

**Multiple Chemical
Sensitivities: Addendum to
Biologic Markers in
Immunotoxicology**

The National Academies of
SCIENCES • ENGINEERING • MEDICINE

Multiple Chemical Sensitivities: Addendum to Biologic Markers in Immunotoxicology (1992)

Meervoudige chemische gevoeligheden

Een workshop

Deze workshop werd gehouden op verzoek van het Environmental Bureau voor Milieubescherming. Dit volume bevat de papers die zijn voorbereid en gepresenteerd door individuele deelnemers aan de workshop; de papers hebben geen peer review ondergaan.

Raad voor milieustudies en toxicologie
Commissie voor biowetenschappen
Nationale Onderzoeksraad

NATIONAL ACADEMY PRESS Washington, D.C. 1992

INHOUD-LIJST

		[xxx]
	<u>Inleiding</u> <i>Jonathan M. Samet and Devra Lee Davis</i>	006
	<u>Overzicht</u> Drie werkgroepen	010
	<u>Kernbegrippen: Chemische overgevoeligheid</u> <i>Michael D. Lebowitz</i>	018
	<u>Meervoudige Chemische Gevoeligheid - Wat is het?</u> <i>Roy L. DeHart</i>	040
	<u>Gevalsdefinities voor meervoudige chemische overgevoeligheid</u> – beschrijvingen van ontkenning Nicholas A. Ashford and Claudia S. Miller	048
	<u>Allergie en meervoudige chemische gevoeligheden onderscheiden</u> <i>Claudia S. Miller and Nicholas A. Ashford</i>	052
	<u>Ontwerp van diermodellen om de mechanismen van meervoudige chemische gevoeligheid te onderzoeken</u> <i>Meryl H. Karol</i>	070
	<u>Antigeen-specifieke en antigeen-niet-specifieke immunisatie</u> <i>Robert Burrell</i>	082
	<u>Neuropsychiatrische en biopsychosociale mechanismen bij meervoudige chemische gevoeligheid: Een Olfactorisch-Limbisch Systeem Model,</u> <i>Iris R. Bell</i> 89	94
	<u>Neurobehaviorale en psychosociale aspecten van</u>	114

<u>meervoudige Chemische Gevoeligheid</u> <i>Nancy Fiedler and Howard Kipen</i>	
<u>Diagnostische markers van meervoudige chemische gevoeligheid.</u> <i>Gunnar Heuser, A. Wojdani, en S. Heuser</i>	122
<u>Mogelijke mechanismen voor meervoudige chemische gevoeligheid: Het limbisch systeem en andere.</u> <i>Claudia S. Miller en Nicholas A. Ashford</i>	144
<u>Ontwikkeling van klinische onderzoeksprotocollen voor het bestuderen van chemische gevoeligheden.</u> <i>William Meggs</i>	156
<u>Immunologische mechanismen van ziekte en het Multiple Chemical Sensitivity Syndrome.</u> <i>William Meggs</i>	160
<u>Overwegingen bij de diagnose van chemische overgevoeligheid.</u> <i>William J. Rea, Alfred R. Johnson, Gerald H. Ross, Joel R. Butler, Ervin J. Fenyves, Bertie Griffiths en John Laseter.</i>	174
<u>Beroepsastma.</u> <i>Laura S. Welch</i>	198
Bijlage -1 <u>Kenmerken Niet-Geïntegreerde Reflexen</u>	
Lijst van medewerkers, / Lijst van deelnemers	197

Referenties niet opgenomen in deze vertaling

INLEIDING

Jonathan M. Samet en Devra Lee Davis

Het diagnostische label van *meervoudige chemische gevoeligheid* wordt steeds vaker toegepast, hoewel de definitie van het verschijnsel ongrijpbaar is en de pathogenese ervan als aparte entiteit niet is bevestigd. Meervoudige chemische gevoeligheid is bekender geworden en wordt steeds controversiëler naarmate meer patiënten het etiket ontvangen. De regelgeving was vooral gericht op luchtverontreiniging buitenshuis, maar kinderen en volwassenen in de Verenigde Staten en andere ontwikkelde landen brengen het grootste deel van hun tijd binnenshuis door en de persoonlijke blootstelling aan veel luchtverontreinigende stoffen wordt dus grotendeels bepaald door de concentraties van verontreinigende stoffen binnenshuis. Uit monitoringstudies die in de jaren 1970 en 1980 zijn uitgevoerd, is gebleken dat woningen, openbare gebouwen en niet-industriële werkplekken kunnen worden verontreinigd door diverse verontreinigende gassen en deeltjes die afkomstig zijn van ongeventileerde verbranding, verdamping van vluchtige stoffen uit diverse materialen en oplossingen, slijpen en schuren, bodemgas en biologische bronnen. Absorptie van de verontreinigende stoffen kan plaatsvinden via de longen, het maagdarmkanaal en de huid.

Het concept dat meervoudige chemische gevoeligheid een aparte entiteit is die voortkomt uit reacties op chemische stoffen vindt zijn oorsprong in het werk van Randolph in de jaren 1950. In het door Randolph voorgestelde ziektemodel bestaat meervoudige chemische gevoeligheid uit een onvermogen tot aanpassing aan chemische stoffen en de ontwikkeling van responsiviteit op extreem lage concentraties na sensibilisatie; het model postuleert meerdere symptomen die wijzen op betrokkenheid van meerdere orgaansystemen. Randolphs pathogene schema omvat "aanpassing". Symptomen kunnen optreden bij blootstelling aan chemische stoffen of bij terugtrekking uit de blootstelling nadat een adaptieve reactie heeft plaatsgevonden. Randolph en anderen die dit model van pathogenese toepassen, hebben gecontroleerde blootstellingen gebruikt om de aanwezigheid van meervoudige chemische gevoeligheid vast te stellen: patiënten worden in een omgeving geplaatst waarvan wordt aangenomen dat er geen schadelijke stoffen aanwezig zijn, en vervolgens blootgesteld aan verdachte chemische stoffen.

Veel van de artsen die dit model toepassen worden nu **klinisch ecologen** genoemd. Randolph en anderen richtten de *Society for Clinical Ecology* op in 1965 en het werd de *American Academy of Environmental Medicine* in 1984. [007] Deze organisatie geeft een definitie van meervoudige chemische gevoeligheid die ook wel ecologische ziekte wordt genoemd: "Ecologische ziekte is een poly-symptomatische, multisysteem chronische aandoening die zich manifesteert door negatieve reacties op uitlokkende stoffen in het milieu, zoals deze worden gewijzigd door de individuele ge-

voeligheid in termen van specifieke aanpassingen. De prikkels zijn aanwezig in lucht, water, geneesmiddelen en onze leefomgeving." De klinische ecologie¹⁾ is controversieel geweest, en comités van andere gespecialiseerde organisaties hebben geoordeeld dat de diagnostische en therapeutische benaderingen ervan onvoldoende worden ondersteund door gepubliceerde studies. Verscheidene recente overzichten bieden een meer uitgebreide achtergrond over meervoudige chemische gevoeligheid.

Hoewel de literatuur over meervoudige chemische gevoeligheid toeneemt, ontbreekt het aan informatie over de frequentie en de natuurlijke geschiedenis ervan. Zelfs het definiëren van meervoudige chemische gevoeligheid en het ontwikkelen van criteria voor de diagnose zijn moeilijk gebleken. Diverse pathogene mechanismen zijn gepostuleerd, maar experimentele modellen om ze te testen zijn niet vastgesteld.

Op verzoek van het Environmental Protection Agency heeft de National Research Council een workshop gehouden om een onderzoeksagenda op te stellen voor het bestuderen van meervoudige chemische gevoeligheid. De workshop werd bijeengeroepen met als algemeen doel de lacunes in het wetenschappelijke bewijsmateriaal over meervoudige chemische gevoeligheid aan te pakken. De deelnemers aan de workshop waren multidisciplinair en omvatten klinici, immunologen, toxicologen, epidemiologen, psychiaters, psychologen en anderen die betrokken zijn bij onderzoek of kli-

1 Zoeken op 'klinische ecologie' op www.kwakzalverij.nl/encyclopedie/k/encyclopedie-klinische-ecologie/

nische activiteiten die relevant zijn voor het probleem. De deelnemers hadden zeer uiteenlopende ervaringen met en opvattingen over meervoudige chemische gevoeligheid. Er werden drie groepen gevormd om een onderzoeksagenda op te stellen. De toegewezen onderwerpen waren 1) evaluatie van gevallen en criteria voor diagnose 2) mechanismen die mogelijk ten grondslag liggen aan meervoudige chemische gevoeligheid en 3) epidemiologische benaderingen om meervoudige chemische gevoeligheid te onderzoeken.

Deze bundel bevat de papers die door individuele deelnemers aan de workshop zijn voorbereid en gepresenteerd; de papers zijn niet door vakgenoten beoordeeld. De papers bieden een verscheidenheid aan visies op de pathogenese van meervoudige chemische gevoeligheid, de definitie en diagnose, en het beheer ervan. Ze illustreren ook het scala van meningen over de legitimiteit van meervoudige chemische gevoeligheid als een unieke klinische entiteit en de benaderingen die gebruikt worden om het te behandelen.

Het artikel van Lebowitz bespreekt de belangrijkste concepten van sensibilisatie die centraal staan bij het overwegen van mogelijke immunologische mechanismen van meervoudige chemische gevoeligheid. Lebowitz wijst op het onderscheid tussen sensibilisatie (gesensibiliseerde personen reageren bij lagere doses dan niet-gesensibiliseerde personen) en irritatie. Burrell en Meggs gaan ook in op het immuunsysteem en meervoudige chemische gevoeligheid; meervoudige chemische gevoeligheid wordt niet gezien als consistent met de specificiteit van immuunreacties, en de auteurs wijzen op immuunmechanismen die dit fenomeen zouden

kunnen veroorzaken.

Bell benadrukt de noodzaak van een geïntegreerde neuropsychiatrische en biopsychosociale benadering bij het beschouwen van meervoudige chemische gevoeligheid. Zowel zij als Miller en Ashford suggereren een mogelijke rol van het limbisch systeem bij het uitlokken van geuren. Experimentele benaderingen van de mechanismen worden beschreven door Karol (een diemodel) en door Meggs (een klinisch onderzoeksprotocol).

Miller en Ashford behandelen het moeilijke probleem van het definiëren van meervoudige chemische gevoeligheid en geven deze operationele definitie: "De patiënt met meervoudige chemische gevoeligheid kan worden ontdekt door verwijdering van de vermoedelijke beledigende agentia en door een nieuwe uitdaging, na een passend interval, onder strikt gecontroleerde omgevingsomstandigheden".

[008] De causaliteit wordt afgeleid uit het verdwijnen van de symptomen bij verwijdering uit de schadelijke omgeving en het terugkeren van de symptomen bij een specifieke uitdaging." In een ander artikel gaan Miller en Ashford in op het onderscheid tussen allergie en meervoudige chemische gevoeligheid.

Verschillende artikelen beschrijven patiënten bij wie meervoudige chemische gevoeligheid is vastgesteld. Heuser en collies doen verslag van 135 patiënten en geven de resultaten van serologische tests voor verschillende antilichamen. Rea en collega's bespreken 16 jaar ervaring met meer dan 20.000 patiënten, bestudeerd in het Environmental Health

Center in Dallas.

Fiedler en Kipen geven de resultaten van een gedetailleerde neurobehaviorale en psychologische beoordeling van een klein aantal patiënten die aan strikte criteria voldeden.

Welch beschrijft aspecten van beroepsastma, een entiteit die wordt veroorzaakt door specifieke chemicaliën of blootstellingen. DeHart geeft een samenvatting van de standpunten van vier beroepsverenigingen die veel van de concepten betreffende meervoudige chemische gevoeligheid en klinische ecologie in twijfel trekken.

Drie werkgroepen werden gevormd en gaven een benadering van het onderzoek dat op dit gebied moet worden gedaan.

De eerste werkgroep verstrekke lijsten van casuscriteria, kandidaat-populaties voor onderzoek, en benaderingen voor de evaluatie van patiënten met meervoudige chemische gevoeligheid. De groep pleitte voor het gebruik van een omgevingscontrole-eenheid om de aanpassings-aanpassingshypothese te testen. De deelnemers aan de workshop waren het erover eens dat de aanbevelingen van deze werkgroep de hoogste prioriteit moeten hebben in een onderzoeksagenda.

De tweede groep stelde ook het gebruik voor van gecontroleerde blootstelling van proefpersonen bij wie meervoudige chemische gevoeligheid is vastgesteld en van controlepersonen. Deze groep pleitte voor de formulering van diermodellen, het onderzoek van weefsels en de ontwikkeling van een databank van chemische stoffen, voedingsmiddelen en geneesmiddelen waarvan is vastgesteld dat zij in verband wor-

den gebracht met meervoudige chemische gevoeligheid.

De derde groep hield zich bezig met epidemiologische benaderingen. Er werd gepleit voor een multicenter klinische beoordeling van patiënten, waaraan vroegtijdig aandacht moest worden besteed. De resultaten van de multicenterstudie zouden worden gebruikt om methoden te ontwikkelen voor het bepalen van de prevalentie van meervoudige chemische gevoeligheid. Deze groep stelde ook een follow-up voor van populaties met discrete en plotselinge chemische blootstellingen.

Dit deel is gepubliceerd als een addendum bij Biologic Markers in Immunotoxicology (NRC 1992).

OVERZICHT

Om een onderzoeksagenda over het meervoudig chemisch gevoeligheidsyndroom te ontwikkelen, werden de deelnemers ingedeeld in drie multidisciplinaire groepen. De groepen werd gevraagd zich te richten op: 1) het ontwerpen van een onderzoeksprotocol voor klinische evaluatie; 2) studies om relevante blootstellingen en mechanismen te evalueren; en 3) epidemiologische benaderingen. De specifieke opdrachten waren:

- - Ontwikkeling van een werkdefinitie voor het syndroom
- - evaluatie van alle mogelijke oorzaken
- - Evaluatie van onzekerheden in verband met de gegevens en hiaten in de gegevens.
- - Opstellen van een rapport met aanbevelingen voor onderzoek en een protocol

Hierna volgen de verslagen van de drie werkgroepen. Omdat binnen elke groep consensus werd bereikt over de inhoud en het taalgebruik van de aanbevelingen, worden de verslagen ongewijzigd gepresenteerd, zoals zij tijdens de workshop werden aanvaard.

Onderzoeksprotocol voor klinische evaluatie

WERKGROEP I

De groep was het erover eens dat patiënten zijn geïdentificeerd met een aandoening met meerdere en vaak uiteenlo-

pende symptomen die worden toegeschreven aan chemische stoffen in het milieu. Deze patiënten kunnen erkende ziektebeelden hebben. Symptomatologie in verband met meerdere chemische stoffen is echter een apart kenmerk van deze patiënten dat niet kan worden ingedeeld volgens de bestaande criteria die in de conventionele medische praktijk voor psychiatrische of lichamelijke ziekten worden gebruikt. Dit kenmerk kan dus noch in de DSM-III-R, noch in de ICD-9 worden gecodeerd.

CRITERIA VOOR GEVALLEN

Criteria voor de selectie van gevallen voor evaluatie van meervoudige chemische gevoeligheid werden besproken, en het comité werd het eens over criteria voor onderzoeksdoeleinden zoals hieronder besproken (definities voor andere doeleinden werden door deze groep niet behandeld): [011]

1. Gevoeligheid voor chemische stoffen. Onder gevoeligheid verstaan wij symptomen of tekenen die verband houden met blootstelling aan chemische stoffen op niveaus die door de bevolking in het algemeen worden getolereerd en die verschillen van erkende overgevoeligheidsverschijnselen zoals IgE-gemedieerde onmiddellijke overgevoeligheidsreacties, contactdermatitis en overgevoeligheids-pneumonitis.
2. Gevoeligheid kan zich uiten in symptomen en tekenen in een of meer orgaansystemen.
3. Symptomen en verschijnselen variëren met de blootstelling. Het is niet nodig een chemische blootstelling aan te wijzen die verband houdt met het ontstaan van de aandoening.

ning. Voorafgaande of gelijktijdige aandoeningen, bijvoorbeeld astma, artritis, somatisatiestoornis of depressie, mogen patiënten niet van deelname uitsluiten.

KANDIDAAT-POPULATIES

De selectie van proefpersonen voor onderzoeksprotocollen hangt af van de specifieke hypothesen die moeten worden getest.

Identificeerbare populaties omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

1. Op basis van symptomen of tekens: Patiënten met reactiviteit op chemische stoffen in het milieu, hetzij via serf-rapportage, hetzij door te voldoen aan de selectiecriteria voor gevallen.
2. Op basis van ziekte: Patiënten met specifieke ziekten die vermoedelijk worden veroorzaakt of verergerd door blootstelling aan chemische stoffen.
3. Op basis van blootstelling: Groepen die gekenmerkt worden door een gemeenschappelijke blootstelling, zoals werknemers van een bepaalde fabriek, bewoners van een bepaald gebouw of bewoners van een besmette gemeenschap.
4. Populatie gebaseerd: Groepen zoals schoolkinderen of een willekeurige steekproef uit de gemeenschap.

In elk geval moeten passende vergelijkingsgroepen worden gekozen.

EVALUATIE

De onderzoeksopzet en -methoden moeten voor elke hypothese passend worden gekozen. Er moet echter een minimale uniforme gegevensbank voor deze groepen worden ontwikkeld die de punten in tabel één omvat.

Er moeten gespecialiseerde evaluaties worden ontwikkeld voor het onderzoek van specifieke hypothesen zoals vermeld in tabel twee. Het valt buiten het bestek van dit comité om deze in detail te ontwikkelen.

Een onderzoeksprioriteit zal de studie van de aanpassings-aanpassingshypothese zijn, en deze studie moet in een vroeg stadium worden uitgevoerd omdat het resultaat van dit onderzoek de toekomstige onderzoeksopzet zal beïnvloeden. Voor de bestudering van de aanpassings- en aanpassingshypothese moet een omgevingscontrole-eenheid worden ontwikkeld, een klinische onderzoekseenheid waarin proefpersonen worden ondergebracht om de blootstelling aan voedingsmiddelen en chemische stoffen te controleren. Andere mogelijke toepassingen van de units zijn controle van de blootstelling en het uitdagen van de proefpersonen in een goed gedefinieerde omgeving. Het gebruik van deze modaliteit zal zeer complex zijn, en de indicaties en het gebruik ervan moeten in detail worden onderzocht en getest. Andere testmethodes, zoals challenge chamber studies, kunnen nuttig zijn en moeten eveneens in detail worden bestudeerd.

Prospectieve longitudinale studies van op blootstelling gebaseerde gebeurtenissen zijn zeer belangrijk en moeten wor-

den uitgevoerd.

TABEL 1 Uniforme kerngegevensbank

geschiedenis van gevoeligheid voor voedingsmiddelen, chemicaliën en geneesmiddelen

leeftijd

geslacht

burgerlijke staat

ras

opleiding

dieet

sociaal-economische status

gestandaardiseerde medische evaluatie

beroepsgeschiedenis

milieu- en blootstellingsanamnese

rookgeschiedenis

medicatiegeschiedenis

geschiedenis van alcohol- en drugsgebruik

psychologisch onderzoek

atopie

TABEL 2

Gespecialiseerde evaluaties

Voedingsbeoordeling

Metabolisch fenotype

Psychologisch profiel

Neuropsychologisch profiel

Beoordeling van celgemedieerde immuniteit

HLA haplotype

Provocatieve uitdaging

Bronchiale hyperreactiviteit

Autonome toon

Andere immunologische beoordeling

Andere neurologische beoordeling

BLOOTSTELLINGEN EN MECHANIS- MEN

WERKGROEP II

Er zijn klinische rapporten over een syndroom dat als volgt wordt beschreven: Chemische stoffen (geurige en niet-geurende VOC's, oplosmiddelen, pesticiden, enz.) veroorzaken een 'sensibilisatie' (inductiefase) bij een subgroep van personen.

Bij latere blootstelling aan lagere concentraties kunnen deze personen op een polysymptomatische manier reageren (triggering). Deze "gevoeligheid" kan zich uitbreiden naar andere chemische stoffen, voedingsmiddelen of geneesmiddelen. De onderliggende mechanismen zijn momenteel niet bekend, maar kunnen immunologische, neurologische, endocrinologische, psychologische of andere factoren omvatten.

Momenteel is er onvoldoende objectief bewijs voor de entiteit die meervoudige chemische gevoeligheid ten gevolge van blootstelling aan chemische stoffen wordt genoemd. Er is onderzoek nodig om de kenmerken van deze entiteit te testen en de mechanismen die erbij betrokken kunnen zijn te definiëren. Daarom worden de volgende onderzoeksbenaderingen voorgesteld.

MENSELIJKE STUDIES

Na een uitgebreide anamnese, met inbegrip van blootstelling aan het milieu, lichamelijk onderzoek en passende laboratoriumtests, moeten proefpersonen met de diagnose MCS en controlepersonen worden uitgedaagd door blootstelling aan een mengsel van historisch bepaalde schadelijke stoffen. Er moet een dubbelblinde gecontroleerde procedure worden gevolgd. De mogelijke rol van "aanpassing" en "deadaptatie" moet in het protocol worden overwogen. De eindpunten voor de respons moeten immunologische, neurologische, endocrinologische, psychologische, sociale, enz. markers of maatregelen omvatten. Dosis-responsrelaties moeten worden onderzocht.

Een tweede benadering zou kunnen bestaan in de evaluatie van individuen, na verloop van tijd, in hun gebruikelijke omgeving.

ANDERE EXPERIMENTELE BENADERINGEN

Er moeten diermodellen worden ontwikkeld die het menselijk syndroom manisch weergeven. [015] Blootstellingen en parameters die in het diermodel worden gemeten, moeten waar mogelijk die bij de mens nabootsen.

Via biopsie en necropsie verkregen weefsel van patiënten, dieren en hun controles moet worden geëvalueerd op pathologische veranderingen. Bovendien moeten functionele en morfologische veranderingen in cellen en weefsels worden geëvalueerd met behulp van in vitro technieken.

AANVULLENDE BEHOEFTE

Er moet worden getracht een databank op te zetten van chemische stoffen, voedingsmiddelen en geneesmiddelen, en daarmee samenhangende verschijnselen en symptomen, die in verband zijn gebracht met MCS. De evaluatie van deze gegevensbank moet worden onderzocht om mogelijke verbanden tussen blootstelling en mechanismen vast te stellen.

EPIDEMIOLOGIE

WERKGROEP III

Het eerste doel van epidemiologisch onderzoek zou zijn de omvang van het door het MCS-verschijnsel veroorzaakte probleem in de bevolking vast te stellen en de gevallen voldoende te karakteriseren voor verdere werkzaamheden. Een volledig gebruik van epidemiologische methoden om dit probleem te bestuderen wordt bemoeilijkt door het ontbreken van een nauwkeurige, overeengekomen gevalsdefinitie. Ook het gebrek aan inzicht in de mechanismen en de betrokken blootstellingspatronen beperken de epidemiologische aanpak op dit ogenblik.

Een belangrijk onderscheidend kenmerk van het syndroom is dat de concentraties van verontreinigende stoffen waarop het individu reageert, naar verluidt ordes van grootte lager zijn dan de concentratie waarop de meerderheid van de mensen reageert. Omdat het ontbreken van een algemeen aanvaarde gevalsdefinitie een beperkende factor is bij het boeken van vooruitgang, moet de nadruk worden gelegd op studies die gericht zijn op het verbeteren van deze definitie.

Een eerste prioriteit moet een multicenter klinisch case-comparison onderzoek zijn in klinieken voor arbeids- en milieugeneeskunde en andere geschikte faciliteiten. Patiënten die melden dat zij met tekenen en symptomen reageren op concentraties van chemische stoffen in het milieu die ordes

van grootte lager zijn dan waar het normale publiek op reageert, moeten worden ingeschreven. Het onderzoek zal plaatsvinden op meerdere locaties, waarbij een overeengekomen reeks criteria zal worden gehanteerd. Klinische anamneses, testreeksen en gestructureerde interviews moeten worden gebruikt om de kenmerken van de gevallen en het natuurlijke beloop te bepalen. De doeltreffendheid, specificiteit en gevoeligheid van verschillende tests en instrumenten moeten tussen de centra worden geëvalueerd en gevalideerd. De tests moeten onder andere psychologisch-psychiatrische aandoeningen, de immuunfunctie, neurotoxische reacties, enz. beoordelen. De proefpersonen zouden worden vergeleken met klinische controles (b.v. lage rugletsels) om inzicht te krijgen in de gevalsdefinitie, de beschrijvende epidemiologie van de gevallen en een algemene dwarsdoorsnede studie.

De informatie uit de multicenterstudie kan vervolgens worden gebruikt om een bevolkingsonderzoek op te zetten om de prevalentie van de entiteit MCS en daarmee samenhangende aandoeningen te bepalen. De voorlopige aard van de gevalsdefinitie suggereert dat het belangrijk zou zijn dat een brede reeks symptoomprevalenties wordt vastgesteld om een flexibele constructie van verschillende definities mogelijk te maken. Dergelijke beschrijvende studies zouden kunnen beginnen met een overzicht van de gezondheidsonderzoeken (Health Interview en NHANES) van het National Center for Health Statistics. Het is mogelijk dat één of meer van de cohorten op bevolkingsniveau, zoals de Framingham, Alameda County, Tecumseh, of Washington County

cohorten een aanvulling kunnen krijgen op de follow-up onderzoeken om de prevalentie van aandoeningen zoals MCS te peilen.

[017] Op de bevolking gebaseerde methoden moeten ook worden gebruikt om de fundamentele beschrijvende epidemiologie te bepalen van bepaalde multi-orgaanaandoeningen die door sommigen in verband worden gebracht met MCS, zoals SLE, sclerodermie, MS en somatisatiestoornis.

Epidemiologie speelt ook een belangrijke rol bij de ondersteuning van de evaluatie en ontwikkeling van methoden voor testinstrumenten die in klinische studies worden gebruikt. Bepaling van normale bereiken voor nieuwe testmodaliteiten, vaststelling van de gevoeligheid en specificiteit van screening en biomarkers, en de constructie van onderzoeksinstrumenten zijn voorbeelden waarbij epidemiologische inbreng belangrijk is, en wij bevelen aan op deze gebieden een dergelijke expertise op te nemen. Het comité was van mening dat de follow-up van een gedefinieerde populatie die aan een discrete en plotselinge chemische blootstelling is blootgesteld (zoals een lekkage of een verkeerde toepassing van pesticiden) ook nuttig zou zijn om het ontstaan van overgevoeligheid voor chemische stoffen in het milieu en het natuurlijke verloop daarvan te beoordelen. Er wordt aanbevolen een protocol voor evaluatie en follow-up te ontwikkelen en vooraf te testen en middelen te reserveren voor aangewezen centra (b.v. milieu-/arbeidsgeneeskundige klinieken) om snel te reageren in geval van een incident.

Kernbegrippen: Chemische overgevoeligheid

Michael D. Lebowitz

INLEIDING

Sensibilisatie voor chemische stoffen kan worden gedefinieerd als veranderingen in het organisme, meestal het immunochemische systeem, door blootstelling aan een chemische stof, zodanig dat verdere chemische blootstelling leidt tot herkenning door het organisme. Deze herkenning zal leiden tot een reactie die wordt gekenmerkt door een grotere reactie bij lagere doses dan wat zou worden waargenomen bij niet-gesensibiliseerde personen. Dit wordt gewoonlijk overgevoeligheid genoemd.

Inademing van het antigeen/allergeen bij een eerder gesensibiliseerde persoon leidt tot een allergische reactie, zoals rhinitis of conjunctivitis. Is de huid gesensibiliseerd, zoals bij allergische contactdermatitis, dan leidt contact tot een oedemateuze reactie en/of uitslag.

Longsensibilisatie (luchtwegen) uit zich door bronchiale vernauwing of obstructie. Sommige chemische stoffen kunnen verschillende soorten "allergie". Er zijn verschillende bekende en veronderstelde mechanismen voor sensibilisatie. Er zijn ook vatbaarheidsfactoren van de gastheer, waaronder

genetische aanleg, die een rol zullen spelen bij de sensibilisatie en bij de manifestatie van de ziekte.

Er moet ook een onderscheid worden gemaakt tussen irritatie en sensibilisatie. Irriterende stoffen hebben geen immunochemisch herkenningssignaal. Irritatie bij een niet-gesensibiliseerd individu leidt bij hogere doses meestal tot een tragere, minder ernstige reactie. Dit belet niet dat irriterende stoffen een ontsteking kunnen veroorzaken of versterken, die langdurig kan zijn en bij stimulering overgevoeligheidsreacties kan veroorzaken (b.v. bronchiale hyperreactiviteit) (hieronder besproken).

Ongeveer 10-20% van vrijwel elke bevolking vertoont een grotere "gevoeligheid" voor irriterende stoffen, die gewoonlijk orgaan- (b.v. oog-) specifiek is, door te reageren bij lagere doses. (Acute infectieziekten kunnen ook enkele van dezelfde symptomen veroorzaken, wat andere middelen voor differentiatie zou vereisen).

Chemicaliën hebben verschillende potenties als sensibilisatoren, die niet geheel afhankelijk zijn van het sensibilisatiemechanisme. Bijvoorbeeld, platinazouten hebben een zeer hoge potentie (d.w.z. tot 95% bij correcte blootstelling wordt gesensibiliseerd), terwijl formaldehyde een lage potentie heeft (d.w.z. 1-5% bij correcte blootstelling wordt gesensibiliseerd).

MECHANISMEN VAN SENSIBILISATIE

Klassieke sensibilisatie

De B-cel IgE medieert verschillende directe overgevoelighedstoestanden, waaronder de typische allergie voor biologische aeroallergenen. IgE-bemiddeling is sterk betrokken bij de pathogenese van astma. Verscheidene chemische stoffen, zoals TDI, TMA, platinazouten, vormen eiwitgebonden haptens die als antigenen fungeren.

In wezen vormt IgE antilichamen tegen bepaalde antigenen/allergenen die worden ingeademd, geabsorbeerd en/of ingenomen. Dit is het herkenningsverschijnsel (en de sensibilisatie). Specifiek IgE persisteert vervolgens in de gesensibiliseerde; het is een resultaat dat kan worden gemeten. Er zijn IgE-receptorplaatsen op basofielen en mestcellen. Wanneer een IgE-antigeenbinding plaatsvindt, kan het IgE zich aan deze receptoren hechten. Dit leidt meestal tot degranulatie van de cellen en vervolgens tot het vrijkomen van histamine, chemotactische factoren voor bloedplaatjes en andere actieve cellen (bv. eosinofielen, neutrofielen) en andere actieve mediators (bv. PG's/LTB). Dit start een kettingreactie (of cascade) van immunochemische verschijnselen die leidt tot de overgevoeligheidsreactie, en kan leiden tot ontsteking. (Ibid.)

Anti-IgG kan ook leiden tot activering van de basofielen, evenals de cellen en sommige chemotactische factoren (b.v. PAF) rechtstreeks. (De mechanismen worden nader besproken in het hoofdstuk Immunologie en diermodellen). IgE is

genetisch gekoppeld, evenals andere immunoglobulinen . IgE heeft ook een amplificatie-controlecyclus waarbij waarschijnlijk bepaalde subsets van IgG en secretorisch IgA betrokken zijn. IgG zelf is belangrijk bij sensibilisatie en overgevoeligheid (b.v. bij TMA-overgevoeligheid). IgE-gemedieerde activiteit is ook geassocieerd met T-lymfocytenactiviteit in de longen, zoals blijkt uit bronchoalveolaire lavage (BAL)-onderzoeken. Er kunnen ook IgG-blokkerende antilichamen zijn die op de een of andere manier IgE-gemedieerde reacties voorkomen..

Sensibilisatie kan optreden in de lagere luchtwegen, meestal overgevoeligheidspneumonitis (of extrinsieke allergische alveolitis) genoemd, zoals bij isocyanaatziekte. De aard van het eiwit-hapten verdient aandacht; T- en B-cellen lijken een specifieke rol te spelen (Ibid.). Mediators (zoals lymfokines) en receptoren, en van andere factoren vereisen verdere opheldering. Afscheidend IgA, samen met IgG, en T-cellen (vooral suppressor/cytotoxische CD8-cellen) zijn gewoonlijk betrokken bij overgevoeligheidspneumonitis. Enkele andere bekende IgE-gemedieerde chemische overgevoeligheden zijn platina- en nikkelzouten, kobalt, andere isocyanaten (naast TDI), andere anhydriden (naast TMA, zoals ftaalzuuranhydride), en organische zuren (zoals plicatisch zuur uit rode ceder) die in wezen allemaal verbindingen met een laag molecuulgewicht zijn die eiwithaptens vormen. Op basis van huidreacties hebben chroomzouten en colofonieflex waarschijnlijk een IgE-gemedieerde onmiddellijke overgevoeligheid. Op basis hiervan, en van sensibilisatie door inslikken, zijn er andere chemische stoffen, zoals formaldehy-

de en ethyleenoxide, die mogelijk een zekere IgE-gemedieerde overgevoeligheid blijken te hebben (*Rockel et al., 1989*). De verschillende metalen/metaalzouten lijken ook IgG-betrokken te zijn (zoals blijkt uit de vorming van precipitaten), evenals isocyanaten en anhydriden. [020] Sommige van de gevormde haptens zullen ook late fase reacties veroorzaken, gerelateerd aan instroom van eosinofielen, PM-N's, ontstekingsmediatoren (op cit.). Niet-atopische stoffen zullen IgE antilichamen als het antigeen wordt toegediend met bepaalde hulpstoffen, hoewel deze reacties van korte duur zijn. Dit impliceert een IgE-onderdrukkingsmechanisme, dat T-cel gemedieerd lijkt te zijn, en deze onderdrukking is waarschijnlijk toe te schrijven aan CD8+ T-cellen. Bepaalde antigenen kunnen ook niet-atopische stoffen sensibiliseren (b.v. platinazouten, ricinusbonenstof), wat impliceert dat zij IgE-potentiërende eigenschappen hebben. Een dergelijke versterking lijkt verband te houden met een toename van CD4+ T-cellen (*Ibid.*). Bepaalde gewone chemicaliën (bv. ozon) of mengsels (bv. dieseluitlaatgassen, ook met HCHO) blijken geschikte adjuvantia te zijn. Soms gaan verhoogde IgE en eosinofilie in verband gebracht met roken, en met acute en aanhoudende luchtwegaandoeningen, zoals bij rubberarbeiders die betrokken zijn bij een thermo-injectieproces, waarbij de gesuggereerde sensibilisatie geen verband hield met een van de samenstellende chemische stoffen.

Lymfocytenfactoren die verband houden met immunoglobuline-activiteit activeren ook menselijke basofielen. Men moet rekening houden met het ontstekingsmechanisme bij

predisposanten, zoals specifieke triggers van ontsteking (b.v. HCHO). Astmapatiënten en mensen met BHR, of mensen met een dergelijke predispositie kunnen dergelijke vatbaren zijn. Er wordt beweerd dat personen met auto-immuunziekten (b.v. Lupus/SLE, reumatoïde artritis-RA) eveneens vatbaar zijn.

SLE en RA worden in verband gebracht met circulerende immuuncomplexen, die een rol kunnen spelen (elders besproken). Men moet ook rekening houden met factoren die interleukines beïnvloeden die een dergelijke invloed hebben in de keten van gebeurtenissen na presentatie met het antigeen, waaronder activering van basofielen (b.v. door IL-3). IL-1 is een fundamentele mediator van intercellulaire activiteit binnen en tussen functies van het immuunsysteem, die onder meer een rol speelt in de weefselhomeostase; de IL-1-remmende activiteit (IHA) is verminderd bij interstitiële longziekte (*Nagai et al., 1991*), en IL-1 is ook gerelateerd aan celgemedieerde immuniteit.

Ontsteking

Wat ook het mechanisme is, ontsteking (in luchtwegen, huid, mogelijk andere organen) blijkt een sleuteleigenschap te zijn in veel sensibilisatiecondities. (Hoewel het ook elders wordt besproken, is het de moeite waard enkele belangrijke componenten van ontsteking te noemen). Epitheliale afgifte van mediators, waaronder histamine en chemotactische factoren, blijkt een belangrijke component van ontsteking te zijn en een belangrijk mechanisme bij sensibilisatie en daar-

opvolgende activering door chemicaliën. De verhoogde activiteit van mononucleaire cellen (waaronder PAM's), polymorfonucleaire cellen (waaronder neutrofielen) en eosinofielen maakt deel uit van de basismechanismen van ontsteking. Het vrijkomen van oxidanten, zoals waterstofperoxide (H_2O_2), zoals bij blootstelling aan formaldehyde, en superoxide uit deze cellen draagt in belangrijke mate bij tot schade en reacties, komt meer voor bij gesensibiliseerde organismen, en kan optreden bij immuuncomplexen. Het gebrek aan voldoende, effectieve antioxidanten zou een mechanisme van gevoeligheid kunnen zijn (zoals bij mensen met genetische defecten, zoals degenen die weinig of geen ceruloplasmine hebben). Het is interessant op te merken dat slechts een schaarse activiteit van ontstekingscellen in de luchtwegen is gemeld bij ten minste sommige astmapatiënten tussen de aanvallen in. Luchtwegontsteking is waarschijnlijk de belangrijkste oorzaak van bronchiale hyperreactiviteit op zichzelf of door bij te dragen tot bronchiale obstructie (hoewel obstructie ook door andere mechanismen kan optreden). De toename van de permeabiliteit van de luchtwegen of de huid, waardoor processen mogelijk worden die leiden tot degranulatie van mestcellen of basofielen, leidt tot het vrijkomen van mediators. [021] Slijmvliesoedeem, een aspect van ontsteking, roept epitheliale permeabiliteit, veranderen de dynamiek van gladde spieren en stimuleren neurale paden. Het voorkomen van immuuncomplexen in situ is ook belangrijk (zoals hierboven besproken); basofielen kunnen worden geactiveerd door C3a en C5a (Marone, 1989). Macrofagen zijn belangrijke cellen bij acute en chronische ontstekingen, immuunreacties inclusief het com-

plementsysteem en immuundeficiënties, zijn betrokken bij hematopoëse en stolling, en bevorderen de proliferatie van vele andere cellen. Zij presenteren antigenen aan T-cellen. Zij maken plasminogeenactivator en klassen van toxinen zoals neutrale proteasen vrij. Blootstelling aan lymfokinen is onderdeel van macrofaagactivering. Afgeleide factoren kunnen basofielen rechtstreeks activeren.

Andere mechanismen van sensibilisatie

Er zijn verschillende veronderstelde mechanismen, elk met voorlopige experimentele verificatie van hun potentiële rol. Epitheelcellen in het slijmvlies van bronchiën en darmen kunnen Ia-antigenen tot expressie brengen. Ia-dragend epitheel kan antigenen presenteren aan specifieke T-cellen, om de klassieke immuunrespons te initiëren. "Het is mogelijk dat epitheelcellen, zoals alle antigeen-presenterende cellen, optreden als bijkomende cellen in immuunreacties door IL-1 te produceren, dat verantwoordelijk is voor T-celmigratie en -proliferatie." Ook worden HLA-DR-antigenen van luchtwegepitheelcellen gezien bij mensen met interstitiële longaandoeningen. HLA-DR maakt deel uit van de MHC (major histocompatibility) locus, en er is aangetoond dat MHC-peptide koppelingen specifiek zijn voor bepaalde verbindingen. Verder kunnen er receptoren op het oppervlak van epitheliale cellen zijn met potentiële eiwitspecificiteit (d.w.z. haptene), waarbij waarschijnlijk IgG-binding en myosine betrokken zijn, die intracellulaire veranderingen zouden induceren. Mastcellen hebben receptoren voor diverse antigenen en histamine-afgeevende factoren, naast anti-IgE en-IgG. Het

is onbekend of de "antigen"-receptor specifieke chemisch-eiwit-haptens zou accepteren. IgG, dat zo'n hoge affiniteit heeft voor het binden van eiwitten, kan een rol spelen in deze functie. Bij rhinitis, en waarschijnlijk ook bij astma, zijn er specifieke chemisch gevoelige mestcellen in het epitheel, zoals formaldehyde-gevoelige mestcellen in het neusepitheel, die verband houden met verhoogde aantallen mestcelprogenitors in het luchtwegslijmvlies. Deze epithelia kunnen cytokines produceren die de groei van mestcellen bevorderen in aanwezigheid van lymfocyten. Lokale cellen die dicht bij progenitors worden gesynthetiseerd beïnvloeden welk type mastcel zich ontwikkelt, zodat "stoornissen in het luchtwegepitheel kunnen resulteren in een generatie van factoren die een selectieve expansie van een mastcelsubpopulatie kunnen induceren". Deze mestcellen, zoals gevonden in bronchiale afscheidingen, BAL's en bronchiaal epitheel van astmapatiënten, zijn lek en hebben de kenmerken van de specifieke chemisch gevoelige mestcellen (zoals hierboven beschreven). De verhoogde aantallen van deze specifieke mestcellen kunnen in de luchtweg worden geactiveerd, door provocatie en mogelijk door andere triggers, en bronchoconstrictie veroorzaken, alleen bij degenen die deze kenmerken hebben. Dezelfde blootstelling-epitheliale mestcelrespons zou ook waarschijnlijk zijn in de darm, en mogelijk ook op andere plaatsen waar mestcellen met hun oppervlakkige ligging in het epitheel voorkomen. Epitheelcellen kunnen mestcellen ook activeren door het vrijkomen van specifieke mediators (b.v. 15 HETE).

De mogelijkheid van neuro-sensibilisatoren is genoemd als

een mogelijkheid, waarbij het adrenerge, cholinerge en/of NANC-systeem (geen van beide) betrokken is. Interacties tussen mestcellen en zenuwen zijn biologisch belangrijk, zoals onlangs is besproken. Endogene biochemische verbindingen zijn belangrijk bij de regulering van de gladde spier-tonus, die duidelijker bij gesensibiliseerde personen (zoals astmapatiënten). [022] Ook het autonome systeem lijkt een rol te spelen. Mogelijk is het adrenerge systeem hierbij belangrijker. Centrale parasympatische efferente signalen zijn belangrijk voor het circadiane ritme van de bronchiale toon. De endogene factoren differentiëren mogelijk alleen bij gesensibiliseerde personen; dit moet verder worden onderzocht. Hoewel er geen kennis is over de specificiteit van muscarine-receptoren (in het cholinerge systeem) voor specifieke haptens, vereisen veranderingen in de patronen van muscarine-receptoren bij gesensibiliseerde personen verder onderzoek. Neuropepsieën zijn belangrijk bij astma. Drem-peldoses van PGD2 en takykininen (neuropeptiden in het NANC systeem) om acetylcholine geïnduceerde bronchospasmen (een cholinerge verschijnselen) te veroorzaken, werden gewijzigd bij dieren die voorgesensibiliseerd waren (met ovalbumine), hetgeen een andere reeks en een ander tijdsverloop van reacties in gesensibiliseerde organismen impliceert. Psychologische conditionering kan de meeste celdegranulatie bij de rat veroorzaken. Andere ANS-betrokkenheid, waaronder die in verband met het limbisch systeem, en hypothalamische reacties worden elders besproken.

Verschillende paden

De overgevoelige kan ook gebruik maken van een andere route die in wezen niet bestaat bij de algemene bevolking (zoals ook gesteld door Burrell, en gedeeltelijk hierboven besproken), die genetisch bepaald kan zijn. Dit kan rechtstreeks verband houden met ontsteking, of met BHR (dat, althans wat entrainment betreft, een onafhankelijke genetische eigenschap lijkt te zijn). (**Figuur 1**) Astmapatiënten hebben een vergelijkbare verdeling, maar een andere immunoreactiviteit van myosine zware ketens in bronchiale gladde spieren dan normale proefpersonen.

Irriterende mechanismen

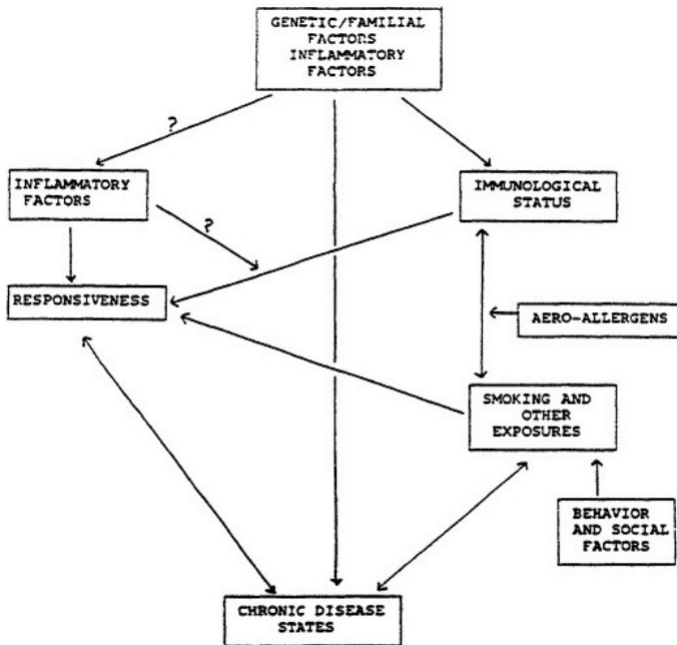
Longalveolaire macrofagen worden ingeschakeld in reactie op irriterende stoffen. Zij kunnen chemotactische factoren (waaronder PAF, ECT, NCT) en andere mediators vrijgeven na stimulatie door irriterende stoffen (op cit.). Lysosomenzymen komen vrij, met name na fagocytose en cellyse. Ook andere mononucleaire cellen kunnen een rol spelen. Irriterende stoffen stimuleren ook PMN's (neutrofielen), die proteasen afgeven. Eosinofielen maken MBP endotoxine vrij, en alle maken vrije radicalen vrij (zie boven). Deze cellen zijn de kenmerken van een ontsteking en de vrijgekomen biochemicalïen versterken die, zelfs wanneer de stimulus een irriterende stof is. Irriterende stoffen kunnen ook schade aan endotheelcellen veroorzaken, wat leidt tot arachidonzuurmetabolisme (en circulatie van prostaglandinen, leukotriënen). Verhoogde permeabiliteit leidt tot blootstel-

ling van mestcellen of basofielen, die vervolgens kunnen worden geactiveerd om andere mediators vrij te maken.

Het type en het niveau van de mediatoractiviteit is echter minder onder irritatiestimuli. Stimulatie van C-vezels leidt tot afgifte van Substance P en andere neuropeptiden (NKA, NKB), waaronder vasoactief intestinaal peptide (VIP); deze maken deel uit van het NANC-systeem (nonadrenergic non-cholinergic). Een dergelijke stimulatie kan leiden tot het vrijkomen van mediators uit het epitheel en tot degranulatie van mestcellen. Stimulatie van cholinerge mechanismen (de vagale afferente weg) kan belangrijk zijn, hoewel er geen aanwijzingen zijn dat muscarine-receptoren een "geheugen" hebben voor specifieke irriterende stoffen (zie boven). [023] Contact met chemische irriterende stoffen kan dus ziektesymptomen veroorzaken die lijken op immunologische syndromen, maar hebben een gebrek aan antigeen. Beschermende reacties, zoals niezen, hoesten en tranen in de ogen, treden op bij stimulatie van de epitheliale irritatiereceptoren.

Irriterende stoffen kunnen zelfs direct letsel aan het epitheel veroorzaken. Het "pseudoallergie" of "reactief luchtwegziekte-syndroom" vereist gewoonlijk blootstelling aan relatief grote hoeveelheden van het agens, treedt gewoonlijk op zonder latentietijd na de blootstelling (d.w.z. geen "sensibilisatie"-periode), en vertoont gewoonlijk geen reactivering van symptomen bij uitdagingen met kleinere hoeveelheden van het irriterende of soortgelijke middel. De irritatiemechanismen duren niet veel langer dan door de aanwezigheid van de prikkel. Bij hoge blootstellingen aan irriterende stoffen kan

ook chronische ontsteking optreden, die leidt tot aanhoudende symptomen; dit kan leiden tot reactieve luchtwegaandoeningen. Deze vorm van chronische ontsteking kan leiden tot een verhoogde gevoeligheid voor andere agentia en infecties; betrokken agentia zijn onder meer chloor, ozon, deeltjes, SO_x, NO₂. Voorbeelden van blootstelling stoffen die een dergelijke ziekte kunnen veroorzaken zijn zuren, chloor, fosgeen, verf, calciumoxide, zwaveldioxide.



Figuur 1 Hypothetische relaties.

[024] Irriterende prikkels kunnen ook leiden tot aanpassing of tolerantie; ozon, NO₂, H₂S, fosgeen en calciumoxide zijn agentia die leiden tot verminderde/afgezwakte reacties. Irri-

terende reacties moeten ook worden onderscheiden van geurreacties. De mechanismen van een dergelijke tolerantie of aanpassing zijn niet bekend. Bepaalde "sensibilisatoren" zijn ook irriterend voor de longen, de huid en de zintuigen, zoals isocyanaten, anhydriden, formaldehyde, ethyleendiamine en parafenyleendiamine.

Differentiatie van reacties is aanvankelijk niet altijd gemakkelijk. Na sensibilisatie kan stimulatie ook aspecifiek worden, zodat deze en andere irriterende stoffen vergelijkbare reacties kunnen veroorzaken. Zelfs geuren kunnen bij astmapatiënten niet-specifieke reacties veroorzaken.

FORMALDEHYDE

Formaldehyde is alomtegenwoordig, vooral in het binnenmilieu (**tabel 1**). Formaldehyde wordt beschouwd als irriterend voor de bovenste luchtwegen omdat het een hoge oplosbaarheid in water heeft en daarom door het natte slijmvlies wordt opgevangen. De retentie van ingeademde formaldehyde blijkt bij honden bijna 100% te zijn op de plaats van inademing (*Egle, 1972*). *Malorney et al., (1965)* toonden aan dat tijdens een onmiddellijk volgend intraveneus (IV) infuus van formaldehyde, de erythrocyten het snel opnemen, wat leidt tot een zeer kortstondige toename van plasma voordat de erythrocyten het oxideren tot mierenzuur. Dit wordt gedeeltelijk (1/6e) afgescheiden in de urine; de rest wordt geoxideerd tot kooldioxide en water. De irriterende effecten van formaldehyde (HCHO) worden vermoedelijk veroorzaakt door een niet-specifieke bronchiale reflexres-

pons, die de stromingsweerstand kan verhogen. De effecten van formaldehyde kunnen worden verergerd door interacties van andere chemicaliën. De detectie van de geur van formaldehyde in de lucht begint bij ongeveer 0,05 ppm (0,06 vold/m^3) (WHO/EURO, 1987) en is herkenbaar bij de meeste blootstellingsconcentraties (**tabel 2**). Een blootstelling van een half uur tot een uur is voldoende om primaire irritatie te veroorzaken; er is sprake van een dosisrespons. De laagste concentratie die faryngitis veroorzaakt zou 0,5 ppm zijn. Blootstelling aan concentraties formaldehydegas van 0,1 ppm veroorzaakt algemene irritatie van de bovenste luchtwegen en andere symptomen bij kinderen. Concentraties van 1-5 ppm veroorzaken hoesten, beklemming in de borst en andere symptomen. Tolerantie voor irritatie van de ogen en de bovenste luchtwegen kan optreden na 1 tot 2 uur blootstelling. Maar zelfs als er tolerantie ontstaat, kunnen de irritatiesymptomen terugkeren na een onderbreking van de blootstelling van 1 tot 2 uur. Inslikken leidt meestal tot letsel aan het strottenhoofd en de luchtpijp, grove effecten op het maagdarmkanaal, longontsteking, verharding van de longen, hyperemie en oedeem van de longen, en systemische schade. Een verhoogde mucolytische (verminderde ciliary) activiteit is aangetoond in verband met blootstelling aan formaldehyde bij dieren in verschillende studies. Verminderde ciliaire activiteit vermindert het afweermecanisme van de gastheer tegen chemicaliën en micro-organismen, en kan leiden tot een verhoogde permeabiliteit van de celwand.

Acute infecties van de luchtwegen zijn in verband gebracht met blootstelling aan formaldehyde bij kinderen. Trinkler

(1968) vond ontstekingsveranderingen in de bronchiën van proefpersonen die formalineoplossing als histologisch fixeermiddel gebruikten.

[025] Orringer en Mattern zagen een verhoogde frequentie van acute en chronische bronchitis bij gedialyseerde patiënten. Er was een reactieve, eosinofiele component.

TABEL 1

*Bijdrage van verschillende atmosferische om-
gevingen aan de gemiddelde blootstelling ¹⁾*

Bron	mg/d
1. Lucht	0,02
Omgeving (10% van tijd)	
Binnen	
Thuis (65% van de tijd)	
Conventioneel	0.5-2
Geprefabriceerd (spaanplaat)	1-10 ³⁾
Werkplek (25% van de tijd)	
Geen beroepsmatige blootstelling ²⁾	0,2-0,8
Met 1 mg/m ³ beroepsmatige blootstelling	4-5
ETS	0,1-1
2. Roken (20 sigaretten/d)	1

1. De bijdrage van voedsel en water is laag, dus die wordt hier buiten beschouwing gelaten.
2. Uitgaande van de normale formaldehydeconcentratie in conventionele gebouwen
3. Momenteel ongebruikelijk.

Mogelijke mechanismen van door formaldehyde veroorzaakte gevoeligheid van de luchtwegen

Formaldehyde heeft het vermogen eiwitbestanddelen te binden en te wijzigen, zoals: aminozuren, eiwitten, nucleïnezuuren, nucleosiden en nucleoproteïnen. Daarom is het heel goed mogelijk dat deze reactieve chemische stof zich met ademhalings-eiwitten verbindt tot een immunoreactief, hapten-eiwitcomplex. Formaldehyde reageert rechtstreeks met vrije aminogroepen, [026] waardoor de karakter van de eiwitten, waardoor de chemisch gewijzigde bestanddelen op zichzelf antigenisch kunnen worden of kunnen leiden tot de vorming van macro-moleculaire formaldehyde-eiwitcomplexen en zo bij sommige personen een overgevoeligheid kunnen veroorzaken. Vermoedelijk is een IgE ISO PAST (*Pharmacia, Zweden*) ontwikkeld voor formaldehyde en was positief voor blootgestelde dialysepatiënten; anderen hebben kennelijk formaldehyde geconjugeerd aan menselijk serumalbumine gebruikt voor immunoglobulinebepalingen (zie hieronder). Anti-N-achtige antilichamen werden gevonden bij dialysepatiënten die met HCHO behandelde cellen gebruikten, hetgeen wijst op auto-allergie van het type H. Complementactivatie (via de alternatieve route) is een ander mogelijk mechanisme. C3a en C5a kunnen basofielen activeren. Er kan meer dan één mechanisme aan het werk zijn. Thrasher et al. (1990) melden verhoogde IL2-receptorcellen en totale B-cellen (met gebruikmaking van monoklonale antilichamen tegen LEU10) bij personen met langdurige blootstelling aan HCHO (door rapportage) en diverse symptomen

van meerdere orgaansystemen, vergeleken met controles (met kortdurende blootstelling als chiropracticus.

TABEL 2

Effecten van formaldehyde op mensen na kortstondige blootstelling

Concentratie van Formaldehyde mg/m³		Effect
Geschatte mediaan	Gerapporteerd bereik	
0,1	0,06-1,2	Geurdrempel bij 50% van de mensen (inclusief herhaalde blootstelling)
0,5	0,1-1,9	Drempelwaarde voor oogirritatie
0,6	0,1-3,1	Keelirritatiedrempel
3,1	2,5-3,7	Bijtend gevoel in neus, ogen
5,6	5-6,2	Verdraagbaar voor 30 regen (tranen)
17,8	12-25	Sterke stroom van tranen, gedurende 1 uur
37.5	37-60	Levensgevaar, oedeem, ontsteking, long-ontsteking
125	60-125	Dood

Bron: WHO/EURO 1987 Air Quality Guidelines for Europe (EURO Series #23) Kopenhagen, 1987, blz. 91-104.

[027] Zij vonden ook verhoogde titers (1:8 of hoger) voor B-cellen (IgG, IgM en IgE) isotypen aan formaldehyde geconjugeerd aan menselijk serumalbumine; zij geven aan dat

deze isotypen in andere onderzoeken positief zijn gebleken; verhogingen van zowel IgG als IrE zijn moeilijk te verklaren, en IgM verhogingen zijn nog niet eerder in verband gebracht met dergelijke immuunstoornissen.

Helper/Suppressor T-cel ratio's lijken niet te verschillen. Zij meldden ook verhoogde titers (1:20) voor auto-antilichamen (ASS, APC, ABB, AMIT en ANA). De betekenis van significante verhogingen van ASS alleen bij bewoners van stacaravans, van APC en AMIT in variabele percentages in verschillende groepen, van ABB bij kantoorpersoneel, en van ANA bij zowel stacaravan- als kantoorbewoners is moeilijk te interpreteren. Stijgingen van ANA zijn niet gevonden bij beroepsastma. Andere mogelijke mechanismen zijn eerder besproken. Het is zeer waarschijnlijk dat eosinofilie deel uitmaakt van het immunologische beeld bij formaldehydegeïnduceerde gevoeligheid. Er is aangetoond dat aldehyde-pyrolysaten van thermische afbraak van polyethyleenfolie gekenmerkt worden door eosinofilie en door nachtelijke aanvallen van dyspneu, piepende ademhaling en hoesten (Skerfving et al., 1980). Er zijn steeds meer studies die suggereren dat formaldehyde een inflammatoire bronchitis reactiviteit luchtwegziekte kan induceren. Deeltjes dragen formaldehydegas met zich mee. Formaldehyde kan dus zijn uitwerking hebben in tracheobronchiale of alveolaire gebieden. Deeltjes of aërosolen hebben dus synergetische effecten, of de ademhalingsrespons wordt versterkt bij gelijktijdige blootstelling aan zowel deeltjes als andere irriterende chemische stoffen, of het vernevelde HCHO veroorzaakt zowel sensibilisatie als hyperresponsiviteit. Enkel studies over

sensibilisatie van formaldehyde (2, 7, 15mg/m³) bij ratten en cavia's die vóór de priming met Freund's adjuvans werden geïnjecteerd om de vorming van antilichamen te stimuleren. Intermitterende blootstelling tot een concentratie van 7 mg/m³ werd gegeven. Vanaf concentraties van 2 en 7 mg/m³ werd sensibilisatie geïnduceerd door ondubbelzinnige toenames in leukocytenagglutinatatie, agargelprecipitatie en passieve hemagglutinatatie, en afnames in alles behalve de cholinesterase-activiteit. De tijd die nodig was voor leukocytose was korter bij ratten dan bij cavia's. Zaeva (1968) vatte soortgelijke bevindingen bij dieren samen. Nagorny et al. (1979) vonden soortgelijke resultaten, en eosinofilie, bij cavia's met chronische blootstelling aan 0,5 mg/m³. De sensibilisatie werd versterkt door intermitterende inhalatie. Een mechanisme van sensibilisatie gemeten aan de hand van de leukocytenactiviteit werd geformuleerd door Jerne, wiens gewijzigde techniek in bovengenoemd onderzoek werd gebruikt. Dit mechanisme stelt dat de somatische generatie van een groot aantal genen die in leukocyten tot expressie komen, aanvankelijk gericht zijn tegen de eigen histocompatibiliteitsantigenen van het dier, die in het proces van reactie met de cellen die er antilichamen tegen kunnen vormen, deze cellen vroegtijdig doen muteren, waardoor vele dories van antilichaamvormende cellen met nieuwe en verschillende specificiteiten ontstaan. Andere in vitro- en dierstudies hebben aangetoond dat formaldehyde (net als SO₂ en nikkelzouten) de fagocytose van macrofagen verhoogt en het waterstofperoxideniveau doet toenemen. Dit laatste bevordert het vetmetabolisme, verhoogt de ontsteking en vermindert de weerstand van de gastheer; deze studies hebben

weinig direct effect van HCHO op B-cellen/immunoglobulinen aangetoond. Geactiveerde macrofagen worden in verband gebracht met een verhoogd IL-1 en daaropvolgende versterkte ontstekingsprocessen (ook door afscheiding van lyrische enzymatische chemotrekkers). (Verhoogde IL-1 stimuleert ook de migratie van T-cellen.) Fagolysomen breken vreemde moleculen af en resulteren in peptiden geassocieerd met klasse I of H major histocompatibility complex (MHC) glycoproteïnen (die in tweede instantie als antigenen aan T-cellen worden gepresenteerd. Deze geven aan dat HCHO gesensibiliseerde meeste cellen in het epitheel geassocieerd zijn met verhoogde progenitors in de luchtweg mucosa en dus symptoom ernst. Mast celbevordering en -differentiatie in vitro plaatsvinden door eytokines die door het epithelium van een dergelijke persoon worden geproduceerd (met of zonder de aanwezigheid van lymfokines) (op cit.).

