

Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological and Sensitivity Mechanisms

Martin L. Pall
Professor Emeritus of Biochemistry and Basic Medical Sciences,
Washington State University and Research Director, The Tenth
Paradigm Research Group
638 NE 41st Ave.
Portland, OR 97232-3312 USA

503-232-3883
martin_pall@wsu.edu

Oversat for MCS-Danmark af læge Elisabeth Fjeldstad

Den engelske original kan læses på
http://mcs-danmark.dk/home/toxicological_and_sensitivity_mechanisms

Resumé:

Indberetninger viser at tilfælde af duft- og kemikalieoverfølsomhed udløses af syv forskellige grupper af kemikalier. Hver af disse syv virker i henhold til en specifik reaktionsbane, hvorved der opstår øget NMDA aktivitet i pattedyrs organismer. Det toksiske respons fremkaldt af repræsentanter for hver af disse syv grupper dæmpes ved NMDA antagonist, hvilket viser at NMDA responset er afgørende for disse kemikaliers toksiske virkninger. Disse kemikaliers toksiske roller ved udløsning af MCS-tilfælde er bekræftet ved genetiske vidnesbyrd, der viser at seks gener, der har indvirkning på omsætningen af disse kemikalier, alle har indflydelse på modtageligheden for MCS. Det er sandsynligt, at kemikalier virker ad disse samme baner, hvilket medfører øget NMDA aktivitet når de udløser overfølsomhedsreaktioner hos MCS-patienter.

MCS og relaterede multisystemlidelsers kroniske natur anses at opstå via en biokemisk *circulus vitiosus* mekanisme, NO/ONOO-cyklus mekanismen, der udløses ved forskellige stressfaktorer, der øger niveauerne af nitrogenoxyd og peroxynitrit (hvor nogle, men ikke alle virker via NMDA stimulation). NO/ONOO-cyklus er baseret på veldokumenterede individuelle mekanismer. Denne cyklus' vekselvirkning med tidligere dokumenterede MCS mekanismer, navnlig neural hypersensibilitet og neurogen inflammation, forklarer mange af de tidligere uforklarede egenskaber ved MCS. Denne generelle mekanisme underbygges også af tilsvarende fysiologiske mekanismer, der findes ved MCS og relaterede multisystemlidelser, objektive målbare reaktioner på udsættelse for kemikalier i små mængder, mange undersøgelser af oplagte dyremodeller mht MCS, samt beviser fra terapeutiske forsøg med MCS-relaterede lidelser. Nogle har hævdet, at MCS er en psykogen lidelse, men dette synspunkt strider helt og holdent imod disse diverse data om MCS og relaterede sygdomme, og den litteratur, der hævder en psykogen oprindelse til MCS, er fuldstændigt smuldret. Ydermere kan man ud fra to usædvanlige forudsigelser, der kan anvendes til at teste psykogenese, afskrive den psykogenetiske hypotese. Selvom NO/ONOO cyklus mekanismens rolle ved MCS understøttes af mange forskellige iagttagelser, er der også mange områder, hvor yderligere undersøgelser behøves.

Nøgleord: Peroxynitrit; oxidativt stress; excitotoksicitet; mitokondriedysfunktion; langtidspotentiering; kronisk træthedssyndrom/myalgisk encephalomyelitis; fibromyalgi

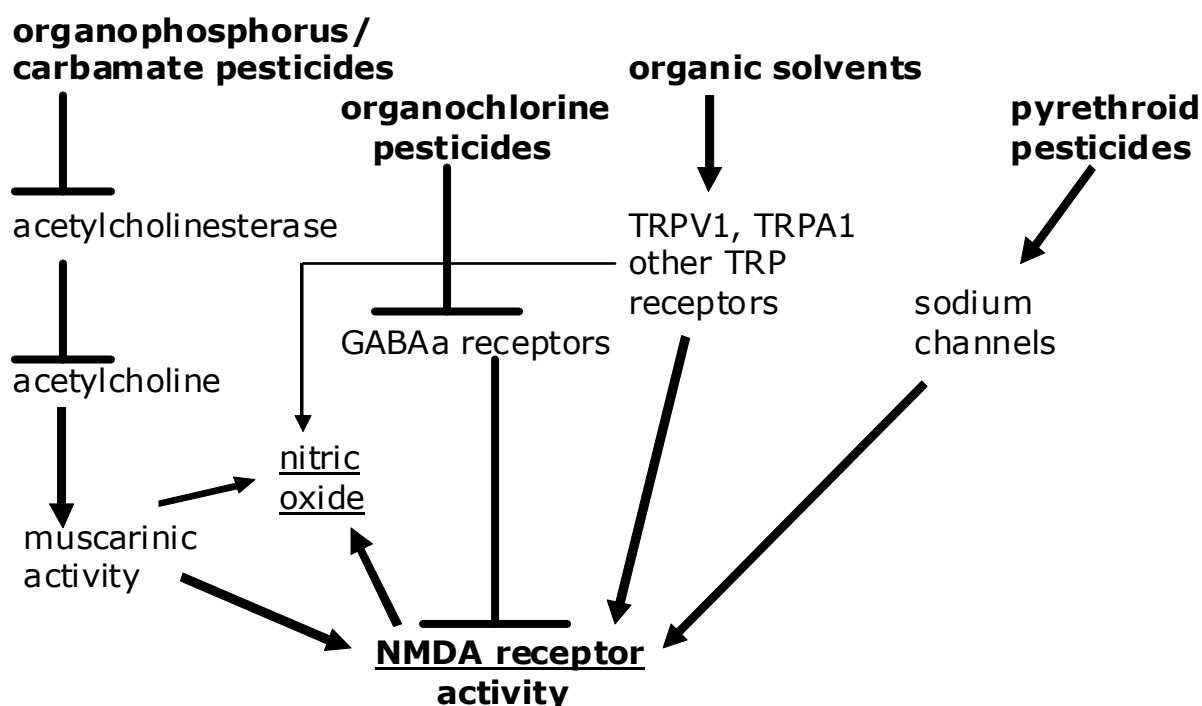
Introduktion

Duft- og kemikalieoverfølsomhed (1) (MCS), også kendt som kemikalieintolerans, multiple chemical sensitivities, eller toksininduceret tab af tolerance (toxicant induced loss of tolerance = TILT), er en lidelse eller sygdom, hvor tidligere udsættelse for kemikalier medfører de vidtrækkende overfølsomhedsreaktioner, der er karakteristiske for MCS. Den logiske slutning, at tilfælde af MCS udløses af tidligere eksposition for kemikalier, kan udledes af TILT navnet (2). Sygdommens initiering ved ovennævnte tidligere kemikalieeksposition var også en betingelse for, at en person kunne tilpasses Cullen´s case definition (3) for MCS. Betydningen af tidligere kemikalieeksposition diskuteres bredt i det indflydelsesrige værk af Ashford og Miller om MCS (4), og mindst 50 undersøgelser har vist, at tidligere kemikalieeksposition er karakteristisk for og ser ud til at initiere de fleste tilfælde af MCS (gennemgået i 1,4-6). Enkelte har hævdet, at MCS er en psykogen lidelse og har gjort sig til talsmænd for navnet idiopatisk miljøbetinget intolerance (idiopathic environmental intolerance = IEI). Denne betegnelse hævder, i det væsentlige, at kemisk eksposition ikke er involveret i initieringen af denne overfølsomhed, og at man ikke har noget begreb om, hvad årsagen kan være. Dette er hvad betegnelsen "idiopatisk" dækker over. Begge disse påstande er blevet udsat for heftige udfordringer (1). Dette dokument er først og fremmest et separat skrevet og en meget kortere version af reference 1, og læseren henvises til nævnte undersøgelse mhp en meget mere uddybende dokumentation for mange af de observationer, der behandles nedenfor.

Hvilke typer kemikalier initierer MCS- tilfælde og hvordan kan de virke som toksiner?

Den største enkelte udfordring ved forståelsen af MCS er måske at forstå hvordan de forskellige kemikalier, der er involveret ved initiering af MCS og udløsning af symptomer hos personer, der allerede er overfølsomme, virker ved opståelsen af et fælles respons i kroppen. MCS skeptikeren, Ronald Gots, har udfordret MCS forskere, idet han hævder at de forskellige typer af kemikalier, der rapporteres som værende involveret, umuligt kan fremkalde et fælles respons (7). For at udvikle en overbevisende model for MCS, er vi nødt til at imødegå denne udfordring. (Fig.1)

Virksomheder af pesticider og organiske opløsningsmidler ved MCS



Figur 1

Hver af disse pile repræsenterer en mekanisme hvorved ét element i figuren stimulerer et andet. De omvendte T'er repræsenterer hæmmende mekanismer. Det ses at hver af de fire stofgrupper fører til øget NMDA aktivitet via reaktionsvejene i figuren ovenfor. De specifikke mekanismer i figuren diskuteres i detaljer i reference 1 og 5.

De vigtigste grupper af kemikalier, der initierer MCS, er den meget store gruppe af organiske opløsningsmidler og relaterede stoffer samt tre grupper pesticider (1,4,5,6,8). Pesticiderne omfatter de ofte rapporterede grupper af organophosphat- og carbamatpesticider (1,4,5,8), organochlorpesticiderne (1,4) og pyrethrumpesticiderne (1,4). Disse fire grupper af kemikalier kan alle fremkalde en fælles respons i kroppen, idet de øger aktiviteten i NMDA receptorerne (Fig. 1 og ref. 1,5).

Andre typer af kemikalier/kemiske stoffer, der rapporteres at kunne initiere MCS, omfatter kviksølv, hydrogensulfid og carbonmonoxid (gennemgås i 1). Disse tre (hvor kviksølv virker via sit reaktionsprodukt methylkviksølv) fremkalder også alle en stigning i NMDA aktiviteten (1). Desuden viser dokumentation fra dyreforsøg at de toksiske respons fremkaldt af stoffer fra alle disse syv kemikaliegrupper kan dæmpes ved brugen af NMDA antagonister (1). Dette viser at stoffer fra disse kemikaliegrupper ikke blot bevirker en forøget NMDA aktivitet, men at denne forøgelse udgør en stor rolle, muligvis hovedrollen, i det toksiske respons på disse kemikalier.

Så der er en tvingende løsning på, hvad der muligvis er den største enkelte udfordring i forståelsen af mekanismen bagved MCS, nemlig at alle syv grupper af disse kemikalier reagerer ved at fremkalde et fælles respons i kroppen, nemlig øget aktivitet af NMDA receptorerne.

Der findes seks andre typer beviser, der involverer øget NMDA aktivitet ved MCS (1,5,9,10). Disse omfatter kliniske observationer, der viser at NMDA antagonisten dextromethorphan i væsentlig grad kan mindske MCS tilfældes reaktioner på kemisk eksposition (1,9,10). Denne specifikke observation tyder på, at hos personer, der er blevet overfølsomme for kemikalier, bevirker de kemiske stoffer, som har udløst sensibiliteten, en forøget NMDA aktivitet. Med andre ord, de kemikalier der initierer sensibiliteten, og de kemikalier der udløser sensitivitsreaktioner, kan meget vel virke ad de nøjagtigt samme reaktionsveje. MCS patienters overfølsomhed overfor mononatriumglutamat (smagsforstærker) (9,10), en NMDA agonist, tyder på at øget sensibilitet overfor stoffer, der virker via NMDA receptorerne, spiller en rolle i den kroniske fase af MCS.

Findes der andre beviser på at de initierende kemiske stoffer virker som toksiner ved MCS?

Tabel 1. Genetisk polymorfisme der påvirker modtagelighed for MCS

Gen	Studie	Funktion- kemisk metabolisme	Kommentarer
PON1	H,M	Afgiftning af organo-phosphat toksiner incl. pesticider	
CYP2D6	M	Hydroxylering af hydrophobe forbindelser	Kan forventes at øge aktiviteten af strengt hydrophobe opløsningsmidler på TRPV 1 receptoren
NAT2	M,S	Acetylering	Kan fremkalde større eller mindre aktivitet, afhængig af substratet
GSTM1	S	Frembringer reduceret mængde glutathion til konjugering	Skulle øge afgiftning og udskillelse
GSTT1	S	Glutathion konjugering	Skulle øge afgiftning og udskillelse
UGT1A1	M&S	Glucuronidering, medfører øget udskillelse	

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

Vi har således tvingende vidnesbyrd om, at kemikalier virker ved at initiere MCS tilfælde, og at hver af disse kemikaliegrupper fremkalder et fælles toksisk respons i kroppen, karakteriseret ved forøget NMDA aktivitet.

