksrookcomponenten hadden. Zij melden dat het mechanisme achter deze hyperreactiviteit onduidelijk blijft. Deze waarnemingen met betrekking tot de effecten van sigarettenrook op sommige personen komen overeen met soortgelijke waarnemingen van klinische ecologen.

3. Hoewel kennis van het mechanisme van een ziekte nuttig kan zijn voor de ontwikkeling van betere therapieën, is deze kennis geen voorwaarde voor interventie. Het voorkomen van de ontwikkeling van meervoudige chemische overgevoeligheid bij personen die nog niet zijn getroffen, kan mogelijk zijn door de blootstelling aan omgevingsfactoren die de initiële sensibilisatie veroorzaken, te beheersen.

De meest genoemde theorieën om chemische overgevoeligheid te verklaren hebben betrekking op het zenuwstelsel, het immuunsysteem of de interactie tussen beide, omdat deze twee systemen het duidelijkst verband houden met de externe omgeving en het interne milieu (Bell 1982). De snelle reactie van deze systemen maakt ze ook aantrekkelijke kandidaten, omdat symptomen van voedsel- of chemische overgevoeligheid binnen enkele seconden na blootstelling kunnen optreden. Al in de jaren veertig en vijftig van de vorige eeuw adviseerde de allergoloog Coca in sommige gevallen van meervoudige voedselgevoeligheid een sympathectomie (chirurgische onderbreking van bepaalde sympathische zenuwbanen), maar de voordelen waren vaak van korte duur (Randolph 1987).

David Ozonoff (1989), hoogleraar geneeskunde en hoofd van de afdeling Milieugezondheid van de Boston University School of Public Health, suggereert dat, aangezien lage blootstellingsniveaus niet bij iedereen symptomen veroorzaken, er misschien een kleine initiërende prikkel optreedt, die vervolgens door het lichaam van de chemisch gevoelige patiënt wordt versterkt of vergroot. In het geval van meervoudige chemische overgevoeligheid kunnen het zenuwstelsel, het immuunsysteem of beide een extern signaal versterken. Veel chemische stoffen, zoals polybroombifenylen (PBB's) en trichloorethyleen, hebben invloed op zowel het zenuwstelsel als het immuunsysteem. Tot 1980 werd er veel gediscussieerd over de mogelijkheid van directe communicatie tussen het zenuwstelsel en het immuunsysteem. Sindsdien is men zich steeds meer bewust geworden van het bestaan van een neuro-immuno-endocriene as. Payan (1989, Payan et al. 1986) noemt verschillende ontdekkingen die hebben bijgedragen aan de bevestiging van de aanwezigheid van tweerichtingscommunicatie tussen het zenuwstelsel en het immuunsysteem.

1. Studies tonen aan dat neuropeptiden (bijvoorbeeld stof P en somatostatine) en de zenuwganglia waaruit ze ontstaan, zich uitstrekken naar immunologische weefsels. [115]
2. Receptoren voor deze neuropeptiden komen voor op immunologisch actieve leukocyten.
3. Bepaalde immunologisch actieve stoffen, zoals interleukines, kunnen cellen in het zenuwstelsel activeren of door deze worden geactiveerd.

4. Elektrolytische laesies in de hypothalamus van dieren veroorzaken duidelijke veranderingen in de antilichaamproductie en afwijkingen in het aantal en de functie van natuurlijke killercellen en T-lymfocyten. Deze veranderingen treden op als gevolg van de onderbreking van een netwerk van noradrenerge en peptiderge vezels die zich uitstrekken naar lymfoïde weefsels, waaronder de thymus, de milt, de Peyer-plaques van de darm en het beenmerg.

Daarom worden de endocriene- – hormonen – , immuun- en zenuwstelsels, die vroeger als afzonderlijke compartimenten werden beschouwd, steeds meer als onderling verbonden systemen erkend.

Mechanismen waarbij het limbisch systeem betrokken is

De hypothalamus (onderdeel van het limbisch systeem ^{2*)}) heeft veel aandacht getrokken omdat het het centrale punt in de hersenen is waar het immuunsysteem, het zenuwstelsel en het endocriene systeem op elkaar inwerken (Bell 1982). Bell merkt op dat het voorbarig zou zijn om een direct causaal verband aan te nemen, maar dat de hypothalamus mogelijk een rol speelt bij voedsel- en chemische verslavingen bij patiënten met meervoudige chemische overgevoeligheid. Het reuksysteem heeft bekende verbindingen met de hypothalamus en andere delen van het limbisch systeem, wat Bell (1982) ertoe heeft gebracht te speculeren dat “het reuksysteem, de hypothalamus en de banen van het limbisch sys-

2 *) Het limbisch systeem is een groep hersendelen die een belangrijke rol spelen bij emoties, motivatie, genot en het emotioneel geheugen.

teem de neurale circuits zouden vormen waardoor ongunstige reacties op voedsel en chemische stoffen bepaalde neurale, psychologische en psychiatrische afwijkingen zouden kunnen veroorzaken”. Klinische ecologen hebben gemeld dat veel verschillende chemische stoffen voedselcravings, eetbuien, geweld of hyperseksuele activiteit kunnen veroorzaken. Een model waarbij de hypothalamus een rol speelt, zou dergelijke gedragsveranderingen als reactie op blootstelling aan chemische stoffen kunnen helpen verklaren.

Sommige auteurs hebben beweerd dat psychologische conditionering door geuren verantwoordelijk is voor de reacties van patiënten op chemische stoffen. Natuurlijk kan geurconditionering in bepaalde gevallen voorkomen. (Zie het volgende hoofdstuk voor een bespreking van psychogene mechanismen.) Er kunnen echter ook fysiologische mechanismen waarbij het limbisch systeem betrokken is, een rol spelen. Bij ratten is een directe route van de orofarynx naar de hersenen en de hypothalamus en het limbisch systeem aangetoond (Kate 1968; Mailer et al. 1967). Stoffen die in de orofarynx werden aangebracht, migreerden binnen enkele minuten via een andere route dan de bloedbaan naar de hersenen, en in hogere concentraties dan wanneer ze via het maagdarmkanaal werden toegediend, wat wijst op een directe route van de mond (of neus) naar de hersenen. Evenzo toonde Shipley (1985) aan dat geïnhaleerde stoffen die in contact komen met het neusepitheel, de hersenen kunnen binnendringen en zich via transneuronaal (via de zenuwcellen) transport wijd verspreiden. [116] Moleculen die worden ingeademd en in contact komen met het reukapparaat kun-

nen dus functies in andere delen van de hersenen beïnvloeden.

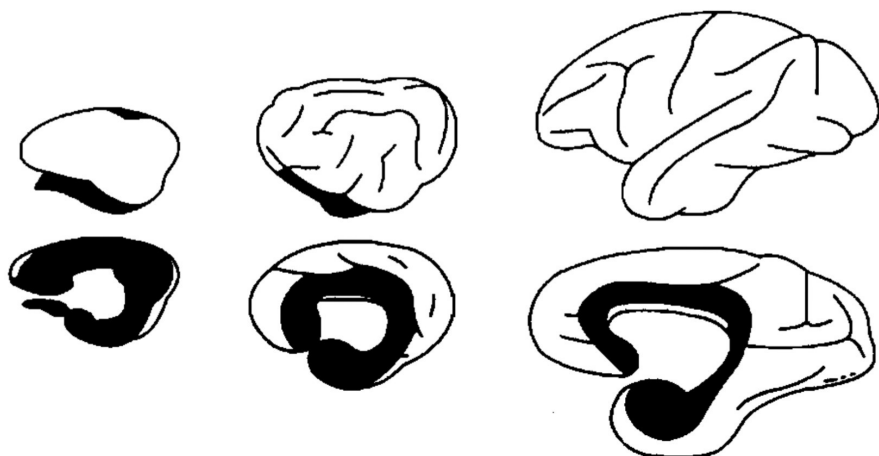
Bell (1990), een psychiater, merkt op dat verlegen personen vaker atopisch zijn (een grotere neiging hebben om allergieën te ontwikkelen). Zij veronderstelt dat chemische mediators, bijvoorbeeld histamine, VIP (vasoactief intestinaal peptide) en prostaglandinen, die in de neus vrijkomen als reactie op omgevingsfactoren, via transneuronaal transport naar het limbisch systeem, de temporale kwab en andere delen van de hersenen kunnen worden getransporteerd en daar invloed kunnen uitoefenen op het denken, de stemming en persoonlijkheidskenmerken zoals verlegenheid.

Ryan en collega's (1988) onderzochten 17 werknemers die veranderingen in hun denkprocessen, met name geheugen en concentratieproblemen, of stemmingswisselingen toeschreven aan hun blootstelling aan oplosmiddelen. De werknemers met "*cacosmie*" (een verhoogde gevoeligheid voor geuren) presteerden het slechtst op neurobehaviorale tests waarbij verbale kennis of visueel geheugen vereist was. Hoewel de reukfunctie in dit onderzoek niet objectief werd getest, waren de auteurs van mening dat hun bevindingen een hypothese ondersteunden dat chronische blootstelling aan oplosmiddelen de 'rhinencephale structuren' (het primitieve 'reukbrein'), de evolutionaire voorloper van het limbisch systeem, kan beïnvloeden.

Dit fylogenetisch oude deel van de hersenen (**Figuur 4-1**) is aanwezig bij alle zoogdieren. Het beïnvloedt de interactie van het organisme met zijn omgeving op vele subtiele manieren die essentieel zijn voor het voortbestaan van het indi-

vidu, zijn nakomelingen en de soort. Limbus (Latijn voor 'rand' of 'omtrek') verwijst naar het feit dat het eruitziet als een rand rond de hersenhelften. **Figuur 4-2** toont de onderdelen ervan. Let op de nauwe anatomische relatie met de reukbulbus. Sterke geuren en zelfs mildere geuren kunnen een verhoogde elektrische activiteit in de amygdala en de hippocampusgebieden van het limbisch systeem veroorzaken (Monroe 1986). Subsensorische blootstelling aan chemische stoffen kan langdurige, zo niet permanente veranderingen in de elektrische activiteit van de hersenen veroorzaken, die eerst beginnen in de meest gevoelige structuren, met name het deel van de amygdala dat geuren analyseert (Bokina 1976).

