

Martin L. Pall
Professor emeritus für
Biochemie und Grundlagen
der Medizin



Multiple Chemikaliensensitivität: Toxikologie- und Sensitivitätsmechanismen

Martin L. Pall

Professor emeritus für Biochemie und Grundlagen der Medizin, Washington State University,
und Forschungsleiter der The Tenth Paradigm Research Group
638 NE 41st Avenue Portland, OR 97232-3312, USA

Tel (+1) 503 232 3883 E-mail martin_pall@wsu.edu

Übersicht

Die Krankheit **Multiple Chemikaliensensitivität (MCS)** wird nach wissenschaftlichen Erkenntnissen durch sieben verschiedene chemische Stoffklassen ausgelöst. Jede dieser sieben Klassen wirkt über einen bestimmten Signalweg, bei dem indirekt die NMDA-Aktivität im Körper von Säugetieren erhöht wird. Die Tatsache, dass NMDA-Antagonisten die Toxizität der einzelnen Stoffe aus jeder dieser sieben Stoffklassen senken, ist ein Hinweis darauf, dass die NMDA-Reaktion eine wesentliche Folgewirkung dieser Chemikalien ist. Die Rolle der als Giftstoffe wirkenden Chemikalien bei der Auslösung der Krankheit MCS konnte mithilfe genetischer Belege bestätigt werden, die zeigen, dass alle sechs Gene, die die Metabolisierung dieser Chemikalien beeinflussen, auch die Anfälligkeit für MCS beeinflussen. Es ist wahrscheinlich, dass Chemikalien beim Auslösen von Sensitivitätsreaktionen bei MCS-Patienten die gleichen Wirkungswege haben, wobei stets die NMDA-Aktivität erhöht wird.

Die chronische Eigenschaft von MCS und anderen verwandten Multisystemerkrankungen ergibt sich wahrscheinlich aus einem biochemischen „Teufelskreis“, dem NO/ONOO⁻-Zyklus, der von verschiedenen Stressoren ausgelöst wird, die die Stickoxid- und Peroxynitritkonzentration erhöhen (wobei die Wirkung einiger, aber nicht aller Stressoren auf NMDA-Stimulierung beruht). Der NO/ONOO⁻-Zyklus basiert auf hinreichend dokumentierten Einzelmechanismen. Die Wechselwirkung dieses Zyklus mit den bereits zuvor dokumentierten MCS-Mechanismen, insbesondere der neuronalen Sensibilisierung und der neurogenen Entzündung, erklärt zahlreiche der bisher ungeklärten Eigenschaften von MCS. Das Vorhandensein dieses übergeordneten Mechanismus

wird auch durch physiologische Merkmale gestützt, die bei MCS und verwandten Multisystemerkrankungen festgestellt wurden, d. h. objektiv messbare Reaktionen von MCS-Patienten auf die Exposition gegenüber niedrig dosierten Chemikalien, zahlreiche Studien mit Tiermodellen für MCS und auch Belege aus klinischen Studien zur Behandlung von MCS-verwandten Erkrankungen. Einige Fachleute haben vorgebracht, dass MCS eine psychogene Erkrankung sei, diese Ansicht deckt sich aber ganz und gar nicht mit Daten über MCS und verwandte Erkrankungen. Veröffentlichungen, die von einer Psychogenese der MCS ausgehen, sind äußerst mangelhaft. Außerdem führen zwei einzelne Annahmen, mit denen eine Prüfung auf Psychogenese einer Krankheit vorgenommen wird, zu einer Zurückweisung der psychogenen These. Der NO/ONOO⁻-Zyklus für MCS wird zwar durch zahlreiche unterschiedliche Beobachtungen gestützt, trotzdem bedürfen viele Aspekte noch der Klärung.

Schlagnworte: Peroxynitrit; oxidativer Stress; Erregungstoxizität; Dysfunktion der Mitochondrien; Langzeitpotenzierung; chronisches Erschöpfungssyndrom/myalgische Enzephalomyelitis; Fibromyalgie

Einleitung

Die multiple Chemikaliensensitivität (1) (MCS), auch als chemische Intoleranz, multiple Chemikaliensensitivitäten, Chemikaliensensitivität oder giftstoffinduzierter Toleranzverlust (TILT) bekannt, ist eine Erkrankung bzw. Krankheit, bei der eine zurückliegende Chemikalienexposition offenbar die umfassenden unspezifischen Chemikalien-Überempfindlichkeiten verursacht, die für MCS charakteristisch sind. Die Annahme, dass das Auftreten von MCS durch eine zurückliegende Chemikalienexposition eingeleitet wird, geht schon aus der Bezeichnung TILT selbst hervor (2). Die Auslösung der Krankheit durch eine derartige zurückliegende Chemikalienexposition war auch eine der zu erfüllenden Bedingungen der Falldefinition für MCS nach Cullen (3). Die Bedeutung einer vorangegangenen Chemikalienexposition wird zudem in dem maßgebenden Buch über MCS von Ashford und Miller (4) ausführlich besprochen. Mindestens 50 Studien belegen, dass eine solche vorhergehende Chemikalienexposition eine der charakteristischen Merkmale der meisten MCS-Fälle ist, und dass diese die Krankheit auch auslöst (zusammengefasst in 1, 4-6). Einige Experten behaupten, dass MCS eine psychogene Erkrankung sei, und haben die Bezeichnung „idiopathische Umweltfaktorenintoleranz“ (IEI) vorgeschlagen. Mit dieser Bezeichnung wird jedoch im Prinzip nahegelegt, dass die Chemikalienexposition bei der Auslösung der Sensitivität keine Rolle spiele und dass die möglichen Ursachen unbekannt seien, dass es sich also um einen idiopathischen (unerklärlichen) Zustand handele. Beide Behauptungen wurden entschieden infrage gestellt (1). Der hier vorliegende Beitrag ist in erster Linie eine getrennt verfasste und sehr viel kürzere Ausgabe der unter (1) angegebenen Abhandlung, in der viele der nachstehend referierten Beobachtungen sehr viel ausführlicher dokumentiert sind und auf die verwiesen wird.

Welche Arten von Chemikalien lösen die Krankheit MCS aus und wie können sie als Giftstoffe wirken?

Die vielleicht größte Herausforderung für das Verständnis von MCS ist die Frage, wie so verschiedenartige Chemikalien, die mit der Auslösung der Krankheit MCS und dem Auslösen von Sensitivitätssymptomen in bereits sensibilisierten Personen in Verbindung gebracht werden, eine gleichartige Reaktion im Körper bewirken können. Ronald Gots, der MCS skeptisch gegenübersteht, hat die Arbeit der Wissenschaftler, die sich mit MCS beschäftigen, mit der Behauptung in Frage gestellt, dass die offenbar beteiligten verschiedenen Chemikalienarten niemals die gleiche Reaktion hervorrufen könnten (7). Es steht außer Frage, dass wir diese Behauptung entkräften müssen, um ein überzeugendes Modell für MCS zu entwickeln (Abb. 1).

Wirkung von Pestiziden und organischen Lösungsmitteln bei MCS

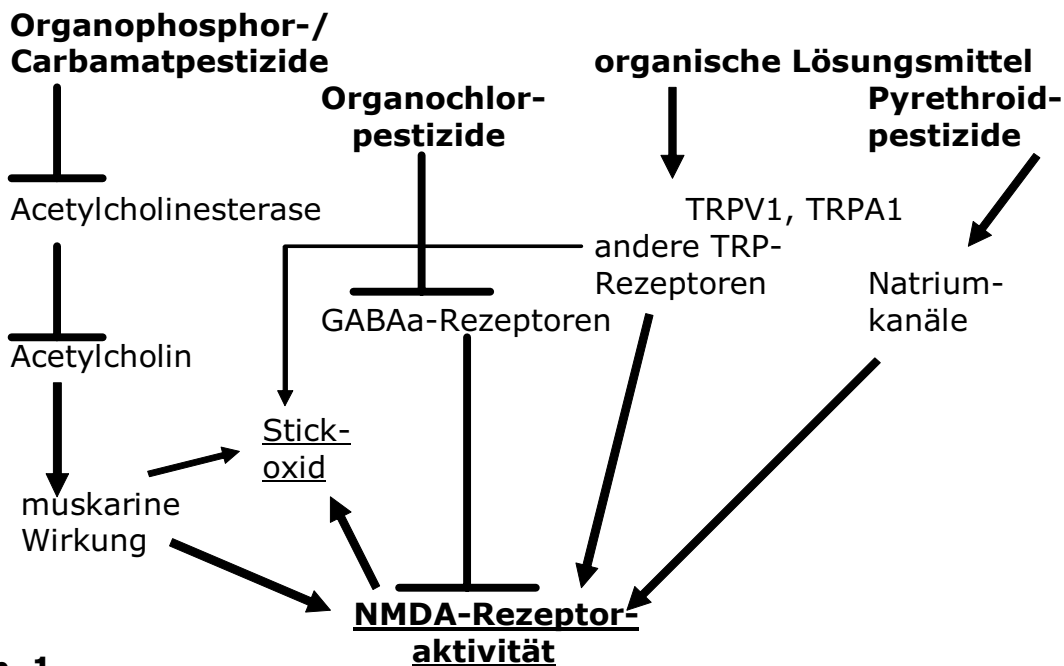


Abb. 1

Jeder der Pfeile repräsentiert einen Mechanismus, wobei ein Element der Abbildung ein anderes stimuliert. Die umgekehrten T repräsentieren Hemmmechanismen. Aus der Abbildung geht hervor, dass jede der vier Klassen von chemischen Verbindungen über die vorstehend dargestellten Wege die NMDA-Aktivität erhöht. Die in der Abbildung dargestellten spezifischen Mechanismen werden in der unter Nr. 1 und 5 zitierten Literatur ausführlicher besprochen.

Die wichtigsten Stoffklassen, die die Krankheit MCS auslösen, sind die große Klasse der organischen Lösungsmittel und der damit verwandten Verbindungen sowie drei Klassen von Pestiziden (1, 4, 5, 6, 8). Zu den Pestiziden gehören die häufig genannten Klassen der Organophosphor- und Carbamat-Pestizide (1, 4, 5, 8), der Organochlor-Pestizide (1, 4) und der Pyrethroid-Pestizide (1, 4). Diese vier Verbindungsklassen können alle zu einer gleichen Reaktion im Körper führen, nämlich die Erhöhung der Aktivität der NMDA-Rezeptoren (Abb. 1 und Literaturzitate 1, 5).

Weitere Chemikalien, von denen die Auslösung von MCS berichtet wird, sind Quecksilber, Schwefelwasserstoff und Kohlenmonoxid (siehe 1). Alle drei Stoffe erhöhen ebenfalls die NMDA-Aktivität, wobei die Wirkung von Quecksilber über die Verbindung Methylquecksilber erfolgt (1). Außerdem liegen Daten aus Tiermodellen darüber vor, dass die toxische Wirkung von Stoffen aus allen sieben Stoffklassen durch NMDA-Antagonisten wesentlich verringert werden kann (1). Das zeigt nicht nur, dass die Wirkung der Stoffe aus diesen Stoffklassen zur Erhöhung der NMDA-Aktivität führt, sondern auch, dass diese Erhöhung eine wichtige Rolle, wahrscheinlich sogar die wichtigste Rolle, bei der toxischen Reaktion auf diese Chemikalien spielt.

Demzufolge gibt es eine überzeugende Antwort auf die Frage, die zweifelsohne die größte Herausforderung hinsichtlich eines besseren Verständnisses der MCS-Mechanismen darstellt, nämlich die Tatsache, dass die Wirkung aller sieben Chemikalienklassen die gleiche Reaktion im Körper hervorruft, die zu der erhöhten Aktivität der NMDA-Rezeptoren führt.

Es liegen sechs weitere Erkenntnisse vor, die eine erhöhte NMDA-Aktivität mit MCS in Verbindung bringen (1, 5, 9, 10). Hierzu gehört die klinische Beobachtung, dass der NMDA-Antagonist

Dextromethorphan die Reaktionen von MCS-Patienten auf Chemikalienexpositionen deutlich verringern kann (1, 9, 10). Diese Beobachtung legt nahe, dass bei Menschen, die gegenüber Chemikalien sensibilisiert sind, Chemikalien, die derartige Reaktionen auslösen, auch eine Erhöhung der NMDA-Aktivität bewirken. Anders ausgedrückt können Chemikalien sowohl die Krankheit MCS, als auch die Überempfindlichkeitsreaktionen bei bereits sensibilisierten Personen ohne weiteres über denselben Wirkungsweg auslösen. Weiterhin lässt die Empfindlichkeit von MCS-Patienten gegenüber Mononatriumglutamat (9, 10), einem NMDA-Agonisten, den Schluss zu, dass auch eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen, die über die NMDA-Rezeptoren wirken, in der chronischen Phase von MCS eine Rolle spielt.

Liegen weitere Belege dafür vor, dass Chemikalien, die MCS auslösen, bei MCS als Giftstoffe wirken?

Es liegen somit überzeugende Hinweise dafür vor, dass Chemikalien die Krankheit MCS auslösen, und dass jede Klasse dieser Chemikalien die gleiche toxische Reaktion im Körper erzeugt, die durch eine Erhöhung der NMDA-Aktivität gekennzeichnet ist.

Tabelle 1. Beeinflussung der MCS-Anfälligkeit durch genetische Polymorphismen

Gen	Studie	Aufgabe: chemischer Stoffwechsel	Anmerkungen
PON1	H, M	Entgiftung von Organophosphor-Giftstoffen, einschließlich Pestiziden	
CYP2D6	M	Hydroxylierung hydrophober Verbindungen	Kann die Aktivität von ausnahmslos hydrophoben Lösungsmitteln am TRPV1-Rezeptor erhöhen
NAT2	M, S	Acetylierung	Kann die Aktivität in Abhängigkeit vom Substrat erhöhen oder senken
GSTM1	S	Bereitstellung von reduziertem Glutathion für die Konjugation	Sollte Entgiftung und Ausscheidung verstärken
GSTT1	S	Glutathion-Konjugation	Sollte Entgiftung und Ausscheidung verstärken
UGT1A1	M & S	Glucuronidierung, was zu einer verstärkten Ausscheidung führt	

H = Haley et al., 1999 (11); M = McKeown-Eyssen et al., 2004 (12); S=Schnakenberg et al., 2007 (13); M&S= Müller und Schnakenberg, 2008 (14).

Die Rolle von Chemikalien, die bei MCS als Giftstoffe wirken, wurde durch eine Reihe von überzeugenden Studien bestätigt, die belegen, dass Gene, die an der Metabolisierung dieser Chemikalien beteiligt sind, auch die Anfälligkeit für MCS erhöhen (Übersicht in 1), siehe Tabelle 1.

Gemäß diesen vier Studien (11-14) wird die Chemikalienempfindlichkeit durch insgesamt sechs Gene beeinflusst, deren Produkte beim Metabolismus von organischen Lösungsmitteln und verwandten Verbindungen, sowie von einigen Pestiziden, eine Rolle spielen (Tabelle 1). Die Daten zeigen, dass vier dieser Gene, die in den Studien S und M & S (13, 14) untersucht wurden, zur Ausprägung der Überempfindlichkeit beitragen, und zwar mit einer ausgesprochen hohen statistischen Signifikanz, was eindeutig dafür spricht, dass dieser Zusammenhang nicht durch einen glücklichen statistischen Zufall verursacht wurde. Die Daten der beiden anderen Studien, die auf drei Gene verweisen, sind ebenfalls statistisch signifikant (Tabelle 1). Es gibt nur eine mögliche Auslegung, die

die Rolle aller sechs Gene erklärt: Chemikalien wirken bei der Auslösung von MCS als Giftstoffe, demzufolge bestimmen Enzyme des Metabolismus dieser Verbindungen durch die Umwandlung in mehr oder weniger aktive Verbindungen, wie anfällig jede Person für die Auslösung der Krankheit MCS ist (1, 4). Hierbei handelt es sich offensichtlich um Gen-Umwelt-Interaktionen, wobei die Funktion der jeweiligen Gen-Polymorphismen durch die Chemikalienexposition der jeweiligen Population bestimmt wird. Folglich ist aufgrund der unterschiedlichen Art der Chemikalienexposition nicht zu erwarten, dass alle Populationen dasselbe Erscheinungsbild der genetischen Empfindlichkeit zeigen.

Seit den Studien von Beadle und Tatum in den 1940er Jahren, die mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden, steht fest, dass die Genetik bei der Bestimmung biologischer Mechanismen der erfolgversprechendste Ansatz ist. Die in Tabelle 1 zusammengefassten genetischen Studien und die gleiche Wirkung von Chemikalien, die offenbar sowohl die Krankheit selbst als auch (über die erhöhte NMDA-Aktivität) die akute toxische Reaktion auslösen, die mit MCS in Verbindung steht, lassen den Schluss zu, dass die Rolle von Chemikalien als Giftstoffe bei MCS unbestreitbar ist.

MCS ist eine Reaktion auf Chemikalien und nicht auf Duftstoffe

Aus den obigen Ausführungen geht eindeutig hervor, dass die bei MCS zur Wirkung kommenden Chemikalien nicht auf die klassischen olfaktorischen Rezeptoren einwirken (15, 16), sondern vielmehr als Giftstoffe wirken. Dies steht im Gegensatz zu zahlreichen veröffentlichten, jedoch nicht belegten Behauptungen, dass MCS eine Reaktion auf Gerüche sei. Zudem sprechen weitere Hinweise gegen die Ansicht, dass MCS als Reaktion auf Gerüche entsteht. Auch Anosmatiker, d. h. Personen, die keinen Geruchssinn haben, Menschen, die an Nasenschleimhautanschwellung leiden oder deren Nasenepithel durch Nasenklemmen blockiert ist, können alle eine hohe Chemikaliensensitivität entwickeln (1, 4). Das bedeutet nicht unbedingt, dass MCS niemals das Geruchssystem belastet. Es bedeutet einfach nur, dass MCS nicht in erster Linie eine olfaktorische Reaktion darstellt. Eine kürzlich durchgeführte Studie bestätigte diese Auffassung, indem sie zeigte, dass sich das Geruchszentrum im Gehirn von MCS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen weniger leicht aktivieren ließ, anstatt überempfindlich zu sein (17).

Wodurch wird die Chronizität von MCS verursacht?

Die Auslösung des Krankheitsmechanismus von MCS durch Chemikalien, deren Wirkung zu einer Erhöhung auf eine übermäßige NMDA-Aktivität führt, ist ein wichtiger Faktor, was zwei weitere wichtige Fragen aufwirft: Warum ist MCS chronisch? Wie entwickelt die chronische Erkrankung die Symptome von MCS, darunter die ausgesprochen hohe Empfindlichkeit gegenüber dieser Gruppe von Chemikalien? Beschäftigen wir uns zunächst mit der ersten Frage.