Betydningen af kemikalier, der virker som toksiner ved MCS, er blevet bekræftet ved en række uimodsigelige undersøgelser, der viser at gener der har betydning for metabolismen af disse kemikalier, påvirker modtageligheden for MCS (gennemgået i 1), se Tabel 1.

I disse fire undersøgelser (11-14) viser det sig, at ialt seks gener hvis produkter har betydning for metabolismen af organiske opløsningsmidler og beslægtede forbindelser, og i visse tilfælde metabolismen af pesticider, påvirker modtageligheden (Tabel 1). Data der viser at fire af disse gener, undersøgt i S og M&S dokumenterne (13,14), har indflydelse på modtageligheden og har høj statistisk signifikans, der i høj grad peger på at disse sammenhænge ikke er forårsaget af statistiske sammentræf. Data fra de andre to undersøgelser, der omfatter tre gener, er ligeledes statistisk signifikant (Tabel 1). Der findes kun én fortolkning, der er forenelig med sådan en rolle for alle seks gener, nemlig at særlige kemiske forbindelser virker som toksiner ved initiering af MCS og følgelig at enzymer, der har indflydelse på disse forbindelsers metabolisme, idet de omdanner dem til mindre eller mere aktive metabolitter, er afgørende for hvor modtagelig hvert enkelt individ er for at blive initieret med MCS (1,4). Disse er tydeligvis alle miljøbetingede interaktioner under påvirkning af gen X, så at specifikke polymorfe geners rolle vil være påvirket af specifikke populationers kemiske eksposition. Som en følge heraf kan vi ikke forvente, at alle populationer vil fremvise de samme mønstre mht genetisk betinget modtagelighed, idet de afviger fra hinanden mht kemiske ekspositionsmønstre.

Siden Nobelpris tagerne Beadle and Tatum i 1940'erne fremlagde deres undersøgelser, har det været klart, at genetiske studier udgør DEN mest kraftfulde indfaldsvej, når det gælder at kortlægge biologiske mekanismer. Ud fra de genetiske undersøgelser nævnt i Tabel 1, og den fælles virkning udløst af åbenlyst initierende kemikalier, der producerer et toksisk respons (via øget NMDA aktivitet), der ellers er impliceret ved MCS, kan der udledes, at kemikaliers rolle som toksiner ved MCS er ubestridelig.

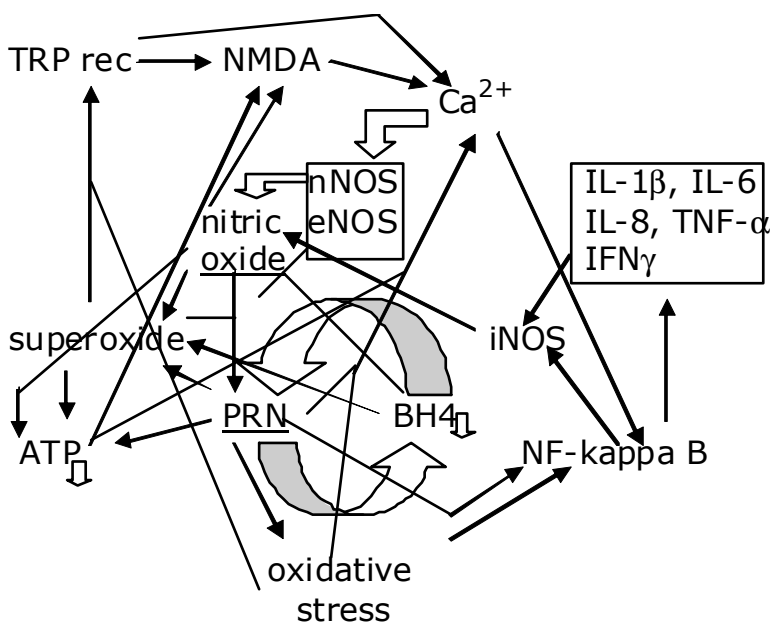
MCS er en reaktion på kemikalier, ikke på lugte

Det burde fremgå tydeligt af ovenstående, at de kemikalier der optræder ved MCS, ikke virker på de klassiske lugtereceptorer (15,16), men virker som toksiner. Dette er i modstrid med mange publicerede, men udokumenterede påstande, der hævder at MCS er en reaktion på dufte. Der findes yderligere beviser, der vidner imod det synspunkt, der hævder at MCS er en reaktion på lugte. MCS ramte, der ikke har lugtesans, personer med heftig tilstopning af næsen og personer hvis næseepithel er blokeret med næseklemmer, kan alle være yderst kemisk overfølsomme (1,4). Dette betyder ikke nødvendigvis at MCS aldrig involverer det olfaktoriske system. Det betyder blot, at MCS ikke primært er et olfaktorisk fænomen. En nylig undersøgelse bekræftede dette synspunkt, idet den viste, at det olfaktoriske center i hjernen hos mennesker med MCS var mindre fremfor mere følsomt overfor kemisk eksposition end hos den normale kontrolgruppe (17).

Hvad forårsager MCS' s kroniske natur?

Initieringen af MCS via kemikalier, der forårsager forøget NMDA aktivitet, er af stor betydning, og dette faktum rejser yderligere to spørgsmål: Hvorfor er MCS kronisk? Og hvordan afføder denne kroniske lidelse symptomerne på MCS, deriblandt den ekstremt høje følsomhed overfor denne gruppe kemikalier? Lad os betragte det første spørgsmål først.

Figur 2. Opdateret version af NO/ONOO- cyklus



Hver pil repræsenterer én eller flere mekanismer hvor den enkelte variabel ved foden af hver pil kan stimulere niveauet af den variabel, der er placeret ved pilens spids. Det ses at disse pile danner en række sløjfer, der potentielt kan blive ved med at stimulere hinanden. Et eksempel på dette ville være at nitrogenoxid (nitric oxide) kan øge niveauet af peroxynitrit (forkortet PRN) som kan stimulere oxidativt stress, som igen kan stimulere NF-kappa B, som kan øge dannelsen af iNOS, som igen kan øge nitrogenoxid. Denne sløjfe alene udgør en potentiel circulus vitiosus, og der findes flere andre sløjfer, der som vist i figuren tilsammen kan udgøre en meget større sådan. Bemærk at denne cyklus ikke blot omfatter forbindelserne nitrogenoxid, superoxid og peroxinitrit, men en række andre elementer, indbefattet transkriptionsfaktor NF-kappa B, oxidativt stress, inflammationscytokiner (i kassen, øverst til højre), de tre forskellige former for enzymer, der medvirker ved dannelsen af nitrogenoxid (nitrogenoxidsyntetaserne iNOS, nNOS og eNOS), og to typer af neurologiske receptorer, nemlig TRP receptorer og NMDA receptorer. Centralt i figuren ses de reciproke interaktioner imellem peroxinitrit (PRN) og udtømmelsen af tetrahydrobiopterin (BH4). Figuren viser også udtømmelsen af ATP (energi) frembragt af den skadelige virkning af peroxinitrit, superoxid og nitrogenoxid på mitokondriefunktionen.

Forøget NMDA aktivitet er kendt for at øge calciumindstrømningen i cellerne, hvilket medfører øget aktivitet af to calciumafhængige nitrogenoxid syntetaser, nNOS og eNOS, som igen forårsager forøgelse af nitrogenoxid (1,18,19). Nitrogenoxid reagerer med superoxid og danner peroxinitrit, en kraftig oxidant

(1,18,19). Peroxinitrit menes at starte en kompleks biokemisk circulus vitiosus, kendt som NO/ONOO-cyklus (Fig. 2), som er ansvarlig for ætiologien, ikke blot bagved MCS, men også relaterede og comorbide lidelser som kronisk træthedssyndrom, fibromyalgi og posttraumatisk stressyndrom (1,5,20,21). Cyklussens navn skyldes de kemiske strukturer for nitrogenoxid (NO) og peroxinitrit (ONOO-), men udtales "no, oh no!" fordi det er et udtryk for det de sygdomsramte føler, når de er hjemsoget af disse kroniske lidelser. Den sidste version af nævnte cyklus er afbildet i Fig. 2 (1,21). Det kan ses (Fig. 2) at NO/ONOO- cyklus faktisk er en interaktion imellem forskellige cyklusser, og kombinationen af alle disse cyklusser menes at gøre NO/ONOO- cyklussen vanskelig at nedregulere, og den indebærer således udfordringer for udviklingen af en terapi, der sigter på at reducere den tilgrundliggende årsag.

Det grundlæggende koncept her er faktisk ganske simpelt. De initierende stressfaktorer virker hovedsageligt via peroxinitrit, der starter cyklussen, og når denne én gang er startet, ER DEN ÅRSAGEN TIL SYGDOM. Dvs. disse sygdomme, som typisk varer i årtier og ofte resten af livet, forårsages af NO/ONOO- cyklus, hvor den initierende faktor ofte for længst er væk. Selvom der findes enkelte kronisk virkende stressfaktorer involveret ved initieringen af disse lidelser, er de fleste af dem kort-tidsvirkende stressfaktorer, hvis rolle er at starte cyklussen.

De forskellige elementer i cyklussen er forbundet med hinanden ved pile, hvor hver pil repræsenterer én eller flere mekanismer, hvorigennem ét af cyklussens elementer forøger et andet. Hver af disse mekanismer, og der er 30 repræsenteret i Figur 2 (1,5,21), er veldokumenterede mekanismer, hvoraf de fleste er demonstreret som værende i besiddelse af målbare roller ved virkelige patofysiologiske tilstande. Således er der intet nyt med hensyn til cyklussens individuelle mekanismer, og de eneste nye slutninger, der kan drages her, er en konsekvens af deres forskellige interaktioner, som man ser i NO/ONOO- cyklus.

Initierende stressfaktorer

En række initierende stressfaktorer, der er rapporteret for at initiere tilfælde af MCS samt tre andre relaterede multisystem lidelser, er opført i Tabel 2. Disse fire lidelser: kronisk træthedssyndrom/myalgisk encephalomyelitis, MCS, fibromyalgi og posttraumatisk stresslidelse, har mange symptomer tilfælles. Desuden optræder de ofte i forbindelse med hinanden og deler alle et fælles mønster mht udløsende faktorer, hvor tilfældene initieres af flere korttidsvirkende udløsningsfaktorer, der følgende resulterer i kronisk sygdom. Mange forskere har luftet muligheden for at to, tre eller alle fire af disse lidelser deler en fælles ætiologi (1,5), og det fremføres her og i andre forbindelser (1,5,20,21), at det vi kalder for NO/ONOO- cyklus er den ætiologiske mekanisme.

Tabel 2: Udløsningsfaktorer involveret i initieringen af disse sygdomme i litteraturen

Sygdom	Udløsningsfaktorer involveret i initiering af sygdom
Kronisk træthedssyndrom/ Myalgisk encephalomyelitis (CFS/ME)	Viral infektion, bakteriel infektion, organophosphatpesticid eksposition , carbon monoxid eksposition, ciguatoxin forgiftning, fysisk traume, svær psykisk stress, toxoplasmose (protozoer) infektion, ioniserende strålingseksposition
Multiple chemical sensitivity/duft- og kemikalieoverfølsomhed	Udsættelse for flygtige, organiske opløsningsmidler, organophosphat/carbamate pesticid eksposition , organochlorin pesticid exposition, pyrethroid exposition; hydrogen sulfid; carbon monoxid; kviksølv
Fibromyalgi	Fysisk traume (især hoved og nakke traume), viral infektion , bakteriel infektion, svær psykisk stress, præ-eksisterende autoimmun lidelse
Post-traumatisk stress- syndrom	Svær psykisk stress , fysisk (hoved) traume

De faktorer der er angivet med fede typer er de mest almindeligt involverede ved den specifikke lidelse. Det bør bemærkes, at hovedparten af sådanne stressfaktorer er involveret ved initieringen af mere end én lidelse.