De amygdala is betrokken bij gevoelens en activiteiten die verband houden met zelfbehoud, zoals het zoeken naar voedsel, eten, vechten en zelfbescherming (MacLean 1986). De cingulate gyrus lijkt van invloed te zijn op moederlijke zorg en verzorging, scheidingshuil tussen moeder en nakomelingen, en speels gedrag, waaronder humor en scherpzinnigheid (MacLean 1986). Het septum is betrokken bij gevoelens en uitingen die verband houden met voortplanting. Laesies in het septumgebied kunnen leiden tot overgevoeligheid voor fysieke prikkels (zoals aanraking, geluiden of temperatuurveranderingen), hyperemotionaliteit, motivatieverlies, overmatige suiker- en waterinname en angst voor onbekende situaties (Isaacson 1982).



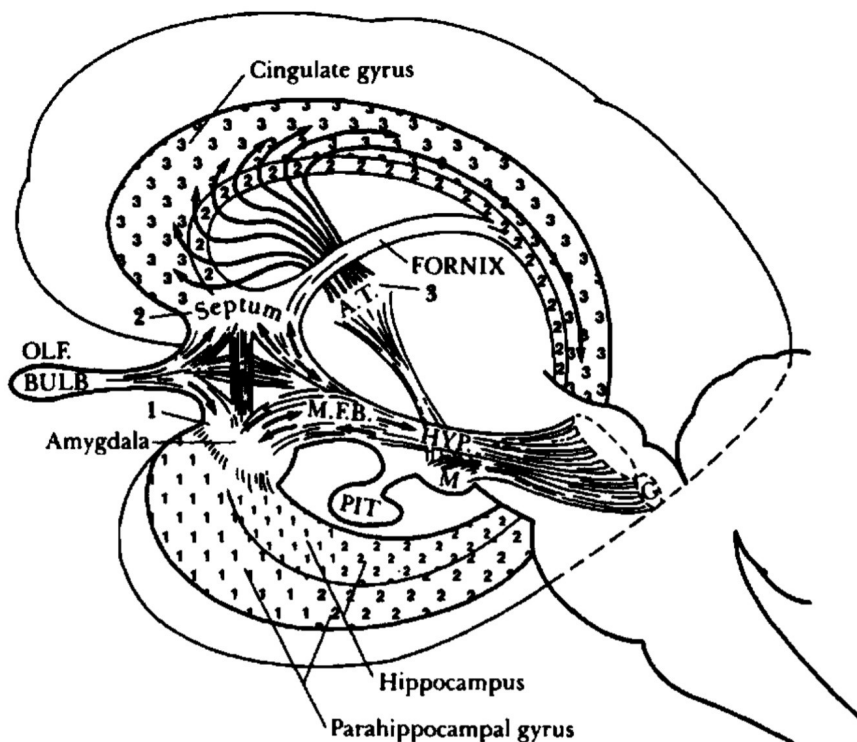
FIGUUR 4-1. De cortex van het paleomammaliaanse brein (limbisch systeem) bevindt zich in de limbische kwab die de hersenstam omgeeft. In het zwart is de locatie en relatieve plaats van de limbische kwab in de hersenen van het konijn, de kat en de aap weergegeven; de ring van de limbische cortex is een gemeenschappelijk kenmerk van de hersenen van alle zoogdieren. De omringende cortex van de neomammaliaanse hersenen, die tijdens de evolutie een snelle groei heeft doorgemaakt, is in wit weergegeven.

Bron: MacLean, P. D., 'The Brain in Relation to Empathy and Medical Education,' *Journal of Nervous and Mental Disease* (1967) 144(5):374-382; William & Wilkins, Baltimore, Maryland, p. 377.

[117] De hippocampus lijkt belangrijk te zijn voor het opslaan van nieuwe herinneringen en is dus essentieel voor het leren (Gilman 1982). Letsels aan de hippocampus kunnen leiden tot moeilijkheden bij het onthouden van recente herinneringen (Isaacson 1982). De hippocampus, gelegen op het kruispunt van talrijke zenuwbanen en in een cruciale positie om de overdracht van informatie van de ene hersenre-

gio naar de andere te beïnvloeden, fungeert als een informatiecentrale. Leer- en geheugenstoornissen zijn een veelvoorkomend gevolg van blootstelling aan giftige stoffen, en sommige onderzoekers beschouwen de hippocampus als een belangrijk doelwit voor dergelijke toxines (NAS 1990, Walsh 1988). Schade aan de hippocampus zelf of aan zenuwen die ernaartoe of ervan af lopen, kan een negatieve invloed hebben op de synthese, opslag, afgifte of inactivering van de prikkelende en remmende aminozuren die in dit deel van de hersenen als neurotransmitters fungeren. Gifstoffen kunnen het delicate evenwicht van deze aminozuren verstoren, wat kan leiden tot het vrijkomen van een stortvloed aan prikkelende neurotransmitters die naburige cellen beschadigen, een fenomeen dat excitotoxiciteit wordt genoemd (U.S. Congress 1990). Relatief kleine verstoringen van de hippocampusfunctie kunnen grote en langdurige effecten hebben op het gedrag en de cognitie (Walsh 1988).

[118] Het belangrijkste onderdeel van het limbisch systeem, de hypothalamus, regelt: (1) de lichaamstemperatuur via vasoconstrictie, rillen, vasodilatatie, zweten, koorts en gedragingen zoals naar een koelere of warmere omgeving gaan of kleding aan- of uittrekken; (2) voortplantingsfysiologie en -gedrag; (3) eten, drinken, spijsvertering en metabolische activiteiten, waaronder waterbalans, verslavend eten dat leidt tot obesitas, en volledige weigering van voedsel en water, wat tot de dood leidt; (4) agressief gedrag, waaronder fysieke uitingen van emoties zoals een verhoogde hartslag, verhoogde bloeddruk, een droge mond en gastro-intestinale reacties (Gilman 1982).



FIGUUR 4-2. Drie belangrijke onderverdelingen van het limbisch systeem. De kleine cijfers 1, 2 en 3 geven respectievelijk de amygdaloïde, septale en thalamocingulaire divisies aan. De overeenkomstige grote cijfers geven de verbindende kernen in de amygdala, het septum en de voorste thalamus aan. Afkortingen: AT, voorste thalamuskernen; G, tegmentale kernen van Gudden; HYP, hypothalamus; M, mammillaire lichamen; MFB, mediane voorhersenenbundel; PIT, hypofyse; OLF, reukorgaan.

Bron: MacLean, P. D., "A Triune Concept of the Brain and Behavior." in Boag, T, en Campbell, D., *The Hincks Memorial Lectures* (1973), University of Toronto Press, Toronto, Ontario, p. 15.

De hypothalamus is ook de plaats waar het sympathische en parasympathische zenuwstelsel samenkomen. [119] Veel symptomen die patiënten met voedsel- en chemische overgevoeligheid ervaren, houden verband met het autonome (sympathische en parasympathische) zenuwstelsel; zo veroorzaakt een veranderde tonus van de gladde spieren het fenomeen van Raynaud, diarree, constipatie en andere symptomen. Onlangs hebben Rea en zijn medewerkers een iris-corder (niet te verwarren met iriscopie) aangeschaft van Japanners die dit instrument hebben gebruikt om de pupilreactiviteit te meten bij personen met organofosfaatvergiftiging. Een korte intense lichtimpuls veroorzaakt pupilvernauwing (een parasympathische reactie), gevolgd door verwijding (een sympathische reactie). Met behulp van dit apparaat proberen ze de sympathische en parasympathische zenuwfunctie bij personen met chemische overgevoeligheid objectief te monitoren.

De hypothalamus lijkt anafylaxie en andere aspecten van de immuniteit te beïnvloeden (Stein 1981). Evenzo kunnen antigenen de elektrische activiteit in de hypothalamus beïnvloeden (Besedovsky 1977).

Gedachten in de hersenschors die sterke emotionele connotaties hebben, kunnen hypothalamische reacties uitlokken en de fysieke effecten van intense woede, angst en andere gevoelens opnieuw oproepen. Om zijn effecten te realiseren, heeft de hypothalamus niet alleen een directe elektrische output naar het zenuwstelsel, maar produceert hij ook zijn eigen hormonen, waarvan er vele de productie van hormonen door de hypofyse stimuleren of remmen (Gilman 1982).

Corwin (1978) beschrijft de complexiteit en delicate van de hypothalamische functie.

Stel je een chemisch laboratorium voor dat is ingericht om een vloeistofstroom continu te monitoren. Dit laboratorium is uitgerust om analyses uit te voeren voor eenvoudige stoffen zoals zuren, basen en zouten, ionen zoals natrium, kalium, calcium en chloride, en complexere stoffen zoals glucose en cholesterol, eenvoudige hormonen zoals adrenaline en thyroxine, en complexere hormonen zoals de peptidehormonen. Dit laboratorium heeft een ingebouwde computer die de balans tussen al deze stoffen evalueert en deze balans regelt, zodat wanneer er een overschot ontstaat, de kleppen elektrisch kunnen worden aangestuurd om de productie te verminderen of een antagonist te genereren. Bovendien beschikt dit laboratorium over middelen voor de synthese van organische chemicaliën die op de juiste punten in de vloeistofstroom kunnen worden afgegeven om de werking van de tussenstations die de gewenste of ongewenste stoffen produceren, te wijzigen.... Het menselijk lichaam heeft zijn analytisch laboratorium, computerbesturing en hormoonfabriek samengeperst in een paar gram hypothalamus, een waar wonder van microminiaturisatie.

Het grootste deel van de neurale input naar de hypothalamus komt uit de nabijgelegen limbische en olfactorische gebieden (Isaacson 1982). Letsels in het limbisch gebied kunnen in verband worden gebracht met irrationele angsten, gevoelens van vreemdheid of onwerkelijkheid, het verlangen om alleen te zijn en verdriet (MacLean 1967). [120] Er kan een gevoel ontstaan van geen contact hebben met of geen con-

trole hebben over de eigen gevoelens en gedachten, vergelijkbaar met wat veel patiënten met chemische overgevoeligheid beschrijven.

Doane (1986) beschrijft mogelijke problemen voor patiënten met limbische disfunctie.