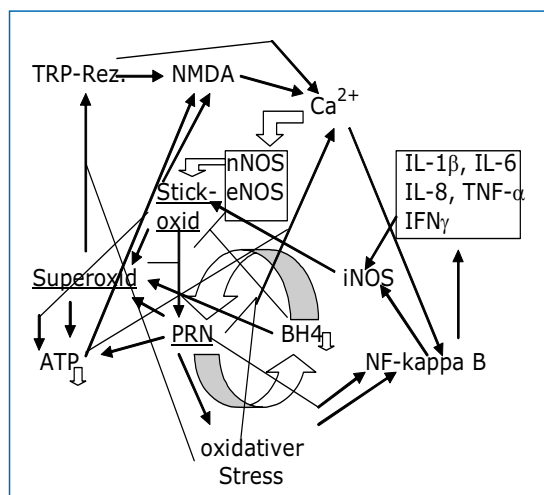


Abb. 2. Aktualisierte Version des NO/ONOO⁻-Zyklus

Jeder Pfeil repräsentiert einen Mechanismus oder mehrere Mechanismen, bei denen die Variable am Anfang des Pfeils die Werte für die Variable an der Pfeilspitze erhöhen kann. Aus der Abbildung ist ersichtlich, dass diese Pfeile eine Reihe von Kreisläufen bilden, die sich potenziell ständig stimulieren können. Ein Beispiel hierfür stellt das Stickoxid dar, das den Peroxynitritspiegel (PRN) erhöht, was wiederum den oxidativen Stress fördert, der die Aktivierung von NF- κ B verstärkt, was die Ausschüttung von induzierbarer Stickoxidsynthase (iNOS) erhöht, die wiederum den Stickoxidspiegel erhöht. Zu diesem Kreislauf, der schon für sich alleine einen potenziellen Teufelskreis bildet, kommt eine Reihe weiterer Kreisläufe, die in dieser Abbildung dargestellt sind und die gemeinsam einen viel umfassenderen Teufelskreis bilden können. Wie zu erkennen, enthält der Zyklus nicht nur die Verbindungen Stickoxid, Superoxid und Peroxynitrit, sondern noch eine Reihe anderer Elemente. Dazu gehören der Transkriptionsfaktor NF- κ B, oxidativer Stress, proinflammatorische Zytokine (im Kasten oben rechts), die drei für die Stickoxidsynthese erforderlichen Enzyme (iNOS, nNOS und eNOS) sowie zwei neurologische Rezeptortypen, einige Rezeptoren der TRP-Gruppe und die NMDA-Rezeptoren. Im Mittelpunkt der Abbildung stehen die Wechselwirkungen zwischen Peroxynitrit (PRN) und dem Abbau von Tetrahydrobiopterin (BH₄). Angezeigt ist auch die ATP-Verminderung (Energemangel) infolge der von Peroxynitrit, Superoxid und Stickoxid verursachten Fehlfunktion der Mitochondrien.

Es ist bekannt, dass eine gesteigerte NMDA-Aktivität den Calciumeinstrom in die Zellen erhöht, was die Aktivität der beiden calciumabhängigen Stickoxidsynthasen, nNOS und eNOS, steigert, die wiederum mehr Stickoxid erzeugen (1, 18, 19). Stickoxid reagiert mit Superoxid unter Bildung von Peroxynitrit, einem starken Oxidationsmittel (1, 18, 19). Peroxynitrit gilt als Initiator eines komplexen biochemischen Teufelskreises, der auch als NO/ONOO⁻-Zyklus bekannt ist (Abb. 2) und der nicht nur für die Ätiologie von MCS, sondern auch für die verwandter komorbider Krankheiten, wie des chronischen Erschöpfungssyndroms, der Fibromyalgie und der posttraumatischen Belastungsstörung, verantwortlich ist (1, 5, 20, 21).

Der Zyklus ist nach der Strukturformel für Stickoxid (NO) und Peroxynitrit (ONOO⁻) benannt und wird „No, oh no!“ (zu Deutsch: Nein, oh nein), ausgesprochen, denn so fühlen sich viele Patienten, die an diesen chronischen Krankheiten leiden.

Die jüngste Version des Zyklus ist in Abb. 2 dargestellt (1, 21). Wie aus Abb. 2 hervorgeht, besteht der NO/ONOO⁻-Zyklus in Wirklichkeit aus einer Reihe von Zyklen, die miteinander in Wechselwirkung stehen. Die Kombination dieser Zyklen ist vermutlich die Ursache dafür, dass der NO/ONOO⁻-Zyklus nur schwer herunterreguliert werden kann, was für die Therapie, deren Ziel die Abschwächung des eigentlichen Auslösers ist, eine große Herausforderung darstellt.

Das Grundkonzept ist eigentlich sehr einfach. Die auslösenden Stressoren leiten den Zyklus in erster Linie über Peroxynitrit ein. Ist dieser Zyklus erst einmal in Gang gekommen, dann stellt er DIE URSACHE DER ERKRANKUNG dar. Anders ausgedrückt werden die Krankheiten, die normalerweise Jahrzehnte und oft sogar ein Leben lang andauern, durch den NO/ONOO⁻-Zyklus verursacht, wobei die auslösenden Stressoren in der Regel später nicht mehr vorhanden sind. Während die meisten Stressoren, die den Zyklus auslösen, nur kurzzeitig einwirken, gibt es auch einige chronisch wirkende Stressoren.

Die verschiedenen Elemente des Zyklus sind miteinander über die Pfeile verbunden, wobei jeder Pfeil einen Mechanismus oder mehrere Mechanismen repräsentiert, durch den bzw. die ein Element des Zyklus ein anderes verstärkt. Jeder dieser Mechanismen, in Abb. 2 (1, 5, 21) sind 30 dargestellt, ist hinreichend dokumentiert, die meisten spielen nachweislich eine messbare Funktion bei grundlegenden pathophysiologischen Zuständen. Die einzelnen Mechanismen des Zyklus sind also schon länger bekannt, einzig neue Erkenntnisse ergeben sich in diesem Zusammenhang aus den verschiedenen Wechselwirkungen innerhalb des NO/ONOO⁻-Zyklus.

Auslösende Stressoren

In Tabelle 2 sind eine Reihe von auslösenden Stressoren aufgeführt, von denen bekannt ist, dass sie MCS und drei weitere verwandten Multisystemerkrankungen auslösen. Diese vier Erkrankungen, chronisches Erschöpfungssyndrom / myalgische Enzephalomyelitis, MCS, Fibromyalgie und post-traumatische Belastungsstörung, haben viele Symptome gemeinsam, sind üblicherweise komorbid und folgen einem gemeinsamen Schema bei der Krankheitsauslösung, wobei die Krankheit durch mehrere kurzzeitig einwirkende Stressoren eingeleitet werden kann, die dann zur chronischen Erkrankung führen. Zahlreiche Wissenschaftler haben nahegelegt, dass zwei, drei oder sogar alle vier Erkrankungen eine gemeinsame Ätiologie haben (1, 5). Hier und in anderen Veröffentlichungen (1, 5, 20, 21) wird der Standpunkt vertreten, dass, was wir als den NO/ONOO⁻-Zyklus bezeichnen, der ätiologische Mechanismus ist.

Tabelle 2: In der Literatur genannte Stressoren für die Auslösung der Erkrankungen

Erkrankung	An der Auslösung der Erkrankung beteiligte Stressoren
Chronisches Erschöpfungssyndrom/ myalgische Enzephalomyelitis (CFS/ME)	Virusinfektionen, bakterielle Infektionen, Exposition gegenüber Organophosphor-Pestiziden , Kohlenmonoxidexposition, Ciguatoxinvergiftung, physisches Trauma, schwere psychische Stressbelastung, Toxoplasmose (Protozoeninfektion), Exposition gegenüber Ionenstrahlung
Multiple Chemikaliensensitivität	Exposition gegenüber leicht flüchtigen organischen Lösungsmitteln, Exposition gegenüber Organophosphor-/Carbamat-pestiziden , Exposition gegenüber Organochlorpestiziden, Pyrethroidexposition; Schwefelwasserstoff; Kohlenmonoxid; Quecksilber
Fibromyalgie	Physisches Trauma (insbesondere Kopf- und Nackenverletzungen), Virusinfektion , bakterielle Infektion, schwere psychische Stressbelastung, Vorbelastung durch Autoimmunkrankheit
Posttraumatische Belastungsstörung	Schwere psychische Stressbelastung , physisches Trauma (Kopf)

Die fett dargestellten Stressoren sind am häufigsten an der Auslösung der jeweiligen Krankheit/Erkrankung beteiligt. Es sei darauf hingewiesen, dass die meisten der Stressoren an der Auslösung von mehr als einer Erkrankung beteiligt sind.

Es wurde bereits festgestellt, dass alle an der Auslösung von MCS beteiligten Chemikalien über eine gesteigerte NMDA-Aktivität einen Anstieg des Stickoxidspiegels bewirken. Einige auslösende Stressoren für CFS/ME und Fibromyalgie bewirken jedoch keine erhöhte NMDA-Aktivität. Stattdessen bewirken Infektionen, die üblicherweise an der Auslösung der Krankheit CFS/ME und auch der Fibromyalgie beteiligt sind, eine Induktion (Aktivierung der Synthese) der induzierbaren Stickoxidsynthase (iNOS) (5). Die Wirkung von Ionenstrahlung, die ebenfalls die CFS/ME-Erkrankung auslöst, erfolgt ebenfalls über die iNOS-Induktion (20). Daraus ergibt sich, dass zur Auslösung des NO/ONOO⁻-Zyklus offenbar nicht grundsätzlich eine gesteigerte NMDA-Aktivität, hingegen jedoch eine Erhöhung von Stickoxid und insbesondere von dem Reaktionsprodukt Peroxynitrit erforderlich ist.

Dieses Schema liegt nahe, dass speziell für die Auslösung von MCS, aber nicht für die Auslösung von CFS/ME oder Fibromyalgie eine gesteigerte NMDA-Aktivität erforderlich ist. Warum dies der Fall sein kann, soll nachstehend erläutert werden.

Fünf Prinzipien

Dem NO/ONOO⁻-Zyklus als Erklärungsmodell liegen fünf Prinzipien zugrunde:

1. Kurzzeitig einwirkende Stressoren lösen Multisystemerkrankungen aus, indem sie den Stickoxidspiegel erhöhen und/oder andere Elemente des Zyklus anregen.
2. Nach dem Auslösungsvorgang führen die Mechanismen des Teufelskreises zu einer chronischen Erkrankung, wobei chronisch erhöhte Spiegel von Peroxynitrit und anderen Elementen des Zyklus erzeugt und aufrechterhalten werden. Nach diesem Prinzip liegen die verschiedenen Elemente des NO/ONOO⁻-Zyklus in der chronischen Phase der Erkrankung in erhöhten Konzentrationen vor.
3. Symptome und Anzeichen der Erkrankungen werden durch erhöhte Stickoxidspiegel und/oder andere wichtige Auswirkungen des vorgeschlagenen Mechanismus erzeugt. Dazu gehören erhöhte Spiegel von Peroxynitrit oder proinflammatorischen Zytokinen, oxidativer Stress, erhöhte NMDA- und TRPV1-Rezeptoraktivität, ATP- und BH4-Mangel und weitere.
4. Da die beteiligten Verbindungen Stickoxid, Superoxid und Peroxynitrit nur über kurze Strecken durch biologisches Gewebe diffundieren können und da die am Zyklus beteiligten Mechanismen auf der Ebene der einzelnen Zelle wirken, **sind die wesentlichen Mechanismen lokaler Natur***. Die Folgen des in erster Linie lokalen Mechanismus zeigen sich im Falle von Multisystemerkrankungen anhand der erstaunlichen Vielfalt und den Unterschieden der Symptome und Anzeichen bei den einzelnen Patienten. Die unterschiedliche Gewebelastung durch den NO/ONOO⁻-Zyklus führt voraussehbar zu genau diesen Variationen der Symptome und Krankheitszeichen.

Belege für dieses vierte Prinzip bei MCS und verwandten Multisystemerkrankungen finden sich auch in den veröffentlichten Studien mit bildgebender Darstellung des Gehirns (17, 22-26), in denen die variable Gewebeverteilung in den Gehirnen von Patienten mit MCS oder einer der verwandten Erkrankungen direkt bildlich dargestellt werden konnte (1, 5, 20). Dieses Prinzip erklärt auch die erstaunliche Vielfalt des Schweregrades, aber auch der Symptome und Zeichen, die von Patienten mit jeder dieser Erkrankungen beschrieben werden (1, 4, 27).

5. Die Therapie sollte sich auf die Herabregulierung der Biochemie des NO/ONOO⁻-Zyklus konzentrieren. Anders ausgedrückt sollte die Ursache und nicht die Symptome behandelt werden.

Es ist offensichtlich, dass diese fünf Prinzipien gemeinsam ein praktisch vollständiges Erklärungsmodell für die durch den NO/ONOO⁻-Zyklus verursachten Krankheiten bilden. Vorstehend wurden bereits die Belege zur Gültigkeit des ersten Prinzips für MCS angesprochen. Belege für die Gültigkeit aller fünf Prinzipien bei MCS gehen aus den Literaturzitaten 1, 9, 10, 28 und Kapitel 7 im Literaturzitat 5 hervor. Diese Belege werden weiter unten noch kurz besprochen werden.

Die Gültigkeit jedes dieser fünf Prinzipien für eine bestimmte Krankheit/Erkrankung stellt einen besonders wichtigen Beleg dafür dar, dass die Krankheit/Erkrankung durch den NO/ONOO⁻-Zyklus verursacht wurde. Aus diesem Grund dient jedes der fünf Prinzipien als Kriterium für die Feststellung, ob eine bestimmte Krankheit/Erkrankung der Gruppe von Krankheiten zugeordnet werden kann, deren Mechanismus auf dem NO/ONOO⁻-Zyklus beruht. Somit haben diese fünf Prinzipien für Krankheiten, die durch den NO/ONOO⁻-Zyklus verursacht werden, ungefähr die gleiche Bedeutung wie die Postulate von Robert Koch für die Infektionskrankheiten.

* Neben lokalen Mechanismen treten auch einige systemische Wirkungen auf, wie Verarmung an Antioxidanzien, inflammatorische Zytokine, neuroendokrine Dysfunktion und möglicherweise BH4-Verarmung.

Falldefinitionen

Die Falldefinition von MCS ist von großem Interesse, da zu befürchten ist, dass verschiedene Studien über „MCS“ nicht dieselben Patientenpopulationen erfassen. Aus einem Überblick über verschiedene Falldefinitionen (29) geht hervor, dass die Konsens-Falldefinition aus dem Jahr 1999 (30) zu diesem Zeitpunkt wahrscheinlich die bestmögliche Falldefinition war, wobei zwei geringfügige Änderungen diese weiter verbessern könnten (1). Gleichwohl kann nicht ausgeschlossen werden, dass der wichtigste Aspekt bei standardisierten Patientenstudien die Begrenzung der enormen Spannweite des Schweregrades von MCS-Fällen und möglicherweise auch der Variabilität von Gewebeeränderungen bei Sensitivitätsreaktionen ist. Einiges spricht dafür, sich bei Studien auf das empfindlichste Viertel aller MCS-Patienten zu konzentrieren, da Unterschiede zwischen weniger schwer betroffenen Patienten und Kontrollpersonen schwieriger zu messen sind (1).

Prävalenzschätzungen

Für MCS liegen zahlreiche Prävalenzschätzungen vor, die an anderer Stelle besprochen sind (1, 5, 27). Die Prävalenz von schwerer MCS in den USA beträgt rund 3,5 % der Bevölkerung, wobei ein sehr viel größerer Anteil, möglicherweise 12-25 %, mäßig betroffen ist (1, 5). Die umfassendsten Studien wurden in einer Publikationsserie von Caress und Steinemann (31) veröffentlicht. Studien aus Kanada, Deutschland, Dänemark und Schweden ergaben ähnliche bis etwas niedrigere Prävalenzschätzungen, ungefähr 50 bis 100 % der US-Werte (1). Vor dem Hintergrund dieser Studien scheint MCS eine sehr hohe Prävalenz zu haben, sogar noch höher als die von Diabetes. In vier von diesen Studien konnte auch eine hohe Komorbidität zwischen MCS und anderen wichtigen chronischen Krankheiten (32-35) nachgewiesen werden, ein weiterer Beleg für die enorme Bedeutung von MCS für das Gesundheitswesen.

Einige mögliche Mechanismen für gemeinsame Symptome und Anzeichen

Die Symptome von MCS, CFS/ME, Fibromyalgie und PTSD zeigen zwar von Patient zu Patient große Unterschiede, allen vier Erkrankungen ist jedoch eine Reihe von Symptomen und Zeichen gemeinsam, die bereits besprochen sind (5). Jedes davon kann als Folge der Wirkung von Elementen des NO/ONOO-Zyklus beschrieben werden, in vielen Fällen sogar als Folge der Wirkung auf bestimmte Körperbereiche (Tabelle 3).