Det er allerede bemærket, at alle de kemikalier, der er involveret ved MCS initieringen, virker ved at øge nitrogenoxidmængden via en stigning i NMDA aktivitet. Imidlertid virker flere af initiatorerne for CFS/ME og fibromyalgi ikke ved at øge NMDA aktiviteten. Specifikt for de infektioner, der som oftest er involverede i initieringen af CFS/ME og fibromyalgi, er at de virker via induktion af den inducérbare nitrogenoxid syntetase (iNOS) (5). Ioniserende stråling, som også initierer tilfælde af CFS/ME- lignende sygdom, virker også via iNOS induktion (20). Følgelig er forøget NMDA- aktivitet tilsyneladende ikke nødvendig for at initiere NO/ONOO- cyklus, men en forøgelse af nitrogenoxid og især dets produkt peroxinitrit kan være nødvendig.

Dette mønster antyder, at der kan være en særlig betingelse med hensyn til forøget NMDA aktivitet ved MCS initiering, men ikke ved CFS/ME eller fibromyalgi initiering. Vi vil nedenfor vende tilbage til hvorfor dette kan være tilfældet.

Fem principper

Der er fem tilgrundliggende principper for NO/ONOO- cyklusen som forklaringsmodel:

1. Korttidsvirkende stressfaktorer, der initierer tilfælde af multisystem-lidelser, virker ved at forøge niveauet af nitrogenoxid og/eller andre cykluselementer.
2. Initieringen konverteres til en kronisk lidelse via virkningen af mekanismer i form af en *circulus vitiosus*, hvorigennem der produceres og vedligeholdes en kronisk forøgelse af peroxinitrit og andre cykluselementer. Dette princip forudsiger, at de forskellige elementer i NO/ONOO- cyklus, vil øges i den kroniske fase af sygdommen.
3. Symptomer og tegn på disse lidelser opstår på grund af de forhøjede mængder af nitrogenoxid og/eller andre vigtige følger af den forelagte mekanisme, dvs. forøgede mængder af peroxinitrit eller inflammations cytokiner, oxidativt stress, forøget NMDA og TRPV1 receptor aktivitet, ATP og BH4 svækkelse samt andre.
4. Eftersom de involverede forbindelser, nitrogenoxid, superoxid og peroxinitrit har ret begrænsede diffusionsdistancer i biologiske væv og fordi de involverede mekanismer i cyklusen fungerer på det individuelle celleniveau, er de fundamentale mekanismer lokale.¹ Konsekvenserne af denne primært lokalt fungerende mekanisme træder tydeligt frem ved multisystem lidelserne i form af de overvældende variationer, der ses i symptomer og tegn fra den ene patient til den anden. Indvirkningen af NO/ONOO- cyklus på de forskellige vævstyper kan forudsiges at føre til nøjagtigt sådanne variationer i symptomer og tegn.

Man ser også beviser for dette fjerde princip ved MCS og relaterede multisystem lidelser i kraft af publicerede hjernescanningsundersøgelser (17, 22-26) hvor man direkte kan visualisere den udbredte vævsdistribution i hjernen hos patienter, der lider af MCS eller én af disse relaterede sygdomme (1,5,20). Dette princip forklarer også den overraskende store variation, som patienter indenfor hver af disse lidelser rapporterer, både mht sværhedsgrad og symptomer og tegn (1,4,27).

5. Terapien bør fokusere biokemisk på at nedregulere NO/ONOO-cyklus. Med andre ord, vi bør behandle årsagen, ikke blot symptomerne.

Det kan ses at disse fem principper kollektivt fremstiller en næsten komplet forklaringsmodel for NO/ONOO-cyklus lidelser. Vi har ovenfor allerede drøftet beviser for tilpasning til det første princip når det gælder MCS. Bevis for tilpasning til alle fem principper for MCS kan findes i 1,9,10,28 og kapitel 7, ref. 5. Sådanne beviser vil drøftes overfladisk nedenfor.

Tilpasningen til hver af disse fem principper, for en specifik lidelse/sygdom, giver en meget tydelig form for bevis for, at den aktuelle lidelse/sygdom er en NO/ONOO-cyklus sygdom. Derfor udgør hver af de fem principper et kriterium for afgørelsen for hvorvidt en specifik lidelse/sygdom er en god kandidat for indbefatning under NO/ONOO- cyklus sygdomsmekanismen. På denne måde udgør de fem principper for NO/ONOO-cyklus lidelser, noget i stil med hvad Koch´s postulat gør for infektionssygdomme.

Casedefinitioner

Der er vist en del interesse for casedefinitioner for MCS pga bekymring for hvorvidt forskellige undersøgelser af "MCS" studerer den samme patientpopulation. I et referat fra forskellige casedefinitioner (29), fremgik det at 1999 consensus casedefinitionen (30) sandsynligvis var den bedst tilgængelige af sådanne casedefinitioner, dog kan to beskedne ændringer vise sig at være forbedringer (1). Når det er sagt, kan den vigtigste faktor, når det gælder standardisering af patientstudier, være at begrænse det brede spekter af sværhedsgrader blandt tilfælde af MCS i disse undersøgelser og måske også variationen i sensibilitetsresponsernes vævsskader. Der kan argumenteres for, at studierne bør fokusere på den mest

¹ Der findes også enkelte systemiske virkninger i tillæg til de lokale mekanismer, indbefattet afmætning af antioxidant, aktivering af inflammationscytokiner, neuroendokrin dysfunktion og muligvis BH4 afmætning.

følsomme fjerdedel af MCS patienter, fordi forskellighederne hos mindre alvorligt ramte patienter sammenlignet med kontrolpersoner vil være vanskeligere at måle (1).

Vurdering af udbredelse (prævalens)

Der er foretaget et antal vurderinger af prævalens af MCS. Disse er dokumenteret andre steder (1,5,27). Udbredelsen af MCS i svær grad i USA er ca. 3,5% af befolkningen, samt et større antal, måske 12- 25%, der er påvirket i moderat grad (1,5). De mest omfattende af sådanne undersøgelser er publiceret i en række videnskabelige afhandlinger af Caress og Steinemann (31). Undersøgelser fra Canada, Tyskland, Danmark og Sverige fremstiller lignende eller lidt lavere vurderinger af udbredelsen, nemlig ca. 50 til 100% af de amerikanske vurderinger (1). Ifølge disse undersøgelser synes MCS at have en meget høj prævalens, endog højere end for diabetes. Fire undersøgelser rapporterer, at der også er en høj comorbiditet imellem MCS og vigtige kroniske sygdomme (32-35), hvilket er et yderligere tegn på, at MCS's betydning for folkesundheden er umådelig stor.

Nogle mulige mekanismer for fælles symptomer og tegn

Selvom symptomerne ved MCS, CFS/ME, fibromyalgi og PTSD er meget varierende fra én patient til en anden, deler disse fire sygdomme en række symptomer og tegn, som er drøftet tidligere (5). Hvert af dem kan forklares som konsekvens af NO/ONOO- cyklus elementer, i mange tilfælde som en følge af deres skadelige virkning på visse dele af kroppen (Tabel 3).

Tabel 3 Forklaring på Symptomer og Tegn

Symptom/ Tegn	Forklaring baseret på teorien om forøgelse af nitrogenoxyd/peroxynitrit
energi metabolisme /mitochondrie-dysfunktion	Inaktivering af flere proteiner i mitochondriet, forårsaget af peroxynitrit; hæmning af enkelte mitochondriale enzymer bevirket af nitrogenoxyd og superoxyd; NAD/NADH afmætning; cardiolipin oxydation
oxidativt stress	Peroxynitrit, superoxyd og andre oxydanter
ændringer i PET-scanninger	Dysfunktionel energimetabolisme, ændringer i gennemblødning forårsaget af nitrogenoxyd, peroxynitrit og isoprostaner; forøget neuronaktivitet i korttidsrespons ved kemisk eksposition
Ændringer i SPECT scanninger	Afmætning af reduceret glutathion ved oxydativt stress; gennemblødningsændringer som under ændringer i PET scanninger
Lav NK celle funktion	Superoxyd og andre oxydanter medfører lavere NK cellefunktion
Anden immun dysfunktion	Sensibilitet overfor oxydativt stress; kronisk forøgelse af inflammationscytokiner
Forhøjede cytokiner	NF-kappaB stimulering af genaktiviteten for inflammatoriske cytokiner
Angst	For stor NMDA aktivitet i amygdala
Depression	Forøget nitrogenoxyd bevirker depression; cytokiner og NMDA forøgelserne virker tildels eller som helhed via nitrogenoxyd.
Raseri	For stor NMDA aktivitet i det periaqueductale grå område i den midterste del af hjernen
Kognitiv/ Indlærings- og hukommelses dysfunktion	Reduceret energimetabolisme i hjernen, som er meget følsom overfor sådanne ændringer; for stor NMDA aktivitet og for høje nitrogenoxydniveauer og deres indvirkninger på indlæring og hukommelse
Multiorgan smerter	Alle komponenter i cyklussen har en rolle, der til dels virker via forøgelse af nitrogenoxyd og cyclisk GMP
Træthed	Energimetabolisme dysfunktion
Søvn-forstyrrelser	Søvnen forstyrres af inflammations cytokiner, NF-kappaB aktivitet og nitrogenoxid
Ortostatisk intolerance	To mekanismer: Nitrogenoxydmedieret vasodilatation medfører blodophobning i den nedre del af kroppen; nitrogenoxydmedieret dysfunktion af det sympatiske nervesystem
"Irritabel tyktarm"	Sensibilitet og andre ændringer fremkaldt af for meget vanilloid og for stor NMDA aktivitet, forøget nitrogenoxyd
Intestinal permeabilisering medførende fødemiddel-allergier	Permeabilisering fremkaldt af for meget nitrogenoxyd, inflammations cytokiner, NF-κB aktivitet og peroxynitrit; peroxynitrit virker delvis ved at stimulere poly(ADP)-ribose polymerase aktivitet

Det bør bemærkes, at selvom hver af disse er plausible mekanismer, i de fleste tilfælde veldokumenterede mekanismer under visse patofysiologiske omstændigheder, er deres rolle i fremkomsten af disse symptomer ved disse multisystemlidelser i de fleste tilfælde ikke fastslået.

Mekanismerne skitseret i Tabel 3 er *ikke* grundfæstede mekanismer *ved disse sygdomme*. Ikke desto mindre frembyder de beviser på, at der findes sådanne plausible mekanismer bagved fremkomsten af disse symptomer og tegn. Disse beviser er i overensstemmelse med NO/ONOO- cyklus mekanismen.

Neural sensibilisering og en fusionsmodel for MCS

Dr. Iris Bell og hendes kollegaer (36-39) samt andre (27, 40, 41) har foreslået, at neural sensibilisering som reaktion på kemisk eksposition kan være den centrale mekanisme ved kemikalieoverfølsomhed mht hjernen, med virkning specielt rettet imod det limbiske system. De ti "slående ligheder" imellem neural sensibilisering og MCS behandlet af Ashford og Miller (4) kan godt være det bedste resumé af den slags bevis, der oprindeligt understøtter denne betragtning.

Den mulige mekanisme ved en sådan neural sensibilisering, kendt som langtidspotensering (LTP), er kendt for at medføre forhøjet NMDA aktivitet samt flere konsekvenser af en sådan NMDA forhøjelse, alt sammen NO/ONOO- cyklus elementer, indbefattet forhøjede niveauer af intracellulær calcium, nitrogenoxyd og peroxyinitrit (gennemgået i 1). Der kan argumenteres for, at det faktum at adskillige nøgleelementer i NO/ONOO-cyklus spiller vigtige roller ved LTP, sandsynligvis ikke er tilfældig, men at det der foregår her er en fusionsmodel for NO/ONOO- cyklus mekanismen og mekanismen bag neural sensibilisering, hvilket forklarer egenskaberne ved central sensibilisering meget bedre end de gør hver for sig (1,9,10). Forøget kemisk sensibilitet i visse regioner i det limbiske system er rapporteret i en nylig SPECT scanningsundersøgelse, der sammenligner MCS patienter og kontrolpersoner (17).

NMDA forhøjelsens nøglerolle ved LTP og de forskellige kemikaliegrupperes evne til at initiere tilfælde af MCS ved at øge NMDA aktiviteten må betragtes som et centralt samlende concept ved MCS. Udsættelse for store mængder kemikalier, hvilket fører til massive forhøjelser af NMDA aktiviteten i områder af hjernen, såvel som massivt forøget responsaktivitet mht intracellulær calcium, nitrogenoxyd og peroxyinitrit, må forventes kollektivt at fremkalde massiv stimulation af LTP. Mens LTP stimulation er meget selektivt involveret i forhøjelse af sensibiliteten i specifikke synapser for indlæring og hukommelse, vil en sådan massiv stimulation ved kemisk eksposition forventes at fremkalde patofysiologiske responser. Fordi sådanne massive responser kun vil forekomme direkte i områder af hjernen, hvor sådan kemisk eksposition kan fremkalde NMDA stimulation, vil dette medføre høj grad af kemisk sensibilitet, idet dette er nøjagtigt de områder i hjernen, som vil blive stimuleret ved senere kemisk eksposition hos individer, der er blevet sensibiliseret. En af forudsætningerne for denne model er, at der må være en betydelig overlapning af hjerneområderne, der stimuleres af forskellige grupper af kemikalier, der virker via forskellige baner og fremkalder forøget NMDA aktivitet.