Activiteiten die door het limbisch systeem worden geregeld, kunnen grotendeels irrationeel lijken en worden vaak niet op een manier waargenomen die gemakkelijk te begrijpen of in woorden uit te drukken is. Deze observaties doen echter niets af aan de realiteit van limbisch determinisme in menselijke psychische functies en psychiatrische stoornissen.

De dynamische betrokkenheid van de hypothalamus en het limbisch systeem bij vrijwel elk aspect van de menselijke fysiologie en het gedrag maakt schade aan deze structuren tot een intrigerende hypothese om de talloze manifestaties van chemische overgevoeligheid te verklaren. Er bestaan rijke neurale verbindingen tussen het reuksysteem en de limbische en temporale gebieden van de hersenen. Chirurgische of epileptische patiënten met schade aan de limbische of mediale temporale delen van de hersenen kunnen blijvende veranderingen in geurwaarneming hebben (bijvoorbeeld een ongewone geur die kenmerkend voorafgaat aan epileptische aanvallen) en leer- en geheugenproblemen (Ryan 1988).

Bell (1990) veronderstelt dat chemisch gevoelige patiënten olfactorisch-limbisch-temporale banen hebben die gemakkelijker 'ontstoken' kunnen worden. Met andere woorden, een klein signaal of een kleine prikkel zou gemakkelijker het

vuren van zenuwcellen in hersengebieden waar ontstekingsreacties aanwezig zijn, kunnen activeren. Ontstekingsreacties kunnen worden versterkt door genetische aanleg, eerdere blootstelling aan omgevingsfactoren, psychologische stress, hormonale schommelingen of andere factoren. In tegenstelling tot chirurgische ablatie, waarbij een hersengebied wordt vernietigd, is *kindling* een soort stimulerende laesie (Girgis 1986). Stimulatie van de amygdala met elektroden kan woede of verlies van controle over emoties veroorzaken, een fenomeen dat vaak wordt gemeld door patiënten met meervoudige chemische overgevoeligheid.

Kindling is eerder beschreven in de context van epileptische aanvallen. De amygdala, die bijzonder gevoelig is voor elektrische ontlading na elektrische (Girgis 1986) of chemische provocatie (Bokina 1976), is onderhevig aan langdurige veranderingen bij herhaalde stimuli. Zeer krachtige of herhaalde stimuli, zowel elektrisch als chemisch, kunnen de neiging van neuronen om te vuren in aanwezigheid van toekomstige stimuli permanent versterken, zelfs wanneer deze veel lager zijn dan de oorspronkelijke stimuli. Girgis (1986) meldt een afname van acetylcholinesterase (ACM), een enzym dat de neurotransmitter acetylcholine afbreekt in de verbindingen tussen zenuwcellen, die parallel loopt met de toename van overgevoeligheid voor stimuli. Het limbisch systeem is bijzonder rijk aan AChE, dat sterk gebonden is aan de zenuwcelmembranen en zeer stabiel is. [121] AChE kan een beschermende rol spelen door de acetylcholineconcentraties in zenuwverbindingen enzymatisch binnen veilige grenzen te houden en gevoelige cellen in het limbisch sys-

teem te beschermen tegen het ontwikkelen van “bizarre gevoeligheid” (Girgis 1986). Interessant is dat artsen die patiënten met meervoudige chemische overgevoeligheid behandelen, hebben opgemerkt dat enkele van de meest ernstige en invaliderende blootstellingen voor deze patiënten het gevolg waren van *organofosfaat bestrijdingsmiddelen*, die AchE remmen.

Bokina (1976) constateerde een verminderde snelheid van uitvoering en coördinatie van complexe motorische processen bij mensen die herhaaldelijk gedurende 10 tot 15 minuten aan subsensorische concentraties van koolstofdissulfide waren blootgesteld. Dieren die waren geprepareerd met hoge concentraties van verschillende chemische stoffen (zoals formaldehyde en ozon) en vervolgens opnieuw werden blootgesteld aan lage concentraties van dezelfde chemische stoffen, vertoonden een verhoogde neiging tot paroxismale elektrische ontladingen in de amygdala (Bokina 1976). Bokina constateerde dat hoewel de chemische stoffen die hij gebruikte om de dieren te sensibiliseren verschillend waren qua structuur en fysische en chemische eigenschappen, hun effecten op het limbisch systeem opmerkelijk vergelijkbaar waren.

Kindling zou een verklaring kunnen bieden voor het kenmerklijke verlies van aanpassingsvermogen bij meervoudige chemische overgevoeligheid. Voorheen goed verdragen lage blootstellingen aan bijvoorbeeld tabaksrook of parfum kunnen symptomen veroorzaken bij personen bij wie de limbische gebieden door een eerdere blootstelling zijn 'aangewakkerd'. Op basis hiervan zou ook de verspreiding van

overgevoeligheid voor chemisch niet-verwante stoffen kunnen worden verklaard.

Een intrigerend aspect van het limbisch systeem als mechanisme voor meervoudige chemische overgevoeligheid is zijn reactievermogen op zowel chemische als corticale prikkels. Bewuste denkprocessen en emotionele toestanden beïnvloeden dus net als chemische of fysieke prikkels de activiteit van het limbisch systeem. De eerste kunnen min of meer bewust door het individu worden gecontroleerd, terwijl de laatste bijna volledig onbewust en automatisch zijn. Bewuste inspanningen die een rol spelen in het delicate circuit van het limbisch systeem kunnen echter de gelijktijdige elektrische activiteit die door omgevingsfactoren wordt opgewekt, veranderen of onderdrukken. Niettemin zijn zeer krachtige blootstellingen mogelijk niet vatbaar voor bewuste wil.

Sommige patiënten met chemische overgevoeligheid melden dat ze zich met hun wil kunnen onttrekken aan een milde reactie op een voedingsmiddel of chemische stof en op die manier hun symptomen proberen te beheersen. De meesten zeggen dat dergelijke inspanningen niet werken voor de meest problematische prikkels. In feite kan het vermogen om enige bewuste inspanning te leveren, zelfs het simpelweg weggaan van de blootstelling of het innemen van alkalische zouten of een neutraliserende dosis, tijdens een reactie verloren gaan. Monroe (1986) rapporteerde het geval van een man bij wie blootstelling aan de geur van oude bier een sterk verhoogde elektrische activiteit in het limbisch systeem (amygdala en hippocampusgebieden) veroorzaakte. Verschillende herinneringen, waarvan sommige verband

hielden met bier, verhoogden ook de elektrische activiteit in hetzelfde gebied. [122] Eenvoudige rekenkundige berekeningen konden deze activiteit echter onmiddellijk stoppen. Bewuste denkprocessen konden dus voorrang krijgen boven reeds bestaande activiteit in het limbisch systeem.

Een intrigerend voorbeeld van de tegenstrijdige effecten van blootstelling en psychologische toestand is gerapporteerd door Sanderson (1989; zie voor meer details bijlage A “Neurobehaviorale en psychiatrische manifestaties”). Het is aangetoond dat kooldioxide in concentraties van meer dan 5 procent in de lucht paniekaanvallen veroorzaakt (“vecht- of vluchtreacties” zijn afhankelijk van limbische activiteit) bij patiënten die lijden aan een paniekstoornis. Hoewel dit effect geen chemische gevoeligheid is, suggereert het feit dat patiënten in deze studie die geloofden dat ze controle hadden over het kooldioxidegehalte waaraan ze werden blootgesteld, minder en minder intense paniekstoornissymptomen hadden, dat psychologische factoren (de illusie van controle) inderdaad de biologische reactie op een omgevingsstressor kunnen verzachten.

Experimenteel bewijs suggereert dus dat er een delicate wisselwerking plaatsvindt in het limbisch gebied. Het is denkbaar dat chemische stoffen die in contact komen met reukzenuwuitlopers in de neus, elektrische signalen naar de limbische regio transporteren of doorgeven, wat tot een breed scala aan symptomen kan leiden. Evenzo kunnen denkprocessen en stemmingen limbische activiteit opwekken of in sommige gevallen reeds bestaande limbische activiteit onderbreken. Op dit moment zijn er echter geen aanwijzingen

dat limbische activiteit die door blootstelling aan omgevingsfactoren wordt opgewekt, volledig kan worden overwonnen door psychologische interventies.

Immunologische mechanismen

Immunologische veranderingen zijn een andere mogelijke verklaring voor meervoudige chemische overgevoeligheid. De meesten van ons hebben geleerd dat het immuunsysteem is geëvolueerd om ons lichaam te beschermen tegen micro-organismen en andere “vreemde indringers”. In werkelijkheid is het immuunsysteem mogelijk geëvolueerd om het interne milieu van het lichaam te helpen reguleren. Het doel ervan is dus niet alleen om infecties af te weren, maar ook om nauwkeurige regulerende interacties tussen het immuunsysteem, het endocriene systeem en het zenuwstelsel uit te voeren.

Wetenschappers beginnen nog maar net te ontdekken welke chemische stoffen ons immuunsysteem beïnvloeden en wat die effecten betekenen voor onze gezondheid. Dierproeven tonen de immuno-toxiciteit aan van gehalogeneerde aromaten, zware metalen en organochloor-pesticiden (Cone et al. 1987). Ook accidentele blootstelling van mensen aan aldicarb, polybroombifenylen (PBB's), dioxine en andere toxines levert gegevens op die aantonen dat chemische stoffen het immuunsysteem kunnen beïnvloeden. Er zijn bijvoorbeeld hele boeken geschreven over immunotoxicologie, bijvoorbeeld door Sharma (1981). Descotes (1986) heeft geprobeerd de uitgebreide gepubliceerde literatuur over de im-

muunmodulerende werking van chemische stoffen en geneesmiddelen te catalogiseren. Van bijzonder belang voor allergologen en sommige klinische ecologen zijn de beweringen van Levin en Byers (1987) dat milieuziekten een stoornis van de immuunregulatie zijn. [123] Deze auteurs wijzen op een verminderde T-lymfocyt helper-suppressor-verhouding bij vier verschillende populaties die zijn blootgesteld aan milieutoxines. **Figuren 4-3 tot en met 4-6** geven de helper-suppressorverhoudingen voor deze vier groepen weer.

[123]

HELPER/SUPPRESSOR RATIO

FIGURE 4-3. Nem Mexico patients, May -June 1986.