Tabelle 3 Erklärungen für Symptome und Anzeichen

Symptom/Anzeichen	Erklärung auf der Grundlage der Theorie erhöhter Stickoxid-/Peroxynitritspiegel
Energiestoffwechsel / Dysfunktion der Mitochondrien	Inaktivierung bestimmter Proteine im Mitochondrium durch Peroxynitrit; Hemmung bestimmter mitochondrialer Enzyme durch Stickoxid und Superoxid; NAD/NADH-Abbau; Cardiolipinoxidation
Oxidativer Stress	Peroxynitrit, Superoxid und andere Oxidationsmittel
Veränderungen bei PET-Aufnahmen	Dysfunktion des Energiestoffwechsels, die zu Veränderungen des Transports des Radiopharmakons führen; Veränderungen der Durchblutung, die durch Stickoxid, Peroxynitrit und Isoprostan verursacht werden; erhöhte Neuronenaktivität bei der Kurzzeitreaktion auf Chemikalienexposition

Veränderungen in SPECT-Aufnahmen	Durch oxidativen Stress verursachter Mangel an reduziertem Glutathion; Veränderungen der Durchblutung wie bei PET
Immundefizienz (NK-Zellen)	Superoxid und andere Oxidationsmittel bewirken eine Funktionsbeeinträchtigung der NK-Zellen
Andere Immundefizienz	Sensitivität gegenüber oxidativem Stress; chronische Erhöhung des Spiegels proinflammatorischer Zytokine
Erhöhter Zytokinpiegel	Aktivierung der für proinflammatorische Zytokine codierenden Gene durch NF- κ B
Angst	Übermäßige NMDA-Aktivität in der Amygdala (Mandelkern) des Gehirns
Depression	Erhöhte Stickoxidspiegel verursachen Depression; Wirkung des Zytokin- und NMDA-Anstiegs entweder ganz oder teilweise über Stickoxid
Wutanfälle	Übermäßige NMDA-Aktivität in der periaquäduktalen grauen Substanz des Mesenzephalons (Mittelhirns)
Kognitive, Lern- und Gedächtnisstörungen	Herabgesetzter Energiestoffwechsel im Gehirn, der Veränderungen gegenüber sehr anfällig ist; übermäßige NMDA-Aktivität und erhöhte Stickoxidspiegel und deren Auswirkungen auf Lernen und Gedächtnis
Multiple Organschmerzen	Alle Elemente des Zyklus spielen hier eine Rolle, was zum Teil durch die hohen Spiegel von Stickoxid und zyklischem GMP gefördert wird
Erschöpfung	Dysfunktion des Energiestoffwechsels
Schlafstörungen	Hervorgerufen durch proinflammatorische Zytokine, erhöhter NF- κ B-Aktivität und Stickoxid
Orthostatische Intoleranz	Zwei Mechanismen: Stickoxidvermittelte Vasodilatation mit Blutansammlung in den unteren Extremitäten; stickoxidvermittelte Dysfunktion des sympathischen Nervensystems
Reizcolon	Sensitivität und andere Veränderungen aufgrund übermäßiger Vanilloid- und NMDA-Aktivität, erhöhter Stickoxidspiegel
Darmpermeabilisierung, die Lebensmittelallergien verursachen kann	Permeabilitätserhöhung aufgrund eines übermäßig hohen Stickoxidspiegels, eines übermäßig hohen Spiegels proinflammatorischer Zytokine, einer übermäßig hohen NF- κ B-Aktivität und eines übermäßig hohen Peroxynitritspiegels; die Wirkung von Peroxynitrit beruht zum Teil auf einer Stimulierung der Poly-(ADP)-ribosepolymeraseaktivität

Es sei bemerkt, dass jeder dieser Mechanismen unter einigen pathophysiologischen Umständen zwar plausibel und in den meisten Fällen hinreichend dokumentiert ist, ihre Rolle bei der Erzeugung der Symptome der genannten Multisystemerkrankungen jedoch **nicht** bewiesen ist.

Die in Tabelle 3 beschriebenen Mechanismen sind *keine* gesicherten Mechanismen *dieser Erkrankungen*. Nichtsdestoweniger sind sie Belege dafür, dass plausible Mechanismen für die Erzeugung der Symptome und Zeichen vorhanden sind, die mit dem Mechanismus des NO/ONOO⁻-Zyklus vereinbar sind.

Neurale Sensibilisierung und Fusionsmodell für MCS

Dr. Iris Bell und Kollegen (36-39) und andere (27, 40, 41) haben vorgeschlagen, dass eine neurale Sensibilisierung als Reaktion auf die Chemikalienexposition der zentrale Mechanismus der Chemikaliensensitivität im Gehirn, insbesondere im limbischen System, sei. Die zehn „überraschenden Ähnlichkeiten“ zwischen neuraler Sensibilisierung und MCS, die Ashford und Miller (4) in die Diskussion stellen, ergeben wahrscheinlich die beste Zusammenfassung von Belegen, die diese Ansicht zunächst stützten.

Es ist bekannt, dass der wahrscheinliche Mechanismus einer neuralen Sensibilisierung, der auch als Langzeitpotenzierung (LTP) bekannt ist, eine erhöhte NMDA-Aktivität, aber auch mehrere Folgeerscheinungen einer solchen NMDA-Erhöhung beinhaltet, die alle Elemente des NO/ONOO⁻-Zyklus sind, wie erhöhte Spiegel von intrazellulärem Calcium, Stickoxid und Peroxynitrit (zusammengefasst in 1). Man kann nun den Standpunkt vertreten, dass die Tatsache, dass mehrere Schlüsselemente des NO/ONOO⁻-Zyklus bei der LTP eine sehr wichtige Rolle spielen, wahrscheinlich kein Zufall ist, und dass es sich bei MCS vielmehr um ein Fusionsmodell des Mechanismus des NO/ONOO⁻-Zyklus und des Mechanismus der neuralen Sensibilisierung handelt, was auch die Eigenschaften der zentralen Sensibilisierung sehr viel besser erklären würde als nur ein Mechanismus alleine (1, 9, 10). In einer kürzlich durchgeführten SPECT-Studie, bei der MCS-Patienten mit Kontrollpersonen verglichen wurden (17), wurde in bestimmten Regionen des limbischen Systems eine erhöhte Chemikaliensensitivität festgestellt.

Die Schlüsselrolle der NMDA-Aktivierung bei der LTP und die Fähigkeit bestimmter Chemikalienklassen, MCS auszulösen und gleichzeitig die NMDA-Aktivität zu erhöhen, muss als ein zentrales vereinheitlichendes Konzept der MCS betrachtet werden. Eine stark ausgeprägte Chemikalienexposition, die einen massiven Anstieg der NMDA-Aktivität in Gehirnregionen sowie einen massiven Anstieg der nachgeschalteten Reaktionen bei intrazellulärem Calcium, Stickoxid und Peroxynitrit auslöst, erzeugt erwartungsgemäß eine massive Stimulierung der LTP. Während die LTP-Stimulierung ausgesprochen selektiv an der Erhöhung der Empfindlichkeit bestimmter Synapsen bei Lern- und Gedächtnisleistungen beteiligt ist, führt eine derartig massive Stimulierung (der LTP-Mechanismen) durch eine Chemikalienexposition zu pathophysiologischen Reaktionen. Da die massiven Reaktionen direkt nur in den Gehirnregionen auftreten, in denen die Chemikalienexposition eine NMDA-Stimulierung bewirkt, führt dies zu einer ausgeprägten Chemikaliensensitivität, da es sich hierbei genau um die Gehirnregionen handelt, die bei bereits sensibilisierten Personen durch anschließende Chemikalienexpositionen stimuliert werden. Bei diesem Modell wird ferner eine erhebliche Überlappung der Gehirnregionen angenommen, die von verschiedenen Chemikalienklassen stimuliert werden, weil diese zur Erhöhung der NMDA-Aktivität unterschiedliche Wirkungswege verfolgen.

Ein Energieverlust, der aufgrund einer Dysfunktion der Mitochondrien infolge eines erhöhten Peroxynitrit-, Superoxid- und Stickoxidspiegels (1, 5, 9, 20) auftritt, spielt bei der MCS-bezogenen neuralen Sensibilisierung wahrscheinlich eine Schlüsselrolle, kann aber bei einer normalen LTP nur eine geringe Wirkung haben, wenn diese bei Lern- und Gedächtnisvorgängen abläuft. Wenn ganze Gehirnregionen vom NO/ONOO⁻-Zyklus betroffen sind, löst der massive Anstieg dieser Verbindungen in diesen Gehirnregionen vermutlich einen sehr viel größeren Energieverlust aus. Es ist bekannt, dass ein solcher Energieverlust über zwei ausreichend belegte Mechanismen eine erhöhte NMDA-Empfindlichkeit nach sich zieht. Wenn Zellen mit diesen NMDA-Rezeptoren einen verminderten Energiestoffwechsel haben, dann bewirkt das niedrigere Membranpotenzial der

Zelle einen hohen Anstieg der NMDA-Empfindlichkeit (9, 42-44). Weiterhin wird nach der Freisetzung von Neurotransmittern der extrazelluläre Spiegel von Glutamat, dem wichtigsten physiologischen NMDA-Agonisten, durch den Transport in die Gliazellen gesenkt, ein Prozess, der Energie verbraucht (45, 46). Daraus ergibt sich, dass ein Energieverlust ebenfalls eine erhöhte, längere NMDA-Stimulierung auslöst. Es ist also davon auszugehen, dass der Energieverlust bei MCS eine wesentliche, bei normaler LTP hingegen, wenn überhaupt nur eine untergeordnete Rolle spielt.

Das Zusammenwirken der Elemente des NO/ONOO⁻-Zyklus als wichtige Einflüsse bei der LTP führten zu dem sogenannten Fusionsmodell für MCS (9, 10). Das Fusionsmodell ist das beste derzeit verfügbare Modell zum Verständnis der Entstehung einer mit dem Zentralnervensystem verbundenen Chemikaliensensitivität.

MCS-Patienten berichten häufig von einer besonders stark ausgeprägten Chemikaliensensitivität, die um das 1000-Fache höher ist als die nicht betroffener Personen (5, 9). Eine ähnlich hohe Sensitivität ist auch aus einer Studie bekannt, bei der Sensitivitätsreaktionen gemessen wurden (47). Wie kann dann eine derartig hohe Sensitivität durch den Mechanismus des Fusionsmodells ausgelöst werden?

Es wurde angenommen, dass der Zyklus seine Wirkung auf verschiedenen Ebenen entfalten muss, um eine derart hohe zentrale Sensitivität zu entwickeln, möglicherweise unter Beteiligung der folgenden Mechanismen (1, 5):

1. Durch die Chemikalienexposition werden Regionen des Gehirns stimuliert, in denen bereits eine neurale Sensibilisierung vorliegt, die sowohl durch übliche LTP-Mechanismen **als auch** durch eine lokale Verstärkung des NO/ONOO⁻-Zyklus aufrechterhalten wird. Diese Kombination von Wirkungen kann durch eine Reihe von Mechanismen verstärkt werden, die jeweils Elemente des NO/ONOO⁻-Zyklus wie folgt enthalten:
2. Stickoxid bewirkt als rückwirkender Botenstoff die Stimulierung einer zusätzlichen Glutamatfreisetzung an den präsynaptischen Neuronen.
3. Die durch Peroxynitrit, Superoxid und Stickoxid verursachte Störung des Energiestoffwechsels löst eine Überempfindlichkeit der NMDA-Rezeptoren gegenüber Stimulierungen aus. Es ist bekannt, dass die Dysfunktion des Energiestoffwechsels das Membranpotenzial erniedrigt, was wiederum eine Hypersensibilisierung der NMDA-Rezeptoren dieser Zellen gegenüber einer Stimulierung verursacht (zusammengefasst in 9, 42-44).
4. Die Störung des Energiestoffwechsels wirkt sich auch auf die Gliazellen aus, die die Konzentration an extrazellulärem Glutamat normalerweise über den energieabhängigen Glutamattransport schnell senken. Der herabgesetzte Energiestoffwechsel führt dann zu einer Erhöhung der extrazellulären Glutamatkonzentration, was wiederum die NMDA-Stimulierung erhöht (45, 46).
5. Peroxynitrit kann die Blut-Hirn-Schranke beschädigen, was Chemikalien leichteren Zugang zum Gehirn ermöglicht (zusammengefasst in 9, 10, 48). Die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke bei MCS-Patienten wird auch von Kuklinski et al. (49) beschrieben. Außerdem gibt es ein Tiermodell für MCS, bei dem eine ähnliche Schädigung (der Blut-Hirn-Schranke) beobachtet wurde (50-52).
6. Viele der Chemikalien, die mit MCS in Verbindung gebracht werden, werden über Zytochrom-P450-Enzyme abgebaut. Diese Enzyme werden bekanntlich durch Stickoxid gehemmt, was möglicherweise zu einer erhöhten Ansammlung der reaktionsfähigen chemischen Verbindungen führt (zusammengefasst in 9).
7. TRPV1, TRPA1 und einige andere TRP-Rezeptoren werden, wie vorstehend beschrieben, durch die Wirkung von oxidierenden Stoffen aktiviert. Es ist davon auszugehen, dass organische Lösungsmittel und andere Verbindungen, wie die Toxine einiger Schimmelpilze, die ihre Wirkung über diese TRP-Rezeptoren entfalten, aufgrund der Aktivierung der TRP-Rezeptoren eine erhöhte Aktivität zeigen (1, 62).

Alle diese Mechanismen sind bekannt, im vorliegenden Fall ist jedoch noch von einer Hypothese auszugehen, da ihre Funktion als wichtige kausale Mechanismen bei der Auslösung von MCS noch **nicht** belegt ist.

Es sei jedoch bemerkt, dass diese verschiedenen Mechanismen wahrscheinlich in multiplikativer Weise zusammenwirken, sodass eine verhältnismäßig geringe Veränderung auf jeder Ebene, beispielsweise in der Größenordnung einer Verdoppelung bis Verfünffachung der Effekte auf jeder Ebene, nach multiplikativem Zusammenwirken auf jeder Ebene problemlos eine 1000-fache Erhöhung der Sensitivität verursachen kann. Eine Verdreifachung auf jeder Ebene zieht beispielsweise eine Erhöhung der Sensitivität um einen Faktor von $3^7=2187$ nach sich, das ist wesentlich mehr als 1000-fach.

Ferner wird bei MCS-Patienten eine enorme Bandbreite der vorhandenen Überempfindlichkeit beobachtet, eine Bandbreite, die auf nur verhältnismäßig geringe Veränderungen in der Aktivität des NO/ONOO⁻-Zyklus zurückzuführen ist. Umweltmediziner weisen seit Jahren darauf hin, wie wichtig es ist, Chemikalienexpositionen zu vermeiden, um eine Hochregulierung des MCS-Mechanismus zu verhindern. Aufgrund des multiplikativen Zusammenwirkens der angenommenen Mechanismen ist offensichtlich, warum selbst eine kleine Hochregulierung des NO/ONOO⁻-Zyklus bedeutende Zunahmen der Überempfindlichkeit auslösen kann.

Periphere Sensitivitätsmechanismen

Das zuvor benannte vierte Prinzip des Mechanismus des NO/ONOO⁻-Zyklus besagt, dass der grundlegende Mechanismus lokal wirkt, sodass die Hochregulierung des Zyklus bei verschiedenen Menschen unterschiedliche Gewebe belastet. Im Falle von MCS zeigen verschiedene Patienten häufig unterschiedliche Sensitivitätsmuster. So erklärt beispielsweise Sorg in ihrem Übersichtsartikel (27), dass „MCS-Patienten im Allgemeinen eine reproduzierbare Symptomkonstellation erleben, wobei aber jeder Patient gegenüber derselben chemischen Verbindung unterschiedliche Symptome zeigt“^{8*}. Neben der zentralen Sensitivität, die im vorigen Abschnitt besprochen wurde, treten auch periphere Sensitivitäten in den oberen Atemwegen, asthmaähnliche Symptome, Sensitivitäten im Magen-Darm-Trakt, Hautsensitivitäten und gelegentlich Sensitivitäten in anderen Organen auf. Sensitivitäten gegenüber Chemikalien und anderen Verbindungen in den Atemwegen werden häufig als reaktive Atemwegserkrankung bezeichnet. Sie beruhen offenbar alle auf lokalen Mechanismen. Die Mechanismen der peripheren Sensitivitäten wurden in erster Linie von Meggs et al. (53-57) untersucht. Meggs berichtet in Verbindung mit der peripheren Sensitivität von der Bedeutung einer neurogenen Entzündung (53-57). Eine derartige neurogene Entzündung kann einen wesentlichen Teil des Mechanismus des NO/ONOO⁻-Zyklus ausmachen. Sie kann von Elementen des NO/ONOO⁻-Zyklus ausgelöst werden, einschließlich der NMDA- und TRPV1-Rezeptoren (58-63). Aufgrund der Entzündungsreaktionen ist auch eine Hochregulierung des Zyklus zu erwarten (1, 5). Die Stimulierung neurogener Entzündung durch NMDA-Rezeptoren kann die Rolle der Chemikalien bei der Erhöhung der NMDA-Aktivität während der Auslösung von peripheren Überempfindlichkeiten erklären. Eine derartige NMDA-Aktivierung kann die neurogene Entzündung verstärken, was wiederum eine Aktivierung des NO/ONOO⁻-Zyklus in peripherem Gewebe auslöst.

^{8*} Es lässt sich mit einigem Recht behaupten, dass allein die obige Beobachtung den Schluss eines in erster Linie lokalen Mechanismus bei MCS und anderen Multisystemerkrankungen, wie dem Mechanismus des NO/ONOO⁻-Zyklus, erzwingt. Wie sonst ließe sich die hohe Variabilität der Symptome bei Patienten erklären, wenn nicht durch einen lokalen Mechanismus mit unterschiedlichen Gewebeverteilungen bei unterschiedlichen Patienten. Wie sonst ließe sich die außerordentliche Stabilität der Symptome bei jedem Patienten erklären, wenn nicht durch das Argument, dass der lokale Mechanismus ein Teufelskreis ist, der sich mit der Zeit selbst ausbreitet?

An der peripheren Chemikaliensensitivität und möglicherweise auch der zentralen Sensitivität kann eine Mastzellenaktivierung beteiligt sein (64-66), ein Prozess, der von zwei Elementen des NO/ONOO⁻-Zyklus stimuliert wird: der TRPV1-Aktivierung und der NF-κB-Stimulierung (67-69).

Bei der Betrachtung möglicher (wahrscheinlicher?) Mechanismen, die zu einer ausgeprägten peripheren Sensitivität führen, ist generell zu erwarten, dass auch viele der Mechanismen beteiligt sind, die vorstehend für die zentrale Sensitivität vorgeschlagen wurden. Eindeutig steht jedoch fest, dass die Blut-Hirn-Schranke an der peripheren Sensitivität nicht beteiligt ist, ebenso ist es unwahrscheinlich, dass Stickoxid als rückwirkender Botenstoff diese Form der Sensitivität beeinflusst. Allerdings können eine neurogene Entzündung und die Aktivierung von Mastzellen eine wesentliche Rolle spielen. Wiederum ist nicht auszuschließen, dass Sensitivitätsmechanismen, die auf mehreren Ebenen multiplikativ zusammenwirken, für die offensichtlich stark ausgeprägte Überempfindlichkeit von peripheren Geweben verantwortlich sein können.