Energiafmætning forårsaget af mitokondriedysfunktion som en følge af forhøjede niveauer af peroxyinitrit, superoxyd og nitrogenoxyd (1,5,9,20) formodes at have en nøglerolle i denne MCS-relaterede neurale sensibilisering, hvorimod den kan have blot minimale virkninger ved normal LTP, som denne fungerer ved indlæring og hukommelse. Når hele områder i hjernen udsættes for den skadelige virkning af NO/ONOO-cyklus, vil den massive forøgelse af de nævnte forbindelser i disse hjerneområder antages at fremkalde meget mere betydelig energiafmætning. Energiafmætning er kendt for at fremkalde forøget NMDA sensibilitet via to grundfæstede mekanismer. Når celler, der indeholder sådanne NMDA receptorer, oplever en formindsket energimetabolisme, forårsager den heraf følgende reduktion i cellens membranpotentiale en stor forøgelse i NMDA sensibiliteten (9,42-44). Desuden reduceres mængden af neurotransmitteren glutamat ekstracellulært efter at denne frigøres ved transport ind i gliaceller. Glutamat er den vigtigste fysiologiske NMDA agonist. Denne transport er en energikrævende proces (45,46). Heraf følger at energiafmætning også fremkalder forøget og forlænget NMDA stimulation. Denne form for energiafmætning kan derfor formodes at spille store roller ved MCS, men at have ringe eller ingen betydning ved normal LTP.

Sammenløbet af disse NO/ONOO-cyklus elementer som vigtige indvirkninger på LTP frembyder det vi vil kalde en fusionsmodel for MCS (9,10). Denne fusionsmodel udgør vores bedste forståelse for, hvordan CNS-relateret kemisk sensibilitet opstår. (CNS=centralnervesystemet)

MCS patienter rapporterer ofte stærk kemisk sensibilitet, i størrelsesordenen 1000 gange normale personers sensibilitet (5,9) og sådan højniveau sensibilitet er også rapporteret i en undersøgelse, der måler sensibilitetsresponser (47). Hvordan kan så et sådant højt niveau af sensibilitet dannes med forklaring i omtalte fusionsmodelmekanisme?

Man har antydnet, at cyklussen arbejder på flere forskellige niveauer, hvorved der opstår denne højniveau sensibilitet i CNS, muligvis via følgende mekanismer (1,5):

1. Kemisk eksposition vil stimulere hjerneområder med allerede eksisterende nervesensibilisering, hvor denne sensibilisering vedligeholdes både ved standard LTP mekanismen og ved lokal stigning af NO/ONOO-cyklus. Denne kombination kan forværres af en række mekanismer, der hver især omfatter elementer af NO/ONOO-cyklus, som følger:
2. Nitrogenoxyd, der virker som en retrograd budbringer, vil bevirke yderligere glutamat frigivelse i de præsynaptiske neuroner.
3. Dysfunktioner i energimetabolisme fremkaldt af peroxynitrit, superoxyd og nitrogenoxyd, vil gøre NMDA receptorer hypersensible overfor stimulation. Det er kendt at dysfunktioner i energimetabolisme medfører et reduceret membranpotentiale, som igen bevirker at NMDA receptorerne i disse celler bliver hypersensitive for stimulation (gennemgået i 9,42-44).
4. Dysfunktioner i energimetabolisme virker også på gliaceller, som under normale forhold hurtigt sænker niveauet af ekstracellulær glutamat via energifhængig glutamattransport. Reduceret energimetabolisme vil således medføre en forøgelse af ekstracellulær glutamat, hvilket igen resulterer i forøget NMDA stimulation (45, 46).
5. Peroxynitrit forårsager en delvis nedbrydning af blod-hjerne barrieren, hvilket medfører en forøget kemisk adgang til hjernen (gennemgået i 9,10,48). Kuklinski et al (49) har rapporteret nedbrydning af blod-hjerne barrieren hos MCS patienter, og der findes også en dyremodel for MCS, hvor lignende nedbrydning er observeret (50-52).
6. Mange af de kemikalier, der er involveret ved MCS, metaboliseres via cytochrom P450 aktiviteter, og disse enzymer er kendt for at hæmmes af nitrogenoxyd, hvilket muligvis medfører en øget akkumulation af de aktive kemiske forbindelser (gennemgået i 9).
7. TRPV1, TRPA1 og enkelte andre TRP receptorer aktiveres via oxydanterers virkning, som drøftet ovenfor, og organiske opløsningsmidler og andre stoffer, der virker via disse TRP receptorer, så som visse toksiner fra skimmelsvampe, kan forventes at have en kraftigere virkning på grund af denne TRP receptor aktivering (1,62).

Dette er alt sammen kendte mekanismer, men de må her betragtes som hypotetiske, eftersom deres roller som vigtige kausale mekanismer mht opståelsen af MCS ikke er fastslået.

Det bør imidlertid bemærkes, at disse forskellige mekanismer må forventes at have en multiplikativ virkning, således at relativt beskedne ændringer på hvert niveau, måske i størrelsesordenen to til fire gange større på hvert niveau, let vil medføre en 1000 gange større sensitivitet når de multipliceres med hinanden. For eksempel vil en tredobling af hver af de 7 mekanismer fremkalde en forøget sensitivitet på $3^7 = 2187$, betydeligt større end 1000.

Yderligere ses enorme variationsbredder mht sensitivitet hos MCS patienter, variationer der kan forklares ved at være opstået ved relativt beskedne ændringer i NO/ONOO-cyklus aktiviteter. Læger beskæftiget med miljømedicin har i mange år fremhævet betydningen af at undgå kemisk eksposition for at undgå en opregulering af MCS mekanismen, og man kan udlede fra disse antagede mekanismers multiplikative natur hvorfor selv en minimal forøgelse af NO/ONOO-cyklus mekanismen kan forårsage store stigninger i sensitiviteten.

Perifere sensitivitetsmekanismer

Det fjerde princip, der ligger til grund for NO/ONOO-cyklus mekanismen, som ovenfor diskuteret, er at den grundlæggende mekanisme er lokal, således at en opregulering af cyklussen vil påvirke forskellige vævstyper hos forskellige individer. Hvad MCS angår viser forskellige patienter ofte forskellige sensitivitetsmønstre. For eksempel skriver Sorg i sit referat (27) at "Patienter med MCS oplever generelt en reproducerbar symptomkonstellation, men hver enkelt patient kan udvise forskellige symptomsæt overfor den samme kemiske forbindelse." ² Udover den centrale sensitivitet, som drøftet i foregående afsnit, optræder også perifere sensitivitetsreaktioner, der involverer de øvre luftveje, symptomer af astmakarakter, gastrointestinale sensitivitetsreaktioner, hudsensitivitet og nogle gange anden organsensitivitet. Sensitivitetsreaktioner overfor kemikalier og andre faktorer i luftvejssystemet er ofte

² Man kan fremføre et væsentligt argument for at denne observation alene bør føre os til en primært lokal mekanisme for MCS og andre multisystemlidelser, såsom NO/ONOO-cyklus mekanismen. Hvordan kan man ellers forklare den dybtgående symptomvariation fra den ene patient til den anden, hvis ikke ved en lokal mekanisme med forskellig vævsdistribution hos forskellige patienter? Hvordan kan man ellers forklare den dybtgående symptomstabilitet hos hvert enkelt individ på anden måde end ved at argumentere, at den lokale mekanisme er en circulus vitiosus, der forplanter sig selv igennem tiden?

blevet betegnet som reactive airways disease. (reaktive luftveje). Disse ser alle ud til at være lokale mekanismer, og sådanne perifere sensitivitsreaktionsmekanismer er mest omfattende undersøgt af Meggs og hans medarbejdere (53-57). Meggs har rapporteret, at neurogen inflammation spiller en rolle ved perifer sensitivitet (53-57). Denne neurogene inflammation kan udgøre en betydelig del af NO/ONOO-cyklus mekanismen. Den kan udløses af NO/ONOO-cyklus elementer omfattende NMDA og TRPV1 receptorer (58-63). Eftersom den producerer inflammatoriske responser, kan den også forventes at opregulere cyklussen (1,5). Neurogen inflammationsstimulation af NMDA receptorerne kan forklare kemikaliernes rolle, der bevirker en stigning i NMDA aktivitet ved initiering af tilfælde, der involverer perifer sensitivitet. Denne NMDA stimulation kan være i stand til at øge neurogen inflammation, og således udløse NO/ONOO-cyklus elevation i perifert væv.

Perifer kemisk sensitivitet og måske også central sensitivitet kan involvere mastcelleaktivering (64-66), en proces der stimuleres af to NO/ONOO-cyklus elementer, TRP1 aktivering og NF-kappaB stimulation (67-69).

I almindelighed, hvis man betragter de mulige (sandsynlige?) mekanismer der medfører en perifer højniveausensibilitet, kan man forvente at mange af de ovenfor fremsatte mekanismer kan være involveret. Tydeligvis spiller blod-hjerne barrieren dog ingen rolle ved perifer sensitivitet, og nitrogenoxyds rolle som retrograd budbringer kan synes usandsynlig. Men neurogen inflammation og mastcelleaktivering kan spille væsentlige roller. Så igen, sensitivitsmekanismer der virker multiplikatv på flere niveauer kan være ansvarlige for den oplagte højniveausensitivitet i forbindelse med perifere væv.

Resumé af dyremodel-data

Ref. 1 betragtede 39 forskellige oplagte dyremodelstudier af MCS. Et overraskende stort antal NO/ONOO-cyklus elementer har, som de hævdes at spille en rolle ved MCS, været impliceret i sådanne dyremodeller (henvisninger i reference 1). NO/ONOO- cyklus elementer såvel som deres interaktioner med neural sensibilisering, og neurogene inflammationmekanismer rapporteres at være involveret i én eller flere sådanne dyremodeller:

1. Neural sensibilisering og krydssensibilisering (hvor sensibilisering overfor én kemisk forbindelse også fremkalder sensibilisering overfor en anden kemisk forbindelse).
2. Progressiv sensibilisering, hvor sensitiviteten progredierer ved stigende antal kemiske ekspositionshændelser.
3. Kemiske forbindelser der virker via nedsat acetylcholinesterase eller GABA_A aktivitet eller via øget TRPV1 aktivitet eller natriumkanalaktivitet (se Fig. 1).
4. Oxydativt stress
5. Øget NMDA aktivitet.
6. Øget Nitrogenoxyd
7. Øget peroxyinitrit
8. Forhøjede niveauer af inflammatoriske cytokiner eller andre inflammationsmarkører.
9. Forhøjede niveauer af intracellulær calcium.
10. Nedbrydning af blod-hjerne barrieren.
11. Neurogen inflammation
12. Luftvejssensibilitet (reactive airways disease).
13. Kemisk binding til sensorisk irritationsrespons (formodes at involvere et antal TRP receptorer indbefattet TRPV1).

Selvom kun et begrænset antalt af disse er blevet målt hos hver enkelt dyremodel, så man ikke kan afgøre hvorvidt alle disse kan være implicerede i enhver enkelt dyremodel, er det overraskende hvor mange aspekter af NO/ONOO- cyklus der forudsiges at udfolde sig ved MCS, der er impliceret i én eller flere dyremodeller. Faktisk er den eneste store del af cyklussen der ikke er impliceret i én eller flere dyremodeller, BH4 afmætning, denne er aldrig blevet målt.

Man kan derfor med væsentlig grund, ud fra dyremodelstudier alene, betragte NO/ONOO- cyklus som mekanismen bagved MCS.