Helper/suppressor ratios obtained by standard clinical laboratory procedures in 78 injured workers from a compute, chip manufacturing plant in Albuquerque, New Mexico, compared with the standard laboratory control population of 6,000 randomly selected asymptomatic people. The exposed population is statistically significantly different from the controls (chi-square = 39.34063: $p = 2.62 \times 10^{-6}$). Reprinted with permission from Levin, A. and V. Byers, "Environmental Illness: A Disorder of Immune Regulation," in Workers with Multiple Chemical Sensitivities, M. Cullen, Ed. (copyright 1987, Hanley & Belfus. Inc., Philadelphia, PA), p. 672.

Note that all four figures show a shift to the left (decrease) of the ratio of helper to suppressor T-lymphocytes.

The Woburn, Massachusetts, data (Fig. 4-5) is taken from 25 surviving family members of leukemia patients, all of whom drank water from wells contaminated with industrial solvents. Not only did these individuals have a statistically significant reduction in their T-cell helper-to-suppressor ratios (1.49 versus 1.94 in age- and sex-matched asymptomatic controls, $p < 0.01$) but also 48 percent (11 of 23) tested positive for autoantibodies. In addition, 88 percent (22) had frequent or chronic sinusitis or rhinitis, and 52 percent (13) had gastrointestinal complaints

[124]

HELPER/SUPPRESSOR RATIO

FIGURE 4-4. Catachee population vs. controls. Helper/suppressor ratios obtained by standard clinical laboratory procedures on 21 environmentally ill patients who were occupationally exposed to high levels of polychlorinated biphenyls (PCBs) over a period of 5 to 10 years in Catachee, South Carolina, compared with the standard laboratory control population of 398 asymptomatic individuals. The exposed population is statistically significantly different from the controls (chi-square, = 63.98208; $p = 1.37 \times 10^{-G}$). Reprinted with permission from Levin, A. and V. Byers, "Environmental Illness: A Disorder of Immune Regulation," in *Workers with Multiple Chemical Sensitivities*, M. Cullen, Ed. (copyright 1987, Hanley & Self us, Inc., Philadelphia, PA), p. 673.

CATACHEE POPULATION VS. CONTROLS

often described as irritable bowel syndrome. Rashes were frequent. Fourteen adults complained of rapid heart rate at rest, palpitation, or near syncope; of 11 who underwent cardiac workups, eight had multi-

focal premature ventricular contractions, and six were felt to need cardiac medications (Byers et al. 1988).

What is remarkable are the many similarities between the Woburn data and data gathered by Johnson and Rea (1989) on patients who have been worked up in the ecologists' environmental unit in Dallas. Of 150 ecology patients, 19 percent were positive for antinuclear antibodies. Many others had antithyroglobulin or other autoantibodies. In addition, the polysymptomatic complaints of the Woburn study group resemble those of the ecology patients. However, differences are present too. In 70 ecology patients with vascular dysfunction, the T,-T. (helper-suppressor) ratio was increased (2.20) versus 60 controls (1.70) ($Q = 0.001$).

Mechanisms of Multiple Chemical Sensitivities 101

WOBURN EXPOSED VS. CONTROLS

® Controls, n = 79 Exposed, n = 25

HELPER/SUPPRESSOR RATIO

FIGURE 4-5. Woburn exposed population vs. controls.

Nelperlsuppressor ratios obtained by s/nndard clinical laborafory procedures on 25 rnvironmenfaUy ill patients from Woburn, Massachusetts, who were domestically exposed to Mchlorothylene (TCE) over a period of 5 to / 0 years compared with age and sex matched arymptomatic controls. The exposed population was statistically signYicantly different from the controls ($\chi^2 = 42.18912$; $p = < 1 \times 10^{-8}$). This control population is not significanNy different from the standard laboratory controls used in the other studies. Reprinted with permission from Levin, A. and V. Byers, "Environmental Illness: A Disorder of Immune Regulation," in *Workers with Multiple Chemiwl Sensitivities*. M. Cut", Ed. (copyright 1987, Nanley & Belf, Inc., Philadelphia, PA), p. 674.

Seven rheumatoid arthritis patients showed similar increases in T,-T.,

whereas 27 asthmatics showed no significant differences from controls. Why certain individuals have increased T_H-T_B ratios while others have decreased ratios is unclear. Perhaps differences exist in the kinds of patients in these studies, the exact nature of their exposures, or the time elapsed since exposure. Interestingly, cigarette smoking, which is well recognized for its long-term adverse health consequences, recently has been linked to an increased number of T_H (helper) cells ($p = 0.002$) and an increased T_H-T_A ratio ($p = 0.02$) (Tollerud et al. 1989).

Such data warrant further studies employing carefully matched controls. Levin's work has stirred considerable controversy among allergists and clinical ecologists. His focus on the immune system has drawn allergists and immunologists into the fray because it is their area of

[126]

HELPER/SUPPRESSOR RATIO

FIGURE 4-6. Wisconsin population . controG. lieiper/suppre.uor naias obtained by standard clinical laboratory procedures on 10 environmentally ill portents from rural Wisconsin who were domesticaUy exposed to a variety of indssstrial dyea, solvents, and prsticLles over a S to 70 year period compared to the standard laboratory control of 6,000 randomly selected asymptotnatic people. The exposed are signifuanUy different from the controls (chi-square = 7338482: $p = 4.77 \times 10^{-6}$). Reprinted with pennusion from Levin, A. and V. Byers, "Environmental Illness: A Disorder of Immune Regulation," in *Workers with Multiple Chemical Sensitivities*, M. Cullen, Ed. (copyright 1987, Henley & Belfus, Inc., Philadelphia, PA), p. 675.

specialization. Levin and traditional allergists often serve as expert witnesses on opposing sides in lawsuits and disability evaluations.

Terr (1986) asserts that immune parameters of patients who have seen clinical ecologists fall within expected normal ranges "except for several patients who had immunoglobulin (IgA) and lymphocyte levels above the normal range, reflecting a history of infections." Levin (1989) counters by arguing that only 2.5 percent of the population would be expected to fall outside the normal range, whereas in Terr's data 20 to 30 percent of these patients fall outside the normal range.

[127] As can be seen from Figures 4-3 through 4-6, individual data points (a single individual's helper-suppressor ratio) may be difficult to interpret as normal or abnormal because the ranges for normal data are quite wide. However, when one looks at an entire exposed population, the data appear to be skewed to the left, that is, toward a reduced helpersuppressor ratio. Levin (1989) suggested about some recent data that the reduced helper-suppressor T-lymphocyte ratios seen in many chemically exposed individuals may be the result of increased numbers of cytotoxic lymphocytes in the suppressor cell population of these patients. Such cytotoxic lymphocytes could be "reactively cloned in response to a somatically transformed cell," that is, a cell somehow transformed by a chemical agent.

Similarly, Broughton and associates (1988) report T-lymphocyte activation, particularly increases in Tal positive T-lymphocytes, in persons exposed to formaldehyde, even after exposure has ceased. The Ta 1 positive cells are elevated in certain autoimmune disorders including multiple sclerosis (Hafler 1985) and juvenile-onset diabetes (Jackson 1982) and after immunization (Yu 1980). These activated T-lymphocytes may serve as an index of immunological stimulation (Yu 1980). Broughton and co-workers (1988) propose that lymphocyte activation may continue in spite of formaldehyde avoidance by these chemically sensitive individuals as a result of the emergence of cross-sensitivities to other environmental chemicals that are not being avoided.

The idea that relatively low-molecular-weight chemicals can somehow alter native protein, perhaps by acting as haptens, and elicit a sort of autoimmune response to that altered protein is gaining support. Formaldehyde (Thrasher et al. 1987), trimellitic anhydride (Akiyama et al. 1984), isocyanate (Butcher et al. 1982), hydantoins (Kammuller et al. 1988), which are present in many drugs and foods, and hydrazine (Reidenberg et al. 1983), which occurs in mushrooms, plastics, pesticides, tobacco smoke, and various drugs, have all been reputed to cause immune derangement, possibly by such a mechanism.

Broughton, and Thrasher (1988) have studied more than 200 cases involving formaldehyde exposure and reported the development of antibodies to formaldehyde-albumin conjugates, evidence of immune system activation (activation marker Tal on T-lymphocytes), low titers of a variety of autoantibodies, and altered IL-1 (interleukin) production in these individuals, suggestive of "subtle but chronic activation of the immune system" (Broughton et al. 1990). They state that similar alterations occur in patients exposed to chlordane (a termiticide) and solvents in drinking water. Testing blood from symptomatic patients with a history of chemical exposure, Broughton and Thrasher noted a much higher incidence of autoantibodies among these patients than among controls (Broughton 1990). Individuals exposed to formaldehyde, trichloroethylene, and chlordane were tested for antinuclear antibody

[128] 104 Mechanism, Diagnosis, and Treatment

(ANA) and autoantibodies to parietal cells, smooth muscle, brush border, mitochondria, and myelin. The clinical significance of some of these antibodies, particularly in low titers, is not known, but the differences between exposed and unexposed groups are striking and warrant further investigation (Table 4-1). Exposed groups were three to four times more likely than controls to have one or more autoantibodies present. In addition, the incidence of autoantibodies

appeared higher when exposure was ongoing than when some time had elapsed. Many such chemicals are metabolized in the liver via the cytochrome P450 enzyme system and excreted in the urine. However, these authors speculate, highly reactive intermediate compounds, such as epoxides, formed during processing may damage liver cells and signal immune system cells to enter the area and clean up the debris. Macrophages (the "trash collector" cells of the immune system) produce interleukin-1, which can evoke flulike symptoms. Cell fragments, previously hidden to the immune system, may also trigger autoantibody production.

Antibodies to albumin conjugates of formaldehyde, toluene diisocyanate, and trimellitic anhydride were reported in symptomatic workers in a newly remodeled building (Thrasher et al. 1989). Patterson and co-workers (1989) at Northwestern University Medical School analyzed blood from symptomatic individuals exposed to formaldehyde via inhalation and from hemodialysis patients who had intravenous exposure to formaldehyde. In striking contrast to Broughton and associates, they found no correlation between the presence of IgG antibodies to either formaldehyde or formaldehyde conjugated to albumin and the symptoms from formaldehyde exposure.