Zusammenfassung der Daten aus Tiermodellen

Im Literaturzitat Nr. 1 werden 39 verschiedene Tiermodellstudien über MCS berichtet. Bei diesen Tiermodellen wurde eine überraschend hohe Anzahl von Elementen des NO/ONOO⁻-Zyklus, die in dem für MCS vorgeschlagenen Mechanismus eine Rolle spielen, gefunden (die entsprechenden Literatur-Verweise finden sich unter 1). Es wird berichtet, dass Elemente des NO/ONOO⁻-Zyklus und deren Wechselwirkungen mit den Mechanismen einer neuralen Sensibilisierung und einer neurogenen Entzündung an einem oder mehreren dieser Tiermodelle beteiligt sind:

1. Neurale Sensibilisierung und Kreuzsensibilisierung (wobei die Sensibilisierung gegenüber einer chemischen Verbindung zu einer Sensibilisierung gegenüber einer zweiten chemischen Verbindung führt).
2. Progressive Sensibilisierung, wobei die Sensibilisierung mit zunehmender Anzahl von Chemikalienexpositionen fortschreitet.
3. Wirkung chemischer Verbindungen über eine verminderte Acetylcholinesterase- oder GABA_A-Aktivität oder über eine Erhöhung der TRPV1-Aktivität oder Natriumkanal-Aktivität (siehe Abb. 1).
4. Oxidativer Stress
5. Erhöhte NMDA-Aktivität
6. Erhöhter Stickstoffmonoxid-Spiegel
7. Erhöhter Peroxynitritspiegel
8. Erhöhter Spiegel proinflammatorischer Zytokine oder anderer Entzündungsmarker
9. Erhöhte Spiegel intrazellulären Calciums
10. Schädigung der Blut-Hirn-Schranke
11. Neurogene Entzündung
12. Überempfindlichkeit der Luftwege (reaktive Atemwegserkrankung)
13. durch Chemikalien bedingte sensorische Reizantwort (wahrscheinlich unter Beteiligung einer Reihe von TRP-Rezeptoren, einschließlich TRPV1)

In jedem der Tiermodelle wurde zwar nur eine begrenzte Anzahl der genannten Mechanismen durch Messungen erfasst, sodass nicht mit Sicherheit festgestellt werden kann, ob alle diese Elemente an einem einzigen Tiermodell beteiligt sind, es ist jedoch erstaunlich, wie viele Aspekte des NO/ONOO⁻-Zyklus in dem für MCS prognostizierten Ablauf an einem oder mehreren dieser

Tiermodelle mitwirken. Der einzige wichtige Teil des Zyklus, der **nicht** an einem oder mehreren der Tiermodelle beteiligt ist, ist der BH4-(Tetrahydrobiopterin-)Mangel, der bisher noch nie experimentell untersucht wurde.

Man kann demzufolge allein schon auf der Grundlage der Daten aus den Tiermodellen mit großer Überzeugung den NO/ONOO⁻-Zyklus als Mechanismus für MCS postulieren.

Mögliche spezifische Tests auf Biomarker mit Hilfe objektiv messbarer Reaktionen auf Chemikalienexposition

Es liegen zahlreiche Studien vor, in denen sich objektiv messbare Reaktionen auf Chemikalienexpositionen bei MCS-Patienten von denen bei Kontrollpersonen unterscheiden. In den meisten Fällen betreffen diese Tests Reaktionen auf Expositionen gegenüber niedrig konzentrierten Chemikalien. Es steht außer Frage, dass spezifische Tests auf Biomarker für MCS entwickelt werden müssen, sodass vorläufige Diagnosen auf der Grundlage von Symptomen, die vom Patienten selbst angegeben werden, durch einen oder mehrere Tests mit objektiven Messungen bestätigt werden können. Aus diesem Grund sind Literaturangaben über objektiv messbare Reaktionen auf Chemikalienexpositionen, bei denen sich die Werte für MCS-Patienten von denen der Kontrollpersonen unterscheiden, von großer Bedeutung, da derartige Reaktionen als mögliche spezifische Tests auf Biomarker verstanden werden können.

In der nachstehenden Tabelle 4 sind mehrere dieser Studien zusammengefasst. Für jede Studienart wird nur jeweils eine Quelle angegeben, die anderen Quellenangaben sind Literaturstelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 4. Mögliche spezifische Tests auf Biomarker

Spezifischer Test	Bemerkungen und Quellenangabe
Husten, der durch Provokation mit niedrig dosiertem Capsaicin ausgelöst wird	Derselbe Signalweg, der auch an der Reaktion auf Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln beteiligt sein soll, d. h. ausgehend von TRPV1 zur NMDA-Reaktion führend (70, 71). Eine Studie zeigte auch eine Entzündungsreaktion. Studien von Millqvist et al. (72).
PET-Studie des Gehirns	Verstärkte Reaktionen in einigen Teilen des limbischen Systems (17).
EEG-Veränderungen nach Chemikalienexposition	Vermutlich eng verknüpft mit der Reaktion auf neurale Sensibilisierung (73).
Veränderungen der Hautleitfähigkeit nach Chemikalienexposition	Ähnlich wie bei einem Polygrafentest („Lügendetektor“); vermutliche Ursache sind Veränderungen durch neurale Sensibilisierung (74).
Veränderte Blutwerte für Histamin, Nervenwachstumsfaktor und andere Entzündungsmarker	Eine einzige Studie von Kimata (66); offensichtliche Entzündungsreaktion.
Nasenspülungsstudien	Mehrere Studien über entzündliche Veränderungen des Nasenepithels (75), möglicher Zusammenhang mit Reaktion auf Rhinitis.
Erhöhte Sensitivität isolierter Leukozyten	Die einzige Untersuchungsmethode, bei der MCS-Patienten keiner Chemikalienexposition ausgesetzt werden müssen und somit kein Risiko einer Hochregulierung der Überempfindlichkeit besteht (76).

Von diesen Tests scheinen der Capsaicin-Test mit Hustenreaktion, der Bluttest auf Histamin, Nervenzustimmungsfaktor und andere Entzündungsfaktoren sowie der Nasenspüfungstest die einfachsten Verfahren für klinische Anwendungen zu sein, weswegen diese die am besten praktikablen spezifischen Tests auf Biomarker darstellen. Allerdings können mit dem Hustenreaktionstest und dem Nasenspüfungstest möglicherweise nur MCS-Patienten mit erheblicher Beteiligung der Atemwege erfasst werden, wodurch die Eignung dieser Tests für die Minderheit der MCS-Patienten ohne eine derartige Beteiligung weniger zweckmäßig ist. Der vielversprechende Ansatz von Kimata (66) wurde jedoch nur in einer einzigen Studie veröffentlicht, sodass zweifelsohne sehr viel mehr Informationen vorliegen müssen, ehe Aussagen zur Reproduzierbarkeit möglich sind.

Die verschiedenen möglichen spezifischen Tests auf Biomarker, die in Tabelle 4 zusammengefasst sind, sind alle mit dem Mechanismus des NO/ONOO⁻-Zyklus für MCS vereinbar, wie an anderer Stelle dieses Artikels bereits angesprochen wurde. Einige dieser Tests sind auch mit den Entzündungsaspekten des Mechanismus vereinbar, einige scheinen auch mit der neuronalen Sensibilisierung vereinbar zu sein, und einer betrifft den Signalweg, der für die Wirkung organischer Lösungsmittel bei MCS prognostiziert wurde.

Das Muster der Beweisführung

Man kann die verschiedenen Aspekte des NO/ONOO⁻-Zyklus, die bei MCS offensichtlich eine Rolle spielen, im Rahmen einer Beweisführung zusammenfassen (siehe unter 1). Insbesondere betrifft diese Zusammenfassung die folgenden Aspekte, die damit auch belegt werden:

1. Übermäßige NMDA-Aktivität
2. Erhöhter Stickoxidspiegel
3. Erhöhte iNOS-Induktion
4. Erhöhter Peroxynitritspiegel
5. Schädigung der Blut-Hirn-Schranke
6. Erhöhte Spiegel proinflammatorischer Zytokine
7. Erhöhte TRPV1-Aktivität
8. Dysfunktion der Mitochondrien bzw. des Energiestoffwechsels
9. Neurale Sensibilisierung

Insgesamt liegen 51 eindeutige Hinweise für die Beteiligung eines dieser Aspekte vor. Zweifelsohne ist die wissenschaftliche Arbeit in zahlreichen Bereichen noch nicht abgeschlossen, die Beweislage, die für dieses MCS-Modell spricht, ist jedoch ausgesprochen eindrucksvoll.

Berufsbedingte Chemikalienexposition und MCS

Über eine berufsbedingte Chemikalienexposition und MCS liegen nur sehr wenige Studien vor. Dies überrascht nicht, da Unternehmen in der Regel gegenüber Studien mit Beschäftigten als Probanden ablehnend eingestellt sind, da derartige Studien eine mögliche Haftung seitens der Unternehmen belegen könnten. Nichtsdestotrotz wurden mehrere derartige Studien veröffentlicht.

Morrow et al. (77) berichteten, dass rund 60% der Arbeitnehmer, die organischen Lösungsmitteln ausgesetzt waren, MCS-ähnliche Symptome zeigten. In einer wichtigen Studie unterschieden sich arbeitsmedizinisch von allgemeinmedizinisch behandelten Patienten bei den Antworten auf den Toronto-MCS-Fragebogen auf ähnliche Weise wie die Patienten, die sich selbst als MCS-krank bezeichneten, allerdings in etwas geringerem Ausmaß (78), was den Schluss nahelegt, dass eine Chemikalienexposition am Arbeitsplatz zu einer erheblichen Anzahl von MCS-Fällen führen kann. Zibrowski und Robertson (79) berichteten von einer höheren Prävalenz MCS-ähnlicher Symptome

bei Laboranten, die organischen Lösungsmitteln ausgesetzt waren, verglichen mit Laboranten ohne eine offensichtliche Exposition. Eine epidemiologische Studie zur Schätzung der Prävalenz von MCS in verschiedenen Berufsgruppen, einschließlich solcher, bei denen berufsbedingt von einer erheblichen Chemikalienexposition durch Stoffklassen auszugehen ist, die mit MCS in Verbindung gebracht werden, ergab eine erhöhte MCS-Prävalenz bei mehreren Berufen mit einer derartigen Chemikalienexposition, was wiederum eine kausale Rolle der Chemikalienexposition nahelegt (80, 81). Yu et al. (82) stellten eine höhere Prävalenz MCS-ähnlicher Symptome bei Druckereimitarbeitern fest, die Lösungsmitteln ausgesetzt waren, im Vergleich zu Kontrollpersonen, die keinen Chemikalien ausgesetzt waren. Moen et al. (83) berichteten von einer hohen Prävalenz neurologischer Symptome, einschließlich MCS-ähnlicher Symptome, bei Zahntechnikern, die Quecksilber ausgesetzt waren. Es liegen mindestens ein Dutzend Studien über die hohe Prävalenz von reaktiven Atemwegserkrankungen, einem häufig auftretenden Aspekt von MCS, bei Beschäftigten vor, die berufsbedingt organischen Lösungsmitteln ausgesetzt sind.

Medizinische Behandlung

Die Behandlung der verwandten Erkrankungen CFS/ME und Fibromyalgie ist sehr viel gründlicher untersucht als die von MCS. Im Rahmen der Erkrankungen im Umfeld von CFS/Fibromyalgie liegen ausgehend von den wahrscheinlichen Wirkungsmechanismen einzelner Wirkstoffe gemäß klinischer Studien (1, 5, 20) Hinweise für die Beteiligung jedes der folgenden Mechanismen vor:

- Oxidativer Stress
- Dysfunktion der Mitochondrien
- Biochemie der Entzündungen
- Erhöhter Stickoxidspiegel
- Übermäßige NMDA-Aktivität
- Mangel an Tetrahydrobiopterin

Allein aus den Daten klinischer Studien ergibt sich somit, dass ein großer Teil des Mechanismus des NO/ONOO⁻-Zyklus beteiligt ist. In Kapitel 15 von Literaturzitat 5 werden fünf Behandlungsprotokolle diskutiert, die sehr viel wirksamer erscheinen als die Verabreichung einzelner Wirkstoffe. Jedes dieser Protokolle umfasst 14 bis 18 unterschiedliche Wirkstoffe, von denen eine Herunterregulierung der Biochemie des NO/ONOO⁻-Zyklus angenommen wird. Eines dieser Protokolle, an dem der Autor zusammen mit Dr. Grace Ziem, Maryland, USA, gearbeitet hat, ist das einzige Protokoll, das an Patienten mit Chemikaliensensitivität untersucht wurde (5). Im Anschluss daran hat der Autor zusammen mit der *Allergy Research Group* in Kalifornien ein Vitalstoffprotokoll mit ausschließlich rezeptfreien Mitteln entwickelt. Dieses letztere Protokoll scheint bei rund 80-85% der Patienten mit allen drei Erkrankungen günstige Reaktionen hervorzurufen, wobei die Bandbreite der Reaktionen jedoch sehr weit ist (1, 20). Generell lassen sich mit diesen komplexen Behandlungsprotokollen eindeutige Verbesserungen erzielen, aber keines von diesen kann eine bedeutsame Anzahl Heilungen vorweisen, wenn man die bisher veröffentlichten Informationen zu Grunde legt. In einer Arbeit (20) wird ein „bester Therapieversuch“ diskutiert, mit dem Heilungen in bedeutsamen Umfang zu erzielen seien, ob dies aber auch in der Praxis gelingt, wird die Zukunft zeigen.

Die psychogene These und ihre Mängel

Hinweis: Dieser Abschnitt der Abhandlung stützt sich auf wesentliche Informationen sowohl aus der Studie in Literaturzitat Nr. 1 als auch aus Kapitel 13 von Literaturzitat Nr. 5.

In mehr als einem Dutzend Veröffentlichungen wird die These aufgestellt, dass MCS keine echte

physiologische Erkrankung, sondern eine Art psychogene Erkrankung sei, die durch einige unzureichend beschriebene psychologische Mechanismen ausgelöst wird. Ähnliche Thesen wurden auch hinsichtlich der Psychogenese der verwandten Erkrankungen CFS und Fibromyalgie aufgestellt.

Derartige Thesen zu allen drei Erkrankungen wurden bereits abgehandelt (Kapitel 13, Literaturzitat 5), die These zu MCS wurde auch erst kürzlich wieder zusammengefasst (1). Aus der toxikologischen Perspektive ist die These, dass MCS eine psychogene Erkrankung sei, eindeutig fehlerhaft, da keiner der Vertreter einer psychogenen These beachtet hat, wie die mit MCS in Verbindung gebrachten Chemikalien als Giftstoffe im Körper wirken können. In einigen Fällen berücksichtigen die Vertreter der psychogenen These nicht die mögliche Rolle von Chemikalien als Giftstoffe bei MCS und legen selbst nur wenige oder gar keine Belege zur Untermauerung ihrer eigenen Theorie vor. So bringen beispielsweise Binder und Campbell (84) vor, dass die mit MCS in Verbindung gebrachten Chemikalien „keine Neurotoxine“ seien und zitieren einen einzigen irrelevanten Artikel eines Vertreters der psychogenen These als alleinigen Beleg zu ihrer These. Sie wollen ihren Lesern den Glauben suggerieren, dass keine der Hunderten von Studien tatsächlich existieren, die belegen, dass organische Lösungsmittel und Pestizide Neurotoxine sind, und die von Kilburne (85), Feldman (86), Marrs und Ballantyne (87) sowie unter Literatur Nr. 1 zitiert werden.

Ein weiterer Grund, weswegen die These einer psychogenen Ursache offensichtlich fehlerhaft ist, ist die Tatsache, dass diese nicht mit der Rolle einer übermäßigen NMDA-Aktivität, des oxidativen Stresses, der neuralen Sensibilisierung, der neurogenen Entzündung, der Biochemie der Entzündung, des erhöhten Peroxynitritspiegels und zahlreicher weiterer Aspekte des offensichtlichen MCS-Mechanismus konform geht. Die These ist auch nicht mit den verschiedenen physiologischen Veränderungen vereinbar, die sich in den Studien mit Tiermodellen gezeigt haben. Sie steht auch nicht im Einklang mit den verschiedenen Studien über objektiv messbare Veränderungen als Reaktion auf Chemikalienexpositionen. Sie ist auch nicht – und das ist am wichtigsten – vereinbar mit den überzeugenden genetischen Daten, nach denen Gene, die die Metabolisierungsrate von Chemikalien beeinflussen, die mit MCS in Verbindung gebracht werden, auch die Anfälligkeit für MCS beeinflussen. Allgemein kann man sagen, dass die Vertreter der psychogenen These schlichtweg das Vorhandensein aller dieser Studien ignorieren. Wann immer Daten vorliegen, die gegen ihre Ansicht sprechen, tun sie einfach so, als ob diese gar nicht existieren.

Die Unfähigkeit, offensichtlich relevante und leicht zugängliche Informationen aus der wissenschaftlichen Literatur zu berücksichtigen, kann als ein mehr als ausreichender Grund dafür betrachtet werden, die psychogene These für MCS zurückzuweisen. Offen gesagt kann man nicht einfach beanspruchen, wissenschaftlich zu arbeiten, und gleichzeitig aber den Großteil der einschlägigen wissenschaftlichen Literatur außer Acht lassen. Zudem besteht die von den Vertretern der psychogenen These angewandte Argumentation aus einer Reihe von schwerwiegenden, und in einigen Fällen sogar verhängnisvollen Fehlern, die in der Fachliteratur bereits zusammengefasst sind (1; und 5, Kapitel 13). Betrachten wir nun diese Argumentationsweise und wie diese sich in der Literatur der Vertreter der psychogenen These von MCS auswirkt.

Die Vertreter der psychogenen These bringen vor, dass MCS nichts weiter als eine Überzeugung derjenigen ist, die glauben, daran zu leiden. Sie behaupten, dass diese Überzeugung von anderen bekräftigt wird, einschließlich Eltern, sich im Irrtum befindenden Ärzten, Selbsthilfegruppen usw. So schreibt Staudenmayer (88) in seinem Buch dass „meiner Ansicht nach IEI [sein Begriff für MCS, „Idiopathic Environmental Intolerance“] eine Überzeugungsstörung ist“. An anderer Stelle (88, S. 20) schreibt er, dass „die Kernvoraussetzung der psychogenen These die Aussage ist, dass psychologische Faktoren notwendig und ausreichend sind, die klinischen Symptome von IEI-Patienten zu erklären. Die psychogene Theorie betont Überzeugung, Somatisierung, psychophysiologische Belastung und Angstreaktionen, aber auch die psychogene Ätiologie.“ Es ist nicht ungewöhnlich, dass die Vertreter der psychogenen These ihre Ansicht, dass MCS durch eine von anderen Faktoren gestützte Überzeugung verursacht wird, durch zahlreiche „Schlussfolgerungen“ bestärken, die sich aber nicht durch die wissenschaftliche Literatur untermauern lassen.