Bewijs van astma bij mensen

[028] Het eerste geval van formaline-astma was in een beroepsomgeving en werd gepubliceerd door Vaughan in 1939. Een groot aantal Europese casestudies maakte melding van door formaldehyde veroorzaakte astma en beweerde dat een allergisch mechanisme verantwoordelijk was, maar immunologische gegevens werden meestal niet gepresenteerd. Enkele onderzoeken toonden in één geval een IgG-toename aan. Bij formaldehydesharmakers en andere formaldehydewerkers zal formaldehyde, inclusief formaline (40% formaldehyde per volume, een waterige oplossing van formaldehyde) primaire irritatie of allergische overgevoelig-

heid veroorzaken. Bovendien kunnen de reactieproducten van formaldehyde, bijvoorbeeld dimethylureum, sensibiliserend werken. Deze en andere studies brachten een NAS-comité (1981b) tot de conclusie dat formaldehyde aantoonbaar bronchiale astma veroorzaakt bij mensen. Het comité verklaarde dat astmatische aanvallen in verband met blootstelling aan formaldehyde in lage concentraties in sommige gevallen specifiek te wijten zijn aan formaldehyde-sensibilisatie; gecontroleerde inhalatiestudies met formaldehyde zijn in deze gevallen positief. Nordman et al. (1985) vonden dat slechts 12 van 230 personen met een uitdrukkelijk vermoeden van formaldehyde-astma daadwerkelijk reageerden op bronchoprovocatietests met formaldehyde-gas. Zij hadden significante dosis-respons reacties tussen 0,4-2,5 mg/m³ HCHO. Van de 218 die niet reageerden, reageerden 71 op histamine bronchoprovocatie. Cockcroft et al. (1982) rapporteerden twee gevallen van beroepsastma veroorzaakt door ureumformaldehyde spaanplaat, met positieve histamine bronchiale challenge tests, maar geen verhoogde PAST specifieke IgE antilichamen gericht tegen formaldehyde humaan serumalbumine conjugaat. Een derde astmapatiënt had geen reactie bij blootstelling, wat (voor hen) wijst op een specifieke sensibilisatie voor het middel.

Formaldehyde lijkt ook te werken als een directe luchtwegirritant bij personen die bronchiale astma-aanvallen hebben door andere oorzaken (op cit.) Hakim et al. (1984) meldden ook acute astma-achtige symptomen van benauwdheid en dyspneu bij dialysepatiënten wanneer met formaldehyde behandelde membranen werden gebruikt. De symptomen hiel-

den verband met complementactivering (C3a). Astma-achtige symptomen en bronchospasme werden ook gemeld bij soortgelijke blootstelling door Rockel et al.(1989), geassocieerd met verhoogde eosinofilie, IgE, elevaties en complementactivatie (C3a, C5a). Bij sommigen werden met HCHO geconjugeerde specifieke IgE-verhogingen (PAST) vastgesteld; andere agentia bleken soortgelijke effecten te hebben (ethyleenoxide, ftalaten, isocyanaat). Ook luchtwegobstructie door formaldehyde is in verschillende studies aangetoond. Zeer recent bleek uit een bevolkingsonderzoek dat hogere percentages astma en chronische bronchitis bij kinderen verband houden met gecontroleerde blootstelling aan formaldehyde, met een synergetische bijdrage van omgevingstabaksrook. Formaldehyde-geïnduceerde persistente bronchiale responsiviteit kwam op zichzelf vooral voor in de lagere SES-groep. Bij de controle werd gebruik gemaakt van een gewijzigde LBL methode zonder temperatuur- of vochtigheidsinterferenties. Zij vonden ook acute veranderingen bij kinderen, vooral astmapatiënten, die 's nachts specifiek in hun slaapkamer werden blootgesteld; 's morgens was de PEF aanzienlijk afgenomen met een aantoonbaar verband tussen blootstelling en respons.

Sensibilisatie van de huid

[029] Van huidcontact met formaldehyde is gemeld dat het bij mensen uiteenlopende acutaneoudproblemen veroorzaakt, waaronder irritatie, allergische contactdermatitis (type I allergie) en urticaria (type IV allergie). Dermale blootstelling aan formaldehyde kan een acute en ontstekingsreactie

van het getroffen gebied veroorzaken. Concentraties van 1 tot 3 ppm gedurende minuten tot uren veroorzaken irriterende effecten die door normale volwassenen kunnen worden verdragen, maar die bij directe blootstelling merkbare huid-irritatie veroorzaken.

Huidig kennisniveau

Algemeen wordt aanvaard dat er redelijk goede kennis bestaat over de beoordeling van de blootstelling aan formaldehyde, met inbegrip van: bronnen, controle-instrumenten en verspreiding van de blootstellingen (WHO/EURO, 1986, 1987, 1991), zoals weergegeven in de tabellen 1, 3 en 4. De suggesties van de consensusworkshop (1984) voor toekomstig onderzoek zijn nog steeds relevant. Het kennisniveau is redelijk voor bepaalde effecten: geur, zintuiglijke en slijmvliesirritatie.

TABEL 3

Formaldehydebronnen met gebruikelijk bereik van gerelateerde concentraties binnenshuis

Primair: Spaanplaat/persplaat, Multiplex (hars), Stof	0,1-2,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Secundair: ETS Houtverbranding	5-50 Mg/m^3
Infiltratie: Voertuigen in garages	?
Van buitenaf	?*

* Zal naar verwachting toenemen met zuurstofhoudende brandstoffen, vooral methanol.

Er is meer kennis nodig over effecten op de luchtwegen, waaronder sensibilisatie (Ibid.) en neurologische effecten. Men schat dat tussen 1 en 6% van de mensen in de VS waarschijnlijk gevoelig is voor lage concentraties formaldehyde. Tot de controlemiddelen behoren technische en regelgevende procedures (WHO/EURO, 1991); ook educatieve controlemethoden zijn aanbevolen.

[030]

TABEL 4

<i>Concentraties, verdeling van blootstellingen en blootstelling-responsrelaties Concentratie</i>				
Concentratie (mg/m ³)	Mensen met blootstelling		Zorgwekkende niveaus	
Bereik (mg/m ³)	Laag	Hoog	Beperkt	Definitief
0-20-0.1-2.0	meest	weinig	< 0,03	0,10
Bron: WHO/EURO 1991 (in druk) onduidelijke tabel				
De Europese richtlijn voor luchtkwaliteit op korte termijn (WHO/EURO, 1987)				

Meervoudige Chemische Gevoeligheid

- Wat is het? ²

Roy L. DeHart

"Als je niet weet waar je heen gaat, brengt elke weg je erheen."

– anoniem

Deze workshop over meervoudige chemische gevoeligheid heeft vele doelstellingen bereikt; het belangrijkste was misschien wel het samenbrengen van vele professionals met sterk uiteenlopende meningen over MCS. Eén belangrijke doelstelling moet helaas op een ander tijdstip wachten: de definitie van MCS.

Het onvermogen om overeenstemming te bereiken over zo'n belangrijk aspect van dit fenomeen spreekt boekdelen over de controverse die MCS is. Deze controverse is niet nieuw of onbesproken. Verschillende disciplines in de georganiseerde geneeskunde hebben zich over de problematiek gebogen en bijgedragen tot de controverse. Vier van deze

2 Dit hoofdstuk gaat over ontkenning van het bestaan van MCS. Er is echter ook erkenning: In sommige landen wel, andere niet. Dat heeft tot gevolg dat veel landen MCS allergie niet als ziekte erkennen. Ook Nederland en België erkennen MCS niet. Nederland registreert wel het aantal patiënten, om vast te stellen om hoeveel mensen het gaat. Maar het is hier dus geen officiële diagnose.

Landen die MCS wel erkennen, zijn bijvoorbeeld **Duitsland***, **Oostenrijk**, **Luxemburg**, **Spanje**, **Japan**, **Australië** en **de Verenigde Staten**. **Bron**

* In Duitsland is het een psychosomatische of psychiatrische stoornis, **Bron**

standpunten worden ter beoordeling voorgelegd.

De *California Medical Association* heeft onder haar wetenschappelijke raad een *Task Force on Clinical Ecology* opgericht.

Het rapport van de Task Force werd gepubliceerd in februari 1986, waarin onder andere staat:

De task force verzamelde materiaal zoals voor elk onderwerp en omvatte alle informatie geleverd door individuele klinische ecologen en door hun professionele organisaties. Er was een uitgebreide beschrijving van de basishypothesen van de klinische ecologie en een ruime en gevarieerde verzameling van anekdotische verslagen en getuigenissen van individuele patiënten. Daarentegen was er een verrassende schaarste aan gepubliceerde studies om de hypothesen van de klinische ecologie te bewijzen of te weerleggen. Kritische analyses van patiënten en cohorten, gedetailleerde gegevensverzameling, validatie en bevestigende laboratoriumtests werden niet verstrekt.

Er werd geen overtuigend bewijs gevonden dat patiënten die door klinisch ecologen worden behandeld unieke, herkenbare syndromen hebben, dat de gebruikte diagnostische tests doeltreffend en betrouwbaar zijn of dat de gebruikte behandelingen effectief zijn.

Hoewel de klinische ecologie al ongeveer 50 jaar bestaat, zijn er slechts enkele studies uitgevoerd die wetenschappelijk verantwoord zijn. De meeste vertonen zulke ernstige methodologische gebreken dat hun conclusies onaanvaardbaar zijn.

Die paar studies die wetenschappelijk verantwoorde methoden gebruikten, hebben het bewijs geleverd dat de doeltreffendheid van bepaalde behandelingsmethoden die door klinische

ecologen worden gebruikt, voornamelijk gebaseerd is op placeborespons.

[041] Ongetwijfeld lijden sommige patiënten aan ziekten die niet gemakkelijk kunnen worden gediagnosticeerd en waarvoor alleen ondersteunende behandelingen bestaan. Het kan zelfs zo zijn dat sommige of alle hypothesen en behandelingen die door klinisch ecologen worden voorgesteld geldig zijn, maar wij hebben geen bewijs gevonden om ze te ondersteunen. Deze hypothesen en behandelingen moeten worden onderworpen aan moderne, wetenschappelijke evaluatiemethoden. Wij denken dat dit mogelijk is op voorwaarde dat er oprechte belangstelling bestaat.

De task force is bezorgd dat onbewezen diagnostische tests op grote schaal worden gebruikt door klinische ecologen in mogelijk onjuiste of ongeschikte toepassingen. Beslissingen op basis van deze tests kunnen leiden tot een verkeerde diagnose, met als gevolg dat patiënten andere ondersteunende behandelingen worden ontzegd en psychologisch afhankelijk worden en zichzelf ernstig en chronisch gehandicapt achten. Deze mogelijkheid onderstreept de noodzaak van meer adequate wetenschappelijke studies om de waarde van klinische ecologische tests en behandelingen te bewijzen of te weerleggen. Het is echter misleidend om de huidige praktijk van de klinische ecologie als experimenteel te beschouwen. Zij kan alleen als experimenteel worden beschouwd wanneer de beoefenaars ervan zich houden aan wetenschappelijk verantwoorde onderzoeksprotocollen en hun patiënten informeren over het onderzoekskarakter van hun praktijk.^{Q1}

Hetzelfde jaar bracht het Uitvoerend Comité van de *American Academy of Allergy and Immunology* een standpunt uit over Klinische Ecologie. De kritiek luidt als volgt:

Het milieu is zeer belangrijk in het leven van ieder mens. Er is aangetoond dat milieufactoren, zoals chemicaliën en verontreinigende stoffen, de gezondheid beïnvloeden. Het idee dat het milieu verantwoordelijk is voor een veelheid van menselijke gezondheidsproblemen is zeer aantrekkelijk. Dergelijke ideeën presenteren als feiten, conclusies of zelfs waarschijnlijke mechanismen zonder adequate ondersteuning is echter een slechte medische praktijk.

De theoretische basis voor ecologische ziekte in de huidige context is niet als feitelijk vastgesteld, noch is er afdoende bewijs om het feitelijke bestaan van "ontregeling van het immuunsysteem" of maladaptatie³⁾ te ondersteunen. Er is geen betrouwbaar bewijs dat veel van de hierboven genoemde symptomen verband houden met allergie, gevoeligheid, toxiciteit of enig ander type reactie van voedsel, water, chemicaliën, verontreinigende stoffen, virussen en bacteriën in de gepresenteerde context. Er zijn geen naar behoren gecontroleerde studies verricht waarin objectieve ziekteparameters zijn vastgesteld, noch een naar behoren gecontroleerde evaluatie van de behandelingsmethoden, noch een passende beoordeling van de patiënten. Anekdotische artikelen vormen onvoldoende bewijs

3 **Adaptief** is gedrag dat goed is aangepast aan bepaalde omstandigheden.

Maladaptief is gedrag dat slecht is aangepast aan bepaalde omstandigheden.

Voorbeeld In de westerse maatschappij zijn te weinig bewegen en veel te veel eten bekende voorbeelden van maladaptief gedrag die ziekmakend kunnen zijn.

voor een oorzakelijk verband tussen symptomen en milieu-blootstelling. De belangrijkste technieken die door de klinische ecologen worden gebruikt, zijn controversieel en niet bewezen. De *American Academy of Allergy and Immunology* heeft eerder standpuntbepalingen gepubliceerd over subcutane en sublinguale provocatie-neutralisatieprocedures en deze onbewezen bevonden. Een recenter onderzoek van nieuwe gegevens die door een aantal klinische ecologen aan het comité voor praktijknormen van de Academie zijn voorgelegd, heeft die aanbeveling niet veranderd.

Er zijn geen adequate studies van de cyclische diëten, de eliminatiediëten, de injectietherapie met chemicaliën of zelfs de milieugecontroleerde eenheden om het gebruik ervan te staven. **Veel van de patiënten hebben een normaal lichamelijk onderzoek en normale laboratoriumtests.**

Er zijn geen immunologische gegevens die het dogma van de klinische ecologen ondersteunen. De suggestie dat deze patiënten geen suppressor T-celfunctie hebben, wordt niet ondersteund door gepubliceerde gegevens. De suggestie dat neutralisatietherapie een snelle verlichting kan geven die enkele minuten of uren kan duren, wordt niet ondersteund door gecontroleerde klinische studies of immunologische gegevens.^{Q2}

Het *American College of Physicians* publiceerde in 1989 een position paper over klinische ecologie. De samenvatting uit die publicatie wordt geciteerd:

Klinisch ecologen stellen het bestaan voor van een unieke ziekte waarbij meerdere chemische stoffen in het milieu, voedingsmiddelen, geneesmiddelen en endogene *C. albicans* een toxisch effect hebben op het immuunsysteem en daardoor an-

dere lichaamsfuncties negatief beïnvloeden. Het voorstel gebruikt enkele concepten die oppervlakkig gezien lijken op die welke van toepassing zijn op klinische allergie en toxicologie en andere die nieuw zijn.

[042] Onderzoek van de klinische ecologie literatuur levert onvoldoende ondersteuning op voor de overtuigingen en praktijken van de klinische ecologie. Het bestaan van een milieuziekte zoals voorgesteld in de klinische ecologietheorie moet in twijfel worden getrokken vanwege het ontbreken van een klinische definitie. Diagnoses en behandelingen omvatten procedures waarvan de doeltreffendheid niet is bewezen.

Casusverslagen van klinisch ecologen en evaluatie van deze patiënten door andere artsen geven aan dat deze diagnose het vaakst wordt toegepast op personen met symptomen van fysiologische (somatische) of psychologische disfunctie, of beide. Het bewijs van oorzaak-gevolgrelaties tussen milieufactoren en symptomen van "milieuziekte" is bijzonder moeilijk omdat klinische ecologen een zo breed scala van agentia erbij betrekken, waaronder chemicaliën, voedingsmiddelen, hormonen en micro-organismen. Van de meeste patiënten wordt aangenomen dat zij reageren op meerdere stoffen in het milieu via eender welke blootstellingsroute, en sommigen zouden intolerant zijn voor het hele milieu, het zogenaamde "*totale allergiesyndroom*".

De belangrijkste bewijsmethode die door klinische ecologen wordt aangehaald voor het bestaan van "milieuziekten" is de symptoom-provocatietest die wordt gebruikt bij de diagnose van individuele gevallen nadat de aandoening wordt vermoed vanwege een geschiedenis van symptomen en vermoedelijke oorzaken. In de gepubliceerde studies over de provocatietest werden zeer uiteenlopende methoden voor de selectie van

proefpersonen en criteria voor het meten van het resultaat gebruikt. Alle studies vertoonden ernstige gebreken door het ontbreken van gematchte patiënt-controlegroepen, het ontbreken of de ontoereikendheid van een placebo en het ontbreken van willekeur bij de proeven. Het is dan ook niet verrassend dat de conclusies van deze studies tegenstrijdig zijn.

De studies die resultaten van immunologische tests rapporteren zijn onvoldoende om theorieën over milieuziekten te onderzoeken; het aantal gevallen is klein en de selectiecriteria zijn niet streng. De telling van de lymfocyten-subsets en de kwantificering van de serum-immunoglobuline- en complementniveaus bij patiënten met een "milieuziekte" hebben geen betrouwbaar bewijs opgeleverd van een immunologische afwijking.

Klinische ecologen gebruiken een behandelingsprogramma dat het vermijden van chemische stoffen in het milieu, rotatie van voedingsmiddelen in het dieet en neutralisatie van de symptomen met geïnjecteerde of sublinguale extracten omvat. Behalve orale nystatine in kleine doses, die wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met het candida-overgevoeligheidssyndroom, wordt medicamenteuze therapie bewust vermeden, hoewel sommige klinisch ecologen minerale zouten, zuurstof, vitaminen mineralen en antioxidanten aanbevelen voor verlichting van de symptomen. Er zijn slechts twee gecontroleerde studies over neutralisatietherapie. De ene evalueerde slechts acht patiënten gedurende 20 dagen; de andere was een studie van stofallergie bij patiënten met allergische rhinitis, geen "milieuziekte". Tot op heden zijn er geen gecontroleerde studies over dieettherapie, milieu-eliminatietherapie of nystatine bij patiënten met candida-overgevoeligheid. Er is dus geen bewijs dat klinisch-ecologische behandelingsmaatregelen

gelen, afzonderlijk of in combinatie, effectief zijn.

Ook anderen die de diagnostische en therapeutische methoden van de klinische ecologie hebben bestudeerd, zijn tot de conclusie gekomen dat deze methoden van onbewezen waarde zijn. Mogelijke nadelige gevolgen van deze procedures en de kosten van klinische ecologiediagnose en -behandeling zijn niet geëvalueerd.^{Q3}

Meer recentelijk, op 28 april 1991, heeft het American College of Occupational Medicine de volgende stellingname over het meervoudig chemisch overgevoeligheidssyndroom gepubliceerd:

Multiple Chemical Hypersensitivity Syndrome is een van de meer dan 20 namen of beschrijvingen (ziekte van de 20e eeuw, milieuziekte, totaal allergiesyndroom, chemische aids, enz.) die zijn gegeven aan een klinisch complex dat wordt gekenmerkt door terugkerende polysysteemsymptomen, vaak zonder waarneembare lichamelijke bevindingen of laboratoriumafwijkingen, waarvan wordt aangenomen dat ze verband houden met herhaalde blootstelling aan specifieke biologische, chemische of fysische agentia. Beoefenaars die betrokken zijn bij de diagnose en behandeling van dit fenomeen kunnen zich identificeren als klinisch ecologen of specialisten in milieugeneeskunde.

[043] Het pathofysiologische mechanisme dat door deze praktici wordt beschreven, is in het algemeen niet in overeenstemming met wat momenteel bekend is over de menselijke biologische functies. Om het fenomeen te verklaren, beroepen deze artsen zich op nieuwe of gewijzigde mechanismen zoals "totale lichaamsbelasting, verspreiding en omschakeling". De we-

tenschappelijke basis voor de behandeling van patiënten met dit syndroom moet nog worden gelegd door traditioneel klinisch onderzoek dat een kritische toetsing door vakgenoten doorstaat.

De volgende medische verenigingen hebben het beschikbare wetenschappelijke bewijs met betrekking tot dit fenomeen zorgvuldig bestudeerd:⁴

- De American Academy of Allergy and Immunology
- De California Medical Association
- Het Amerikaanse College van Artsen

Hun conclusies zijn vergelijkbaar en stellen dat het wetenschappelijk en klinisch bewijs ter ondersteuning van de pathofysiologische mechanismen en behandelingsschema's die door deze artsen worden genoemd, ontbreekt. Het standpunt van het *American College of Occupational Medicine* is dat het Multiple Chemical Hypersensitivity Syndrome momenteel een onbewezen hypothese is en dat de huidige behandelingsmethoden een experimentele methodologie vertegenwoordigen. Het College steunt wetenschappelijk onderzoek naar het verschijnsel om de pathofysiologische kenmerken ervan te helpen verklaren en beter te beschrijven en passende klinische interventies te definiëren. Dit onderzoek moet voldoen aan gevestigde principes van wetenschappelijk onderzoek en de resultaten moeten worden voorgelegd voor publicatie in erkende, door vakgenoten beoordeelde tijd-

4 Merk op – zie eerdere note, dat MCS in de Verenigde Staten wel is erkend als ziekte.....

schriften.^{Q4}

In elk van deze standpunten is er één integrerend thema - de duidelijke behoefte aan strenge wetenschappelijke placebo-gecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken die aan een strenge toetsing door vakgenoten worden onderworpen. Hoewel de werkgroep niet in staat was de patiënt met meer-voudige chemische gevoeligheid te karakteriseren, moeten de onderzoekers en wetenschappers een definitie geven als onderdeel van de protocolontwikkeling. De gevalsdefinitie en de criteria voor een diagnose moeten duidelijk zijn, wil men de onderzoekspopulatie naar behoren kunnen identificeren. Verder, als men het mechanisme van MCS wil definiëren of voor epidemiologisch onderzoek gericht op MCS, is een gevalsdefinitie geen optie, maar een noodzaak.

Als de vraag niet kan worden beantwoord wat MCS is, hoe kunnen dan onderzoeksprotocollen worden goedgekeurd of onderzoeksresultaten worden aanvaard? Om de controverses rond dit verschijnsel adequaat aan te pakken, moeten we weten waar we naartoe gaan!

Gevalsdefinities voor meervoudige chemische overgevoeligheid

Nicholas A. Ashford and Claudia S. Miller

TERMINOLOGIE

Voor de syndromen van patiënten met een verhoogde reactiviteit op chemische stoffen is een hele reeks namen gebruikt (**tabel 1**). Elke naam heeft specifieke implicaties met betrekking tot de onderliggende muze, het mechanisme of de manifestaties van de ziekte, en ze overlappen elkaar. Een belangrijk obstakel bij het bereiken van wetenschappelijke respectabiliteit is de moeilijkheid om overeenstemming te bereiken over een definitie voor deze aandoening (of aandoeningen). Men moet zich realiseren dat geen enkele casusdefinitie, ook al is deze in één context overeengekomen - bijvoorbeeld voor diagnosedoeleinden - volstaat voor gebruik in andere contexten. Het is belangrijk onderscheid te maken tussen gevalsdefinities voor gebruik bij diagnose, epidemiologische studies, onderzoek naar de aard van de aandoening, het vaststellen van wettelijke normen, schadevergoedingen en situaties die alternatieve werkgelegenheid of huisvesting vereisen. De sociale en politieke gevolgen van het gebruik van een bepaalde definitie in een specifieke context vereisen dat de casusdefinitie zorgvuldig wordt construeerd.

Cullen (1987b) heeft het belang benadrukt van een uniforme

gevalsdefinitie voordat zinvolle epidemiologische studies kunnen worden ondernomen, maar waarschuwt: *"Hoe dan ook, het doel van beschrijvende studies moet zijn de diagnostische criteria te verfijnen, in het bijzonder de zeer tentatieve grenzen met andere diagnostische entiteiten zoals allergische, angst-, paniek- en posttraumatische stressstoornissen, en fysiologische gevolgen van vergiftiging of letsel van het centrale zenuwstelsel (CZS), vooral door organische oplosmiddelen"*. Hij erkent mogelijke overlapping tussen deze entiteiten en geeft de volgende gevalsdefinitie: Multiple Chemical Sensitivities (MCS) is een verworven aandoening gekenmerkt door actuele symptomen, verwijzend naar meerdere orgaansystemen, die optreden als reactie op aantoonbare blootstelling aan vele chemisch niet-verbante verbindingen in doses ver beneden die waarvan bij de algemene bevolking is vastgesteld dat zij schadelijke effecten veroorzaken. Van geen enkele algemeen aanvaarde test van de fysiologische functie kan worden aangetoond dat deze correleert met de symptomen. (Cullen 1987a)

Deze gevalsdefinitie, bedoeld voor epidemiologisch gebruik, is opzettelijk beperkt. Cullen

TABEL 1

Oorzaak	Mechanisme	Effect
Door het milieu veroorzaakte ziekte	Immunologische ziekte	Meervoudige chemische gevoeligheden (MCS)
	Immunotoxiciteit	
Chemisch geïnduceerde (of verworven) overgevoeligheid	Immuundisfunctie	Multiple chemical sensitivity syndrome
Chemisch verworven immuundeficiëntie syndroom (chemische AIDS)	Immuundisregulatie	Chemisch overgevoeligheidssyndroom
	Geconditioneerde geurreactie	Universele allergie
Het petrochemische probleem	Angst / ongerustheid	20e eeuwse ziekte
	Massale psychogene ziekte	Totaal allergiesyndroom
	Diverse psychiatrische stoornissen	Milieuallergie of -ziekte
		Cerebrale allergie
		Milieu maladaptatie syndroom
		Voedsel- en chemische gevoeligheid

[047] Deze gemakkelijksheidsdefinitie, bedoeld voor epidemiologisch gebruik, is opzettelijk beperkt. Cullen sluit personen uit die reageren op stoffen waarvan niemand anders op de hoogte is op grond van het feit dat deze personen waanvoorstellingen kunnen hebben en sluit personen uit die bronchospasme, vasospasme, toevallen of "enig ander reversibel letsel" hebben dat geïdentificeerd en specifiek behandeld kan worden. Klinische ecologen zouden echter stellen dat personen met bronchospasme, vasospasme, toevallen en andere ziekten die door Cullen worden uitgesloten, wel degelijk het probleem van chemische gevoeligheid kunnen hebben. Elk nummer van het tijdschrift van de klinisch ecologen, *Clinical Ecology*, bevat de volgende definitie:

Ecologische ziekte is een chronische multisysteemaandoening, gewoonlijk polysymptomatisch, veroorzaakt door negatieve reacties op stoffen in het milieu, gewijzigd door individuele gevoeligheid en specifieke aanpassing. Deze stoffen zijn aanwezig in lucht, water, voedsel, geneesmiddelen en onze leefomgeving.

Hoewel de patiënten die de klinisch ecologen en Cullen zien demografisch van elkaar verschillen, zijn de definities van hun ziekten opmerkelijk gelijk. Beiden beschrijven de chemisch gevoelige patiënt in vergelijkbare termen. [Zie artikel hier na van *Miner en Ashford, "Allergy and Multiple Chemical Sensitivity (MCS) Distinguished"* in dit rapport voor een bespreking van gevoelige bevolkingsgroepen].

[048] 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 meervoudig che-

misch gevoelig is.

Gezien de veelheid van milieublootstellingen (zowel chemisch, voedsel en**medicijnen**⁵⁾ die naar verluidt kunnen leiden tot een schijnbaar eindeloze reeks lichamelijke en geestelijke syndromen en het frequente ontbreken van bevindingen bij routine lichamelijk onderzoek, is de arts die deze patiënten ziet met hun uiteenlopende en onbekende litanie van klachten in groot nadeel bij het stellen van de diagnose.

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

De patiënt met meervoudige chemische gevoeligheden kan worden ontdekt door verwijdering van de vermoedelijke beledigende stoffen en door een nieuwe uitdaging, na een passend interval, onder strikt gecontroleerde omgevingsomstandigheden. De causaliteit wordt afgeleid uit het verdwijnen van de symptomen bij verwijdering uit de schadelijke omgeving en het opnieuw optreden van de symptomen bij een specifieke uitdaging.

Uitdagingen voor onderzoeksdoeleinden moeten dubbelblind en placebogecontroleerd worden uitgevoerd.

Deze operationele definitie is essentieel om eens en voor altijd het debat op te lossen over de vraag of de symptomen

5 Medicijnen is eigen toevoeging, met de opmerking dat deze het juist in zich hebben om een breed spectrum van functies aan te pakken om daarna – meestal – via een gepaste metabolisme het lichaam, na een bepaalde tijd, weer te verlaten.

van een persoon al dan niet door de omgeving worden veroorzaakt. Een milieu-eenheid is noodzakelijk voor de wetenschappelijke validering van het concept chemische gevoeligheid. Vanwege de kosten en de tijd die zowel patiënten als artsen nodig hebben, pleiten wij er niet voor om het apparaat voor alle patiënten te gebruiken. Dergelijke strenge maatregelen zijn voor de meeste patiënten niet nodig.

Voor ernstige gevallen is er momenteel echter geen alternatief beschikbaar, en alleen door observatie uit de eerste hand van gehospitaliseerde patiënten kunnen artsen deze ziekte beter begrijpen. Naarmate er meer klinische gegevens over deze patiënten beschikbaar komen, zullen de artsen mettertijd wellicht een diagnose kunnen stellen op basis van de voorgeschiedenis van de patiënt en enkele belangrijke laboratoriumtests. Voorlopig moet worden vertrouwd op rigoureuus onderzoek in een omgevingseenheid. Uiteindelijk kan er een fenomenologische definitie komen die artsen in staat stelt om, althans voorlopig, de diagnose chemische gevoeligheid te stellen op basis van een voorgeschiedenis van een specifieke sensibiliserende gebeurtenis (zoals blootstelling aan pesticiden), gevolgd door bewijzen van chemische en voedselgevoeligheid, multisysteemeffecten, verbetering na het vermijden van blootstelling, en soortgelijke ervaringen van personen met een soortgelijke voorgeschiedenis.

Criteria voor de selectie van gevallen voor onderzoeksdoel-einden zijn:

- Gevoeligheid voor chemische stoffen, d.w.z. symptomen of verschijnselen in verband met blootstelling aan chemische stoffen op door de bevolking in het algemeen getole-

reerde niveaus, die verschillen van erkende overgevoelighedsverschijnselen zoals IgE-gemedieerde⁶⁾ onmiddellijke overgevoelighedsreacties, contactdermatitis⁷⁾ en overgevoeligheds pneumonitis⁸⁾.

- Gevoeligheid, uitgedrukt als symptomen en tekenen, in een of meer orgaansystemen.
- Symptomen en verschijnselen die veranderen met de blootstelling. Het is niet nodig een chemische blootstelling te identificeren die verband houdt met het ontstaan van de aandoening. Voorafgaande of gelijktijdige aandoeningen, bijvoorbeeld astma, artritis, somatisatiestoornis of depressie, mogen patiënten niet uitsluiten van deelname.

De selectie van proefpersonen voor onderzoeksprotocollen moet afhangen van de specifieke hypothesen die moeten worden getest. [049] Identificeerbare populaties moeten omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

- Op basis van symptomen of tekens: Patiënten met reactiviteit op chemische stoffen in het milieu, hetzij door zelfrapportage, hetzij door te voldoen aan de criteria voor geselectie.
- Op basis van ziekte: Patiënten met specifieke ziekten die vermoedelijk worden veroorzaakt of verergerd door blootstelling aan chemische stoffen.

6 **Immunoglobuline E** (IgE) is een eiwit dat kan worden gevormd bij allergische reacties of bij parasitaire infecties. Het afweersysteem reageert dan overmatig ...

7 **Contactdermatitis** is een acute ontsteking van de huid veroorzaakt door irritatie of allergenen. Het voornaamste symptoom is jeuk; huid veranderingen

8 **Pneumonitis:** hoesten (droge). (subfebriele) koorts kortademigheid verlies van eetlust en gewichtsverlies.

- Op basis van blootstelling: Groepen die gekenmerkt worden door een gemeenschappelijke blootstelling, zoals werknemers van een bepaalde fabriek, bewoners van een bepaald gebouw of bewoners van een besmette gemeenschap.
- Populatie gebaseerd: Groepen zoals schoolkinderen of een willekeurige steekproef uit de gemeenschap.

In elk geval moeten passende vergelijkingsgroepen worden gekozen.

Welke gevalsdefinities ook naar voren komen voor diagnostische of onderzoeksdoeleinden, besluiten betreffende „veilige niveaus" van chemische blootstelling voor het vaststellen van wettelijke normen, criteria om in aanmerking te komen voor invaliditeitstoelagen in het kader van werknemerscompensatie of sociale zekerheid, en criteria om in aanmerking te komen voor alternatieve werkgelegenheid of huisvesting moeten uiteindelijk worden gebaseerd op passende definities. Deze definities zullen naar verwachting verschillen in exactheid en striktheid, en kunnen aan verandering onderhevig zijn totdat meer onderzoeksresultaten zijn verkregen.

Allergie en meervoudige chemische gevoeligheden onderscheiden

Claudia S. Miller and Nicholas A. Ashford

Toen von Pirquet in 1906 de term "allergie" bedacht, definieerde hij deze als "veranderde reactiviteit". Het woord "allergie", zoals het oorspronkelijk werd opgevat, omvatte dus zowel immuniteit als overgevoeligheid. In 1925 beïnvloedden Europese allergologen hun Amerikaanse collega's om "allergie" opnieuw te definiëren in de context van antilichamen en antigenen, waardoor overgevoeligheid op een andere basis effectief werd uitgesloten.

Veertig jaar geleden merkte Theron Randolph, een klassiek geschoolde allergoloog, op dat een cosmetische verkoopster die hij had behandeld voor rhinitis, astma, hoofdpijn, vermoeidheid, prikkelbaarheid, depressie, sterke gewichtsschommelingen en periodiek episodisch bewustzijnsverlies, haar symptomen ontwikkelde na blootstelling aan gas, olie, kolen en hun verbrandingsproducten. Randolph ontwikkelde een diagnostisch-therapeutische manoeuvre die bestond uit het verwijderen van de patiënt van alle verdachte milieu-blootstellingen en vervolgens het één voor één opnieuw introduceren van afzonderlijke elementen uit de omgeving, terwijl hij observeerde op veranderingen in de toestand van

de patiënt. Hoewel wat hij bij zijn patiënten waarnam een soort overgevoeligheid leek te zijn, was het geen allergie. Vervolgens publiceerden Randolph en andere artsen, bekend als *klinisch ecologen*, klinische beschrijvingen van patiënten met **polysomatische klachten**, vaak met inbegrip van stemmings- en cognitieve problemen, veroorzaakt door een grote verscheidenheid van chemische blootstellingen, maar vooral petrochemische blootstellingen, en vaak met gelijktijdige voedsel- en **geneesmiddelenintoleranties**. Deze klinische beschrijvingen vertonen een opvallende gelijkenis met de huidige MCS-patiënten, van wie velen nog nooit van klinische ecologie hebben gehoord.

Een overzicht van de literatuur over blootstelling aan lage niveaus van chemicaliën onthult vier groepen of stofgroepen van mensen onder wie individuen met een verhoogde reactiviteit zijn gerapporteerd:

1. Industriële werknemers
2. Bewoners van "gesloten gebouwen", waaronder kantoorpersoneel en schoolkinderen
3. Inwoners van gemeenschappen waarvan de lucht of het water door chemicaliën is verontreinigd.
4. Personen die persoonlijk en op unieke wijze zijn blootgesteld aan verschillende chemische stoffen in de binnenlucht, pesticiden, geneesmiddelen en consumentenproducten.

[053] Deze vier groepen zijn ter vergelijking in **tabel 1** opgenomen. Merk op dat zij verschillen in beroeps- en opleidingsniveau, leeftijd en geslacht, en de mix en niveaus van

chemische stoffen waaraan zij zijn blootgesteld, maar dat zij allen meerdere symptomen hebben waarbij meerdere orgaansystemen betrokken zijn, met duidelijke verschillen in het type en de mate van die symptomen. De symptomen zijn vaak "subjectief". Zo komen symptomen van het centrale zenuwstelsel (CZS), zoals concentratieproblemen of prikkelbaarheid, vaak voor, en is het lichamelijk onderzoek bij personen van elke categorie vaak onopvallend.

TABEL 1

Chemisch gevoelige groepen		
Groep	Aard van de blootstelling	Demografie
Industriële werknemers	Acute en chronische blootstelling aan industriële chemicaliën	Voornamelijk mannen: arbeiders, 20 tot 65 jaar oud
Bewoners van gesloten gebouwen	Afgassen van bouwmaterialen, kantoorapparatuur of benodigdheden; tabaksrook; onvoldoende ventilatie	Meer vrouwen dan mannen; witte boorden kantoorpersoneel en professionals; 20 tot 65 jaar; schoolkinderen
Vervuilde gemeenschappen	Plaatsen met giftig afval; sproeien van pesticiden vanuit de lucht; waterverontreiniging; luchtverontreiniging door nabijgelegen industrie en andere blootstellingen van de gemeenschap	Alle leeftijden, mannen en vrouwen; kinderen of zuielingen kunnen het eerst of het meest getroffen worden; zwangere vrouwen met mogelijke gevolgen voor foetussen; midden- en lagere klasse
Individueen	Heterogeen; binnenlucht (huishoudelijk), consumentenproducten, geneesmiddelen en pesticiden	70-80% vrouwen; 30 tot 50 jaar oud; blanke midden- tot hogere klasse en professionals

Veel getroffen en maken melding van een belangrijke voor-tijdige (inducerende of "sensibiliserende") blootstelling die het begin van hun chemische gevoeligheid markeerde. In een onderzoek onder 6.800 personen die beweerden chemisch gevoelig te zijn, verklaarde 80 procent te weten "wan-neer, waar, waarmee en hoe ze ziek werden". Van die 80 procent gaf 60 procent (d.w.z. bijna de helft van de respon-denten) **pesticiden** de schuld. De respondenten van het on-derzoek waren zelf geselecteerd, en het resultaat moet met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. [054] Niettemin suggereren de resultaten dat toekomstige onderzoeken bij personen met verschillende blootstellingsgeschiedenissen en symptomen zouden kunnen bijdragen tot een beter begrip van de onderliggende mechanismen en oorzaken.

Bij sommige chemisch gevoelige patiënten lijkt geen enkele identificeerbare blootstelling van "hoog niveau" in verband te zijn gebracht met het begin van hun moeilijkheden. Blootstellingen kunnen zich hebben voorgedaan maar wer-den niet herkend of herinnerd. Sommige waarnemers sugge-reren dat herhaalde of cumulatieve blootstellingen op een la-ger niveau kunnen leiden tot de ontwikkeling van gevoelig-heden. Anderen wijzen op genetische aanleg, zwangerschap, grote operaties met anesthesie, fysieke trauma's of grote psychologische stress als oorzaken van de ziekte. Op basis van het toenemende aantal uitbraken van het *sick building syndroom*, de toegenomen rapportage van symptomen in be-smette gemeenschappen aan de gezondheidsdiensten van de staten, de toegenomen erkenning van problemen op de indu-striële werkplek en het toenemende aantal artsen dat che-

misch gerelateerde gevoeligheden behandelt, wijzen de bestaande bewijzen erop dat chemische gevoeligheid toeneemt en een groot probleem zou kunnen worden met aanzienlijke economische gevolgen in verband met de invaliditeit van produktieve leden van de samenleving.

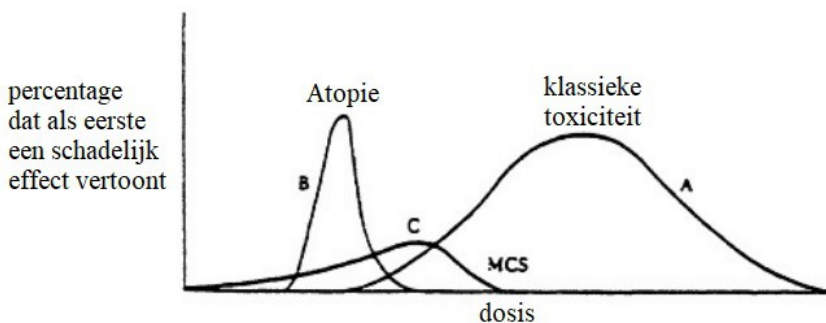
Het feit dat de demografisch diverse groepen die in tabel 1 worden opgesomd, vergelijkbare ziektepatronen delen (dat wil zeggen, begin na een belangrijke blootstelling aan chemische stoffen; vervolgens hyperreactiviteit voor lage niveaus van allerlei chemische stoffen die vaak in het milieu voorkomen, zoals sigarettenrook, parfum en verkeersuitlaatgassen; en multisysteemklachten met frequente stemmings-, geheugen- en concentratieproblemen) wijst erop dat het probleem reëel zou kunnen zijn.

Bovendien wijst de samenhang in de tijd van het begin van de ziekte binnen groepen personen die een erkende, belangrijke chemische blootstelling delen, bijvoorbeeld de ontwikkeling van symptomen bij verschillende familieleden, collega's of leden van de gemeenschap die gelijktijdig zijn blootgesteld, erop dat het probleem in die omstandigheden mogelijk reëel is.

Hoewel een definitief en nauwkeurig beeld nog moet komen, leveren deze stukken - samen beschouwd - op dit moment voldoende bewijs om te concluderen dat chemische gevoeligheid wel degelijk bestaat als een ernstig gezondheids- en milieuprobleem.

De verschillende betekenissen van de term "gevoeligheid" zijn tenminste gedeeltelijk verantwoordelijk voor de verwar-

ring rond chemische gevoeligheid. In het klassieke, toxicologische gebruik van het woord "gevoeligheid" wordt gezegd dat personen die relatief lagere doses nodig hebben om een bepaalde reactie te veroorzaken, gevoeliger zijn dan personen die relatief hogere doses nodig hebben om dezelfde reactie te ervaren. Een hypothetische verdeling van gevoeligheden, d.w.z. de minimumdoses die nodig zijn om individuen in een populatie een schadelijk effect te laten vertonen, wordt getoond in curve A in **figuur 1-1**. (Als we het cumulatieve aantal individuen die een bepaalde respons vertonen uitzetten als functie van de dosis, krijgen we een dosis-responscurve voor de bevolking; zie curve A in **figuur 1-2**).

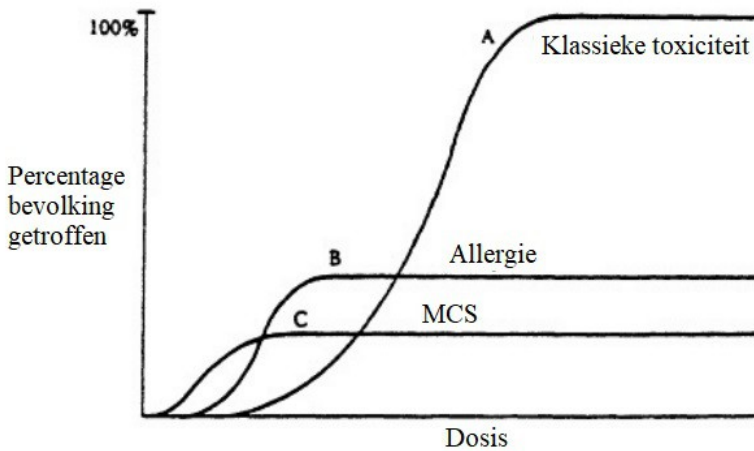


Figuur 1-1 Hypothetische verdeling van verschillende soorten gevoeligheden als functie van de dosis. Curve A is een gevoeligheidsverdeling voor klassieke toxiciteit, bijvoorbeeld voor lood of een oplosmiddel. Gevoelige personen bevinden zich in de linker staart van de verdeling. Curve B is een gevoeligheidsverdeling van atopische of allergische personen in de bevolking die gevoelig zijn voor een allergeen, b.v. ragweed of bijengif Curve C is een gevoeligheidsverdeling voor personen met meervoudige chemische gevoeligheden die, omdat zij reeds gesensibiliseerd zijn, vervolgens reageren op bepaalde prikkels, b.v. formaldehyde of fenol.

Deze verdeling beschrijft het traditionele toxicologische begrip gevoeligheid. Kromme A in figuur 1-1 illustreert dat gezondheidseffecten van klassieke ziekten bij een bepaalde dosis worden waargenomen bij een aanzienlijk deel van de normale populatie; de gevoelige en veerkrachtige populaties bevinden zich in de staarten van de verdeling.

Een tweede betekenis van het woord "gevoeligheid" verschijnt in de context van klassieke IgE-gemedieerde allergie (atopie). IgE is een van de vijf klassen van antilichamen die door het lichaam worden aangemaakt, en is, vanuit het oogpunt van klassiek allergische personen, het belangrijkste antilichaam. Atopische personen hebben IgE dat gericht is tegen specifieke milieu-insecten, zoals ragweed of bijengif. Positieve huidtests bij deze personen correleren met een snel begin van de symptomen wanneer zij daadwerkelijk aan deze 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 is weergegeven in curve B van figuur 1-1, en de van die verdeling afgeleide dosis-respons-curve staat in curve B van figuur 1-2. [055] Allergisten rekenen onder de term "allergie" ook goed gekarakteriseerde immunoreacties die het gevolg zijn van industriële blootstelling aan bepaalde chemicaliën, zoals nikkel of toluendiisocynaat (TDI). De meeste allergologen verwijzen naar dergelijke reacties als "chemische gevoeligheid" en reserveren deze term voor reacties die een duidelijke immunologische basis hebben, en gebruiken liever een term als "chemische

intolerantie" voor niet-immunologische reacties op chemische stoffen.



Figuur 1-2 Hypothetische dosis-responscurven 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 ragweed of bijengif. Curve C is een cumulatieve dosis-responscurve voor personen met meervoudige chemische gevoeligheden die, omdat zij reeds gesensibiliseerd zijn, vervolgens reageren op bepaalde prikkels, bijvoorbeeld formaldehyde of fenol.

Patiënten die lijden aan meervoudige chemische gevoeligheden (MCS) kunnen een derde en heel ander soort gevoeligheid vertonen. Hun gezondheidsproblemen lijken vaak, maar niet altijd, hun oorsprong te vinden in een acute of traumatische blootstelling, waarna de symptomen en de waargenomen gevoeligheden ontstaan bij zeer lage niveaus van chemische blootstelling. De veroorzakende chemische

of organische stof kan al dan niet dezelfde zijn als de stoffen die vervolgens reacties uitlokken of "triggeren". (Soms wordt de uitlokkende stof omschreven als "sensibiliserend" en de getroffen persoon als "gesensibiliseerd"). Soms kunnen reacties worden waargenomen op een niveau dat vergelijkbaar is met dat waarop klassiek gevoelige en atopische patiënten reageren. In tegenstelling tot de klassieke toxiciteit zijn de effecten van blootstelling aan lage niveaus hier echter niet simpelweg 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 de terughoudendheid van sommige artsen om te geloven dat de problemen van fysieke aard zijn. (Hoewel dit ook geldt voor atopie, is de gevoeligheid in dit geval niet IgE-gemedieerd). Om het probleem van de aanvaarding van deze ziekte door artsen nog groter te maken, kunnen meerdere orgaansystemen worden aangetast en kunnen meerdere stoffen de effecten veroorzaken. Na verloop van tijd lijken de gevoeligheden zich uit te breiden, zowel wat betreft de soorten stoffen die de overgevoeligheid veroorzaken als de getroffen systemen. Vermijding van de *beledigende* stoffen is meestal effectief, maar veel moeilijker te bereiken voor deze patiënten dan voor klassiek gevoelige patiënten, omdat de symptomen kunnen optreden bij extreem lage doses en de blootstellingen veelvuldig en alomtegenwoordig zijn. [056] De aanpassing aan chronische blootstelling aan lage doses met als gevolg het "maskeren" van symptomen (waarover later meer)

kan het buitengewoon moeilijk maken deze gevoeligheden te ontdekken en de multifactoriële oorzaak van de symptomen te ontrafelen.

Een hypothetische gevoeligheidsverdeling voor een enkel symptoom voor de reeds chemisch gevoelige persoon in reactie op een enkele stofuitlokking wordt getoond in curve C van figuur 1-1, en de overeenkomstige dosis-responscurve wordt getoond in curve C van figuur 1-2. Benadrukt moet echter worden dat personen die chemisch gevoelig worden, blootgesteld kunnen zijn geweest aan een initiële gebeurtenis die toxisch was, zoals klassiek gedefinieerd, en die de oorzaak was van hun ontwikkeling van chemische gevoeligheden.

Het is denkbaar dat blootstelling aan bepaalde stoffen, zoals formaldehyde, alle drie soorten gevoeligheden oproept.

Het feit dat gevoeligheid iets heel anders betekent voor toxicologen, allergologen en klinisch ecologen weerspiegelt de verschillende ziekteparadigma's waaronder elk van hen werkt. Noch traditionele allergologen, noch toxicologen hebben een volledig inzicht in het tweestappenproces van inductie en activering dat meervoudige chemische gevoeligheden lijkt te kenmerken.

De klinisch ecologen die verwijzen naar de literatuur over klassieke chemische toxiciteit om hun zaak van chemische gevoeligheid te ondersteunen, kunnen de verwarring vergroten en bijdragen tot de terughoudendheid van anderen om hun ideeën te aanvaarden.

Evenzo kunnen allergologen die chemische gevoeligheid

verwerpen op grond van het feit dat het niet consistent is met een erkend immunologisch mechanisme, een ander soort gevoeligheid bij hun patiënten over het hoofd zien. [057] Hoewel chemische stoffen op een bepaalde manier kunnen werken (bijvoorbeeld via een toxisch mechanisme), om het lichaam ertoe aan te zetten of te doen reageren op latere chemische blootstellingen op laag niveau, is de resulterende hyperreactiviteit op lage niveaus van chemisch diverse en niet verwante stoffen op dit ogenblik geen toxiciteit zoals klassiek gedefinieerd of begrepen. Sommige allergologen beweren dat de term "chemische gevoeligheid" niet moet worden gebruikt in de context waarin wij hem hier hebben gebruikt, maar alleen moet worden gereserveerd voor reacties met een immunologische basis. De term gevoeligheid is echter breder toepasbaar. Een vergelijking met het woord "weerstand", dat algemeen bekend is, of het nu gaat om elektriciteit, psychiatrie of een besmettelijke ziekte. Evenzo wordt "gevoeligheid" gemakkelijk begrepen wanneer het wordt gebruikt in één van de drie contexten die in dit hoofdstuk worden geïllustreerd; het is niet het exclusieve eigendom van de allergoloog.

Hoewel chemisch gevoelige patiënten voor het eerst werden beschreven door Randolph in de jaren 1950, lijkt het probleem de laatste tien jaar meer op de voorgrond te treden. Er zijn enkele historische ontwikkelingen die kunnen hebben bijgedragen tot een recente toename van chemische gevoeligheid.

Amerikanen brengen tegenwoordig veel meer uren per dag binnenshuis door op het werk en thuis, in scholen, winkel-

centra en andere gebouwen dan vorige generaties. Gemiddeld brengen we 90 procent van onze tijd binnenshuis door. Met het oog op energiebesparing na het olie-embargo van de jaren zeventig werden huizen en kantoorgebouwen in de Verenigde Staten strakker gebouwd en werd de aanvoer van verse lucht tot een minimum beperkt. Ook huiseigenaren en bouwers van nieuwe huizen breeuwen en dichten, installeren stormramen en extra isolatie, en verminderen effectief de infiltratie van verse lucht. Nieuwere huizen hebben gemiddeld de helft minder infiltratie van verse lucht dan oudere huizen (0,5 tegen 0,9 luchtwisselingen per uur).

De afgelopen tien jaar heeft het EPA TEAM-onderzoeken (Total Exposure Assessment Methodology) uitgevoerd naar een reeks vluchtige organische stoffen (1980-1987), koolmonoxide (1982-1983), pesticiden (1986-1989) en deeltjes (1987-heden). Er werden monsters genomen van 20 vluchtige organische verbindingen in de persoonlijke (binnen)-lucht, de buitenlucht, het drinkwater en de adem van ongeveer 400 inwoners van New Jersey, North Carolina en North Dakota.

De niveaus van binnenluchtverontreinigingen waren vaak vele malen hoger dan de buitenluchtniveaus, en soms orden van grootte hoger dan de buitenluchtniveaus. Voor de meeste gemeten chemische stoffen bedroegen de ademniveaus 30-40 procent van de binnenluchtniveaus, maar in sommige gevallen werd tot 90 procent van de binnenluchtniveaus gemeten, bijvoorbeeld tetrachloorethyleen. Een onderzoek naar niet-beroepsmatige blootstelling aan pesticiden toonde ook dramatisch hogere concentraties van pesticiden in hui-

zen dan buitenshuis (Immerman, 1990).

Opmerkelijk is dat de bronnen van verontreinigende stoffen die door de EPA in woningen werden geïdentificeerd, dezelfde zijn die personen met meervoudige chemische gevoeligheden aanwijzen als veroorzakers van hun vaak vage en schijnbaar onverklaarbare symptomen, bijvoorbeeld luchtontgeurders in kamers, aangebouwde garages, warme douches en spa's, chemisch gereinigde kleding, schoonmaakmiddelen en ontsmettingsmiddelen.

Voor de Tweede Wereldoorlog bedroeg de Amerikaanse productie van synthetische organische chemicaliën minder dan een miljard pond per jaar. In 1976 was de productie gestegen tot 163 miljard pond per jaar. De toename van bronnen van luchtverontreiniging binnenshuis, in combinatie met de afname van verse lucht, heeft het binnenmilieu veranderd. Ook de blootstelling van de Gemeenschap aan giftige chemicaliën, industriële en kantoorblootstellingen en andere episodische blootstellingen van individuen namen toe als gevolg van de stijging van de productie van chemicaliën en synthetische stoffen die van steenkool en olie zijn afgeleid.

Deze veranderingen in de chemische produktie, consumentenprodukten en het ontwerp van gebouwen zijn gepaard gegaan met een toenemend aantal mensen die lijken te reageren op lage niveaus van milieuverontreinigende stoffen. **[058]** Interessant is dat sinds de Tweede Wereldoorlog bepaalde ziekten, zoals astma en depressie, een ervaring lijken te vertonen. Het is gemakkelijk voor te stellen dat astma verband kan houden met chemische blootstelling. In het geval van depressie wordt erkend dat aan oplosmiddelen

blootgestelde werknemers meer depressies en cognitieve moeilijkheden ondervinden. Bovendien zijn de meeste verontreinigende stoffen in de binnenlucht oplosmiddelen, hoewel de concentraties in het algemeen veel lager zijn dan die in een industriële omgeving. Randolph noemde chemische gevoeligheden vaak het "**petrochemische probleem**" omdat de toename van deze ziekte parallel lijkt te lopen met de groei van de petrochemische industrie en het toegenomen gebruik van synthetische materialen zoals spaanplaat, pesticiden, synthetisch textiel, plastic en voedseladditieven door consumenten sinds de Tweede Wereldoorlog.

Randolph, die patiënten in het ziekenhuis had opgenomen en hen had getest op hun voedselovergevoeligheid, ontdekte dat een cruciaal element in het herstel van veel van zijn patiënten het vermijden van blootstelling aan chemische stoffen in hun werk en thuis tijdens hun verblijf in het ziekenhuis was. Hij ontwikkelde "uitgebreide omgevingscontrole", een diagnostische aanpak waarbij patiënten blootstelling aan synthetische chemicaliën vermijden om de diagnose van chemische gevoeligheid te vergemakkelijken.

In het kort houdt deze techniek in dat de patiënt in een speciaal geconstrueerde omgeving wordt geplaatst zonder materialen die gas afgeven; dat het gebruik van geneesmiddelen, cosmetica, parfums, synthetische stoffen, pesticiden en soortgelijke stoffen wordt vermeden; en dat de patiënt een aantal dagen vast tot de symptomen verdwijnen. Deze eerste periode van vermijden en vasten duurt gemiddeld 4 tot 7 dagen. Gedurende deze periode vertoont de patiënt **ontwen- ningsverschijnselen** zoals hoofdpijn, malaise, prikkelbaar-

heid of depressie. Tegen het einde van deze periode zouden de symptomen van de patiënt, indien zij verband houden met het milieu, moeten verdwijnen, op voorwaarde dat er geen schade aan de eindorganen is opgetreden. Aan het einde van deze vermijdingsfase heeft de patiënt naar verluidt een duidelijk lagere hartslag en een toegenomen gevoel van welzijn, en zijn de symptomen verdwenen. Drinkwater uit verschillende bronnen wordt ook getest om het water te vinden dat het best bij de patiënt past. Vervolgens worden individuele voedingsmiddelen opnieuw geïntroduceerd, één per maaltijd, over een periode van twee tot drie weken. Vervolgens wordt de patiënt op een roulerend dieet van "veilige" voedingsmiddelen gezet (d.w.z. voedingsmiddelen die bij die patiënt geen symptomen veroorzaakten). Tenslotte wordt de patiënt blootgesteld aan zeer lage niveaus (niveaus die in het dagelijks leven gebruikelijk zijn) van gewone chemische stoffen. Die blootstellingen, zowel voedsel als chemische stoffen, die symptomen veroorzaken, moeten worden vermeden.