Some individuals exposed to toluene diisocyanate (TDI), used in the manufacture of urethane foams and plastics, develop respiratory difficulties and may experience symptoms upon reexposure to even very low concentrations of TDI. Yet, the majority of TDI-sensitive individuals do not have antibodies to TDI in their blood. Conversely, the presence of antibodies to TDI in the blood is felt to reflect prior exposure, not illness resulting from that exposure. Some, however, argue that antibodies to foreign chemicals do not occur naturally and that subclinical effects are not detectable using current diagnostic tools but nevertheless real -may be occurring. Future governmental and scientific investigations must include measurement of T- and B-cell numbers, lymphocyte activation, and other

relevant immune parameters as possible indices of toxicity. Levin and others have helped draw attention to the need for these data.

Clinical ecologists have examined other indicators of immune system function for their relevance. Commonly, **IgE levels are normal or even low in their patients, but some are elevated. According to ecologists,**

[127]

pret as normal or abnormal because the ranges for normal data are quite wide. However, when one looks at an entire exposed population, the data appear to be skewed to the left, that is, toward a reduced helpersuppressor ratio. Levin (1989) suggested about some recent data that the reduced helper-suppressor T-lymphocyte ratios seen in many chemically exposed individuals may be the result of increased numbers of cytotoxic lymphocytes in the suppressor cell population of these patients. Such cytotoxic lymphocytes could be "reactively cloned in response to a somatically transformed cell," that is, a cell somehow transformed by a chemical agent.

Similarly, Broughton and associates (1988) report T-lymphocyte activation, particularly increases in Ta1 positive T-lymphocytes, in persons exposed to formaldehyde, even after exposure has ceased. The Ta1 positive cells are elevated in certain autoimmune disorders including multiple sclerosis (Hafler 1985) and juvenile-onset diabetes Jackson 1982) and after immunization (Yu 1980). These activated T-lymphocytes may serve as an index of immunological stimulation (Yu 1980). Broughton and co-workers (1988) propose that lymphocyte activation may continue in spite of formaldehyde avoidance by these chemically sensitive individuals as a result of the emergence of cross-sensitivities to other environmental chemicals that are not being avoided.

The idea that relatively low-molecular-weight chemicals can somehow alter native protein, perhaps by acting as haptens, and elicit a sort of

autoimmune response to that altered protein is gaining support. Formaldehyde (Thrasher et al. 1987), trimellitic anhydride (Akiyama et al. 1984), isocyanate (Butcher et al. 1982), hydantoins (Kammuller et al. 1988), which are present in many drugs and foods, and hydrazine (Reidenberg et al. 1983), which occurs in mushrooms, plastics, pesticides, tobacco smoke, and various drugs, have all been reputed to cause immune derangement, possibly by such a mechanism.

Broughton, and Thrasher (1988) have studied more than 200 cases involving formaldehyde exposure and reported the development of antibodies to formaldehyde-albumin conjugates, evidence of immune system activation (activation marker Tal on T-lymphocytes), low titers of a variety of autoantibodies, and altered IL-1 (interleukin) production in these individuals, suggestive of "subtle but chronic activation of the immune system" (Broughton et al. 1990). They state that similar alterations occur in patients exposed to chlordane (a termiticide) and solvents in drinking water. Testing blood from symptomatic patients with a history of chemical exposure, Broughton and Thrasher noted a much higher incidence of autoantibodies among these patients than among controls (Broughton 1990). Individuals exposed to formaldehyde, trichloroethylene, and chlordane were tested for antinuclear antibody (ANA) and autoantibodies to parietal cells, smooth muscle, brush border, mitochondria, and myelin. [128] The clinical significance of some of these antibodies, particularly in low titers, is not known, but the differences between exposed and unexposed groups are striking and warrant further investigation (Table 4-1). Exposed groups were three to four times more likely than controls to have one or more autoantibodies present. In addition, the incidence of autoantibodies appeared higher when exposure was ongoing than when some time had elapsed. Many such chemicals are metabolized in the liver via the cytochrome P450 enzyme system and excreted in the urine. However, these authors speculate, highly reactive intermediate compounds, such as epoxides, formed during

processing may damage liver cells and signal immune system cells to enter the area and clean up the debris. Macrophages (the "trash collector" cells of the immune system) produce interleukin-1, which can evoke flulike symptoms. Cell fragments, previously hidden to the immune system, may also trigger autoantibody production.

Antibodies to albumin conjugates of formaldehyde, toluene diisocyanate, and trimellitic anhydride were reported in symptomatic workers in a newly remodeled building (Thrasher et al. 1989). Patterson and co-workers (1989) at Northwestern University Medical School analyzed blood from symptomatic individuals exposed to formaldehyde via inhalation and from hemodialysis patients who had intravenous exposure to formaldehyde. In striking contrast to Broughton and associates, they found no correlation between the presence of IgG antibodies to either formaldehyde or formaldehyde conjugated to albumin and the symptoms from formaldehyde exposure.

Some individuals exposed to toluene diisocyanate (TDI), used in the manufacture of urethane foams and plastics, develop respiratory difficulties and may experience symptoms upon reexposure to even very low concentrations of TDI. Yet, the majority of TDI-sensitive individuals do not have antibodies to TDI in their blood. Conversely, the presence of antibodies to TDI in the blood is felt to reflect prior exposure, not illness resulting from that exposure. Some, however, argue that antibodies to foreign chemicals do not occur naturally and that subclinical effects are not detectable using current diagnostic tools but nevertheless real -may be occurring.

Future governmental and scientific investigations must include measurement of T- and B-cell numbers, lymphocyte activation, and other relevant immune parameters as possible indices of toxicity. Levin and others have helped draw attention to the need for these data.

TABLE 4-1. Autoantibody Presence Among Chemically Exposed

Tabel 4-1 [129]

[130]

Clinical ecologists have examined other indicators of immune system function for their relevance. Commonly, IgE levels are normal or even low in their patients, but some are elevated. According to ecologists, abnormal activation of the complement system may occur; increased autoantibodies may be present. Lymphokines, prostaglandins, kinins, and a host of other mediators may be affected, but, again, none of these applies for all patients (Johnson and Rea 1989).

McGovern (1983), a clinical ecologist, challenged six normal controls and six patients who had multisystem clinical syndromes with foods or chemicals to which they were sensitive and monitored prechallenge and postchallenge blood levels of serotonin, histamine, epinephrine, norepinephrine, dopamine, immunoglobulins, immune complexes, complement, and prostaglandins. Patients included five females and one male, 25 to 75 years of age. Absolute lymphocyte counts for all patients were low or at the low end of normal ranges, that is, 700 to 1100 (normal range: 900 to 2900). Four patients were tested by feeding them a single food to which they were sensitive; one was exposed to 1 ppm of phenol for 5 minutes, and another was exposed to the emissions of a photocopy machine for 5 minutes. Controls underwent identical challenges but reportedly had no symptoms. Unfortunately, challenges were not blinded. Within 15 to 30 minutes after challenge, all patients developed some abnormal physical findings, for example, asthma, tachycardia, ataxia, ophthalmoplegia, finger swelling, cough, rhinitis, or shaking chills. Symptoms persisted for 2 to 8 hours after challenge. The results are shown in Figure 4-7.

From the graphs, levels of serotonin, histamine, complement, and immune complexes following provocative challenge appear to be more stable in controls, varying no more than about 10 percent from baseline, except for an early rise in serotonin in controls. In contrast, patients' responses appear far more variable.

The authors speculate that the patients appeared to be having their reactions via various immunological pathways, some type I (IgE-mediated), others type III (IgG-mediated), and some both. Drawing conclusions regarding mechanisms from this paper is difficult, but certainly future challenge studies, preferably blinded, will need to investigate alterations in a panoply of biochemical and immunological markers. Studies of this kind require an enormous amount of preparation and involve costly laboratory analyses, but they are needed to document reactions and elucidate mechanisms.

An intriguing paper concerning the effects of aldicarb (a widely used carbamate insecticide and nematocide) on the immune system of mice demonstrated that aldicarb in the drinking water suppressed the immune response (to sheep red blood cells) more at 1 ppb than at 1,000 ppb (Olson et al. 1987)¹ This result is a surprising departure from classical toxicological dose-response curves, where dose and toxicity increase together (see Chapter 1). The experiment was carried out several times with two mouse strains and two sources of aldicarb, with the same result. [131] The animals did not die or develop the opportunistic infections usually associated with immune deficiency; however, the authors comment that "such animals will usually not survive a frank challenge with a virulent microorganism." They speculate on the reason for the inverse doseresponse curve for aldicarb:

This phenomenon may be associated with dose related detoxification/elimination in the intestinal tract or body, differential rates of clearance by the kidneys, or possibly the clearance of antigen aided by antibody (induced through conjugation of the chemical to naturally

occurring proteins and followed by elicitation of specific antibodies (Olson et al. 1987).

Conceivably, then, lower levels of toxic substances could be more damaging than higher levels, perhaps because damage from the former is so slight that usual cell repair mechanisms are not triggered and the damage becomes permanent.

Biochemical Mechanisms

Rea and other ecologists have noted vitamin and mineral abnormalities in many of their patients (Johnson and Rea 1989; Rogers 1990). Their detractors argue that these patients are often sick, debilitated, and malnourished, and therefore such findings are not surprising. Such a contention is difficult to disprove, even if it were incorrect.

Individuals who have defective enzyme detoxification systems may be more susceptible to low level exposures. Ecologist Rogers reasons that chemically sensitive individuals must have defective detoxification pathways, because others in the same environment tolerate the same exposures without symptoms. Rea has noted that many of his chemically sensitive patients have decreased levels of detoxifying enzymes, such as glutathione peroxidase. This possibility is particularly intriguing because such enzyme systems are inducible (that is, can be stimulated) and thus might conform to an adaptation hypothesis. Scadding and associates (1988) noted poor sulfoxidation ability in 58 of 74 patients with well-defined reactions to foods versus 67 of 200 normal controls ($p < 0.005$). Similarly, Reidenberg and co-workers (1983) reported the case of a laboratory technician who developed a lupuslike disease in response to hydrazine. She was genetically a slow acetylator, which, they felt, might have predisposed her to developing a lupuslike disorder after sufficient exposure to an inciting chemical. A deficiency of one or more particular enzymes could help to explain why some patients are more susceptible to foods

and chemicals than others. 134] Further, damage by a toxin might compromise detoxification pathways so that other substances formerly metabolized by this pathway could not be degraded properly and thus might provoke symptoms at low exposure levels (a hypothetical basis for the spreading phenomenon).