So schreibt z. B. Staudenmayer (89), dass „der Glaube an eine durch niedrige Konzentrationen bedingte Multiple Chemikaliensensitivität als Ursache physischer und psychologischer Symptome durch eine Vielfalt von Faktoren entsteht und bestärkt wird. Hierzu gehören toxikogene Spekulationen, ein iatrogener Einfluss, der indirekt über nicht belegte Diagnose- und Behandlungspraktiken ausgeübt wird, Patienten-/Beratungsnetzwerke und soziale Ansteckung. Diese Denkungsart wird auch über die Motivationsmechanismen einer künstlichen Krankheitssimulation oder die unbewussten primären und sekundären Vorteile durch intrapsychische Faktoren bestärkt, was über psychologische Verteidigungsmechanismen, insbesondere der Projektion der Krankheitsursachen auf die physische Umwelt, herbeigeführt wird.“ Anders ausgedrückt hält er die folgenden neun Faktoren als Ursachen für MCS: Überzeugung, toxikogene Spekulation, iatrogener Einfluss, nicht belegte Diagnose- und Behandlungspraktiken, Patienten-/Beratungsnetzwerke, soziale Übertragung, künstliche Krankheitsimulation, unbewusste Vorteile, psychologische Verteidigungsmechanismen einschließlich Projektion. Er behauptet zu wissen, dass neun getrennte, aber wahrscheinlich miteinander in Wechselwirkung stehende Faktoren die Ursache für MCS seien. Wenn es sich bei diesen neun Faktoren um messbare physiologische oder biochemische Faktoren handeln würde, wären zahlreiche sorgfältig ausgearbeitete Studien über jeden dieser neun Faktoren erforderlich, um die Kausalität jedes einzelnen Faktors festzulegen. Derartige physiologische bzw. biochemische Faktoren können beim Menschen bzw. in Tiermodellen in der Regel auch direkt über spezifische pharmazeutische, nutritive oder genetische Mittel manipuliert werden, um so überzeugende Argumente für eine Kausalität zu finden. Bei psychologischen Faktoren ist man lediglich auf anscheinend gegebene korrelative Informationen angewiesen, wobei Korrelationen selbstverständlich keine Kausalität beinhalten. Wo findet man aber nun dieses umfangreiche Beweismaterial, das die Kausalität dieser angeblichen neun Faktoren für MCS belegt? Es existiert einfach nicht! Im Allgemeinen haben Vertreter der psychogenen These kein Problem damit, vielfältige Behauptungen aufzustellen, für die es kaum oder keine wissenschaftlichen Belege gibt.

Ich möchte an dieser Stelle kurz über ein persönliches Erlebnis mit Vertretern der psychogenen Theorie berichten, das allerdings CFS/ME und nicht MCS betrifft. Drei britische Psychiater, Stanley, Salmon und Peters, hatten einen Leitartikel geschrieben, der in der britischen Fachzeitschrift *British Journal of General Practice* (90) veröffentlicht wurde. Sie führten an, dass CFS/ME eine „soziale Epidemie“ sei, bei der Symptome über psychogene Mechanismen ausgelöst würden. Sie behaupteten, dass dieser Themenbereich „in einem streng wissenschaftlichen Rahmen beurteilt werden müsse“. Ich schrieb einen Leserbrief (91), in dem ich acht unterschiedliche objektiv messbare physiologische Veränderungen anführte, die immer wieder bei CFS/ME festgestellt wurden: Immundysfunktion (NK-Zellen); erhöhte Spiegel proinflammatorischer Zytokine, erhöhte Neopterinpiegel, erhöhtes Ausmaß oxidativer Schädigungen, orthostatische Intoleranz, erhöhte Spiegel der 37 kD RNase L, Dysfunktion des Energiestoffwechsels/der Mitochondrien und neuroendokrine Dysfunktion. Hier sei hinzugefügt, dass mit Ausnahme der 37 kD RNase L, die noch nie in Verbindung mit MCS untersucht wurde, veröffentlichte Hinweise darüber vorliegen, dass die anderen sieben Veränderungen auch bei MCS beteiligt sind. Ich bat Stanley, Salmon und Peters um den Nachweis, dass jedes der acht Symptome mit ihrer Beurteilung in einem „streng wissenschaftlichen Rahmen“ vereinbar sei.

Ihre Antwort war recht interessant. Sie schrieben (92), dass „kein Grund vorliegt, die Gültigkeit der physiologischen Befunde infrage zu stellen: *Auch wenn es sich um Korrelate oder sekundäre Folgen handelt, ist dies vollständig mit dem sozialen Ursprung persistierender, unerklärlicher physischer Symptome (PUPS) vereinbar*“ (Kursivschrift von mir). Letztendlich nehmen sie einfach an, dass ihre Behauptungen korrekt sind und erklären, dass grundsätzlich eine Reihe physiologischer Veränderungen als indirekte Folge ihrer sogenannten „sozialen Epidemie“ ausgelöst werden kann. Sie haben keinerlei Bedenken, auf der Grundlage dieser Annahme zu dem Schluss zu kommen, dass jede dieser physiologischen Veränderungen auf psychogenem Wege durch eine derartige soziale Epidemie ausgelöst wird, wobei auch nicht der Deut eines Beweises vorgelegt wird, der eines der acht Symptome mit einem angenommenen psychogenen Mechanismus verknüpft.

Das obige Erlebnis zeigt, dass einige Vertreter der psychogenen These ohne jegliche Grundlage pauschale Schlussfolgerungen ziehen können, und gleichzeitig behaupten, dies in einem „streng wissenschaftlichen Rahmen“ zu tun.

Die meisten Vertreter der psychogenen These, die die Ansicht vertreten, dass MCS und verwandte Multisystemerkrankungen durch eine Überzeugung verursacht werden, rechtfertigen diese Ansicht intellektuell damit, dass MCS und auch die verwandten Multisystemerkrankungen somatoforme Störungen sind, die vermutlich auf einem Prozess mit der Bezeichnung Somatisierung beruhen. Betrachten wir hierzu die entsprechenden Begriffsbestimmungen bei Smith (93):

Somatoform:

Eine Gruppe Störungen mit somatischen Symptomen, die eine physische Störung nahe legen, für die jedoch keine organische Ätiologie erkennbar ist. Es liegen Indizien für einen psychologischen Ursprung der Krankheit vor.

Somatisierung:

Prozess, bei dem sich psychologisches Leiden durch physische Symptome manifestiert.

Somatisierungsstörung:

Chronische rezidivierende psychiatrische Störung, die durch mindestens 13 ungeklärte medizinische Symptome aus einer Liste mit 37 Kriterien gekennzeichnet ist, wobei zumindest eines dieser Symptome vor dem 30. Lebensjahr aufgetreten ist.

Die übergeordnete Vorstellung läuft also darauf hinaus, dass MCS und verwandte Multisystemerkrankungen somatoforme Störungen und möglicherweise Somatisierungsstörungen sind, die durch den Prozess der Somatisierung ausgelöst werden, bei dem sich „psychologisches Leiden“ in Form von physischen Symptome manifestiert. Dieses Konstrukt weist mehrere Probleme auf.

Zum einen basiert es inhärent auf einem dualen Rahmen. Die angenommene Ursache liegt auf der psychologischen bzw. psychiatrischen Seite und überbrückt die Kluft irgendwie mithilfe des als Somatisierung bezeichneten Prozesses, um echte physische Symptome auszulösen. Ein solcher Dualismus wird von der modernen Wissenschaft jedoch verneint.

So erklärt die *American Psychiatric Association* in ihrer „Psychiatrie-Bibel“ DSM-IV (29, S. xxi), „der Begriff ‚Geistesstörung‘ legt leider eine Unterscheidung von ‚psychischen‘ Störungen und ‚physischen‘ Störungen nahe, ein reduktionistischer Anachronismus aus der Zeit des Dualismus von Geist und Körper. Eine umfassende Literatur belegt überzeugend, dass ‚psychische‘ Störungen eine klare ‚physische‘ Komponente haben und umgekehrt.“ Trotz der Ablehnung durch die moderne Wissenschaft wird die psychogene Literatur jedoch weiterhin von einer dualistischen Argumentation beherrscht, die zahlreiche Probleme verursacht (siehe unten).

Darüber hinaus gibt es weitere ähnlich schwerwiegende Probleme. Die Begriffsbestimmung einer somatoformen Störung verlangt den Nachweis, dass „keine organische Ätiologie erkennbar ist“. Und wenn für eine bestimmte Krankheit noch keine derartige Ätiologie erkennbar ist, verlangt die Begriffsbestimmung den Nachweis, dass eine solche Ätiologie auch in Zukunft ausgeschlossen ist. Die Vertreter der psychogenen These argumentieren hingegen in der Regel, dass bislang keine derartige Ätiologie nachgewiesen **wurde**, was etwas ganz anderes ist. Ein ähnliches Problem besteht bei der Erfüllung der Begriffsbestimmung für eine Somatisierungsstörung, die „13 ungeklärte medizinische Symptome“ verlangt. Die Vertreter der psychogenen These sprechen hier über Symptome, die sie gerne als „ungeklärt“ oder „medizinisch ungeklärt“ betrachten, ohne auch nur die geringste Spur eines Beweises dafür zu erbringen, dass wirklich keine Erklärung vorhanden ist.

Die Behauptung, dass eine offensichtliche Somatisierungsstörung mehrere ungeklärte Symptome

habe, stellt einen interessanten Widerspruch dar. Auch die Behauptung, dass ein Zustand eine somatoforme Störung sei, wie das bisher in der Praxis geschah, birgt einen ähnlichen Widerspruch. Beide Aussagen beruhen auf offensichtlicher aktueller Unwissenheit, anstatt auf aktuellem Wissen: Unwissenheit über irgendeine aktuelle Erklärung der Symptome bzw. Unwissenheit über irgendeinen aktuell bekannten pathophysiologischen Mechanismus. Aber Unwissenheit kann ja durch Wissen abgelöst werden. Folglich trifft bei einem Zustand, der heute ganz korrekt als Somatisierungsstörung klassifiziert ist, diese Klassifizierung morgen möglicherweise nicht länger zu, da in der Zwischenzeit eine Erklärung für die Symptome gefunden wurde. Genauso kann ein Zustand, der heute aufgrund der Praxisdefinition wegen eines fehlenden physiologischen Ätiologiemechanismus als somatoforme Störung definiert ist, nach dem Entdecken eines solchen Mechanismus morgen schon anders klassifiziert sein.

Die Klassifikation auf der Grundlage aktueller Unwissenheit unterscheidet sich deutlich von der Situation mit verschiedenen generell anerkannten Paradigmen menschlicher Krankheiten (siehe 15, Kapitel 14). Ist ein Zustand heute z. B. ordnungsgemäß als Infektionskrankheit, Hormonstörung, Mangelkrankheit oder Krebs (im Grunde eine Krankheit mit somatischer Mutation und Selektion in ununterbrochener Reihenfolge) klassifiziert, gilt diese Klassifikation auch noch morgen, ungeachtet dessen, welche neuen Informationen in der Zwischenzeit bekannt werden. Derartige neue Informationen können möglicherweise dazu führen, dass eine Krankheit einer zweiten Klasse zugeordnet wird, ohne aber aus der ersten entfernt zu werden. Diabetes mellitus Typ 1 beispielsweise galt ursprünglich als Hormonstörung. Das hat sich nicht geändert, auch wenn sich später herausgestellt hat, dass es sich um eine Autoimmunkrankheit handelte. Es ist somit fraglich, ob ein geistiges Konstrukt, das auf aktueller und damit potenziell veränderbarer Unwissenheit basiert, in sich gefestigt ist.

Selbstverständlich habe ich die Vorstellung infrage gestellt, dass im vorliegenden Fall kein Ätiologiemechanismus vorliegt, wie auch die Vorstellung, dass die Symptome ungeklärt sind. Wir sind in Besitz eines ausführlichen und im Allgemeinen hinreichend untermauerten Modells für die gesamte Gruppe Multisystemerkrankungen, nämlich das Modell des NO/ONOO⁻-Zyklus sowie, wie vorstehend beschrieben, Erklärungen für zahlreiche der Symptome und Anzeichen dieser Erkrankungen (1, 5). Der Titel meines Buches (5) ist für alle diejenigen, die behaupten, diese Symptome und Zeichen seien ungeklärt, natürlich eine klare Provokation. Vertreter der psychogenen These steht es selbstverständlich frei, entweder den Mechanismus des NO/ONOO⁻-Zyklus oder die daraus abgeleiteten Erklärungen für Symptome und Zeichen zu kritisieren. Bis heute besteht ihre Antwort allein darin, so zu tun, als ob diese Erklärungen nicht existieren würden. Simulierte Unwissenheit ist jedoch keine gute Grundlage für die Wissenschaft.

Diese und andere theoretische und praktische Mängel der Konzepte, denen die Vorstellung von somatoformen Störungen und der Prozess der Somatisierung zugrunde liegen, haben dazu geführt, dass andere das Grundkonzept der somatoformen Störungen infrage gestellt haben (95-98).

Der Dualismus, der von den Vertretern der psychogenen These angenommen, von der modernen Wissenschaft jedoch abgelehnt wird, hat häufig zu schwerwiegenden logischen Fehlschlüssen in der Argumentation geführt. Betrachten wir jetzt einige Beispiele dafür.

Black (99) berichtet über eine Frau, offensichtlich eine MCS-Patientin, welche laut Black gut auf die Behandlung mit Paroxetin ansprach, einem Arzneimittel, das zur Behandlung psychiatrischer Krankheiten verwendet wird. Er erklärt in diesem Zusammenhang (99), dass „dieser Fall zusammen mit zwei weiteren (die er zitiert) zeigt, dass einige Patienten mit der Diagnose multiples Chemikalien-sensitivitäts-Syndrom an einer ursächlichen psychiatrischen Störung leiden, die, wenn diagnostiziert, auf eine medikamentöse Therapie anspricht“. Black nimmt dabei an, dass das Arzneimittel, da es zur Behandlung einer psychiatrischen Störung verwendet wird, ausschließlich auf psychiatrische Störungen des Körpers einwirkt. Dabei scheint Black nicht zu bedenken, dass die Wirkung aller

Arzneimittel eine Veränderung der Biochemie und der Physiologie des Körpers bewirkt und dass keines davon wie durch ein Wunder die Psyche verändert. Black scheint so in einem imaginären Dualismus verhaftet zu sein, dass er sich nicht vorstellen kann, dass die von dem Arzneimittel ausgelösten biochemischen und physiologischen Veränderungen bei MCS ihre Wirkung über einen Mechanismus entfalten, der unabhängig von dem einer psychiatrischen Störung ist. Tatsächlich senkt das Arzneimittel Paroxetin nachweislich den Stickoxidspiegel (Kapitel 6, Literaturstelle 5), was einen Wirkungsmechanismus für den vorliegenden Fall nahelegt.

Der Artikel von Gots (7) über MCS ist voll von dualistischen Argumenten. So schreibt er: „Die Stimulierung eines Neurotransmitters oder die Freisetzung eines Hormons erfolgt als Reaktion auf einen Reiz. Mithilfe von Nachweisen der Reaktion auf Stress oder auf eine Phobie, wie EEG-Veränderungen oder erhöhte Cortisolspiegel, lässt sich die organische Schnittstelle zwischen Reiz und Reaktion zum Teil beschreiben, was unser Wissen darüber erhöht, wie Symptome im Gehirn ausgelöst werden. *Diese Reaktionen sind jedoch kein Anzeichen einer organischen Dysfunktion und widerlegen auch nicht die Rolle der Psyche bei einer phobischen oder durch Stress ausgelösten Reaktion.*“ Der Autor stellt fest (siehe 5, Kapitel 13), dass „Gots uns glauben machen möchte, dass Cortisol- und EEG-Veränderungen organisch gesehen irrelevant sind und keine organische Dysfunktion hervorrufen können, da sie als Reaktion auf eine psychologische Belastung entstanden sind. Die logische Folge dieser Argumentation würde in letzter Konsequenz bedeuten, dass eine Person, die aufgrund einer psychologischen Belastung Selbstmord begeht, nicht ‚organisch‘ tot ist.“ Gots (7) und andere Vertreter der psychogenen These erklären auch einige ihrer Gründe für ihr Festhalten an der verworfenen Theorie des Dualismus. So schreibt Gots (7): „Hersteller können nicht für die Reaktionen verantwortlich gemacht werden, die von psychologischen Prozessen abhängig sind.“ Probleme hinsichtlich möglicher Haftungsansprüche aufgrund der Auslösung von MCS werden häufig in Veröffentlichungen von Vertretern der psychogenen These diskutiert, wobei sie konsequent gegen derartige Ansprüche argumentieren. Sind sie in diesem Fall aufgrund ihrer Rolle als „Gutachter“ in entsprechenden Gerichtsverhandlungen voreingenommen?

Einer der merkwürdigsten logischen Fehler, der sich aus diesem angenommenen Dualismus ergibt, ist das vollständige Ignorieren objektiv messbarer Parameter dieser Multisystemerkrankungen, sobald ähnliche Parameter bei Erkrankungen auftreten, die als psychiatrische Krankheiten klassifiziert sind. Binder und Campbell (84) berücksichtigen beispielsweise nicht die biologische Bedeutung neuroendokriner Anomalien bei Fibromyalgie, da ähnliche Veränderungen bei Patienten mit „emotionalen Problemen“ beobachtet wurden. Sie messen Veränderungen bei SPECT-Aufnahmen, die auf Veränderungen der Durchblutung bei Patienten mit Fibromyalgie hinweisen, keine Bedeutung bei, da „die Befunde unspezifisch sind und ähnlich bei Psychiatriepatienten auftreten“. Sie übergehen Veränderungen der Muster in SPECT-Aufnahmen bei CFS-Patienten, da „derartige Anomalien unspezifisch sind und solchen ähneln, die in psychiatrischen Gruppen beobachtet wurden“. Es sei darauf hingewiesen, dass auch bei MCS-Patienten Veränderungen der PET-Aufnahmen und der SPECT-Aufnahmen festgestellt wurden (1), die von Binder und Campbell aber wohl auch nicht berücksichtigt würden. Die Vorstellung, dass derartige objektiv messbare Veränderungen wichtige Hinweise auf die Pathophysiologie dieser Krankheiten darstellen, gleichgültig, ob diese spezifisch oder unspezifisch sind oder ob die Krankheiten als psychiatrische Krankheit klassifiziert sind oder nicht, liegt Binder und Campbell vollkommen fern (84). Vielmehr sprechen sie sich in Wirklichkeit für eine Art generelle Diskreditierung aus, d. h. ein Befund, der mit einer psychiatrischen Erkrankung in Verbindung steht, soll, gleichgültig, wann er auftritt, für immer seine physiologische Bedeutung verlieren.