Een beschrijving van uitgebreide omgevingscontrole en de rol daarvan bij diagnose en therapie verscheen 30 jaar geleden voor het eerst in *Clinical Physiology* (Randolph, 1960) en opnieuw in de *Annals of Allergy* in 1965 (Randolph, 1965).

Het gedetailleerde ontwerp van een omgevingsunit valt buiten het bestek van deze bespreking, maar enkele essentiële punten worden hier genoemd. Hoewel conceptueel eenvoudig en wetenschappelijk elegant, is het bereiken van een goed gecontroleerde omgeving in het gemiddelde zieken-

huis technisch moeilijk.

Ten eerste, door gebruik te maken van bouwmaterialen, meubilair en kleding die minder snel gas afgeven, worden zeer lage niveaus van vluchtige organische verbindingen (bijvoorbeeld uit synthetische stoffen) binnen de afdeling gehandhaafd. Om een unit te creëren en te exploiteren die zo min mogelijk chemische verontreiniging bevat, is kennis, precisie en waakzaamheid vereist in de samenwerking met architecten, ventilatietechnici, aannemers en hun leveranciers, verpleegkundigen, diëtisten, leveranciers van voedsel en water, en onderhouds- en schoonmaakpersoneel.

Verschillende eenheden werden beheerd door de klinische ecologen en één, die geïnspireerd was op die van de ecologen, werd beheerd door John Selner, een allergoloog uit Denver. Momenteel is er geen enkele in werking, hoewel alle artsen die bij deze eenheden betrokken zijn geweest, ze een waardevol instrument vonden voor de evaluatie van bepaalde patiënten.

[059] De milieu-units van de klinische ecologen en de unit van Selner delen veel van dezelfde ontwerp- en operationele parameters (**Tabel 2**). Studies van ecologeneenheden laten veel te wensen over wat betreft de onderzoeksopzet. Jammer genoeg werden er nooit studies gepubliceerd van de allergologische eenheid in Denver.

TABEL 2**Kenmerken van milieueenheden ^{a)}**

Kenmerken/praktijken	Allergie testeenheid ^{b)}	Klinisch-ecologische eenheden ^{c)}
Bouw met materialen die geen gassen afgeven (voornamelijk glas, stell, keramiek; katoenen beddengoed en kleding). Vermijden van synthetische materialen. Geen parfums, cosmetica, geurige reinigingsmiddelen/zepen, enz.	Ja	Ja
Luchttoevoer gefilterd; patiëntenkamers onder positieve druk om besmetting vanuit aangrenzende gebieden te beperken; luchtsluizen	Ja	Ja
Patiënten stoppen zoveel mogelijk met medicijnen; geleidelijke stopzetting van steroïden enz.	Ja	Ja
Patiënten vasten 4 tot 8 dagen om de symptomen te doen verdwijnen.	Ja, als de symptomen niet verdwijnen na enkele dagen op de afdeling.	Ja, bij opname op de afdeling
Biologisch voedsel gebruikt voor voedseltests; commercieel voedsel ook getest	Ja	Ja
Patiënten getest op aanvaardbaar water	Ja	Ja

Uitdagingen uitgevoerd met afzonderlijke levensmiddelen en chemicaliën na periode van vermijding (om maskering uit te sluiten)	Ja	Ja
--	----	----

- a) Geen van de in deze tabel beschreven eenheden is momenteel in bedrijf.
- b) Selner in Denver (Selner en Staudenmayer, 1985).
- c) Randolph in Chicago en Rea in Dallas.

[060] Door zijn patiënten te isoleren van hun gebruikelijke omgeving en hen vervolgens één voor één opnieuw bloot te stellen aan verschillende voedingsmiddelen en chemicaliën, stelde Randolph vast dat aanpassing een belangrijke rol leek te spelen in de reacties van zijn patiënten op veel voorkomende stoffen die zij aten, dronken of inademden. Aanpassing staat in andere contexten bekend als "acclimatisering" of "acclimatisatie", "gewenning", "het ontwikkelen van tolerantie" en zelfs "verslaving". Randolph gebruikte de termen "aanpassing" en "verslaving" het vaakst. Maar een verwijzing naar een van de andere woorden kan het makkelijker maken om het concept te begrijpen. "Acclimatisatie" is een veelgebruikte term in de arbeidsgeneeskunde die verwijst naar werknemers die geleidelijk gewend raken aan blootstellingen op het werk, bijvoorbeeld aan hittestress. Inzicht in aanpassing is om twee redenen belangrijk: (1) aanpassing kan de ontdekking van de effecten van een bepaalde blootstelling op het lichaam verstoren en (2) chemische blootstelling kan de aanpassingsmechanismen negatief beïnvloeden en zo tot ziekte leiden.

Dat de mens op chronische blootstelling aan milieu-uitdagingen reageert door zich aan te passen, te acclimatiseren of zelfs verslaafd te raken, wordt algemeen erkend voor een hele reeks stoffen. De meesten zullen het ermee eens zijn dat het gebruik van verdovende middelen, alcohol, nicotine en zelfs cafeïne verslavend kan zijn. Zo kan de eerste sigaret die ooit wordt gerookt gepaard gaan met irritatie van ogen en keel, maar na verloop van tijd, met meer sigaretten, passen de meeste mensen zich aan, en worden vooral de plezierige effecten van nicotine op de hersenen ervaren. Na maanden of jaren kunnen meer sigaretten (of alcohol of cafeïne of drugs) nodig zijn om dezelfde hoeveelheid op te pikken. De personen kunnen verslavend gedrag vertonen en vaker sigaretten zoeken. Vervolgens kan het stoppen met sigaretten (of alcohol, cafeïne of drugs) leiden tot ontwenningssverschijnselen zoals prikkelbaarheid, slaperigheid, vermoeidheid, humeurigheid en hoofdpijn. De *ex roker* kan extreem intolerant worden voor de rook van anderen, zelfs in kleine hoeveelheden.

Plotseling worden de irritatie en de onaangename gevoelens opgeroepen die gepaard gingen met de eerste sigaret die ooit werd gerookt. Na verloop van tijd had de persoon zich aan die effecten "aangepast". Aanpassing, die op het eerste gezicht goed lijkt voor het organisme, kan in feite een tweesnijdend zwaard zijn. Het ontwikkelen van tolerantie voor de schadelijke eigenschappen van de blootstelling kan het individu in staat stellen om comfortabeler in de blootstelling te blijven terwijl andere schadelijke gevolgen van de blootstelling voortduren. Zo loopt de zware roker die "aangepast"

is aan tabaksrook een verhoogd risico op het ontwikkelen van emfyseem, longkanker of vaatziekten. Sommige artsen hebben bij hun patiënten voedsel- en chemische aanpassing en verslaving waargenomen, hoewel deze zich vaak voordoen bij veel lagere blootstellingsniveaus dan de bovengenoemde voorbeelden. In het geval van MCS-patiënten kunnen meerdere prikkels, niet alleen tabaksrook, een rol spelen en moeten ze allemaal tegelijk worden vermeden om verbetering te bewerkstelligen. Zo leidt frequente blootstelling aan een stof tot aanpassing (irritatie en andere waarschuwingssignalen kunnen verdwijnen). Voortdurende blootstelling kan leiden tot verslaving. Vermindering of stopzetting van de blootstelling leidt in het algemeen tot ontwenningssverschijnselen.

Wat patiënten en behandelaars in verwarring kan brengen, is dat de symptomen waarvoor het individu het meest waarschijnlijk de hulp van een arts inroept, de symptomen zijn die optreden tijdens de ontwenning wanneer de persoon niet langer (of minder) wordt blootgesteld aan de overtredende stof. Zo kan hoofdpijn optreden wanneer de betrokkene minder sigaretten rookt dan gewoonlijk of minder cafeïne drinkt. Deze onaangename ontwenningssverschijnselen kunnen inderdaad worden voorkomen door nog een sigaret te roken of nog een slok koffie te nemen, 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 een uur of 8 zonder) hun hoofdpijn (een ontwenningssverschijnsel) verlicht en dat zij zich beter voelen, zonder te vermoeden dat de sigaret of de koffie ook de

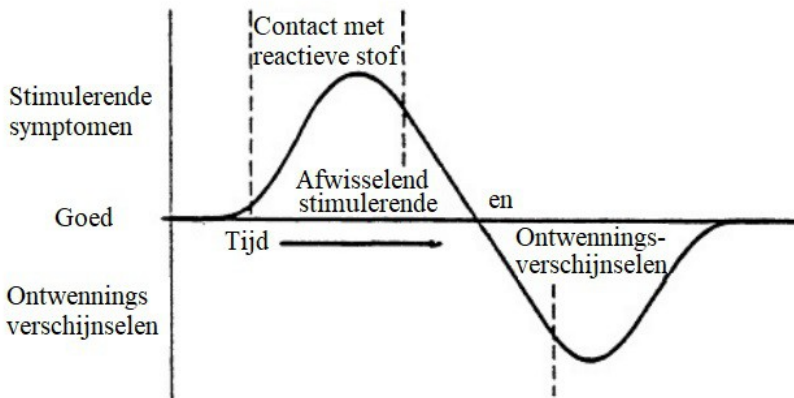
oorzaak van hun hoofdpijn zou kunnen zijn.

In de arbeidsgeneeskunde zijn vele voorbeelden te vinden waarbij verslaving, gewenning of tolerantie voor een stof ontstaat, bijvoorbeeld bij blootstelling aan ozon, nitroglycerine en oplosmiddelen. [061] Merk op dat de tot nu toe genoemde stoffen onderling sterk verschillen: sommige worden ingenomen, andere worden geïnhaleerd; sommige zijn vast, andere vloeibaar of gasvormig; sommige zijn eenvoudige moleculen, terwijl andere complexe mengsels zijn. Het punt is dat het menselijk lichaam in staat blijkt zich aan te passen aan een eindeloze reeks stoffen.

Door MCS-patiënten te isoleren van hun gebruikelijke omgeving en hen vervolgens één voor één opnieuw bloot te stellen aan verschillende voedingsmiddelen en chemische stoffen, hebben artsen vastgesteld dat veel gebruikelijke stoffen die patiënten eten, drinken of inademen, de symptomen lijken te veroorzaken.

Op sommige van deze stoffen is een bifasische reactie gemeld (**figuur 2**). Aanvankelijk kan het individu een stimulerend effect ervaren (aangepaste respons; tolerantie ontwikkelt zich) dat afhankelijk van de prikkel verschillende perioden aanhoudt. Deze "opwaartse" fase werd echter meestal gevolgd door een ontwenningfase (onaangepaste respons; verlies van tolerantie). Wanneer hij onaangename ontwenningssymptomen begint te ervaren, gaat hij bewust of onbewust op zoek naar meer van dezelfde stof. Deze ups en downs volgen een soort sinusoidaal (bifasisch) patroon, zoals weergegeven in figuur 2. Op de grafiek, beginnend bij nul, is de patiënt vrij van symptomen en in de basisgezond-

heidsstatus. Na een eenmalige of incidentele blootstelling aan een uitlokkende stof treden stimulerende effecten op; na verloop van tijd (minuten tot uren tot dagen, afhankelijk van de aard van de uitlokkende stof) nemen de stimulerende effecten af en maken ze plaats voor ontwenningverschijnselen.



Figuur 2 Symptoomverloop van een enkele reactie op een prikkel. Tijdens de eerste fasen van de blootstelling aan een bepaalde stof overheersen de stimulerende symptomen ("op", "hyper", "nervus"). Naarmate de blootstelling aan de beledigende stof voortduurt, vindt aanpassing plaats en worden minder van deze symptomen ervaren. Wanneer de blootstelling wordt beëindigd (of stopgezet), ervaart de persoon terugtrekkingsverschijnselen die in intensiteit variëren van mild tot ernstig. (Uit O'Banion, D.R., *Ecological and Nutritional Treatment of Health Disorders*, 1981, blz. 68.) Met dank aan Charles C. Thomas, uitgever, Springfield, Illinois.)

De frequentie van deze op- en neerwaartse reacties hangt af van de frequentie van de blootstellingen, en de amplitude van het stimulerende en ontwenningsgedeelte van de reactie hangt af van de stof en de gevoeligheid van de persoon

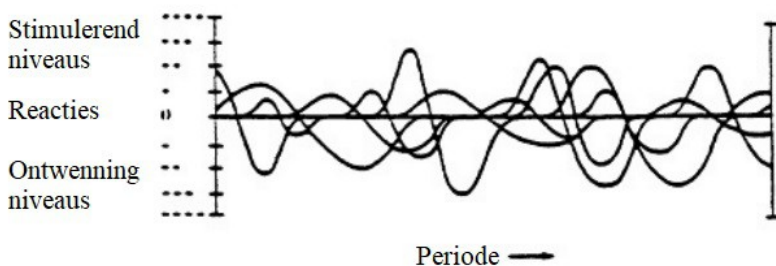
(mate van aanpassing of verslaving) ervoor. De bijzonder gevoelige persoon vertoont grotere amplitudes dan de normalen. De sleutel tot het begrijpen van meervoudige chemische gevoeligheid kan liggen in het herkennen van deze pieken en dalen die lijken op te treden na blootstelling aan veel verschillende stoffen. [062] De amplitude van een reactie varieert van persoon tot persoon en van prikkel tot prikkel, maar het patroon is naar verluidt vrij constant.

Na langdurige blootstelling aan een bepaalde prikkel (bijvoorbeeld alcohol), vooral bij bepaalde gevoelige personen, kan de mate en duur van de stimulatie steeds minder worden, terwijl de ontwenning- of depressieve fase dieper en langduriger wordt. Op het eerste gezicht lijkt deze sinusvormige reactie op een stof een enigszins kunstmatige constructie, maar Randolph beweert dat dit niet zo is.

Chemische gevoeligheden kunnen moeilijk te beoordelen zijn wanneer een patiënt thuis of zelfs in de meeste ziekenhuizen verblijft, omdat deze plaatsen over het algemeen lage achtergrondniveaus van aardgas, ontsmettingsmiddelen, parfums, schoonmaakmiddelen, tabaksrook, verf, vernis, kleefstoffen en andere stoffen bevatten. De symptomen van de patiënt kunnen worden gemaskeerd door de aanwezigheid van deze verontreinigende stoffen.

Onder normale levensomstandigheden overlappen de stimulerende en onttrekkingsniveaus voor voedingsmiddelen en chemicaliën elkaar (**figuur 3**), zodat in het echte leven - buiten een omgevingseenheid - op elk moment wat het organisme kan voelen een optelsom is van alle effecten, stimulerend of depressief, van alle stoffen die onlangs zijn ingea-

demd, gecontacteerd of ingenomen. Figuur 3 illustreert dat pogingen om de effecten van afzonderlijke stoffen vast te stellen zouden worden gefrustreerd door de overlappende reacties. Alleen door het individu in een omgeving te plaatsen die vrij is van chemische stoffen en voedingsmiddelen, kan worden vastgesteld of de ziekte is verlicht. Aangenomen dat de patiënt verbetert (wat volgens ecologen in de meeste gevallen gebeurt), zou de volgende stap zijn de persoon opnieuw bloot te stellen aan afzonderlijke stoffen om overlappende reacties te voorkomen, en vervolgens het resultaat te observeren. Als niet alle mogelijke voedsel- en chemische bijdragen worden verwijderd, kan een effect worden gemist. Om een milieuziekte definitief uit te sluiten zou dus een milieu-eenheid nodig zijn. Het is denkbaar dat een milieuziekte ambulant kan worden uitgesloten, maar niet uitgesloten.



Figuur 3 Overlapping van reacties op voedsel en chemische prikkels bij een persoon met meerdere blootstellingen en meerdere chemische gevoelheden.

In het echte leven worden stimulerende en onttrekkingsreacties waargenomen, maar vaak niet begrepen. Een astmapatiënt kan zich bijvoorbeeld goed voelen nadat hij een week op

een Caraïbisch eiland heeft doorgebracht, relatief onbesmette lucht heeft ingeademd en een dieet zonder gebruikelijke voedingsmiddelen heeft gegeten, om vervolgens een ernstige, levensbedreigende astmatische reactie te krijgen op de uitlaatgassen van de motor van een boot die hem naar huis brengt. [063] Eenmaal thuis in een metropool, past de astmapatiënt zich aan, acclimatiseert aan de uitlaatgassen, verbrandingsprodukten en andere luchtverontreinigende stoffen in de omgeving, en ervaart slechts een chronische piepende ademhaling. Dus, na deadaptatie (verwijdering van incitanten), vertoont het individu een meer acute en overtuigende reactie bij hernieuwde blootstelling. Dit lijkt te gebeuren in een omgevingseenheid tijdens tests. Sommige van deze reacties zijn zo acuut en overtuigend dat patiënten zelf ten onrechte (althans in de ogen van sommigen) veronderstellen dat zij een "allergie" moeten hebben voor een bepaalde stof. Als de patiënt echter niet deadapted (ontmaskerd) is wanneer hij wordt getest, kan een reactie uitblijven, waardoor de arts ervan overtuigd raakt dat de "allergie" alleen in het hoofd van de patiënt zat.

De arbeidsgeneeskunde kent verschillende algemeen erkende voorbeelden van aanpassing die analoog zijn. Ook zij passen in een bifasisch patroon. Industriële hygiënist en bedrijfsartsen weten dat een van de meest waardevolle aanwijzingen voor werkgerelateerde ziekte een geschiedenis is van intense symptomen na terugkeer op het werk na een vakantie of weekend (leidend tot terugtrekking en deadaptatie).

Ozon, een luchtverontreinigende stof die vooral de inwoners

van Los Angeles en andere steden zorgen baart, is het onderwerp geweest van veel onderzoek dat relevant is voor aanpassing. Geïntrigeerd door hoe weinig ademhalingsziekten en sterfgevallen zich voordeden in verhouding tot de hoge ozonniveaus in zeer vervuilde steden en vermoedend dat aanpassing een beschermende rol zou kunnen spelen, vergeleken Hackney en medewerkers de reacties van vier Canadezen (niet aangepast) en vier Californiërs (aangepast) op ozonuitdagingen. Hoewel de reactiviteit van persoon tot persoon sterk verschilde, reageerden de Californiërs slechts minimaal op niveaus die bij de Canadezen hoesten, subernale ongemakken en irritatie van de luchtwegen, vermindering van de longfunctietests en verhoogde broosheid van de rode bloedcellen veroorzaakten.

In een ander experiment werden zes vrijwilligers met hyperreactiviteit van de luchtwegen gedurende 4 dagen in een omgevingskamer geplaatst met ozon van 0,5 ppm (parts per million), typisch voor hoge omgevingsniveaus. Vijf van de zes hadden een verminderde longfunctie gedurende dag 1 tot 3, maar verbeterden geleidelijk tot bijna de uitgangswaarde op dag 4, hetgeen suggereert dat aanpassing had plaatsgevonden. De auteurs merken op dat niet alle schadelijke effecten van ozon door aanpassing kunnen worden voorkomen; zo kan bijvoorbeeld de verhoogde broosheid van de rode bloedcellen blijven bestaan. Daarom kan aanpassing of maskering van sommige symptomen optreden terwijl andere fysiologische veranderingen doorgaan.

Het vermogen van mensen om zich aan ozon aan te passen lijkt af te hangen van hun aanvankelijke gevoeligheid voor

ozon. Meer gevoelige personen passen zich langzamer aan en kunnen de aanpassing niet zo lang volhouden; zij blijven gewoonlijk minder dan 7 dagen na beëindiging van de blootstelling aangepast. Hoewel de aanpassing (en deadaptatie) aan nitroglycerine en ozon in bepaalde opzichten kan verschillen van de aanpassing (en deadaptatie) die bij MCS-patiënten is beschreven, behoren oplosmiddelen tot de chemische stoffen die het vaakst worden genoemd door chemisch gevoelige patiënten die het begin van hun ziekte toeschrijven aan een bepaalde blootstelling en is aanpassing aan oplosmiddelen ook gedocumenteerd. Dampen van verschillende oplosmiddelen zijn de meest voorkomende verontreinigende stoffen in de binnenlucht. De vluchtige organische stoffen (VOC's) die in verband worden gebracht met het sick building syndroom zijn grotendeels dampen van oplosmiddelen. De zintuiglijke irritatie, hoofdpijn, slaperigheid en andere symptomen die door bewoners van gesloten gebouwen worden opgemerkt, komen overeen met de bekende effecten van oplosmiddeldampen, zij het in veel hogere concentraties.

Zij die geschilderd hebben of veel oplosmiddelen hebben gebruikt, zijn zich terdege bewust van de olfactorische vermoeidheid (neusadaptatie) die optreedt en kunnen de stimulerende en depressieve eigenschappen van oplosmiddelen hebben ervaren. Alcoholische dranken bevatten het oplosmiddel ethanol, dat verwante en bekende stimulerende en ontwenningverschijnselen heeft.

Studies over xyleen, een van de meest voorkomende oplosmiddelen in de binnenlucht, tonen aan dat de effecten ervan

afnemen naarmate de blootstelling voortduurt, vermoedelijk als gevolg van aanpassing. [064] Riihimaki steun Savolainen stelde gezonde mannelijke vrijwilligers bloot aan constante (100 of 200 ppm) en variërende (200 of 400 ppm piek per uur) concentraties van xyleen, waarbij in het laatste geval de basislijnconcentraties werden aangepast zodat een gemiddelde concentratie van 100 of 200 ppm werd gehandhaafd. De blootstellingen vonden plaats gedurende een periode van zes uur (met een pauze van één uur 's middags) gedurende vijf dagen, gevolgd door een weekend van twee dagen en nog één tot drie dagen van actieve blootstelling aan xyleen. Diverse psychofysiologische parameters werden gemeten, zoals reactietijd, lichaamsbalans, handvaardigheid en nystagmus.

Van bijzonder belang is dat Riihimaki en Savolainen (1980) opmerkten dat de meeste schadelijke effecten van xyleen op hun normale proefpersonen "de neiging hadden te verdwijnen na een paar opeenvolgende dagen van blootstelling". Echter, "na een weekend zonder blootstelling waren de effecten weer waarneembaar." Zij concluderen: "Dit fenomeen suggereert dat er gedurende enkele dagen tolerantie is ontstaan ten aanzien van de psychofysiologische effecten van xyleen."

Wat betreft patiënten met chemische gevoeligheden die ook voedingsintoleranties ontwikkelen, merkt Bell 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 van een tomaat een tomaat maakt in plaats

van een appel". Interessant is dat limoneen en pineen, die aanwezig zijn in sinaasappelen, ook bestanddelen zijn van luchtverfrissers die symptomen veroorzaken bij sommige chemisch gevoelige patiënten. Net als verontreinigende stoffen in de lucht bevatten levensmiddelen een breed scala van chemische bestanddelen die gedurende lange tijd in nauw contact staan met het organisme. De oppervlakte van het maagdarmkanaal is enorm, en de chemische belasting, zowel wat betreft de hoeveelheid als de diversiteit van de blootstelling, is enorm.

Wij hebben een amber van blootstellingen genoemd waarvan wordt erkend dat zij aanpassing impliceren. Het is duidelijk dat personen met of zonder meervoudige chemische gevoeligheden zich aanpassen aan een grote verscheidenheid van 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 gevoeligheden op blootstellingen van laag niveau die geen openlijk effect hebben op anderen. Deze concepten zijn bekend bij arbeidsgeneeskundigen en industriële hygiënisten omdat zij dergelijke effecten uit de eerste hand waarnemen bij werknemers die aan chemische stoffen worden blootgesteld. Randolph stelt dat de meeste artsen patiënten zien lang nadat de aanpassing heeft plaatsgevonden en op het moment dat de schade aan de eindorganen begint: "Het is net alsof de arts ergens tijdens de laatste scène van het tweede bedrijf van een toneelstuk met drie bedrijven in het theater aankomt - verbaasd over wat er eerder is gebeurd met de hoofdrolspeler, zijn patiënt". Door uitgebreide controle van de omge-

ving (d.w.z. een milieu-unit) kan men het maskerende effect van aanpassing overwinnen en de blootstelling terugdraaien of omkeren, zodat de lopende toxiciteit kan worden gecontroleerd. De omgevingsunit kan een soort dynamische toxicologie vertegenwoordigen; traditionele medische benaderingen bieden slechts een momentopname van wat er met de patiënt gebeurt.

Er zijn verschillende redenen waarom het *ontgiften*⁹⁾ – deadapting – van patiënten van cruciaal belang is voor het onderzoek naar en de diagnose van MCS:

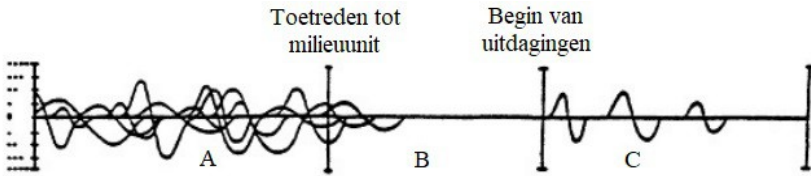
1. Mensen worden vaak blootgesteld aan tientallen verschillende prikkels tegelijkertijd (zoals vluchtige organische stoffen in een dichte woning of gebouw) en letterlijk honderden verschillende prikkels in de loop van één dag, zodat de gezondheidseffecten van deze blootstellingen elkaar kunnen overlappen, waardoor het moeilijk is oorzaak-en-gevolgrelaties te onderscheiden.
2. Bij voortdurende of frequente blootstelling aan dezelfde stof of chemisch verwante stoffen (zoals xanthines in koffie, thee, chocolade en cola), passen individuen zich aan of, met andere woorden, ontwikkelen tolerantie voor die blootstellingen. [066] Acute symptomen kunnen geleidelijk plaats maken voor chronische symptomen die geen duidelijk verband houden met een bepaalde blootstelling. Blootstellingen kunnen nooit lang genoeg stoppen om de patiënt de basislijn te laten bereiken.
3. Blootstellingen die aanvankelijk aangenaam of stimulerend zijn (zoals alcohol, oplosmiddelen of nicotine) hebben over het algemeen ook onthoudingsverschijnselen zo-

9 Bedoeld word het een paar dagen niet meer belasten met 'belastende stoffen'

als hoofdpijn, depressie of prikkelbaarheid. Dergelijke ontwenningverschijnselen kunnen uren tot enkele dagen na beëindiging of vermindering van de blootstelling optreden, waardoor pogingen van patiënten en artsen om de symptomen in verband te brengen met een bepaalde prikkel, sterk worden bemoeilijkt.

Uitgebreide omgevingscontrole, dat wil zeggen het gebruik van een omgevingseenheid, kan het maskerende effect van aanpassing en de problemen van overlappende blootstellingen die resulteren in overlappende reacties op meerdere agentia ondervangen. De omgevingseenheid kan de ervaring van aanpassing terugdraaien of omkeren en de onderzoeker in staat stellen de toxiciteit in wording te volgen. **Figuur 4** geeft grafisch de veranderingen in symptomen weer die zich bij een patiënt kunnen voordoen na het betreden van een omgevingsunit. De voordelen van een dergelijke dynamische toxicologie ten opzichte van conventionele methoden om toxiciteit vast te stellen, zijn onder meer dat subklinische, prepathologische effecten van chemische stoffen gemakkelijker kunnen worden opgespoord en dat er meer is dan een momentopname van de reactie van een persoon op stoffen. Door de persoon op deze manier los te koppelen van op elkaar inwerkende, tijdsafhankelijke prikkels kunnen meerdere oorzaken worden ontrafeld. De omgevingseenheid is een essentieel instrument. Veel zorgvuldig uitgevoerde studies naar chemische effecten die in het verleden negatieve of onduidelijke resultaten hebben opgeleverd, zijn wellicht gebrekkig doordat geen rekening is gehouden met aan-

passingsmechanismen. De potentiële gevolgen van een dergelijk verzuim zijn groot.



Figuur 4 Grafische voorstelling van de symptomen van een individu voor en na het betreden van een omgevingseenheid – milieu-unit – . In periode *A* reageert een persoon op meerdere prikkels die hij in het normale dagelijkse leven tegenkomt (chemicaliën en/of voedsel), met stimulerende en ontwenningseffecten die elkaar in de tijd overlappen. Hoe de persoon zich op een bepaald moment voelt, wordt niet alleen bepaald door de huidige blootstelling, maar ook door eerdere blootstellingen waarvan de effecten nog aan het afnemen kunnen zijn. In tijdsperiode *B* komt de persoon in een milieuvriendelijke faciliteit, waar hij vast. Wanneer de bijdragende blootstellingen worden gestaakt, treden terugtrekkingseffecten op, bijvoorbeeld hoofdpijn, vermoeidheid en spierpijn. De symptomen houden enige tijd aan (gewoonlijk 4-7 dagen) totdat de persoon de "0"-basislijn bereikt. In tijdsperiode *C* worden eenmalige uitdagingen toegediend aan vermoedelijke veroorzakers. Symptomen, vaak robuust, ontwikkelen zich snel na de uitdagingen, waardoor patiënt en arts kunnen beginnen met het waarnemen van het oorzakelijk verband tussen blootstelling en symptomen voor dat individu.

[066] Belangrijke vragen die in toekomstige studies naar chemische gevoeligheid moeten worden behandeld, zijn onder meer:

1. Zijn de proefpersonen in een 'prikkeldode toestand' vóór de uitdagingen, zodat externe blootstellingen tijdens en

vóór een uitdaging (tot enkele dagen ervoor) de tests niet verstoren?

2. Worden open uitdagingen eerst uitgevoerd om te bevestigen dat de placebo (schone lucht of een maskerende geur zoals pepermint) in feite een placebo is en dat de "actieve" uitdaging iets is waarop de patiënt aantoonbaar heeft gereageerd?
3. Wat is de frequentie en latentie van de blootstelling van de patiënt aan de te testen stof? Met andere woorden, is er genoeg tijd verstreken (ongeveer een week) dat de persoon niet langer aangepast is of reageert op de laatste blootstelling, maar niet zoveel tijd dat de gevoeligheid is afgenomen? De recentheid van de blootstelling wordt erkend als een cruciale variabele bij het uitvoeren van uitdagingen bij patiënten met beroepsastma, bijvoorbeeld.

De kloof tussen allergie en klinische ecologie is gevoed door de moeilijkheden die inherent zijn aan het communiceren van deze complexe observaties betreffende aanpassing, met ongelukkige gevolgen voor patiënten. Een oud spreekwoord zegt: "Wanneer olifanten vechten, is het het gras dat lijdt". Wanneer artsen in gevecht zijn, is het de patiënt die lijdt. Zorgvuldig opgezette studies van *prikkel-arme* patiënten in een omgevingsunit, met dubbelblinde placebogecontroleerde uitdagingen, zijn een essentiële eerste stap om de huidige professionele tegenstellingen te helpen oplossen en het onderzoek op dit gebied op wetenschappelijke leest te schoeien.

SAMENVATTING VAN DE AANPASSINGSHYPOTHESEN

Symptomen van blootstelling aan vele chemische stoffen, hetzij geïnhaleerd of ingeslikt, lijken een bifasisch – in twee fasen – patroon te volgen. Aanpassing wordt gekenmerkt door acclimatisatie (gewenning, tolerantie) bij herhaalde blootstelling die resulteert in een maskering van de symptomen. Ontwenning treedt op wanneer de blootstelling wordt gestaakt. Heeft een persoon zich eenmaal aangepast, dan zijn de experimentele gevolgen dat verdere blootstellingen zeer weinig extra effect hebben en daarom mogelijk niet worden waargenomen. Het is mogelijk dat de waarnemer de stimulerende of reactieve gebeurtenis niet meer kan waarnemen omdat een soort "verzadigingseffect" is ingetreden.

Aanpassing en terugtrekking komen voor bij een grote verscheidenheid van organische en anorganische stoffen in vele fysieke vormen, waaronder diverse stoffen en dampen, oplosmiddelen, nitroglycerine, ozon, geneesmiddelen en voedingsmiddelen.

Een persoon wordt op verschillende tijdstippen aan allerlei stoffen blootgesteld, waarbij de frequentie, duur en intensiteit van de blootstelling voor elk van deze stoffen varieert en de frequentie en duur van de vermindering of stopzetting van de blootstelling voor elke stof varieert. De persoon kan zich voor verschillende stoffen tegelijkertijd in verschillende stadia (stimulerend of ontwennend) bevinden. Deze stadia kunnen elkaar overlappen en bemoeilijken pogingen om

oorzaak-en-gevolgrelaties vast te stellen.

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

Uitgebreide omgevingscontrole, dat wil zeggen het gebruik van een omgevingsunit, kan het maskerende effect van aanpassing en de problemen van overlappende blootstellingen die resulteren in overlappende reacties op meerdere stoffen, ondervangen. De omgevingseenheid kan de ervaring van de aanpassing ondersteunen of omkeren en de onderzoeker in staat stellen de voortgang van de toxiciteitsha te volgen. De voordelen van een dergelijke dynamische toxicologie ten opzichte van conventionele methoden voor het bepalen van de toxiciteit zijn onder meer dat subklinische prepathologische effecten van chemische stoffen gemakkelijker kunnen worden opgespoord en dat er meer is dan alleen een momentopname van de reactie van een persoon op stoffen. Door de persoon op deze manier los te koppelen van op elkaar inwerkende, tijdsafhankelijke stimuli kunnen meerdere oorzaken worden ontrafeld.

Ontwerp van diermodellen om de mechanismen van meervoudige chemische gevoeligheid te onderzoeken

Meryl H. Karol

INLEIDING

De laatste jaren is een syndroom ontstaan dat meervoudige chemische gevoeligheid (MCS) wordt genoemd en dat wordt gekenmerkt door terugkerende symptomen die verband houden met meerdere orgaansystemen. Symptomen van deze aandoening zijn: piepen, hoesten, kortademigheid, maar ook hoofdpijn, vermoeidheid, depressie, verwarring, spierpijn, zwakte en maagdarmklachten. De aandoening wordt in verband gebracht met diverse milieublootstellingen, meestal aan vluchtige organische oplosmiddelen.

Zoals bij veel nieuw erkende medische syndromen is de ontwikkeling van een diermodel voorgesteld als een benadering om meer inzicht te krijgen in de pathogenese van de aandoening. Een kritisch ontwerp van een diermodel is essentieel om zowel zinvolle informatie over het ontstaan en de pathogenese van de ziekte te verkrijgen, als wetenschappelijke aanvaarding van het model mogelijk te maken. Bij MCS maakt het brede scala van symptomen, samen met de sub-

jectieve aard ervan, het echter moeilijk om een geschikt diermodel te ontwerpen.

De alternatieve aanpak die vaak voor de ontwikkeling van diermodellen wordt gebruikt, namelijk simulatie van causale blootstellingsomstandigheden, is ook problematisch. Blootstellingen in verband met het ontstaan van het syndroom zijn slecht gedefinieerd en betreffen meestal mengsels van chemicaliën, lijn, oplosmiddelen en pesticiden.

Het ontwerp van een diermodel voor longziekten als gevolg van milieublootstelling zal worden besproken en de nadruk zal worden gelegd op kenmerken van het model die van toepassing zijn op MCS.

DIERMODELLEN VOOR MILIEU LONGZIEKTEN

Er zijn diermodellen ontwikkeld voor talrijke milieu longziekten, waaronder: allergische overgevoeligheid, acute en chronische byssinose, toxisch syndroom van organische ziekten, sensorische irritatie, alsook voor chronische bronchitis, emfyseem en longkanker. Vele hebben hun nut bewezen bij het ophelderen van de pathogenese, de progressie (5) of de identificatie van biomarkers in verband met chemische blootstelling. [071] De kenmerken van een ideaal diermodel zijn samengevat (**tabel 1**). Het gebruik van kleine dieren waar mogelijk is zowel economisch voordelig als bevordert het gebruik van de laagst mogelijke fylogenetische soorten. De blootstelling van het model moet zo veel mogelijk lijken op die van de mens, om distributie van de chemische xenobiotica naar de juiste doelorganen mogelijk te maken. Ten-

slotte moeten de toxiciteitseindpunten zorgvuldig worden geselecteerd zodat zij lijken op of relevant zijn voor de bij de mens waargenomen eindpunten. De eindpunten moeten spontaan weinig voorkomen.

TABEL 1

Kenmerken van een ideaal diermodel voor milieuziekten

- Gebruik van een kleine diersoort
 - Blootstelling via een natuurlijke route
 - Gelijkenis in plaats van ontwikkeling van letsel bij mensen
 - Gelijkenis in getroffen celtype
 - Lage incidentie van toxiciteitseindpunt bij controles
 - Vergelijkbare biologische behandeling van de toxische stof (absorptie, metabolisme, opslag, uitscheiding) als bij de mens.
-

Gewijzigd van ref. 8.

Aandacht voor de opzet bij de ontwikkeling van een diermodel voor longgevoeligheid heeft het mogelijk gemaakt dit model te gebruiken bij de bestudering van verschillende milieu-gerelateerde longaandoeningen. De basiskenmerken die blootstelling en monitoring van de reacties mogelijk maken zijn weergegeven in **figuur 1** en opgesomd in **tabel 2**. Cavia's worden gebruikt omdat het gemakkelijk toegankelijke, kleine knaagdieren zijn waarvan bekend is dat zij sterke allergische anafylactische longreacties vertonen. De blootstelling gebeurt door inademing van atmosferen van chemische xenobiotica in de lucht. De chemische atmosfeer wordt gegenereerd in de mengkamer. De concentratie van de xenobi-

otica en de grootte van de aërosoldeeltjes worden vastgesteld aan de hand van monsters die bij de poorten in de mengkamer worden genomen. De gewenste chemische concentraties worden bereikt door de generatorvoeding en de luchtstroomafvoer van deze kamer aan te passen.

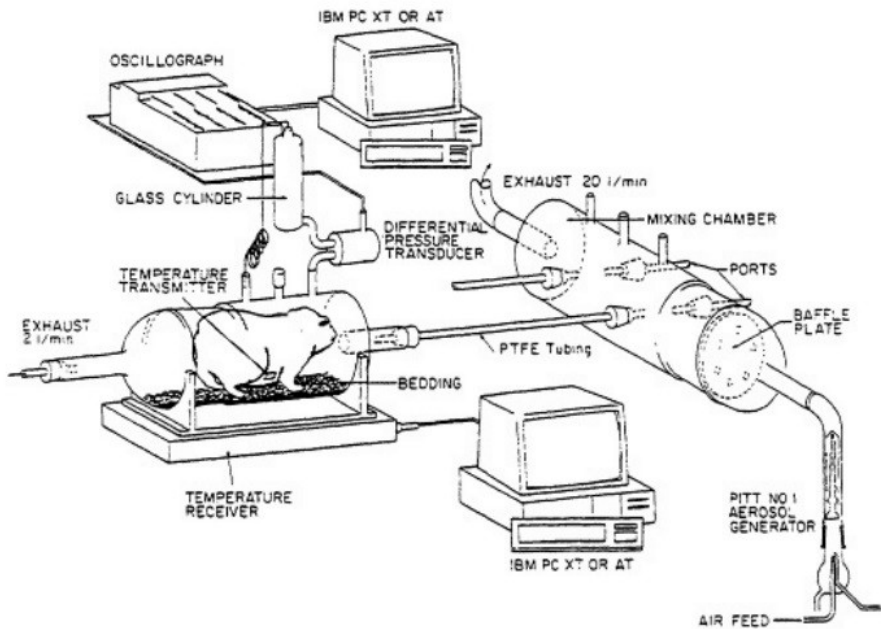
De dieren worden aan deze atmosfeer blootgesteld door individuele plethysmografen op de mengkamer aan te sluiten met buizen van polytetrafluorethyleen (PTFE). Het systeem is ontworpen voor 4 plethysmografen tegelijk.

Hoewel blootstelling voornamelijk plaatsvindt via inademing, is er ook huidcontact met het xenobioticum.

Voorts vindt door verzorgingsmanoeuvres en het gebruik van de ademhalingsescalator ook inslikken van het xenobioticum plaats. Bovendien kan in dit model bewuste blootstelling via de inslikroute plaatsvinden door in elke plethysmograaf xenobiotica op te nemen in de voedselvoorraad.

Tijdens de blootstelling worden de dieren niet gesedeerd of vastgebonden in de plethysmograaf. Het voordeel van deze opzet is de handhaving van een normale lichaamshouding en dus een passend ademhalingspatroon van de dieren.

Dit resulteert in de afzetting van ingeademde deeltjes in de juiste gebieden van de luchtwegen en maakt daardoor een geschikte biologische behandeling van xenobiotica mogelijk (zie tabel 1).



Figuur 1 Schematische voorstelling van het blootstellingsysteem en de apparatuur voor de monitoring van pulmonale en febrile reacties op door de lucht verspreide xenobiotica. (Uit ref. 11 met toestemming).

TABEL 2

Kenmerken van een diermodel voor longgevoeligheid

- Gebruik van cavia's (250-400g)
 - Blootstelling door inademing van chemische stoffen in de lucht
 - Gebruik van ongesedeerde en ongeremde dieren
 - Vermijden van immunologische hulpstoffen om sensibilisatie te bereiken
 - Passieve registratie van de reacties zonder verstoring van de dieren
 - Continue monitoring van long- en koortsreacties gedurende 24 uur.
-

- Een tweede kenmerk van het model is het vermijden van hulpstoffen om immunologische sensibilisatie te induceren en van fysieke beperking in de kamer.
- De blootstellingsduur kan variëren van seconden tot uren, aangezien de atmosfeer voortdurend wordt gecreëerd met behulp van een aërosol- of stof-generator (11).

Controle van de reacties

[073] Een essentieel kenmerk van dit model is de voorziening voor passieve controle van de reacties. Continue registratie van het ademhalingspatroon wordt bereikt door het gebruik van druktransducers. De kerntemperatuur wordt gecontroleerd met behulp van radiofrequentiezenders en -ontvangers (zie figuur 1). Koorts is in verband gebracht met verschillende longsyndromen, waaronder overgevoeligheds-pneumonitis en het organisch stof toxisch syndroom.

Alle metingen worden elektronisch verzameld zonder de dieren te storen en worden continu geregistreerd gedurende maximaal 24 uur. Hierdoor kunnen reacties, zoals ademha-

lingsmoeilijkheden en koorts, met een variabel tijdstip van aanvang worden opgespoord. Deze eigenschap was van groot belang voor de identificatie van late overgevoelighedsreacties op ovalbumine en tuberculine-eiwit. Het model is toepasbaar voor de studie van ziekten die vermoedelijk het gevolg zijn van contact met de omgeving.

EVALUATIE VAN DIERMODELLEN

Zodra een diermodel is ontwikkeld, moet het worden geëvalueerd. Idealiter lijkt het in het model opgewekte ziektebeeld sterk op het bij de mens gerapporteerde ziektebeeld. Dergelijke situaties wekken het vertrouwen dat de mechanismen van de pathogenese in het diersysteem relevant zijn voor extrapolatie naar de pathogenese van de ziekte bij de mens. Het cavia-model voor omgevingslongziekten is geëvalueerd voor drie klinische syndromen die hieronder worden beschreven.

Overgevoeligheid van de luchtwegen

Respiratoire overgevoeligheid voor aëroallergenen wordt gekenmerkt door het optreden van onmiddellijke of late luchtwegstoornissen. Evaluatie van het model is uitgevoerd door vergelijking van de reacties bij de cavia met die welke zijn gemeld voor klinische sensibilisatie. Karakteristieke kenmerken van klinische sensibilisatie zijn het optreden van vroege en late dalingen van de FEV1 en eosinofiele ontsteking van de long. Het caviamodel van longgevoeligheid vertoonde elk van deze reacties. De dieren reageerden op een

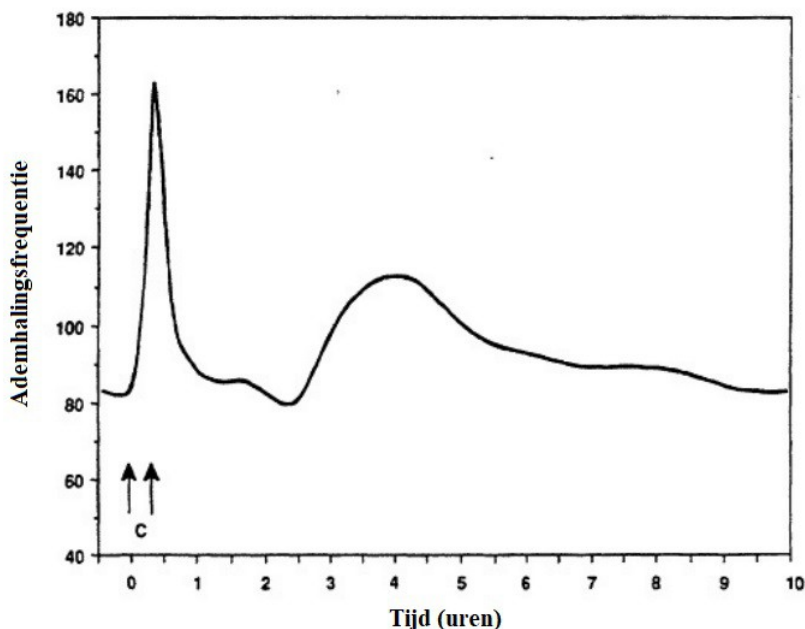
provocatie-inhalatie met een onmiddellijke vernauwende reactie op de luchtwegen (zie figuur 2). Het herstel was binnen een uur voltooid. Continue controle van het ademhalingspatroon toonde een tweede respons met maximale intensiteit die ongeveer 5 uur na de provocatie-uitdaging optrad. Deze late respons verdween in de loop van enkele uren.

Op het hoogtepunt van de respons onthulde histopathologisch onderzoek van het longweefsel eosinofiele infiltratie van de submucosale en epitheliale gebieden van zowel de grote als de kleine luchtwegen. Aangezien eosinofiele

ontsteking een primair kenmerk is van allergische longgevoeligheid, vertoonde het diersysteem de belangrijkste fysiologische en histopathologische kenmerken van het menselijke syndroom waarvoor het model was ontworpen.

Het diermodel van allergische gevoeligheid is bovendien geëvalueerd door vergelijking van immunologische bevindingen in de cavia's met die van klinische patiënten. In experimentele studies van TDI-overgevoeligheid werd aangetoond dat bij cavia's geproduceerde antilichamen specifiek zijn voor 2,4 en 2,6 TDI-isomeren. Voorts bleek de antilichaamtiter rechtstreeks te variëren met de concentratie TDI waaraan de dieren waren blootgesteld.

Zowel de specificiteit van de antilichamen als de concentratie-afhankelijke productie ervan werden gevonden in sera van personen die beroepshalve aan TDI waren blootgesteld.



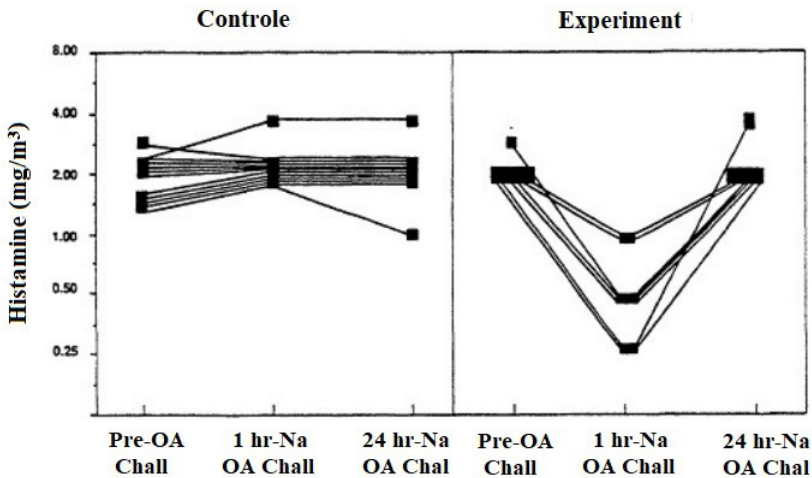
Figuur 2 Onmiddellijke en late longreacties van een gesensibiliseerde cavia op ovalbumine. Pijlen geven de periode van inhalatie aan. De onmiddellijke respons trad op binnen 21 minuten na inhalatie. De late respons werd waargenomen 3,5-4,5 vanaf het begin van de challenge-blootstelling. (uit ref. 12 met toestemming).

Cavia Model van Hyperreactiviteit van de Luchtwegen

[074] Een van de kardinale kenmerken van astma is de aanwezigheid van ahoy hyperreactiviteit (AHR). Deze toestand wordt meestal beoordeeld als een reactie op een lager dan normale hoeveelheid ingeademde histamine of methacholine. De studie van de pathogenese van astma vereist een methode om het optreden van AHR op te sporen. Het basismodel van de cavia voor omgevingslongziekte werd toegepast om AHR op te sporen. Er werd een methode ontwikkeld om

de luchtwegreactiviteit bij dieren te kwantificeren op basis van hun luchtwegreactie op toenemende concentraties ingeademde histamine.

[075] Om het model te valideren was het nodig de gevoeligheid ervan te beoordelen voor het detecteren van voorbijgaande AHR geassocieerd met een immunologische overgevoelighedsrespons. Dienovereenkomstig werd een studie ondernomen om te bepalen of de nieuw ontwikkelde methodologie AHR kon detecteren die was vastgesteld met behulp van conventionele methodologie. De gegevens in figuur 3 tonen het optreden van AHR in elk van de proefdieren na de episode van overgevoeligheid.



Figuur 3 Luchtwegreactiviteit van controle- en ovalbumine (OA)-cavia's vóór en na inhalatie-uitdaging met antigeen. Hyperreactiviteit van proefdieren was duidelijk 1 uur na OA-uitdaging door de reactie op lagere dan normale concentraties histamine. (uit ref. 22 met toestemming).

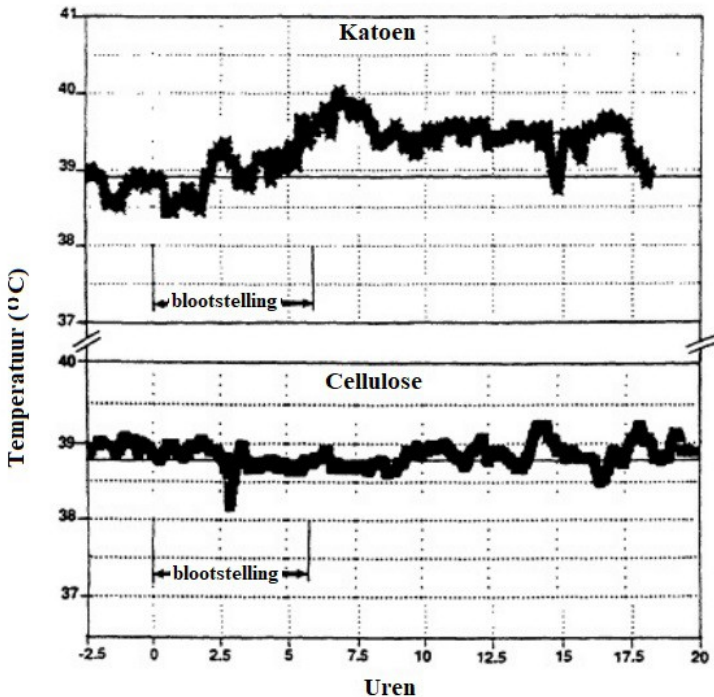
Het model werd verder geëvalueerd door de gevoeligheid voor het opsporen van AHR te vergelijken met die van de eerder gebruikte methode. De gevoeligheid van de twee methoden bleek vergelijkbaar. Bij meting van de dynamische longcompliance en het ademhalingsvolume nam de reactiviteit toe van 2,5 tot 0,75 mgm-3 histamine nodig om een respons op te roepen. Bij de niet-invasieve methode nam de reactiviteit toe van 2,10 mgm-3 histamine tot 0,5 mgm-3 vereist voor respons. De niet-invasieve methode had het bijkomende voordeel dat herhaalde metingen over een langere periode mogelijk waren, zoals nodig zou zijn voor de studie van een chronische ziekte als astma.

DIERMODEL VOOR ORGANISCH STOF TOXISCH SYNDROOM

Er is een syndroom beschreven dat gekenmerkt wordt door koorts en neutrofiele alveolitis. De ziekte wordt in verband gebracht met milieublootstelling aan organisch stof en heeft daarom de naam Organisch Stof Toxisch Syndroom (ODTS) gekregen. [076] Om zowel de omstandigheden te onderzoeken die bevorderlijk zijn voor de ontwikkeling van het syndroom, als de mechanismen die ten grondslag liggen aan de neutrofiele ontsteking, werd een diermodel gezocht.

Het basisinhalatiemodel van de cavia had kenmerken die wenselijk waren voor toepassing op ODTS (tabel 2). Deze kenmerken omvatten: de mogelijkheid van langdurige blootstelling via de inhalatieroute, en het volgen van pulmonale en febrile reacties die zich over meerdere uren kunnen ont-

wikkelen. Bovendien kon bronchoalveolaire lavage gemakkelijk worden uitgevoerd bij cavia's voor de evaluatie van neutrofiele longontsteking.

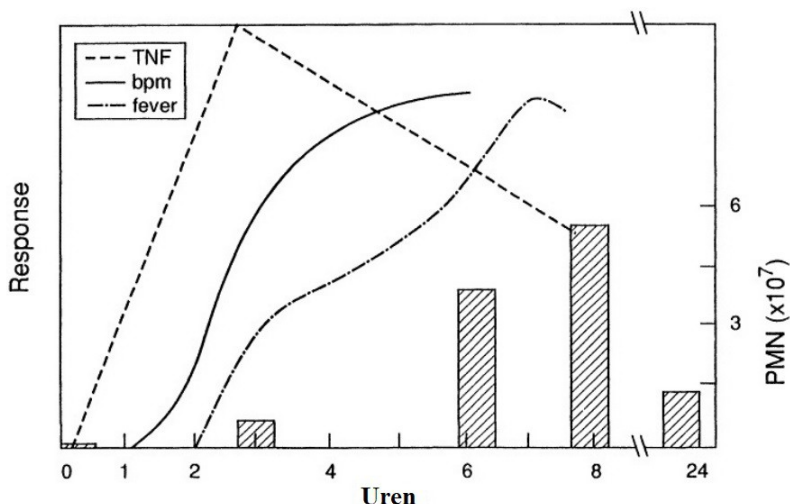


Figuur 4 Koortsreactie van een cavia na inademing van katoenstof (boven) en geen reactie op cellulosestof. De blootstellingsperiode is aangegeven met pijlen. De koortsreactie (temperatuurstijging van 1,1°C) hield verscheidene uren aan. (uit ref. 6 met toestemming).

Het model werd aangepast voor de studie van ODTs door de dieren gedurende 6 uur bloot te stellen aan een atmosfeer van katoenstof afkomstig van een katoenfabriek in Memphis, TN. De dieren werden gecontroleerd op de ont-

wikkeling van de belangrijkste kenmerken van het syndroom, namelijk koorts en neutrofilie (**figuren 4 en 5**).

Het model werd beoordeeld door verdere experimenten met "controle"-stof. Bij de ontwikkeling van diermodellen worden vaak hoge doses (of concentraties) xenobiotica gebruikt.



Figuur 5 Fysiologische veranderingen bij cavia's door inademing van katoenstof. De gearceerde balken geven het aantal polymorfonucleaire (PMN) leukocyten aan (rechteras). Linkeras: tumor necrosis factor (TNF)-activiteit, ademhalingsfrequentie en koortsreactie, alle weergegeven ten opzichte van de overeenkomstige waarden vóór blootstelling. (uit ref. 6 met toestemming).

De reden voor deze procedure is gebaseerd op de fundamentele dosis-responsrelatie [078] beginsel van de toxicologie, d.w.z. dat als een agens verantwoordelijk is voor een effect, hoge concentraties van het agens aanzienlijke reacties zullen

veroorzaken die gemakkelijk kunnen worden gemeten. Hoge concentraties van agentia kunnen echter onnatuurlijke effecten teweegbrengen, zoals die welke het gevolg zijn van overbelasting van biologische systemen. Zo heeft inhalatie van hoge concentraties deeltjes stofoverbelasting bij ratten veroorzaakt, met als gevolg een verminderde alveolaire klaring en een veranderde deeltjesretentie. Bij het ontwerpen van diermodellen moet het mogelijke optreden van dergelijke effecten worden vermeden. Er moeten echter altijd experimenten worden uitgevoerd om het bestaan ervan te testen.

Het model voor ODTs werd gevalideerd door de reactie van cavia's op een hoge concentratie cellulosestof te beoordelen, een stof zonder gerapporteerde schadelijke gevolgen voor de gezondheid. Cellulose werd gekozen omdat het de structurele matrix van katoen vertegenwoordigt, maar vrij is van de chemische en biologische verontreinigingen die gewoonlijk met katoenstof worden geassocieerd. De afwezigheid van zowel een koortsreactie (zie figuur 4) als aanwijzingen voor alveolaire ontsteking bij dieren die blootgesteld werden aan 41 mgm-3 cellulose, wees erop dat de eerder met katoenstof vastgestelde reactie niet het gevolg was van een te grote stofbelasting in de longen. Het ging veeleer om longtoxiciteit als gevolg van het katoenstof.

EEN DIERMODEL VOOR MCS

De aanvaarding van een diermodel hangt af van de mate waarin het model het symptomencomplex van de specifieke aandoening reproduceert. Bij MCS zijn de symptomen zeer

variabel en zijn er vele orgaansystemen bij betrokken. Acceptatie van een model voor MCS zal waarschijnlijk moeilijk zijn, aangezien er geen objectieve criteria zijn die als definitie van de stoornis worden aanvaard. Voorts impliceert het "aanpassingsfenomeen", d.w.z. het niet reageren op acute chemische blootstelling, dat negatieve bevindingen te verwachten zijn en dat het optreden van symptomen onvoorspelbaar zal zijn.

De opzet van het hierboven beschreven diersmodel is verenigbaar met de bestudering van chronische ziekten, aangezien de dieren niet van instrumenten worden voorzien en metingen (zoals ademhalingspatronen en kerntemperatuur) passief en continu worden verkregen. Bovendien kunnen gemakkelijk bloedmonsters worden verkregen voor de bepaling van immunoglobulinen en lymfocyten. PAST (radioallergosorbent) tests kunnen worden uitgevoerd om voedselintolerantie vast te stellen. Het model maakt ook de beoordeling van overgevoeligheid mogelijk, hetzij door huidtests voor cutane gevoeligheid, hetzij door provocatieve inhalatie-uitdaging met aëroallergenen.