[13] en [132] twee blz Figuren

Levine (1983) has proposed that environmental sensitivities are the result of toxic chemicals reacting with cell constituents to create free radicals (which are formed when a molecule loses an electron). He hypothesizes that if an antioxidant molecule (such as vitamins A, C, E, and selenium) is not present nearby to supply the missing electron, then an electron may be removed from an unsaturated lipid (lipid peroxidation) in a cell membrane, leading to membrane damage, release of prostaglandins and other inflammatory mediators, and formation of antibodies to chemically altered tissue macromolecules.

In 1950, Randolph, collaborating with a surgeon patient of his, Harry G. Clark, published an abstract on the "acid-anoxia-endocrine theory of allergy." Clark, who had food sensitivities, felt that in view of the speed of acute food reactions, changes in electrolytes must be involved (Randolph 1987). Clark knew that allergy was often associated with edema and that one-celled marine organisms swell when acidified; from this he reasoned that because the end products of digestion are acids, perhaps in food-sensitive individuals these acid products of catabolism accumulate intracellularly more rapidly than they can be neutralized by the more alkaline extracellular fluid (including pancreatic bicarbonate). He thus surmised that treatment with alkali salts (that is, bicarbonate salts of sodium and potassium) might be helpful. Indeed, Randolph and Clark found that if alkali salts were administered shortly after an acute food reaction, symptoms were dramatically relieved for many patients. Almost 30 years later, this form of treatment is still used for acute food reactions by clinical ecologists because of its efficacy in many patients. (See further

discussion in Chapter 5.)

Vascular Mechanisms

Rea, who began his medical career as a cardiothoracic surgeon, hypothesizes that blood vessel constriction, inflammation, or leakage in multiple organ systems may explain the bizarre combinations of symptoms in these patients. In his view, particular complaints may simply mirror the site and size of affected blood vessels. Spasms in large-caliber arteries, either acutely or chronically, could reduce blood supply to an organ or limb and result in dysfunction, pain, or even necrosis (Rea 1975). Chemical injury to the fragile walls of smaller vessels, however, would be more likely to cause hemorrhage (resulting in petechiae and bruises) or edema (Rea 1979a). [135] The walls of blood vessels contain smooth muscle. Rea notes that if a patient's symptoms are not explainable by vascular involvement, then other tissues containing smooth muscle such as the respiratory, gastrointestinal, and genitourinary systems are frequently implicated (Rea 1977). Impaired blood vessels or altered smooth muscle function are attractive hypotheses that may explain the diverse and seemingly unrelated symptoms occurring in patients with multiple chemical sensitivities. In the case of either blood vessel or smooth muscle dysfunction, clearly, neurological and immune alterations may play primary roles. A vascular hypothesis might also explain why patients may experience increased pain or other symptoms at the site of an earlier injury or surgery, where blood flow may be relatively compromised.

A final comment regarding the association of food sensitivities with chemical sensitivities is that foods are aggregates of chemicals (Bell 1982; Kammuller et al. 1988), as Table 4-2 demonstrates. The human diet is an important source of exposure to both low- and high-molecular weight compounds. The antibodies to foods that are present in the blood of many individuals attest to the fact that molecules from foods do leave the gut and enter the bloodstream. Thus, any

mechanism for the development of sensitivities that might be proposed for chemicals could pertain to foods as well. Butcher and associates (1982) evaluated a worker with TDI sensitivity who could not eat radishes. One bite of a small radish caused severe, immediate bronchoconstriction with a 75 percent decrease in FEV₁, 5 minutes after challenge and necessitated epinephrine treatment. When 26 months later this individual was again able to tolerate isocyanates, he was challenged with 14 grams of radish with no ill effects. The authors note that radishes contain allyl isothiocyanate and benzyl isothiocyanate. However, these chemicals are also present in other foods that the patient was able to eat without adverse effects. This example illustrates a possible connection between sensitivities to environmental chemicals and sensitivity to particular foods. Many similar cases of coexisting food and chemical intolerance have been cited by clinical ecologists. Although their work is often dismissed as "anecdotal," only through observations like these can patterns be discovered, which in turn suggest a hypothesis, which then leads to experiments to prove or disprove that hypothesis. We are currently at the patternrecognition stage with regard to multiple chemical sensitivities. Finding a mechanism to explain these patterns lies down the road.

Tabel 4-2 [136]

Possible Psychogenic Mechanisms

[137] Only a decade ago, when news of the first cases of tight building syndrome reached the public, some psychiatrists and psychologists were quick to attribute the subjective complaints of individuals exposed in these buildings to "mass hysteria" or "mass psychogenic illness." In 1979 NIOSH held a symposium entitled "The Diagnosis and Amelioration of Mass Psychogenic Illness;" at which one of the

authors of this book presented the paper "Mass Psychogenic Illness or Chemically Induced Hypersusceptibility?" (Miller 1979). The presentation was devoted to a discussion of subjective symptoms provoked by exposure to low levels of chemicals, and it sparked a great deal of controversy. The same conference today would more likely be entitled "Indoor Air Pollution" because this phenomenon is now widely recognized. For the most part, mass psychogenic illness has faded from view (Kreiss 1989). However, the possible psychological causes of environmental illness remain a controversial area. To some, the distinction between mind and body is artificial: They are simply two different ways of viewing the same event. In fact, a single process is transpiring. A comprehensive, biopsychosocial approach to patients' problems avoids the pitfalls of reductionistic viewpoints and is thus preferred by many psychologists and psychiatrists (Lipowski 1989).

Two separate issues arise in the context of possible psychiatric origins or contributions to chemical sensitivity. The first relates to the plausibility, nature, and extent of these contributions; the second concerns the most prudent approach toward diagnosis and treatment of the patient when both physiological and psychological factors might be involved. We address the second issue in Chapter 5.

Psychological symptoms are not necessarily psychological in origin. Advances in biological psychiatry focus on genetic and biochemical factors as contributors to central nervous system dysfunction and behavioral disturbance. Environmental exposures can also have psychological sequelae.

The symptoms of low-level chemical exposure may include depression, difficulty concentrating, anxiety, peculiar bodily sensations, headaches, and other subjective symptoms. Patients with multiple chemical sensitivities often report that before they understood what was causing their symptoms they felt as if they could not trust their own bodies or feelings. At any moment, they might feel fine, making plans and commitments for the future; then, the next day or even later

the same day, they might feel lethargic, unmotivated, headachy, sleepy, and depressed, as if they had flu. Suddenly, they are unable to fulfill commitments made when they felt energetic. [138] These ups and downs are frequently interpreted by psychiatrists as responses to psychosocial stresses, and patients may be willing to accept such insights because they lack a better explanation. In contrast, patients who have been worked up in an environmental unit often say they are amazed to find direct, clear-cut, cause-and-effect relationships between their symptoms and various foods and chemicals. For the first time, they say they are able to discriminate between their real feelings and those triggered by chemicals. They report that their emotions are appropriate to the situation thereafter, unless, of course, they are having a reaction to a chemical. Not infrequently, such patients feel hostility toward the physicians and psychiatrists who for so long overlooked the chemical basis for their symptoms and instead attributed them to psychiatric causes. These patients wonder how psychiatrists, who routinely use minute doses of chemicals called drugs to effectuate behavior, fail to recognize that chemicals in the air or foods can impact the brain or cause marked behavioral changes.

Many of the chemicals these patients implicate as triggering their symptoms are solvents, pesticides, and other substances whose primary target organ, in terms of classical toxicity, is the brain. Interestingly, these individuals who "react" to levels well below those heretofore considered toxic also complain of central nervous system symptoms. Therefore, their complaints are in many respects consistent with known toxic actions of these substances, albeit the levels of exposure triggering their reactions are quite different.

Unquestionably, enzymes and various nutrients such as vitamins and minerals act as biological catalysts and regulators. Clearly, any disruption of their function by environmental chemicals might have diverse and far-reaching effects. The limitations of medicine's ability to understand the health complaints of these patients must be honestly and fully acknowledged so that these patients' symptoms are not dismissed

as psychiatric when in fact physicians are just beginning to understand the gamut of effects of chemicals on the brain and central nervous system.

Some patients report adverse reactions to particular chemical or food odors, for example, when they smell nail polish remover, cigarette smoke, or popcorn popping. Whether such reactions are classically conditioned responses (Bolla-Wilson 1988) or actual effects of only a few molecules perhaps entrained in the nasopharynx and rapidly transported to the brain is unclear. These responses to odors must be differentiated from those in which mere sight of a food or thought of it produces symptoms.

[139] Researchers at McMaster University in Ontario used classical Pavlovian conditioning to demonstrate that rats sensitized to egg albumen injections in the presence of strobe lights and a humming fan release mediators from their mast cells (IgE mediated) either when injections are given or when the lights and sound are used as the sole stimuli (MacQueen et al. 1989). The authors comment that their results support a role for the nervous system, as a regulator of immune function, and they suggest that the nervous system may play a role in colitis, irritable bowel syndrome, and food sensitivities. However, others feel the evidence at present does not support a major role for classical conditioning in human allergic reactions (Metcalf 1989).

John W. Crayton (1986), a psychiatrist at the University of Chicago, cautions that conditioned responses are more likely to occur in individuals who have true intolerances.

Undoubtedly, subjects can learn adverse reactions to foods in a classic conditioning sense. However, the presence of these learned reactions may not be helpful in determining whether an individual has "true" adverse reactions to foods. Indeed, it is probably more likely that learned reactions co-exist with true ones. A similar situation occurs in "hysterical epilepsy" in which the patient has gained some conscious

or unconscious control over the induction of seizures.

Thus, possible conditioned responses occurring in patients with multiple chemical sensitivities may draw attention away from the true adverse reactions they experience.

That odor conditioning may occur in selected cases is clear. However, patients experience reproducible symptoms to specific chemical exposures (1) often before the odor is perceived (for example, some patients experience symptoms in a particular room or building without detecting an odor, only to learn later that the facility had recently been sprayed with pesticides; Ziem 1989), (2) with their noses clamped during provocative testing, and (3) when anosmia is present (Shim and Williams 1986). These observations weigh heavily against classical conditioning as any more than a partial explanation in certain patients.