Ein ähnliches Fehllassoziationsargument führten Das-Munshi et al. (100) an, die Befunden über eine Lymphozytenverminderung bei MCS-Patienten, die im Rahmen einer Studie von Baines et al. (101) festgestellt wurden, keine Bedeutung beimessen, da „dies bekanntermaßen bei der schweren Depression auftritt, möglicherweise aufgrund einer Hypercortisolämie. Zudem wurden große

immunologische Unterschiede auch bei Patienten mit Somatisierungsstörungen beobachtet.“ Die Behauptungen von Das-Munshi et al. (100) enthalten zwei weitere Fehler: Sie behaupten, dass der Trend dieser Lymphozytenverminderung nicht signifikant war, Baines et al. (101) zeigen jedoch eine hohe Signifikanz des Ergebnisses ($p < 0,001$). Außerdem werden andere objektiv messbare Veränderungen bei MCS nicht besprochen, was suggeriert, dass es sich bei der Verminderung um die einzige Veränderung handelt, was selbstverständlich Unsinn ist.

Einer der Widersprüche, dem sich die Vertreter der psychogenen These stellen müssen, ist die lange Geschichte irrtümlicher psychogener Zuordnungen in der Medizin. In Kapitel 13 meines Buches (5) behandle ich die irrtümliche psychogene Zuordnung von neun Krankheiten:

1. Multiple Sklerose (MS)
2. Morbus Parkinson
3. Lupus
4. Interstitielle Zystitis
5. Migräne
6. Rheumatoide Arthritis
7. Asthma
8. Magen- und Duodenalulkus
9. Colitis ulcerosa

Jede dieser Krankheiten hat sich selbstverständlich als echte physiologische Krankheit erwiesen, die durch nachweisbare pathophysiologische Mechanismen verursacht wird. Die letzte Krankheit auf der Liste, deren psychogene These endgültig zurückgewiesen wurde, war Nr. 8, Ulkus, wofür zwei Ärzte aus Australien, Robin Warren und Barry Marshall, im Jahr 2005 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin erhalten hatten. Sie zeigten, dass das Bakterium **Helicobacter pylori** eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung beider Ulzera spielt. Ulzera sind bakterielle Entzündungskrankheiten, wobei ein Ulkus dann entsteht, wenn der Schweregrad einer Entzündung, die durch eine Infektion mit **Helicobacter** ausgelöst wurde, zunimmt.

Es wäre fruchtbar, wenn Vertreter der psychogenen These einmal die Fehler betrachteten, die zu diesen früheren psychogenen Thesen geführt haben, und darüber nachdenken würden, ob ihren Argumenten nicht dieselben oder ähnliche Fehler anhaften. Meines Wissens hat das bis jetzt jedoch noch niemand getan.

Betrachtet man die Geschichte dieser irrigen psychogenen Thesen, stellt man fest, dass deren Vertreter mit zunehmend erdrückender Beweislast für echte physiologische Veränderungen bei diesen Krankheiten ihre These häufig in ein sogenanntes „biopsychosoziales Modell“ umgewandelt haben. Es gibt Hinweise darauf, dass zahlreiche Vertreter der psychogenen These bei MCS und anderen Multisystemerkrankungen derzeit ähnlich verfahren.

Wessely und Kollegen in Großbritannien verfolgen eine ähnliche Linie (102) und schließen sich der früheren Argumentation von Barsky und Borus (103) an. Sie haben das Konzept des „funktionalen somatischen Syndroms (FSS)“ vorgeschlagen, wobei „der Begriff an sich nichts über die Ätiologie besagt – insbesondere ist nicht impliziert, dass diese Symptome im Rahmen eines hypothetischen Prozesses der Somatisierung entstehen. Einfach ausgedrückt handelt es sich um eine Gruppe gemeinsam auftretender physischer Symptome, für die noch keine ausreichende medizinische Erklärung erbracht wurde.“ Ich bin selbstverständlich der Ansicht, dass diese Einstellung höchst fragwürdig ist. Die Erkrankungen, die hier als Kandidaten für FSS nominiert werden, lassen sich zum größten Teil oder sogar vollständig anhand des Mechanismus des NO/ONOO⁻-Zyklus erklären. Etwas später wird die Frage gestellt, ob es sich hier um psychosomatische Krankheiten handelt (102), die Frage wird **verneint**, es wird jedoch hinzugefügt „auch wenn, wie es wahrscheinlich ist, der psychosoziale Aspekt für Ätiologie, Pathophysiologie und Management von FSS von Bedeutung ist“.

In einem Bereich stimmen Wessely und seine Kollegen jedoch mit den Vertretern von physiologischen Mechanismen für CFS, MCS, Fibromyalgie und vermutlich einer Reihe weiterer Erkrankungen überein (104). Sie alle sind der Auffassung, dass die verschiedenen Erkrankungen wahrscheinlich alle eine gemeinsame Ätiologie haben (besprochen in Kapitel 1, Literaturstelle 5).

Zwei wichtige Fehler sprechen sowohl gegen den biopsychosozialen als auch den ähnlichen (identischen?) FSS-Ansatz. Der wichtigste besteht darin, dass keiner der beiden Ansätze eindeutige, nachprüfbarere Vorhersagen bereitstellt, die im Falle einer bestimmten Krankheitsart eine Unterscheidung zwischen biopsychosozial und/oder FFS einerseits und einem strengeren physiologischen Mechanismus andererseits erlauben. Das Konstrukt der somatoformen Störung bzw. Somatisierung erlaubt zumindest derartige Vorhersagen, auch wenn diese, wenn überhaupt, nur selten in der Praxis analysiert werden. Somit sollte der biopsychosoziale/FSS-Ansatz im Augenblick als Mythos und nicht als nachprüfbarere wissenschaftliche Hypothese betrachtet werden. Der zweite Mangel betrifft die Tatsache, dass diese Ansätze von Medizinern häufig im Sinne von psychologisch/psychiatrisch begründet ausgelegt werden, was jedoch aus unbestimmtem Grund nicht hinreichend nachgewiesen werden kann. Anders ausgedrückt werden diese Auffassungen häufig einfach akzeptiert und „abgenickt“. Diese Auslegung wird von ihren Befürwortern weiter vorangetrieben. Binder und Campbell (84) sprechen sich in ihrem Artikel zu Beginn für einen biopsychosozialen „Mechanismus“ aus, aber im restlichen Teil der Publikation werden die Erkrankungen ausschließlich als psychologisch/psychiatrisch begründet dargestellt. Die obigen Zitate aus zwei Abschnitten lassen vermuten, dass Wessely und Kollegen bei FSS einer ähnlichen Denkrichtung folgen. Man muss sich die Frage stellen, ob die Kritik von Staudenmayer an den Wissenschaftlern, die sich für einen physiologischen Mechanismus bei MCS aussprechen (siehe 88, S. 39), für die Vertreter der biopsychosozialen oder der FSS-These nicht angebracht wäre. Er bringt vor, dass „gerade in der Pseudowissenschaft eine Widerlegung neue und noch weniger nachprüfbarere Hypothesen verursacht“.

Eine der wichtigsten Verpflichtungen eines Wissenschaftlers ist es, **die wissenschaftliche Literatur objektiv zu beurteilen**. In Anbetracht der zahlreichen vorstehend genannten Beispiele, bei denen Vertreter der psychogenen These die umfassende Beweislage ignorieren, die zur Zurückweisung ihrer These führen müsste, ist es nicht überraschend, dass dies noch nicht erfolgt ist. Ehe wir uns von diesem Problembereich abwenden, wollen wir noch ein weiteres Beispiel betrachten.

Der vielleicht schwerwiegendste Fehlschlag bei der objektiven Beurteilung der wissenschaftlichen Literatur durch Vertreter der psychogenen These für MCS ist der Artikel von Staudenmayer et al. (105) (bereits besprochen in (1) und in 5, Kapitel 13), der sich angeblich mit den Belegen zur Erfüllung der Kriterien nach Hill (106) für eine Chemikalienexposition bei MCS beschäftigt. Nach Hill gibt es neun Kriterien, die zur Beurteilung der Frage nach Umweltursachen für eine möglicherweise umweltbedingte Erkrankung entwickelt wurden. Bei MCS stellt sich die Frage nach der Wahrscheinlichkeit einer Auslösung der Krankheit MCS durch eine Chemikalienexposition. Diese Frage wurde bereits von Ashford und Miller (siehe 4, S. 273-275) untersucht, die in ihrem bedeutenden und häufig zitierten Buch zu dem Schluss kamen, dass hinreichende Belege für die Erfüllung von sechs der neun Kriterien nach Hill für eine chemische Ursächlichkeit von MCS vorliegen. In ihrer „evidenzbasierten Übersicht“ war Staudenmayer et al. (105) die Analyse von Ashford und Miller (4) offenbar vollständig unbekannt, genauso wie alle die Studien, die von Ashford und Miller zur Untermauerung ihrer Schlussfolgerungen zitiert wurden. Staudenmayer et al. (105) kamen zu dem Schluss (S. 244), dass „die toxische Theorie keines der 9 Kriterien nach Hill erfüllt“.

Der wohl ungeheuerlichste Fehler von Staudenmayer et al. (105) bei der objektiven Beurteilung der wissenschaftlichen Literatur findet sich in ihrer Besprechung des vierten Kriteriums nach Hill (106). Hierbei geht es um das Kriterium des Zeitverlaufs, d. h. ob die Chemikalienexposition der Auslösung der Krankheit MCS vorausgeht oder ob sie nach dem Beginn der Krankheit folgt. Wie an anderer Stelle dieses Artikels bereits angeführt, besagen mindestens 50 Studien, dass der Auslösung der Krankheit MCS eine Chemikalienexposition in der Regel vorausgeht. Trotzdem

waren Staudenmayer et al. (105) offenbar nicht in der Lage, zumindest eine dieser Studien für ihre „evidenzbasierte Übersicht“ zu finden. Mehrere dieser Studien werden häufig zitiert und sind von offensichtlicher Relevanz. Miller und Mitzel (8) verglichen beispielsweise in ihrer Studie MCS-Patienten, bei denen die Krankheit offenbar durch eine zurückliegende Exposition bei Entgasung mit organischen Lösungsmitteln in kürzlich renovierten Gebäuden ausgelöst wurde, mit Patienten, bei denen die Krankheit offenbar durch eine Exposition gegenüber Pestiziden, insbesondere Organophosphor-Pestiziden, ausgelöst wurde. Die Bedeutung dieser Studie für das vierte Kriterium nach Hill ergibt sich schon aus dem Titel, Staudenmayer et al. (105) waren aber offenbar nicht in der Lage, sie zu finden, obwohl diese vor der Veröffentlichung des Artikels von Staudenmayer et al. (105) schon mindestens fünfzigmal zitiert worden war (siehe 5, Kapitel 13). Für die Erfüllung der anderen acht Kriterien nach Hill zur chemischen Ursächlichkeit von MCS liegen zwingende bis verhältnismäßig schwache Beweise vor (siehe 5, Kapitel 13). Im Artikel von Staudenmayer et al. (105), der als „evidenzbasierte Übersicht“ bezeichnet wird, findet sich jedoch kein einziger Hinweis darauf. Insgesamt gesehen liegen Dutzende von offensichtlich relevanten und leicht zugänglichen Studien vor, die die Erfüllung eines oder mehrerer der anderen acht Kriterien nach Hill für eine chemische Ursächlichkeit von MCS belegen, leider konnten Staudenmayer et al. (105) keine entdecken, und das trotz der Tatsache, dass schon früher in dem bedeutsamen Buch von Ashford und Miller (4) wichtige Hinweise zusammengetragen worden waren.

Wissenschaftler lernen, dass sie alle einschlägigen Literaturstellen in ihren Abhandlungen zitieren sollen. Sie lernen auch, dass sie alle einschlägigen Literaturstellen so objektiv wie möglich beurteilen sollen. Trotz aller Anstrengungen lässt es sich gelegentlich nicht vermeiden, ein oder zwei einschlägige Zitate zu übersehen. Ich bin der Auffassung, dass diese Abhandlung (105) wahrscheinlich das ungeheuerlichste Versagen bei der objektiven Beurteilung der wissenschaftlichen Literatur darstellt, die ich in meiner jahrzehntelangen Erfahrung als Wissenschaftler gesehen habe. Diese Abhandlung ist nichts anderes als der Nachweis des inakzeptablen Vorurteils seiner Verfasser.

Wissenschaftler lernen auch, emotionsgeladene Rhetorik zu vermeiden. Wissenschaft sollte auf einer gut strukturierten Theorie, verfügbaren Erkenntnissen und schlüssiger Logik gründen. In der Literatur zur psychogenen These finden sich jedoch zahlreiche Beispiele für eine emotionsgeladene Rhetorik. Einige davon wurden vorstehend bereits angeführt, andere finden sich in Zitaten in der Abhandlung 5, Kapitel 13. Weitere Belege für diesen Kritikpunkt möchte ich hier nicht vorbringen.

Die Vertreter der psychogenen These haben festgestellt, dass viele MCS-Patienten psychiatrische Symptome zeigen, und haben diese Beobachtung dazu genutzt, sich für eine psychogene Ätiologie von MCS auszusprechen. Diese Argumentation ist jedoch äusserst mangelhaft, wenn man die folgenden Kriterien betrachtet:

Erstens treten derartige Symptome bei einigen, aber nicht bei allen MCS-Patienten auf, und viele dieser Patienten hatten auch vorher keine psychiatrische Erkrankung (107, 108), sodass auf der Grundlage von vielen MCS-Patienten nichts für eine psychogene Ätiologie spricht.

Zweitens kommt es einer intellektuellen Bankrotterklärung gleich, sich auf derartige psychiatrische Symptome zu konzentrieren und gleichzeitig die vorstehend angesprochene hohe Anzahl an Symptomen und Befunde von MCS zu ignorieren, die sich nicht auf einen psychogenen „Mechanismus“ zurückführen lassen, und weiterhin die hohe Anzahl an echten physiologischen Erkrankungen zu ignorieren, die eine erhebliche Komorbidität mit MCS zeigen. Solche echten physiologischen Erkrankungen, wie koronare Herzkrankheit, orthostatische Intoleranz, Tinnitus, Asthma und Migräne, zeigen erhebliche Komorbidität mit MCS und verwandten Multisystemerkrankungen (5, 38).

Drittens zeigen die meisten schwerwiegenden chronischen physiologischen Krankheiten eine erhebliche Prävalenz psychiatrischer Symptome. Das Argument, diese seien aufgrund der erhöhten Prävalenz derartiger psychiatrischer Symptome psychogener Art, entbehrt jeglicher Logik. Es ist

eine bekannte Tatsache, dass Angst und Depression bei Krebspatienten (109-111) und bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (112, 113) weit verbreitet sind, deswegen sind diese beiden Krankheiten aber noch lange nicht psychogen.

Wiederum sehen wir uns mit einem Argument für die psychogene These konfrontiert, das auf einer hoch-selektiven Auslegung der Hinweise und auf nicht schlüssiger Logik basiert.

Jede wissenschaftliche Hypothese muss nachprüfbar Vorhersagen formulieren, die dazu verwendet werden, die Hypothese nachzuprüfen und diese ggf. zu widerlegen. Eine Widerlegung muss möglich sein, um eine wissenschaftliche Hypothese von einer mythologischen Annahme, einem Märchen, zu unterscheiden. In der psychogenen Literatur lassen sich nachprüfbar Vorhersagen jedoch nur unter größten Schwierigkeiten finden. Eine seltene, ja fast einmalige Ausnahme ist die Erklärung auf Seite 20 in Staudenmayer's Buch (88), die vorstehend bereits zitiert wurde, nämlich dass „die Kernvoraussetzung der psychogenen These die Aussage ist, dass psychologische Faktoren *notwendig und hinreichend sind*, die klinischen Symptome von IEI-Patienten zu erklären. Im Rahmen der psychogenen Theorie werden Überzeugung, Somatisierung, psychophysiologische Belastung und Angstreaktionen, aber auch die psychogene Ätiologie hervorgehoben“.

Staudenmayer betrachtet MCS in seinem Buch, wie bereits erwähnt, als eine mit IEI abgekürzte Umweltkrankheit. Wie steht es nun um diese Vorhersagen? Die Vorhersage, dass psychologische Faktoren als Erklärung für MCS ausreichend sind, steht eindeutig im Gegensatz zu der Rolle von Chemikalien, die über eine erhöhte NMDA-Aktivität das Auslösen toxikologischer Reaktionen bewirken, zu den 51 Hinweisen, die die verschiedenen Aspekte des Mechanismus des NO/ONOO⁻-Zyklus belegen, zu den umfassenden Daten aus Tiermodellen, die insgesamt 13 verschiedene Aspekte des Modells des NO/ONOO⁻-Zyklus betreffen, zu allen Studien, mit Ausnahme von einer einzigen, über objektiv messbare Reaktionen auf die Exposition gegenüber niedrig konzentrierten Chemikalien bei MCS und, am wichtigsten, zu den genetischen Daten, die die Rolle von toxisch wirkenden Chemikalien bei der Auslösung der Krankheit MCS aufzeigen. Demzufolge sind psychologische Faktoren eindeutig **nicht** ausreichend. Aber sind sie notwendig? Auch hier sprechen die treffendsten Hinweise dagegen. Das Modell eines NO/ONOO⁻-Zyklus bietet ein ausführliches und im Allgemeinen hinreichend belegtes Erklärungsmodell für MCS. Darüber hinaus liegen bei vielen MCS-Patienten keine Hinweise auf psychologische oder psychiatrische Anomalien vor. Falls derartige Anomalien doch auftreten, werden sie in den meisten Fällen offenbar durch die Krankheit verursacht, anstatt umgekehrt die Krankheit zu verursachen. Demzufolge kann festgestellt werden, dass die Annahme der Hinlänglichkeit psychologischer Faktoren eindeutig widerlegt ist und dass aussagekräftige Argumente für eine Widerlegung der Annahme ihrer Notwendigkeit sprechen. Demzufolge kann man die psychogene Hypothese auf der Grundlage der beiden Annahmen von Staudenmayer nur zurückweisen.