De validatie van een model voor MCS zal moeilijk zijn. Welke symptomen zullen worden aanvaard als representatief voor de aandoening? Is de afwezigheid van immunologische of longfunctieveranderingen een geldig gevolg van de blootstelling, of een ontoereikendheid van het diersmodel? Hoewel het hier beschreven diersmodel vele kenmerken heeft die het aantrekkelijk maken voor gebruik bij de studie van MCS, zou de afwezigheid van reacties bij dieren dus moeilijk te interpreteren zijn. "Aanpassing" zou kunnen

worden aangevoerd als een mogelijke reden voor het uitblijven van reacties.

Een productievere aanpak voor de ontwikkeling van een diermodel voor MCS lijkt de experimentele reproductie van blootstellingsomstandigheden die verband houden met de ontwikkeling van de aandoening. De fysiologische veranderingen (bijvoorbeeld veranderingen in ademhaling, neurologie, gedrag of immunologische functies) zouden continu kunnen worden beoordeeld. De veranderingen kunnen dan worden beoordeeld bij controledieren die op dezelfde manier worden behandeld als de blootgestelde dieren, maar zonder de aanwezigheid van xenobiotica.

Er zij op gewezen dat de reproductie van oorzakelijke blootstellingsomstandigheden van MCS een aanzienlijke moeilijkheid vormt, aangezien de blootstellingen in verband met de ontwikkeling van de aandoening niet goed gedefinieerd zijn. Concentraties van chemische stoffen zijn niet gerapporteerd. [079] Bovendien zijn de betrokken atmosferen typisch variabel en complex. Een nieuwe oplossing voor dit probleem zou zijn om dieren in de werkelijke omgeving van MCS te brengen en de reacties van de dieren te volgen. De ongekaracteriseerde en onvoorspelbare aard van blootstellingen in verband met de ontwikkeling van MCS maakt dit echter een moeilijke onderneming. Simulatie van "besmette" omgevingen lijkt een praktischer maar onwaarschijnlijker alternatief.

SAMENVATTING

MCS is een nieuw erkende aandoening die verband houdt

met de blootstelling aan chemische stoffen in het milieu. De symptomen zijn zeer divers en betreffen vele orgaansystemen. De ontwikkeling van een diermodel om de pathogenese van de aandoening te bestuderen is een prijzenswaardig doel, maar standaardbenaderingen lijken ongeloofwaardig. De moeilijkheid ligt zowel in het ontbreken van een duidelijke definitie van de aandoening als in het ontbreken van diagnostische criteria. Voorts impliceren verschijnselen die met het syndroom worden geassocieerd, zoals aanpassing, dat de afwezigheid van symptomen kan worden geïnterpreteerd als een representatieve "reactie".

Benaderingen voor de ontwikkeling van diermodellen zijn doorgaans gericht op de reproductie van reacties of van blootstellingen die met de specifieke aandoening samenhangen. Voor MCS leveren beide benaderingen problemen op, aangezien er geen overeenstemming bestaat over diagnostische criteria en er weinig informatie is over de agentia, de duur van de blootstelling of het aantal herhaalde blootstellingen die nodig zijn voor de ontwikkeling van de aandoening.

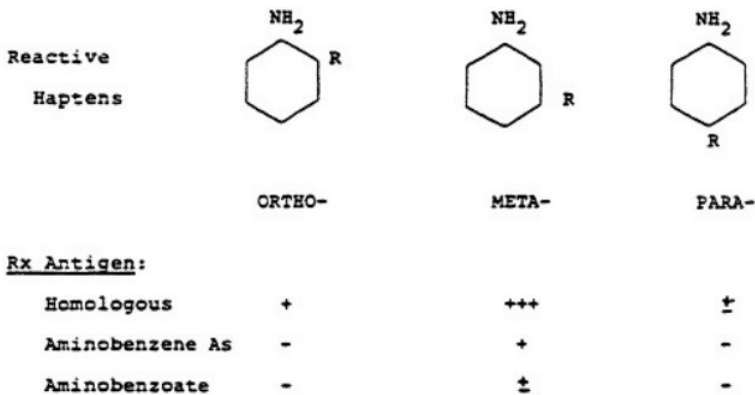
Er zijn diermodellen ontwikkeld voor vele milieu-gerelateerde aandoeningen en deze hebben informatie opgeleverd die van essentieel belang is voor de opheldering van de pathogenese, diagnose en behandeling van de ziekte. Het is te hopen dat deze benadering kan worden toegepast op de studie van MCS, aangezien er nog veel te leren valt over deze zeer raadselachtige maar steeds vaker gerapporteerde aandoening.

Antigeen-specifieke en antigeen-niet-specifieke immunisatie

Robert Burrell

Het woord "overgevoeligheid" in het epitheton meervoudige chemische overgevoeligheid betekent heel verschillende dingen voor wie toxicoloog of immunoloog is. De term "overgevoeligheid" heeft voor immunologen helaas een zeer precieze connotatie, gebaseerd op enkele decennia van moleculair georiënteerde studies waaruit blijkt dat klassieke immunologische reacties het resultaat zijn van zeer specifieke moleculaire interacties tussen nauwkeurig gedefinieerde prothetische groepen op antigenen (epitopen) die innig reageren met ofwel specifieke immunoglobulinen die zijn geïnduceerd door voorafgaand contact met dat antigeen, ofwel met T-lymfocyt-antigeenspecifieke receptoren (TCR). Hoewel een zekere mate van kruisreactiviteit tussen verschillende moleculen kan worden verwacht, kan deze worden verklaard op basis van moleculaire structuren die qua configuratie nauw bij elkaar aansluiten. De suggestie dat chemisch gezien niet-verwante moleculen met elkaar reageren in de klassieke immunologische zin, is volkomen vreemd voor degenen die vertrouwd zijn met de overlevering van het enorme aantal studies van pioniers als Landsteiner, Heidelberger, Haurowitz, Campbell en vele andere immunochemi-

ci. De studies van Landsteiner (1945) over de specificiteit van serologische reacties beslaan bijna vier decennia en één van zijn ontelbare studies is samengevat in **Fig. 1**. Zijn methode van diazotisering van gedefinieerde haptens op dragermoleculen om antisera te verkrijgen en vervolgens deze antisera te laten reageren met homologe en nauw verwante haptens, vormt een van de grondslagen van de klassieke immunologie.



Als R groot is, is de kruisreactie nog minder omdat zo'n molecuul geen kruisreactie kan maken.

Fig. 1 Een van de klassieke experimenten van Landsteiner ter illustratie van het gebruik van antilichamen gericht tegen synthetische haptens. In dit geval werden antilichamen bereid tegen het hapten, meta-aminobenzeensulfonzuur geconjugeerd aan een geschikte drager. Maximale serologische reactiviteit werd alleen verkregen wanneer dit antiserum reageerde met het hapten dat bij de productie ervan werd gebruikt en niet met chemisch nauw verwante moleculen. Verder strekte de specificiteit zich zelfs uit tot de positie op de benzeenring waaraan de sulfonische groep was bevestigd.

Later werden dergelijke reacties op een meer kwantitatieve basis geplaatst door mensen als Eisen (1990) die de technieken van fysisch chemici en enzymkinetici gebruikten om ditzelfde soort hapten-specifieke interacties te bestuderen. Door het gebruik van evenwichtsodialyse kan men informatie verkrijgen zoals de valentie van antilichamen en de mate van heterogeniteit in een antilichaampopulatie en zelfs de affiniteitsconstante van een antigeen-antilichaamreactie (fig. 2). Uit dit soort onderzoek werd al snel duidelijk dat antigenen en antilichamen niet reageren door de vorming van covalente bindingen, maar bij elkaar worden gehouden door een aantal fysische krachten. Deze krachten (waterstofbinding, elektrostatisch, Van der Waals, enz.) zijn op zichzelf niet-specifiek en gewoonlijk betrekkelijk zwak, maar worden vrij sterk als de twee moleculen zeer dicht bij elkaar liggen. De Van der Waals-krachten bijvoorbeeld nemen omgekeerd af met de zevende macht van de afstand tussen twee moleculen. Maar wat hen in staat stelt elkaar zo dicht te benaderen, is de fijne graad van complementaire, structurele configuratie in de respectieve moleculen. [083] Als een nauw verwante molecule een extra conformatieverandering ondergaat, zelfs als een prothetische groep van een para-naar een metapositie wordt verplaatst (Fig. 1), dan wordt die nauwe aansluiting sterk aangetast en is er ofwel geen reactie of een veel zwakkere reactie.

De beschikbaarheid van myeloma immunoglobulinen, waarvan de antigene reactiviteit bekend is, verschaftte de immunochemicus een homogene populatie van antilichamen waarvan de variabele domeinen van de lichte en zware ke-

ten konden worden gesequenced. Nu kon de exacte moleculaire structuur van zowel het antilichaam als het antigeen bekend zijn.

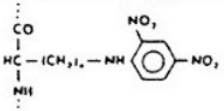
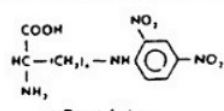
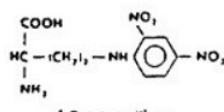
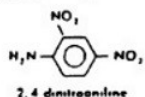
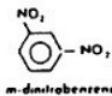
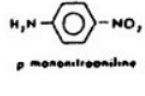
Antibody Prepared Against	Test Hapten	"Average Affinity" K_{89} , liters mole ⁻¹ × 10 ⁵
 2,4-dinitrophenyl-L-lysyl group of Dnp protein	 ε-Dnp-L-lysine	200
	 δ-Dnp-L-ornithine	80
	 2,4-dinitroaniline	20
	 m-dinitrobenzene	8
	 p-mononitroaniline	0.5

Fig. 2 Wanneer serologisch onderzoek kwantitatief wordt uitgebreid, kunnen affiniteitsconstanten worden verkregen met behulp van evenwichtsdialysemethoden. Merk op dat de maximale affiniteitsconstante alleen optreedt wanneer het antiserum reageert tegen het hapten dat bij de productie ervan is gebruikt en dat deze constante snel afneemt, naarmate de chemisch gesubstitueerde moleculen verder verwijderd zijn en tegen hetzelfde antiserum reageren. Uit H.N. Eisen, *General Immunology*, 3rd Edition, 1990, Lippincott, Philadelphia, blz. 17.

De aminozuursequentie van een polypeptide bepaalt hoe dat peptide zich driedimensionaal in de ruimte zal opvouwen en die mate van opvouwing is het kenmerk van het antilichaam

waardoor het homologe antigeen complementair past. Fig. 3 toont de belangrijkste aminozuren in de lichte en zware ketens die het nauwst verbonden zijn met een fosforylcholine hapten. In wezen past het antigeen in een zeer nauwe spleet die wordt gevormd door de vouwing van de lichte en zware immunoglobulineketens. De slot-en-sleutel-analogie die al vele decennia wordt gebruikt om het passen van antigeen en antilichaam te verklaren, is opmerkelijk nauwkeurig gebleken.

[083] De hedendaagse moleculaire immunologie richt zich nu op de cellulaire aspecten van de immuunrespons, met name de afferente inductieroutes. Deze paden omvatten eerst contact met het antigeen en vervolgens verwerking van het antigeen zodat peptidefragmenten van het oorspronkelijke antigeen worden gepresenteerd op de celmembraanoppervlakken van antigeenpresenterende cellen in samenhang met belangrijke histocompatibiliteitsmoleculen (MHC). Deze presentatie vindt plaats aan T-helperlymfocyten die binnen deze MHC-context receptoren (TCR) voor het gepresenteerde antigeen tot expressie brengen. Representatieve TCR's zijn ook gesequenced en hun structuren kunnen worden beschouwd als analoog aan die van antilichaammoleculen (**fig. 4**).

Verwerkte antigeenmoleculen passen binnen de TCR-deft op een wijze die analoog is aan de wijze waarop antigeen in een immunoglobuline-deft past. Zo worden zelfs antigeenlymfocyt interacties beheerst door dezelfde soort intermoleculaire beperkingen waaraan antigenen en antilichamen onderhevig zijn.

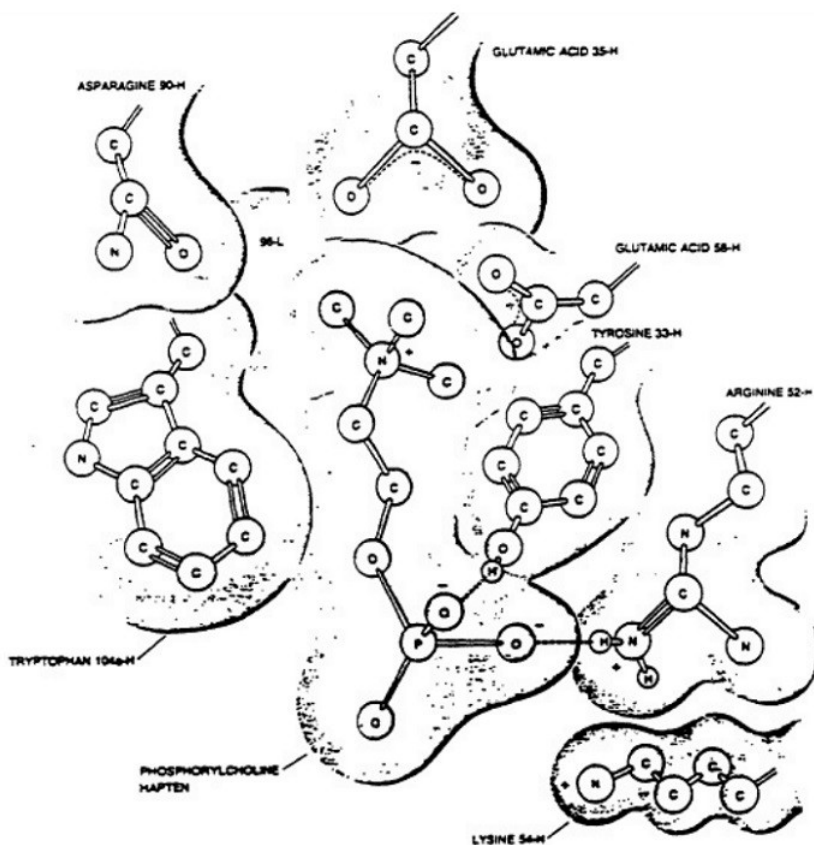


Fig. 3 Model van de binding van het hapten fosforylcholine aan de combinatieplaats van het myeloomeiwit waarmee het reageert. De nummers verwijzen naar de aminozuurpositie in de zware (H) respectievelijk lichte (L) keten die de belangrijkste polaire krachten op het hapten-molecuul het dichtst benadert. De manier waarop de peptideketens van het antilichaam zich vouwen, zorgt voor een driedimensionale deft waarin het hapten kan worden aangetrokken in een zeer nauwe, conformerende pasvorm. Uit *Scientific American*, 1977, 236(1):58.

[085] Maar met de enorme toename van de moderne kennis van de immuniteit is het besef gekomen dat 1) het immuunsysteem veel ingewikkelder is dan intieme reacties tussen nauw aansluitende, complementaire moleculen en 2) dat hetzelfde immuunsysteem dat specifieke antigenen herkent, ook niet-specifiek kan worden gestimuleerd om onafhankelijk van antigenen zijn werk te doen.

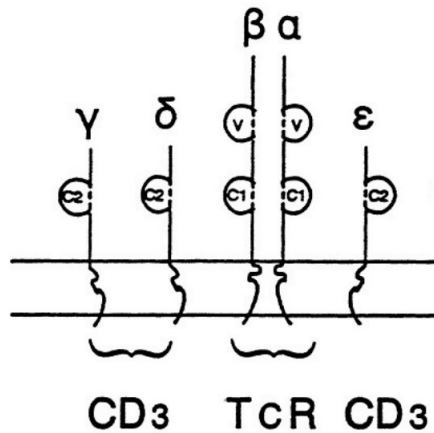


Fig. 4 Een gestileerd model van de T cel receptor (TCR) molecule die de gelijkenis met de immunglobuline molecule toont. Het bestaat uit twee ketens die zijn ingebed in het membraan van de lymfocyt. Deze ketens hebben ook variabele en constante domeinen, analoog aan immunoglobulinen. De CD3-ketens zijn geassocieerd in de nabijheid van het TCR en nemen deel aan de stabilisatie van de moleculaire interacties met specifiek antigeen en antigeen-presentatiemarkers.

[086] De kennis die voortkomt uit studies over zaken als de veelheid van cytokinen die nodig zijn voor immunologische reacties, de vele krachten die betrokken zijn bij de priming

en het vertalen van immuunherkenning in ontsteking, de farmacologie van immuunreacties, het vermogen van sommige zeer belangrijke immunologische cellen om vreemdheid te herkennen op een antigeen-onafhankelijke manier (bijv, NK-cellen), en het groeiende besef hoe het centrale zenuwstelsel en het immuunsysteem onderling verbonden zijn, zijn enkele voorbeelden die erop wijzen dat het immuunsysteem ook een belangrijke rol kan spelen bij het tot stand brengen van antigeenspecifieke reacties.

In tabel 1 wordt de klassieke, antigeenspecifieke immuniteit vergeleken met die van niet-antigeenspecifieke reacties vanuit verschillende oogpunten. Niet-antigeenspecifieke reacties worden uitgelokt door vele soorten agentia, b.v. polysacchariden die de alternatieve complementroute activeren in afwezigheid van antilichamen of tumorcellen die NK-cellen activeren. [087] Vele soorten immunomodulators of stoffen die allergieën nabootsen kunnen in deze categorie vallen. Hoewel men gewoonlijk de humorale antilichaam- of T-cytotoxische celreacties van antigeen-gestuurde reacties meet, zijn verhogingen van de mediatorproductie of de responsiviteit van doelweefsels de parameters die gewoonlijk worden beoordeeld bij niet-antigeenspecifieke reacties. Een van de kenmerken van klassieke immuunreacties is de anamnestiche reactie, maar verhoogde reactiviteit kan ook worden teweeggebracht door een aantal niet-antigeenspecifieke mechanismen; de Schwartzman-reactie is een goed voorbeeld. De levensduur van antigeenspecifieke reacties is meestal afhankelijk van de dosis en de aanwezigheid van het antigeen, alsmede van de inductie van geheugencellen.

Niet-antigeenspecifieke reacties zijn vaak tijdelijk, dat wil zeggen dat de verhoogde reactiviteit slechts gedurende korte tijd optreedt, wanneer het doelweefsel twee onafhankelijke prikkels heeft ontvangen. Op andere momenten kan de verhoogde hyperreactiviteit meer permanent zijn als gevolg van een ingrijpende gebeurtenis zoals een infectie, waardoor de proefpersoon jaren later op andere momenten hyperreactief wordt, vooral wanneer een andere infectie of irritatie kan plaatsvinden. Tabel 2 bevat een aantal voorbeelden van antigeen-niet-specifieke reacties.

TABEL 1

Vergelijking van Antigeenspecifieke en Antigeen Niet-specifieke Immunreactie

Kenmerk	Antigeen Specifiek	Antigeen Niet-specifiek
Prikkel	Antigeen	Immunomodulator
Gemeten reactie	Antilichamen Tc-cellen	Mediatorproductie NK-cellen Pathologie
Secundair	Anamnestic	Versterkt, Ag niet-specifiek
Levensduur	Lang, Ag-afhankelijk	Tijdelijk

De klassieke immunologie houdt zich uiteraard bezig met de effecten van antigen op antigeen-presenterende cellen, alle klassen van lymfocyten, antigeenverwerking, effectorregulatie en dergelijke, maar deze zelfde processen zijn nauw verwant of één en dezelfde als de ontstekingsmechanismen die worden opgewekt door de inductie van immuunreacties.

Zelfs voor antigeenspecifieke reacties is er door Warren en Chedid (1987) op gewezen dat als immunologie wordt gedefinieerd als de reactie van het lichaam op een vreemd voorwerp, men ook rekening moet houden met niet-antigeenspecifieke, geïnduceerde reacties zoals de betrokkenheid van endotheelcellen, activering van de complement- en procoagulatiecascades, vasculaire veranderingen, cytokinegeneratie, lysosomale enzymvrijzetting, de generatie van toxische zuurstofradicalen, arachidonzuurmetabolisme, zelfs het effect van interleukine 1 (IL-1) op de hypothalamus, naast vele andere (**tabel 3**).

De belangrijkste factor bij het verklaren van elke overgevoeligheidsreactie is de vraag waarom van iedereen die aan een bepaalde stof wordt blootgesteld, slechts een kleine subgroep op zo'n schadelijke manier reageert. Klassieke allergologen hebben tenminste een verklaring in de vorm van antigeenspecifiek IgE of geproduceerde lymfocyten.

Het verklaren van individuele idiosyncrasieën die niet op een allergie gebaseerd zijn, is moeilijk door het gebrek aan studies over andere mogelijke verklaringen. [088] Farmacologen herkennen idiosyncratische reacties op geneesmiddelen en verklaren deze door een aantal fysiologische of farmacologische gastheerfactoren die de reactiviteit op dergelijke middelen bepalen. Degenen die een hyperrespons op lage doses vertonen, hebben een genetische component die verantwoordelijk is voor ofwel de manier waarop het geneesmiddel wordt gemetaboliseerd ofwel de manier waarop de cellulaire/moleculaire mechanismen van die persoon reageren. Deze farmacogenetische grondslagen worden verder

gecompliceerd door de vele soorten omgevingsfactoren die de genexpressie of het optreden van de klinische verschijnselen beïnvloeden. Een persoon met een abnormaal genprodukt zal nooit worden opgemerkt, tenzij die persoon wordt blootgesteld aan een stof waarbij er een interactie is met dat produkt. In die gevallen zal slechts een bepaalde subgroep van de bevolking de stof zodanig metaboliseren dat er toxische bijprodukten ontstaan. Wanneer bovendien een omgevingsstimulus nodig is om de abnormale genwerking tot uitdrukking te brengen, zoals in het geval van cutane fotosensibilisatie bij bepaalde porfyrieën, zouden de klinische verschijnselen ten onrechte als immuun van oorsprong kunnen worden beschouwd, maar het interessante hier is de vereiste van twee afzonderlijke signalen. Naast genetische factoren zijn andere omstandigheden waarvan bekend is dat zij de farmacologische reactiviteit op stoffen kunnen veranderen: leeftijd, aanwezigheid van een gelijktijdige ziekte, voedingstoestand, hormoonspiegels, dagschommelingen in de dispositie of gevoeligheid van geneesmiddelen, omgevingsfactoren die het metabolisme van geneesmiddelen induceren of remmen, en de efficiëntie van herstelmechanismen (Nebert en Weber, 1990).

TABEL 2

Voorbeelden van antigeen-niet-specifieke reacties
Activering van de alternatieve C-route
Peptigoglycanen
Endotoxine
Trombine
NK-celherkenning
Tumorcellen
Virus-geïnfecteerde cellen?
Acute fase reactanten
C-reactieve proteïnen
Interactie met bacteriële polysacchariden
Haptoglobine
Anti-inflammatoire factor
Lage dichtheid lipoproteïne
Gedeeltelijke ontgiftiging van bacteriële endotoxine

Hoewel er vrij veel bekend is over farmacogenetica, is er veel minder bekend over genetische factoren die fysiologische reacties beïnvloeden. Enkele van de gastheerfactoren die zeker hebben bijgedragen aan de manier waarop individuen hyperreageren op omgevingsagentia zijn hyperresponsiviteit van de luchtwegen op methylcholine challenge, verhoogde neiging van basofielen om histamine vrij te geven, dermatografie en hyperreactiviteit op histamine.

[089] Bij MCS worden we niet alleen geconfronteerd met

het probleem van de verklaring van de hyperresponsiviteit, maar ook met het probleem van de verklaring van het feit dat deze hyperresponsiviteit gericht is op talrijke agentia zonder duidelijke moleculaire relaties in een bepaald individu. Een van de omgevingsfactoren die meer bestudeerd zijn met betrekking tot de latere ontwikkeling van hyperresponsiviteit is de associatie van bepaalde soorten infecties met het uitlokken van de ontwikkeling van bronchiale astma, vooral bij kinderen en tot op zekere hoogte bij volwassenen. Maar zelfs in deze gevallen zijn nog andere factoren vereist, b.v. het type virus dat de infectie veroorzaakt, de leeftijd waarop de infectie voor het eerst plaatsvindt, de aanwezigheid van bepaalde constitutionele symptomen ten tijde van de infectie, genetische aanleg, reeds bestaande hyperreactiviteit van de luchtwegen en geslacht. Busse (1990) heeft onlangs een overzicht gegeven van de mogelijke mechanismen (samengevat in tabel 4) **waardoor** deze veranderde reactiviteit zou kunnen optreden; een van de voorgestelde mechanismen is dat bepaalde virussen, met name het respiratoir syncytial-virus, de IgE-synthese en de afgifte van mediators door basofielen kunnen bevorderen, hetzij rechtstreeks, hetzij door de werking van interferon van door het virus gestimuleerde lymfocyten. De virussen kunnen ook de bèta-adrenerge functie verstoren, hetzij door die functie rechtstreeks te remmen, hetzij door de mestcel passief toe te staan meer mediators vrij te maken, hetzij door de cholinerge stimulatie van de gladde spieren van de luchtwegen te versterken. Tenslotte kan het virus het epitheel desquamatiseren, waardoor afferente neuronen worden gestimuleerd en de hoeveelheid endopeptidase afneemt die normaal ge-

sproken de hoeveelheid peptidergische gladde spiercontractant, substance P, afbreekt. Extrinsieke astma kan dus het volgende vereisen: 1) eerder veranderde weefselgroei/-beschadiging door een infectieus agens of een irriterende stof, 2) genetische aanleg, en 3) een latere trigger op latere leeftijd. [090] Met betrekking tot meervoudige chemische gevoeligheid kunnen we ons afvragen wat de rol kan zijn van een eerdere infectie of toxische gebeurtenis op een kritiek punt in de ontwikkeling van een genetisch vatbaar individu, zodat neurologisch gestuurde effectormechanismen vervolgens hyperreactiever worden.

TABEL 3

Voorbeelden van gastheerreacties die ook als immunologisch moeten worden beschouwd

Reacties van endotheelcellen Activering van C-cascades in afwezigheid van antilichamen Activering van procoagulerende activiteit Acute fase reacties Aracidonzuurmetabolisme Versterking van NK-cellen Vrijkomen van lysosomale enzymen Generatie van toxische zuurstofradicalen IL-1 effect op de hypothalamus Beta-endorphin activiteit Aanmaak van neuropeptiden
--

TABEL 4

Mogelijke mechanismen ter verklaring van astma Predisponerende factoren van infecties van de luchtwegen

1. Virussen induceren polyclonische IgE antilichaam reacties

Genetische aanleg

Geassocieerd met bepaalde virussen, bv. RSV

Verhoogde histamine in de luchtwegen

Histamine niveaus correleren met hypoxie

2. Virussen verhogen het vrijkomen van basofiele mediators/chemotaxis

Kan interferon vervangen door virus

3. Virussen kunnen beta-adrenerge functie verminderen.

Kunnen een permissieve situatie creëren die het vrijkomen van mastcelmediators bevordert

4. Virussen bevorderen cholinerge-afhankelijke reacties

Niet direct in gladde spieren, maar in het vrijkomen van ontstekingscellen.

5. Virussen beïnvloeden peptidergische reacties

Beschadigen luchtwegepitheel

Beïnvloeden bronchusverwijdende effecten van LPO-producten

Ongehinderde vernauwing van Substance P

Infectie remt SP-afbrekend enzym

HYPOTHETISCH SCENARIO

Ontstekingsgranulocyten, veranderd door infectie

Gerekruteerd in de luchtwegen

Verhoogde afgifte van mediators in situ

Leidt tot hyperresponsiviteit van de luchtwegen

Moet plaatsvinden in de algemeen gepredisponeren

Maar nogmaals, wanneer men MCS probeert te verklaren, wordt men geconfronteerd met de constatering dat de tekenen en symptomen ervan niet kunnen worden teruggevoerd op specifieke schokorganen zoals de bronchiale gladde spieren bij astma. In plaats daarvan zijn veel van de symptomen zo vaag, subjectief en zelden meetbaar.

Een andere reden waarom bepaalde personen op een bepaald moment overgevoelig kunnen zijn, is dat primaire, incidentele prikkels kunnen dienen om ontstekingsmediatoren aan te wakkeren, waardoor die persoon tijdelijk gevoeliger is voor een tweede, niet-verwante prikkel. De toevallige blootstelling aan twee of meer prikkels binnen een bepaalde tijd kan synergetisch veranderde reacties teweegbrengen, terwijl als diezelfde twee ongerelateerde prikkels op afzonderlijke tijdstippen, verder uit elkaar, zouden worden ontvangen, er geen abnormale reactie zou zijn. [091] Veel van wat wij weten over dit soort overdreven reactievermogen is geleerd uit de studie van de gastheerreactie op bacteriële endotoxine en het prototype van dit soort reactie is de Shwartzman-reactie. De door endotoxine veroorzaakte Shwartzman-reactie kan zich zowel in huid- als in systemische vorm manifesteren - beide leiden tot verhoogde hyperreactiviteit van de doelorganen na blootstelling aan de tweede stimulus en voldoen dus aan de definitie van veranderde reactiviteit. Geen van beide is een antigeenspecifieke reactie omdat de twee doses niet antigenisch gerelateerd hoeven te zijn, de tijd tussen sensibilisatie en provocatie te kort is om antigeenspecifieke reactiviteit te induceren, en de verhoogde gevoeligheid niet langer dan een paar dagen duurt.

TABEL 5

Voorbeelden van "Tweede Signaal"-bemiddelingsreacties

Shwartzman reactie

Ademhalingsmoeilijkheden bij volwassenen

Endotoxine versterkte reactie

Infectie-astma

Receptoren-cAMP/arachidonzuur-metaboliëten

Immunomodulator/adjuvantia

Interferon stimulatie

Farmacogenetische hyperresponsiviteit

Men denkt nu dat dit soort tijdelijke, verhoogde reactiviteit het gevolg kan zijn van verschillende mediatorsystemen die in die mate worden ingeschakeld door verschillende soorten priming stimuli die optreden vóór blootstelling aan een verdere stimulans.

Er is veel aandacht besteed aan het idee van een door endotoxine geïnitieerd "tweede teken", waarbij endotoxine de doelcellen voorbereidt op een latere verhoogde reactiviteit. Dit is een buitengewoon complex gebied en zou betrekking kunnen hebben op verschillende soorten systemen, waaronder de activering van calciumionenkanalen, de activering van cyclische nucleotidesynthese, verhoogde vorming van toxische zuurstofradicalen en verhoogde cytokineproductie, bijvoorbeeld TNF en IFN- γ , onder andere (zie tabel 5 voor voorbeelden). Dit kan verband houden met meervoudige chemische gevoeligheid in die zin dat als een persoon in

aanraking komt met een immunomodulerende of farmacologisch veranderende stof op hetzelfde moment dat hij in aanraking komt met een uitlokkende stof, de gecombineerde effecten van mediators van de twee stimuli synergetisch een overdreven reactie kunnen veroorzaken.

Neuropsychiatrische en biopsychosociale mechanismen bij meervoudige chemische overgevoeligheid: Een Olfactorisch-Limbisch Systeem Model

Iris R. Bell

INLEIDING

Het doel van dit artikel is de klinische en onderzoekspsychiatrische en psychofysiologische literatuur over patiënten met meervoudige chemische gevoeligheid (MCS) door te nemen en een integratief neuropsychiatrisch en biopsychosociaal systeemmodel van mogelijke mechanismen te ontwikkelen. Veel van de controverse over MCS heeft zich toegespitst op hypothesen dat de klinische syndromen uitsluitend voortkomen uit fysiologische of psychogene bronnen. Een dergelijke dichotome visie op MCS is echter te simplistisch. Een grote hoeveelheid gegevens van zowel menselijke als **dierlijke studies** ondersteunt een meer complexe biopsychosociale benadering die een samenspel inhoudt van meerdere invloeden bij de expressie van alle menselijke ziekten, met inbegrip van de klinische verschijnselen van chemische gevoeligheden. Dit model houdt in dat MCS een continuüm en interactie van mechanismen zou inhouden in termen van

de relatieve bijdragen van biologische, psychologische en sociale factoren bij een bepaalde patiënt. Genetisch bepaalde neurochemische en/of receptorkwetsbaarheden in het centrale en autonome zenuwstelsel zouden bepaalde subgroepen van de bevolking meer kans geven op schadelijke effecten van blootstelling aan lage doses chemische stoffen.

Bovendien kan zelfs psychologische en sociale "stress" via biologische mechanismen gezondheidseffecten tot uitdrukking brengen. De meeste belangrijke psychiatrische stoornissen hebben genetische en neurochemische componenten (monozygote tweelingen hebben bijvoorbeeld een concordantie van 65-75% tegenover dizygote tweelingen met een concordantie van 14-19% voor zware depressies. Bewijs voor één type factor (bv. psychologische) kan dus niet uitsluiten dat een ander type factor (bv. biologische) bijdraagt tot een klinisch syndroom. Passend onderzoek bij MCS moet plausibele hypothesen testen op grond waarvan een bepaalde factor causaal zou kunnen bijdragen tot het ziektebeeld of dit uiteindelijk zou kunnen veroorzaken. Fenomenologische labels alleen voldoen niet aan dit laatste vereiste.

Een logische plaats om de mogelijke convergentie van biologische, psychologische en sociale factoren bij MCS te onderzoeken is het *centrale zenuwstelsel* (CZS), met name de onderling verbonden olfactorische en limbische systemen. Het CZS ontvangt input van en zendt output naar andere subsystemen van het lichaam, waaronder gedrags-, endocriene, immuun- en autonome functies, die allemaal verstoord kunnen zijn bij bepaalde MCS-patiënten.

Via <https://stichtingaromatherapie.nl/wat-doet-geur-met-ons/>

Het limbische systeem

Het limbische systeem is een oud deel van de hersenen dat te maken heeft met emotie, motivatie, genot en (emotioneel) geheugen. Het heeft voor een groot deel te maken met overleving. De meeste dieren hebben een goed ontwikkeld limbisch systeem. Dit deel van de hersenen is in feite verantwoordelijk voor onze emotionele reactie op onze omgeving. Hier wordt de geur niet alleen waargenomen, maar ook werkelijk beleefd. Vroeger werd dit deel van de hersenen ook wel reukhersenen genoemd. Daarbij hoort ook onze emotionele reactie op verwondingen, ziekte, gevaar en stress.

Dat geur, herinnering en emotie zo nauw met elkaar verbonden zijn, is dan ook goed te begrijpen. Geuren en geurtjes gaan direct in dit limbische systeem en dus in feite in het onbewuste. In de aromatherapie zetten we bewust geuren in. Zo kunnen bekende en positief gewaardeerde geuren ons opwekken. Ook interessant is dat angsten, depressies, concentratiestoornissen, autisme en zelfs dementie positief beïnvloed kunnen worden. De sterke werking op de menselijke psyche hebben het gebruik van essentiële olie en dus van aromatherapie bevorderd. Met behulp van ons reukzintuig (en dus van aromatherapie) is ook ondersteuning mogelijk bij emotionele problemen, zoals hierboven genoemd.

[095] Het CZS is een integratief centrum dat biologische en psychosociale ervaringen omzet in veranderingen in neurale activiteit; deze sturen op hun beurt biologisch, psychologisch en sociaal gedrag terug naar de omgeving. Veel pesticiden en oplosmiddelen, die vermoedelijk aanleiding geven tot MCS, hebben effecten op de werking van het centrale zenuwstelsel die in wisselwerking kunnen staan met individuele kwetsbaarheden.

Het reukorgaan is de gebruikelijke weg waarlangs chemische stoffen uit de externe omgeving met de hersenen interageren. Het limbisch systeem is het fylogenetisch oudere deel van het CZS dat uitgebreide input ontvangt van het olfactorisch systeem en talrijke functies regelt, waaronder stemming en sociaal gedrag, cognitieve functie, en eet/drink/voortplantingsgedrag. Disfuncties van het limbisch systeem kunnen een sleutelrol spelen bij unipolaire en bipolaire depressie, paniek en andere angststoornissen, en schizofrenie. Schade aan de hippocampus in het limbisch systeem is een belangrijk kenmerk van dementie, vooral van het Alzheimer type.

GECONTROLEERDE STUDIES OP PATIËNTEN MET MEERVOUDIGE CHEMISCHE GEVOELIGHEID

Om te beginnen moet een model voor MCS de klinische verschijnselen kunnen verklaren. Patiënten met MCS rapporteren meerdere symptomen in meerdere systemen. Klinische waarnemingen omvatten ook aanvankelijke sensibilisa-

tie met acute blootstelling aan hoge doses, chronische gevoeligheid voor lage doses, uitbreiding van het aantal gevoeligheden van één naar vele chemische stoffen, aanpassing aan chronische blootstellingen, en gelijktijdige **meervoudige gevoeligheden voor voedsel** (MFS). Er zijn weinig rigoureuze gegevens beschikbaar om de MCS-populatie en hun reacties op chemische uitdagingen te karakteriseren (tabellen 1a en 1b).

TABEL 1a.

Multiple Chemical and Food Sensitivity Studies: Verschillen tussen patiënten en controles

Studie	Controles (n)	Patiënten (n)	Huidig of vroeger Depressie	Cognitieve problemen
Dory (1988)	normalen (18)	MCS (18)	ja	Problemen
Staudenmayer (1990)	normalen (55)	MCS (58)	n.v.t.	Niet getest
Simon (1990)	chemisch blootgestelden normalen (23)	MCS (13)	Ja	Niet getest
Black (1990)	normalen(33)	MCS (26)	Ja	Niet getest
Bell (1990)	normalen (23)	MFS met MCS (25)	Ja	Ja

Ondanks uitgebreide discussies heeft slechts één gecontroleerde studie de effecten onderzocht van ingeademde chemicaliën op personen die het MCS-syndroom rapporteren. Dory et al. (1988) vergeleken de olfactorische drempels en geselecteerde autonome reacties op inhalatie van fenylethylalcohol en methylethylketon van 18 MCS-patiënten met een

gematchte controlegroep van 18 normalen. Zij stelden vast dat de MCS-groep niet verschilde van de normalen wat betreft olfactorische drempels of cardiovasculaire reacties op de twee testchemicaliën, maar dat de MCS-patiënten een verhoogde ademhalingssnelheid en een **verminderde neusluchtwegopening** vertoonden tijdens chemische uitdagingen.

TABEL 1b.

Multiple Chemical and Food Sensitivity Studies: Verschillen tussen patiënten en controles

Studie	Controles (n)	Patiënten (n)	ANS Sx	Andere
Doty (1988)	normalen (18)	MCS (18)	↑resp. snelheid ↓neus patency = HR, = BP	N.V.T.
Staudenmayer (1990)	normalen (55)	MCS (58)	= huidtemperatuur = huidweerstand	↑hoofdhuid EMG ↑spectraal EEG beta activiteit
Simon (1990)	normalen (23)	MCS (13)	N/A	↑SCL-90 somatizati on subschaal ↓Barsky Versterkingsschaal
Black (1990)	normalen (33)	MCS (26)	N/A	↑angststoornissen somatisatiestoornis
Bell (1990)	normalen (23)	MFS met MCS (25)	↓huidtemperatuur bij slechte cognitieve performers	+ oorsuizen + slaperigheid overdag

Deze studie presenteerde de chemicaliën in een ecologisch gecontroleerde testkamer, maar maskeerde niet de identiteit van de chemische blootstellingen of manipuleerde mogelijke aanpassing aan de testonderdelen. Deze gegevens bevestigen dus de aanwezigheid van autonome verschillen bij MCS-patiënten in termen van ademhaling en neus-luchtwegfunctie bij specifieke chemische uitdagingen, maar gaan niet in op het grotere klinische syndroom in kwestie.

[097] De rest van de gecontroleerde gegevens beschrijft niet-specifieke verschijnselen bij subgroepen van MCS-patiënten. In de meeste van deze studies werd niet onderzocht of chemische stoffen al dan niet ziekte veroorzaken bij MCS-patiënten. Simon et al. (1990) vergeleken bijvoorbeeld cohorten van kunststofarbeiders die wel en niet chronische invaliderende MCS ontwikkelden door blootstelling aan lage doses fenol, formaldehyde en methylethylketon. Zij stelden vast dat 54% van de 13 werknemers die MCS ontwikkelden een voorgeschiedenis van angst- of depressieve stoornissen had, vergeleken met 4% van de controlewerknemers. Staudenmayer en Selner (1990) constateerden hogere niveaus van elektromyografische activiteit op de hoofdhuid bij MCS-patiënten en vergelijkbare patronen van elektro-encefalografische bèta-activiteit bij MCS- en gemengde psychologische poliklinische patiënten in vergelijking met normale controles; deze groep meldde dat zij negatieve gecontroleerde chemische uitdagingen uitvoerden op de MCS-proefpersonen, maar presenteerden niet hun specifieke afhankelijke maten of objectieve bevindingen op dit belangrijke punt. De groep van Black rapporteerde dat 65% van 23

MCS-patiënten een geschiedenis had van huidige of vroegere stemmings-, angst- of somatoforme stoornissen¹⁰⁾, in vergelijking met 28% van de gematchte controlegroep. Hoewel Black suggereerde dat de psychiatrische diagnoses "sommige of al hun symptomen zouden kunnen verklaren", daagden zij deze patiënten niet uit met chemicaliën om chemisch geïnduceerde ziekten uit te sluiten. Door consensus binnen de American Psychiatric Association (Diagnostic and Statistical Manual III-revised, 1987) zijn psychiatrische diagnoses alleen beschrijvende etiketten voor fenomenen, geen etiologische of mechanistische verklaringen voor syndromen. Een psychiatrische diagnose labelt dus een patroon van tekenen en symptomen, maar biedt geen hypothese over het mechanisme van de klinische verschijnselen. Ten slotte hebben studies die psychiatrische diagnoses hebben gevonden bij MCS-patiënten gebruik gemaakt van niet-randomische steekproeven van de potentieel chemisch gevoelige populatie. De selectie van MCS-patiënten voor onderzoek en klinische series is vaak afkomstig van invalide subgroepen met claims voor werknemerscompensatie en andere rechtszaken, personen die zichzelf identificeerden met het gebied van de klinische ecologie, of zelfs personen die werden gezien in psychiatrische klinieken. Zelfs bij meer erkende klinische syndromen met **chronische pijn** of traumatisch letsel vormen de personen met bijbehorende juridische en monetaire zaken een unieke subset van een gegeven chronisch zieke populatie. De ontdekking van psychiatrische problemen in een

10 **Somatoforme stoornis** is een psychische aandoening waarbij iemand onbewust één of meerdere lichamelijke klachten ontwikkeld waarvoor geen medische reden gevonden kan worden.

steekproef die gedeeltelijk is getrokken uit personen die in een psychiatrische kliniek zijn gezien is duidelijk een vertekend beeld van de werkelijke prevalentie van psychiatrische problemen in de totale psychiatrische populatie. Voor goed epidemiologisch onderzoek naar de kenmerken van MCS is identificatie van de gevallen nodig met een meer representatieve steekproef uit de algemene, aan chemische stoffen blootgestelde bevolking.

Bovendien vergeleek geen van de studies die een verhoogd aantal depressies, angsten en/of somatoforme stoornissen vaststelden, MCS-patiënten met chronisch zieke controle-groepen in tegenstelling tot gezonde normalen. Aangezien bij alle soorten chronische ziekten, waaronder kanker, hart-ziekten en auto-immuunziekten, de prevalentie van depressies en angststoornissen varieert van 5% tot wel 45% (algemeen gemiddelde, 20%), zou men bij chronisch zieke MCS-patiënten depressies en angststoornissen kunnen verwachten en geen specifiek oorzakelijk verband kunnen vaststellen tussen de affectieve stoornis en de chronische ziekte. Bovendien worden somatische zorgen, die klinische criteria vormen voor depressie en somatoforme stoornissen, vaak uitgesloten in onderzoek van medisch zieke populaties om vals-positieve diagnoses van depressie op grotendeels somatische symptomatologie te vermijden. In tegenstelling tot andere onderzoeken bij geriatrische en medisch zieke populaties - die aangepaste interview- en/of zelfbeoordelingschalen gebruiken die vrij zijn van somatische bias of statistisch corrigeren voor medisch gerelateerde somatische klachten - heeft geen enkel onderzoek naar de psychiatri-

sche syndromen die geassocieerd worden met subgroepen van MCS-patiënten ooit dergelijke methodologische aanpassingen gedaan.

OLFACTORISCH-LIMBISCH SYSTEEMMODEL EN AFFECTIEVE SPECTRUMSTOORNISSEN

Affectieve Spectrum Stoornissen

[098] Ironisch genoeg kan het vinden van psychiatrische disfuncties niettemin aanwijzingen bieden voor de biologie van de stoornis in een subset van MCS-gevallen. Dat wil zeggen, de mechanismen van depressie en angst, evenals andere psychiatrische symptomen, omvatten vermoedelijke ontregeling van de hersenchemie en neurotransmitterreceptoren in specifieke neurale banen. Men zou dus kunnen verwachten dat personen die kwetsbaar zijn voor ernstige psychiatrische stoornissen, het meest gevoelig zijn voor lage doses van die chemische stoffen uit het milieu die hun inherente disfuncties in de hersenchemie zouden kunnen verergeren, hetzij door directe werking, hetzij door activering van endogene mediators.

Diermodellen van depressie omvatten bijvoorbeeld een door drugs verminderde verhoging van acetylcholine in de hersenen, door drugs verminderde depletie van serotonine en/of noradrenaline in de hersenen en vernietiging van de reukbollen. Psychiatrische onderzoekers hebben reeds de mogelijkheid geopperd dat de aanwezigheid van zware depressies bij bepaalde patiënten wijst op een verhoogde neurochemische kwetsbaarheid voor bepaalde chemische stoffen in het

milieu, zoals organofosfaatpesticiden. Deze laatste stoffen verhogen het acetylcholineniveau in de hersenen, een effect dat bij gevoelige personen een depressie kan veroorzaken.

De overlapping tussen de biologie van depressie en bepaalde MCS- en MFS-syndromen wordt verder ondersteund door convergerend bewijs dat veel van dezelfde stoornissen waarvan sommige clinici hebben beweerd dat ze worden uitgelokt door ongunstige voedsel- en chemische reacties, ook verbeteren bij chronische behandeling met antidepressiva. Tot de stoornissen binnen de geneeskunde die op deze geneesmiddelen reageren behoren depressie, paniekstoornis, boulimia, obsessieve-compulsieve stoornis, aandachtstekortstoornis met hyperreactiviteit, migraine, prikkelbare darm-syndroom en kataplexie. Opmerkelijk is dat 87% van de patiënten met de somatisatiestoornis die bekend staat als het syndroom van Briquet (hysterie) in de loop van hun ziekte ook een zware depressie ervaren; en 76% van dergelijke patiënten meldt meervoudige voedselintoleranties als criterium voor de diagnose, nog een overlap met de verschijnselen van MCS/MFS. Bovendien hebben Bell et al. (1990) tinnitus vastgesteld bij 48% van een steekproef van in de gemeenschap geworven MFS/MCS-patiënten, een aandoening waarvan ook bekend is dat zij reageert op antidepressiva. Wat betreft de omgevingsreactiviteit is het opvallend dat uit een aantal onderzoeken is gebleken dat personen met een geschiedenis van zware depressie een buitengewoon hoge prevalentie van atopische allergieën hebben in vergelijking met zowel normalen als andere soorten psychiatrische patiënten. Dit staat in contrast met het huidige gebrek aan be-

wijs voor atopische mechanismen bij MCS of MFS, ondanks de depressieve voorgeschiedenis. Grondiger epidemiologisch onderzoek op dit punt is nodig om duidelijkheid te krijgen over de prevalentie van atopie bij depressieve versus niet-depressieve MCS/MFS-patiënten. Interessant is echter dat verscheidene tricyclische antidepressiva naast andere mechanismen ook significante antihistamine-effecten uitoefenen op zowel H1- als H2-receptoren.

Uit de bovenstaande lijst blijkt uit gecontroleerde studies dat ongunstige reacties op voedsel en ingenomen chemische stoffen bepaalde gevallen van ADD met hyperreactiviteit kunnen verergeren, migraine hoofdpijn en prikkelbare darm, hoewel sommige onderzoekers bij deze laatste stoornis negatieve bevindingen hebben. [099] Het is dus mogelijk dat een bepaalde neurochemische disfunctie van de hersenen die gevoelig is voor verergering door ongunstige voedsel- en chemische reacties en voor verbetering met antidepressiva, veel voorkomt bij een reeks stoornissen, die niet allemaal zuiver "psychogeen" van aard zijn. Deze hypothese leidt tot twee mogelijkheden bij de identificatie van mogelijke MCS-gevallen: (a) het kiezen van proefpersonen met persoons- en familiegeschiedenissen die voor meer dan één van de bovengenoemde stoornissen vatbaar zijn, kan de kans op het vinden van echte gevallen optimaliseren; de groep van Egger heeft bijvoorbeeld geconstateerd dat de MFS-dieetresponders diegenen waren met een geschiedenis van zowel migraine als toevallen, maar niet met toevallen alleen; b) het screenen van proefpersonen op diegenen die verbeteren na 4-6 weken proeven met antidepressiva, ongeacht de klini-

sche diagnose, zou moeten helpen bij de selectie van biologisch meer homogene patiënten.

Olfactorische Bulbectomie¹¹ Model van Depressie

Het is ook opvallend dat één van de beste diersmodellen van depressie die momenteel door geneesmiddelenbedrijven wordt gebruikt om nieuwe antidepressiva te identificeren, dat van de olfactorische bulbectomie is. Net als bij de menselijke depressie vertonen dieren met schade aan de bulbus olfactorius neuroanatomische ontregeling van de limbisch-hypothalamische as, neurochemische onevenwichtigheden van serotonine, noradrenaline, gamma-amino-boterzuur en acetylcholine, en verbetering van chronische maar niet acute behandeling met antidepressiva. Bovendien verhoogt olfactorische bulbectomie de kwetsbaarheid van een andere limbische structuur, de amygdala, voor kindling (zie hieronder). De amygdala is vooral belangrijk voor de regulering van affecten (b.v. angst-vermijding; woede), drift en daarmee samenhangende autonome/endocriene/immuunfuncties. Gezien de rol van de bulbus olfactorius bij de overdracht van sensorische en niet-zintuiglijke informatie over chemische stoffen in de lucht naar de rest van de hersenen, is het redelijk te veronderstellen dat personen met disfunctionele banen in de bulbus olfactorius, secundair aan inherente neurochemische en/of receptorveranderingen, de populatie vormen die het gevoeligst is voor het ontwikkelen van MCS.

11 De **bulbus olfactorius** of reukkolf is een structuur die voorkomt in de hersenen van gewervelden en betrokken is bij reuk; de perceptie van geuren.

Angststoornissen en omgevingschemicaliën

Mensen die gevoelig zijn voor angst kunnen ook inherente neurochemische defecten hebben die hen bijzonder gevoelig maken voor bepaalde chemische stoffen in het milieu. Zo hebben geneesmiddelen en bepaalde pesticiden zoals lindaan, die de receptoren voor de remmende neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) kunnen antagoneren, bij dieren en mensen duidelijke anxiogene – angst veroorzakende – eigenschappen, die tegengesteld zijn aan die van angstremmende geneesmiddelen zoals de benzodiazepinen. Derhalve kan worden verwacht dat personen met benzodiazepine-gevoelige angststoornissen, die door een relatief verminderde GABA-erge functie bij aanvang dichterbij de angstdrempel liggen, op biologische basis meer angst zullen ervaren door blootstelling aan lindaan of daarmee samenhangende middelen. Een andere angststoornis uit het affectieve spectrum waarmee een kleine subset van MCS-patiënten te maken kan krijgen, is de paniekstoornis. Paniekstoornis is een chronische aandoening die gepaard gaat met een breed scala van symptomen, met name terugkerende acute aanvallen van ademhalingsmoeilijkheden en hyperventilatie, hartkloppingen, duizeligheid, vermoeidheid en een dreigend gevoel van onheil. Chemische stoffen zoals lage concentraties kooldioxide (bijv. 5,5%) in kamerlucht en als overmaat lactaat lokken bij paniekpatiënten veel vaker paniekaanvallen uit dan bij normalen onder open en blinde omstandigheden. In het licht van het olfactorisch-limbisch model voor MCS, is het opmerkelijk dat paniekstoornis patiënten hemisferische

asymmetrie hebben van de bloedstroom in de parahippocampale hersengebieden op positron emissie tomografie scans. [100] De parahippocampus is een limbische plaats die input ontvangt van de belangrijkste olfactorische bol, een belangrijk tussenstation voor input van de neus en de reukzenuwen. Bovendien hebben Dager et al. (1987) de hypothese geformuleerd dat blootstelling aan oplosmiddelen op het werk een paniekstoornis kan veroorzaken, mogelijk door het activeren van een aanmaakproces in het limbisch systeem. Een plausibele hypothese voor sommige vormen van door het milieu veroorzaakte paniekstoornis is dus een biologische disfunctie van de limbische banen in reactie op de input van het olfactorische systeem, veroorzaakt door bepaalde chemische stoffen in het milieu.

Ontsteking en lange termijn potentiëring in het limbisch systeem: Mogelijke rol in de mechanismen van MCS

Ontsteking treedt op wanneer herhaalde subdrempelige stimuli samen een aanval uitlokken in hersencellen met voorheen normale activiteit. Het limbisch systeem is bijzonder gevoelig voor kindling, – ernstige ontwenningverschijnselen – wat ook een rol kan spelen bij de ontwikkeling van chroniciteit en behandelingsresistentie van bepaalde bipolaire affectieve stoornissen. Gezien de veronderstelde ontvankelijkheid van affectieve spectrum stoornissen voor antidepressiva, is het opmerkelijk dat deze middelen naar verluidt de drempel voor kindling verhogen of zelfs voorkomen. Daarom zou een ander, meer mechanisme-georiënteerd label voor het spectrum van stoornissen die zowel het affectieve spectrum

als MFS/MCS gemeen hebben, kindling-gerelateerde syndromen kunnen zijn die mogelijk reageren op anti-bloedingsmedicijnen.

Een andere eigenschap van limbische hersencellen die wellicht verband houdt met kindling is die van langdurige potentiëring (LTP). LTP is een blijvende verbetering van de synaptische respons die geïnitieerd wordt door korte hoogfrequente stimulatie van excitatoire paden op subictale niveaus. LTP wordt verondersteld de geheugenvorming en -herinnering te ondersteunen in de hippocampusregio van het limbisch systeem, maar treedt ook op in de reukcortex na hoogfrequente stimulatie van de reukbol.

Met name de aard van de aanmaak en misschien van de langetermijnpotentiëring suggereert dat deze biologische mechanismen kunnen deelnemen aan de ontwikkeling en/of expressie van MCS, d.w.z. door aanvankelijke acute hoge doses (vgl. hoge doses = hoogfrequente stimuli) of chronische samengevoegde lage doses (vgl. lage doses = laagfrequente stimuli) van chemische stoffen uit de omgeving die het vuren, de langetermijnpotentiëring en/of de aanmaak van olfactorische banen stimuleren, en van daaruit vele andere regio's van het limbisch systeem bij genetisch bepaalde personen. Bokina et al. (1976) maakten inderdaad melding van een konijnmodel van intolerantie voor lage doses milieuverontreinigende stoffen dat overeenstemt met deze laatste hypothese.

Hun groep stelde vast dat lage concentraties verontreinigende stoffen in combinatie met een functionele belasting (rit-

misch knipperend licht) abnormale paroxysmale activiteit in de bulbus olfactorius en de corticomedische amygdala te weegbrachten na een eerste blootstelling aan hoge concentraties van dezelfde verontreinigende stoffen. Bovendien rapporteerde Bokina veranderingen in visuele evoked potentials bij chronische blootstelling aan lage concentraties formaldehyde en ozon.

Samengevat zouden olfactorische pathway kindling en LTP kunnen deelnemen aan het registreren van informatie over vroegere hoge dosis en/of cumulatieve lage dosis chemische blootstellingen die de waarschijnlijkheid van limbische responsiviteit op latere lage dosis blootstellingen zouden verhogen. De resulterende disfuncties in tal van gedrags-, autonome en endocriene subsystemen die door de limbische organen worden gereguleerd, zouden dan via een reeks eindorgaanmechanismen tot meerdere symptomen kunnen leiden. Ten slotte is het ook mogelijk dat chemische blootstellingen die bepaalde limbische paden aansteken, de capaciteit voor langetermijnpotentiëring in de hippocampus beschadigen. Dergelijke gebeurtenissen zouden op hun beurt de capaciteit voor normale geheugenvorming kunnen verstoren. [101] Deze hypothesen bieden de mogelijkheid om diermodellen voor MCS te ontwikkelen op het niveau van het centrale zenuwstelsel, die een grotere experimentele controle mogelijk zouden maken en de bezorgdheid over de verwachting en vooringenomenheid van de proefpersonen zouden wegnemen.

Elektrische hersenactiviteit en chemische blootstelling

Hoewel we geen verdere EEG-gegevens hebben over MCS-patiënten of chemisch blootgestelde dieren, hebben Lorig en collega's een reeks studies uitgevoerd naar de effecten van lage concentratie geuren op elektro-encefalografische reacties, stemming en cognitieve activiteit bij normale menselijke proefpersonen. Hun bevindingen suggereren dat chemische geuren onder de olfactorische drempel (d.w.z. die bewust niet waarneembaar zijn) toch duidelijke EEG reacties, een verslechterde stemming en slechtere prestaties op een visuele zoektaak produceren. Zij onderzochten ook evoked potentials tijdens een gebruikelijke test van auditieve aandacht en constateerden een verhoogde P200-golfamplitude in het midden van de lijn, zelfs bij een niet waargenomen lage concentratie van een veel voorkomend parfumbestanddeel. De P200-bevindingen wezen erop dat zelfs onopgemerkte chemische stoffen in de lucht een verstorende invloed kunnen hebben op aandachtsprocessen. Bovendien rapporteerden zij in een ander onderzoek dat de EEG-alfa-frequentieactiviteit in de linkerhersenhalft lager was en de EEG-bèta-activiteit een grotere ruimtelijke diversiteit vertoonde tussen achterste en voorste gebieden tijdens het inademen van de neus dan tijdens het inademen met de mond van ongefilterde binnenlucht. Zij concludeerden dat onopgemerkte geuren in de via de neus ingeademde binnenlucht een duidelijk effect uitoefenen op de hersenfunctie buiten het bewuste bewustzijn of veranderingen als gevolg van zintuiglijke waarneming. Ondanks de subcorticale locatie van het olfactorische systeem, bieden de brede verbindingen met

de voorhersenen het neuroanatomische en neurofysiologische substraat voor brede effecten van lage niveaus van milieuchemicaliën op het EEG en op gedragingen die door het limbische systeem worden gereguleerd.