It has been suggested that inhaled chemicals may irritate trigeminal free nerve endings in the nose (Doty 1988). Irritation causes a reflexive, involuntary disruption of breathing, a phenomenon familiar to anyone who has inhaled smelling salts. Although trigeminal irritation could explain certain symptoms, such as breathlessness or faintness, in response to pungent olfactory stimuli, it does not explain the entire range of symptoms reported by these patients, often in response to odors that are barely discernible. In addition, patients describe feeling symptoms moments after exposure via intradermal or sublingual routes of administration. Likewise, suppositories placed in contact with mucosal surfaces may provoke onset of symptoms in these patients. Thus, many avenues of exposure may lead to reactions in these patients.

[139] Ecologists observe that patients with chemical sensitivities experience very specific and reproducible constellations of symptoms in response to particular exposures. For example, in one individual, diesel exhaust might trigger sleepiness, mental confusion, and ravenous hunger; rest room deodorizers might be associated with

nervousness and irritability; and exposure to a pesticide might be associated with rage followed by uncontrollable crying. Although conditioning could play a role, the fact that responses are specific for particular exposures suggests otherwise. Unfortunately, theories of causation that do not fit the reported experiences of these patients, many of whom are highly educated (Doty 1988), abound.

Doty and associates (1988) at the University of Pennsylvania tried to determine whether patients with multiple chemical sensitivities are more sensitive to smells. They exposed 18 patients and 18 healthy control subjects to very low levels (less than 1 percent of permissible occupational levels) of phenyl ethyl alcohol (the principal component of rose oil) and methyl ethyl ketone (a common solvent). Although no difference in ability to detect odors was found between the two groups, nasal resistance was 2 to 3 times higher in the chemically sensitive group than in controls both prior to and following exposure to the odors. Respiratory rates were also higher in subjects than in controls, which the authors felt could be due to nasal constriction because the "nasal airway represents the single largest component of man's total airway resistance and significantly influences tidal volume, respiratory frequency and expiratory time" (Doty 1988). Patients' subjective feelings of not getting enough air or of having labored breathing may reflect increased nasal airway resistance in some patients. Bascom (1990) has noted similar increases in nasal airway resistance among persons claiming sensitivity to tobacco smoke when they are exposed to relatively high concentrations. Doty's patients with chemical sensitivities were no more capable of detecting low-level odors than controls, but they had significantly greater nasal resistances than controls, both at baseline and after challenge. Moreover, 89 percent of the patients had central nervous system symptoms, 67 percent had respiratory symptoms, and 67 percent had gastrointestinal symptoms. At least some of their respiratory symptoms may have been related to their nasal resistance. In addition, these patients had significantly ($p < 0.005$) higher depression scores than did controls.

Ulrich and co-workers (1988) at the University of Toronto investigated the role of psychological suggestibility in individuals who react to passive smoke. Asthmatics viewed a bank of burning cigarettes during each of their exposures to cigarette smoke but were found not to be particularly suggestible. [141] As the smoke they inhaled increased from zero to moderate to heavy concentrations, there was a progressive dose-response increase in symptoms, deterioration of pulmonary function, increased carboxyhemoglobin in blood, and increased nasal air flow resistance in subjects that corresponded to exposure levels.

Results of psychological tests also may be misleading in these patients. For example, the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), a widely used psychological instrument, includes questions concerning peculiar bodily sensations, feelings of inappropriateness, depressed feelings, and many other symptoms, any of which could result from chemical exposures. The chemically sensitive patient who has such symptoms may "read out" as depressed, hypochondriacal, or hysterical on MMPI scales when, in fact, depression, hypochondriasis and hysteria might not be the cause but rather the result of their food and chemical sensitivities.

Food intolerance is a component of several different psychological syndromes involving multiple somatic complaints. Crayton notes overlapping symptoms among patients diagnosed with neurasthenia, allergic tension fatigue syndrome, and somatoform disorder (Table 4-3), any of whom may complain of food intolerance.

In 1880, Charles Beard published a monograph on neurasthenia that described fatigue, irritability, mental confusion, food intolerances, and numerous other complaints of these patients. He felt diet played an important role and noted that fasting for 4 or 5 days resulted in rapid improvement in some patients. Neurasthenia was regarded (even by Freud) as a predominantly physiological rather than psychological illness (Crayton 1986). The term neurasthenia, still commonly used in

Europe and the Soviet Union, is no longer favored in the United States.

Other diagnostic labels such as somatization disorder, conversion disorder, dysphoric disorder, and neurosis may be applied to these patients (Crayton 1986).

The diagnostic manual published by the American Psychiatric Association and used by psychiatrists in the United States categorizes a number of disorders characterized by physical complaints under the rubric somatoform disorder (DSMIII 1980), which includes somatization disorder, conversion disorder, psychogenic pain disorder, and hypochondriasis.

The syndromes listed in Table 4-3 share many common features. One must wonder whether they might not also share the same etiology, that is, food and chemical incitants. Certainly, the incidence of atopic disorders such as asthma and hay fever is significantly higher among patients with affective disorders (for example, depressives) and their first-degree relatives than among schizophrenics ($p < 0.005$) (Nasr 1981).

[142]

TABLE 4-S. Syndromes of Multiple Somatic Complaints

Symptoms
Neurasthenia
Allergic Tension Fatigue
Somatoform Disorder

Fatigue, sickly + + +
Food intolerance + + +
Gastrointestinal symptoms (pain nausea, vomiting, etc.), + + +

Arthralgias + + +
 Myalgias + + +
 Cognitive deficits (memory, concentration, etc.) + + +
 Palpitations + + +
 Insomnia + + 0
 Headache + + 0
 Depression + + 0
 Irritability + + 0
 Nasal symptoms 0 + 0
 Hives 0 + 0
 Eczema 0 + 0
 Deafness 0 0 +
 Blindness 0 0 +
 Loss of voice 0 0 +
 Convulsions 0 0 +
 Sexual indifference 0 0 +

Source: Ctayton, J., "Adverse Reactions to Foods: Relevance to Psychiatric Disorders," Journal of Allergy and Clinical Immunology (1986) 78(1):243-250, p. 246 (Copyright C. V. Mosby Co., St. Louis).

[142] Undoubtedly, most individuals with food or chemical intolerance who have nasal or skin manifestations would prefer to be seen by an allergist even though they may also experience fatigue, headaches, and memory or concentration problems. Theoretically, different medical specialists such as neurologists, psychiatrists, allergists, gastrcenterologists, and rheumatologists may see patients with chemical or food sensitivities in whom varying complaints predominate that drive them to select one specialist over another. Each specialist could be viewing the same problem from a different perspective. Indeed, patients with chemical and food sensitivities may have seen physicians decades ago but were given diagnostic labels such as neurasthenia or the "vapors," an archaic term for a depressive or hysterical neurological condition. Perhaps the latter term will come

into vogue again if a chemical etiology for these conditions is affirmed.

A study of 42 patients admitted to the Dallas environmental unit employed a battery of clinical instruments including the MMPI and the Weschler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R). Analysis of test results, before and after entering the unit and being on safe foods, showed "statistically significant and clinically meaningful" improvement in five factors: "alienated depression, ineffectiveness, effortful processing, vigilance and effective energy." [143] According to Bertschler et al. (1985), depression lifted, mental acuity improved, feelings of despondency and hopelessness resolved, concentration and short-term memory increased, and energy returned.

Kaye Kilburn (1989a) of the University of Southern California School of Medicine proposes that the human nervous system, because it is so highly evolved, may be most susceptible to environmental agents.

Sensitivity may be its undoing. The intuitive hypothesis is advanced that the nervous system is the most liable of the body's systems to damage from environmental toxins. Appreciation of damage may be masked because subtle dysfunction is concealed by the nervous system's remarkable redundancy and substitution of functions, or it is overlooked in clinical evaluations which are usually only qualitative.

Physicians who see patients complaining of concentration or memory problems find objective assessment of these complaints difficult. Without careful, quantitative testing and precise knowledge of the patient's abilities prior to the exposure, physicians may erroneously attribute the patient's complaints to anxiety, lack of intelligence, or aging.

A model study of 14 firefighters exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs are used to insulate electrical transformers) and their combustion products in a transformer room fire showed significant

impairment of memory, cognitive function, and perceptual motor speed compared to unexposed firefighters from the same department (Kilburn 1989). Two days to 3 months after the fire, all 14 of those exposed noted symptoms such as extreme fatigue (8), headaches (7), muscle weakness (9), joint aches (5), memory loss (8), and impaired concentration (6). Only by employing an extensive battery of neurobehavioral tests and comparing scores with controls were their physicians able to detect these alterations, which were very apparent to the firemen themselves. Patients with multiple chemical sensitivities are unlikely to receive such a careful evaluation routinely, nor are preexposure test results or appropriate controls generally available.

Evidence suggests that psychosocial events, such as the death of a spouse or divorce, can suppress immune system function and may predispose certain people to being more sensitive to chemicals at low levels. Certainly, the relationship between psychological and physiological systems is an intricate one.

Selye in his theory of general adaptation and the ecologists both view psychosocial stressors as part of the organism's total stress load. Dantzer and Kelley (1989) review animal and human data suggesting that stress impacts the immune system. [144] The authors caution against the temptation to interpret such data in the context of the psychosomatic model of disease, that is, that one's psychological traits somehow cause immunerelated disease via neurological and hormonal correlates. However, because of the feedback loops between the brain and the immune system, an "immunoneuropsychological" interpretation may be closer to the biological truth. Presumably, undetectable changes in the immune system may alter central nervous system function and produce psychological and emotional manifestations. For example, in the early stages of cancer, products released by immune or tumor cells may produce the helpless, hopeless feelings that have been associated with progression of the disease. Analogously many of the psychological and emotional problems ex-

perienced by patients with multiple chemical sensitivities may be the result of currently undetectable alterations in their immune or nervous systems, rather than the result of personality problems or a belief system.

Two of the most vocal critics of clinical ecology, allergists John Selner and Abba Terr, are of the opinion that multiple chemical sensitivity patients adhere to a "belief system" that chemicals are the cause of their health problems. Staudenmayer and Selner (1987) describe what they term "an irrational belief system":

The ecology belief system usually is deeply entrenched and its logic well developed by intricate rationalizations and indoctrination. Social factors feed on the primary and secondary gain of the victim. "True believers" are more than willing to present their testimonials, seeking and affording mutual assurance. The social and psychological dynamics of the cult apply. In addition, there exists a plethora of "health publications" that provide the authority of print, while an impulsive media, eager for news, often is duped by unsubstantiated and unscientific claims of so-called ecology authorities.