Formodet specifik biomarkør test via objektv målbare respons overfor kemisk eksposition

Der findes et større antal undersøgelser hvor objektv målbare respons overfor kemisk eksposition hos MCS patienter udskiller sig i forhold til normale kontrolpersoner. I de fleste tilfælde omfatter disse undersøgelser registrering af respons på kemisk eksposition i små mængder. Der er et klart behov for

udvikling af specifikke biomarkør tests for MCS, så at en tentativ diagnose baseret på selvrapportering af symptomer objektivt kan bekræftes via én eller flere objektivt målbare tests. Derfor er litteratur om objektivt målbare responsreaktioner overfor kemisk eksposition, hvor MCS patienter adskiller sig fra normale kontrolpersoner, af stor betydning, idet sådanne responsreaktioner kan betragtes som formodede specifikke biomarkør tests.

Tabel 3 nedenfor opsummerer et antal af disse undersøgelser. Der er kun angivet én henvisning for hver type af undersøgelser og andre relevante henvisninger findes i ref. 1.

Tabel 3. Mulige Specifikke Biomarkør Tests

Specifik Test	Kommentarer og Henvisning
Hosterespons udløst ved lav niveau capsaicin provokation	Samme reaktionsbane formodes at være involveret i respons på eksposition for organiske opløsningsmidler, TRPV1 medførende NMDA respons (70,71). En undersøgelse viste også inflammatoriske responser. Undersøgelser af Millqvist og medarbejdere (72).
PET scanningsundersøgelse af hjernen	Forøget reaktion i visse områder af det limbiske område (17)
EEG ændringer ved kemisk eksposition	Formodentlig tæt forbundet til neuralt sensibiliseringsrespons (73).
Ændringer i hudkonduktivitet ved kemisk eksposition	I lighed med polygraf ("Løgndetektor") test; formodentlig forårsaget af ændringer i neural sensibilisering (74).
Blodændringer mht. histamin, nervevækstfaktor, andre inflammatoriske markører	Enkeltstående undersøgelse af Kimata (66); tilsyneladende inflammatorisk respons
Næseudskylningsstudier	Multiple undersøgelser af inflammationsændringer i næseepithel (75); kan være forbundet med rhinitis respons
Forøget sensitivitet i isolerede hvide blodlegemer	Eneste form for undersøgelse hvor MCS- patienten ikke behøver at have været udsat for kemikalier og derfor risiko for optrapning af sensitivitet (76).

Blandt disse tests kan capsaicin hosteresponstesten, blod-histamin, nervevækstfaktor og andre inflammatoriske markørtests vise sig at være de letteste at anvende i en klinisk sammenhæng og derfor repræsentere det bedste praktiske bud på specifikke biomarkørtests. Når det er sagt, kunne det tænkes at både hosteresponstesten og næseudskylningstesten kun opdager MCS patienter med væsentlig involvering af luftvejene og derfor måske ikke er anvendelig til testning af den mindre del af MCS patienter, der mangler denne involvering. Kimata studiet (66) er, selv om det er lovende, kun beskrevet i ét publiceret dokument, så der er tydeligvis behov for meget mere information for at kunne afgøre hvor reproducérbart det er.

De forskellige mulige specifikke biomarkørtests er opsummeret i Tabel 3, alle synes at være forenelige med NO/ONOO-cyklus mekanismen mht. MCS, som skitseret andetsteds i forhåndenværende dokument. Flere af dem er forenelige med de inflammatoriske aspekter af denne mekanisme, flere synes at være forenelige med neural sensibilisering og én af dem involverer den reaktionsbane, der er forudsagt for organiske opløsningsmidler i forbindelse med MCS.

Bevismønstret

I (1) er vidnesbyrdene opsummeret idet de understøtter forskellige aspekter af NO/ONOO-cyklus, som man forestiller sig den udspiller sig ved MCS. Specifikt vidnesbyrd er opsummeret som understøttelse for hver af følgende:

1. Forhøjet NMDA aktivitet
2. Forhøjede niveauer af nitrogenoxyd
3. Forhøjet iNOS induktion
4. Forhøjet peroxynitrit
5. Nedbrydning af blod-hjerne barrieren
6. Forhøjede niveauer af inflammationscytokiner
7. Forhøjet TRPV1 aktivitet
8. Mitokondriel/energi metabolisme dysfunktion
9. Neural sensibilisering

I det hele findes der 51 forskellige typer af bevis for involvering af én af disse. Selvom der findes et større antal områder, hvor der er behov for mere forskning, er den totale bevismængde, der understøtter denne model for MCS, ganske imponerende.

Erhvervmæssig kemisk eksposition og MCS

Der har været meget få undersøgelser angående erhvervmæssig kemisk eksposition og MCS. Dette burde ikke være overraskende, idet de aktuelle bedrifter ofte har modsat sig undersøgelser af deres ansatte, fordi sådanne undersøgelser kunne dokumentere deres potentielle ansvarlighed. Ikke desto mindre er der et antal af disse undersøgelser, der er blevet publiceret.

Morrow et al (77) rapporterede at ca. 60% af arbejdere udsat for organiske opløsningsmidler havde MCS-lignende symptomer. I en vigtig undersøgelse skilte arbejdsmedicinske patienter sig ud fra generelle patienter i henhold til besvarelse af Toronto MCS spørgeskema på stort set samme måde som MCS patienter gjorde, omend i mindre udtalt grad (78), hvilket tyder på at kemisk eksposition på det erhvervmæssige område kan initiere et betydeligt antal MCS tilfælde. Zibrowski og Robertson (79) rapporterede øget prævalens af MCS-lignende symptomer blandt laboratorieassistenter eksponeret for organiske opløsningsmidler sammenlignet med laboratorieassistenter uden påviselig eksposition. En epidemiologisk undersøgelse, mhp vurdering af prævalensen af MCS hos de forskellige erhvervsgrupper, indbefattet dem, som en følge af deres erhverv forventes at have en betydelig kemisk eksposition for de kemikaliegrupper, der er involveret ved MCS, rapporterede øget prævalens af MCS indenfor mange erhverv, der omfatter denne form for eksposition. Dette antyder igen kemisk eksposition som en tilgrundliggende årsag (80,81). Yu et al (82) fandt forhøjet prævalens af MCS-lignende symptomer blandt trykkeriarbejdere, der var udsat for organiske opløsningsmidler, sammenlignet med kontrolpersoner, der ikke var kemisk eksponerede. Moen et al (83) rapporterede høj forekomst af neurologiske symptomer indbefattet MCS-lignende symptomer blandt kviksølveksponerede klinikassistenter. Der findes mindst et dusin undersøgelser, der rapporterer høje forekomster af reactive airways disease, et almindeligt aspekt ved MCS, blandt arbejdere, der er erhvervmæssigt eksponeret for organiske opløsningsmidler.

Terapi

Der er foretaget mange flere undersøgelser angående terapi af de relaterede lidelser, CFS/ME og fibromyalgi end for MCS. Indenfor sygdomsgruppen CFS/fibromyalgi er der beviser for hver af de følgende mekanismers indvirkning baseret på de mulige virkningsmekanismer for forskellige stoffer i kliniske undersøgelser (1,5,20):

- Oxydativt stress
- Mitokondriedysfunktion
- Inflammatorisk biokemi
- Forhøjede niveauer af nitrogenoxyd
- For stor NMDA aktivitet
- Tetrahydrobiopterin afmætning

Af dette følger at meget af NO/ONOO-cyklus mekanismen konkluderes alene ud fra kliniske data. Fem behandlingsprotokoller diskuteres i kapitel 15, reference 5, disse ser ud til at være betydelig mere effektive end enkeltstoffer. Hver af disse omfatter fra 14 til 18 forskellige stoffer, der forudses at kunne nedregulere NO/ONOO-cyklus biokemi. Én af disse, den som forfatteren arbejdede på sammen med dr. Grace Ziem fra Maryland, er den eneste, der er blevet undersøgt på kemisk overfølsomme patienter (5). Følgende har forfatteren udviklet en fødemiddelprotokol sammen med Allergy Research Group i Californien. Denne sidste protokol ser ud til at afstedkomme heldige reaktioner hos ca. 80-85% af patienterne ved alle tre lidelser, omend med varierende reaktioner fra den ene patient til den anden(1,20). Generelt fremkalder disse komplekse behandlinger betydelige forbedringer, men baseret på den publicerede information om dem, fremkalder ingen af dem et betydeligt antal helbredelser. Et "bedste gæt" på hvordan man opnår et væsentligt antal helbredelser diskuteres i dokumentet (20), men hvorvidt dette vil fungere i praksis er foreløbigt usikkert.

Psykogene påstande

Note: Denne del af denne artikel anvender substantiel information hentet fra både ref. 1 og fra kapitel 13, ref. 5.

Der har været over et dusin publikationer, der hævder at MCS er en form for psykogen lidelse, opstået ud fra nogle dårligt definerede psykologiske mekanismer, fremfor en virkelig fysisk sygdom. Der har også været lignende påstande angående psyko-genese af de relaterede lidelser, CFS og fibromyalgi.

Sådanne påstande for alle tre lidelser er gennemgået tidligere (kapitel 13, ref. 5) og MCS påstandene er også gennemgået for nylig (1). Fra et toksikologisk perspektiv er påstande om at MCS er en psykogen lidelse tydeligvis bristet, idet ingen af fortalerne for de psykogene årsager har overvejet hvordan de kemiske forbindelser, der er involveret ved MCS, kan virke som toksiner i organismen. I nogle tilfælde afviser fortalerne for psykogene årsager kemikaliernes mulige rolle som toksiner ved MCS, idet de frembyder lidt eller intet bevis til støtte for deres påstande. For eksempel hævder Binder og Campbell (84) at de kemikalier, der er involveret ved MCS, "ikke er neurotoksiner", idet de anfører et enkelt relevant dokument af en fortaler for de psykogene årsager som den eneste støtte for deres påstand. De vil have deres læsere til at tro, at ingen af de hundredvis af undersøgelser, der viser at organiske opløsningsmidler og pesticider er neurotoksiner, som anført, f. eks. hos Kilburne (85), Feldman (86), Marrs og Ballantyne (87) og ref. 1, eksisterer.

Sådanne psykogene påstande er tydeligvis bristede, fordi de er uforenelige med virkningerne af eksessiv NMDA aktivitet, oxydativt stress, neural sensibilisering, neurogen inflammation, inflammationsbiokemi, forhøjet peroxynitrit og mange andre aspekter af den tilsyneladende MCS mekanisme. De er uforenelige med de forskellige psykologiske ændringer, der er vist at være involveret i dyremodelundersøgelser. De er uforenelige med de forskellige undersøgelser af objektivt målbare ændringer i respons på kemisk eksposition. Men det vigtigste er, at de er uforenelige med tvingende genetiske data, der viser at gener, der har indflydelse på metabolismehastigheden af kemikalier, der på anden vis er impliceret i MCS, har indflydelse på modtageligheden for MCS. Det som fortalere for den psykogene forklaring på MCS generelt gør, er simpelthen at ignorere eksistensen af alle disse undersøgelser. Der hvor der eksisterer data, der tydeligt modsiger deres synspunkter, lader de simpelthen som om det ikke eksisterer.

Undladelsen af at tage tydelig relevant og let tilgængelig information fra den videnskabelige litteratur kan betragtes som mere end en tilstrækkelig grund til at afvise psykogene faktorer som årsag til MCS. Det er klart, at man ikke kan påberåbe sig at udføre videnskabeligt arbejde, når man samtidigt ignorerer det meste af den relevante videnskabelige litteratur. Der findes imidlertid også et antal alvorlige, og i flere tilfælde fatale mangler, der er blevet kritiseret (1; kapitel 13, ref.5), der udgør det indre i den struktur, der er udlagt af fortalerne for den psykogene forklaringsmodel. Lad os betragte denne indre struktur og hvordan den tilsyneladende udspiller sig i den psykogene MCS litteratur.

Fortalere for den psykogene forklaringsmodel hævder at MCS simpelthen er et spørgsmål om tro hos dem, der tilsyneladende lider af sygdommen. De hævder at denne tro understøttes, efterhånden af andre, indbefattet forældre, misforståede sundhedsmedarbejdere, støttegrupper osv. For eksempel opgiver Staudenmayer (88) i sin bog at " Fra mit synspunkt er EI (det udtryk han anvender for MCS) en forstyrrelse angående tro". Et andet sted meddeler han (s. 20 ref. 88) at " Kernen i forudsætningen for den psykogene teori er, at psykologiske faktorer er nødvendige og tilstrækkelige til at forklare de kliniske præsentationer hos EI patienter. Den psykogene teori fremhæver tro, somatisering, psykofysiologisk stress og angstreaktioner, og psykogen ætiologi". Det er ikke ualmindeligt for de psykogene fortalere at fastholde dette synspunkt, at MCS er forårsaget af tro understøttet af andre faktorer ved at konkludere mange "facts", der ikke er underbygget af den videnskabelige litteratur.