Als dergelijke effecten meetbaar zijn bij normalen, zou het olfactorisch-limbisch systeemmodel voor MCS voorspellen dat de EEG-, evoked potential- en cognitieve bevindingen nog meer uitgesproken zouden zijn bij MCS-patiënten. Voorlopig bewijs ondersteunt de mogelijkheid van afwijkingen in aandacht en concentratie bij MCS. Ben et al. (1990; ingediend voor publicatie, 1991) stelden bijvoorbeeld vast dat patiënten met meervoudige voedsel- en chemische gevoeligheden aanzienlijk trager presteerden op een getimede mentale rekentaak dan normale controles. Meer dan 70% van deze zelfde groep patiënten rapporteerde het symptoom concentratieproblemen in vergelijking met 13% van de controles ($p < 0,008$). Bovendien hebben Feidler en Kippen (dit deel) aanwijzingen gevonden voor slechtere algemene prestaties van MCS-patiënten op de California Verbal Learning Test, een meting van onmiddellijk, vertraagd en herkenningsgeheugen die ook gevoelig is voor aandachtsprocessen.

Kortom, het limbisch-olfinale model suggereert dat zelfs onopgemerkte lage concentraties van chemische stoffen in de lucht veranderingen kunnen teweegbrengen in de elektrische activiteit van de hersenen en de daaruit voortvloeiende gedragingen en fysiologie bij zowel dieren als mensen. Bij bepaalde personen met een bijzondere neurofysiologische en/of neurochemische predispositie voor disfunctie van het

limbisch systeem (bv. **depressie of angststoornissen**) zou een dergelijke blootstelling aan chemische stoffen klinische syndromen activeren die als MCS worden omschreven. De mielieuystoffen komen de hersenen binnen via het olfactorische systeem en mobiliseren de abnormale hersenprocessen in de limbische hersenen met of zonder sensorisch bewustzijn via aanmaak en/of langetermijnpotentiëring bij een eerste blootstelling aan hoge doses of bij herhaalde blootstelling aan lage concentraties. Een belangrijke marker van exogene chemische olfactorische-limbische effecten kunnen afwijkingen van aandachtsprocessen zijn, die zouden kunnen worden gekwantificeerd met neuropsychologische en EEG evoked potential tests tijdens onopgemerkte chemische en schijnblootstellingen. [102] Diermodellen kunnen diepte-elektrode-opnamen met gedragsleertests mogelijk maken, terwijl MCS-patiënten oppervlakte-gecomputeriseerde EEG-en evoked potential-gegevens met aandachts- en geheugen-tests kunnen leveren om bovenstaande hypothesen te evalueren. Tijdsfactoren in de zin van opeenvolging van blootstelling aan hoge en lage doses en herhaalde blootstelling aan lage doses kunnen nodig zijn om de voorgestelde verschijnselen op te wekken.

PSYCHOSOCIALE MODULATOREN VAN BIOLOGISCHE GEBEURTENISSEN

Binnen haar beschrijvende labels heeft de moderne psychiatrie een biopsychosociaal perspectief voor diagnose omarmd. De DSM-III-R (American Psychiatric Association,

1987) maakt bijvoorbeeld gebruik van een multiaxiaal systeem om de multidimensionaliteit van psychiatrische stoornissen maximaal te waarderen. Zo omvat as I klinische syndromen, as II persoonlijkheidsstoornissen, as III medische stoornissen, as IV ernst van psychosociale stressoren en as V globale beoordeling van het functioneren. Uiteraard kunnen er binnen het continuüm van patiënten die beweren MCS te hebben, patiënten zijn met psychotische waanbeelden van chemische gevoeligheid, patiënten met alleen persoonlijkheidsstoornissen, of patiënten met een volledig onjuiste, zij het niet-psychotische, verkeerde toeschrijving van symptomen aan chemische reacties. Ten minste in het geval van psychose, echter, **geen van de studies die de psychiatrische status beoordeelden rapporteerde het vinden van psychotische type stoornissen in bepaalde MCS monsters.** Meer verfijnde en objectieve maatstaven voor de identificatie van echte gevallen zullen helpen bij het uitsélectioneren van dergelijke individuen, evenals van gevallen van verkeerde toeschrijving aan MCS-studiepopulaties.

Niettemin hebben ziekten over het algemeen psychosociale modulators, die in wisselwerking staan met onderliggende biologische kwetsbaarheden. Deze modulators omvatten: premorbide persoonlijkheid en copingstijl; waargenomen sociale steun; waargenomen vertróúwdheid van de omgeving; **gevoel van controle over de ziekte**; en klassieke conditionering van reacties op zowel uitlokkende als behandelende middelen. Zoals hierboven wordt benadrukt, zou men verwachten dat identificatie van deze factoren bij patiënten met MCS, Bijvoorbeeld, MCS-patiënten hebben lokale en

ationale steungroepen georganiseerd, die zowel positieve voordelen kunnen hebben in termen van het bieden van bufferende effecten van sociale ondersteuningsnetwerken als negatieve effecten in termen van het versterken van ziektegedrag. Zij verdienen specifiek onderzoek om de klinische zorg te optimaliseren en de MCS-syndromen te begrijpen, maar het aantonen van deze psychosociale verschijnselen zou op zichzelf een rol voor biologische oorzaken van de syndromen niet "ontkrachten".

Tegelijkertijd zou toevallige of bewuste manipulatie van deze factoren waarschijnlijk een duidelijke invloed hebben op het verloop en de uitkomst bij verschillende individuen. Zelfs in het geval van terminale kanker zijn bijvoorbeeld een uitdagende en veeleisende versus onderdanige persoonlijkheidsstijl en deelname aan een steungroep voor kankerpatiënten versus geen groepstherapie geassocieerd met een langere overlevingsduur. Door verpleeghuisbewoners een gevoel van controle over hun directe fysieke omgeving en dagelijkse activiteiten te geven, wordt het latere sterftecijfer aanzienlijk verlaagd ten opzichte van bewoners zonder een dergelijk gevoel van controle. In het geval van een paniekstoornis met een affectief spectrum zal het geven van een illusie van controle over de blootstelling aan kooldioxide de ernst van de door kooldioxide veroorzaakte angst afzwakken, hoewel in andere geblindeerde studies de CO₂ duidelijk meer paniek kan veroorzaken dan door schijninhalatie. [103] Tegelijkertijd leidt waargenomen stress tot immuun-disfuncties bij menselijke en dierlijke proefpersonen. De toediening van opiaat-geneesmiddelen aan opiaat-tolerante

dieren in een vreemde kooi versus een vertrouwde kooi verdubbelt het sterftecijfer bij dezelfde hoge dosis (64% versus 32%; terwijl 96% van de drug-naïeve dieren sterft). Bij de mediërende mechanismen van dit soort effecten kunnen elementen van het hormonale, centrale en autonome zenuwstelsel betrokken zijn. Zonder rekening te houden met de gehele klinische situatie bij MCS, zouden nog vele soortgelijke factoren kunnen bijdragen tot het dagelijkse verloop van het syndroom.

Mogelijke mediators bij MCS

In de moderne gezondheidspsychologie en psychosomatische geneeskunde wordt het duidelijk dat de geest/hersenen en het lichaam een tweerichtingscommunicatiesysteem hebben dat biologische boodschappers gebruikt om de effecten van "stress" op het lichaam uit te voeren en stemming en gedrag te veranderen. Daartoe behoren gewone hormonen en andere mediators zoals cortisol, interleukines, vasopressine, substance P, vasoactieve darmpeptide, prostaglandines, kinines, histamine, en opiaatachtige peptiden (enkephalines, endorfines). Zo zijn prostaglandinen verhoogd bij zware depressies, interleukine 1 bij allergie en infectie, en opiaatachtige peptiden bij slaapapneu en depressieve stoornissen. PGE₂ induceert waakzaamheid; IL-1 veroorzaakt slaperigheid en vermindert exploratief gedrag; opiaatachtige peptiden vergemakkelijken antigeen-geïnduceerde histamine-afgifte en verlagen de natural killer cell activiteit.

Veel van deze zelfde agentia nemen deel aan meer zuiver fy-

siologische gebeurtenissen (b.v. ontsteking, infectie, atopie). Het vrijkomen van deze mediators kan echter worden veroorzaakt door verschillende trajecten die hun oorsprong vinden in zowel biologische als psychosociale triggers. Zodra zij inwerken in hun eindorgaan, lijken de klinische effecten vergelijkbaar, ongeacht de aard van de oorspronkelijke aanleiding. Het is redelijk te veronderstellen dat veel van deze mediators bijdragen tot de productie van symptomen bij MCS vanuit meerdere initiërende paden. Klinische symptoombeelden, bij MCS-patiënten (b.v. MFS/MCS slaperigheid overdag - zie Bell et al., 1990 versus slaperigheid-inducerende eigenschappen van prostaglandine D2 en interleukine 1) en gegevens over mediators bij syndromen die MCS overlappen, kunnen een leidraad zijn voor de selectie van mogelijke endogene agentia voor onderzoek.

Klassieke conditioneringshypothese

De hypothese van klassieke conditionering van symptoomopflakkingen door olfactorische stimuli vertegenwoordigt een potentiële kruising tussen psychologische en biologische mechanismen. Bijvoorbeeld, blootstelling aan antigeen bij een gesensibiliseerd dier mobiliseert de afgifte van histamine op fysiologische basis. Als deze gebeurtenis gepaard gaat met een eerder neutrale gebeurtenis (b.v. een fysiologisch-inactieve geur), zal vervolgens histamine vrijkomen als reactie op de klassiek geconditioneerde geur zonder antigeen. Talrijke geneesmiddelenreacties, waaronder die op opiaten en insuline, kunnen ook klassiek geconditioneerd worden, hoewel de richting van de geconditioneerde

reactie vaak tegengesteld is aan die op de directe biologische stimulus.

In alle klassieke conditioneringen is het belangrijk op te merken dat het fenomeen een aanvankelijk biologisch actieve stimulus vereist om te paren met de voorheen inactieve stimulus. Zoals eerder gezegd, sluit het bestaan van klassiek geconditioneerde reacties het naast elkaar bestaan van meer direct biologisch geïnitieerde reacties in hetzelfde individu niet uit. Hoewel het dus belangrijk is om klassieke conditionering van chemische reacties bij MCS patiënten en normalen, moet de eerste prioriteit van MCS-onderzoek de biologische effecten van chemicaliën zijn. Zodra de parameters van de biologische effecten zijn opgehelderd, moeten mogelijke psychosociale modificatoren en de bijbehorende biologische mediërende mechanismen experimenteel worden onderzocht.

METHODOLOGISCHE KWESTIES

Methodologische kwesties bij het onderzoek naar MCS zijn van cruciaal belang. Hoewel dit document zich beperkt tot meervoudige chemische gevoeligheden, biedt de gecontroleerde literatuur over meervoudige voedselovergevoeligheid waardevolle aanwijzingen voor de juiste opzet van onderzoek naar chemische stoffen en chemisch gevoelige patiënten. Tabel 2 geeft een overzicht van de bezorgdheid over de opzet, de voorafgaande screening van de proefpersonen, de steekproefgrootte, de placebocontroles, de blinding, de duur en het tijdstip van de vermijding en/of de uitdagingen,

het aantal onafhankelijke metingen en de gevoeligheid van de afhankelijke metingen. Belangrijk is dat het intense debat over de test- en behandelingstechniek die bekend staat als provocatie-neutralisatie los wordt gezien van de meer fundamentele vragen over de aard en de mechanismen van ongewenste chemische reacties.

Tabel 2

Methodologische problemen		
Kwestie	Minder gevoelig	Meer gevoelig
ontwerp	geen controleconditie	tussen of binnen proefpersonen
Voorselectie van proefdieren	alle proefpersonen met diagnose	vergelijking
# proefpersonen	kleiner	subset met diagnose
placebo controle	te complex-actief	groter
blinding	geen blind of enkelvoudig blind	adequaat-inactief
duur van de studie	één uitdaging	dubbelblind
# onafhankelijke maatregelen	één chemische stof of voedingsmiddel	weken van uitdagingen
gevoeligheid van afhankelijke	dichotoom globaal + of -	meerdere items
maatregelen	voor reactie	continue variabelen

Voorlopig moet bij het onderzoek naar MCS de nadruk worden gelegd op de toediening van concentraties die overeenkomen met die in het echte leven via de gebruikelijke wijzen van blootstelling (d.w.z. inademing via de neus, inname

via de voeding) in plaats van de nadruk te leggen op een bepaalde testtechniek of een ongebruikelijke toedieningsroute.

Uit de MFS-literatuur hebben wij geleerd dat het noodzakelijk is de proefpersonen vooraf te screenen op actuele - en niet alleen op historische - reacties op de voorgestelde teststoffen. Onder experimentele omstandigheden hebben onderzoekers in het algemeen geen effecten ontdekt bij het bestuderen van hele populaties, maar wel bij het bestuderen van subgroepen van vooraf geselecteerde populaties. Dit laatste punt roept statistische overwegingen op met betrekking tot het vermogen van de experimentele opzet. [105] Als de effecten beperkt zijn tot een deelverzameling van een populatie, is het door de geringere zekerheid die we hebben bij het identificeren van deze gevallen bij binnenkomst in de studie, noodzakelijk grotere steekproeven te gebruiken om een type II-fout te vermijden (het missen van een effect dat in werkelijkheid aanwezig is door niet voldoende responders als proefpersonen te kiezen).

Het is ook duidelijk dat blinding en selectie van placebo-condities moeilijke kwesties zijn bij een zeer gevoelige steekproef van proefpersonen. Het zou helaas gemakkelijk zijn om een placebo te genereren die fysiologisch actief is, maar verder niet te onderscheiden is van het beoogde werkzame middel. Het onderzoek van Lorig op normale menselijke proefpersonen suggereert een mogelijke strategie, die een procedure in twee stappen omvat: (i) bepaling van de olfactorische drempels voor elke teststof bij de proefpersonen, (ii) experimenten met concentraties van de teststof onder de drempelwaarde. Deze aanpak vermijdt sensorische bewust-

wording en verwachtingen, alsook de complicatie van mogelijke biologische reactiviteit op toegevoegde maskerende geuren die bedoeld zijn om inactief te zijn, terwijl ze de eigenlijke actieve teststof verbergen.

Met het achtergrondgeluid van chronische symptomatologie en chronische dagelijkse chemische blootstellingen, suggereert de experimentele benadering in MFS ook manieren om de opkomst van testreacties onder onderzoeksomstandigheden te maximaliseren. Dat wil zeggen, onderzoekers moeten (a) herhaalde, meervoudige uitdagingen over langere perioden gebruiken in plaats van één enkele uitdaging op één dag; en (b) meerdere in plaats van één chemische stof voor de tests gebruiken. Patiënten die in feite chemisch gevoelig zijn voor verschillende stoffen kunnen niettemin onjuiste overtuigingen koesteren over hun reactiviteit op een specifieke chemische stof op één dag om een groot aantal redenen, waaronder de realiteit dat geen enkele chemische blootstelling in het echte leven los wordt ervaren van duizenden andere in de lucht. De aanpak van Molhave om het onderzoek van proefpersonen in gesloten gebouwen en normalen te beginnen met mengsels van vluchtige organische verbindingen die lijken op die welke in de binnenlucht worden aangetroffen, kan dus ook voor MCS-onderzoek de meest geschikte eerste stap zijn. MCS-onderzoeken die worden uitgevoerd in milieugecontroleerde eenheden met meetbaar lage niveaus van chemische omgevingsgeluiden zullen in hun opzet wellicht minder van deze kwesties van achtergrondblootstelling tegenkomen, vooral wanneer de proefpersonen er wekenlang verblijven.

Tenslotte is het uiterst belangrijk om geschikte en gevoelige afhankelijke maatregelen te kiezen. Het is verspilling om een gecontroleerd onderzoek uit te voeren en de proefpersonen alleen te vragen of zij al dan niet menen bijwerkingen te ondervinden. Dergelijke dichotome metingen zijn notoir ongevoelig, verminderen het statistisch vermogen en leiden waarschijnlijk tot een Type II-fout waarbij een werkelijk effect van de chemische uitdagingen wordt gemist. Naast objectieve laboratoriumtests zoals EEG, evoked potentials, polysomnografisch slaaponderzoek, veranderingen in bloed en hersenvocht van vermeende mediators en hun receptoren, en neuropsychologische cognitietests, hebben onderzoekers een groot aantal gestandaardiseerde zelfrapportage- en waarnemingsschalen uit de geneeskunde en de psychologie om veranderingen in fysieke en emotionele symptomen, gedragingen en stemming langs een continuüm te beoordelen. Al deze maatregelen bieden de mogelijkheid om gevoeliger te continue in plaats van dichotome afhankelijke variabelen te bestuderen.

CONCLUSIES

Gezien de duidelijke rol van het olfactorisch systeem – via de neus – ruiken – bij het doorgeven van informatie over de chemische omgeving aan de hersenen en daardoor aan de rest van het lichaam, is het hierboven geschetste *olfactorisch-limbisch model* een plausibel alternatief voor de eerdere nadruk op vermeende immunologische mechanismen voor MCS. Zoals aangegeven, hebben neuronen van de limbische hersenen prikkelbaarheid eigenschappen die de basis zouden kun-

nen vormen voor versterking en verspreiding van negatieve reacties op lage dosis chemische blootstellingen. Bovendien zouden talrijke psychosociale modifiers kunnen bijdragen tot het algemene klinische verloop van de ziekte via hun getransduceerde effecten op de hersenen en de lichaamsfuncties die zij reguleren. Zoals gebruikelijk in de klinische praktijk van biopsychosociale patiëntenzorg, moet de eerste prioriteit zijn de directe biologische effecten te bestuderen van blootstelling aan lage doses chemische stoffen op de gezondheid van de subgroep van personen die kwetsbaar zijn voor meervoudige chemische gevoeligheid. De volgende prioriteit is het onderzoeken van interacties tussen de biologische en psychosociale dimensies van MCS. Uiteindelijk zullen goed uitgevoerde onderzoeken een objectieve evaluatie mogelijk maken van het relatieve aandeel van de variatie in MCS-symptomatologie waaraan biologische, psychologische en sociale factoren bijdragen.

Ondanks de controverses rond meervoudige chemische gevoeligheden is het mogelijk experimenteel toetsbare hypothesen te ontwikkelen over de aard en de mechanismen van MCS. Dit werk vereist een synthese van benaderingen en informatie uit verschillende gebieden, waaronder arbeidsgeneeskunde en toxicologie, interne geneeskunde, gezondheidspsychologie, fundamentele en toegepaste neurowetenschappen en farmacologie. Op dit gebied is het uiteindelijk onvoldoende om vragen te stellen in termen van uitsluitend biologische versus psychosociale oorzaken of om aan te tonen of bekende klinische entiteiten al dan niet bij MCS passen. De problemen in verband met chemische gevoelighe-

den vragen om wetenschappelijk denken over de grenzen van de bestaande vakgebieden heen. De oplossingen zullen waarschijnlijk onze kennisbasis uitbreiden op nieuwe manieren om de interacties tussen de mens en zijn omgeving te begrijpen.

Neurobehaviorale en psychosociale aspecten van Meervoudige Chemische Gevoeligheid¹²

Nancy Fiedler and Howard Kipen

In de afgelopen tien jaar heeft een toenemend aantal patiënten zich gepresenteerd met een symptomencomplex dat het label meervoudige chemische gevoeligheden of milieuziekte heeft gekregen. Deze patiënten hebben aanhoudende of terugkerende somatische en psychologische symptomen die worden toegeschreven aan blootstelling aan chemische stoffen. De gemelde symptomen en hun duur zijn echter niet in overeenstemming met de aanvaarde toxicologische eigenschappen van de chemische stoffen. Schottenfeld en Cullen (1986), die de DSM-III-R diagnostische criteria gebruikten, beschreven aanvankelijk dat dergelijke patiënten een van de drie psychiatrische stoornissen hadden:

- 1) typische posttraumatische stressstoornis;
- 2) atypische posttraumatische stressstoornis; of
- 3) somatoforme stoornis.

¹² **Neurologisch gedrag** Heeft te maken met de manier waarop de hersenen emoties, gedrag en leren beïnvloeden. MCR kan neurologische gedragsproblemen/– verandering veroorzaken.

In overeenstemming met de belangstelling die in de leken- en professionele literatuur is geuit, zijn verdere pogingen ondernomen om deze personen te karakteriseren. Cullen (1987) redigeerde een Occupational Medicine State of the Art Review waarin hij de volgende relatief strenge definitie voorstelde:

- 1) de symptomen werden verworven in verband met een eerste identificeerbare milieublootstelling(en);
- 2) bij de symptomen zijn meer dan één orgaansysteem betrokken (b.v. ademhalingsstelsel en zenuwstelsel);
- 3) de symptomen komen terug en nemen af in reactie op voorspelbare stimuli;
- 4) de symptomen worden opgewekt door blootstelling aan chemische stoffen van verschillende structuurklassen en toxicologische werkingswijzen;
- 5) de blootstellingen die de symptomen opwekken zijn zeer laag, d.w.z. vele standaarddeviaties lager dan de standaarddeviatie van de blootstellingswaarde. d.w.z. vele standaarddeviaties onder de "TLV" en op niveaus waarvan niet bekend is dat zij schadelijke reacties bij de mens veroorzaken;
- 6) geen enkele algemeen beschikbare test van de werking van orgaansystemen kan de symptomen verklaren. Deze definitie werd voorgesteld om MCS-patiënten te onderscheiden van patiënten met posttraumatische stressstoornis en somatoforme stoornis.

Tot dusver voldeden de in de literatuur gerapporteerde proefpersonen niet volledig aan deze strengere definitie. Simon e.a. (1990) bestempelden bijvoorbeeld een groep proef-

personen die momenteel een rechtszaak over arbeidsongevallen voerden als chemisch gevoelig, uitsluitend op basis van **zelfgerapporteerde aanpassingen van de levensstijl**. Black et al. (1990) rapporteerden over psychologische profielen van een groep proefpersonen die als chemisch gevoelig waren gediagnosticeerd door artsen die klinische ecologie beoefenden. De aanleiding voor deze patiënten was niet uniform het milieu (b.v. stress), noch was de bijbehorende diagnose altijd chemische gevoeligheid. Bij sommige proefpersonen werd bijvoorbeeld chronische candidiasis¹³⁾ vastgesteld. Vanwege de belangrijke implicaties van "chemische" gevoeligheden voor de regelgeving bestaat de behoefte om te bepalen of er een subgroep van patiënten kan worden gevonden die voldoet aan de strengere definitie die door Cullen (1987) is voorgesteld. [115] Als dergelijke patiënten kunnen worden geïdentificeerd, is het ook belangrijk een gestandaardiseerde methode te ontwikkelen voor de evaluatie van deze patiënten. Daarom is het doel van dit artikel te documenteren dat deze relatief kleine groep patiënten kan worden geïdentificeerd en de gestandaardiseerde reeks tests te beschrijven die wij hebben gekozen om deze patiënten te karakteriseren.

KENMERKEN VAN MCS-PATIËNTEN

In de afgelopen twee jaar hebben ongeveer 25 patiënten zich bij ons *Klinisch Centrum voor Milieu- en Bedrijfsgenees-*

13 Huiduitslag als eczeem schimmels e.d.

Bij zoeken kwam ik tegen 'Onderzoekers vinden – gen – oorzaak chronische schimmelinfectie' – [ophalen](#)

kunde gemeld met symptomen die wijzen op chemische gevoeligheid. Dat wil zeggen dat alle patiënten meldden dat zij symptomen kregen van lage niveaus van meerdere chemicaliën/stoffen die zij in hun dagelijks leven tegenkwamen. Elke patiënt onderging een uitgebreid medisch onderzoek door een bedrijfsarts. Dit bestond uit een levenslange en huidige medische voorgeschiedenis, beoordeling van eerdere medische dossiers, korte psychiatrische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, en routine hematologisch, bloedchemisch, schildklier- en urineonderzoek. Verdere tests zoals spirometrie of röntgenfoto's van de borstkas werden zo nodig uitgevoerd om organische aandoeningen te documenteren die de symptomatologie redelijkerwijs zouden kunnen verklaren. Hoewel eerdere organische aandoeningen vaak aanwezig waren (b.v. astma) werden patiënten niet uitgesloten als deze aandoeningen de huidige symptomen niet verklaarden.

Wat de psychiatrische voorgeschiedenis betreft, werden patiënten die de volgende psychiatrische diagnoses vermeldten op hun medische vragenlijst of tijdens een anamnese, niet opgenomen in de engere groep van MCS-patiënten:

- 1) Bewijs van huidige psychose, organisch hersensyndroom, manie of zware depressie.
- 2) Voorgeschiedenis van behandeling, binnen 10 jaar na het begin van de symptomen toegeschreven aan toxische blootstelling, voor psychose, organisch hersensyndroom, hypomanie, zware depressie, somatoforme stoornis, dissociatieve stoornis, fobie, paniekstoornis, posttraumatische stressstoornis, obsessieve compulsieve stoornis of per-

soonlijkheidsstoornis.

Ook werden personen uitgesloten van de streng gedefinieerde subgroep van chemisch gevoelige patiënten als de volgende zaken aanwezig waren: 1) in proces ten tijde van de evaluatie; 2) in behandeling bij een klinisch ecooloog. Hoewel dergelijke patiënten chemische gevoeligheid kunnen hebben, kunnen deze factoren om verschillende redenen de interpretatie van de evaluatiemaatregelen in de war sturen.

Als exit-pie kunnen patiënten die betrokken zijn bij een rechtszaak of behandeld worden door een klinisch ecooloog, gewijzigde symptoompatronen hebben op basis van deze factoren. Dat wil zeggen, patiënten in een rechtszaak kunnen een gevestigd belang hebben om meer symptomatisch te lijken, terwijl de behandelingen of informatie van een klinisch ecooloog het symptoomprofiel van een patiënt kunnen veranderen.

Op basis van de bovenstaande criteria kwamen elf van de vijftientig patiënten in aanmerking als patiënten met symptomen die overeenkomen met chemische gevoeligheid, terwijl zij geen andere huidige of vroegere aandoeningen of psychosociale factoren hadden die hun symptomen konden verklaren.

Van de patiënten die niet in aanmerking kwamen, voldeden er acht niet strikt aan de criteria van Cullen (1987). Dat wil zeggen dat zij bij zorgvuldige beschouwing ofwel geen symptomen hadden die veranderden met de blootstelling, ofwel dat zij geen specifiek tijdstip of blootstelling konden

aanwijzen waarna hun symptomen begonnen.

Van de overige zes patiënten waren er twee betrokken bij rechtszaken, en één had een eerdere psychiatrische voorgeschiedenis van zware depressie met elektroconvulsieve behandeling. Drie anderen waren om logistieke redenen niet beschikbaar voor verder onderzoek, bv. verhuisd. Aldus voldeden elf patiënten aan de volledige criteria voorgesteld door Cullen (1987) en hadden zij niet de bijkomende factoren die eerder werden geschetst en die een begrip van chemische gevoeligheid in de war kunnen sturen.

[116] Chemisch gevoelige patiënten waren drie mannen en acht vrouwen, variërend in leeftijd van 28 tot 57 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 42 jaar voor mannen en 43 jaar voor vrouwen. Het opleidingsniveau varieerde van 12 tot 16 jaar met een gemiddelde van 15 jaar voor mannen en 14 jaar voor vrouwen. Twee mannelijke patiënten hadden vroeger in de chemische industrie gewerkt, terwijl de derde momenteel als tekenaar werkte. Twee van de acht vrouwen werkten momenteel als secretaresse en twee als administratief medewerker, terwijl de rest werkte als leraar, buschauffeur, gezondheidsvoorlichter en verkoopmedewerker. Alle patiënten werkten toen hun symptomen begonnen. Alle mannelijke patiënten werkten met een aanzienlijke blootstelling aan chemicaliën of oplosmiddelen en kregen voor het eerst symptomen als reactie op een verandering in de ventilatie of in een proces op het werk, hoewel geen van hen een specifieke episode meemaakte die verband hield met een accidentele introductie of acute vergiftiging. Bij vijf van de acht vrouwen vond de vastgestelde voortijdige blootstelling en

de daaropvolgende symptomen plaats op het werk. Bij de overige vrouwelijke patiënten begon de blootstelling buiten het werk. De aard van de geïdentificeerde precipiterende blootstellingen omvatte het leggen van nieuw tapijt (N=4), luchtkwaliteitsklachten in een kantooromgeving (N=2), een bijwerking van een voorgeschreven geneesmiddel (N=1), en een toepassing van pesticiden thuis (N=1).

PSYCHOSOCIALE EN PSYCHIATRISCHE EVALUATIE

Neurogedragsbeoordeling:

De primaire neurobehaviorale symptomen die door MCS-patiënten worden gerapporteerd zijn onder meer een verminderd geheugen, concentratie en visuomotorische snelheid en coördinatie. Gestandaardiseerde tests van deze functies werden geselecteerd om MCS-patiënten te beoordelen en hun prestaties te vergelijken met een normatieve groep van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht.

Geheugentests:

- A) California Verbal Learning Test (Delis, et al., 1987) - kort en vertraagd herinneren van gewone woorden met een interferentieproef: Deze test beoordeelt de strategieën die een persoon gebruikt om informatie te coderen en ook de onmiddellijke herinnering. Daarom is hij niet alleen gevoelig voor tekorten in de hoeveelheid onthouden informatie, maar ook voor de manier waarop materiaal wordt

onthouden. De test geeft ook een indicatie van het korte- en langetermijngeheugen en van het geheugen na interferentie met andere taken. Deze test benadert dus beter het soort geheugen dat nodig is in het dagelijks functioneren en het soort geheugentekort dat vaak wordt genoemd bij chemisch blootgestelde proefpersonen.

- B) Digit Span (Wechsler, 1981) - kortetermijnherinnering van een oplopende reeks cijfers: Deze test maakt deel uit van de kernbatterij van tests van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) die wordt aanbevolen voor de beoordeling van neurologische effecten van giftige chemische stoffen. De test beschikt over leeftijdsspecifieke normatieve gegevens en wordt veel gebruikt in de psychologische literatuur en de literatuur over blootstellingsevaluatie. Het biedt een evaluatie van het onmiddellijke geheugen voor cijfers, waarvoor andere vaardigheden nodig kunnen zijn dan voor de California Verbal Learning Test, die een geheugen voor gewone woorden vereist. [117]
- C) Wechsler Memory Scale, Visual Reproduction I & II (Wechsler, 1987) korte- en langetermijngeheugen voor ontwerpen: Deze taak vereist het tekenen van visuele ontwerpen uit het geheugen en beoordeelt daarom eerder het vermogen om ontwerpen te reproduceren dan om ze te herkennen.

Concentratietests:

- A) Digit Span test om de concentratie te beoordelen: Naast het geheugen geeft deze test ook een beoordeling van het concentratievermogen.
- B) Stroop Color and Word Test (Trenerry et al. 1989) - bepaalt het concentratievermogen met interferentie van ex-

terne stimuli:

Deze taak is complexer en beoordeelt het concentratievermogen wanneer storende stimuli worden gepresenteerd. Als zodanig geeft hij een realistischer beoordeling van de concentratie. De taak is succesvol gebleken in het onderscheiden van patiënten met hersendisfunctie en zou daarom een nuttige aanvulling moeten zijn op onze beoordeling van disfunctie als gevolg van blootstelling.

Visuomotorische coördinatie:

- A) Pegboard Test met groeven (Trites, 1981) - bepaalt de fijne motorische coördinatie in een getimede situatie: Deze taak wordt vaak gebruikt als indicator voor de fijne motorische coördinatie. Savage et al. (1988) en andere onderzoekers hebben aanzienlijke tekorten op deze taak gevonden bij blootgestelde personen.
- B) Cijfersymbool (Wechsler, 1981) - vereist volgehouden aandacht en coördinatie tussen oog en hand om symbolen te registreren die verband houden met specifieke cijfers; Deze taak is een van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen taken voor het opsporen van hersendisfunctie als gevolg van toxische blootstelling. Hij is bijzonder gevoelig voor hersendisfunctie op een minimaal niveau (Lezak, 1983).

Prestaties op de bovengenoemde tests van neurogedragsfuncties kunnen worden beïnvloed door verschillen in leeftijd, geslacht, ras en intelligentie (Valciukas, 1985). Dat wil zeggen dat tekorten in prestaties eerder te wijten kunnen zijn aan deze variabelen dan aan blootstellingen of trauma's

van blootstellingen. In de normatieve informatie voor de bovengenoemde tests is rekening gehouden met verschillen in prestaties als gevolg van leeftijd en geslacht. De beschikbare normatieve informatie houdt echter in het algemeen geen rekening met verschillen in prestatie als gevolg van algemene intellectuele bekwaamheid. Daarom wordt ook een test van het verbale vermogen afgenomen als een schatting van het algemene intellectuele vermogen. Algemeen wordt aangenomen dat verbale basisvaardigheden zoals woordenschat en goed ingestudeerde algemene informatie niet worden beïnvloed door acute of voorbijgaande blootstelling aan toxische stoffen. Significante verschillen in prestaties tussen een lees- of woordenschattoets en die van concentratie, geheugen en visuomotorische vaardigheden kunnen door patiënten klinisch gerapporteerde tekorten valideren. [118] Het leesgedeelte van de Wide Range Achievement Test-Revised werd gekozen om de algemene woordkennis te beoordelen en als een schatting van het algemene intellectuele vermogen.

Psychiatrisch onderzoek:

Aangezien veel van de symptomen die MCS-patiënten rapporteren ook een weerspiegeling kunnen zijn van psychologische problemen, werden verschillende standaardmetingen geselecteerd om de psychiatrische symptomatologie te beoordelen. Het Structured Clinical Interview for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Third Edition-Revised (SCID-III-R -DSM-III-R) wordt afgenomen om de huidige en eerdere psychiatrische symptomatologie en

diagnoses te beoordelen.

De vragen zijn gebaseerd op de criteria van de DSM-III-R voor de diagnose van psychotische stoornissen, stemmingsstoornissen, middelengebruik, angststoornissen, somatoforme stoornissen, eetstoornissen en aanpassingsstoornissen. Evaluatie van psychopathologie voorafgaand aan de ontwikkeling van MCS is ook belangrijk, aangezien een eerdere psychiatrische status vaak wordt genoemd als een voorloper van de ontwikkeling van MCS. Om dit doel te dienen werd het SCID-III-R interview aangepast zodat patiënten specifiek gevraagd wordt of hun symptomen al bestonden vóór de ontwikkeling van chemische gevoeligheden. Waar de SCID-III-R alleen betrekking heeft op huidige episoden, werd het aangepast door patiënten te vragen of zij ooit symptomen hadden gehad vóór de ontwikkeling van hun huidige chemisch gerelateerde symptomatologie.

Aangezien de voorgeschiedenis van de somatisatiestoornis bij deze patiënten bijzonder belangrijk is om in aanmerking te nemen, is het onderdeel Diagnostic Interview Schedule-I-II-A (DIS-III-A) voor de somatisatiestoornis ook afzonderlijk afgenomen om de prevalentie van de somatisatiestoornis tijdens het leven te beoordelen.

Het interviewformaat voor de DIS-III-A volgt een strikte reeks procedures om na te gaan of de gerapporteerde lichamelijke symptomen medisch of door het gebruik van drugs of alcohol kunnen worden verklaard. Daarom werd ervoor gekozen dit interview af te nemen door een bedrijfsverpleegkundige met psychiatrische ervaring.

Een arts beoordeelde vervolgens alle medische verklaringen van de patiënten om na te gaan of ze medisch plausibel waren. Op basis van deze procedure kan het aantal medisch verklaarde en onverklaarde somatische symptomen, voor en na de ontwikkeling van MCS, worden bepaald.

De Minnesota Multiphasic Personality Inventory MMPI) werd gegeven om de huidige psychiatrische symptomen te beoordelen. Deze zelfrapportage-inventaris is al 47 jaar in gebruik bij uiteenlopende klinische en niet-klinische populaties. De resultaten van deze inventaris omvatten validiteitsschalen om na te gaan of de patiënt met een bepaalde reeks antwoorden reageerde, zoals onder- of overrapportage van symptomen. Liggen de validiteitsschalen binnen aanvaardbare grenzen, dan kan men de klinische schalen interpreteren met enig bewijs dat zij de patiënt echt vertegenwoordigen.

Psychosociaal functioneren:

MCS blijkt ook een grote invloed te hebben op het functioneren van de patiënt in het dagelijks leven. [119] Daarom werden ook verschillende gestandaardiseerde maten voor sociaal functioneren geselecteerd. De Psychosocial Adjustment to Illness Survey Self-Report (PAIS-SR) werd geselecteerd om de impact te beoordelen die MCS heeft op de volgende dimensies van het leven van een patiënt: gezondheidszorgoriëntatie, beroepsomgeving, huiselijke omgeving, seksuele relaties, uitgebreide familierelaties, sociale omgeving, en psychologisch leed. De scores van MCS-patiënten

kunnen worden vergeleken met medisch zieke patiënten (d.w.z. diabetici) om het niveau van sociaal en levensfunctioneren te contrasteren. Ook andere chronisch zieke groepen kunnen worden vergeleken, zoals patiënten met ernstige coronaire hartziekte.

De Social Adjustment Scale-Self Report (SAS-SR)¹⁴ werd geselecteerd om het sociaal functioneren te beoordelen in vergelijking met andere psychiatrische patiënten (b.v. depressieve of alcoholische patiënten). Deze schaal geeft een algemene aanpassingsscore die gebaseerd is op items betreffende sociale aanpassing met betrekking tot werk in of buitenshuis, sociale en vrijetijdsactiviteiten, familie- en huwelijksrelaties en economische kwesties. De schaal blijkt depressieve patiënten te onderscheiden van normale patiënten.

RESULTATEN EN CONCLUSIE

Neurobehaviorale prestaties:

Chemisch gevoelige patiënten vertoonden geen tekorten in concentratie of visuomotorische vaardigheden, hoewel sommige geheugentests duiden op stoornissen.

Psychosociaal functioneren:

Psychosociaal functioneren van MCS patiënten was vermindert ten opzichte van diabetici op de PAIS-SR. Dat wil zeggen, zij hadden aanzienlijke verstoringen in hun sociale, thuis- en beroepsleven, alsmede aanzienlijke ontgoocheling

14 Test via www.geplaatst.in MAP /Gezondheid Menzis jaap bertha/MCS geuren

over het medische zorgsysteem. Op de SAS-SR vertoonden zij ook verstoringen in hun functioneren thuis en op het werk. Deze verstoringen waren vergelijkbaar met die van depressieve en alcoholische patiënten.

CONCLUSIE

Een subgroep van MCS-patiënten die voldoen aan meer rigide criteria kan worden geïdentificeerd en gekarakteriseerd met behulp van gestandaardiseerde neurobehaviorale, psychiatrische en psychosociale maten van functioneren. Om studies vergelijkbaar te maken, is het belangrijk om standaard selectiecriteria voor patiëntenselectie en gestandaardiseerde batterijen voor patiëntkarakterisering te ontwikkelen.

Diagnostische markers van meervoudige chemische overgevoeligheid

G. Heuser, A. Wojdani, and S. Heuser

Honderdvijfendertig patiënten (75% vrouwen) werden beoordeeld op klachten van vaak invaliderende gevoeligheid voor kleine concentraties van meerdere chemische stoffen na blootstelling aan chemische stoffen in het recente of verre verleden.

Een uitgebreide evaluatie van alle subjectief betrokken systemen toonde een hoge opbrengst van abnormale objectieve bevindingen op willekeurige tests (niet gerelateerd aan het tijdstip van blootstelling). Bij de juiste timing werden bepaalde immuunfunctietests (TA1-cellen en chemische antilichaamniveaus) abnormaal, of meer abnormaal, na onopzettelijke zelfgerapporteerde acute blootstelling en werd dus aangetoond dat zij potentiële markers zijn van meervoudige chemische gevoeligheid (MCS).

Wij stellen voor passende tests uit te voeren op het centrale zenuwstelsel, het perifere zenuwstelsel, neus en sinussen, longfunctie, T-celsubsets, chemische antilichamen en auto-immuniteit. Als vier van deze zeven systemen abnormaal zijn, wordt de diagnose MCS ondersteund. Als bepaalde functies abnormaal of meer abnormaal worden na onopzettelijke significante blootstelling, wordt de diagnose bevestigd.

INLEIDING

De hoofdauteur heeft meer dan tien jaar een kliniek voor hoofdpijn en chronische pijn geleid. Toen in de loop der jaren een steeds gedetailleerder klinisch dossier werd afgenomen, bleek dat bij veel patiënten de hoofdpijn werd veroorzaakt door chemische stoffen in het milieu. Wat zeer kleine concentraties van parfums, dampen, rook en mist bleken te zijn, veroorzaakte hoofdpijn bij sommige patiënten, maar niet bij vrienden en familieleden die in dezelfde omgeving aanwezig waren. Uiteindelijk realiseerde de senior auteur zich dat kleine hoeveelheden chemicaliën niet alleen hoofdpijn kunnen veroorzaken, maar ook een veelheid aan andere klachten bij sommige patiënten. Dit besef werd het uitgangspunt voor zijn toenemende belangstelling voor chemische gevoeligheid.

Een van de co-auteurs (A.V.) is ook chemisch gevoelig. Daarom raakte hij als immunoloog geïnteresseerd in het ontwikkelen van geschikte tests voor chemische gevoeligheid. Hij maakte chemische antilichaamtesten commercieel beschikbaar voor onze patiënten.

[123] De andere co-auteur (S.H.) is gespecialiseerd in computerondersteunde medische informatievergaring. Zij werkt één dag per week in een kantoor van één verdieping dat meer dan tien jaar geleden werd gebouwd. Meubilair, apparatuur, vloerbedekking en verf zijn ook ongeveer tien jaar oud. Toch kreeg ze onlangs hoofdpijn en neusbloedingen. Deze ontstonden regelmatig de ochtend nadat ze in het kan-

toor had gewerkt. Uit onderzoek bleek dat de handmatig ingestelde luchtinlaatklep voor dat kantoorgebouw was dichtgevallen. Daardoor werd alle lucht in het kantoor nu gerecirculeerd. Er kon geen verse lucht meer binnenkomen. Toen deze situatie was verholpen, verdwenen zowel de hoofdpijn als de neusbloedingen. Geen enkele andere persoon in het kantoor ontwikkelde hoofdpijn en neusbloedingen. De conclusie was dat S.H. chemisch gevoelig is.

Wij drieën bundelden onze krachten om een teambenadering van meervoudige chemische gevoeligheid (MCS) te ontwikkelen. Consultants in verschillende specialismen vullen de inspanningen van onze kerngroep aan.

Aanvankelijk raakten we geïnteresseerd in klachten van chemische gevoeligheid bij onze hoofdpijnpatiënten. Nu trekken we een toenemend aantal milieuzieke patiënten ("EI's") aan. Velen van hen claimen invaliditeit en vragen om hulp, zodat ze de staat of de sociale zekerheid kunnen krijgen. Anderen komen terecht in rechtszaken (persoonlijk letsel, werknemerscompensatie). Daarom werd een objectieve evaluatie van alle patiënten verplicht.

Patiënten met MCS presenteren zich bij hun artsen met een opzienbarend spectrum van klachten. Deze klachten worden vaak gepresenteerd op een manier die sterk doet denken aan een psychiatrische stoornis. Geen ervan laat zich gemakkelijk meten. Algemene malaise en zwakte, vermoeidheid, hoofdpijn, prikkelbaarheid, depressie, geheugenproblemen, jeuk, gevoelloosheid, "vreemd en beangstigend" – “creepy and crawly” – gevoel, brandend gevoel in de neus, keelpijn, heesheid, kortademigheid, hoesten, buikpijn, zijn allemaal

"zachte" klachten en daarom niet gemakkelijk te documenteren.

Patiënten kunnen op kantoor aankomen met zuurstoftank, luchtfilter en masker. Gewoonlijk beschrijven patiënten ofwel een eenmalige of herhaalde blootstelling aan een of meer chemicaliën in het verleden en de ontwikkeling van chemische gevoeligheid daarna. Het is opvallend hoe vergelijkbaar de geschiedenis is, ongeacht opleiding, levensstijl of achtergrond. Deze samenhang tussen de verschillende patiënten wijst er zeker op dat we te maken hebben met een ziekte-entiteit.

Bij lichamelijk onderzoek zijn er opvallend weinig abnormale bevindingen. Kleine erythemateuze laesies op de aan chemicaliën blootgestelde huidgebieden komen en gaan. Bij onderzoek van de borstkas wordt af en toe een piepende ademhaling geconstateerd. Bij neurologisch onderzoek kunnen al dan niet zachte verschijnselen worden waargenomen.

Routinematige laboratoriumtests (CBC, bloedchemie) en EKG's zijn meestal ook normaal. Wij leerden al snel dat chemisch gevoelige patiënten bijna regelmatig weigeren zich opzettelijk bloot te stellen aan chemische stoffen. We zijn daarom afgestapt van het idee om onze patiënten bloot te stellen aan chemicaliën in een gecontroleerde omgevingskamer. In plaats daarvan wachtten wij op onbedoelde blootstelling en stelden voor om binnen een bepaald interval daarna te testen. De resultaten werden dan vergeleken met basiswaarden die vóór of langere tijd na de acute blootstelling waren verkregen.

Onze resultaten brachten ons tot de conclusie dat patiënten die aanspraak maken op MCS als hun eigen controles kunnen en moeten worden gebruikt. Het spreekt vanzelf dat, wanneer onderzoeksmiddelen beschikbaar zijn, deze patiëntenpopulatie moet worden vergeleken met niet-blootgestelde en niet-symptomatische gemaachte controles.

Een patiënt met meerdere klachten is moeilijk te evalueren. De meeste artsen hebben geleerd dat een dergelijke patiënt meestal aan een "psychosomatische ziekte" blijkt te lijden. Daarom wordt zelfs een goed opgeleide arts gemakkelijk overgehaald om een psychiatrische diagnose toe te kennen aan patiënten met meervoudige chemische gevoeligheid. [124] Daarentegen werd het ons doel te zoeken naar objectieve markers van meervoudige chemische gevoeligheid. Wij geloven dat dit artikel de eerste stappen in deze richting laat zien.

MATERIALEN EN METHODEN

Controlepopulatie. Honderd zestig gezonde vrijwilligers werden onderzocht. Hun leeftijd varieerde van 22-55 jaar. Zij hadden geen bekende ziekte en ontkenden drugsgebruik en roken. 60% was blank, 20% Afro-Amerikaans en 20% Spaans. 62% waren vrouwen, 38% mannen. Hun bloed werd onderzocht en de normale waarden werden vastgesteld voor alle immuunttests die in dit artikel worden vermeld.

Experimentele proefpersonen. Honderdvijfendertig patiënten (75% vrouwen) werden geselecteerd uit onze particuliere patiëntenpopulatie. Allen klaagden over gevoeligheid voor kleine hoeveelheden chemicaliën op hun werk, thuis of

in andere omgevingen (woon-werkverkeer, winkelen, hobby's). Deze gevoeligheid had de levenskwaliteit van de meeste patiënten verminderd, van wie velen beweerden invalide te zijn. In het uiterste geval leefden zij nu in een zelf opgelegd isolement van de maatschappij. Sommigen deden buitengewone inspanningen om in een "schoon" huis te wonen. Sommigen woonden in tenten op het strand, anderen op afgelegen plaatsen in Californië of in het buitenland. Sommigen hadden goed betaalde banen gehad, hadden belangrijke bijdragen geleverd aan de maatschappij, maar moesten dat allemaal opgeven vanwege hun milieuziekte.

Alle patiënten werden persoonlijk onderzocht door de senior auteur. Hun werk- of woonomgeving kon niet worden onderzocht door de auteurs, die moesten afgaan op de verslagen van de patiënten. Material safety data sheets (MSDS) werden onderzocht wanneer beschikbaar op de werkplek.

Tabel I geeft een overzicht van de instellingen waarin de patiënten beweerden te zijn blootgesteld. Er zij op gewezen dat de meeste blootstellingen te wijten waren aan groepen chemicaliën en niet aan één enkele chemische stof.

Alle laboratoriumtests werden aanvankelijk willekeurig verkregen, d.w.z. ongeacht het tijdstip van chemische blootstelling of de ernst van de symptomen. [125] Waar mogelijk werden de tests vervolgens specifiek getimed om een bepaald aantal dagen na de blootstelling en de daaruit voortvloeiende symptomen te worden verkregen. De patiënten werden dus geïnstrueerd te wachten met vervolgonderzoek totdat zij onvrijwillig werden blootgesteld en als gevolg daarvan symptomen ontwikkelden.

TABEL I**Groep van 135 patiënten blootgesteld aan chemicaliën**

Bestrijdingsmiddelen	39	Elektronenmicroscopie	1
Ziek huizen/gebouwen	55	Drukkerijen	2
Oplosmiddelen/brandstoffen	15	Plaatweker	2
Chloorgas	1	Kunst/hout	3
Koperverbindingen	2	Overige	15

Alle laboratoriumtests werden aanvankelijk willekeurig verkregen, d.w.z. ongeacht het tijdstip van chemische blootstelling of de ernst van de symptomen. Waar mogelijk werden de tests vervolgens

Wanneer de symptomen duiden op aantasting van het neurologisch of psychologisch functioneren, stelden wij een elektro-encefalogram (EEG) en studies van de opgeroepen reacties voor. MRI van de hersenen werd gewoonlijk alleen besteld als deze elektrofysiologische onderzoeken grenswaarden of afwijkingen vertoonden. Meer recentelijk zijn we begonnen met het bestellen van brain mapping en SPECT-onderzoeken bij een selecte groep patiënten.

Wanneer de symptomen wezen op een perifere neuropathie, bestelden wij zenuwgeleidingsonderzoek en/of neurometrisch onderzoek (waarnemingsdrempel).

Als patiënten specifiek klaagden over neus- of keelklachten, werd een KNO-arts geraadpleegd. Onderzoeken omvatten dan vaak röntgenfoto's van de sinus.

Kortademigheid en aanverwante klachten leidden tot longfunctieonderzoek (PFT) en, indien geïndiceerd, röntgenfo-

to's van de borstkas.

Waar mogelijk ondergingen de patiënten immunologisch onderzoek.

We deden routinematig een CBC en bloedchemie. Op indicatie werden aanvullende onderzoeken gedaan (virale, bacteriële, endocriene en andere).

Neurologisch onderzoek. De meeste EEG's werden uitgevoerd in het kantoor van G.H. en omvatten spontane slaap, hyperventilatie en fotostimulatie. Er werd een Beckman instrument met 16 kanalen gebruikt. EEG's werden soms elders uitgevoerd.

De meeste MRI-hersenscans werden uitgevoerd in het Medical Imaging Center of Southern California en gelezen door een neuroradioloog.

Waarnemingsdrempels werden getest met een Neurometer en beoordeeld door een neuroloog met speciale ervaring in het gebruik van dit instrument. De resultaten zijn indicatoren van de functie van de perifere zenuw (A tot C vezels).

Evoked response en geleidingsstudies werden uitgevoerd en geëvalueerd door erkende neurologen.

SPECT-scans werden uitgevoerd in het Harbor General Hospital (verbonden aan UCLA).

Neus- en sinusonderzoek. Alle symptomatische patiënten werden doorverwezen naar een gediplomeerd specialist.

Long evaluatie. Longfunctietests (PFT) werden gedaan met een Brentwood Spirometer in ons kantoor. Sommige patiën-

ten hadden elders testen ondergaan.

Immuun testen. De tests werden uitgevoerd bij Immunosciences Laboratories onder leiding van A. Wojdani, Ph.D.. Gezien het belang van deze tests in het kader van deze evaluatie wordt de methodologie in detail beschreven.

Bereiding van formaldehyde-menselijk serumalbumine (F-HSA) en formaldehyde-rundvleesserumalbumine (F-BSA) conjugaten:

F-HSA en F-BSA werden bereid volgens de methode van Patterson et. al. (1985). Kort gezegd werd 1 mg HSA of BSA (Biocell, Carson, Ca.) in PBS (Phosphate Buffered Saline) PH 7.4, elk afzonderlijk, blootgesteld aan 270 mg formaldehyde (Fisher Scientific, Fairlawn, N.J.). Het mengsel werd gedurende 30 minuten bij 37 C geïncubeerd en vervolgens uitgebreid gedialyseerd tegen PBS. Het F-HSA of F-BSA werd gesteriliseerd met een 0,2 m filter (Millipore Corp., Bedford, Mass.).

[126] Elektroforetische en immuno-elektroforetische vergelijking van HSA, BSA met F-HSA en F-BSA werd uitgevoerd om het optreden van conjugatie te bepalen. Conjugatie bleek uit een veranderde mobiliteit van F-HSA, F-BSA in vergelijking met respectievelijk HSA of BSA. Bovendien werd het aantal vrije aminogroepen in F-HSA of F-BSA bepaald volgens de methode van Snyder en Sobocinski (1975) en gebruikt om de mate van substitutie te beoordelen. Het aantal aan formaldehyde gebonden aminogroepen bedroeg 26 voor HSA en 31 voor BSA. Bij deze berekening werd re-

kening gehouden met de vorming van intermoleculaire verknoping.

Bereiding van tolueendiisocyanaat-menselijk serumalbumine (TDI-HSA) en runderserumalbumine (TDI-BSA) conjugaten:

Deze bereiding was vergelijkbaar met de methoden van Dewar en Baur (1982). Volgens deze methode werd 1 g HSA of 1 g BSA opgelost in 100 ml van een bufferoplossing met kaliumchloride (0,05 mol/l), natriumboraat (0,05 mol/l), PH 9,4 en afgekoeld tot 4 C. Vervolgens werd dioxaan (10 ml) met 0,15 ml tolueen-diisocyanaat druppelsgewijs toegevoegd onder roeren gedurende een periode van 3 uur, gevolgd door toevoeging van 2 ml ethanolamine, centrifugeren, dialysefiltratie en vriesdrogen. Net als bij F-HSA en F-BSA werd de conjugatie bevestigd door elektroforese en bepaling van vrije aminogroepen in het conjugaat. Het aantal aan TDI gebonden aminogroepen bedroeg 37 voor HSA en 43 voor BSA. Bovendien werd een spectrografische analyse van het conjugaat uitgevoerd volgens Zeiss et. al. (1980). Er was een duidelijke toename van de absorptie van 230 tot 260 nm die erop wees dat TDI covalent verbonden was geraakt met de eiwitdrager. Deze toename van de absorptie kwam overeen met de bepaling van de NH₂-groep slechts 76% voor HSA en 81% voor BSA.

Bereiding van trimellietanhydride-menselijk serumalbumine (TMA-HSA) en trimellietanhydride-rundvleesserumalbumi-

ne (TMA-BSA):

Voor de bereiding van deze conjugaten werd 25 mg TMA opgelost in 0,5 ml dioxaan en druppelsgewijs toegevoegd aan 25 mg HSA of BSA opgelost in 5 ml koud 7% NaHCO₃ in water. Na 60 minuten roeren bij 4 C werden de conjugaten gedialyseerd tegen vier veranderingen van 0,1 M NaHCO₃ en één verandering van buffer. Ten slotte werden de conjugaten gefiltreerd en tot gebruik bij -20 C bewaard. OD-analyses van TMA-HSA en TMA-BSA werden uitgevoerd om het aantal TMA-residuen gekoppeld aan het overeenkomstige dragereiwit te bepalen. De concentratie van het dragereiwit werd omgezet in een molaire concentratie met het molecuulgewicht van HSA en BSA. Uit de verhouding van de molaire concentratie van het TMA-ligand en de eiwitdrager werd de verhouding van TMA-residuen per molecuul drager berekend. Geschat werd dat TMA-HSA 5 TMA-residuen per HSA-molecuul bevat en voor TMA-BSA zeven residuen per albuminemolecuul (Pien et al., 1988).

Bereiding van ftaalzuuranhydride-menselijk serumalbumine (PA-HSA) en ftaalzuuranhydride-rundvleesserumalbumine (PA-BSA) conjugaten:

Deze hapten-conjugaten werden bereid door 75 mg PA toe te voegen aan een gekoelde oplossing van 300 mg HSA of BSA in 100 ml H₂O. Het reactiemengsel werd een nacht geroerd, gedialyseerd tegen 0,1 M PBS met behulp van buisjes met een cutoff van 8000 dalton. Volgens de methode van Zeiss et. al. (1977) werden de molaire verhoudingen berekend. De molaire verhoudingen bleken 22/28 te zijn voor

PA/HSA en 25/30 voor PA/BSA.

[127] Bereiding van benzeenring HSA (B-HSA) en benzeenring BSA (B-BSA) conjugaten:

Voor deze preparaten werd 40 mg P-aminobenzoëzuur opgelost in 2 ml 1 N HCL en gekoeld door onderdompeling in een ijsbad. Een koude oplossing van 14 mg/ml werd druppelsgewijs toegevoegd. Na elke toevoeging werd het mengsel 30 seconden geroerd. Tegelijkertijd werd een gram HSA of BSA opgelost in boorzuur 0,16 M natriumchloride (0-15 M) buffer PH 9,0 (PH werd verhoogd met NaOH). De bekken met de oplossingen van de albuminen werden omgeven door een ijsbad op een magneetroerder. De oplossing van diazoniumzout werd druppelsgewijs en onder snel roeren toegevoegd aan de koude eiwitoplossing. Na toevoeging van elke druppel werd de PH bijgesteld tot 9,0 à 9,5 met een normale NaOH. Toen alle oplossing was toegevoegd, werd de reactie gedurende ten minste een uur onder langzaam roeren voortgezet met verdere toevoegingen van NaOH-oplossing, waarbij de PH op het bereik van 9,0 tot 9,5 werd gehouden. Niet-reactieve kleine moleculen werden verwijderd door uitgebreide dialyse of door passage door een kolom van sephadex G-25 in de koelruimte, met een isotone zoutoplossing als elutiebuffer. OD-analyses van de oranje kleurentwikkeling van B-HSA en B-BSA werden uitgevoerd om het aantal B-resten te bepalen dat aan het overeenkomstige dragereiwit was gekoppeld. De hoeveelheid B-substitutie bedroeg voor HSA ongeveer 41 en voor BSA 53 (Migridichian, 1957).