Terr (1989c) believes that no psychotherapeutic intervention will help these patients, whereas Selner (1988, p. 51) advocates systematic deprogramming of the patients to purge them of their beliefs and believes that 50 to 75 percent of receptive patients can be deprogrammed. Staudenmayer and Selner emphasize that those patients with chemical sensitivity who adhere to a belief system, particularly so-called universal reactors, must be separated from those who are truly sensitive to specific, identifiable chemicals.

[145] Some psychiatrists strongly feel that individuals with multiple chemi-or combinations of these (Schottenfeld 1987; Brodsky 1987). According to Schottenfeld (1987), "the early childhood history of individuals with M.C.S. [Multiple Chemical Sensitivities] is often notable for the presence of physical or sexual abuse, severe medical

illness during childhood, death of one or both parents, or other severe disturbances of early caregiving relationships."

According to Staudenmayer (1989), at first many patients will not reveal problems of childhood abuse, but when trust is established in a therapeutic relationship, they will. Whether persons with chemical sensitivities experience as youths more psychological trauma than the "average" has not been determined. Knowing what percentage of "normal" individuals undergoing the same degree of intensive psychological inquiry would confess to similar difficulties is important. Otherwise, this particular approach to the problem suffers from the same flaws the clinical ecologists have been accused of with regard to study design.

Staudenmayer and Selner (1990) compared 58 patients with multiple chemical sensitivity, 89 patients from a psychology practice (diagnoses included depression, anxiety, mood swings, phobia, panic, and insomnia), and 55 controls reported not to have had psychological symptoms for at least one year (diagnoses included asthma, gastrointestinal problems, headaches, skin problems, hypertension, and menstrual pain). All patients underwent a battery of neuropsychophysiologic tests. Electroencephalograms (EEGs) for the psychology patients and for the multiple chemical sensitivity patients differed significantly from those of the controls ($p < 0.001$). However, the authors conclude that "the universal reactor group was not statistically different from the psychologic group" ($p = 0.22$). Patients with multiple chemical sensitivity had significantly higher scalp electromyographic (EMG) activity than did the other groups ($p < 0.001$ in both cases). The authors felt their data confirmed their hypotheses "that the group of universal reactors would not be significantly different from a group of outpatients with overt psychologic disorder who did not project them onto the environment" and "that universal reactors manifest psychosomatic illness rather than true environmental disease." While these hypotheses could explain their data, their psychology practice population might also have chemical sensitivities,

accounting for the similarities in EEGs. The statistically significant difference in EMGs suggests real differences between universal reactors and psychologic patients. Unfortunately, this study does little to clarify the etiology of multiple chemical sensitivity. In a published critique, Davidoff et al. (1991) also question the authors' interpretation of their data and suggest that "Psychological and psychiatric disturbances could simply be consequences, rather than causes, of MCS [Multiple Chemical Sensitivities]."

[146] Even if chemically sensitive patients have had more early trauma, two other questions must be asked. First, could major psychological trauma somehow predispose individuals to developing bona fide sensitivities to chemicals? Ecology patients sometimes report a major life event coincided with the onset of their difficulties; however, such life changes are frequently associated with changes in exposures, for example, a move to a different home following a divorce or spouse's death, or taking medications during stressful times. Consider chemical sensitivities that might arise during exposures from remodeling that could be manifested as irritability or depression. If a divorce ensues, the development of chemical sensitivities might be attributed to the "stress" of the divorce, when in fact the sensitivities may have contributed to both the stress and the divorce. Staudenmayer and Selner (1987; 1990) assert that they have performed blinded chemical testing using sham challenges as controls with patients who claim to have this condition and that these challenges result in both false positives and false negatives. In their view, these alleged erroneous reactions by patients confirm the lack of true sensitivities and provide a point of departure for the psychologist to explore with patients their "belief system" about having chemical sensitivities. In examining the experimental design for these challenges, crucial questions that have not yet been addressed in published studies are:

1. Are subjects in a deadapted state prior to the challenge so that extra neous exposures during and prior to the challenge (up to several days before) do not interfere with testing?

2. Are open challenges performed first to confirm that the placebo (a masking odor such as peppermint) is in fact a placebo and that the "active" challenge is something to which the patient has had demonstrable reactions?

3. What is the recency and latency of the patient's exposure to the substance being tested? In other words, has enough time elapsed (about a week or so) that the person is no longer adapted or reacting to the last exposure but not so much time that the sensitivity has waned? Recency of exposure is recognized as a crucial variable in conducting challenges in patients with occupational asthma, for example.

Finally, with regard to the issue of childhood abuse or childhood illness, one must ask whether the parents and families of chemically sensitive patients (patients who often have psychological manifestations) might not also have such problems. Ecologists suggest some genetic predisposition to this problem. Abusive or alcoholic parents of chemically sensitive patients may have suffered from unrecognized environmental sensitivities themselves (see the appendix regarding alcoholism and drug abuse and neurobehavioral and psychiatric manifestations). [147] Ecologists argue that major illness during childhood may have, been the result of undiagnosed chemical sensitivities or that sensitivities may have been triggered by infection or medications that were administered, rather than viewing these events as a disruption in the care-giving relationship or the beginnings of secondary gain, that is, seeking attention or nurturing via illness. Therefore, even if one could prove that childhood trauma were more prevalent among patients, such a finding neither proves psychological interpretations nor disproves chemical causes.

Schottenfeld (1987) offers advice to physicians who work with these patients: "Regardless of the original etiology of symptoms, these individuals tend to amplify their symptoms and to develop the mistaken belief that the symptoms are indicative of severe disease."

Changes in the workplace that reduce toxic exposure and the risk of exposure may provide the most reassurance-the installation of a new exhaust system in Mrs. A.'s workplace was an extremely effective psychotherapeutic intervention in addition to its obvious benefit in the prevention of occupational respiratory disease (Schottenfeld 1987).

Another psychiatrist (Brodsky 1987) writes:

A review of medical history and literature that reflects on medical cultures reveals that there have always been people who have had unpleasant physical and emotional symptoms and experiences for which they sought explanations.... In the culture of 20th century medicine, a disorder of the immune system would represent a sophisticated and acceptable explanation, because the immune system is demonstrably complex and is interrelated with all other systems, and no one would disagree that many of its mechanisms and manifestations are still unknown.

Recently, Black et al. (1990) reported that 15 of 23 subjects (65%) diagnosed with environmental illness by clinical ecologists had at one time met the criteria for a mood, anxiety or somatoform disorder versus 13 of 46 matched healthy controls (28%). These authors conclude that such patients may have one or more commonly recognized psychiatric conditions that could explain some or all of their symptoms. Critics of Black's study draw attention to the fact that more than a third of the patients claiming environmental illness had no history of significant psychopathology in their lifetimes, therefore mental illness did not explain their problems (Galland 1991). The study was further criticized for failing to consider that individuals who have quit working or been hospitalized for any illness will exhibit more psychological symptomatology than healthy controls (Galland 1991). [147] Black responds that while he believes that psychiatric conditions may explain most, or all, symptoms in some individuals, he suspects that other patients diagnosed as having environmental illness may have a "verifiable physical disorder that would explain their

symptoms equally well" (Black 1991).

The issue of whether chemical sensitivity is a bona fide physical entity, or, an "irrational belief system" that may be "systematically deprogrammed," or a form of psychopathology amenable to psychotherapeutic interventions is a critical one, one that merits thoughtful consideration and rigorous scientific inquiry.

Conclusions

Perhaps the mechanism for multiple chemical sensitivities is not identifiable; that is, after all avenues of biochemical and immunological inquiry have been exhausted, no single explanation for this disorder is forthcoming. The theory of substance-specific adaptation is based upon observations of the responses of patients in a deadadapted state who are evaluated in an environmental unit. Adaptation is only an observation at this time, not a mechanism. However, biological limits might regulate how much an organism can adapt, limits that could be highly individual and vary by orders of magnitude. Certainly adaptation occurs at all levels of biological systems, from enzyme systems to cells, tissues, organs, and even behavior (Fregly 1969). Theoretically, a major insult or the accumulation of lower-level injuries within these systems could lead to a kind of "overload" or "saturation" effect with respect to adaptive capacity that would cause an individual to have environmental responses, which, instead of being flexible and fluid, are now fragile and overly responsive. Many patients we interviewed for this book told us that even years and in some cases decades following the onset of their problems they had recovered only a portion of their former energies and tolerance for their environment. Their descriptions seem to suggest the loss of an intangible capacity to adapt, parts of which may be temporary and recoverable and other parts of which may not. We are reminded here of the teaching: "Listen to the patient. He is telling you the diagnosis." Perhaps they are telling us the mechanism

as well.

For insights gained since the first edition about possible mechanisms underlying chemical sensitivity, see the section on "Mechanisms" in Chapter 8.

[149]

CHAPTER 5

Diagnosis and Treatment

Diagnostic Approaches

As with most fields in medicine, meticulous history taking is the most important element in making a diagnosis. However, history taking for multiple chemical sensitivities involves obtaining a chronology not only of illness but of exposures as well. "Although the physical examination is an integral part of all medical investigation, 'examination of the environment' of a patient tends to be relatively more rewarding" (Randolph 1987, p. 274). Physicians today must ask their patients what kind of work they do and inquire about specific chemical exposures on and off the job and changes in symptoms at work, on weekends, and during vacations. Ramazzini, the father of occupational medicine, instructed physicians to ask, "Of what trade

are you?" On the whole, occupational health practitioners today, more than other medical specialists, take the most comprehensive exposure histories. Thus, for patients who may have multiple chemical sensitivities resulting from industrial, tight building, or community exposures, the physician group most attuned to and therefore likely to discover the potential link between the patient's illness and a chemical exposure is the occupational physician. The "new generation" of occupational health physicians is well informed about chemicals, various processes, and associated exposures, as well as signs and symptoms resulting from chemical exposure (Rosenstock 1984). They are familiar with the industrial hygienists' measurements of chemical exposure. However, before they can help chemically sensitive pa-