In dem Buch (88) macht Staudenmayer auf S. 14 eine weitere implizierte Vorhersage. Er schreibt, dass „individuelle Unterschiede einer Erklärung bedürfen, da nicht jeder (gleich) anfällig für IEI ist. Die Anfälligkeit des Wirts als biologisches Konstrukt ist eine Binsenwahrheit. Aber ist es angemessen, bekannte ätiologische Faktoren für eine Krankheitsanfälligkeit, die toxikogene Mechanismen beeinflussen, umzudefinieren, obwohl es dafür keine Belege gibt?“ (Der Begriff „gleich“ war nicht Teil des ursprünglichen Zitats und wurde hinzugefügt, um Staudenmeyers Erklärung besser rechtfertigen zu können.) Staudenmayer sagt hier in Wirklichkeit voraus, dass kein Mechanismus für die genetische Empfindlichkeit gefunden wird, der für einen toxikogenen Mechanismus von MCS spricht. Derzeit liegen vier Studien vor, die auf insgesamt sechs Gene hinweisen, die alle beim Metabolismus von Chemikalien eine Rolle spielen, die mit MCS in Verbindung gebracht werden. Diese stellen, wie vorstehend ausgeführt, überzeugende Hinweise dafür dar, dass Chemikalien bei der Auslösung der Krankheit MCS als Giftstoffe wirken. Um mit Staudenmeyers eigenen Worten zu sprechen, zeigen diese Studien, dass MCS eine toxikogene und damit keine psychogene Krankheit ist.

Zur Verteidigung von Staudenmayer sei jedoch hinzugefügt, dass keine dieser genetischen Studien beendet war, als er sein Buch schrieb. Deswegen war seine Einstellung zu diesem Zeitpunkt *auf der Grundlage nur dieses Kriteriums* zu rechtfertigen. Allerdings steht heute (2009) fest, dass seine Position nicht länger haltbar ist und dass die genetischen Hinweise zweifelsfrei belegen, dass die psychogene These für MCS auf der Grundlage dieser nachprüfbarer Vorhersage zurückzuweisen ist.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Vertreter der psychogenen These selten eindeutige Vorhersagen machen, die zur Prüfung und möglicherweise Widerlegung ihrer Hypothesen verwendbar sind. Dies ist als schwerwiegender Mangel der Psychogenese zu betrachten, da jede wissenschaftliche Hypothese eindeutige Vorhersagen ermöglichen muss. Zwei einzelne Vorhersagen aus Staudenmayers Buch (88) lassen sich jedoch prüfen. Die umfangreichen Beweise belegen, dass die Psychogenese durch die Prüfung beider Annahmen widerlegt wird. Aus diesem Grund muss eine Psychogenese für MCS, wie sie von Staudenmayer vertreten wird, zurückgewiesen werden.

Zusammenfassung der Mängel für die psychogene These

Die Vertreter der psychogenen These für MCS und verwandte Erkrankungen haben

1. zahlreiche gegenteilige Hinweise auf die toxikologischen Wirkungen der mit MCS in Verbindung gebrachten Chemikalien, auf die physiologischen Veränderungen bei Patienten, die an MCS und verwandten Erkrankungen leiden, auf genetische Hinweise zur Anfälligkeit für MCS, auf objektiv messbare Reaktionen nach Exposition gegenüber niedrig dosierten Chemikalien bei MCS-Patienten, auf Tiermodelle zu MCS und auf klinische Studien über mit MCS verwandte Erkrankungen ignoriert.
2. pauschale Schlussfolgerungen auf der Grundlage von nur wenigen oder keinen Daten gezogen.
3. ihre Hypothese mit dem Konzept der somatoformen Störungen und der Somatisierung begründet, Konzepte, die sowohl in der Theorie als auch in der Praxis erhebliche Mängel aufweisen und in der wissenschaftlichen Literatur zunehmend infrage gestellt werden.
4. ihre Ansichten mit einem angenommenen Dualismus zwischen einerseits psychologischen/psychiatrischen/mental Aspekten und andererseits physischen/physiologischen/biologischen Aspekten begründet, wobei dieser Dualismus von der modernen Wissenschaft verworfen worden ist.
5. wiederholt unlogische Argumente vorgebracht.
6. die lange Geschichte irrtümlicher psychogener Zuordnung in der Medizin ignoriert, eine Geschichte, die die Frage aufwirft, ob dieser Personenkreis nicht die Fehler wiederholt, die in der Vergangenheit zu irrigen psychogenen Thesen geführt haben.
7. zahlreiche ihrer Veröffentlichungen in hohem Maße durch emotionsgeladene Rhetorik geprägt, anstatt der bewährten wissenschaftlichen Praxis zu folgen, ihre Argumente von einer gut strukturierten Theorie, verfügbaren Erkenntnissen und schlüssiger Logik leiten zu lassen.
8. umfangreiche Literatur mit gegenteiligen Argumenten nicht berücksichtigt, obwohl es dafür kaum oder gar keinen Grund für gibt.
9. in der Regel keine nachprüfbar Annahmen gemacht, die dazu verwendet werden können, die Hypothese nachzuprüfen und ggf. zu widerlegen. Es gibt zwar zwei einzelne Ausnahmen von diesem Verhaltensmuster, diese wurden jedoch widerlegt und führen somit zu einer Zurückweisung der Hypothese.

Jeder dieser Mängel ist schwerwiegend. Einige davon, insbesondere Nr. 1, 2, 5, 8 und 9, sind nach meiner Auffassung bereits für sich allein mehr als ausreichend, um die These von der Psychogenese für MCS abzulehnen. Die Kombination aller neun kann nur als vernichtender Schlag gegen die psychogene These betrachtet werden.

Eine umfassendere Dokumentation und Besprechung der zahlreichen in diesem Artikel angesprochenen Themenbereiche finden sich in Literaturzitat Nr. 1. Im vorliegenden Artikel werden zwei wichtige wissenschaftliche Fragen behandelt.

Die erste konzentriert sich auf die Rolle von Chemikalien, die bei MCS als Giftstoffe wirken. Diese Rolle konnte anhand von vier Belegen eindeutig bestätigt werden:

1. Jede der sieben Stoffklassen, die mit der Auslösung der Krankheit MCS in Verbindung gebracht wird, kann eine Erhöhung der NMDA-Aktivität im Körper bewirken. Bei fünf der sieben Stoffklassen sind die Stoffwechselwege, die zur Erhöhung der NMDA-Aktivität führen, hinreichend bekannt. Bei den beiden anderen, Schwefelwasserstoff und Kohlenmonoxid, liegen keine gesicherten Erkenntnisse über die Wirkungswege vor, die Reaktionen sind jedoch hinreichend dokumentiert.
2. Anhand von Tiermodellstudien konnte nachgewiesen werden, dass NMDA-Antagonisten die toxische Reaktion auf Einzelstoffe aus den sieben Stoffklassen erheblich reduzieren. Das belegt nicht nur die NMDA-Erhöhung bei der Reaktion auf diese Chemikalien, sondern auch die große Bedeutung dieser Erhöhung beim Auslösen der toxischen Reaktion auf diese Chemikalien.
3. Sechs weitere Hinweise bringen eine übermäßige NMDA-Aktivität mit MCS in Verbindung und legen die Vermutung nahe, dass sowohl Chemikalien, die eine Auslösung der Krankheit bewirken, und Chemikalien, die bei bereits sensibilisierten Personen eine akute Reaktion auslösen, ihre Wirkung offenbar über eine erhöhte NMDA-Aktivität entfalten. Damit liegen überzeugende Beweise dafür vor, dass diese bekannte toxikologische Reaktion auf diese Chemikalien ein zentrales Element des MCS-Mechanismus ist.
4. In vier genetischen Studien wurden insgesamt sechs Gene identifiziert, die die Anfälligkeit für MCS bestimmen, wobei alle sechs Gene die Metabolisierungsrate der mit MCS in Verbindung stehenden Chemikalien bestimmten. Dies ist eine überzeugende Bestätigung, dass Chemikalien bei MCS als Giftstoffe wirken.

Diese vier Belege beweisen, dass Chemikalien bei MCS als Giftstoffe wirken. Diese Schlussfolgerung ist zwar in keiner Weise von dem Ätiologiemechanismus von MCS abhängig, sie bietet jedoch eine nicht unwesentliche Bestätigung.

In dieser Abhandlung wird im Detail ein offensichtlicher Mechanismus für MCS beschrieben, der NO/ONOO⁻-Zyklus. Dieser biochemische „Teufelskreis“ erklärt in Verbindung mit neuraler Sensibilisierung, neurogener Entzündung und anderen Mechanismen die zahlreichen problematischen Aspekte dieser Erkrankung, die bisher nicht erklärt werden konnten. Da neue wissenschaftliche Paradigmen, wie Kuhn (114) deutlich macht, häufig anhand ihrer Möglichkeiten geprüft werden, die vielen bisher ungeklärten Aspekte eines wissenschaftlichen Gebiets zu erklären, ist die Leistungsfähigkeit des NO/ONOO⁻-Zyklus als Erklärungsmodell von erheblicher Bedeutung. Ich bin der Auffassung, dass die Leistungsfähigkeit des Fusionsmechanismus des NO/ONOO⁻-Zyklus als Erklärungsmodell für MCS und die verschiedenen experimentell hinreichend belegten Aspekte dieses Modells die Schlussfolgerung zulassen, dass das Gesamtmodell mit größter Wahrscheinlichkeit im Grundsatz korrekt ist. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass das ein oder andere Detail falsch und es mit ziemlicher Sicherheit unvollständig ist.

Der vorgeschlagene Mechanismus wird durch hinreichend belegte toxische Mechanismen der sieben Stoffklassen, die mit der Auslösung der Krankheit MCS in Verbindung gebracht werden, gestützt. Alle sieben können die NMDA-Aktivität erhöhen und über eine solche NMDA-Erhöhung toxische Reaktionen im menschlichen Körper auslösen. Das Fusionsmodell des NO/ONOO⁻-Zyklus liefert die Mechanismen für die Entstehung von Symptomen bei MCS-Patienten, d. h. sowohl Symptome, die anderen verwandten Erkrankungen wie CFS, FM und PTSD gemein sind,

als auch Symptome einer Chemikaliensensitivität, die als spezifisch für MCS gelten. Dies wird durch Beobachtungen gestützt, die eine übermäßige NMDA-Aktivität, übermäßige Stickoxidspiegel und übermäßigen oxidativen Stress, neurale Sensibilisierung, erhöhte TRP-Rezeptoraktivität, erhöhte Peroxynitritspiegel und erhöhte Spiegel intrazellulären Calciums bei MCS-Patienten, bei Tiermodellen oder bei beidem feststellen. Es liegen zwar nur wenige veröffentlichte Studien über die Behandlung von MCS vor, Daten klinischer Studien über die verwandten Erkrankungen CFS und FM stützen jedoch die Schlussfolgerung, dass Teilbereiche des Zyklus, wie übermäßiger oxidativer Stress, Stickoxid, NMDA-Aktivität, Dysfunktion der Mitochondrien, Entzündungen und Verminderung von Tetrahydrobiopterin wichtige kausale Rollen bei der Entstehung dieser Gruppe von Erkrankungen spielen. Außerdem liegen einige klinische Beobachtungen vor, die nahe legen, dass komplexe Behandlungspläne zur Normalisierung dieser Parameter eine erhebliche, schnelle Verbesserung bei vielen MCS-Patienten bewirken, die gleichzeitig eine Chemikalienexposition vermeiden, ja selbst bei solchen Patienten, die seit Jahrzehnten an dieser Krankheit leiden.

Gleichwohl gibt es noch viele Aspekte des vorgeschlagenen MCS-Mechanismus, die weiterer Untersuchung bedürfen. Das ist angesichts der ausgesprochen bescheidenen Fördermittel, die für derartige Studien zur Verfügung stehen, nicht weiter überraschend. Schätzungen (9) besagen, dass die für die MCS-Forschung zur Verfügung stehenden Fördermittel trotz der höheren offensichtlichen Prävalenz von MCS im Vergleich zu Diabetes in den USA nur etwa 1/1000 der Mittel betragen, die für Diabetes ausgeschüttet werden. Die bescheidene Förderung erfolgt trotz der Tatsache, dass die vorliegenden Daten über die komorbiden Krankheiten von MCS (5, 32-35) und die erhebliche Belastung des Arbeitsmarkts durch MCS-Patienten nahe legen, dass die mit MCS und den damit assoziierten komorbiden Krankheiten verbundene Morbidität möglicherweise mit der Morbidität infolge Diabetes vergleichbar ist.

In den folgenden sechs Bereichen sind weitere Untersuchungen nach meiner Auffassung besonders dringlich:

1. Tiermodellstudien zur Prüfung verschiedener Aspekte des Fusionsmechanismus des NO/ONOO⁻-Zyklus, die bisher noch nicht oder zumindest noch nicht ausreichend geprüft wurden. Beispielsweise liegen keine direkten Daten zur Wirkung organischer Lösungsmittel über die Gruppe der TRP-Rezeptoren bei MCS vor, was am besten anhand von Tiermodellstudien geprüft werden kann.
2. Studien zur Ausarbeitung eines oder mehrerer Expositionstests mit niedrig dosierten Chemikalien als spezifische Biomarkertests für MCS. Es existieren zahlreiche vielversprechende Tests, es ist jedoch ausgesprochen schade, dass diese Studien nicht soweit geführt worden, dass daraus spezifische Biomarkertests entstanden sind.
3. Klinische Studien über Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen zur Herunterregulierung verschiedener Teilbereiche des vorgeschlagenen Mechanismus als mögliche Therapiepläne zur Behandlung von MCS-Patienten. Wiederum liefert der NO/ONOO⁻-Zyklus zahlreiche nützliche Grundlagen zur Therapie, einige davon haben sich sogar bestätigt, insbesondere bei den verwandten Erkrankungen CFS/ME und FM. Was jetzt erforderlich ist, sind Studien darüber, wie mit Kombinationen dieser Wirkstoffe wesentliche Verbesserungen und möglicherweise sogar Heilungen erzielt werden können.
4. Untersuchung einiger dieser Wirkstoffe in placebokontrollierten Studien zur Feststellung, ob diese die Reaktionen auf eine Exposition gegenüber niedrig dosierten Chemikalien bei MCS-Patienten verringern können. Dies kann in Verbindung mit den spezifischen Biomarkertests gemäß Ziffer 2 erfolgen.

5. Verwendung der vorstehend beschriebenen Bioassays zur Bestimmung möglicher Chemikalien in der Luft von mit Schimmelpilzen befallenen Gebäuden („kranken Gebäuden“) zur Untersuchung, welche Mykotoxine beteiligt sind und welche Schimmelpilze diese Stoffe unter welchen Bedingungen erzeugen. Dieser Problembereich wurde bereits in Literaturstelle 1, aber nicht in dieser Abhandlung angesprochen. Es hat sich herausgestellt, dass zahlreiche „kranke Gebäude“, deren Bewohner MCS entwickelten, von Schimmelpilzen befallen waren. Unser Kenntnisstand über diese Mechanismen ist jedoch ausgesprochen gering und es muss dringend erforscht werden, welche Mykotoxine beteiligt sind. Für Bioassays (76, 115, 116) zur Erfassung der Mykotoxine wurden bereits vielversprechende Verfahren entwickelt, es ist jedoch noch unklar, wie sich diese Verfahren in der Praxis bewähren. Zahlreiche solcher „kranken Gebäude“ belasten weiterhin unseren Alltag, teilweise aufgrund unserer unglaublichen Unwissenheit über die beteiligten Mykotoxine und deren Wirkungsmechanismen.
6. Es fehlen umfangreiche Studien über komorbide Krankheiten von MCS, da das gesamte pathophysiologische Spektrum, das mit MCS assoziiert ist, noch nicht ausreichend beleuchtet ist. Ich prognostiziere, dass insbesondere Krankheiten wie Morbus Parkinson, amyotrophe Lateralsklerose und Multiple Sklerose wahrscheinlich mit MCS komorbid sind, dies wurde jedoch bisher noch nicht untersucht. Bei CFS sind Krebskomorbiditäten bekannt, das wurde bei MCS ebenfalls noch nicht untersucht. Es gibt viele andere Krankheiten, die auch untersucht werden sollten, einschließlich mehrerer Krankheiten, bei denen bereits einige Hinweise auf eine Komorbidität vorliegen.

Literaturverzeichnis:

1. Pall ML (2009) Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms. Chapter XX in *General and Applied Toxicology*, Bryan Ballantyne, Timothy C. Marrs, Tore Syversen, Eds., John Wiley & Sons, London.
2. Miller CS (1997) Toxicant-induced loss of tolerance—an emerging theory of disease? *Environmental Health Perspectives* 105, 445–453.
3. Cullen MR (1987) The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med* 2,655-661.
4. Ashford N, Miller C (1998) *Chemical Exposures: Low Levels and High Stakes*, 2nd edition. John Wiley & Sons, New York.
5. Pall ML (2007) Explaining “Unexplained Illnesses”: Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others. Harrington Park (Haworth) Press, New York.
6. Miller CS (2000) Mechanisms of action of addictive stimuli. *Addiction* 96, 115–139.
7. Gots RE 1996 Multiple chemical sensitivities: distinguishing between psychogenic and toxicodynamic. *Regul Toxicol Pharmacol* 24,S8-S15.
8. Miller CS, Mitzel HC (1995) Chemical sensitivity attributed to pesticide exposure versus remodeling. *Arch Environ Health* 50,398-402.
9. Pall ML (2002) NMDA sensitization and stimulation by peroxy nitrite, nitric oxide and organic solvents at the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB J* 16,1407-1417.
10. Pall ML (2003) Elevated nitric oxide/ peroxy nitrite theory of multiple chemical sensitivity: central role of N-methyl-D-aspartate receptors in the sensitivity mechanism. *Environ Health Perspect* 111,1461-1464.
11. Haley RW, Billecke S, La Du BN (1999) Association of low PON1 type Q (type A) arylesterase activity with neurologic symptom complexes in Gulf War veterans. *Toxicol Appl Pharmacol* 157,227-233.
12. McKeown-Eyssen G, Baines C, Cole DE, Riley N, Tyndale RF, Marshall L, Jazmaji V (2004) Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. *Int J Epidemiol* 33,971-978.
13. Schnakenberg E, Fabig KR, Stanulla M, Strobl N, Lustig M, Fabig N, Schloot W (2007) A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes. *Environ Health*. 6,6-16.
14. Müller KE, Schnakenberg E (2008) Die Bedeutung der Glukuronidierung bei umweltmedizinischen Erkrankungen am Beispiel der UDP-Glukuronosyltransferase 1A1. *Umwelt Medizin Gesellschaft* 21(4): 295-300
15. Axel R 2005 Scents and sensibility: a molecular logic of olfactory perception (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl* 44,6110-6127.
16. Buck L.B. (2005) Unraveling the sense of smell (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl* 44,6128-6140.
17. Hillert L, Musabasic V, Berglund H, Ciumas C, Savic I. 2007 Odor processing in multiple chemical sensitivity. *Hum Brain Mapp* 28,172-182.
18. Forder JP, Tymianski M (2009) Postsynaptic mechanisms of excitotoxicity: Involvement of postsynaptic density proteins, radicals, and oxidant molecules. *Neuroscience* 158, 293-300.
19. Dawson VL, Dawson TM (2004) Deadly conversations: nuclear-mitochondrial cross-talk. *J Bioenerg Biomembr* 36, 287-294.