Staudenmayer (89) fastslår, for eksempel, at "troen på *low-level, multiple chemical sensitivities* som årsag til fysiske og psykologiske symptomer er indgydet og forstærket ved en mængde faktorer indbefattet toksikogen spekulation, iatrogen påvirkning formidlet af udokumenterede diagnostiske og behandlingsmæssige anvendelsesmetoder, patient/interessenetværk og social smitte. Intrapsykiske faktorer forstærker også denne bane via motivationsmekanismen bag tillært simulering, eller ubevidst primær og sekundær gevinst, formidlet via psykologiske forsvarsmekanismer, især projektion af sygdomsårsag over på de fysiske omgivelser." Så han erklærer, at de følgende ni faktorer spiller kausale roller ved MCS: Tro, toksikogen spekulation, iatrogen påvirkning, uunderbyggede diagnostiske og behandlingsmæssige metoder, patient/interesse netværk, social smitte, tillært simulation, ubevidst primær/sekundærgevinst, psykologiske forsvarsmekanismer indbefattet projektion. Således hævder han at vide, at ni forskellige, men formodentligt interagerende faktorer spiller kausale roller ved MCS. Hvis disse ni var målbare fysiologiske/biokemiske faktorer, ville der kræves mangfoldige grundige undersøgelser for hver af de ni med den hensigt at fastslå hver enkelt faktors kausalitet. Og med sådanne fysiologiske/biokemiske faktorer kan man ofte manipulere dem direkte på specifikke farmakologiske, næringsmæssige og genetiske måder i humane og/eller animalske modeller, der tillader én at fremskaffe overbevisende

argumenter for kausalitet. Med disse psykologiske faktorer er man typisk overladt til at kikke på tilsyneladende korrelativ information, og korrelation indebærer selvfølgelig ikke kausalitet. Så hvor er det omfattende bevismateriale, der implicerer disse ni faktorer som værende kausale ved MCS? Det eksisterer ikke - for nogen af dem. Generelt har psykogene fortalere det godt med at opfinde mangfoldige påstande, når der findes lidt eller ingen videnskabelig støtte for disse påstande.

Jeg ville gerne overbringe en redegørelse for en personlig interaktion med psykogene fortalere, denne gang fokuseret på CFS/ME frem for MCS. Tre amerikanske psykiatere, Stanley, Salmon og Peters skrev en leder offentliggjort i British Journal of General Practice (90), hvor de hævder, at CFS/ME er en "social epidemi", hvor symptomerne opstår via psykogene mekanismer. De fastholdt, at disse spørgsmål "må fortolkes indenfor strengt videnskabelige rammer". Jeg skrev et brev til redaktøren (91), hvor jeg opførte otte forskellige objektivt målbare fysiologiske ændringer, der gentagne gange er fundet ved CFS/ME: immun (NK celle) dysfunktion; forhøjede niveauer af inflammatoriske cytokiner, forhøjede niveauer af neopterin, forhøjede niveauer af oxydative skader, ortostatisk intolerance, forhøjede niveauer af 37 kD Rnase L, dysfunktioner energi metabolisme/mitokondriedysfunktion, og neuroendokrin dysfunktion. Det bør bemærkes, at med undtagelse af 37 kD RN ase L, som aldrig er blevet undersøgt ved MCS, findes der offentliggjort materiale, der viser, at de andre syv også er involveret ved MCS. Jeg udfordrede Stanley, Salmon og Peters for at vise, at hver af disse otte er i overensstemmelse med deres udlægning af "strengt videnskabelige rammer".

Deres svar var ganske interessant. De erklærede (92), at "vi behøver ikke at stille os spørgende overfor gyldigheden af de fysiologiske fund: *hvis de er korrelate eller sekundære følger, er dette fuldstændigt i overensstemmelse med de sociale oprindelser* til vedvarende uforklarede fysiske symptomer (PUPS)" (kursiv tilføjet). Det de faktisk gjorde var, at antage at deres påstande er korrekte og hævde at principielt kan et antal fysiologiske ændringer fremkaldes på et psykogent grundlag som en indirekte følge af deres påståede "sociale epidemi". Baseret på denne formodning har de ingen betænkeligheder med at konkludere, at hver af disse fysiologiske ændringer er psykogent fremkaldt på grundlag af en sådan social epidemi, uden at fremstille så meget som tøddel af bevis, der forbinder nogen af de otte med en formodet psykogen mekanisme. Af dette burde det tydelig fremgå, at visse fortalere for en psykogen mekanisme kan trække omfattende konklusioner baseret på intet bevis overhovedet, mens de stadig hævder at arbejde indenfor "strengt videnskabelige rammer".

De fleste fortalere for psykogene mekanismer, med det synspunkt at MCS og relaterede multisystemlidelser er forårsaget af tro, retfærdiggør denne betragtning på det intellektuelle grundlag, at MCS og andre relaterede multisystemlidelser er somatoforme lidelser, formodentligt involverende en proces der kaldes somatisering. Lad os tage et kikk på definitionen af disse, givet af Smith (93):

Somatoform: En gruppe lidelser med somatiske symptomer der antyder en fysisk lidelse, men for hvilke der ikke kan demonstreres en organisk ætiologi. Der er formodentlig bevis for en psykologisk basis for lidelsen.

Somatisering: En proces hvorved psykologisk lidelse udtrykkes ved fysiske symptomer.

Somatiseringslidelse: En kronisk, tilbagevendende psykiatrisk lidelse karakteriseret ved mindst 13 uforklarede medicinske symptomer fra en liste på 37 kriterier, hvor mindst et af symptomerne forekommer inden 30 års alderen.

Så den totale opfattelse her er, at MCS og relaterede multisystemlidelser er somatoforme lidelser og muligvis somatiseringslidelser, fremkaldt af somatiseringsprocessen hvorved "psykologisk lidelse" udtrykkes i fysiske symptomer. Der er flere problemer forbundet med denne struktur.

Det første er at dette i sin natur er baseret på en dualistisk struktur. Den formodede oprindelse befinder sig på den psykologisk/psykiatriske side af den dualisme, der på en eller anden måde rækker over på den anden side af på tværs af skillelinjen igennem somatiseringsprocessen for at fremkalde reelle fysiske symptomer. Denne dualisme er imidlertid afvist af den moderne videnskab.

For eksempel hævder American Psychiatric Association i DSM-IV (29, pxxi) "udtrykket mentale forstyrrelser implicerer desværre en skelnen imellem `mentale` lidelser og `fysiske` lidelser. Denne skelnen er en reduktionistisk anakronisme af sind/krop dualismen. En tvingende litteratur dokumenterer, at der findes meget `fysisk` i `mentale` lidelser og meget `mentalt` i `fysiske` lidelser." Til trods for at den afvises af den moderne videnskab, har dualistisk ræsonnement domineret meget af den psykogene litteratur, hvilket har medført mange problemer (se nedenfor).

Der findes andre lignende alvorlige problemer. Definitionen på somatoforme lidelser kræver at man dokumenterer, at "ingen organisk ætiologi kan demonstreres." Selvom ingen sådan ætiologi er blevet demonstreret ved en bestemt lidelse, kræver definitionen én for at vise at det ikke er muligt at demonstrere én i fremtiden. Det, som fortalere for den psykogene forklaringsmodel hævder, er at ingen sådan ætiologi er blevet demonstreret. Det er en ganske anden ting. Der er et relateret problem mht.

fuldstændiggørelsen af definitionen af somatiseringslidelser, hvor der skal forekomme "13 uforklarede medicinske symptomer" for at imødekomme definitionen. Det, som psykogene fortalere har gjort, er, at tale om det de hævder er "uforklarede symptomer" eller "medicinsk uforklarede symptomer" uden at fremskaffe en tøndel af bevismateriale for, at de virkelig er uforklarede.

Påstanden om at en tilsyneladende somatiseringslidelse har multiple uforklarede symptomer, skaber en interessant gåde. På lignende måde præsenterer påstanden om, at en tilstand er en somatoform lidelse, som den er blevet behandlet i praksis, en lignende gåde. Begge disse er baseret på tydelig almindelig udbredt uvidenhed, fremfor almindelig udbredt viden: uvidenhed overfor henholdsvis enhver gængs forklaring på symptomerne samt uvidenhed overfor enhver patofysiologisk mekanisme. Ligesom mange former for uvidenhed, er disse potentielt foranderlige. Som en følge heraf kan en tilstand, der idag er rigtigt klassificeret som en somatiseringslidelse, måske ikke være så rigtigt klassificeret imorgen, efterhånden som vi finder symptomforklaringer. På samme måde kan en tilstand, der idag er klassificeret som en somatoform lidelse, baseret på en praktisk definition på manglende fysiologisk baseret ætiologisk mekanisme, måske imorgen ikke blive klassificeret på samme måde, baseret på opdagelsen af en sådan mekanisme.

Denne klassifikation baseret på almindelig udbredt uvidenhed er meget forkellig fra situationen med adskillige velaccepterede paradigmer mht menneskets sygdomme (kapitel 14, ref. 5). Hvis en tilstand idag er korrekt klassificeret som en infektionssygdom, hormonal dysfunktionslidelse, ernæringsmangelsygdom eller en form for cancer (hovedsageligt er række somatiske mutations/selektions betingede lidelser), vil tilstanden stadig klassificeres på samme måde imorgen, uanset hvilken ny information man opnår om den. Denne nye information kan føre til klassifikation af en sygdom under en anden kategori, men ikke til at den bliver fjernet fra dens oprindelige kategori. For eksempel blev type 1 diabetes oprindelig betragtet som en hormonal dysfunktionslidelse, og dette ændredes ikke, da man senere fandt ud af, at den også er en autoimmun lidelse. Det er tvivlsomt hvorvidt enhver intellektuel struktur, baseret på nutidig og potentielt foranderlig uvidenhed, er vel foklaret.

Jeg har naturligvis sat spørgsmålstegn ved den opfattelse, at vi ikke har nogen ætiologisk mekanisme her, såvel som den opfattelse, at vi ikke har nogen forklaringer for symptomerne. Vi har en detaljeret og generelt velunderstøttet model for hele gruppen af multisystemlidelser, NO/ONOO-cyklus modellen, såvel som, som fremgår af det ovenstående, forklaringer på mange af disse lidelsers symptomer og tegn (1,5). Titlen på min bog (5) er tydeligvis en umiskendelig udfordring for dem, der påstår at disse er uforklarede. Det står naturligvis fortalere for den psykogene forklaringsmodel frit at kritisere enten NO/ONOO-cyklus mekanismen eller forklaringen på symptomer og tegn, der opstår på grundlag af den. Til dato er deres respons at lade som om disse forklaringer ikke eksisterer. Konstrueret uvidenhed er aldrig et grundlag for god videnskab.

Disse og andre teoretiske og praktiske mangler i de koncepter, der ligger til grund for begrebet somatoforme lidelser og den somatiserende proces, har ført til at andre har stillet spørgsmålstegn ved det basale koncept for somatoforme lidelser (95-98).

Den af de psykogene fortalere formodede, men af den moderne videnskab afviste, dualistiske opfattelse har ofte fået de førstnævnte til at begå alvorlige logiske ufuldkommenheder i deres argumenter. Lad os se på nogle eksempler af disse.

Black (99) rapporterede en patienthistorie om en kvinde, der tilsyneladende var en MCS- patient, der reagerede gunstigt på behandling med et medikament, der har været anvendt til behandling af psykiatrisk sygdom, paroxetin. Han fremfører endvidere(99) at " Denne case skal ses i sammenhæng med to andre (han henviser til to andre cases), idet de viser at enkelte patienter diagnosticeret som multiple chemical sensitivity, har en underliggende psykiatrisk lidelse, som, når den identificeres, responderer på medicinsk behandling." Black forudsætter at dette medikament, eftersom det er anvendt til behandling af en psykiatrisk lidelse, kun kan virke på psykiatriske forstyrrelser i kroppen. Den opfattelse, at alle medikamenter virker ved at modificere kroppens biokemi og fysiologi, ser ud til at være gået Black forbi. Black har tilsyneladende været så fordybet i en antaget dualisme, at han tilsyneladende ikke kan forestille sig, at de biokemiske/fysiologiske ændringer fremkaldt af dette farmakon kan virke på MCS via en mekanisme, der er uafhængig af enhver psykiatrisk forstyrrelse. Stoffet paroxetin har faktisk vist sig at sænke nitrogenoxydniveauerne (kapitel 6, ref. 5) og dette kan lade formode en sådan virkningsmekanisme i dette tilfælde.