Bepaling van antilichamen:

Specifieke antilichamen tegen F-HSA, TDI-HSA, TMA-HSA, PA-HSA en B-HSA werden geanalyseerd door middel van een niet-competitieve ELISA-test. Putjes van microtiterplaten (Dynatech, Alexandria, VA) werden gecoat met 100 μ l antigeenoplossing (100 g/ml) in 0,1 M PBS PH 7,2 overnacht bij 4 C. De platen werden 4 keer gewassen met 0,1 M PBS met 0,05% tween 20 tussen elke stap. Vrije absorptieplaatsen werden geblokkeerd met 2% proteasevrij runderserumalbumine bij kamertemperatuur gedurende 4 uur en bij -20 C bewaard tot gebruik.

Analyseprocedure:

De procedure omvatte het volgende: (1) viermaal wassen, (2) toevoeging van 100 μ l van verdund serum (1:2 voor IgE en 1:100 voor IgM en IgG) in PBS tween-20 met 1% BSA (3) incubatie gedurende 4 uur bij 20 C, gevolgd door viermaal wassen, (4) toevoeging van 100 μ l van een optimale verdunning van alkalische fosfatase gelabeld affiniteit gezuiverd geiten anti-humaan IgE () (1.: 200), IgM (1:500) en anti-IgG (1:1000), gekocht bij KPI (Maryland) (5) incubatie gedurende 120 minuten bij 20 C, (6) zesmaal wassen, (7) toevoeging van 100 μ l P-nitrofenylfosfaat (Sigma Chemical Co.), 8) incubatie gedurende 60 minuten bij 20 C, 9) toevoeging van 50 μ l van 3 N natriumhydroxideoplossing en 10) aflezen in duplo. De resultaten werden berekend op basis van de absorptie van monsters in duplo bij 405 nm met behulp van een microtiterlezer.

Alle monsters werden afgelezen tegen een HSA-antigeen als controle van binding die niet specifiek is voor F-HSA, TDI-HSA, TMA-HSA, PA-HSA en B-HSA. De resultaten werden uitgedrukt als titer. [128] Titer is de laatste verdunning van serum die een absorptie geeft van tweemaal de HSA-controle.

Specificiteits- en kruisremmingsstudies:

Ter bepaling van de specificiteit van de antilichamen werd een kruisremmingsonderzoek uitgevoerd. Positieve sera voor elk hapten-eiwitconjugaat werden na de juiste incubatie en precipitatie uitgevoerd met tienvoudig toenemende hoeveelheden hapten gebonden HSA of BSA als remmers om het bereik van de antilichaam/antigeen-overmaat te bestrijken. Dit bereik lag tussen 50 en 1000 g voor hapten-BSA en tussen 80 en 1000 g voor hapten-RSA. Na incubatie bij 37 C en verwijdering van het neerslag door centrifugeren werden de monsters van voor en na het kruisremmingsonderzoek vervolgens op platen geplaatst met putjes die met het specifieke conjugaat waren gecoat. De volgende stappen werden gevolgd zoals hierboven beschreven voor het ELISA-onderzoek.

De binding van IgG- en IgM-antilichamen aan verschillende conjugaten werd door hapten-HSA of hapten-BSA voor 36-85% geremd. Bij een bepaalde concentratie remden zowel hapten-HSA als hapten-BSA het antilichaamniveau op vergelijkbare wijze.

Gedeeltelijke remming van de binding van IgE-antilichamen

aan verschillende haptén-conjugaten werd waargenomen wanneer het serum vooraf werd geïncubeerd met haptén-HSA of haptén-BSA. Deze onvolledige waarneming van remming van IgE-antilichaam hield voornamelijk verband met het feit dat in ons laboratorium geen serum met hoge IgE-titers tegen verschillende chemicaliën beschikbaar was.

Bepaling van normale niveaus van antilichamen

(controles):

Op basis van bovenstaande procedures werden 160 bloeddonormonsters van gezonde personen, van beide geslachten, in de leeftijd van 22-55 jaar, onderzocht op antilichaamniveaus tegen F-HSA, TD-HSA, TMA-HSA, PA-HSA en B-HSA.

De gemiddelde titer was 1:800 400 voor IgG, 1:3200 1600 voor IgM en 1:8 4 voor IgE. In ons laboratorium worden titers van meer dan 1:1600 voor IgG, 1:6400 voor IgM en 1:16 voor IgE dus als positief beschouwd.

Bij een bepaalde patiënt werden stijgingen of dalingen van antilichaamtiters met meer dan één verdunning als significant beschouwd (zie tabellen).

Lymfocytensubsettelling:

Er werd een single laser flow cytometer (Epics Profile: Coulter Epics, Inc., Hialeah, FL) gebruikt die onderscheid maakt tussen voorwaartse en haakse lichtverstrooiing, alsmede twee kleuren, met een softwarepakket (Quad Stat:

Coulter).

Mononucleaire celpopulaties werden bepaald door tweekleurige directe immunofluorescentie met behulp van een kleuringstechniek met het juiste monoklonale antilichaam en flowcytometrie (Fletcher et al., 1989) De volgende paren fluoresceïne-isothiocyanaat (FITC) of fycoerythrine (PE)-geconjugeerde monoklonale antilichamen (Coulter immunologie) werden geselecteerd: T11-RDI/B4-FITC, T4-RDI/T8-FITC, T3-FITC/NKH-1-RDI en T11-FITC/Tal-PE voor de bepaling van respectievelijk T-cel/B-cel, T-helper/T-suppressor, NKHT3+ /NKHY3 en voor de alternatieve weg van lymfocytenactivering.

Om de lymfocytenmarkers te controleren werden vleermuis-kaarten ingesteld op de lymfocytenpopulatie van de voorwaartse lichtverstrooiing versus een 90 lichtverstrooiings-histogram. Het percentage positief bekleekte cellen voor elk merkerpaar, alsmede het percentage dubbel bekleekte cellen werd bepaald.

[129] Schattingen van de absolute aantallen lymfocyten die positief zijn voor de respectieve oppervlaktemarkers werden bepaald door het aantal perifere lymfocyten te vermenigvuldigen met het percentage positief gekleurde cellen voor elk markerpaar.

Ook werd het percentage dubbelgekleurde cellen bepaald. Schattingen van de absolute aantallen lymfocyten die positief zijn voor de respectieve oppervlakte-markers werden bepaald door het aantal perifere lymfocytencellen te vermenigvuldigen met het percentage positieve cellen voor elke

oppervlakte-marker.

Meting van anti-myelin basic protein-antilichamen:

Menselijk myeline basiseiwit (HMBP) werd bereid volgens de methode van Diebler et al. (1972) en op zuiverheid gecontroleerd door polyacrylaminegelelelectroforese. Antiserum tegen HMBP werd bij konijnen geïnduceerd door herhaalde injectie van HMBP in complete Freund's adjuvant. De antilichaamactiviteit in de konijnensera en de patiëntenmonsters werd gedetecteerd door verschillende verdunningen (1:100 tot 1:10.000) van sera toe te voegen aan putjes van een microtiterplaat die vooraf met HMBP was gecoat, en wel als volgt: HMBP 250 g/ml werd opgelost in carbonaatbuffer, PH 9,6 en 200 l van deze oplossing werd aan elk putje toegevoegd. Na incubatie, wassen en blokkeren zoals hierboven beschreven, werd 200 l verdund serum van konijn of mens aan de putjes toegevoegd. Na incubatie gedurende 1 uur bij 37 °C werden de sera uit de putjes geschud en vervolgens 5 maal gewassen met wasoplossing. 200 l peroxidase-geconjugerd geit anti-rabbit of geit anti-humaan IgG, IgM of IgA (optimale verdunning) werd aan het desbetreffende putje toegevoegd. Na incubatie en herhaaldelijk wassen werd 200 l ABTS substraat aan elk putje toegevoegd. De putjes werden een uur bij kamertemperatuur geïncubeerd en afgelezen in een microtiterlezer bij een golflengte van 405 nm. Met konijnenantisera werd een titratiecurve uitgezet en de sera van patiënten werden vergeleken met deze standaardcurve. Op basis van meer dan 200 controles en monsterbepalingen van patiënten werden liters groter dan

1:2000 voor IgA, 1:5000 voor IgM en 1:8000 voor IgG als positief beschouwd.

RESULTATEN

Tabel II geeft een overzicht van de neurologische tests die zijn uitgevoerd bij patiënten die klachten hadden van hoofdpijn, prikkelbaarheid, geheugenverlies, depressie, gevoelloosheid, tintelingen, kruipend gevoel enz. Sommige onderzoeken werden in voldoende aantal gedaan om een significante trend te suggereren. EEG's waren abnormaal bij 45% van de onderzochte patiënten. Zij vertoonden eerder milde dan ernstige afwijkingen, met meestal unilaterale (soms bilaterale) intermitterende vertragingen, hartritmestoornissen, en af en toe enkele scherpe golven en spiesen in de temporale en aangrenzende afleidingen. Ook MRI-scans waren in een hoog percentage van de gevallen abnormaal. Bij sommige scans was er een duidelijke indruk van atrofie (13%) of demyeliniserende ziekte (7%). Andere (8%) hadden meer slecht gedefinieerde niet-diagnostische laesies. De visuele evoked (VER) en hersenstam auditieve evoked (BAER) reacties waren ook abnormaal in een hoog percentage van de gevallen.

Het aantal patiënten dat SPECT-onderzoeken (single photon emission computerized tomography) van hersenperfusie en -metabolisme onderging, alsmede een gecomputeriseerde analyse van hun EEG-activiteit (BEAM) was klein, maar de eerste resultaten suggereren verdere studies bij een groter aantal patiënten.

TABEL II

Neurologische tests bij patiënten met meervoudige chemische gevoeligheid

Test %	Abnormaal	# Patiënten
Spect	75	4
Geleiding	62	13
Neurometer	47	7
EEG	45	76
BEAM	43	7
BAER	33	18
MRI	28	54
VER	25	32

Studies naar de drempelwaarde voor stroomperceptie door Neurometer werden ook slechts bij een klein aantal patiënten uitgevoerd.

Niettemin houden zij een belofte in als potentiële markers van perifere neuropathie, net als geleidingsonderzoeken.

Tabel III laat zien dat een grondig KNO-onderzoek bij een hoog percentage van de patiënten afwijkingen laat zien.

[131] De consistente bevindingen waren atrofische rhinitis bij patiënten met ernstige neusklachten.

Sinusitis of op zijn minst verdikte slijmvliezen werden gevonden bij sinusonderzoek.

De typische afwijking op PFT was een afname van de FEF 25-75% tot minder dan 70% van de voorspelde waarde, wat wijst op een kleine luchtwegaandoening.

De tests in tabel II en III werden willekeurig uitgevoerd, d.w.z. niet gerelateerd aan het tijdstip van blootstelling.

TABEL III

Onderzoek van neus, sinussen en longfunctie bij patiënten met meervoudige chemische overgevoeligheid TEST		
TEST	% ABNORMAL #	PATIËNTEN
KNO-arts	100	19
Sinusfoto's	52	25
PFT	62	78
Borstfoto's	16	32

Tabel IV laat zien dat, opnieuw bij willekeurige tests, toename van het aantal en het percentage TA1-cellen de meest voorkomende afwijking is bij patiënten met MCS. Helper/suppressor (H/S) ratio's kunnen verhoogd (50%), onveranderd of verlaagd zijn bij willekeurige tests. Suppressorcellen waren afgenomen bij 27% van de 110 patiënten. Of hun voortdurende afname leidt tot auto-immuunziekte is nog niet duidelijk uit onze eerste gegevens. Mitogenese was abnormaal bij 42% van 12 patiënten. Het normale bereik in onze controlegroep was als volgt: TA1-cellen 0-432/mm³ of 0-10%; H/S-ratio 1-2,2; Helpercellen 336-2.376/mm³ of 35-55%; Suppressorcellen 192-1598/mm³ of 20-37%; Lymfocyten 960-4.320/mm³ of 20-40%; B-cellen 48-648/mm³ of 5-15%.

TABEL IV**Immuuncelpopulatie bij patiënten met Multiple Chemical Sensitivi**

TEST	% ABNORMAL	# Patiënten
TA1	66	92
H/S	50	109
Helper	43	109
Lymfen	27	110
B-cellen	25	104

Voor normale waarden, zie tekst.

Tabel V toont abnormale niveaus van chemische antilichamen bij een hoog percentage patiënten met MCS. Daarentegen bleven "normale" (patiënten zonder symptomen van chemische blootstelling) personen in het normale bereik. (zie sectie Materialen en methoden).

Tabel VI illustreert verhoogde niveaus van chemische antilichamen bij een symptomatische patiënt. Er was een significante verandering in IgG (benzeenring) en IgM (isocyanaat) niveaus die afnamen nadat de blootstelling ophield en de patiënt "asymptotisch" werd (terwijl hij toch chemisch gevoelig bleef).

Wij onderzochten ook op chemische IgE-antistoffen, die in geen enkel onderzoek verhoogd waren.

Tabel VII toont een significante afname tot normale niveaus van chemische antilichamen bij een patiënte die de staat uitreisde en in een "niet-besmette" omgeving verbleef waar zij

langzaam "asymptomatisch" werd. TA1-cellen waren in dit geval geen goede marker van MCS.

TABEL V

Verhoging van antilichamen tegen chemicaliën bij patiënten met meervoudige chemische overgevoeligheid TESTS

TESTS	% GEWELDIG	# PATIËNTEN
Alle/alle	64	111
TMA	41	111
Benzeen	28	74
Isocyanaat	30	110
Formaldehyde	30	111
Ftaalzuuranhydride	6	81

Voor normale waarden zie TABEL VI.

TABEL VI

K. W., 42 jaar, vrouw, kreeg symptomen door blootstelling aan reparatiewerkplaats voor automonteurs in 3/1990. Geen blootstelling meer na begin april 1990.

	SYMPTOMATIC 3-30-90 IgG/ IgM	ASYMPTOMATIC 6-22-90 IgG/ IgM	NORMAL RANGE IgG/IgM
FO	3,200/1,600	1,600/800>	1,600/6,400
ISO	3,200/3,200	1,600/800	1,600/6,400
TMA	6,400/1,600	3,200/800	1,600/6,400
PHTH A	1,600/3,200	800/1,600	1,600/6,400
BENZ	6,400/3,200	1,600/3,200	1,600/6,400

Tabel VIII illustreert een geval waarin chemische antilichamen een slechte marker waren voor chemische gevoeligheid. De cellen van het immuunsysteem waren daarentegen aanzienlijk abnormaal en naderden langzaam het normale niveau naarmate de patiënte enkele maanden wegbleef. Terwijl de patiënte aanvankelijk bedlegerig was door de blootstelling in haar huis, was zij na vier maanden afwezigheid ambulant en sterk verbeterd. [133] Haar man daarentegen ontkende chemische gevoeligheid (hij had in feite enkele lichte symptomen bij gedetailleerde ondervraging) en kon pas worden overgehaald om zich te laten testen nadat hij vier maanden uit huis was geweest. Er zij op gewezen dat het echtpaar om de paar weken naar hun huis terugkeerde om bepaalde spullen op te halen. Dit leidde tot intermitterende blootstelling en kan een verklaring zijn voor het langzame herstel van de vrouw. Terwijl de patiënte beweerde te zijn blootgesteld aan malathion, was haar huis mogelijk besmet met andere pesticiden.

TABEL VII

M. D., 53, vrouw, met MCS voor en na het verlaten van de "giftige" omgeving in haar huis.

	Before IgG/IgM	+ 4 Mos. IgG/IgM	Normal Range IgG/IgM
FO	6,400/12,800	800/800	1,600/6,400
ISO	6,400/3,200	800/800	1,600/6,400
TMA	3,200/3,200	1,600/3,200	1,600/6,400
TA1 #	207	168	0-432
TA1 %	7.6	7.5	0-10

Tabel IX illustreert een snelle toename van TA1-cellen en een afname van immunocompetente natural killer-cellen (NKHT3) bij een student met MCS die lang genoeg in een anatomisch laboratorium was geweest om ernstig symptomatisch te worden. T-cellen en helper-suppressor ratio's veranderden daarentegen niet binnen datzelfde tijdsinterval.

Tabel X illustreert toename van IgM-antilichamen tegen TMA, ftaalzuur-hydride en verbindingen met een benzeenring, en ook van IgG-antilichamen tegen de benzeenring, ongeveer twee weken na significante blootstelling. Daarentegen werden veranderingen in TA1-cellen binnen slechts één dag waargenomen! Merk op dat andere parameters onveranderd bleven bij onderzoek gedurende dit korte tijdsinterval.

Tabel XI illustreert dat antilichamen tegen TMA de enige antilichamen kunnen zijn die na blootstelling verhoogd zijn. In **tabel XII**

zijn slechts twee antilichamen (isocyanaat en chemicaliën die de benzeenring bevatten) verhoogd na significante blootstelling. **Tabel XIII** illustreert de verhoging van benzeen-gerelateerde antilichamen bij de vrouw, die meer tekenen van chemische gevoeligheid vertoonde dan de man. Andere antilichamen waren niet verhoogd. De resultaten in de **tabellen XI, XII en XIII** wijzen op specificiteit in de respectieve chemische antilichaamtesten.

Tabel XIV toont verhoogde antilichamen bij man en vrouw. Beiden claimden totale invaliditeit door ernstige MCS

waarbij de vrouw meer symptomen vertoonde. De tests werden willekeurig en jaren na de acute blootstelling uitgevoerd. **Tabel XV**

illustreert ook de langetermijneffecten van blootstelling in een stacaravan waaruit het echtpaar drie jaar eerder was verhuisd. Zij claimden beiden MCS en waren symptomatisch toen zij in ons kantoor werden gezien. Let op verhoogde antilichamen tegen formaldehyde en TMA samen met hoge TA1-tellingen bij zowel man als vrouw.

Tabel XVI toont de aanwezigheid van auto-antilichamen in onze patiëntenpopulatie.

TABEL VIII

Echtpaar, (man, 45 en vrouw, 56) blootgesteld aan malathion met veel ernstiger symptomen bij de vrouw.					
	Wife + 4 Wks.	Wife + 6 Wks.	Wife + 4 mos.	Husband + 4 mos.	Normal Range
H/S	0.7	0.8	1.1	2.1	1-2.2
NKHT3 + #	471	396	77	27	14-216
NKHT3 + %	15.1	9.2	3.4	1.7	1,5-5.0
TA1 #	624	689	452	192	0-432
TA1 %	22	16	20	12.4	0-10
FO IgG/IgM	800 / 800	—	800/800	800 / 800	1,600/6,400
ISO IgG/IgM	800 / 800	—	800 / 800	800 / 800	1,600/ 6,400
TMA IgG/IgM	800 / 1,600	—	800 / 800	800 / 800	1,600/6,400
hth IgG/IgM	800 / 800	—	1,600 / 1,600	1,600 / 6,400	1,600/ 6,400

[134] Niet getoond in tabel XVI zijn aanvullende resultaten met betrekking tot auto-immuniteit: ANA-titers waren positief bij 17% van de 96 patiënten. Het hoogste percentage verhoogde antilichamen werd gezien toen anti-myeline antilichamen werden onderzocht.

Deze waren positief bij 80% van de 50 onderzochte patiënten. Meestal was de verhoging eerder in de IgM en/of IgA dan in de IgG antilichamen.

In tegenstelling tot onze bevindingen hebben "normalen" een zeer lage incidentie van positieve autoantilichamen: ANA 3-4%, pariëtaal ongeveer 2%, gladde spieren ongeveer 3%, mitochondriaal ongeveer 1%.

DISCUSSIE

Wij begonnen onze studies met de hoop dat patiënten met een claim van MCS uiteindelijk objectief geëvalueerd zouden kunnen worden. Wij vonden dat er een aanpak moest worden gevonden die een groot aantal patiënten kon opnemen en door een huisarts kon worden begeleid.

Onze studies werden uitgevoerd door specialisten en met apparatuur die in de meeste drogisterijen in de VS beschikbaar is. De in dit artikel beschreven immunologische studies zijn geavanceerd, maar kunnen worden uitgevoerd op bloed dat 's nachts naar een geschikt laboratorium wordt gestuurd.

Het groeiende aantal patiënten met MCS zal het naar onze mening onmogelijk maken om ze allemaal onder gecontroleerde omstandigheden in klimaatkamers te bestuderen.

Deze kamers zullen echter nodig zijn voor verder onderzoek.

TABEL IX

	BASELINE 7-21-90	+ 2 DAYS 8-14-90	NORMAL RANGE
T #	2,975	2,005	701-3,758
T %	85.8	85.7	73-87
H/S	2.3	2.2	1-2.2
TA ₁ #	523.7	985	0-432
TA ₁ %	15.1	42.1	0-10
NKHT ₃ + #	10.4	4.7	14-216
NKHT ₃ + %	0.3	0.2	1.5-5

Patiënt L. W., 34, vrouw met MCS, die reageert op blootstelling in een anatomisch laboratorium op 8-12-90.

Tabel XVII toont een lijst van chemische stoffen die door een patiënt met MCS bij de hoofdauteur zijn gebracht. Zij werd op haar werk dagelijks blootgesteld aan sommige of al deze chemicaliën. Deze tabel illustreert het dilemma voor zowel patiënt als arts om te proberen een complex probleem als dit te ontwarren. Een aanpak met milieukamers is in een dergelijk geval wellicht niet praktisch, omdat het te lang zou duren en te duur zou zijn om deze zaak tot in detail te bestuderen.

Voor nauwkeurig onderzoek zijn goed geselecteerde controles nodig, die in onze vervuilde stedelijke omgeving niet gemakkelijk te vinden zijn. Zo zijn de meeste mensen zich min of meer bewust van en beïnvloed door de vervuiling in Los Angeles. Er lijkt dus een heel spectrum van gevoeligheid te bestaan, waarbij onze patiëntenpopulatie zich aan het ene uiterste bevindt.

Niettemin hebben wij meer dan honderd patiënten verzameld die niet klaagden over MCS en die geen verhoging van chemische antilichamen hadden (zie ook het hoofdstuk Materiaal en methoden voor de bespreking van de controles), noch van TA1 cellen.

Gezien het bovenstaande zijn wij van mening dat een patiënt als zijn/haar eigen controle moet dienen en dat daarom alle studies longitudinaal moeten zijn. Onze resultaten tonen aan dat goed getimede studies significante veranderingen in bepaalde parameters kunnen tweebrengen na zelfgerapporteerde blootstelling. Wij weten op dit ogenblik niet zeker wanneer TA1-celtellingen een piek bereiken na blootstelling. Wij weten nu echter dat deze cellen één tot twee dagen na blootstelling verhoogd zijn. Wij weten ook niet zeker wanneer de niveaus van chemische antilichamen een piek bereiken. Tot dusver hebben wij alleen een verhoging ongeveer twee weken na de blootstelling aangetoond.

Chemische blootstelling en de effecten daarvan op het immuunsysteem zijn onlangs het onderwerp van discussie geworden bij vooraanstaande allergologen (Salvaggio, 1990). Veranderingen in immuuncelpopulaties, specifiek TA1-cellen, na blootstelling aan chemicaliën werden onlangs door een andere groep beschreven (Thrasher et al., 1989; Thrasher et al., 1990).

TABEL X

Chemische antilichamen en subpopulaties voor en na blootstelling TESTS

TESTS	9-14-90	10-19-90	TESTS	9-14-90	9-28-90
FO-IgG	800	1,600	WBC	7,300	8,800
-IgM	800	1,600	LYMPH %	27	37
ISO-IgG	800	1,600	T%	76	79
-IgM	800	1,600	H%	47	45
TMA-IgG	1,600	3,200	S%o	27	29
-IgM	800	3,200	H/S	1.7	1.6
Phth-IgG	800	800	B%	21	17
-IgM	800	3,200	TA ₁ %	4.4	16.1
Benz-IgG	800	3,200	TA ₁ #	86	512
-IgM	800	6,400			

A. G., vrouw, 52, MCS van werk in zieke gebouwen. Terugkeer in dezelfde gebouwen na enkele maanden op 9-27-90.

[136] Het meten van chemische antilichamen bij chemisch blootgestelde patiënten is sinds kort commercieel beschikbaar.

Passende immunologische procedures werden oorspronkelijk ontwikkeld door Dr. Wojdani en gebruikt bij patiënten van de senior auteur (Thrasher et al., 1987). De oorspronkelijke procedures werden vervolgens door Dr. Wojdani uitgebreid met andere chemicaliën (dit artikel) en overgenomen en geverifieerd door een ander laboratorium (Antibody Assay Laboratories) waar aanvullend onderzoek werd gedaan en gepubliceerd (Thrasher et al., 1989; Thrasher et al., 1990).

Op dit moment moet worden opgemerkt dat benzeen niet per se antigenisch is. Onze gegevens wijzen er echter op dat sommige chemische verbindingen die de benzeenring bevatten antigenisch zijn. Verdere studies zijn nodig om te bepa-

len welke van deze verbindingen antilichaamvorming veroorzaken.

Onze gegevens wijzen erop dat blootstelling aan chemische stoffen sommige patiënten in de richting van een auto-immuunziekte drijft.

Multiple sclerose is een voorbeeld. Een aantal van onze patiënten wordt ervan verdacht die ziekte te hebben, niet alleen op grond van hun klinische presentatie, maar ook op grond van abnormale MRI- en evoked response-onderzoeken in combinatie met hoge anti-myeline antilichamen. Dit is eerder besproken (Gard en Heuser, 1990).

Ook andere studies dan immuuntests zouden op longitudinale wijze moeten worden uitgevoerd. Kostenbeheersing, een gebrek aan onderzoeksfinanciering en andere factoren maakten dit in onze patiëntenpopulatie onmogelijk. PFT werden echter soms onmiddellijk na de blootstelling onderzocht en werden abnormaal. Het is mogelijk dat sommige neurologische parameters (EEG, BEAM en SPECT) ook significante veranderingen vertonen.

[137] Terwijl we een hoog percentage abnormale immuuntests zijn gaan verwachten, waren we verbaasd over het hoge percentage abnormale neurologische tests. Dit wijst erop dat de "psychiatrische" presentatie van veel van deze patiënten wel eens een neurologische basis zou kunnen hebben. Het hoge aantal abnormale testresultaten in onze patiëntenpopulatie wordt waarschijnlijk verklaard door het feit dat veel patiënten met MCS gehandicapt waren en dus behoorlijk ziek.

TABEL XI en TABEL XII

TABLE XI

	BASELINE IgG / IgM	+ 2 WEEKS IgG / IgM
FO	1,600 / 1,800	800 / 800
ISO	800 / 800	800 / 800
TMA	1,600 / 3,200	3,200 / 12,800
BENZ	6,400 / 3,200	3,200 / 6,400

Patiënt, L. W., 34, vrouw, met MCS, reagerend op blootstelling in een "Sick Building".

TABLE XII

	8-14-90 IgG / IgM	10-9-90 IgG / IgM	NORMAL RANGE IgG / IgM
FO	800 / 800	1,600 / 1,600	1,600 / 6,400
ISO	800 / 1,600	3,200 / 1,600	1,600 / 6,400
TMA	800 / 800	1,600 / 800	1,600 / 6,400
PHTH A	800 / 800	1,600 / 800	1,600 / 6,400
BENZ	800 / 800	3,200 / 3,200	1,600 / 6,400

Patiënt L. C., 45, man, met MCS voor en na blootstelling aan "schadelijke" omgeving op 9-25-90.

Onze EEG- en SPECT-studies wijzen erop dat het limbisch systeem betrokken is bij MCS. De mogelijke rol van dit systeem wordt in deze conferentie treffend besproken door Dr. Miller. Samen met de rol van het olfactorische systeem verdient het verdere studie (zie ook de presentatie van Dr. Bell op deze conferentie). Vroege studies van Russische auteurs (Bokina et al., 1976) wezen in dezelfde richting.

[138] Terwijl EEG-onderzoeken meestal milde afwijkingen lieten zien in de temporale en aangrenzende afleidingen (zie resultaten), ontwikkelden onze jongste patiënten (zus en broer, respectievelijk twee en vier jaar oud) werkelijke klinische aanvallen met sterk afwijkende EEG's ongeveer drie weken na het betrekken van een nieuw huis en het spelen op het gloednieuwe tapijt. Gedurende enkele maanden daarna nam de moeder bij haar beide kinderen MCS waar. De aan-

vallen en MCS namen langzaam af nadat het gezin uit het nieuwe huis was verhuisd.

TABEL XIII en TABEL XIV

TABLE XIII

	WIFE IgG / IgM	HUSBAND IgG / IgM	NORMAL RANGE IgG / IgM
FO	800 / 1,600	800 / 800	1,600 / 6,400
ISO	800 / 1,600	800 / 1,600	1,600 / 6,400
TMA	800 / 1,600	800 / 800	1,600 / 6,400
PHTH A	800 / 3,200	800 / 800	1,600 / 6,400
BENZ	1,600 / 12,800	800 / 6,400	1,600 / 6,400

Echtpaar (man, 43 en vrouw, 35) met MCS na intermitterende blootstelling (voortdurend) aan benzinedampen.

TABLE XIV

	WIFE IgG / IgM	HUSBAND IgG / IgM	NORMAL RANGE IgG / IgM
FO	6,400 / 3,200	6,400 / 1,600	1,600 / 6,400
ISO	12,800 / 1,600	6,400 / 1,600	1,600 / 6,400
TMA	6,400 / 1,600	6,400 / 1,600	1,600 / 6,400
PHTH A	1,600 / 3,200	1,600 / 1,600	1,600 / 6,400

Echtpaar (man, 38 en vrouw, 34) met MCS na blootstelling aan dakbedekkingsmaterialen ongeveer 2 jaar eerder.

Diagnostische criteria voor MCS. [139] De diagnose MCS moet worden vermoed als een patiënt een verminderd welzijn rapporteert bij blootstelling aan meer dan één chemische stof in concentraties die geen effect hebben op de algemene bevolking. In het uiterste geval zijn de concentraties zeer laag en is de patiënt erg ziek en claimt hij invaliditeit.

Vervolgens moet een uitgebreide evaluatie van zeven systemen plaatsvinden. Niet alle zeven systemen (centraal zenuwstelsel, perifeer zenuwstelsel, neus en sinussen, PFT, T-celsubsets, chemische antilichamen, auto-immuunpaneel) zijn altijd aangetast. Wij suggereren echter dat afwijkingen

in vier van deze zeven systemen het vermoeden van MCS versterken. Als de parameters abnormaal worden of meer abnormaal worden na zelfgerapporteerde acute blootstelling, is de diagnose in principe bevestigd. Studies in milieugecontroleerde kamers zullen nodig zijn om het veld verder te ontwikkelen.

TABEL XV en TABEL XVI

TABLE XV

	WIFE	HUSBAND	NORMAL RANGE
H/S	2.2	2.0	1.0-2.2
TA ₁ #	923	1,579	0-432
TA ₁ %	45	47	0-10
FO (IgG / IgM)	6,400 / 3,200	3,200 / 3,200	1,600 / 6,400
ISO (IgG / IgM)	1,600 / 1,600	800 / 1,600	1,600 / 6,400
TMA (IgG / IgM)	8,000 / 12,800	4,000 / 3,200	1,600 / 6,400

Echtpaar (man, 60 en vrouw, 58) met MCS na blootstelling aan formaldehyde in 1986. Tests gedaan in 1989.

TABLE XVI

Autoimmunity in Patients with Multiple Chemical Sensitivity (N=92)

PARIETAL CELL	24%	MITOCHONDRIAL	4%
SMOOTH MUSCLE	17%	BRUSH BORDER	4%
MICROSOMAL	15%	RETICULIN	3%
THYROGLOBULIN	7%		

[140] De suggestie om vier van de zeven criteria te gebruiken is ontleend aan de diagnostische criteria voor systemische lupus erythematosus (SLE), waar vier van de elf criteria aanwezig moeten zijn om de diagnose te stellen (zie tabel XVIII). Opgemerkt dient te worden dat psychiatrische kenmerken worden gezien bij een aanzienlijk aantal patiënten met SLE. Hetzelfde zou dus niet onverwacht moeten zijn bij patiënten met MCS.

TABEL XVII

Op het werk gebruikte chemicaliën
Polychlorinated Biphenyls (PCBs)
Pesticides
1,1,1 Trichloroethane
[methyl] Isocyanates
Xylene
N Pentane
Cyclopentane
Hexane Isomers
N-hexane
Formaldehyde
Perchloroethylene
Monochlorodifluoromethane/Chloropentafluoroethane
Barryman blend
Tectyl 802A
PSKD-NF/ZP-9 Developer
SKL-HF/S Spotcheck Penetrant
Nitrocellulose lacquer [Sinclair]
Krylon Enamel
Tapmatic No. 1 cutting fluid
Industrial lacquer
Chevron thinner

CONCLUSIES

[141] Patiënten die zich presenteren met klachten van MCS verdienen een uitgebreide objectieve evaluatie. Als deze wordt uitgevoerd, zal een hoog percentage abnormale testresultaten vertonen. Dit geldt zowel voor het centrale en perifere zenuwstelsel als voor de long- en immuunfuncties. Ook worden bij nauwkeurig onderzoek vaak anatomische veranderingen in de neusholte gevonden. CBC en bloedchemie zijn daarentegen meestal binnen de normale grenzen. Hetzelfde geldt voor het algemene lichamelijke onderzoek.

Indien mogelijk moeten longitudinale studies worden verricht waarbij de patiënt als eigen controle wordt gebruikt. Stijgingen van TA1-cellen en chemische antilichamen kunnen dan worden gezien na zelfgerapporteerde onopzettelijke blootstelling en worden daarom voorgesteld als markers van MCS.

Onze resultaten suggereren diagnostische criteria voor MCS. Deze zijn hard nodig nu het aantal patiënten dat invaliditeit claimt als gevolg van MCS toeneemt. Miljoenen dollars staan potentieel op het spel als het aantal claims toeneemt. Patiënten die echt ziek zijn, verdienen aandacht en hulp van de industrie, huisvestingsautoriteiten en overheidsinstanties alsook van artsen. Patiënten die onterechte claims indienen, moeten snel worden opgespoord.

Zowel de patiënten als de industrie en de overheid hebben behoefte aan een praktische aanpak van de diagnose van MCS. Wij geloven dat onze bevindingen de weg wijzen naar een dergelijke aanpak.

Mogelijke mechanismen voor meervoudige chemische gevoeligheid: Het limbisch systeem en andere^{Q1}

Claudia S. Miller and Nicholas A. Ashford

De beperkte gegevens die op dit ogenblik beschikbaar zijn, wijzen erop dat elk mechanisme of model dat het syndroom van meervoudige chemische gevoeligheden zou verklaren, de kenmerken zou moeten aanpakken die het meest met deze ziekte worden geassocieerd (*Ashford en Miller, 1991*):

1. Symptomen waarbij vrijwel elk systeem in het lichaam of meerdere systemen tegelijk betrokken zijn, en vaak het centrale zenuwstelsel (met name stemmings-, geheugen- en concentratieproblemen).
2. Verschillende symptomen en ernst bij verschillende personen, zelfs bij personen met dezelfde blootstelling.
3. Inductie door een breed scala aan milieu-invloeden, waaronder pesticiden en oplosmiddelen.
4. Latere uitlokking door lagere blootstellingsniveaus dan die welke betrokken waren bij de initiële inductie van de ziekte.
5. Verspreiding van de gevoeligheid naar andere, vaak chemisch ongelijksoortige stoffen; elke stof kan een andere, maar reproduceerbare symptomenconstellatie teweeg-

brengen.

6. **Gelijktijdige voedsel- en geneesmiddelenintoleranties**, die naar schatting voorkomen bij een aanzienlijk percentage van degenen met chemische gevoelheden.
7. Aanpassing (masking), d.w.z. acclimatisatie of tolerantie voor omgevingsprikkels, zowel chemische als voedingsmiddelen, bij voortdurende blootstelling; verlies van deze tolerantie bij verwijdering van de prikkel(s); en verhoogde respons bij hernieuwde blootstelling na een passend interval (bijvoorbeeld 4 tot 7 dagen).
8. Een schijnbaar drempeleffect dat door sommigen de totale belasting van de patiënt wordt genoemd, een theoretische constructie die wordt aangehaald om te helpen verklaren waarom iemand dit syndroom op een bepaald moment ontwikkelt. Ziekte zou zich voordoen wanneer de totale belasting door biologische, chemische, fysieke en psychologische stressfactoren een bepaalde drempel 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; er bestaan echter wel diermodellen. [145] Het concept sluit aan bij het werk van Selye over het algemene aanpassingssyndroom (*Selye, 1946*).

De punten 2 en 3 hierboven belemmeren epidemiologisch onderzoek van dit probleem.

De punten 3 en 4 suggereren een proces in twee stappen- (1) inductie of sensibilisatie als gevolg van een eerste "grote" blootstelling en (2) het op gang brengen van de symptomen door latere blootstelling op een lager niveau aan vele verschillende prikkels.

Hoewel kennis van het mechanisme van een ziekte nuttig kan zijn voor de ontwikkeling van betere therapieën, is dergelijke kennis geen voorwaarde voor interventie. Het voorkomen van de ontwikkeling van meervoudige chemische gevoeligheden bij nog niet getroffen en kan mogelijk zijn door het beheersen van de milieublootstelling die de eerste sensibilisering veroorzaakt.

De meest aangehaalde fysiologische theorieën om chemische gevoeligheid te verklaren hebben betrekking op het zenuwstelsel, het immuunsysteem, of de interactie daartussen, omdat deze twee systemen het nauwst verbonden zijn tussen het externe milieu en het interne milieu. Het snelle reactievermogen van deze systemen maakt ze ook tot aantrekkelijke kandidaten, omdat symptomen van voedsel- of chemische gevoeligheid zich binnen enkele seconden na blootstelling zouden ontwikkelen. Veel chemische stoffen, zoals polybroombifenylen (PBB's) en trichloorethyleen, tasten zowel het zenuwstelsel als het immuunsysteem aan. Tot 1980 werd het idee van een mogelijke directe communicatie tussen het zenuwstelsel en het immuunsysteem uitvoerig besproken. Daarna is men zich steeds meer bewust geworden van het bestaan van een neuro-immunoendocriene as. Verschillende ontdekkingen hebben bijgedragen tot de bevestiging van de aanwezigheid van tweerichtingscommunicatie tussen het zenuwstelsel en het immuunsysteem.

Kilburn stelt voor dat het menselijk zenuwstelsel, omdat het zo sterk geëvolueerd is, het meest vatbaar is voor milieu-invloeden:

"Gevoeligheid kan zijn ondergang zijn. De intuïtieve hypothe-

se is dat het zenuwstelsel het meest vatbaar is voor schade door milieutoxines. De beoordeling van schade kan worden gemaskeerd omdat subtiele disfunctie wordt verborgen door de opmerkelijke redundantie – massale aanwezigheid – en substitutie van functies van het zenuwstelsel, of het wordt over het hoofd gezien in klinische evaluaties die meestal alleen kwalitatief zijn."

MECHANISMEN WAARBIJ HET LIMBISCH SYSTEEM BETROKKEN IS

De hypothalamus (onderdeel van het limbisch systeem) heeft veel aandacht gekregen omdat dit het centrale punt in de hersenen is waar het immuunsysteem, het zenuwstelsel en het endocriene systeem op elkaar inwerken. Bell merkt op dat een directe oorzaak-en-gevolgrelatie voorbarig zou zijn, maar dat de hypothalamus zou kunnen bemiddelen bij voedsel- en chemische verslavingen bij patiënten met meer-voudige chemische gevoeligheden. Het olfactorische systeem – waarnemen van geuren en feromonen, d.m.v. reuk – heeft bekende verbindingen met de hypothalamus en andere delen van het limbische systeem, waardoor Bell speculeert dat "het olfactorische systeem, de hypothalamus en het limbische systeem de neurale circuits zouden verschaffen waardoor ongunstige voedsel- en chemische reacties bepaalde neurale, psychologische en psychiatrische afwijkingen zouden kunnen veroorzaken." Patiënten met chemische gevoeligheden hebben melding gemaakt van hunkering naar voedsel, eetbuien, geweld of hyperseksuele activiteit na blootstelling aan chemische stoffen. [146] Een model waarbij de hypothalamus be-

trokken is, zou dergelijke gedragsveranderingen kunnen helpen verklaren.

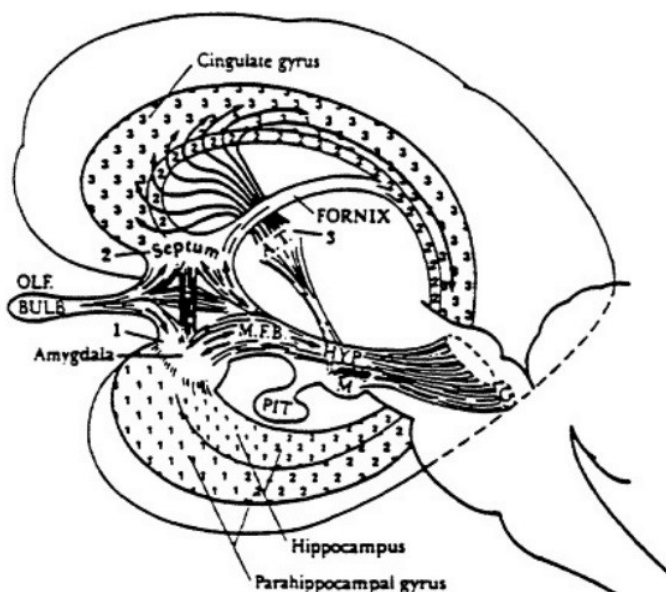
Sommige auteurs hebben beweerd dat psychologische conditionering voor geuren verantwoordelijk is voor de reacties van patiënten op chemicaliën. Natuurlijk kan geurconditionering in bepaalde gevallen voorkomen. Er kunnen echter ook fysiologische mechanismen optreden waarbij het limbisch systeem betrokken is. Bij ratten is een directe weg van de oropharynx naar de hersenen en de hypothalamus en limbic-regio aangetoond. In de orofarynx – plek achter in de keel – gebrachte stoffen migreerden binnen enkele minuten naar de hersenen via een andere weg dan de bloedstroom en in hogere concentraties dan bij toediening via het maag-darmkanaal, hetgeen wijst op een directe route van mond (of neus) naar de hersenen. Evenzo toonde Shipley aan dat ingeademde stoffen die in contact komen met het neusepitheel de hersenen kunnen bereiken en via transneuronaal transport op grote schaal kunnen worden verspreid. Zo zouden moleculen die worden ingeademd en in contact komen met het reukorgaan, functies in andere delen van de hersenen kunnen beïnvloeden.

Ryan en medewerkers bestudeerden 17 werknemers die veranderingen in het denkproces, met name geheugen- en concentratieproblemen, of veranderingen in de stemming toeschreven aan hun blootstelling aan oplosmiddelen. De werknemers met "cacosmie" (een verhoogde gevoeligheid voor geuren die lijkt op wat chemisch gevoelige personen melden) presteerden het slechtst op neurobehaviorale tests die verbaal leren of visueel geheugen vereisen. De auteurs

meenden dat hun bevindingen de hypothese ondersteunden dat chronische blootstelling aan oplosmiddelen de "rhinencephalic structuren" (de primitieve "reuk" hersenen), de evolutionaire voorloper van het limbisch systeem, kan aantasten.

Dit fylogenetisch oude deel van de hersenen is aanwezig in alle zoogdieren. Het beïnvloedt de interactie van het organisme met zijn omgeving op vele subtiële manieren die essentieel zijn voor het behoud van het individu, zijn nakomelingen en de soort. Limbus (Latijn voor "marge" of "rand") verwijst naar zijn verschijning als een rand rond de rand van de hersenhelften. Figuur 1 toont de onderdelen ervan. Let op de anatomische relatie met de bulbus olfactorius. De reukzenuwen zijn het meest directe contact van de hersenen met de externe omgeving. Elke zenuw bestaat uit bipolaire neuronen, die een uiteinde hebben in het bovenste deel van de neus en het andere in de hersenen (bulbus olfactorius). Sterke geuren en zelfs mildere geuren veroorzaken elektrische activiteit in de amygdala en de hippocampus van het limbisch systeem. Onder sensorische blootstelling aan chemicaliën kan langdurige, zo niet permanente, veranderingen in de elektrische activiteit van het limbisch gebied veroorzaken, te beginnen met de meest gevoelige structuren, met name dat deel van de amygdala dat geuren analyseert. Alle delen van het limbisch systeem zijn nauw met elkaar verbonden.

Interessant is dat ablatie van de bulbus olfactorius bij proefdieren dient als model voor depressie, dat onderzoekers hebben gebruikt om de werkzaamheid van verschillende antidepressiva te testen.



Figuur 1 Drie grote onderverdelingen van het limbisch systeem. De kleine cijfers 1, 2 en 3 duiden respectievelijk de amygdaloïde, septale en thalamocingulate divisies aan. De corresponderende grote cijfers geven verbindingskernen aan in de amygdala, het septum en de voorste thalamus. Afkortingen: AT, voorste thalamische kernen; G, tegmentale kernen van Gudden; HYP, hypothalamus; M, mammillaire lichamen; MFB, riet/een voorhersensbundel; PIT, hypofyse, OLF, reukorgaan. Bron: MacLean, P.D., "A Triune Concept of the Brain and Behavior," in Boag, T., and Campbell, D., *The Hincks Memorial Lectures* (1973), University of Toronto Press, Toronto, Ontario, p. 15.

De amygdala is betrokken bij gevoelens en activiteiten die verband houden met zelfbehoud, zoals het zoeken naar voedsel, eten, vechten en zelfbescherming. De cingulate gyrus lijkt invloed te hebben op moederlijke zorg en verple-

ging, scheidingskreten tussen moeder en kroost, en speels gedrag, waaronder geestigheid en humor. Het septum heeft betrekking op gevoel en expressie met betrekking tot voortplanting. Lesies in het septum kunnen leiden tot hyperresponsiviteit voor fysieke stimuli (zoals aanrakingen, geluiden of temperatuurveranderingen), hyperemotionaliteit, verlies van motivatie, overmatige suiker- en wateropname en angst voor onbekende situaties, verschijnselen die door sommige chemisch gevoelige personen worden gemeld.

De hippocampus lijkt belangrijk voor het vastleggen van nieuwe herinneringen en is dus essentieel voor het leren. Letsels aan de hippocampus kunnen problemen veroorzaken bij het vasthouden van recente herinneringen. [147] De hippocampus, op het kruispunt van talrijke neurale paden en in een kritieke positie om de overdracht van informatie van het ene hersengebied naar het andere te beïnvloeden, fungeert als een informatie schakelcentrum. Commentaar: Leer- en geheugenverlies is een frequent gevolg van blootstelling aan toxische stoffen, en sommige onderzoekers beschouwen de hippocampus als een belangrijk doelwit voor dergelijke toxines. Schade aan de hippocampus zelf, of aan de zenuwen die erheen of ervandaan leiden, kan de synthese, opslag, afgifte of inactivering van de stimulerende en remmende aminozuren die als neurotransmitters in dit deel van de hersenen dienen, negatief beïnvloeden. Gifstoffen kunnen het delicate evenwicht van deze aminozuren verstoren, wat kan leiden tot het vrijkomen van een vloed van opwindende neurotransmitters die naburige cellen beschadigen, een fenomeen dat "excitotoxiciteit" wordt genoemd. Opmerkelijk

kleine verstoringen van de hippocampusfunctie kunnen grote en langdurige effecten hebben op gedrag en cognitie.

[148] De meest vitale component van het limbisch systeem, de hypothalamus, regelt:

- (1) lichaamstemperatuur via vasoconstrictie, rillen, vasodilatatie, zweten, koorts, en gedragingen zoals verhuizen naar een koelere of warmere omgeving of het aan- of uittrekken van kleding;
- (2) reproductieve fysiologie en gedrag;
- (3) voeding, drinken, spijsvertering, en metabolische activiteiten, inclusief waterbalans, verslavend eten dat leidt tot zwaarlijvigheid, en volledige weigering van voedsel en water dat leidt tot de dood;
- (4) agressief gedrag, inclusief fysieke manifestaties van emotie zoals verhoogde hartslag, verhoogde bloeddruk, droge mond, en gastro-intestinale reacties (*Gilman, 1982*).

De hypothalamus is ook de plaats waar sympathische en parasympathische zenuwstelsels samenkomen. Veel symptomen van patiënten met voedsel- en chemische gevoeligheden 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 die door deze personen worden gemeld.

De hypothalamus blijkt ook anafylaxie – allergische reacties – en andere aspecten van immuniteit te beïnvloeden.

Omgekeerd kunnen antigenen de elektrische activiteit in de hypothalamus beïnvloeden.

Het is belangrijk te erkennen dat gedachten die in de hersenschors opkomen en een sterke emotionele lading hebben, ook reacties van de hypothalamus kunnen uitlokken en de lichamelijke effecten die gepaard gaan met intense woede, angst en andere gevoelens kunnen herscheppen. Om zijn effecten uit te voeren, heeft de hypothalamus niet alleen een directe elektrische output naar het zenuwstelsel, maar produceert hij ook zijn eigen hormonen, waarvan vele de productie van hormonen door de hypofyse stimuleren of remmen. Interessant in dit verband is dat een onevenredig groot aantal chemisch gevoelige personen ooit in hun leven behandeld lijkt te zijn voor een tekort aan schildklierhormonen.

De meeste neurale input voor de hypothalamus komt van de nabijgelegen limbische en olfactorische gebieden. Letsels in het limbisch gebied kunnen in verband worden gebracht met irrationele angsten, gevoelens van vreemdheid of onwerkelijkheid, de wens om alleen te zijn, en verdriet. Men kan het gevoel hebben geen contact meer te hebben met of geen controle te hebben over zijn gevoelens en gedachten, zoals veel patiënten met chemische gevoeligheid beschrijven.

Sommigen melden dat ze zich "spacey" – zweverig – voelen of dat "de camera niet aanstaat" tenzij ze zich enorm inspannen om hun aandacht te richten.

Doane beschrijft mogelijke moeilijkheden voor patiënten met limbische disfunctie:

Activiteit gecontroleerd door het limbisch systeem kan grotendeels irrationeel lijken en wordt vaak niet waargenomen binnen iemands zelf op manieren die gemakkelijk begrepen of gecommuniceerd worden in verbale taal.

De dynamische betrokkenheid van de hypothalamus en het limbisch systeem bij vrijwel elk aspect van de menselijke fysiologie en gedrag maakt ietsel aan deze structuren tot een intrigerende hypothese om de ontwikkeling van chemische gevoeligheid met zijn diverse manifestaties te verklaren. Tussen het olfactorische systeem en de limbische en temporale gebieden van de hersenen bestaan rijke neurale verbindingen. Chirurgische of epileptische patiënten met schade aan de limbische of mediale temporale delen van de hersenen kunnen aanhoudende veranderingen in geurwaarneming ervaren (bijvoorbeeld een ongewone geur die kenmerkend voorafgaat aan aanvalsactiviteit) evenals leer- en geheugenproblemen.

Bell veronderstelt dat chemisch gevoelige patiënten olfactorische-limbische-temporale paden hebben die gemakkelijker "aangestoken" worden. Met andere woorden, een klein signaal of belediging zou gemakkelijker het vuren van zenuwcellen teweegbrengen in hersengebieden waar kindling aanwezig is.

[149] Ontsteking kan worden versterkt door genetische aanleg, eerdere blootstelling aan de omgeving, psychologische stress, hormonale variaties of andere factoren. In tegenstelling tot chirurgische ablatie, waarbij een hersengebied wordt vernietigd, is kindling een soort stimulerende laesie.

Kindling is eerder beschreven in de context van aanvallen. De amygdala bijvoorbeeld, die bijzonder gevoelig is voor elektrische ontlading na elektrische of chemische provocatie, is onderhevig aan langdurige verandering wanneer sterke of herhaalde stimuli worden toegediend. Zeer krachtige of herhaalde prikkels, hetzij elektrische of chemische, kunnen de neuronen permanent sterker maken om te vuren in aanwezigheid van toekomstige prikkels, zelfs wanneer ze worden uitgedaagd met veel lagere niveaus dan die waar het oorspronkelijk om ging.

Girgis meldt een afname van het acetylcholinesterase (AChE), een enzym dat de neurotransmitter acetylcholine afbreekt in verbindingen tussen zenuwcellen, die parallel loopt met de toename van de overgevoeligheid voor prikkels. Het limbisch systeem is bijzonder rijk aan AChE, dat sterk gebonden is aan de zenuwcelmembranen en zeer stabiel is. AChE kan een beschermende rol spelen door enzymatisch de acetylcholineconcentraties bij zenuwknooppunten binnen veilige grenzen te houden en vatbare cellen in het limbisch systeem te beschermen tegen het ontwikkelen van "bizarre gevoeligheid". Interessant is dat artsen die patiënten met meervoudige chemische gevoeligheden behandelen, hebben opgemerkt dat sommige van de ernstigste en slopendste blootstellingen voor deze patiënten organofosfaat-pesticiden betreffen, die AChE remmen.

Bokina vond verminderde snelheid van uitvoering en coördinatie van uitvoering en complexe motorische processen bij mensen die herhaaldelijk werden blootgesteld aan koolstofdissulfide gedurende intervallen van 10 tot 15 minuten op

subsensorische niveaus.

Dieren die geprimed werden door hoge of chronische lagere concentraties van verschillende chemicaliën, zoals formaldehyde en ozon, en vervolgens opnieuw werden blootgesteld aan nog lagere concentraties van dezelfde chemicaliën vertoonden een verhoogde neiging tot paroxysmale elektrische ontlading in de amygdala. Bokina merkte op dat hoewel de chemicaliën die hij gebruikte om de dieren te sensibiliseren verschillend waren qua structuur en fysische en chemische eigenschappen, hun effecten op het limbisch systeem opmerkelijk gelijk waren.

Aanmaak zou kunnen helpen om het schijnbare verlies van aanpassingsvermogen en de verspreiding van gevoeligheden voor chemisch niet-verwante stoffen te verklaren, zoals bij meervoudige chemische gevoeligheid wordt gemeld. Voorheen goed verdragen lage blootstellingen aan bijvoorbeeld tabaksrook of parfum zouden symptomen kunnen veroorzaken bij personen wier limbische gebieden zijn aangestoken door een eerdere blootstelling aan pesticiden of oplosmiddelen.

Een intrigerend aspect van het limbisch systeem als mechanisme voor meervoudige chemische gevoeligheden is dat het systeem reageert op zowel chemische als corticale stimuli. Daarom beïnvloeden bewuste denkprocessen en emotionele toestanden de limbische activiteit evenzeer als chemische of fysische stimuli dat kunnen. De eerste kunnen onder min of meer bewuste controle van het individu staan, terwijl de laatste arc bijna volledig onbewust en automatisch zijn. Bewuste inspanningen die inspelen op de delicate scha-

kelingen van het limbisch systeem kunnen echter gelijktijdige elektrische activiteit die door omgevingsstoffen wordt opgeroepen, veranderen of onderdrukken. Sommige patiënten met chemische gevoeligheden melden dat ze een milde reactie op een voedingsmiddel of chemische stof te "willen" en proberen op die manier hun symptomen onder controle te krijgen.

De meesten zeggen dat dergelijke pogingen niet werken bij hun meest problematische prikkels. In feite kan het vermogen om elke bewuste inspanning te leveren, zelfs om gewoon weg te gaan van de blootstelling, verloren gaan tijdens een reactie. Monroe meldde het geval van een man bij wie blootstelling aan de geur van oud bier een sterk verhoogde elektrische activiteit veroorzaakte in het limbisch systeem (amygdala en hippocampus). Verschillende herinneringen, sommige geassocieerd met bier, verhoogden ook de elektrische activiteit in hetzelfde gebied. Eenvoudige rekenkundige berekeningen zouden deze activiteit echter onmiddellijk stoppen. Bewuste denkprocessen zouden dus enige elektrische activiteit in het limbisch systeem kunnen verandere.

[150] Een intrigerend voorbeeld van de concurrerende effecten van blootstelling en psychologische toestand is gerapporteerd. Er is aangetoond dat kooldioxide-niveaus van meer dan 5 procent in de lucht paniekaanvallen opwekken ("fight or flight" reacties zijn afhankelijk van limbische activiteit) bij patiënten die lijden aan een paniekstoornis. Het feit dat patiënten in dit onderzoek die geloofden dat zij controle hadden over het kooldioxideniveau waaraan zij werden blootgesteld, minder en minder heftige paniekstoornis

symptomen hadden, suggereert dat psychologische factoren (dat wil zeggen, de illusie van controle), de biologische reactie op een omgevingsstressor kunnen verzachten.

Experimenteel bewijs suggereert dus een delicate wisselwerking in de limbische regio. Het is denkbaar dat chemische stoffen die in contact komen met olfactorische zenuwprojecties in de neus, worden getransporteerd naar of elektrische signalen doorgeven aan de limbische regio, wat leidt tot een breed scala van symptomen. Ook denkprocessen en gemoedstoestanden brengen limbische activiteit op gang of kunnen in sommige gevallen reeds bestaande limbische activiteit onderbreken. Momenteel zijn er echter geen aanwijzingen dat limbische activiteit, veroorzaakt door blootstelling aan omgevingsfactoren, volledig kan worden ondervangen door psychologische interventies.

Een belangrijke vertakking van een limbische hypothese, indien waar, is dat er wellicht geen geschikte biologische marker is voor meervoudige chemische gevoeligheid.

De detectie van chemische prikkels in de neus is niet beperkt tot de reukzenuw, maar omvat ook de nervus trigeminus en zijn afferenten, die eveneens een rol kunnen spelen bij deze aandoening. Vrije trigeminuszenuwuiteinden in de neus en de mond detecteren schadelijke chemische stoffen en zetten reflexmatig beschermende reacties in gang, waaronder het staken van de ademhaling, vernauwing of verwijding van de luchtwegen, verlaging van de hartslag en de hartoutput, vernauwing van de meeste bloedvaten (behalve de haarvaten in het hoofd), verhoogde afgifte van epinefrine, veranderingen in de bloeddruk en pogingen om zich te

rug te trekken. Dit is een krachtige reflex die een duidelijke beschermende rol vervult. Het meest bekend is de trigeminusreflexreactie op reukzout. Blijkbaar treden trigeminale reacties ook op bij niet-irriterende stimuli. Tot nu toe is er geen geur gevonden die alleen de nervus trigeminus of alleen de nervus olfactorius stimuleert, waardoor het moeilijk is een van beide systemen afzonderlijk te bestuderen. Mogelijk spelen beide een rol in chemische gevoeligheid.

BIOCHEMISCHE MECHANISMEN

Rea en andere ecologen die chemisch gevoelige patiënten zien, hebben bij velen van hen vitamine- en mineraalafwijkingen vastgesteld. Anderen stellen dat deze patiënten vaak ziek, verzwakt en ondervoed zijn, en dat dergelijke bevindingen daarom niet verrassend zijn.