20. Pall ML 2009 The NO/ONOO⁻- Vicious Cycle Mechanism as the Cause of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. In: Chronic Fatigue Syndrome: Symptoms, Causes and Prevention, Svoboda and Kristof Zelenjick, Eds. Nova Biomedical Publishers, New York, in press.
21. Pall ML (2007) Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOO⁻- cycle. *Med Hypotheses* 69, 821-825.
22. Heuser G, Mena I, Alamos F (1994) NeuroSPECT findings in patients exposed to neurotoxic chemicals. *Toxicol Ind Health* 10,561-571.
23. Simon TR, Hickey DC, Fincher CE, Johnson AR, Ross GH, Rea WJ (1994) Single photon emission computed tomography of the brain in patients with chemical sensitivities. *Toxicol Ind Health* 10,573-577.
24. Fincher CE, Chang TS, Harrell EH, Kettelhut MC, Rea WJ, Johnson A, Hickey DC, Simon TR (1997) Comparison of single photon emission computed tomography findings in cases of healthy adults and solvent-exposed adults. *Am J Ind Med* 31,4-14.
25. Fincher CE, Chang TS, Harrell EH, Kettelhut MC, Rea WJ, Johnson A, Hickey DC, Simon TR (1997) Comparison of single photon emission computed tomography findings in cases of healthy adults and solvent-exposed adults: Correction of previous results. *Am J Ind Med* 32,693-694.
26. Heuser G, Wu JC (2001) Deep subcortical (including limbic) hypermetabolism in patients with chemical intolerance: human PET studies. *Ann N Y Acad Sci* 933,319-322.
27. Sorg BA 1999 Multiple chemical sensitivity: potential role for neural sensitization. *Crit Rev Neurobiol* 13,283-316.
28. Pall ML 2005 Multiple chemical sensitivity: towards the end of controversy. *Townsend Lett Doctors Patients* Aug/Sept 2005, 52-56.
29. McKeown-Eyssen GE, Baines CJ, Marshall LM, Jazmaji V, Sokoloff ER (2001) Multiple chemical sensitivity: discriminant validity of case definitions. *Arch Environ Health* 56,406-412.
30. MCS Consensus Conference 1999 Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus. *Arch Environ Health* 54,147-149.
31. Caress SM, Steinemann AC (2004) A national population study of the prevalence of multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health* 59,300-305.
32. Baldwin CM, Bell IR (1998) Increased cardiopulmonary disease risk in a community-based sample with chemical odor intolerance: implications for women's health and health-care utilization. *Arch Environ Health* 53,347-353.
33. Bell IR, Peterson JM, Schwartz GE (1995) Medical histories and psychological profiles of middle-aged women with and without self-reported chemical intolerance. *J Clin Psychiatry* 56,151-160.
34. Baldwin CM, Bell IR, O'Rourke MK, Lebowitz MD (1997) The association of respiratory problems in a community sample with self-reported chemical intolerance. *Eur J Epidemiol* 13,547-552.
35. Baldwin CM, Bell IR, O'Rourke MK (1999) Odor sensitivity and respiratory complaint profiles in a community-based sample with asthma, hay fever, and chemical odor intolerance. *Toxicol Ind Health* 15,403-409.
36. Bell IR, Schwartz GE, Baldwin CM, Hardin EE (1996) Neural sensitization and physiological markers in multiple chemical sensitivity. *Regul Toxicol Pharmacol* 24(1 Pt 2),S39-S47.
37. Bell IR, Baldwin CM, Russek LG, Schwartz GE, Hardin EE (1998) Early life stress, negative paternal relationships, and chemical intolerance in middle-aged women: support for a neural sensitization model. *J Womens Health* 7,1135-1147.

38. Bell IR, Baldwin CM, Fernandez M, Schwartz GE (1999) Neural sensitization model for multiple chemical sensitivity: overview of theory and empirical evidence. *Toxicol Ind Health* 15,295-304.
39. Bell IR, Baldwin CM, Schwartz GE (2001) Sensitization studies in chemically intolerant individuals: implications for individual difference research. *Ann N Y Acad Sci* 933,38-47.
40. Antelman SM (1994) Time-dependent sensitization in animals: a possible model of multiple chemical sensitivity in humans. *Toxicol Ind Health* 10,335-342.
41. Rossi J 3rd (1996) Sensitization induced by kindling and kindling-related phenomena as a model for multiple chemical sensitivity. *Toxicology* 111,87-100.
42. Novelli A, Reilly JA, Lysko PG, Henneberry RC (1988) Glutamate becomes neurotoxic via the N-methyl-D-aspartate receptor when intracellular energy levels are reduced. *Brain Res* 451,205-212.
43. Schulz JB, Matthews RT, Klockgether T, Dichgans J, Beal MF (1997) The role of mitochondrial dysfunction and neuronal nitric oxide in animal models of neurodegenerative diseases. *Mol Cell Biochem* 174,193-197.
44. Turski L, Turski WA (1993) Towards an understanding of the role of glutamate in neurodegenerative disorders: energy metabolism and neuropathology. *Experientia* 49,1064-1072.
45. Gadea A, Lopez-Colome AM (2001) Glial transporters for glutamate, glycine and GABA I. Glutamate transporters. *J Neurosci Res* 63,456-460.
46. Bliss TM, Ip M, Cheng E, et al. 2004 Dual-gene, dual-cell therapy against excitotoxic insult by bolstering neuroenergetics. *J Neurosci* 24,6202-6208.
47. Fiedler N, Kipen HM (2001) Controlled exposures to volatile organic compounds in sensitive groups. *Ann N Y Acad Sci* 933:24-37.
48. Phares TW, Fabis MJ, Brimer CM, Kean RB, Hooper DC (2007) A peroxynitrite-dependent pathway is responsible for blood-brain barrier permeability changes during a central nervous system inflammatory response: TNF-alpha is neither necessary nor sufficient. *J Immunol* 178,7334-7343.
49. Kuklinski B, Scheifer R, Bleyer H (2003) Hirnschrankenprotein S-100 und xenobiotica-suszeptibilitat. *Umwelt Medizin Gesellschaft* 16,112-120.
50. Abdel-Rahman A, Shetty AK, Abou-Donia MB (2002) Disruption of the blood-brain barrier and neuronal cell death in cingulate cortex, dentate gyrus, thalamus, and hypothalamus in a rat model of Gulf-War syndrome. *Neurobiol Dis* 10,306-326.
51. Abu-Qare AW, Abou-Donia MB (2003) Combined exposure to DEET (N,N-diethyl-m-toluamide) and permethrin: pharmacokinetics and toxicological effects. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 6,41-53.
52. Abou-Donia MB, Dechkovskaia AM, Goldstein LB, Bullman SL, Khan WA (2002) Sensorimotor deficit and cholinergic changes following coexposure with pyridostigmine bromide and sarin in rats. *Toxicol Sci* 66,148-158.
53. Meggs WJ (1993) Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals. *Environ Health Perspect* 101,234-238.
54. Meggs WJ (1994) RADS and RUDS—the toxic induction of asthma and rhinitis. *J Toxicol Clin Toxicol* 32,487-501.
55. Meggs WJ (1997) Hypothesis for induction and propagation of chemical sensitivity based on biopsy studies. *Environ Health Perspect* 105 Suppl 2,473-478.
56. Meggs WJ, Elsheit T, Metzger WJ, Albernaz M, Bloch RM (1996) Nasal pathology and ultrastructure in patients with chronic airway inflammation (RADS and RUDS) following an irritant exposure. *J Toxicol Clin Toxicol* 34,383-396.

57. Bascom R, Meggs WJ, Frampton M, Hudnell K, Kilburn K, Kobal G, Medinsky M, Rea W (1997) Neurogenic inflammation: with additional discussion of central and perceptual integration of nonneurogenic inflammation. *Environ Health Perspect* 105 Suppl 2:531-537.
58. Leffler A, Fischer MJ, Rehner D, Kienel S, Kistner K, Sauer SK, et al. (2008) The vanilloid receptor TRPV1 is activated and sensitized by local anesthetics in rodent sensory neurons. *J Clin Invest* 118,763-776.
59. Kajekar R, Moore PK, Brain SD (1995) Essential role for nitric oxide in neurogenic inflammation in rat cutaneous microcirculation. Evidence for an endothelium-independent mechanism. *Circ Res* 76,441-447.
60. Yonehara N, Yoshimura M (1999) Effect of nitric oxide on substance P release from the peripheral endings of primary afferent neurons. *Neurosci Lett* 271,199-201.
61. Ruocco I, Cuello AC, Shigemoto R, Ribeiro-da-Silva A (2001) Light and electron microscopic study of the distribution of substance P-immunoreactive fibers and neurokinin-1 receptors in the skin of the rat lower lip. *J Comp Neurol* 432,466-480.
62. Pall ML, Anderson JH (2004) The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health* 59,363-372.
63. Lieb K, Fiebich BL, Berger M, Bauer J, Schulze-Osthoff K (1997) The neuropeptide substance P activates transcription factor NF-kappa B and kappa B-dependent gene expression in human astrocytoma cells. *J Immunol* 159,4952-4958.
64. Heuser G (2000) Letter to the editor regarding "mast cell disorder to be ruled out in MCS". *Arch Environ Health* 55,284-285.
65. Heuser G (2001) The role of the brain and mast cells in MCS. *Townsend Lett Doctors Patients* 210,74-75.
66. Kimata H. (2004) Effect of exposure to volatile organic compounds on plasma levels of neuropeptides, nerve growth factor and histamine in patients with self-reported multiple chemical sensitivity. *Int J Hyg Environ Health* 207,159-163.
67. Hu CL, Xiang JZ, Hu FF (2008) Vanilloid receptor TRPV1, sensory C-fibers, and activation of adventitial mast cells. A novel mechanism involved in adventitial inflammation. *Med Hypotheses* 71,102-103.
68. Kempuraj D, Huang M, Kandere-Grzybowska K, Basu S, Boucher W, Letourneau R, Athanassiou A, Theoharides TC (2003) Azelastine inhibits secretion of IL-6, TNF-alpha and IL-8 as well as NF-kappaB activation and intracellular calcium ion levels in normal human mast cells. *Int Arch Allergy Immunol* 132,231-239.
69. Lee SH, Park HH, Kim JE, Kim JA, Kim YH, Jun CD, Kim SH (2007) Allose gallates suppress expression of pro-inflammatory cytokines through attenuation of NF-kappaB in human mast cells. *Planta Med* 73,769-773.
70. Kamei J, Tanihara H, Igarashi H, Kasuya Y (1989) Effects of N-methyl-D-aspartate antagonists on the cough reflex. *Eur J Pharmacol* 168,153-158.
71. Chung KF (2005) Pathophysiology and therapy of chronic cough. *Minerva Med* 96,29-40.
72. Johansson A, Millqvist E, Nordin S, Bende M (2006) Relationship between self-reported odor intolerance and sensitivity to inhaled capsaicin: proposed definition of airway sensory hyperreactivity and estimation of its prevalence. *Chest* 129,1623-1628.
73. Schwartz GE, Bell IR, Dikman ZV, Fernandez M, Kline JP, Peterson JM, Wright KP (1994) EEG responses to low-level chemicals in normals and cacosmics. *Toxicol Ind Health* 10,633-643.
74. Joffres MR, Sampalli T, Fox RA (2005) Physiologic and symptomatic responses to low-level substances in individuals with and without chemical sensitivities: a randomized controlled blinded pilot booth study. *Environ Health Perspect* 113,1178-1183.

75. Peden DB (1996) The use of nasal lavage for objective measurement of irritant-induced nasal inflammation. *Regul Toxicol Pharmacol* 24(1 Pt 2):S76-S78.
76. Hirvonen MR, Nevalainen A, Makkonen N, Mönkkönen J, Savolainen K (1997) Induced production of nitric oxide, tumor necrosis factor, and interleukin-6 in RAW 264.7 macrophages by streptomycetes from indoor air of moldy houses. *Arch Environ Health* 52,426-432.
77. Morrow LA, Ryan CM, Hodgson MJ, Robin N (1990) Alterations in cognitive and psychological functioning after organic solvent exposure. *J Occup Med* 32:444-450.
78. McKeown-Eyssen GE, Baines CJ, Marshall LM, Jazmaji V, Sokoloff ER (2001) Multiple chemical sensitivity: discriminant validity of case definitions. *Arch Environ Health* 56,406-412.
79. Zibrowski EM, Robertson JM (2006) Olfactory sensitivity in medical laboratory workers occupationally exposed to organic solvent mixtures. *Occup Med (Lond)* 56,51-54.
80. Maschewsky W (1996) *Handbuch Chemikalien-Unverträglichkeit (MCS)*. MediVerlag, Hamburg.
81. Maschewsky W. (2002) <http://www.elc.org.uk/papers/2002maschewsky.doc>
82. Yu IT, Lee NL, Zhang XH, Chen WQ, Lam YT, Wong TW (2004) Occupational exposure to mixtures of organic solvents increases the risk of neurological symptoms among printing workers in Hong Kong. *J Occup Environ Med* 46,323-330.
83. Moen B, Hollund B, Riise T (2008) Neurological symptoms among dental assistants: a cross-sectional study. *J Occup Med Toxicol* 18,10.
84. Binder LM, Campbell KA (2004) Medically unexplained symptoms and neuropsychological assessment. *J Clin Exp Neuropsychol* 26,369-392.
85. Kilburn, KH (1998) *Chemical brain injury*. New York : Van Nostrand Reinhold.
86. Feldman RG (1999) *Occupational & Environmental Neurotoxicology*. Lippincott-Raven, Philadelphia.
87. Marrs, TC, Ballantyne, B, Eds (2004) *Pesticide Toxicology and International Regulation*. John Wiley and Sons, London.
88. Staudenmayer H. *Environmental Illness: Myth and Reality*. (1999) Lewis Publishers, Boca Raton, FL.
89. Staudenmayer H. (1996) Clinical consequences of the EI/MCS "diagnosis": two paths. *Regul Toxicol Pharmacol* 24,S96-S110.
90. Stanley I, Salmon P, Peters S (2002) Doctors and social epidemics: the problem of persistent unexplained physical symptoms, including chronic fatigue. *Br J Gen Pract* 52,355-356.
91. Pall ML (2002) Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Br J Gen Pract* 52,762.
92. Stanley I, Salmon P, Peters S (2002) Authors' response. *Br J Gen Pract* 52,763-764.
93. Smith GR (1990) Somatization disorder in the medical setting. U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD.
94. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition, DSM-IV, American Psychiatric Press, Washington D.C., 1994.
95. Janca A (2005) Rethinking somatoform disorders. *Curr Opin Psychiatry* 18,65-71.
96. Epstein RM, Quill TE, McWhinney IR (1999) Somatization reconsidered: Incorporating the patients experience of illness. *Arch Intern Med* 159,215-222.
97. Deary V (2005) Explaining the unexplained? Overcoming the distortions of a dualist understanding of medically unexplained illness. *J Mental Health* 14,213-221.

98. Mayou R, Kirmayer IJ, Simon G, Kroenke K, Sharpe M (2005) Somatoform disorders: time for a new approach in DSM-V. *Am J Psychiatry* 162,847-855.
99. Black DW (2002) Paroxetine for multiple chemical sensitivity. *Am J Psychiatry* 159,1436-1437.
100. Das-Munshi J, Rubin GJ, Wessely S (2007) Multiple chemical sensitivities: review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 15,274-280.
101. Baines CJ, McKeown-Eyssen GE, Riley N, Cole DE, Marshall L, Loescher B, Jazmaji V (2004) Case-control study of multiple chemical sensitivity, comparing haematology, biochemistry, vitamins and serum volatile organic compound measures. *Occup Med (Lond)* 54,408-418.
102. Kanaan RA, Lepine JP, Wessely SC. (2007) The association or otherwise of the functional somatic syndromes. *Psychosom Med* 69,855-859.
103. Barsky AJ, Borus JF (1999) Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med* 130,910-921.
104. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. (1999) Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet* 354,936-939.
105. Staudenmayer H., Binkley K.E., Leznoff A., Phillips S. (2003) Idiopathic environmental intolerance Part 1: A causation analysis applying Bradford Hill's criteria to the toxicogenic theory. *Toxicol Rev* 22,235-246.
106. Hill AB (1965) The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 58:295-300.
107. Simon GE, Daniell W, Stockbridge H, Claypool K, Rosenstock L (1993) Immunologic, psychological and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity: A controlled study. *Am J Psychiatry* 41, 97-103.
108. Fiedler N. Kipen HM, Deluca J, Kelly-McNeil K, Natelson B (1996) A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 58, 38-49.
109. Epping-Jordan JE, Compas BE, Osowiecki G et al. (1999) Psychological adjustment to breast cancer: processes of emotional distress. *Health Psychol* 18, 315-326.
110. Sheard T, Maguire P (1999) The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients. results of two meta-analyses. *Brit J Cancer* 80, 1770-1780.
111. Moorey S, Greer S, Watson M, Gorman C, Rowden L, Tunmore R, Robertson B, Bliss J (1991) The factor structure and factor stability of the hospital anxiety and depression scale in patients with cancer. *Br J Psychiatry* 158,255-259.
112. Hawley DJ, Wolfe F (1988) Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study of 400 patients. *J Rheumatol* 15, 932-941.
113. Pincus T, Griffith J, Cantor S, Torresin W. Prevalence of self-reported depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 5, 147-150.
114. Kuhn, TS (1996) *The Structure of Scientific Revolutions*, 3rd edition. University of Chicago Press, Chicago.
115. Hirvonen MR, Nevalainen A, Makkonen N, Mönkkönen J, Savolainen K (1997) Induced production of nitric oxide, tumor necrosis factor, and interleukin-6 in RAW 264.7 macrophages by streptomycetes from indoor air of moldy houses. *Arch Environ Health* 52,426-432.
116. Ruotsalainen M, Hyvärinen A, Nevalainen A, Savolainen KM (1995) Production of reactive oxygen metabolites by opsonized fungi and bacteria isolated from indoor air, and their interactions with soluble stimuli, fMLP or PMA. *Environ Res* 69,122-131.