Gots (7) afhandling om MCS er fyldt med dualistisk ræsonnering. I denne skriver han: "Stimulation af en neurotransmitter eller frigivelse af et hormon forekommer som respons på stimuli. Tegn på respons på stress eller fobier, såsom EEG ændringer eller forhøjede cortisolniveauer, medvirker til at beskrive den organiske kontaktflade imellem stimulus og respons og supplerer vores kendskab til, hvordan sindet producerer symptomer. Disse responser er imidlertid ikke indikative for organisk dysfunktion og eliminerer ikke sindets rolle ved fobi eller stressreaktioner" (kursiv tilføjet). Forfatteren noterer (kapitel 13, ref. 5) at "Gots vil have os til at tro, at fordi disse dannes som reaktion på psykologisk stress, har

ændringer i cortisol eller EEG ingen organisk konsekvens og er ude af stand til at skabe organisk dysfunktion. Bragt til sin logiske konklusion, ville dette samme ræsonnement have os til at tro, at hvis en person som reaktion på psykologisk stress begår selvmord, er han eller hun ikke "organisk" død." Gots (7) og andre fortalere for den psykogene årsagsmekanisme antyder hvor noget af deres engagement i denne udrangerede dualisme kommer fra. Gots (7) skriver, at "Producenter kan ikke holdes ansvarlige for reaktioner, der afhænger af psykologiske processer." Spørgsmål om mulig ansvarlighed for initiering af MCS tilfælde diskuteres ofte i udgivelser af psykogene fortalere, og de argumenterer konsekvent imod enhver sådan ansvarlighed. Er deres rolle forudindtaget i kraft af deres roller som "ekspertvidner" i sådanne sager om ansvarlighed?

En af de besynderligste logiske mangler, der kommer fra denne formodede dualisme, er den komplette ignorering af objektive målbare tegn ved disse multisystemlidelser, når lignende tegn forekommer ved det, som er klassificeret som én eller flere psykiatriske lidelser. Binder og Campbell (84) afviser for eksempel den biologiske betydning af neuroendokrine abnormiteter ved fibromyalgi med den begrundelse, at lignende ændringer er rapporteret hos personer med "emotionelle problemer." De afviser ændringer i SPECT scanningsundersøgelser, der viser ændringer i blodgennemstrømningen hos patienter med fibromyalgi, fordi "lignende problemer er uspecifikke og forekommer hos psykiatriske patienter." De afviser ændringer i SPECT scanningsmønstre hos CFS patienter, fordi "abnormaliteterne ikke er specifikke, og noget lignende er fundet hos psykiatriske patientgrupper." Det bør bemærkes, at der også er fundet ændringer i PET scanninger og SPECT scanninger hos MCS patienter (1), og man mistænker at Binder og Campbell også ville afvise disse. Den opfattelse, at sådanne objektive målbare ændringer er vigtige indicier mht disse lidelsers patofysiologi, uanset om de er specifikke eller nonspecifikke og uanset om disse lidelser er klassificeret som psykiatriske eller ej, ser ud til at være gået Binder og Campbell fuldstændigt forbi (84). De argumenterer faktisk hellere for en form for "guilt by association", hvor et tegn forbundet med en psykiatrisk lidelse for altid er berøvet sin fysiologiske betydning, hvor denne end måtte forekomme.

Et lignende "guilt by association" argument blev fremført af Das-Munshi et al (100), der ignorerede fund af fald i lymfocytantal hos personer med MCS i en undersøgelse af Baines et al (101) begrundet med, at "dette er også kendt at forekomme ved svær depression, muligvis som et resultat af hypercortisolæmi, og udbredte immunologiske afvigelser er også påvist hos personer med somatiseringsforstyrrelser." Das-Munshi et al (100) påstandene havde yderligere to fejl: De hævdede, at der kun var en ikke-signifikant tendens i retning af et sådant fald i lymfocytantal, men Baines et al (101) viste, at resultatet var yderst signifikant ($p < 0.001$). Desuden antyder deres mislykkede bestræbelser på at drøfte andre objektive målbare ændringer ved MCS, at dette er den eneste af denne slags forandringer, hvilket naturligvis er nonsens.

En af de udfordringer, der møder de psykogene fortalere, er den lange tradition for urigtige påstande om psykogene mekanismer i lægevidenskabens historie. I kapitel 13 i min bog (5) så jeg tilbage på påstande om sådanne urigtige psykogene forklaringer på ni forskellige sygdomme:

1. Dissemineret sklerose
2. Parkinson's sygdom
3. Lupus
4. Interstitial cystitis
5. Migræne
6. Rheumatoid arthritis (leddegigt)
7. Asthma
8. Mavesår og sår på tolvfingertarmen
9. Colitis ulcerosa

Hver af disse har naturligvis vist sig at være virkelige fysiologiske sygdomme, forårsaget af ægte demonstrerbare patofysiologiske mekanismer. Den af de psykogene påstande fra listen, der fornylig er pillet ned af piedestalen, er #8, mavesår. For dette arbejde modtog to læger fra Australien, Robin Warren og Barry Marshall, Nobelprisen 2005 i fysiologi og medicin. De demonstrerede, at bakterien Helicobacter pylori spiller en nøglerolle ved udviklingen af begge slags sår. Mave/tolvfingertarmssår skyldes en bakteriel inflammatorisk lidelse, hvor begge slags sår udvikles, når en inflammation fremkaldt af en Helicobacter infektion, bliver svær.

Fortalere for psykogene årsager behøver tydeligvis at betragte de mangler, der affødte disse tidligere psykogene påstande, for at afgøre hvorvidt de er ved at fremstille lignende mangelfulde argumenter, men såvidt jeg ved har ingen gjort dette.

Når man ser på disse falske psykogene påstandes historie, efterhånden som beviserne for virkelige fysiologiske ændringer ved disse lidelser bliver mere uimodståelige, skifter de ofte deres påstande til det, som nu kaldes en "biopsykosocial model". Der er tegn på, at et antal fortalere for den psykogene model for MCS og andre multisystemlidelser, nu er ved at gøre dette.

Wessely og hans kolleger i UK har slået ind på en lignende kurs (102), idet de følger de tidligere argumenter fremsat af Barsky og Borus (103). De har fremsat konceptet "funktionelle somatiske syndromer", FSS, idet de hævder, at "i sig selv fortæller denne betegnelse os intet om ætiologi – især findes der ingen underforståelse af, at disse symptomer stammer fra en hypotetisk somatiseringsproces. Kort sagt udgør de klynger af fysiske symptomer, der forekommer samtidigt uden at der er fundet nogen adækvat medicinsk forklaring på dem." Mit synspunkt er selvfølgelig, at dette sidste standpunkt er yderst tvivlsomt. Den gruppe af lidelser, som de foreslår som kandidater til FSS, kan for de flestes eller for alles vedkommende forklares ved hjælp af NO/ONOO-cyklus mekanismen. Senere hen spørger de om, hvorvidt alle disse lidelser er psykosomatiske (102), idet de besvarer deres eget spørgsmål med et nej, men derefter tilføjer "selvom, som det ser ud til, at psykosocial er relevant for ætiologi, patofysiologi og behandling af FSS."

Der findes ét område hvor Wessely og hans kollegaer er i god overensstemmelse med mange fortalere for fysiologiske mekanismer for CFS, MCS, fibromyalgi og formentlig et antal andre lidelser (104). De er alle enige om, at disse forskellige lidelser sandsynligvis deler en fælles ætiologi (behandlet i kapitel 1, ref. 5).

Der findes to hovedmangler, der forhindrer én i at tage både den biopsykosociale og den lignende (identiske?) FSS indfaldsvinkel alvorligt. Den vigtigste af disse er, at ingen af dem forsyner os med klare forudsigelser, der kan efterprøves, om hvordan en specifik sygdom kan kendetegnes som værende biopsykosocial og/eller FSS fremfor at have mere udtrykkelige fysiologiske mekanismer. Den somatoforme lidelse/somatiseringsstruktur giver i det mindste disse forudsigelser, selvom disse sjældent, om nogensinde bliver analyseret i praksis. Derfor bør de biopsykosociale/FSS betragtninger klassificeres som mytologi og ikke udgøre en efterprøvbar videnskabelig hypotese. Den anden mangel er, at de af sundhedsvæsenet ofte fortolkes som værende psykologiske/psykiatriske af natur, men af en eller anden grund kan de ikke fuldstændigt dokumenteres som sådan. Det vil sige, at de ofte betragtes med et blik og et nik. Denne fortolkning bliver ofte opmuntret af deres fortalere. For eksempel starter Binder og Campbell (84) deres afhandling med at argumentere for en biopsykosocial "mekanisme", men færdiggør deres arbejde som om de diskuterer lidelser var strengt psykologiske/psykiatriske. Citatet fra to afsnit ovenfor foreslår en tilsvarende fortolkning på vegne af Wessely og hans kollegaer med hensyn til FSS. Man kan ikke lade være med at undre sig over om den kritik som Staudenmayer retter imod dem, der argumenterer for en fysiologisk mekanisme for MCS (s.39, ref. 88), ikke ville være mere relevant, når man ser på fortalere for biopsykosocial/FSS hypotesen. Han hævder, at "især i pseudovidenskab, danner tilbagevisninger nye og endog mindre efterprøvbare hypoteser."

En af de vigtigste forpligtelser vi har som forskere, er objektivt at vurdere den videnskabelige litteratur i vore offentligheder. Når man ser på de mange eksempler ovenfor, hvor fortalere for den psykogene forklaringsmodel har ignoreret en lang række bevismaterialer, der burde føre til afvisning af deres påstande, vil det ikke være en overraskelse, at de konsekvent har undgået at gøre dette. Inden vi forlader dette område, er det nyttigt, at betragte endnu et sådant eksempel.

Den mest alvorlige mislykkede bestræbelse fra de psykogene fortalere for MCS, med hensyn til at foretage en objektiv vurdering af den videnskabelige litteratur, er måske afhandlingen af Staudenmayer et al (105) (tidligere anmeldt i (1) og kapitel 13, ref. 5), der foregiver at fokusere på beviset for opfyldelsen af Hill kriterierne (106) for kemisk eksposition ved MCS. Hill kriterierne er et sæt på ni kriterier, der blev udviklet til bedømmelse af de miljømæssige årsagssammenhænge for en mulig miljøbetinget lidelse. For MCS' vedkommende drejer det sig om, hvorvidt kemisk eksposition sandsynligvis kan initiere tilfælde af MCS. Dette spørgsmål blev tidligere betragtet af Ashford og Miller (pp. 273-275, ref. 4), som kom til den konklusion i deres indflydelsesrige og hyppigt citerede bog, at der fandtes solidt bevis for at opfylde seks af de ni Hill kriterier for kemisk årsagsmekanisme ved MCS. Staudenmayer et al (105) var, i deres "bevisbaserede afhandling" tydeligvis komplet uvidende om den forudgående Ashford og Miller (4) analyse og tydeligvis komplet uvidende om enhver af de undersøgelser, der er blevet anført af Ashford og Miller til støtte for deres konklusioner. Staudenmayer et al (105) konkluderede (s.244) at "den toksikogene teori ikke kan opfylde nogen af de ni Hill kriterier."