Personen met gebrekkige enzymatische ontgiftingssystemen zouden gevoeliger kunnen zijn voor blootstelling aan lage concentraties. Het is denkbaar dat chemisch gevoelige personen gebrekkige ontgiftingstrajecten hebben en er meer last van hebben, terwijl anderen in dezelfde omgeving dezelfde blootstellingen zonder symptomen verdragen. Rea heeft opgemerkt dat veel van zijn chemisch gevoelige patiënten verlaagde niveaus van ontgiftende enzymen hebben, zoals glutathion peroxidase. Deze mogelijkheid is bijzonder intrigerend omdat dergelijke enzymsystemen induceerbaar zijn (d.w.z. gestimuleerd kunnen worden) en dus in overeenstemming zouden kunnen zijn met een aanpassingshypothese. Scadding en medewerkers constateerden een slecht sul-

foxidatievermogen bij 58 van 74 patiënten met welomschreven reacties op voedsel versus 67 van 200 normale controles ($p < 0,005$). Evenzo meldde Reidenberg het geval van een laborante die een lupusachtige ziekte ontwikkelde als reactie op hydrazine. [151] Zij was genetisch gezien een trage acetylator, wat haar misschien vatbaar maakte voor het ontwikkelen van een lupusachtige aandoening na voldoende blootstelling aan de chemische stof. Een tekort aan een of meer bepaalde enzymen zou kunnen helpen verklaren waarom sommige patiënten gevoeliger zijn voor voedingsmiddelen en chemicaliën dan anderen. Verder zou beschadiging door een toxine de ontgiftingswegen in gevaar kunnen brengen, zodat andere stoffen die vroeger via deze weg werden gemetaboliseerd, niet goed kunnen worden afgebroken en dus symptomen kunnen veroorzaken bij lage blootstellingsniveaus, een hypothetische basis voor het spreidingsverschijnsel.

Levine heeft voorgesteld dat milieugevoeligheden het resultaat zijn van de reactie van toxische chemicaliën met celbestanddelen, waardoor vrije radicalen ontstaan (die worden gevormd wanneer een molecuul een elektron verliest). Hij veronderstelt dat als een antioxidantmolecule (zoals vitamine A, C, E of selenium) niet in de buurt aanwezig is om het ontbrekende elektron te leveren, een elektron kan worden verwijderd uit een onverzadigde lipide in een celmembraan, wat leidt tot membraanschade, het vrijkomen van prostaglandines en andere ontstekingsmediatoren, en de vorming van antilichamen tegen chemisch veranderde weefsel macromoleculen.

VASCULAIRE MECHANISMEN

Rea veronderstelt dat bloedvatvernauwing, ontsteking of lekkage in meerdere orgaansystemen de bizarre combinaties van symptomen bij deze patiënten kunnen verklaren. Volgens hem zouden bepaalde klachten de plaats en de grootte van de aangetaste bloedvaten kunnen weerspiegelen. Spasmen in slagaders van groot kaliber kunnen, acuut of chronisch, de bloedtoevoer naar een orgaan of ledemaat verminderen en leiden tot disfunctie, pijn of zelfs necrose. Chemisch letsel aan de breekbare wanden van kleinere vaten zou echter eerder leiden tot bloedingen (met petechiën en blauwe plekken tot gevolg) of oedeem. De wanden van bloedvaten bevatten gladde spieren. Rea merkt op dat andere weefsels die gladde spieren bevatten, zoals het ademhalings-, gastro-intestinale en urogenitale systeem, vaak betrokken zijn bij deze patiënten. Een verstoorde bloedvat- of gladde spierfunctie zou een verklaring kunnen zijn voor de uiteenlopende en schijnbaar niet met elkaar verband houdende symptomen bij patiënten met meervoudige chemische gevoeligheden. In het geval van een verstoorde bloedvat- of gladde spierfunctie zouden neurologische en immuunveranderingen of veranderingen in de membraanpermabiliteit of receptoren (bijvoorbeeld denervatie-supersensitiviteit) een primaire rol kunnen spelen. Een vasculaire hypothese zou ook kunnen verklaren waarom sommige patiënten meer pijn of andere symptomen ervaren op de plaats van een vroegere verwonding of operatie, waar de bloedstroom relatief gecompromitteerd kan zijn.

Misschien is het mechanisme voor meervoudige chemische gevoeligheden niet aanwijsbaar; dat wil zeggen, nadat alle wegen van biochemisch en immunologisch onderzoek zijn uitgeput, komt er geen enkele verklaring voor deze aandoening. De theorie van stofs specifieke aanpassing is gebaseerd op observaties van de reacties van patiënten in een doodgevone toestand die worden opgewerkt in een omgevingseenheid. Aanpassing is op dit moment slechts een observatie, geen mechanisme. Het is echter mogelijk dat biologische grenzen bepalen hoeveel een organisme zich kan aanpassen, grenzen die zeer individueel kunnen zijn en met ordes van grootte kunnen variëren. Zeker is dat aanpassing plaatsvindt op alle niveaus van biologische systemen, van enzymsystemen tot cellen, weefsels, organen en zelfs gedrag. Theoretisch zou een grote insult of de opeenstapeling van verwondingen op lager niveau binnen deze systemen kunnen leiden tot een soort "overbelasting" of "verzadigingseffect" met betrekking tot het aanpassingsvermogen dat ertoe zou leiden dat een individu omgevingsreacties heeft die, in plaats van flexibel en soepel, nu fragiel en overmatig responsief zijn. Veel patiënten melden dat ze zelfs na jaren en in sommige gevallen decennia na het begin van hun problemen slechts een deel van hun vroegere energie en tolerantie voor hun omgeving hebben teruggekregen. [152] Hun beschrijvingen lijken te wijzen op het verlies van een ongrijpbaar aanpassingsvermogen, waarvan delen tijdelijk en herstelbaar kunnen zijn en andere delen niet.

Ontwikkeling van protocollen voor klinisch onderzoek naar chemische gevoeligheden

William J. Meggs

In het decennium van de jaren tachtig is vooruitgang geboekt bij de identificatie en kwantificering van de geringe blootstelling aan vluchtige organische stoffen in de binnenlucht van huizen, scholen en kantoren. Bovendien zijn er nu gegevens beschikbaar over zowel endogene als toegevoegde organische stoffen met een laag moleculair gewicht in voedsel en water. Beweringen over schadelijke gevolgen voor de gezondheid van deze blootstellingen zijn zeer uiteenlopend, en de uitdaging is nu aan de klinisch onderzoeker om wetenschappelijk vast te stellen of er schadelijke gevolgen voor de gezondheid zijn verbonden aan deze blootstellingen. Er zijn specifieke moeilijkheden verbonden aan de ontwikkeling van onderzoeksprotocollen op dit gebied, en kwesties die moeten worden aangepakt zijn onder meer: **(a)** het bepalen van de te bestuderen patiëntenpopulaties, **(b)** het bepalen van de juiste controlegroepen, **(c)** de juiste technieken voor het blinderen van uitdagingen met geurstoffen, **(d)** het beoordelen van psychiatrische problemen, **(e)** het toestaan van „aanpassingsverschijnselen“, **(g)** het ontwerpen van ontwerpen die tegelijkertijd vaststellen of er stimulus-responsrela-

ties bestaan en mogelijke onderliggende mechanismen onderzoeken en, misschien wel het moeilijkst, **f)** het streven naar studies die definitief zijn op een zeer controversieel en gepolitiseerd onderzoeksgebied.

Er zijn drie benaderingen om de te bestuderen patiëntenpopulaties te definiëren. Bij de eerste benadering worden patiënten gerekruteerd op basis van reactiviteit op chemische stoffen, hetzij door te voldoen aan een gevalsdefinitie voor het meervoudig chemisch gevoeligheidssyndroom, hetzij door beweerde reactiviteit op meerdere chemische stoffen, waarbij de nadruk ligt op de etiologische agentia die het syndroom al dan niet kunnen reproduceren. Bij de tweede benadering worden patiënten gerekruteerd die specifieke ziekten hebben zoals astma, reumatoïde artritis of depressie, waarbij de effecten worden bepaald van het terugtrekken en opnieuw blootstellen van patiënten aan specifieke chemische stoffen. Bij de derde opzet wordt een bepaalde populatie, zoals een groep werknemers in een bepaalde fabriek, bemonsterd op respons. Bij alle drie de benaderingen moeten studies worden opgezet met objectieve parameters om de ziekteactiviteit te meten. Studies bij patiëntenpopulaties met polysomatische klachten en zonder objectieve bevindingen zullen waarschijnlijk geen definitieve gegevens opleveren. Patiënten met zowel objectieve ziekte als vermeende chemische reactiviteit zijn beschikbaar en verdienen de voorkeur voor onderzoek.

Ziekten worden mogelijk geïnduceerd of verergerd door chemische stoffen in het milieu als: **(a)** de incidentie van de ziekte de laatste jaren is toegenomen, **(b)** beroepsmatige

blootstelling de ziekte induceert of verergert, **(c)** er case reports of anekdotische gegevens zijn die de ziekte in verband brengen met chemische blootstelling, **(d)** de ziekteactiviteit in verband wordt gebracht met geneesmiddelen, zoals bij door geneesmiddelen geïnduceerde auto-immuunhemolytische anemie, en **(e)** als diermodellen van de ziekte inductie door chemische blootstelling aantonen.

[157] Aan de hand van deze criteria wordt in tabel 1 een groep ziekten gegeven die moeten worden bestudeerd. Wij beweren niet dat al deze ziekten strikt voldoen aan elk van de bovengenoemde criteria.

TABEL 1

Enkele van de ziekten waarvan het verband met chemische stoffen in het milieu moet worden verduidelijkt

Astma

Auto-immuun hemolytische anemie

Ziekte van Crohn

Depressie

Manisch depressieve ziekte

Multiple sclerose

Reumatoïde artritis

Schizofrenie

Systemische Lupus Erythematosus

Colitis ulcerosa

Gemeenschappelijke kenmerken van deze ziekten zijn een

wassend en afnemend verloop, gelokaliseerde weefselontsteking en uiteindelijk weefselvernietiging. Zij zijn kandidaten voor de fasen 2 en 3 van het Hypothetisch Chemisch Stress Syndroom, dat elders in deze bespreking wordt besproken.

Klinische onderzoeksprotocollen moeten zodanig worden ontworpen dat er geschikte controlegroepen worden opgenomen. Onderzoekers moeten erkennen dat de gehele bevolking wordt blootgesteld aan vluchtige organische stoffen (VOC's) op laag niveau, en er zijn gegevens die erop wijzen dat normale vrijwilligers die in uitdagingskamers worden blootgesteld aan mengsels van VOC's, klachten kunnen krijgen.

Sommige effecten van chronische blootstelling aan VOS op laag niveau kunnen zowel bij normale personen als bij patiënten worden waargenomen.

Klinische studies naar de schadelijke effecten van chemische stoffen moeten dubbelblind zijn, maar bij geurstoffen doen zich unieke moeilijkheden voor. Geurmaskering door blootstelling van de proefpersoon aan een als onschadelijk beschouwde chemische stof in hoge dosis en een te testen chemische stof in lage dosis levert in deze setting unieke problemen op en zal systematisch moeten worden bestudeerd.

Verdoving van de bulbus olfactorius kan fysiologische reacties van de reuk maskeren. De ervaring met blinderingstechnieken bij het onderzoek naar voedselallergie en voedselintolerantie moet in acht worden genomen, en deze onderzoe-

kers hebben vastgesteld dat blinderingstechnieken niet a priori moeten worden aanvaard, maar aan een wetenschappelijk onderzoek moeten worden onderworpen. Blootstelling van patiënten tijdens de slaap kan de meest effectieve techniek zijn, maar zal gecontroleerd onderzoek vereisen vanwege de veranderde fysiologie tijdens de slaap.

Klinische studies moeten rekening houden met psychiatrische ziekten in de patiëntenpopulatie. Erkend wordt dat deze ziekte gedragsaspecten heeft. In de oorspronkelijke beschrijving van het multiple chemical sensitivity syndrome werd beweerd dat psychiatrische symptomen zoals depressie, hallucinaties en manische toestanden bij sommige patiënten kunnen worden opgewekt door blootstelling aan chemische stoffen. [158] Een tegengestelde opvatting is dat deze populatie bestaat uit psychiatrische patiënten met somatisatie en chemische fobieën. Klinische studies kunnen deze controverse aanpakken door de psychiatrische toestand van patiënten te beoordelen in aanwezigheid en afwezigheid van chemische blootstellingen. Grote zorgvuldigheid is geboden bij het opzetten van dubbelblinde psychiatrische evaluaties.

In de oorspronkelijke klinische beschrijving van het multiple chemical sensitivity syndrome werd beweerd dat chemisch gevoelige patiënten die chronisch worden blootgesteld aan chemische inhalatiemiddelen, niet acuut reageren op chemische uitdagingen en een ontwenningfase doormaken van ongeveer vijf dagen wanneer zij uit de chemische omgeving worden gehaald. De chronische symptomen zouden verdwijnen na de ontwenning, maar de patiënten ont-

wikkelen acute symptomen wanneer zij opnieuw met chemische stoffen worden geconfronteerd. Klinische studies moeten rekening houden met dit aanpassingsmechanisme om aanvaard te worden. Voor de beschouwing van mogelijke aanpassingsverschijnselen zijn residentiële klinische onderzoekseenheden nodig waarin de binnenlucht kan worden gecontroleerd. Een andere overweging tijdens de studieperiode is de controle op reactiviteit op zowel endogene als toegevoegde organische chemicaliën in voedsel en verontreinigende stoffen in water.

De onderzoeksopzet moet specifieke laboratoriumstudies omvatten om objectief bepaalde vragen te kunnen beantwoorden. Hoewel de pathogenese van dit syndroom niet is vastgesteld, moeten voorgestelde mechanismen worden overwogen en gebruikt als basis voor het ontwerpen van een laboratoriumpanel dat moet worden gevolgd wanneer patiënten aan het protocol deelnemen, zich terugtrekken uit de chemische omgeving in een klinische onderzoekseenheid, en vervolgens opnieuw worden blootgesteld aan specifieke agentia. Zijn er bijvoorbeeld veranderingen in het aantal helper- en suppressorlymfocyten of in de activering van lymfocyten tijdens dit proces? Komen er na een acute uitdaging stoffen zoals histamine of metaboliëten van neurotransmitters vrij in het bloed of de urine?

Kortom, het wetenschappelijk inzicht op dit gebied van de klinische geneeskunde zal alleen toenemen met de oprichting van klinische onderzoekseenheden die ontworpen zijn om vluchtige organische chemicaliën in de lucht te minimaliseren, bemand met multidisciplinaire teams van specialis-

ten, en goed ontworpen klinische protocollen toepassen. Patiënten moeten worden bestudeerd in gedefinieerde populaties zoals die welke worden gekenmerkt door kwantificeerbare, objectieve ziekten. Ziekteactiviteit en laboratoriumparameters moeten worden gevolgd vanaf het moment van binnenkomst tot en met het stoppen met het gebruik van organische chemicaliën, en vervolgens bij hernieuwde blootstelling. Proeven moeten dubbelblind zijn, met zorgvuldige beoordeling van veranderingen in ziekteactiviteit en laboratoriumparameters. Normale vrijwilligers moeten dezelfde evaluatie ondergaan. De kosten van dit onderzoek en mogelijke financieringsbronnen zullen worden besproken.

Immunologische mechanismen van de ziekte en het meervoudige chemische overgevoeligheidssyndroom

William J. Meggs

INLEIDING

Het Multiple Chemical Sensitivity Syndrome (MCS) is een zeer omstreden ziekte waaraan een onbekend aantal mensen lijdt. Het bestaan zelf van dit syndroom wordt in twijfel getrokken, maar uit de ervaring van artsen van verschillende specialismen blijkt dat er een groep patiënten bestaat die veel moeite doet om een groep geurige organische chemicaliën te vermijden op niveaus waarvan bekend is dat ze voorkomen in hedendaagse huizen, scholen en kantoren. Deze chemische stoffen omvatten verbrandingsproducten, schoonmaakproducten, geurstoffen, pesticiden; uitwasemingen van synthetische materialen die worden gebruikt voor kleding, meubilair en bouwproducten en worden vaak aangetroffen in de binnenlucht.

Dit type gevoeligheid wordt in de volksmond "*allergie*" genoemd, maar verschilt van traditionele allergische reacties. Op dit moment is het mechanisme van deze intolerantie

voor chemicaliën even controversieel als het syndroom zelf, maar het is belangrijk om in dit vroege stadium van wetenschappelijk onderzoek hypothetische mechanismen in overweging te nemen. Sommigen zeggen dat er geen wetenschappelijk bewijs is dat dit syndroom bestaat, maar het syndroom bestaat bemoeilijkt de patiëntenpopulatie, en in extreme gevallen zijn deze mensen gehandicapt en niet meer in staat productief in de maatschappij te functioneren. Wat wordt uitgedrukt door disclaimers is de overtuiging dat het mechanisme van het syndroom een psychische stoornis is zoals somatisatie, en in dit stadium is de somatisatiehypothese één van de vele die in overweging moeten worden genomen door onderzoekers die klinische onderzoeksprotocollen ontwerpen.

In dit artikel worden voorgestelde en hypothetische immunologische mechanismen voor het Multiple Chemical Sensitivity Syndrome besproken. In de volgende paragraaf zullen beschrijvingen van dit syndroom worden besproken, en zal het syndroom worden beschreven in termen van een chemisch stress-syndroom. Bekende immunologische mechanismen voor de pathofysiologie van gevestigde ziekten zullen vervolgens worden besproken en vergeleken met MCS om te zien of er haalbare verklaringen zijn.

Tenslotte zal de hypothese worden gepresenteerd dat het mechanisme van MCS de neuro-immunologie, de wisselwerking tussen het immuunsysteem en het zenuwstelsel, betreft.

BESCHRIJVINGEN VAN HET MEERVOUDIG CHEMISCH GEVOELIGHEIDSYNDROOM

[161] Een optie dat blootstelling aan organische chemicaliën in het milieu zou kunnen leiden tot ziekten werd in 1962 verwoord in een kort boek, *Human Ecology and Susceptibility to the Chemical Environment*, geschreven door een allergoloog uit Chicago (*Randolph, 1962*). De karakterisering van deze ziekte wordt weergegeven in tabel 1, en dit type gevoeligheid werd gepresenteerd als verschillend van klassieke allergische sensibilisatie. Opmerkelijke kenmerken van deze beschrijving zijn een aanpassingsfenomeen, met: (a) gevoelige personen hebben chronische symptomen terwijl zij in de chemische omgeving leven, die enkele dagen na verwijdering van de chemicaliën verdwijnen, (b) ontweningsverschijnselen bij verwijdering en (c) "schokreacties" wanneer deze personen opnieuw aan chemicaliën worden blootgesteld. Patiënten die aan deze stoornis lijden, hebben een verscheidenheid aan lichamelijke en geestelijke aandoeningen die kunnen worden aangepakt door het vermijden van de chemicaliën. Er is een verspreidingsverschijnsel beschreven waarbij getroffen personen geleidelijk gevoelig worden voor steeds meer chemische stoffen in de binnenlucht, het water en het voedsel. **Tabel 2** bevat een reeks chemische stoffen waarvan in de klinische praktijk is vastgesteld dat zij bij sommige patiënten ziekten veroorzaken. Dit werk werd gepresenteerd als een mening gebaseerd op de klinische praktijk om patiënten met vallen en opstaan chemicaliën en voedingsmiddelen te laten vermijden, en er wer-

den geen wetenschappelijke gegevens, zoals dubbelblinde studies, gepresenteerd om dit standpunt te onderbouwen.

TABEL 1

Randolphs beschrijving van chemische overgevoeligheids- ziekte Verworven, vaak na chronische sluipende of acute blootstelling aan een petrochemische stof.

* Chemische blootstelling veroorzaakt fysieke (arthritis, astma, colitis, enz.) of mentale (depressie, concentratieproblemen, manie, psychose, enz.) symptomen.

* Specifiek Aanpassingssyndroom. Aanpassing aan specifieke chemische stoffen bij chronische blootstelling wordt gevolgd door slechte aanpassing en chronische ziekte, ontwenningsverschijnselen bij verwijdering uit de chemische omgeving en "schrikreacties" bij hernieuwde blootstelling.

* Verspreidingsverschijnselen. Naarmate een individu onaangepast raakt aan de chemische omgeving, ontwikkelt zich intolerantie voor een toenemend aantal chemische stoffen in het milieu.

* Vermijding. Door de chemische omgeving te vermijden, kunnen chronische ziekten verdwijnen.

Een gevalsdefinitie van het Multiple Chemical Sensitivity Syndrome, gebaseerd op de ervaring van arbeidsgeneeskundigen in het hele land, is gepresenteerd (Cullen, 1989). Tabel 3 bevat de zeven criteria van deze gevalsdefinitie. De overeenkomst tussen de tabellen I en 3 vertoont een aanzienlijke overlapping, en een bespreking van het verband tussen beide wordt hieronder gegeven.

[162] Een operationele definitie van MCS is gegeven, dat "De patiënt met meervoudige chemische gevoeligheden kan worden ontdekt door verwijdering van de vermoedelijke beledigende stoffen en door wraak, na een passend interval, onder strikt gecontroleerde omgevingsomstandigheden. Causaliteit wordt afgeleid uit het verdwijnen van de symptomen bij verwijdering uit de beledigende omgeving en het terugkeren van de symptomen bij een specifieke uitdaging."

TABEL 2

Chemische stoffen die reacties zouden veroorzaken bij chemisch gevoelige personen (uit Randolph, 1962) Verontreinigende stoffen in de binnenlucht

- Chemische stoffen die reacties zouden veroorzaken bij chemisch gevoelige personen (uit Randolph, 1962)
- Verontreinigende stoffen in de binnenlucht
- (stads)gas
- kolenrook
- dampen van verse verf, terpentijn, minerale alcohol, detergenten
- geuren van toiletartikelen en parfums
- schoonmaakproducten zoals bleekmiddel, ammoniak, ontsmettingsmiddelen
- inspectiesprays en afweermiddelen
- geurige synthetische tapijten, kussentjes, kleefstoffen en bouwmaterialen
- verontreinigende stoffen in de buitenlucht
- auto- en dieseluitlaatgassen
- industriële luchtverontreinigende stoffen
- verfproductie en zwavelhoudende dampen

- dampen van dakteer en wegen
- chemische additieven en verontreinigingen van voedsel en water
- residuen van insecticiden en fumigatiemiddelen
- sommige chemische conserveringsmiddelen
- resten van zwavel
- chemische smaak- en zoetstoffen
- plastic houders en gevoerde blikken
- chloride in water
- **synthetische geneesmiddelen**, cosmetica en diverse chemicaliën
- geneesmiddelen, waaronder aspirine, sulfonamiden, **synthetische vitaminen**
- allergische extracten of andere biologische materialen die fenol bevatten
- cosmetica
- synthetisch textiel
- beddengoed gewassen met wasmiddelen, gedroogd in gasdrogers of geïmpregneerd met synthetisch zetmeel of lijmen

Een beschrijving van dit syndroom kan het best worden gegeven in de context van wat wij het "Hypothetisch Chemisch Stress Syndroom" noemen, een concept dat niet origineel is en sterk steunt op het werk van anderen (*Selye, 1946; Randolph, 1962*). Het woord "hypothetisch" wordt gebruikt omdat er op dit moment onvoldoende gegevens zijn om een consensus te bereiken over de rol van dit syndroom bij menselijke ziekten. **[163]** Het woord "chemisch" wordt gebruikt omdat wij ons richten op de stress van blootstelling aan chemische stoffen in het milieu, hoewel sommigen beweren dat emotionele en andere stress een "kruisreactie" met chemische blootstelling.

TABEL 3

Voorbeelden van gastheerreacties die ook als immunologisch moeten worden beschouwd

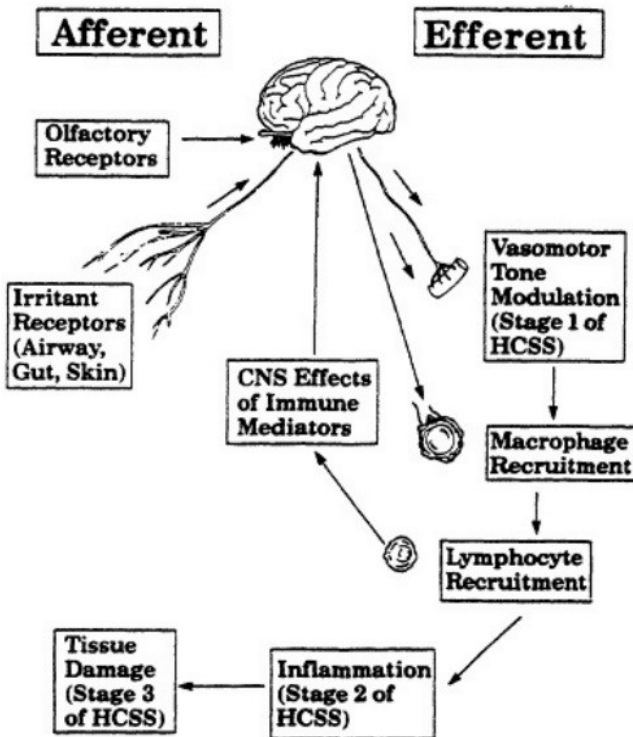
- Reacties van endotheelcellen
 - Activering van C-cascades bij afwezigheid van antilichamen
 - Activering van procoagulerende activiteit
 - Acute fase reactant reacties
 - Aracidonzuurmetabolisme
 - Versterking van NK-cellen
 - Vrijkomen van lysosomale enzymen
 - Generatie van toxische zuurstofradicalen
 - IL-1 effect op de hypothalamus
 - Beta-endorphin activiteit
 - Aanmaak van neuropeptiden
-

De stadia van het hypothetisch chemisch stress-syndroom (HCSS) zijn weergegeven in figuur 1. Personen in stadium 0 verdragen chemische blootstellingen zonder problemen. De progressie van stadium 0 naar stadium 1 treedt op wanneer een individu chemisch gestrest raakt, hetzij door een acute blootstelling aan een hoge dosis chemicaliën, hetzij door een chronische sluipende blootstelling. Personen in stadium I hebben symptomen bij blootstelling aan chemische stoffen, maar geen fysieke bevindingen bij lichamelijk onderzoek. Stadium 1 is dan ook het "-algia"-stadium, waarbij "-algia" het Griekse achtervoegsel is dat in de geneeskunde wordt gebruikt om pijn aan te duiden; zo staat "arthralgie" voor gewrichtspijn en "myalgia" voor spierpijn.

Stadium 2 wordt bereikt wanneer een persoon ontstekingshaarden ontwikkelt als gevolg van chemische blootstelling. Het is in dit stadium dat beide bevindingen bij lichamelijk onderzoek naar voren komen en een medische diagnose kan worden gesteld. De specifieke medische diagnoses die voor deze benadering in aanmerking komen, worden elders in deze procedure besproken (*Meggs, 1991*). Dit stadium wordt het "-itis"-stadium genoemd, waarbij "-itis" het Griekse medische achtervoegsel is voor ontsteking. Artritis is ontsteking van gewrichten, myositis is ontsteking van spieren, enzovoort. De overgang van stadium 1 naar stadium 2 volgt opnieuw de toenemende blootstelling aan chemische stoffen, en als er geen weefselschade is opgetreden, kan de ontsteking worden omgekeerd door de chemische prikkels te verwijderen. Dat wil zeggen dat de progressie tussen stadium 1 en 2 een tweerichtingsproces is, waarbij progressie van stadium 2 naar stadium 1 mogelijk is als chemische stoffen worden vermeden. De ontsteking van stadium 2 kan worden verminderd met medicijnen zoals corticosteroïden en de niet-steroïde ontstekingsremmers, maar deze medicijnen zijn niet genezend. Als de chemische prikkels niet worden weggenomen, is er onmiddellijke terugkeer van de ontsteking. Verder voorkomen deze medicijnen niet de progressie van stadium 2 naar stadium 3.

[164] Stadium 3 treedt op als een individu schade lijdt aan weefsel, zodat dit stadium kan worden gekarakteriseerd met "-osis". In de geneeskunde betekent het Griekse suffix-osis een verandering in levend weefsel; bijv. necrose betekent afsterven van weefsel en fibrose betekent de vervanging van

functioneel weefsel door littekenweefsel. Wanneer weefsel eenmaal beschadigd is, is er in de huidige medische praktijk helaas weinig hoop op herstel, en gaat de orgaanfunctie verloren.



Figuur 1 Hypothetisch chemisch stresssyndroom.

Over het algemeen treedt de progressie naar stadium 2 en 3 op in één orgaansysteem, zoals de huid, de gewrichten of de longen.

Later kan een tweede orgaansysteem betrokken raken. Het

kan nog steeds belangrijk zijn om iemand die de onomkeerbare weefselschade van stadium 3 heeft bereikt, uit de chemische omgeving te halen, omdat het mogelijk is dat er in andere weefsels ontstekingen ontstaan.

Wat veel artsen het Multiple Chemical Sensitivity Syndrome noemen, is stadium 1 van het Hypothetisch Chemisch Stress Syndroom. Deze patiënten hebben meerdere klachten die zij toeschrijven aan chemische blootstelling, maar weinig of geen bevindingen bij lichamelijk onderzoek. Daarom is het gemakkelijk om deze patiënten te beschouwen als patiënten met een somatisatiestoornis zonder echte medische ziekte. Het is belangrijk dat bij onderzoek naar bijwerkingen van chemische stoffen in het milieu ook patiënten worden betrokken met diagnostiseerbare medische aandoeningen, dat wil zeggen patiënten van de tweede en derde fase, en dat de veronderstelde progressie tussen deze stadia wordt bestudeerd. In dit opzicht zullen longitudinale studies zeer belangrijk zijn.

[165] Het concept van een stress-syndroom werd oorspronkelijk geïntroduceerd als het "Gegeneraliseerd Aanpassings-syndroom" om waarnemingen in dierlijke ziektemodellen te verklaren. Bij dit syndroom doorlopen proefdieren die aan stress worden blootgesteld stadia van aanpassing die lijken op de hierboven beschreven stadia. Het syndroom werd aanvankelijk ontdekt bij de blootstelling van dieren aan chemische stress, en het woord "gegeneraliseerd" werd in de naam van dit syndroom geïntroduceerd omdat andere stress, bijvoorbeeld de stress van opsluiting, tot soortgelijke resultaten bleek te leiden.

Het "specifieke aanpassingssyndroom" verschilt bij mensen van het "gegeneraliseerde aanpassingssyndroom" in die zin dat er sprake kan zijn van onaangepastheid aan één specifieke stress, met name één enkele chemische stof. Over de mate waarin deze stress-syndromen gelijkwaardig zijn, valt te twisten, maar ze lijken in ieder geval sterk op elkaar. Het doel van de formulering van het Hypothetisch Chemisch Stress Syndroom is het ontwikkelen van een specifieke hypothese voor het bestuderen van negatieve reacties op chemische stoffen in het milieu, zoals die welke in de binnenlucht worden aangetroffen.

IMMUNOPATHOGENESE VAN ZIEKTEN EN CHEMISCHE GEVOELIGHEDEN

Het is bekend dat de interactie van het immuunsysteem met chemische stoffen in het milieu ziekten kan veroorzaken.

In dit hoofdstuk worden de bekende immunologische mechanismen van ziekte besproken, en hun mogelijke verband met het meervoudig chemisch gevoeligheidsyndroom. De functie van het immuunsysteem is het organisme te beschermen tegen invasies van ziekteverwekkers zoals bacteriën, schimmels, virussen en parasieten. Het is bekend dat het immuunsysteem verschillende armen of takken heeft, zoals opgesomd in tabel 4, die worden ingeschakeld om verschillende soorten ziekteverwekkers aan te pakken. Wij weten dat deze takken verschillend zijn en recente onderzoeken suggereren dat activering van de ene tak de andere kan deactiveren.

TABEL 4

Takken van het immuunsysteem en hun functie	
Tak	Functie
IgE-eosinofiel systeem	Vernietiging van weefselparasieten
IgG-neutrofiel/macrofaagsysteem	Vernietiging van ingekapselde bacteriën
lymfocytensysteem	Vernietiging van schimmels en virussen
IgA-secretiesysteem	Vernietiging van pathogenen op mucosale oppervlakken

[166] Verder kan activering van het immuunsysteem leiden tot ontsteking, ziekte en weefselschade. IgE-gemedieerde reacties ontstaan wanneer vreemde eiwitten of verbindingen met een laag molecuulgewicht, zoals aan vreemde eiwitten gebonden geneesmiddelen, een wisselwerking aangaan met IgE dat aan het oppervlak van mestcellen is gebonden, waardoor histamine en andere immuunmediatoren vrijkomen, wat leidt tot de klassieke allergische reacties op voedingsmiddelen, aëroallergenen, geneesmiddelen en insectengif. Klinische verschijnselen van deze reacties zijn astma, urticaria, rhinitis, anafylactische shock of maag-darmproblemen. Sommige van de bij allergische reacties vrijkomende mediators zijn chemotactische factoren, dat wil zeggen dat zij witte bloedcellen naar de weefsels aantrekken. Sommige patiënten met MCS melden blozen en jeuk na blootstelling aan chemische stoffen, en een minderheid van de patiënten meldt dat zij een klassieke allergische ziekte ontwikkelden na het begin van MCS. Deze anekdotes veranderen niets aan het feit dat MCS te onderscheiden is van klassieke allergie,

zoals Randolph oorspronkelijk stelde.

Immuuncomplexen zijn hoogmoleculaire aggregaten van antigeen en antilichaam die zich kunnen afzetten in vaatwanden, complement activeren en leiden tot ontsteking en weefselschade, waarbij serumziekte de klassieke en experimentele vorm van immuuncomplexziekte is. Het klinische beeld van serumziekte is duidelijk, met koorts, urticaria, vermoeidheid en malaise, artritis en soms nierfalen. Immuuncomplexen worden in verband gebracht met auto-immuunziekten en tal van andere klinische aandoeningen (Cochran, 1988). Hoewel ze geen rol spelen bij MCS, kunnen ze wel een rol spelen bij fase 2 en 3 ziekten van fig. 1 die verband houden met chemicaliën.

Overgevoeligheid van het vertraagde type, ook wel cellulair immuniteit genoemd en gemedieerd door T-lymfocyten, kan leiden tot ontstekingsveranderingen in weefsels na een sensibiliserende blootstelling, gevolgd door hernieuwde blootstelling. De eerste blootstelling leidt tot antigeenspecifieke T-cellen die bij hernieuwde blootstelling geactiveerd worden en cytokinen afgeven. Experimenteel wordt dit het meest aangetoond in de huid, en contactdermatitis bij de mens als gevolg van organische chemicaliën wordt gemedieerd door cellulair immuniteit. Van de bekende soorten immunoreacties is de cellulair immuniteit degene die het meest waarschijnlijk een directe rol speelt bij schadelijke reacties op chemische stoffen in het milieu. De vertraagde of terugtrekkende aard van de bij deze patiënten beschreven ontstekingssymptomen is vergelijkbaar met de vertraging die bij cellulair ontsteking wordt gezien. Van twee van de

interleukines (IL-1 en IL-2) is bekend dat zij effecten hebben op het centrale zenuwstelsel. Verscheidene auteurs hebben bij deze patiënten afwijkingen van de cellulaire immuniteit beweerd, zoals wijzigingen van de helper- en suppressoratio's en de aanwezigheid van geactiveerde lymphocyten in het perifere bloed, zoals hieronder besproken.

Er zijn ten minste theoretische analogieën in de immunologie met de spreidingsverschijnselen die besproken worden bij patiënten met meervoudige chemische gevoeligheden. Het concept van een omgevingsadjuvans is geïntroduceerd om stoffen te beschrijven die een immuunreactie op andere stoffen induceren. In de immunologie is een adjuvans een stof die een immuunrespons op andere stoffen versterkt. Een voorbeeld van een adjuvans is aluin, want een dier dat geïnjecteerd wordt met aluin vermengd met een eiwit zal IgE gaan produceren dat specifiek is voor het eiwit. Voorbeelden van geïnhaleerde omgevingsadjuvantia in experimentele modellen zijn zwaveldioxide, dat allergische astma kan opwekken bij gelijktijdig toegediende aeroallergenen in een cavia-model, en ozon, waarvan is aangetoond dat het de gevoeligheid voor platina bij de aap versterkt.

Het mechanisme van omgevingsadjuvantia kan zijn dat ontstoken weefsel antigeen verwerkt. Stoffen als zwaveldioxide en ozon veroorzaken weefselirritatie, die vervolgens leidt tot ontsteking met rekrutering van macrofagen in het gebied. Macrofagen presenteren vervolgens antigenen in het gebied aan lymfocyten om een immuunrespons op het antigeen te veroorzaken. Latere blootstelling aan de hulpstof of het antigeen kan verdere ontsteking en verwerking van andere anti-

genen veroorzaken. [167] Het proces kan in gang worden gezet door de interactie van chemische irriterende stoffen met sensorische zenuwen. Het repertoire van triggers van ontsteking zou groeien, met een verhoogd risico dat meer stoffen triggers worden. Een dergelijk immunologisch verspreidingsverschijnsel is bij mijn weten niet aangetoond, maar is theoretisch mogelijk.

OVERZICHT VAN GESELECTEERDE GEPUBLICEERDE GEGEVENS OVER IMMUNAFAWIJKINGEN BIJ CHEMISCH GEVOELIGE PATIËNTEN

Er zijn studies verschenen die trachten een immunologische basis vast te stellen voor patiënten met meervoudige chemische gevoeligheden, zoals beschreven in tabel 5. Er zijn studies die stijgingen in T4/T8 ratio's bij chemisch gevoelige patiënten, dalingen in deze ratio en geen afwijkingen in deze ratio aantonen. Het is echter belangrijk op te merken dat de patiëntenpopulaties in deze studies verschillen. Eén studie beschreef drie groepen chemisch gevoelige patiënten, namelijk die met vasculaire disfunctie (vasculitis), astma en reumatoïde artritis (Rea et al.,-+1986). De chemische gevoeligheid werd geverifieerd door chemische uitdagingen bij deze onderzoekspatiënten. De patiënten van Rea zouden worden beschouwd als patiënten van stadium 2 en 3 van het Hypothetisch Chemisch Stress Syndroom dat in deel I hierboven is besproken. Statistisch signaleerde dalingen in T8 (suppressor) cellen en verhogingen van de T4/T8 (helper: suppressor ratio) werden gevonden bij patiënten met vascu-

litis en reumatoïde artritis, maar niet bij astmapatiënten.

Levin en Byer (1989) hebben gekeken naar populaties van patiënten die gedocumenteerde milieublootstellingen hadden aan chemicaliën zoals blootstelling aan trichloorethyleen, PCB's, of een mengsel van industriële kleurstoffen, oplosmiddelen en pesticiden. Deze patiënten zouden na deze blootstellingen chemisch gevoelig zijn, en zouden Fase 1-patiënten in de HCSS kunnen vertegenwoordigen. Deze studie vond verminderde T4:T8 ratio's bij deze patiënten.

Terr onderzocht de medische dossiers van 50 patiënten die waren doorverwezen door de California Worker's Compensation Board of Appeals en die beweerden problemen te hebben met chemische stoffen op de werkplek, en vond geen consistent patroon van immunologische afwijkingen. In tegenstelling tot de patiënten die door Rea en zijn medewerkers werden bestudeerd, hadden deze patiënten uiteenlopende medische diagnoses en werd niet geprobeerd hen te confronteren met chemische blootstellingen om te zien of zij gevoelig waren voor chemische stoffen. Veeleer werd geconcludeerd dat zij, aangezien een andere medische diagnose kon worden gesteld, geen chemische gevoeligheden hadden en in plaats daarvan een somatisatiestoornis.

Deze drie studies leveren tegenstrijdige resultaten op over de T4:T8 ratio bij chemisch gevoelige populaties, maar de patiëntenpopulaties verschillen dramatisch. De groep van Rea bestudeerde patiënten met bekende ontstekingsziekten die verbeterden wanneer zij werden geïsoleerd van de chemische omgeving, Levin en Byer bestudeerden bevolkingsgroepen die in het milieu werden blootgesteld aan organi-

sche chemicaliën, en Terr bestudeerde patiënten die aanspraak maakten op chemische gevoeligheid en van wie de aanvraag voor een arbeidsvergoeding was afgewezen. Deze studies illustreren het belang van het gebruik van goed opgezette klinische onderzoeksprotocollen om chemisch gevoelige patiënten te beoordelen, met behulp van welomschreven patiëntenpopulaties. Men kan stellen dat de uitdrukking meervoudige chemische gevoeligheid het best kan worden gebruikt als een etiologie, niet als een medische diagnose. De in deel II gepresenteerde hypothese is dat een aantal inflammatoire aandoeningen kunnen ontstaan door de chronische stress van de blootstelling aan chemische stoffen in het milieu, en het kan zijn dat de verschillende aandoeningen die ontstaan door blootstelling aan chemische stoffen verschillende immunologische profielen hebben die eerder de medische diagnose dan de chemische etiologie weerspiegelen.

[168] Eén groep onderzoekers heeft voorgesteld dat antilichamen tegen formaldehyde gekoppeld aan humaan serum album (f-HSA) een goede marker kunnen zijn voor chemische gevoeligheid (Broughton en Thrasher, 1988; Thrasher et al., 1988; Thrasher et al., 1989). Deze onderzoekers vonden bij chemisch gevoelige patiënten lage IgG-, IgE- en IgM-titers op f-HSA, in het bereik van 1:4 tot 1:16. Bekende associaties tussen ziekten en antilichaamtiters, zoals de associatie van systemische lupus erythematosus met anti-DNA-titers, worden gekenmerkt door extreem hoge titers van 1:1.000 of hoger.

TABEL 5**Geselecteerde gepubliceerde gegevens over immuunafwijkingen bij chemisch blootgestelde patiënten Referentie**

Reference	Patient Group	Number	Abnormality
Rea et al., 1986	Vasculitis	70	T8 decreased ^a , T4/T8 increased ^a
	Asthma	27	T4% decreased ^b
	Rheumatoid arthritis	7	T8 decreased ^a , T4/T8 increased ^c
Terr, 1986	Worker's comp. appeals	50	No immunological abnormality
Broughton & Thrasher, 1988	Formaldehyde exposure	67	Antibodies to formaldehyde albumin Increased CD26 cells
Levin & Byers, 1989	TCE exposure	25	T4/T8 decreased ^d
	Industrial Chemical Exposure	10	T4/T8 decreased ^e
	PCB exposure	21	T4/T8 decreased ^e
	Electronic workers	78	T4/T8 decreased ^e
Patterson et al, 1989	Chemically sensitive		No antibodies to formaldehyde-albumin
	Dialysis patients		Antibodies to formaldehyde-albumin
McConnachie & Zahalsky, 1991	Chlordane/heptachlor	27	Increased CD26, decreased CD45R/T4 Decreased Con A mitogen response Decreased mixed lymphocyte response

^a p<0.0001^b p<0.05^c p<0.001^d p<10⁻⁸^e p<10⁻⁶

[169] Niet-specifieke binding bij de hoge serumconcentraties gevonden in putten met een lage titer maken de associatie van lage titers met ziekte van twijfelachtige klinische betekenis. Een andere groep heeft geen verband gevonden tussen formaldehydeconjugaten en chemische gevoeligheid, maar vond dat titers een mogelijke marker zijn van blootstelling aan formaldehyde bij nierdialysepatiënten.

Een verhoogde frequentie van de CD26 lymfocyten marker bij chemisch gevoelige personen is gerapporteerd. Deze marker is ook met grotere frequentie gerapporteerd bij aan chloordaan/heptachloor blootgestelde personen, hoewel de kwestie van chemische gevoeligheid in deze studie niet aan de orde komt. Aangezien CD26 een lymfocytenactiverings-

merker is, is het idee dat de cellulaire immuniteit door chemische blootstelling chronisch wordt geactiveerd, aantrekkelijk en verdient nader onderzoek.

NEURO-IMMUNOLOGIE EN CHEMISCHE GEVOELIGHEDEN

In het afgelopen decennium is er een toegenomen waardering voor de talrijke interacties tussen het zenuwstelsel en het immuunsysteem. Het is verleidelijk te speculeren dat een begrip van chemische gevoeligheid kan worden gevonden in de studie van de neuro-immunologie, gezien de neurologische en gedragsafwijkingen bij deze patiëntenpopulatie en de veranderde reactiviteit op normaal onschadelijke niveaus van chemische stoffen in het milieu die doen denken aan immuungemedieerde verschijnselen. In dit hoofdstuk stellen wij een hypothetisch ziektemodel voor dat gebaseerd is op de interacties van het immuunsysteem en het zenuwstelsel, zoals afgebeeld in **Fig. 2**. Geurige chemicaliën prikkelen het zenuwstelsel op twee manieren, via de reukzenuwen en de irriterende zenuwvezels in de luchtwegen. Volgens de hypothetische stelling van de neuro-immunologie, gegeven in **tabel 6**, leidt stimulatie van irriterende vezels in de luchtwegen door vluchtige organische chemicaliën tot ontsteking. Bij normale vrijwilligers die gedurende vier uur werden blootgesteld aan een mengsel van vluchtige organische stoffen werd een verhoogd aantal polymorfonucleaire cellen gevonden in neusspoelingen van achttien uur (Koren et al., 1990), hetgeen wijst op een verband tussen irriterende

stoffen en ontsteking.

TABEL 6

De hypoetische grondbeginselen van de neuro-immunothlogie

Stelling 1.	Irritatie leidt tot ontsteking en vasomotorische afwijkingen.
Stelling 2.	Ontsteking lokt een immuunrespons uit, dat wil zeggen dat ontstoken weefsel antigenen verwerkt.
Stelling 3.	Immuun mediators moduleren het centrale zenuwstelsel.

Als de luchtweg ontstoken raakt, worden macrofagen naar het gebied gerekruteerd en beginnen zij antigenen te verwerken, waaronder organische chemicaliën gebonden aan weefseleiwitten, voor presentatie aan lymfocyten. Wij stellen voor dat dit proces leidt tot gesensibiliseerde lymfocyten die specifiek zijn voor de chemische stoffen die in de luchtwegen aanwezig waren. Latere blootstelling aan deze chemicaliën kan leiden tot de productie van cytokinen die systemische effecten kunnen hebben en het centrale zenuwstelsel kunnen beïnvloeden. [170] Van twee interleukines, IL-1 is bekend dat ze werkzaam zijn op het centrale zenuwstelsel. Misschien houden de concentratieproblemen die chemisch gevoelige personen na blootstelling melden verband met het vrijkomen van interleukines met activiteit op het centrale zenuwstelsel.

FASE 0
Normaal
Verdraagt chemische blootstelling



FASE 1
Irritant
(Algias)
Symptomen domineren Signalen



STAGW 2
Ontsteking
(-itis)
Tekenen Domineren



FASE 3
Beschadiging van weefsel
(-osis)



***Figuur 2** Hypothetisch chemisch stresssyndroom*

De bloedstroom in bloedvaten in het hele lichaam wordt gecomuleerd door het samentrekken en ontspannen van gladde spieren in de bloedvatwanden, of vasomotorische tonus, en de tonus van deze spieren wordt gecontroleerd door het zenuwstelsel. Stelling nummer 1 in tabel 6 stelt dat stimulatie van irriterende receptoren door chemicaliën de bloedstroom kan veranderen door de vaten te verwijden of te vernauwen. Klinische verschijnselen zijn hoofdpijn, verstopte neus en rhinorroe.

Het is interessant te speculeren of neuronale paden kunnen worden verworven zodat stimulatie door chemische stoffen

in de luchtwegen kan leiden tot vasomotorische verschijnselen in andere organen. Men zou dan de mogelijkheid hebben van proteïsche manifestaties van chemische blootstellingen, afhankelijk van iemands "aangeleerde" of verworven reacties.

Het is instructief het Hypothetisch Chemisch Stress Syndroom van fig. 1 te bespreken in termen van de in fig. 2 voorgestelde neuro-immunologische mechanismen. Fase 1 patiënten in het HCSS hebben een overdreven vasomotorische respons op de stimulatie van irriterende receptoren in de luchtwegen, met vasomotorische tonusveranderingen in andere organen dan de luchtwegen. [171] Stadium 2 patiënten zijn diegenen die terugkerende loci van ontsteking hebben ontwikkeld als gevolg van chemische blootstellingen. Stadium 3 ontstaat wanneer weefsel wordt vernietigd door de ontstekingsproducten waaronder vrije radicalen die door macrofagen en neutrofielen worden vrijgemaakt.

SAMENVATTING

Wij hebben een speculatief maar uitgebreid en mechanistisch model gepresenteerd om de vermeende negatieve reacties op milieuchemicaliën te verklaren. Het multiple chemical sensitivity syndrome moet worden besproken in de bredere context van stress-syndromen. De patiënt met meerdere klachten in verband met chemicaliën, maar weinig objectieve ziekteverschijnselen, vertoont een vroeg stadium van door chemicaliën veroorzaakte ziekte. Wij geloven dat de stimulatie van irriterende receptoren door chemische stof-

fen, voornamelijk in de luchtwegen, leidt tot modulaties van de vasomotorische tonus. Bij de chemisch gevoelige patiënt is deze reactie overdreven en kan deze via verworven neuronale banen in verschillende organen optreden.

Naarmate de ziekte voortschrijdt, ontstaan ontstekingshaarden, met infiltraties van macrofagen, polymorfonucleaire cellen en misschien lymfocyten in het aangetaste weefsel. Op dit punt ontwikkelt de patiënt een diagnostische ziekte en wordt hij traditioneel behandeld met corticosteroïden, niet-steroïde ontstekingsremmers, bronchodilatoren of andere geneesmiddelen. De ontsteking kan worden omgekeerd door de veroorzakende chemische stoffen te vermijden als er geen weefselschade is opgetreden.

De ontstekingsreactie leidt tot verwerking van antigenen en specifieke immunologische reacties op chemicaliën. Immuun mediators veroorzaken dan verdere symptomatologie, waaronder effecten op het centrale zenuwstelsel. Weefselvernietiging kan een eindresultaat zijn van chemische gevoeligheid.

Dit speculatieve model moet aan verschillende tests worden onderworpen. Gaan patiënten met chemische gevoeligheden, waaronder die met diagnostische aandoeningen zoals reumatoïde artritis en multiple sclerose, door de stadia van het stress-syndroom wanneer hun chemische omgeving wordt gemanipuleerd? Deze vraag kan worden beantwoord door patiënten met kandidaat-ziekten in een Environmental Control Unit te plaatsen en de klinische en laboratoriumveranderingen in hun gezondheid te bestuderen.

Zijn de hierboven voorgestelde mechanismen werkzaam bij chemisch gevoelige patiënten? Deze vraag kan worden beantwoord door immuunparameters, neurologische parameters en mediators in bloed en urine te meten terwijl de chemische omgeving van de patiënten wordt gemanipuleerd. Voor dit soort werk zal een milieubeheerseenheid nodig zijn. Diermodellen kunnen nuttig zijn bij het bestuderen van de details van de reactie op chemische blootstellingen die in figuur 2 zijn weergegeven.

Overwegingen voor de diagnose van chemische overgevoeligheid

*William J. Rea Alfred R. Johnson, Gerald H. Ross, Joel R. Butler,
Ervin J. Fenyves, Bertie Griffiths, and John Laseter*

INLEIDING

De studie van de effecten van het milieu op het individu is nu mogelijk dankzij de nieuwe technologie die is ontwikkeld bij de bouw van milieu-units. Uit onze waarnemingen blijkt dat individuele of meerdere organen betrokken kunnen zijn. De hersenen zijn slechts bij een deel van de chemisch gevoelige patiënten het doelorgaan, en de betrokkenheid ervan mag niet worden verward met een psychosomatische ziekte.

In de afgelopen 16 jaar hebben artsen en wetenschappers van het *Environmental Health Center in Dallas* de gelegenheid gehad om meer dan 20.000 patiënten te observeren die problemen hadden met chemische gevoeligheid. Deze patiënten werden bestudeerd onder verschillende graden van omgevingscontrole. Deze ervaring is uniek in de wereld en heeft geleid tot talrijke peer-reviewed wetenschappelijke artikelen, hoofdstukken in boeken en boeken over dit onderwerp.¹⁵⁾

15 1e hoofdstukken uit 1e boek – van 4 boeken – auteur Dr. W. Rea op C:/ZZ-jhaker./MCS-Boek-Rea-1992-Deel-1-tm-blz-55-met-extra_2021-04-20.pdf

Studies hebben geresulteerd in meer dan 32.000 challenge tests door inhalatie, orale of injectie methoden, waarvan 16.000 dubbelblind. Het aantal chemische niveaus in het bloed en vetbiopsieën voor organische koolwaterstoffen bedraagt meer dan 2.000, terwijl de meting van immuunparameters meer dan 5.000 tests omvat. Objectieve hersenfunctietests zijn uitgevoerd bij meer dan 5.000 patiënten. Andere objectieve tests, zoals gecomputeriseerd evenwichtsonderzoek, niveaus van depollutante enzymen, en veranderingen in het autonome zenuwstelsel zoals gemeten door de Iriscorder, zijn bijna 1000.

Wij wensen onze bevindingen te delen met de deelnemers van het Comité van de Nationale Academie van Wetenschappen voor de studie van chemische gevoeligheid.

DEFINITIE EN PRINCIPES

Chemische gevoeligheid wordt gedefinieerd als een negatieve reactie op omgevingsdoses van toxische chemicaliën in onze lucht, ons voedsel en ons water op niveaus die algemeen als subtoxisch worden beschouwd. Het optreden van bijwerkingen hangt af van: (1) het betrokken weefsel of orgaan; (2) de chemische en farmacologische aard van het toxine; (3) de individuele gevoeligheid van de blootgestelde persoon (genetische make-up, voedingstoestand en totale belasting op het moment van de blootstelling); (4) de duur van de blootstelling; (5) de hoeveelheid en verscheidenheid van andere lichaamsstressoren (totale belasting) en het synergisme op het moment van de reactie. (6) de verstoring van

het metabolisme die kan voortvloeien uit de eerste insulten.

Om oorzaak en gevolg van de invloed van het milieu op de gezondheid van een persoon aan te tonen, moet men verschillende belangrijke principes en feiten begrijpen. Deze beginselen zijn die van de totale lichaamsbelasting (last), aanpassing (masking, acute toxicologische tolerantie), bipolariteit, biochemische individualiteit. Elk principe wordt afzonderlijk besproken.

TOTALE LICHAAMSBELASTING (LAST)

Dit is de totale verontreinigende belasting van de patiënt, ongeacht de bron (meestal lucht, voedsel en water of omgeving).

Het lichaam moet met deze totale belasting omgaan; meestal moet deze worden benut, verdreven of gecompartmenteerd. De totale belasting van het lichaam omvat: (1) fysieke factoren (bijv. warm, koud, weersveranderingen, positieve ionen, elektromagnetische verschijnselen, radon); (2) toxische chemicaliën (b.v. anorganische stoffen: Pb, Cd, Hg, Al, Br, enz.; organische stoffen: pesticiden, formaldehyden, fenolen, uitlaatgassen van auto's, enz. (3) biologische (bacteriën, virus, parasieten, schimmels, 22 voedsel. (4) psychologische of emotionele factoren hebben ook een aanzienlijke invloed op de patiënt, hetgeen wordt bevestigd door recent werk in de psychoneuro-immunologie, waarbij een verband wordt gelegd tussen de psyche en de neuro-endocriene en immuunsystemen. Het niet verminderen van de totale lichaamsbelasting vóór de uitdaging met verontreinigende

stoffen zal vaak onnauwkeurige resultaten opleveren. Daarom achten wij het van essentieel belang dat onderzoeksprocedures worden uitgevoerd in gecontroleerde omgevingsomstandigheden met een verminderde totale belasting.

AANPASSING (MASKERING, ACUTE TOXICOLOGISCHE TOLERANTIE)

Geïnduceerd door het interne of externe milieu, is dit een verandering in de homeostase (stabiele toestand) van de lichaamsfunctie met aanpassing aan een nieuw "set point". Aanpassing is een acuut overlevingsmechanisme waarbij het individu "went" aan een constante toxische blootstelling om te overleven, terwijl het tegelijkertijd op lange termijn minder efficiënt gaat functioneren en misschien langer leeft. Selye was een van de eersten die dit compensatiemechanisme beschreef. Door aanpassing of tolerantie kan de totale lichaamsbelasting van de patiënt ongemerkt toenemen, omdat de perceptie van een oorzakelijk verband verloren gaat. Zonder duidelijke gecorreleerde symptomen kunnen herhaalde blootstellingen zijn immuunsysteem en enzymontgiftingssystemen blijven beschadigen. Het uiteindelijke resultaat van voortdurende toxische blootstelling gedurende een periode van dagen, weken, maanden tot jaren is eindorgaanfalen. Intrekking of vermijding van een beledigende stof gedurende ten minste vier dagen zal helpen bij het verminderen van de totale lichaamsbelasting, waarna een gecontroleerde herblootstellingsuitdaging oorzaak-en-gevolgrelaties zal reproduceren. Bij deze *gif-vrije* – deadapted - personen is de reproduceerbaarheid van deze opgewekte reacties groot, zo-

dat de arts goede wetenschappelijke informatie kan verkrijgen.

BIPOLARITEIT

[176] Na een blootstelling ontwikkelt het lichaam aanvankelijk een bipolaire respons van een stimulerende fase gevolgd door een depressieve fase, meestal met inductie van immuun- en enzymontgiftingssystemen. Als de prikkeling sterk genoeg is, of als de blootstelling van aanzienlijke omvang of duur is, worden de geïnduceerde enzym- en immuunontgiftingssystemen uitgeput of gedeprimeerd door overstimulatie en overbelasting. Een persoon kan aanvankelijk ook een stimulerende reactie in de hersenen ervaren, waarbij hij de prikkelende stof niet *waarneemt*, maar enkel een opwekkende "high" ervaart. Daarom blijft hij meer blootstellingen krijgen. Na verloop van tijd echter, minuten, maanden of jaren, raakt de afweer van zijn lichaam overprikeld en ontwikkelt hij invaliderende depressie-uitputtingsverschijnselen. Dit patroon van stimulering en depressie-uitputting is waargenomen bij blootstelling aan vele verontreinigende stoffen, waaronder ozon. Bij het bestuderen van de effecten van verontreinigende stoffen op aangepaste personen wordt de stimulatiefase vaak gemist of verkeerd geïnterpreteerd als zijnde normaal, hetgeen foutieve gegevens oplevert. Studies in de gecontroleerde omgeving, waarbij 16.000 uitdagingen bij 2.000 aangepaste – *gif-vrije* – patiënten betrokken waren, hebben dit bipolaire verschijnsel herhaaldelijk aangetoond.

BIOCHEMISCHE INDIVIDUALITEIT

Een ander principe dat nodig is om de milieuaspecten van gezondheid en ziekte, en in het bijzonder chemische gevoeligheid, te begrijpen is dat van de biochemische individualiteit. De biochemische individualiteit van de reactie is de uniciteit van het individu. Deze unieke respons hangt af van de verschillende hoeveelheden koolhydraten, vetten, eiwitten, enzymen, vitaminen, mineralen, immuun- en enzymontgiftingsparameters waarmee een individu is uitgerust om schadelijke stoffen te verwerken. Deze variaties bepalen iemands vermogen om de schadelijke stoffen die hij tegenkomt te verwerken. Zij dragen verder bij tot de intensiteit van zijn reactie op toxische blootstellingen en tot zijn vatbaarheid voor chemische gevoeligheid. Zo kan een groep mensen worden blootgesteld aan dezelfde vervuilende stof. Eén persoon kan artritis ontwikkelen, één sinusitis, één diarree, één blaasontsteking, één astma, en één blijft ogenschijnlijk onaangetast.

We hebben verschillende hoeveelheden en interacties van koolhydraten, vetten, eiwitten, enzymen, vitaminen, mineralen en immuunparameters waarmee we op omgevingsfactoren kunnen reageren. Een eenvoudig voorbeeld is de geconstateerde relatie tussen een laag serum magnesiumgehalte en het genotype HLA B35.Q40¹⁶⁾ Deze biochemische individualiteit stelt ons in staat het lichaam te ontdoen van schadelijke stoffen, of ze op te vangen en bij te dragen tot de belasting van het lichaam.

16 40. Noordhout, B., et al. "Latent Tetany, magnesium and HLA tissue antigens." Magnesium-Bulletin 3 (offizielles organ Gesellschaft fur magnesium forschung) 9, 3, 1987.

De biochemische individualiteit is afhankelijk van ten minste drie factoren: de genetische aanleg, de gezondheidstoestand van de foetus en de toxische lichaamsbelasting tijdens de zwangerschap, en de huidige toxische lichaamsbelasting en voedingstoestand van het individu op het moment van blootstelling.

Sommige mensen worden bijvoorbeeld geboren met aanzienlijk lagere hoeveelheden specifieke enzymen (75%, 50% of zelfs 25% van de normen). Hun reactie op milieustimuli is vaak aanzienlijk zwakker dan die van mensen die geboren worden met 100% van de normale ontgiftingsenzymen en immuunparameters. Voorbeelden hiervan zijn de baby's met fenylketonurie of de personen met transferase deficiëntie, die het goed doen totdat ze worden blootgesteld aan hun omgevingsprikkels, en dan begint de schade. Er zijn meer dan 2.000 genetisch overdraagbare stofwisselingsfouten, wat doet vermoeden dat het grootste deel van de bevolking ten minste één afwijking heeft. 41¹⁷⁾ Laseter heeft aangetoond dat toxische vluchtige organische stoffen bioconcentreren in de foetus, waardoor de opgelopen last bij sommige baby's toeneemt.

Het is bekend dat sommige mensen hun toxische belasting op het werk of thuis opdoen. Dit verandert met de verschillende seizoenen en weersomstandigheden, waardoor de effecten en reacties in de loop van de tijd variëren. Uiterste zorgvuldigheid is geboden bij de beoordeling van elke patiënt, die unieke klinische reacties kan vertonen als gevolg

17 41. Stanbury, J.B., et al. The Metabolic Basis of Inherited Disease, 5th printing
New York, McGraw-Hill Book Co., 1983

van zijn specifieke biochemische individualiteit. [177] Het is bijvoorbeeld bekend dat niet alle patiënten alle symptomen vertonen die in verband worden gebracht met systemische lupus erythematosus (SLE). Evenzo zal elke patiënt die aan dezelfde milieuvervuilende stof wordt blootgesteld, reageren met zijn of haar unieke symptomencomplex. Omdat dit essentiële feit verkeerd wordt begrepen, gaan veel studies mank wanneer de verkeerde symptomen en verschijnselen voor dat individu worden beoordeeld.

VERSPREIDINGSVERSCIJNSELEN

Verspreiding is een secundaire reactie op verontreinigende stoffen waarbij nieuwe ziekteverwekkers of nieuwe doelorganen betrokken kunnen zijn. Spreiding waarbij nieuwe ziekteverwekkers betrokken zijn, treedt op wanneer het lichaam een verhoogde gevoeligheid heeft ontwikkeld voor steeds meer biologische inhaleermiddelen, giftige chemicaliën en voedingsmiddelen in steeds kleinere doses. Op dat moment wordt de overbelasting zo belastend dat een minimale toxische blootstelling van eender welke stof voldoende kan zijn om een reactie uit te lokken of dat er een autonome uitlokking plaatsvindt. Iemand kan bijvoorbeeld eerst schade oplopen door een pesticide en dan uiteindelijk zijn ziekteproces in gang zetten door blootstelling aan een groot aantal giftige chemicaliën en voedingsmiddelen, zoals fenol, formaldehyde, parfum, rundvlees, sla, enz.

Verspreiding kan om vele redenen plaatsvinden. Het kan het gevolg zijn van een falen van de ontgiftingsmechanismen

-oxidatie, reductie, afbraak en conjugatie- veroorzaakt door toxische overbelasting, of het kan optreden door uitputting van de voedingsstoffen van het enzym of co-enzym, zoals zink, magnesium, alle B-vitaminen, aminozuur of vetzuur. Deze uitputting kan leiden tot een toenemend onvermogen om te ontgiften en adequaat te reageren. De bloed-hersenbarrière of perifere celmembranen van de huid, longen, neusslijmvlies, maag-darmstelsel of urogenitale systemen kunnen beschadigd raken, waardoor toxische en niet-toxische stoffen die voorheen werden uitgesloten, kunnen doordringen tot gebieden die het risico op schade vergroten. Immun- of farmacologische afweermechanismen kunnen zo beschadigd raken dat zij worden geactiveerd door vele stoffen die toxisch, dan weer niet-toxisch (zoals voedsel) zijn, naast de specifieke stof waarvoor zij bedoeld waren te reageren. Het is goed onderbouwd dat antigeenherkenningsplaatsen kunnen worden verstoord of vernietigd door overbelasting met schadelijke stoffen. Er kan hormonale ontregeling (terugkoppelingsmechanismen) optreden waardoor de gevoeligheid nog groter wordt.

In tegenstelling tot patiënten die een verhoogde gevoeligheid ervaren voor meerdere uitlokkende agentia, kunnen sommige chemisch gevoelige patiënten jarenlang één geïsoleerd orgaan bij hun ziekteproces betrekken, om vervolgens de disfunctie te laten overslaan naar andere organen naarmate hun afweermechanismen afbreken. Dit soort verspreiding van de ene naar de andere of meerdere eindorganen maakt de progressie van de overgevoeligheid en het uiteindelijke begin van een ziekte met een vaste naam mogelijk.

SWITCH-FENOMEEN

Het switch-fenomeen is de verandering van de ene eindorgaanrespons in een andere. Dit gebeurt meestal acuut, maar kan zich ook over een veel langere periode voordoen. Dit fenomeen werd voor het eerst beschreven door Savage in de jaren 1700.

Hij merkte op dat wanneer mentale patiënten op hun slechtst waren, ze meestal een remissie hadden van hun astma of sinusitis. Wanneer ze geestelijk beter waren en ze werden gezien in de polikliniek, hadden ze een veel hogere incidentie van sinus- en astmaproblemen. Randolph en de meeste andere milieugerichte artsen hebben dit verschijnsel ook waargenomen. Bij het EHC-Dallas hebben we soortgelijke verschijnselen bij onze patiënten waargenomen en we nemen dit verschijnsel in feite in aanmerking bij de evaluatie van het resultaat van de therapie.

[178] Bij het observeren van duizenden gecontroleerde uitdagingen in de milieu-unit, hebben we gezien dat de reacties van de doelorganen van veel van onze patiënten gedurende een lange (bijv. 24 uur) reactie overgaan in verschillende reacties. Vaak hebben wij bijvoorbeeld een voorbijgaande hersendisfunctie gezien, gevolgd door gewrichtspijn, gevolgd door diarree, gevolgd door hartritmestoornissen.

Therapie kan effectief blijken te zijn geweest, zelfs wanneer een verontreinigende stof niet volledig is geëlimineerd. In dat geval kan een nieuwe reeks symptomen beginnen die erop wijzen dat de reactie van de vervuiler gewoon naar een

ander eindorgaan is overgeschakeld. Dit verschijnsel doet zich vaak voor wanneer symptoomonderdrukkende medicatietherapie of inadequate omgevingsmanipulatie wordt toegepast. Een patiënt kan bijvoorbeeld zijn sinusitis laten verdwijnen door medicatie (b.v. cortisone), maar later, omdat de oorzaak niet is weggenomen, kan hij artralgie en uiteindelijk artritis ontwikkelen, of zijn colitis kan verdwenen zijn om later een blaasontsteking te ontwikkelen.

Deze levenslange progressie van de ziekte hoeft niet plaats te vinden als het omschakelingsverschijnsel bij de eerste evaluatie wordt herkend. Om het te voorkomen, moeten individuen en artsen gewoon bedacht zijn op schijnbaar ongeërelateerde gebeurtenissen. Er wordt bijvoorbeeld vaak gezegd dat een kind een probleem zal ontgroeien, terwijl in werkelijkheid een symptomencomplex verdwijnt en wordt vervangen door een nieuwe reeks symptomen. Een kind kan bijvoorbeeld steeds terugkerende oorontstekingen hebben. Uiteindelijk kunnen deze ophouden, maar het bedplassen kan doorgaan. Na verloop van tijd kan het bedplassen ophouden, maar het kind kan dan astma ontwikkelen. Deze veranderingen in de gezondheid kunnen totaal los van elkaar lijken te staan; in dit geval gaat het echter om wisselende verschijnselen. De situatie van een volwassene die thuis pesticiden spuit en vervolgens een neuroloog bezoekt met klachten over hoofdpijn en een reumatoloog met symptomen van artritis is vergelijkbaar. Zowel de arts als de patiënt zien vaak niet in dat deze schijnbaar ongelijksoortige symptomen deel uitmaken van een groter patroon dat nader moet worden onderzocht.

VERVUILINGSFEITEN

Om beknopte studies van het fenomeen chemische gevoeligheid te kunnen uitvoeren, moet men enkele feiten over milieuverontreinigende stoffen begrijpen.

De snelle groei van de moderne technologie heeft een grote verscheidenheid aan chemische producten voortgebracht, die bijdragen tot het totale chemische milieu. Recente studies tonen aan dat bijna 50% van de wereldwijde luchtverontreinigende stoffen door de mens worden geproduceerd (hetzij geïsoleerd uit natuurlijke producten, hetzij gesynthetiseerd), en het alomtegenwoordige karakter van de toxische chemische agentia wordt algemeen erkend. Geschat wordt dat er jaarlijks meer dan 2.000 nieuwe chemische verbindingen worden geïntroduceerd en dat er tegenwoordig meer dan 60.000 verschillende organische chemicaliën commercieel worden gebruikt.

De wijdverspreide aanwezigheid van gevaarlijke chemicaliën heeft de milieugevoelheidsproblemen, zoals Randolph die bijna 40 jaar geleden beschreef, kritisch gemaakt. Terwijl beroemde gevallen van grove verontreiniging al lang de aandacht van professionals hebben, zijn pas onlangs letterlijk duizenden synthetische chemische producten, die tot nu toe als onschuldig werden beschouwd, beschuldigd als agentia van homeostatische disfunctie.

De huidige gegevens bevestigen het standpunt dat de standaardmethoden voor de bepaling van chemische stoffen wellicht niet langer doeltreffend zijn. Met de ontdekking dat

gevoeligheden kunnen optreden bij subdrempel- en picomolaire hoeveelheden van chemische stoffen, is de ontdekking gekomen dat standaardprocedures, zoals huidprik- of kras-tests, vaak geen positieve reacties aantonen die anders wel controleerbaar zijn.

Recente literatuur bevestigt de schadelijke effecten van chemische prikkels, zoals formaldehyde, fenol, sommige pesticiden, chloor, en petroleumalcohol. Algemeen bekende chemicaliën zoals glycine, DDT, tolueen en terpentijn, en geneesmiddelen zoals hydralazine blijken vergevorderde ziekteprocessen te veroorzaken.

[179] Een aantal bekende metalen zijn ook beschuldigd, waaronder nikkel, kobalt, chroom, aluminium, kwik, en platina. Andere veel voorkomende chemische stoffen in het milieu zijn xyleen, verschillende acrylaten, en geacryleerde prepolymeren, benzyloperoxide, tetrachloorkoolstof, sulfaten, dithiocarbamaten, en diisocyanaten.

WATERVERONTREINIGING

Water speelt een belangrijke rol bij de toevoer van verontreinigende mineralen, giftige organische en anorganische chemicaliën, deeltjes en straling naar het menselijk organisme. In ontwikkelde landen wordt de incidentie van veel chronische ziekten, met name hart- en vaatziekten, in verband gebracht met de kenmerken van water, zoals zuiverheid en mineraalgehalte. Hardheid, of het gebrek daaraan, is betrokken bij hartziekten, hypertensie en beroerte. Tot de veronderstelde beschermende stoffen in hard water behoren

calcium, magnesium, vanadium, lithium, chroom en mangaan. Zeker is dat water met een hoog natriumgehalte schadelijk kan zijn als er eenmaal cardiovasculaire pathologie is ontstaan. Andere schadelijke stoffen zijn de metalen cadmium, lood, koper en zink, die in hogere concentraties voorkomen in zacht water. Nitraten in water (meestal uit kunstmest) vormen een directe bedreiging voor kinderen jonger dan drie maanden door de productie van methemoglobine, en ook zwavel kan reacties veroorzaken bij gevoelige patiënten.

Stedelijk water, vaak *tweedehands*, bevat vaak 100 tot 10.000 keer zoveel synthetische verbindingen als natuurlijk bronwater. Dit, in combinatie met de snelle toename van het gebruik van synthetische chemicaliën, heeft de aandacht gevestigd op de chemische kwaliteit van drinkwater. Hoewel microben belangrijk zijn, wordt de aandacht nu gevestigd op de microchemische verontreinigingen. Dankzij de vooruitgang in de analytische chemie kunnen chemische verontreinigingen in het bereik van delen per miljard of delen per triljoen worden aangetoond. Het is een ernstige vergissing te veronderstellen dat uitgebreide verontreiniging van drinkwater met "lage" niveaus van synthetische verontreinigende stoffen "normaal" is. Deze chemicaliën zijn wijdverspreid, en we moeten ons niet laten verleiden tot de veronderstelling dat deze verontreinigingen onschuldig zijn. Onderzoek van ons grondwater heeft vele honderden giftige chemicaliën in dit bereik aan het licht gebracht.

Er zijn vele voorbeelden van waterverontreiniging, waaronder Times Beach, Missouri, waar 20 jaar geleden met dioxi-

ne verontreinigde olie door de winteroverstromingen werd gespoeld, Niagara's Love Canal gebied, Waterbury, Connecticut, en Middleboro, Kentucky.

In veel gevallen hebben dodelijke materialen zich jarenlang opgestapeld op stortplaatsen. In de Verenigde Staten bevatten ongeveer 80.000 kuilen en lagunes voor giftig afval chemicaliën variërend van tetrachloorkoolstof tot afgedankte mosterdgasbommen. Deze resten ontsnappen langzaam uit hun begraafplaatsen en verontreinigen rechtstreeks ons grondwater. Bij 347 van de 418 ergste chemische stortplaatsen in het land is het grondwater vervuild, en bij de rest is dat waarschijnlijk ook het geval. Laseter en anderen hebben aangetoond dat in het meeste drinkwater een virtueel laboratorium voor organische chemie bestaat.

Begin jaren tachtig hebben Californië, New York, New Jersey, Arizona, Nova Scotia en Pennsylvania tientallen openbare waterbronnen afgekeurd wegens verontreiniging met trichloorethyleen of tetrachloorethyleen. Lekkende brandstoftanks vervuilden in 1981 negen openbare watervoorraden in Kansas. Ambtenaren in New Mexico identificeerden 25 steden waar koolwaterstoffen en oplosmiddelen het grondwater vervuilden. Een analyse van het drinkwater van New Orleans alleen al onthulde de aanwezigheid van 13 gehalogeneerde koolwaterstoffen.

[180] De bronnen van waterverontreiniging vallen uiteen in drie grote categorieën: (1) gemeentelijk afvalwater; (2) landbouwafval; en (3) industrieel afval. Ongeveer 55% van het water dat in gemeentelijke installaties wordt behandeld is afkomstig van woningen, en nog eens 45% van de industrie.

Landbouwafval omvat het afval van vee en giftige chemicaliën (pesticiden, herbiciden, meststoffen), en de afvloeiing van landbouwproducten verzamelt zich in rivieren, meren en grondwater. Industrieel afval bevat echter een aantal van onze meest giftige stoffen. Meer dan de helft van de totale hoeveelheid industrieel afval is afkomstig van papierfabrieken, fabrieken van organische chemicaliën, aardoliebedrijven en staalfabrieken. De belangrijkste verontreinigende stoffen zijn chemische bijproducten, olie, vet, radioactief afval en warmte. Andere bronnen van verontreiniging zijn ontsmettingsmiddelen voor drinkwater en bijproducten; men mag niet vergeten dat chloor in wisselwerking met organisch materiaal giftige trihalomethanen en andere organische chloorverbindingen produceert. Alternatieven voor de behandeling van water met chloor zijn ozon, chlooramines, ultraviolette bestraling, jodinatie, of thuis omgekeerde osmose en koelfiltratie.

Chloor, dat in veel rioolwaterzuiveringsinstallaties wordt toegevoegd, kan ook reageren met organisch materiaal in het water om gechloreerde koolwaterstoffen te vormen. Kopersulfaat, aluminiumsulfaat en fluor zijn andere belangrijke verontreinigingen die de totale lichaamsbelasting kunnen verhogen.

Er zijn meer dan duizend verschillende giftige chemicaliën aangetroffen in de openbare watervoorziening, waaronder pesticiden, herbiciden, industriële oplosmiddelen en polychloorbifenylen, om er maar een paar te noemen.

Anorganische verontreinigende stoffen zijn onder meer arseen, cadmium, chroom, koper, mangaan, kwik, zilver en se-

lenium. Het gebruik van anorganische arseenhoudende insecticiden heeft geleid tot hoge arseenniveaus in sommige watervoorraden.

Barium (meer dan 1 mg/L) heeft toxische effecten op het hart, de bloedvaten en de zenuwen, terwijl cadmium bij niveaus hoger dan 0,1 mg/L schadelijke arteriële effecten heeft. Bij concentraties van meer dan 1 mg/L of 1 ppm hebben de volgende als waterverontreiniging aangetroffen metalen ernstige chronische toxiciteit veroorzaakt: antimoon, beryllium, kobalt, goud, jodium, lithium, kwik, en vanadium. In Minamata, Japan, dumpten verschillende plasticbedrijven tussen 1953 en 1960 methyلكwikchloride in het water, waardoor 50 tot 85 ppm kwik in de nabijgelegen vissen terechtkwam.

Vierhonderdzes mensen stierven na het eten van deze met kwik verontreinigde vis, en de schadelijke toxicologische effecten op kinderen in ontwikkeling worden nog steeds gemeten.

Uit een onlangs afgerond onderzoek bleek dat absorptie door de huid 29 tot 91% van de totale lichaamsdosis aan verontreinigende stoffen (uit water) bijdraagt, met een gemiddelde van ongeveer 64%. Dit is nog belangrijker wanneer men kijkt naar het grote aantal vluchtige organische verbindingen die in ons drink- en badwater worden aangetroffen.

Straling komt in sommige wateren voor in de vorm van radon, een natuurlijk voorkomende radionuclide die uit rotsen sijpelt en geconcentreerd kan zijn in luchtdichte huizen,

vooral de kelders. In dit stadium is meer informatie nodig om de effecten ervan volledig te kunnen beoordelen. Waarschijnlijk kan het echter de totale lichaamsbelasting verhoogen.

In 1965 werd een ernstig drinkwaterprobleem gezien bij 40% van de patiënten die in het ziekenhuis werden opgenomen voor een programma van uitgebreide milieucontrole. Tegenwoordig is het tot 80%. Wij hebben ontdekt dat patiënten die gevoelig zijn voor waterverontreinigingen vrijwel altijd meervoudige gevoeligheden vertonen, met vergevorderde en ernstige reacties op het milieu, vooral op chemische stoffen in de lucht. Interessant is dat watergevoeligheid bij kinderen blijkt toe te nemen op circadiane en seizoensbasis. Een grotere gevoeligheid werd gezien in juni en juli of in september en oktober, wanneer het aantal grassen, pollen en schimmels ook hoog was. Sommige ecu-patiënten hadden moeite met water met een hoog natriumgehalte, anderen met calcium, en weer anderen met water met een hoog bicarbonaatgehalte. [181] Een paar mensen verdroegen gedistilleerd water, ook al kan het enige koolwaterstofresten bevatten. Honderden ambulante patiënten hebben symptomen vertoond als reactie op zowel gechloreerd als niet-gechloreerd water, waaronder veel bronwater, met houtskool gefilterd en gedistilleerd water. Als deze door water veroorzaakte symptomen onopgemerkt blijven, kan het testen van voedsel en chemicaliën een vertekend beeld geven. Het is van vitaal belang veilig water te testen en te vinden alvorens over te gaan tot andere tests bij deze zeer gevoelige personen.

CHEMISCHE VERONTREINIGING IN VOEDSEL

De verontreiniging van onze stedelijke voedselvoorraden is het gevolg van het wijdverbreide gebruik van voedseladditieven, conserveringsmiddelen en kleurstoffen bij de teelt, fabricage en verwerking. Vrijwel al het commercieel geteelde en bereide voedsel bevat pesticiden en herbiciden.

De literatuur staat bol van de meldingen van chemische gevoeligheden voor veel additieven. Reacties van verontreinigende stoffen compliceren het onderzoek naar voedselgevoeligheid, omdat men gedwongen is de aard van de veroorzaker nader te omschrijven, niet alleen zoals die voorkomt in levensmiddelen, maar ook in lucht en water. Bell heeft urticariële reacties en immunologische veranderingen gemeld bij blootstelling aan een aantal levensmiddelenadditieven. Condemi en Bell suggereren beiden dat levensmiddelenkleurstoffen reacties kunnen uitlokken bij gevoelige personen, waaronder aandoeningen waarvan gewoonlijk wordt gedacht dat ze psychogeen zijn, of bepaalde vormen van hyperreactiviteit. Lindemayer heeft urticariële reacties in verband gebracht met verschillende additieven zoals p-hydroxybenzoëzuurpropylester, benzoëzuur, natriumbenzoaat, ponceau rouge en indigokarmijn. De gegevens van Monroe wijzen op een toevallige rol van tartrazine azokleurstoffen en salicylaten bij het uitlokken van vasculaire veranderingen. Van andere additieven, waaronder natriumnitriet en natriumglutamaat, is vastgesteld dat zij bij gevoelige patiënten migraineverschijnselen uitlokken.

Zwavedioxide en natriumsalicylaat kunnen astmatische reacties uitlokken. Terwijl op aspirine lijkende voedselverontreinigingen en kleurstoffen urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie en purpura kunnen uitlokken. Een nog grotere verscheidenheid aan symptomen, waaronder ernstige maag-darmstoornissen, is in verband gebracht met overgevoeligheid voor aniline, dat vaak voorkomt in raapzaadolie.

Onze ervaring is dat natuurlijke toxische bestanddelen van levensmiddelen, zoals alkaloïden, fenolen, lectines, enz. ook in aanmerking moeten worden genomen bij de bestudering van de secundaire voedselgevoeligheid die optreedt als gevolg van overbelasting door verontreinigende stoffen bij chemisch gevoelige personen. Daarom moet bij de evaluatie van de totale voedselbelasting rekening worden gehouden met drie factoren. Dit zijn door de mens veroorzaakte verontreiniging, natuurlijke toxische effecten van levensmiddelen en voedselgevoeligheid. Wanneer bij de chemisch gevoelige patiënt geen rekening wordt gehouden met alle drie, kan dat een goed omschreven geval van chemische gevoeligheid kleuren of ontkrachten.

CHEMISCHE STOFFEN IN DE HUISELIJKE OMGEVING

Binnenluchtvervuiling in de huiselijke omgeving heeft een groot aantal gevoeligheden voor chemische stoffen veroorzaakt. Tijd- en ruimtegebrek laten slechts een vluchtig overzicht toe van de talrijke commerciële hygiëneproducten die schadelijk kunnen zijn voor chemisch gevoelige personen.

Hiertoe behoort een grote verscheidenheid aan cosmetica. met name die welke glycerine, propyleenglycol of butyleenglycol bevatten, parfums, en haarproducten zoals kleurstoffen, crèmes, sprays, en shampoo. Bovendien is aangetoond dat gevoeligheden voorkomen in combinatie met lipzalf, vingernagelpreparaten, zeep, maandverband, mondwater, antitranspiratiemiddelen, contactlenzen contactlensvloeistof, en zonnebrandcrème.

[182] Er zijn veel meldingen van gevoeligheden voor chemische stoffen in textiel, waaronder synthetische acrylvezels, polyester spinafwerkingen, de epoxyharsen en synthetische kleding. Producten als stijfsel kunnen ook als giftig worden beschouwd voor de chemisch gevoelige persoon voor wie zelfs de metalen knopen van blauwe jeans reacties op nikkel kunnen veroorzaken. Formaldehyde op synthetische stoffen of tetrachloorethyleen, afkomstig van chemisch gereinigde kleding, kunnen ook problemen veroorzaken.

Huishoudelijke schoonmaakmiddelen, met name die welke formaldehyde, fenolen en chloor bevatten, zijn voor veel patiënten gevaarlijk. Verschillende wasmiddelen en detergenten kunnen worden geïdentificeerd als huishoudelijke inciterende stoffen, evenals een aantal producten die worden gebruikt om meubels te reinigen en te poetsen.

De constructie zelf van veel huizen kan gevaarlijk zijn voor de chemisch gevoelige patiënt. Uit gegevens blijkt dat chemische stoffen in houtverduurzamingsmiddelen (bv. pentachloorfenolen) milieu-instanties zijn die uiteenlopende

symptomen kunnen veroorzaken. Anderen melden problemen met reacties op formaldehydehoudend karton, tapijten, multiplex en petrochemische verontreinigingen.

De huidige gegevens bevestigen eerdere bevindingen betreffende de gevaren van pesticiden zoals, DNP en fungiciden. Bovendien wijst onderzoek steeds meer op de mogelijkheid van gevoeligheden voor schijnbaar onschuldige voorwerpen zoals elastiekjes, munten, epoxy, en talloze papierproducten. Pesticiden, samen met olie, gas of steenkool zijn grote boosdoeners voor gevoelige personen.

Uit onderzoek blijkt dat kamerplanten en gewone insecten nu kunnen worden beschouwd als milieuveroorzakers of oorzaken van homeostatische disfunctie. Bovendien zijn gevoeligheden voor koude en warmte en voor verontreinigingen in de watervoorziening van huishoudens in verband gebracht met symptomen die variëren van urticaria tot ernstige ademhalingsproblemen.

Verwarming en kachels op aardgas en het routinematig bestrijden van insecten of termieten in woningen kunnen de voornaamste veroorzakers van chemische gevoeligheid zijn. Men moet deze potentiële bronnen van contaminanten in overweging nemen bij het ontwikkelen van studies over chemische gevoeligheid. Onze ervaring is dat het niet evalueren van de gebouw- en woonomgeving vóór de challenge-tests er vaak toe leidt dat challenge-onderzoeken ongeldig zijn voor de diagnose van chemische gevoeligheid.

MECHANISMEN

De mechanismen die betrokken zijn bij chemische gevoeligheid worden steeds duidelijker; één daarvan is dat de longen of de lever schade oplopen door verontreinigende stoffen, waardoor vrije radicalen ontstaan. Op cellulair, subcellulair en moleculair niveau treden dan verstoringen op, die schade veroorzaken, hetzij immunologisch, hetzij niet-immunologisch via enzymatische ontgiftingssystemen. Vervolgens treedt disfunctie van het vaatstelsel of het autonome zenuwstelsel op, met een of meer eindorgaanreacties.

IMMUNOLOGISCH

Type I overgevoeligheid wordt meestal gemedieerd via het IgE mechanisme op de vaatwand. Klassieke voorbeelden zijn angio-oedeem urticaria, en anafylaxie door gevoeligheid voor pollen, stof, schimmel, of voedsel, of sommige chemicaliën zoals toluendiisocynaat. Tien procent van de patiënten met immunologische betrokkenheid bij chemische gevoeligheid die in het ECH-Dallas worden gezien, lijken in deze categorie te vallen. [183]

Type II cytotoxische schade kan optreden bij directe verwonding van de cel. Een klinisch voorbeeld hiervan wordt gezien bij patiënten die zijn blootgesteld aan kwik. Een groep in Minimata, Japan ontwikkelde neurologische aandoeningen door het eten van vis die was blootgesteld aan giftig methyلكwikchloride. Kwikpesticiden vallen in deze categorie. Twintig procent van de patiënten met immunolo-

gische betrokkenheid die bij het EHC-Dallas worden gezien lijken in deze Type H categorie te vallen.

Type III toont immuuncomplexen van complement en gammaglobuline die de vaatwand beschadigen. Een klinisch voorbeeld hiervan is lupus vasculitis. Van tal van chemische stoffen, waaronder procainamide en chlorothaizide, is bekend dat zij de auto-antilichaamreactie van lupusachtige reacties uitlokken. Veel andere giftige chemicaliën kunnen ook de auto-immunreactie uitlokken. Andere chemicaliën, zoals vinylchloride, veroorzaken microaneurysma's van kleine digitale arteriolen, waarschijnlijk door dit mechanisme.

Type IV (celgemedieerde) immuniteit treedt op met activering van de T-lymfocyt. Talrijke chemische stoffen, zoals fenol, pesticiden, organohaliden en sommige metalen, veranderen ook de immunreacties, waardoor lymfokines worden getriggerd en Type IV-reacties ontstaan. Klinische voorbeelden zijn polyarteritis nodosa, overgevoeligheidsangiitis, Henoch-Schonlein purpura en Wegener's granulomatose. Uit een recent onderzoek van het Environmental Health Center-Dallas bij 104 bewezen chemisch gevoelige personen (70 vasculaire, 27 astmatische en 7 reumatoïde), waarbij zij werden vergeleken met 60 normale controles, bleek dat degenen die een chemische gevoeligheid vertoonden via hun vasculaire boom, onderdrukking van de suppressor-T-cellen hadden (groter dan 4 S.D.). Het is duidelijk dat het grootste deel van onze patiënten met immunologische betrokkenheid tot de categorieën type III en IV behoren.

NIET-IMMUNE ENZYMONTGIFTING

Niet-immune activering van de cel- en vaatwand kan voorkomen. Complement kan rechtstreeks worden getriggerd door schimmels, voedsel of giftige chemicaliën, en ook mediators zoals kininen, prostaglandinen, enz. kunnen rechtstreeks worden getriggerd.

Deze reacties veroorzaken dan vaatspasme, met als gevolg hypoxie en het vrijkomen van lysozymes, wat nog meer spasme, hypoxie, enz. veroorzaakt. Uiteindelijk zal uiteindelijk orgaanfalen optreden.

Het op gang brengen van de enzymatische ontgiftiging, vooral in de systemen lever en ademhalingslijmvlies, speelt een belangrijke rol bij het opruimen van verontreinigende stoffen. Dit gebeurt echter in mindere mate in alle systemen. De biotransformaties van vreemde verbindingen vertonen een aanzienlijke variabiliteit, afhankelijk van genetische factoren, leeftijd, geslacht, voeding, gezondheidstoestand en de grootte van de dosis.

Het metabolisme van vreemde verbindingen vindt gewoonlijk plaats in de microsomale fractie (glad endoplasmatisch reticulum) van de levercellen. Enkele biotransformaties zijn niet-microsomaal (redoxreacties met alcoholen, aldehyden en ketonen). Er zijn in principe vier biotransformatiecategorieën - oxidatie, reductie, afbraak en conjugatie.

De eerste drie biotransformatieroutes voor xenobiotica zijn dezelfde routes die het lichaam gebruikt om voedsel en voedingsstoffen te verwerken. Als deze enzymsystemen worden

overbenut door concurrerende vreemde verontreinigingen, kan dit leiden tot een inadequate verwerking van voedsel-eiwitten, met als gevolg de inductie van voedselovergevoeligheden. Omdat deze ontgiftingstrajecten echter afhankelijk zijn van cofactoren van nutriënten en mineralen, kunnen deze systemen worden geïnduceerd door passende orale of systemische suppletie. Dergelijke suppletie is een belangrijke factor bij het stabiliseren en behandelen van patiënten met chemische gevoeligheid. De vierde categorie van biotransformatie, die van de conjugatie, is bijna uitsluitend voor de behandeling van vreemde verbindingen. Conjugatie lijkt uniek te worden gebruikt voor het katabolisme van vreemde verbindingen, waarbij aminozuren en hun derivaten met peptidebindingen, en koolhydraten en hun derivaten met glucidebindingen worden gebruikt. [184] Eenvoudiger verbindingen zoals sulfaat en acetaat zijn ook betrokken bij conjugatie met koppeling van esterbindingen. Geactiveerde geconjugeerde verbindingen plus specifieke enzymen worden vaak ontgift door koppeling met co-enzymen, Voorbeelden: co-enzym A met acetaat, en andere korte-keten vetstoffen adenosine of fosfoadenosine fosfaat wordt ontgift met een methylgroep uit sulfaat methionine, of de ethylgroep uit ethionine. Evenzo worden uridine en fosfaat met glucose en glucuronzuren ontgift.

Er zijn in het algemeen vijf grote categorieën van conjugatieve processen met vreemde verbindingen. Deze zijn: 1) acetylering door co-enzym A, voor het ontgiften van aromatische aminen en zwavelamiden; 2) peptideconjugatie met glycine en aromatische carboxylzuren tot hippuurzuur; 3)

sulfonering met glutathion (dat cysteïne bevat) of PAPS, en microsomale enzymconjugatie voor meerringsystemen zoals naftaleen, antraceen en feno-antraceen, wat uiteindelijk resulteert in goedaardige mercaptische zuren of alternatief goedaardige sulfaatesters; 4) alkyleringen door methionine van aminen, fenolen, thiolen, noradrenaline, histamine, serotonine, pyridine, pyrogallol, ethylmucaptinesulfieten, selenieten en tellurieten; 5) glucuronering. Glucuroniden ontgiften pesticiden, alcoholen, fenolen, enolen, carboxylzuur, aminohydroxaminen, carbamiden, sulfonamide en thiol. Al deze processen zijn afhankelijk van voedingsstoffen om deze processen efficiënt te laten verlopen. Giftige chemicaliën verstoren de toevoer van de nutriëntenbrandstoffen door 1) het produceren van voedsel van slechte kwaliteit, 2) het verminderen van de opname, 3) het verminderen van de normale absorptie, 4) het opzetten van een concurrerende absorptie in de darm met nutriënten, 5) het uit balans brengen van de darmflora, 6) het verstoren van transportmechanismen, 7) het verstoren van een goede afbraak en metabolisme, 8) het veroorzaken van nierlekken, en 9) het rechtstreeks beschadigen van nutriënten. Bij een tekort aan voedingsstoffen wordt het normale metabolisme overbelast en verstoord, met als gevolg selectieve veranderingen in de pools van voedingsstoffen zoals vitaminen, mineralen, aminozuren, enzymen, lipiden en koolhydraten. Zodra dit gebeurt, ontstaat er een vicieuze cirkel van dysmetabolisme, vaak met productie of verergering van chemische gevoeligheid. Deze ontgiftings- en stofwisselingsdefecten zijn vaak meetbaar en zijn vastgesteld bij meer dan 2000 chemisch gevoelige patiënten.

DIAGNOSIS

De diagnose van chemische gevoeligheid kan nu worden gesteld met een combinatie van de volgende voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, immuuntests waaronder IgE, IgG, complementen, T & B lymfocyten subsets, bloedspiegels van pesticiden, organische verbindingen, zware metalen (intracellulair), en soms objectieve hersenfunctietests. Antiverontreinigende enzymen, zoals superoxide dismutase, glutathion, peroxidase en catalase blijken onderdrukt te zijn bij chemisch gevoelige personen. Er zijn vitaminetekorten, mineraaltetekorten en -overschotten, aminozuurtekorten en een verstoord vet- en koolhydraatmetabolisme waargenomen.

Challenge tests zijn de hoeksteen van de bevestigende diagnose. Deze kunnen worden uitgevoerd via orale, geïnhaleerde of intradermale uitdagingen. Inademingsproblemen met pollen, stof en schimmels moeten worden uitgesloten. Voedselgevoeligheid komt voor bij ongeveer 80% van de mensen met chemische gevoeligheid en moet geëvalueerd worden. Bij de diagnose van chemische gevoeligheid moet men de gevoeligheid voor waterverontreinigingen onderzoeken, aangezien 90% van de mensen met chemische gevoeligheid reacties hebben op waterverontreinigingen. Dit kan worden gecontroleerd door de patiënt gedurende vier dagen minder chemisch verontreinigd, met houtskool gefilterd, gedistilleerd of in glas gebotteld bronwater te laten drinken, waarna het gewone drinkwater van de patiënt opnieuw wordt gebruikt. Deze procedure zal bij de gevoelige persoon vaak een reactie op de waterverontreinigingen uitlokken.

[185] Patiënten weten vaak waar en wanneer het begin van hun problemen optrad, b.v. plotselinge blootstelling aan pesticiden, werken rond drukmachines en fabrieksmachines, enz. Zij ontwikkelen gewoonlijk een verhoogde geurwaarneming van benzine, parfums, nieuwe verven, auto-uitlaten, gasfornuizen, stoffen, kleding of tapijtwinkels, chloor en chlorox, en sigarettenrook. Zij vinden deze geuren niet alleen aanstootgevend, maar kunnen er ook duidelijk op reageren. Andere symptomen kunnen variëren van de bijna algemeen voorkomende vermoeidheid tot klassieke orgaanfalen. Lichamelijke bevindingen zijn vaak vasculair van aard, met oedeem, petechiën, spontane blauwe plekken, purpura, of perifere arteriële spasmen. Vaak is er sprake van blozen, aerie bij volwassenen en een gelige huid zonder geelzucht. Chronische, terugkerende aspecifieke ontsteking is meestal een belangrijk teken, bv. colitis, cystitis, vasculitis, enz. De laboratoriumresultaten zijn vaak niet-specifiek; zo kan de bezinkingssnelheid toenemen of het leverprofiel licht afwijken. Vijftien procent van de milieugevoelige patiënten heeft positieve C-reactieve proteïnen. Vijfentwintig procent vertoont abnormale serum complement parameters. Vijftig procent van de chemisch gevoelige patiënten heeft verminderde T-cellen. Vijfentwintig procent heeft verminderde blastogenese, en vijftentwintig procent heeft verminderde vertraagde overgevoeligheid, zoals blijkt uit celgemedieerde immuniteitstests op de huid. Bij de patiënten met T-celafwijkingen wordt een depletie van de suppressorcellen gezien, met meer dan vier standaardafwijkingen ten opzichte van een controlegroep van normalen. Tien procent van deze patiënten heeft een verhoogd IgE of IgG. Patiënten met terugke-

rende infecties hebben een verminderde fagocytose en do-
dingscapaciteit. Ook voor de gechloreerde pesticiden zijn nu
zeer nauwkeurige bloedmetingen beschikbaar. Het volgende
werd gevonden bij meer dan 200 chemisch gevoelige pati-
ënten:

PESTICIDE IN BLOED	% VERDELING BIJ 200 PATIËNTEN
DDT en DDE	62.0%
Hexachlorobenzene	57.5
Heptachlor Epoxide	54.0
beta-BHC	34.0
Endosulfan I	34.0
Dieldrin	24.0
gamma-Chlordane	20.0
Heptachlor	12.5
gamma-BHC (Lindane)	9.0
Endrin	5.5
delta-BHC	4.0
alpha-BHE	3.5
Mirex	2.0
Endosulfan II	1.5

Organofosfaat niveaus zijn alleen positief binnen 24 uur na
blootstelling, en helpen niet veel. Labtests voor pentachloor-
fenolen en organische oplosmiddelen zoals hexaan en pen-
taan zijn nu ook beschikbaar, evenals herbicidenniveaus.

Bij een groot deel van de chemisch gevoelige patiënten worden algemene vluchtige organische koolwaterstoffen aangetroffen. Hun aanwezigheid wijst ofwel op recente blootstelling, ofwel op een storing in het enzymatische ontgiftings-systeem. [186] Bij meer dan 500 chemisch gevoelige patiënten worden onder meer benzeen, toluen, trimethylbenzeen, xyleen, styreen, ethylbenzeen, chloroform, dichloormethaan, 1,1,1-trichloorethaan, trichloorethyleen, tetrachloorethyleen en dichloorbenzenen aangetroffen. Metalen zoals lood, kwik, cadmium en aluminium worden soms aangetroffen in de intracellulaire inhoud van sommige chemisch gevoelige patiënten. Deze worden weer gevonden bij 10% van de patiënten.

Bij veel patiënten is de voorkeur gegeven aan vetbiopsies, waarbij meer dan 100 verschillende verbindingen zijn onderzocht. Vaak zit er in sommige gevallen meer in het vet dan in het bloed, zoals bij organochloor-insecticiden, en meer in het bloed dan in het vet, zoals bij stoffen als 2-methylpentaan en 3-methylpentaan.

Huidbiopten van blauwe plekken en petechiën onthullen perivasculaire lymfocytinfiltraten rond de vaatwand bij chemisch gevoelige patiënten.

Challenge tests kunnen worden uitgevoerd langs sublinguale of intradermale weg. De doeltreffendheid van deze tests is thans duidelijk vastgesteld, aangezien er talrijke (verscheidene dubbelblinde) studies zijn verricht. Deze moeten worden uitgevoerd omdat 80% van de chemisch gevoelige personen gevoelig is voor voedsel. Blinde intradermale challenge voor chemische stoffen kan nu worden uitgevoerd met

terpenen, ethanol uit aardolie, glycerine, formaldehyde, fenol, parfum en krantenpapier, waarbij de productie van symptomen helpt om de chemische gevoeligheid van de patiënt vast te stellen.

Bij het EHC-Dallas zijn meer dan 200.000 intradermale uitdagingen van chemicaliën uitgevoerd onder milieugecontroleerde omstandigheden. Deze zijn zeer betrouwbaar, vooral omdat zij voldoen aan de positieve criteria van reproductie van tekenen en symptomen, groei van de wheal en negatieve placeborespons.

Inhalatie is een andere methode voor de diagnose van chemische gevoeligheid, die in verschillende mate onder gecontroleerde omgevingsomstandigheden wordt uitgevoerd. Voor de beste resultaten gebruikt men een geanodiseerd aluminium en glazen cabine om een omgevingsdosis van om het even welke giftige chemische stof uit te proberen in een gehospitaliseerde, milieugecontroleerde omgeving. Sommige studies die in ons centrum zijn gedaan, onder strikt gecontroleerde omstandigheden in een milieu-eenheid, toonden significante resultaten (4 S.D.) van de chemische reactoren ten opzichte van de controles bij gebruik van minder dan 0,20 ppm formaldehyde, minder dan 0,0025 ppm fenol, minder dan 0,33 ppm chloor, minder dan 0,50 ppm ethanol uit aardolie, minder dan 0,034 ppm van het bestrijdingsmiddel 2,4,DNP, samen met 3 placebo's. Deze tests zijn gebruikt bij meer dan 3000 patiënten met een nauwkeurigheid van meer dan 99%. Soortgelijke studies kunnen worden uitgevoerd in de kantooromgeving, hoewel de controles veel moeilijker zijn en men veel meer placebo-reacties vindt. Dit

komt doordat milieugecontroleerde omstandigheden over het algemeen veel moeilijker te bereiken zijn en patiënten vaak worden onderzocht in gemaskerde of aangepaste toestand, waarin symptomen mogelijk niet worden waargenomen. Met de ingeademde uitdagingen kan men bloedspiegels, immuunparameters, metabole veranderingen en tekenen en symptoomscores meten en uitzetten.

Vitamine- en intracellulaire mineraalspiegels zijn nodig om de chemisch gevoelige persoon volledig te evalueren. In ons centrum toonde de analyse van meer dan 300 chemisch gevoelige patiënten de volgende vitaminetekorten aan: 64% met B6 tekort, 30% met B2, 29% met B1, 27% met foliumzuur, 24% met vitamine D, 19% met B3, 6% met vitamine C, 3% met vitamine B12. Van de 190 chemisch gevoelige patiënten met een tekort aan mineralen had 88% een tekort aan chroom, 12% aan selenium, 8% aan zink, 40% aan magnesium en 35% aan zwavel. Velen hadden een teveel aan mineralen in hun bloedcellen.

BEHANDELING

De hoeksteen van de behandeling van chemische gevoeligheid is het vermijden van 146 stoffen. Dit zal de totale lichaamsbelasting verminderen, waardoor herstel van de overbelaste ontgiftingssystemen mogelijk wordt. [Minder chemisch verontreinigd water (inclusief bronwater, gedistilleerd water en houtskool gefilterd water) kan worden gebruikt, maar alleen in glazen of stalen containers. Het water loog allerlei verontreinigingen uit de wanden van kunststof

containers. Een roterend dieet van minder chemisch besmet voedsel, moet ook worden gebruikt om de belasting te verminderen en de patiënt in ontmaskerde toestand te houden. Verwijder zoveel mogelijk huishoudelijke incitanten, waaronder warmte uit aardolie, insecticiden, synthetische tapijten en matrassen, en formaldehyde houdende stoffen zoals perskarton en multiplex. Blootstelling aan giftige stoffen kan worden gecontroleerd met de algemene tests op vluchtige organische koolwaterstoffen in het bloed. Sommige veranderingen in het werk kunnen nodig zijn, terwijl de zwaarst getroffen patiënten soms zwaar verontreinigde gebieden moeten verlaten. Er moeten technieken worden ontwikkeld voor follow-up en controle van deze modaliteiten.

Injectietherapie voor inhalatiemiddelen, voedingsmiddelen en sommige chemicaliën zal ook helpen bij dit probleem. Laaggedoseerde sublinguale therapie bij patiënten met allergische rhinitis was effectief. Deze behandelingen kunnen dagelijks plaatsvinden, maar meestal om de vier tot zeven dagen. Naar onze mening is een goed uitgebalanceerd rotatiedieet essentieel bij de behandeling van de patiënt met voedselgevoeligheid, ongeacht of deze al dan niet wordt veroorzaakt door chemische overbelasting. Vitamine- en mineralensupplementen zijn vaak nodig ter vervanging van de tekorten die ontstaan door de directe toxische schade, uitgeputte enzymatische ontgiftingswegen, en door de directe concurrentie-absorptie. In zeldzame gevallen is voedingsvervanging met intraveneuze hyperalimentatie nodig voor ernstig verzwakte patiënten. Er moeten technieken worden ontwikkeld om het resultaat te controleren en te evalueren.

CONCLUSIE

De filosofie en de technieken van de milieugeneeskunde die in de afgelopen 25 jaar zijn ontwikkeld, bieden een middel om door verontreinigende stoffen getroffen patiënten wetenschappelijk te onderzoeken en te behandelen. Deze benadering geeft de arts waardevolle, nauwkeurige informatie, in het streven naar een optimale gezondheid van deze milieugevoelige patiënten.

Beroepsastma

Laura S. Welch

Astma bestaat uit omkeerbare luchtwegobstructie. Er bestaat geen uniforme definitie van -, maar de meeste deskundigen noemen het een nieuwe toestand van bronchiale hyperreactiviteit secundair aan een of ander agens op het werk, of omkeerbare obstructie van de luchtwegen veroorzaakt door inademing van een stof of materiaal dat door een werknemer wordt gebruikt of op zijn werk aanwezig is. Astma kan een reeds bestaande ziekte zijn die wordt verergerd door blootstelling op het werk, in plaats van dat deze blootstelling de primaire oorzaak is; dit wordt niet gedefinieerd als - maar eerder als verergering van een reeds bestaande ziekte. Verergering van een reeds bestaande ziekte is werkgerelateerd, maar ik bewaar de term - voor gebruik zoals hierboven gedefinieerd.

Drie procent van alle Amerikanen heeft astma, en 5 tot 15% van alle astma is naar schatting beroepsgerelateerd. De voordracht zal geïdentificeerde oorzaken van -, en werkdefinities van de ziekte presenteren.

Hoewel er veel onderzoek is gedaan, zal niet iedereen het eens zijn over de casusdefinitie van -. Definities verschillen per onderzoek en per gebruikt instrument. Vragenlijsten zijn nuttig gebleken voor screening, maar zijn minder gevoelig dan methacholine challenge bij het opsporen van gevallen.

Als de longfunctie wordt gebruikt, is de gebruikelijke definitie een daling van meer dan 10% in FEV1 gedurende een werkdag, of een daling van meer dan 20% in de piekstroom gedurende een werkdag. Bij een werknemer zijn soms herhaalde metingen nodig om een dergelijke daling vast te stellen, bij sommigen pas aan het eind van een werkweek.

Er is veel geschreven over het mechanisme van -, en zowel Dr. Liebowitz als Dr. Karol hebben dit in hun presentaties besproken; ik zal dat hier niet in detail bespreken. Een overzicht: - kan allergisch of niet-allergisch zijn. Astma kan zich ontwikkelen als een specifieke gevoeligheid voor één agent (of een familie van verwante agentia), of als een reactie op blootstelling aan niet-specifieke irriterende stoffen.

Er is zeker een belangrijke rol van het immuunsysteem in de ontwikkeling van - specifiek voor één agens. In studies over astma ten gevolge van stof van de Western Red Cedar, dat beschouwd wordt als een prototype van astma door verbindingen met een laag moleculair gewicht, hebben onderzoekers in 40% van de gevallen specifiek IgE gevonden (maar merk op dat het niet detecteerbaar is in 60%). Studies van isocyanaat-geïnduceerde astma hebben ook IgE gevonden in sommige gevallen, maar niet in alle. Veel onderzoekers denken dat er een rol is weggelegd voor de directe afgifte van histamine in de long. Maar daarnaast is er veel nadruk op de rol van ontsteking bij het ontstaan en voortduren van astma.

[199] De klinische presentatie van - kan bestaan uit een onmiddellijke reactie, een reactie in de late fase, of meestal een mengeling van beide typen. In gevallen van Western Red Cedar kwamen bijvoorbeeld late astmatische reacties

alleen voor in 44%, beide in 49% en onmiddellijke reacties alleen in slechts 7%. Er was geen correlatie tussen de ontwikkeling van red cedar-astma en eerdere atopische status. Deze bevindingen suggereren dat de allergische reactie complexer is dan IgE alleen. Bovendien meldde dezelfde studie dat aspecifieke bronchiale hyperreactiviteit (zoals gemeten met methacholine) sterk correleerde met specifieke reactiviteit op plicatisch zuur, en afnam naarmate de patiënten asymptomatisch werden.

Het tweede syndroom, een reactie op wat wij denken dat niet-specifieke irritatie is in plaats van een specifieke allergie, werd beschreven door Brooks, en RADS (reactive airway dysfunction syndrome) genoemd; kenmerken van deze groep patiënten werden ook beschreven door Tarlo en Broder. Tarlo meldde dat dit syndroom 10% uitmaakte van de patiënten die voor evaluatie naar twee centra kwamen. Bij de beoordeling van 15 gevallen bleken deze personen een lage incidentie van atopische aandoeningen te hebben, en was de kans groter dat zij rokers waren. Deze bevindingen moeten verder worden onderzocht.

Wat we weten over - kan ons helpen bij het begin van het onderzoek naar meervoudige chemische gevoeligheid. De studie van - illustreert eerst en vooral de moeilijkheid om een gevalsdefinitie te ontwikkelen, en het belang om er een te hebben, alsook het belang van gestandaardiseerde metingen. Dit zijn fundamentele onderzoeksconcepten, maar het heeft vele wetenschappers gekost om te ontwikkelen welke tests en klinische symptomen geschikt zijn voor de studie van .

Een aanpak voor epidemiologisch onderzoek die heeft gewerkt bij astma is het gebruik van een vragenlijst om gevallen te definiëren, en dan over te gaan tot een meer gedetailleerd onderzoek. Wij weten dat wij met een vragenlijst niet alle - gevallen vastleggen, maar deze aanpak is efficiënt, aanvaardbaar en levert zeer nuttige informatie op over de subgroepen van astmapatiënten die een reeks symptomen hebben.

Beroepsastma is één ziekte waarvoor blootstelling deel uitmaakt van de gevalsdefinitie. Een bepaalde reeks symptomen of klinische bevindingen ontwikkelt zich in relatie tot de blootstelling. Ik verwacht dat een gevalsdefinitie van MCS ook een dergelijke reactie op blootstelling zal omvatten, en we kunnen de lessen die we van beroepsastma hebben geleerd als leidraad gebruiken.

Beroepsastma kent vele veroorzakers, en meer dan één mechanisme dat resulteert in dezelfde klinische presentatie. Bij astma speelt zowel het immuunsysteem als directe ontsteking een belangrijke rol.

Van bijzonder belang zijn de studies van - die ons hebben geleerd over de rol van gecontroleerde provocatieve uitdagingen, en het belang dat deze uitdagingen op een standaard manier worden uitgevoerd in een paar gespecialiseerde centra. Voor de diagnose van - is meestal geen gecontroleerde uitdaging nodig, en dergelijke studies dienen vooral als onderzoekstol.

Ten slotte hebben we veel geleerd over de rol van het testen op specifieke antilichamen of andere tests van het immuun-

systeem. Onderzoek bij - heeft aangetoond dat veel aandacht moet worden besteed aan kwaliteitsborging en kwaliteitscontrole, en dat de analyses tussen laboratoria moeten worden gestandaardiseerd.

BIJLAGE-1

BRON: <https://carlavanwensen.nl/kenmerken-niet-geïntegreerde-reflexen/>

Kenmerken Niet-Geïntegreerde Reflexen¹⁸

Stress heeft gevolgen voor de werking van de primaire reflexen. Onder stress blijven zij aanwezig en uitgedoofde reflexen worden opnieuw in werking gezet. Dat gebeurt instinctief. Aangestuurd door het brein dat onder invloed van de dreiging de reflexen in werking zet in de stand ‘beschermen en overleven’. Stressfactoren zoals ziekte, een (geboorte)trauma of een niet-veilige omgeving kunnen daarvoor verantwoordelijk zijn.

Over reflexen heb je geen controle. Ze hebben altijdvorrang, met niet leuke gevolgen. Onder invloed van een reflex kun je per ongeluk dingen omstoten. Minder makkelijk vrienden maken. Een piekerbrein hebben. Te lief zijn, dwars, agressief of zo bang zijn dat je onder de tafel gaat zitten en spuugt als er iemand bij je in de buurt komt. Ook kom je soms moeilijker tot leren of heb je fysieke klachten zoals hoofdpijn en buikpijn waarvoor geen oorzaak te vinden is. Ongeremde reflexen putten een kind helemaal uit en verstoren de ontwikkeling.

Dit levert verdriet, onmacht en frustratie op bij het kind (en de mensen om hem heen). Niet alleen omdat het kind zich meestal wel bewust is dat het bij hem anders gaat dan bij de andere kinderen. Ook omdat de omgeving van het kind vaak niet begrijpt waarom hij doet zoals hij doet. Dit heeft gevolgen voor het zelfvertrouwen en het gevoel van basisveiligheid.

18 Opgenomen omdat dit ongeveer de situatie was in **mijn** kinderjaren.....

Kenmerken van niet geïntegreerde reflexen

Bewegen algemeen

- Niet/nauwelijks gekropen als baby
- Housterige motoriek, veel struikelen
- Tenen lopen
- Onhandig, ergens tegenaan stoten, dingen laten vallen.
- Verkrampde fijne motoriek
- Niet stil kunnen zitten
- Hyperactief of oververmoeid gedrag
- Ongecoördineerde bewegingen
- Tong- en mondbewegingen tijdens bezigheden met de handen
- Hoofd draait mee tijdens het lezen.

Oogbewegingen

- Geen totaalbeeld, te veel focus op details.
- Trillende oogleden, heen-en-weer schietende ogen.
- Kan niet goed focussen, richt de ogen verkeerd oogsamenwerkingsproblemen)

Kan niet of moeilijk

- Zwemmen
- Ballen vangen/- laten stuiteren
- Fietsen
- Huppelen

- Gedifferentieerde (verschillende) bewegingen (achter elkaar) doen
- Touwtjespringen, evenwichtsspelletjes
- Meerdere dingen tegelijk doen
- Is gauw afgeleid
- Overgevoelig voor geluiden, lichtprikkels

Houding

- Spiertonus te laag (slap) of te hoog (verkramp)
- Benen achter stoelpoot gehaakt tijdens schrijven of lezen
- Op een of beide benen zitten
- Hoofd in handen steunen of hoofd wordt tijdens schrijven ondersteund met niet schrijvende hand
- Aan tafel: ingezakte borst, scoliose, opgetrokken schouder(s), op één of twee knieën zitten
- Kind hangt vaak in de stoel; hoofd achterover en benen uitgestrekt

Fysiek

- Buikpijn
- Hoofdpijn
- Misselijk (wagenziekte)
- Slecht slapen
- Hangerig
- Moe

Sociaal-emotioneel

- Prikkelbaar
- Druk, geagiteerd of juist heel stil
- Paniek, angst
- Plagen/Pesten
- Gepest worden
- Moeite met veranderingen
- Angst voor nieuwe dingen
- Kent eigen kracht niet: knijpt in staart kat/hond
- Zit aan andere kinderen

Vaardigheden

- Automatiseringsprocessen (op verschillende gebieden!) verlopen moeizaam of blijven achterwege
- Overmatig morsen tijdens het eten
- Moeite met gebruik van bestek
- Moeite met aankleden (systeem aanbrengen)

Schrijven

- Problemen met fijne motoriek
- Slecht leesbaar handschrift
- Handschrift buigt naar boven of beneden toe af
- Hoofd wordt ondersteund met niet-schrijvende hand
- Hoofd ligt bijna op de tafel bij het schrijven
- Moeite met op de lijn (tussen lijntjes) schrijven
- Moeite met overschrijven van het bord (tempo ligt erg laag)
- Verkrampde/slechte pengreep

Lezen

- Men houdt de vinger(of lineaal) bij de regel
- Zonder bijwijzen kan de persoon niet bij de goede regel blijven
- Lezen gaat erg langzaam