Den værste fejl begået af Staudenmayer et al (105) mht objektivt at bedømme den videnskabelige litteratur, viser sig i deres diskussion af det fjerde Hill kriterium (106). Dette er tidskriteriet; forudgås eller efterfølges initieringen af MCS tilfælde af kemisk eksposition? Som vi tidligere har bemærket i denne afhandling, findes der mindst 50 undersøgelser, der rapporterer, at kemisk eksposition typisk forudgår initiering af MCS tilfælde, og alligevel var Staudenmayer et al (105) tilsyneladende ikke i stand til at finde en eneste af disse, i deres "evidensbaserede afhandling". Flere af disse er både i høj grad citerede og tydeligvis relevante. For eksempel har Miller og Mitzel (8) undersøgelsen sammenlignet MCS patienter, der tilsyneladende var initieret ved tidligere eksposition for uddunstninger af organiske opløsningsmidler i for nylig ombyggede bygninger, med dem, der tilsyneladende var initierede af tidligere pesticideksposition, hovedsageligt organophosphatpesticider. Dette dokumentets betydning for det fjerde Hill kriterium fremgår tydeligt af dets titel, men Staudenmayer et al (105) var åbenbart ikke i stand til at finde det, til trods for, at det var blevet citeret mindst 50 gange (kapitel 13, ref. 5) inden Staudenmayer

et al afhandlingen blev forelagt. Der findes bevismateriale, der strækker sig fra tvingende til relativt tamt, der opfylder de andre otte Hill kriterier for kemisk eksposition som årsag til MCS (kapitel 13, ref. 5), men Staudenmayer et al (105) afhandlingen er ikke i stand til at finde noget som helst af den slags bevis i, hvad de hævder at være en "evidensbaseret afhandling". Samlet findes der i dusinvis af tydeligt relevante og let tilgængelige undersøgelser, der støtter opfyldelsen af én eller flere af de andre otte Hill kriterier for den kausale sammenhæng imellem kemisk eksposition og MCS, men Staudenmayer et al (105) kan ikke finde nogen af dem. Dette til trods for det faktum at væsentligt bevis for de fleste af dem var fundet forinden i det indflydelsesrige litterære værk af Ashford og Miller (4).

Vi forskere er trænet i at forsøge at citere al relevant litteratur i vore afhandlinger og er trænet i at forsøge at vurdere den relevante litteratur så objektivt som muligt. Indimellem overser vi, til trods for vore bedste bestræbelser, ét eller to citater. Det er forfatterens synspunkt, at denne afhandling (105) sandsynligvis udgør topmålet af mislykket bestræbelse på objektivt at vurdere den videnskabelige litteratur, set i forhold til det, jeg har set i de årtier af erfaring, jeg har som forsker. Det som den aktuelle afhandling dokumenterer, er dets forfatteres uacceptable fordomme.

Videnskabsmænd og -kvinder er også trænet i at undgå følelsesladet retorik. Videnskab bør baseres på velstruktureret teori, tilgængelig viden og sund logik. Der er imidlertid mange eksempler på følelsesladet retorik i den psykogene litteratur. Nogle af dem er kommenteret ovenfor, og andre er vist i citater i kapitel 13, ref. 5. Jeg vil ikke yderligere supplere kritikken her.

Psykogene fortalere har bemærket at psykiatriske symptomer er almindelige hos MCS patienter, og de har udnyttet denne observation til at argumentere for en psykogen ætiologi ved MCS. Disse argumenter vidner imidlertid om en gennemgribende fejlbedømmelse, baseret på tre kriterier:

1. For det første findes disse symptomer hos nogle, men ikke hos andre MCS patienter, og mange af disse patienter har ingen tidligere eller nutidig historie, der tyder på psykiatrisk lidelse (107, 108). Således kan en psykogen ætiologi ikke hævdes på dette grundlag for mange MCS patienter.
2. For det andet er det en intellektuel fallit at fokusere på disse psykiatriske symptomer og samtidigt ignorere det store antal symptomer og tegn ved MCS, som drøftet ovenfor, symptomer og tegn, der ikke kan forklares som værende fremkaldt af en psykogen "mekanisme", og endog ignorere det store antal ægte fysiologiske lidelser, der udviser comorbiditet med MCS. Disse ægte fysiologiske lidelser, såsom hjerte/karsygdomme, ortostatisk intolerance, tinnitus, asthma og migræne har væsentlig comorbiditet med MCS og med relaterede multisystemlidelser (5, 38).
3. For det tredje er de fleste kroniske fysiologiske lidelser karakteriseret ved en stor forekomst af psykiatriske symptomer, og det er tydeligvis et udtryk for falsk følgeslutning på grundlag af denne forekomst, at argumentere for at disse symptomer er psykogene. Det er for eksempel fastslået, at både angst og depression er meget almindeligt hos personer, der lider af cancer (109-111) eller rheumatoid arthritis (112, 113), men det gør ingen af disse lidelser til psykogene lidelser.

Så her har vi endnu et argument for den psykogene teori, der er baseret på et yderst selektivt valg af bevisovervejelse, såvel som en mangelfuld logik.

Enhver videnskabelig hypotese må foretage testbare forudsigelser, der kan bruges til at teste og potentielt gendrive den. En sådan mulig gendrivelse skal være til stede for at skelne en videnskabelig hypotese fra en mytologisk historie. Det er imidlertid overordentligt svært at finde sådanne testbare forudsigelser i den psykogene litteratur. En sjælden, næsten unik undtagelse er udtalelsen på side 20 i Staudenmayer's bog (88), tidligere citeret ovenfor, der lyder: "Kerneforudsætningen i den psykogene teori er, at psykologiske faktorer er *nødvendige og tilstrækkelige* til at forklare de kliniske præsentationer hos EI patienter. Psykogen teori lægger vægt på tro, somatisering, psykofysiologisk stress og angstreaktioner, samt psykogen ætiologi" (kursiv tilføjet). Staudenmayer, som bemærket ovenfor, refererer til MCS i sin bog som en miljøbetinget lidelse eller EI (*environmental illness*). Så hvordan kan disse forudsigelser holde sig oppe? Tydeligvis modsiges den forudsigelse at psykologiske faktorer er tilstrækkelige til at forklare MCS, massivt ved kemikaliernes rolle ved provokationen af toksikologiske reaktioner via forøget NMDA aktivitet, ved de 51 typer af bevis, der støtter de forskellige aspekter af NO/ONOO-cyklusmekanismen, ved alle de meget udbredte data, der fremkommer vha dyremodeller, der også omfatter i alt 13 forskellige aspekter af NO/ONOO-cyklusmekanismen, alle bortset fra måske én af undersøgelserne af ubejektivt målbare reaktioner på kemisk eksposition i minimale mængder ved MCS, og vigtigst af alt, de genetiske data, der viser, at kemiske forbindelser virker som toksiner ved at initiere MCS tilfælde. Så det er tydeligt, at psykologiske faktorer **ikke** er tilstrækkelige. Er de nødvendige? Igen her argumenter alle de bedste beviser for, at de ikke er. Især giver NO/ONOO-cyklus modellen en detaljeret og generelt velunderstøttet forklaringsmodel for MCS. Desuden frembyder mange MCS patienter ingen tegn på psykologiske/psykiatriske abnormiteter, og når MCS patienter frembyder sådanne tegn, synes de ofte at være forårsaget af sygdommen, fremfor at være årsagen til den. Konklusionen må

således være, at forudsigelsen om at psykologiske årsagsfaktorer er tilstrækkelige, er tydeligt gjort til skamme, og der er også vægtige argumenter for tilbagevisning af, at de er nødvendige. Så tydeligvis bør den psykogene hypotese, baseret på Staudenmayer's to forudsigelser, afvises.

Der er en anden, underforstået forudsigelse som Staudenmayer fremsætter, på s. 14 i sin bog (88). Han hævder at "Eftersom ikke alle er (i samme grad) modtagelige for at pådrage sig EI, kræver de individuelle forskelle en forklaring. Værtmodtagelighed som et biologisk begreb er en selvindlysende sandhed. Men er det rimeligt at gendanne kendte ætiologiske faktorer for sygdomsmodtagelighed, der formidler toksikogene mekanismer, som der ikke foreligger bevis for?" (udtrykket "i samme grad" var ikke tilstede i originalen og blev tilføjet for at gøre Staudenmayer's beretning mere forsvarlig). Staudenmayer forudsiger faktisk, at der ikke vil blive fundet nogen genetisk modtagelighedsmekanisme, der underbygger en toksikogen mekanisme for MCS. Vi har nu fire forskellige undersøgelser, der implicerer ialt seks gener, hvoraf alle spiller roller i omsætningen af de kemikalier, der er involveret i MCS (11-14). Disse tilvejebringer tvingende bevis for, som I allerede har set, at kemikalier virker som toksiner ved initieringen af MCS. I Staudenmayer's terminologi viser disse undersøgelser, at MCS er en toksikogen lidelse, og derfor ikke psykogen.

Til forsvar for Staudenmayer var ingen af disse genetiske undersøgelser udført da han skrev sin bog. Derfor var hans standpunkt på det tidspunkt, *baseret på dette kriterium alene*, forsvarligt. Nu (2009) er det imidlertid klart, at hans standpunkt er komplet uholdbart, og at det genetiske bevis tilvejebringer utvetydigt bevis for, at de psykogene påstande om MCS bør afvises på basis af hans testbare forudsigelse.

Sammenfattet fremsiger psykogene fortalere sjældent klare forudsigelser, der kan bruges til at teste og potentielt tilbagevise deres hypoteser. Dette må anses for at være en betydningsfuld brist i den psykogenetiske teori, idet enhver videnskabelig hypotese må implicere sådanne tydelige forudsigelser. To sjældne forudsigende udtalelser fra Staudenmayer's bog (88) kan imidlertid efterprøves. Det omfattende bevismateriale viser, at den psykogenetiske teori er gendrevet ved hjælp af efterprøvnings af begge disse udtalelser. Derfor må en psykogenetisk årsagsteori ved MCS, som Staudenmayer forfægtter, afvises.

Resumé af Mangler ved den Psykogenetiske Teori

Psykogene fortalere for MCS og relaterede lidelser har:

1. Ignoreret store mængder bevismateriale for de toksikologiske virkninger af kemikalier, der på anden måde er implicerede ved MCS, for de fysiologiske ændringer, der forekommer hos patienter, der lider af MCS og relaterede sygdomme, for de genetiske aspekter af modtageligheden for MCS, for objektive målbare reaktioner på lav niveau kemisk eksposition hos MCS patienter, for dyremodeller af MCS og for kliniske undersøgelser af MCS relaterede sygdomme.
2. Draget omfattende slutninger baseret på få eller ingen data.
3. Baseret deres hypoteser på begreber om somatoforme forstyrrelser og somatisering, begreber der indeholder betydelige mangler i både teori og praksis og i stigende grad er blevet betvivlet i den videnskabelige litteratur.
4. Baseret deres synsvinkler på en formodet dualisme i mellem det psykologiske/psykiatriske/mentale på den ene side og det fysiske/fysiologiske/biologiske på den anden. Denne dualisme er afvist af moderne videnskab.
5. Fremsat gentagne logisk mangelfulde argumenter.
6. Ignoreret den medicinske histories gentagne fejltagelser mht psykogene forklaringer på fysiske lidelser. Historien rejser spørgsmålet om hvorvidt de begår de samme fejl, der førte til de fortidige forkerte påstande om en psykogen forklaringsmodel.
7. Baseret mange af deres publikationer på betydelige mængder følelsesladet retorik, fremfor at følge god videnskabelig praksis med at lade sund teoretisk struktur, sund bevisførelse og sund logik føre deres argumentation.
8. Afvist store mængder modsigende litteratur baseret på lidt eller intet bevis.
9. Typisk undladt at fremføre testbare forudsigelser, forudsigelser der kan anvendes til at afprøve og potentielt gendrive deres hypoteser. To sjældne undtagelser fra dette mønster fremfører forudsigelser, der er blevet gendrevet og således medførte afvisning af deres hypoteser.

Alle disse er meget alvorlige fejl. Flere af dem, specielt nr. 1,2,5,8 og 9, er, efter min bedømmelse, alene tilstrækkelig grund til at afvise en psykogenetisk forklaring på MCS. Kombinationen af alle ni må anses for at være sønderlemmende for enhver psykogenetisk påstand.

Samlet resumé og oversigt over de områder hvor der er størst behov for yderligere forskning

En mere omfattende dokumentation for og diskussion af mange af de spørgsmål, der er behandlet i dette dokument, kan findes i ref. 1. Der er to videnskabelige hovedproblemer, der rejser sig på baggrund af dette dokument.

Det første er fokuseret på den rolle, som kemikalierne spiller som toksiner ved MCS. Den rolle er tydeligvis opstillet på basis af fire slags vidnesbyrd:

1. Hver af de syv grupper af kemikalier, der er involveret i initiering af MCS tilfælde, kan bevirke en forøgelse af NMDA aktivitet i kroppen. For fem af de syv kemikaliegrupper er de reaktionsbaner, der fører til øget NMDA aktivitet, velkendte. For de andre to, hydrogensulfid og carbonmonoxid, er reaktionsvejene usikre, men reaktionerne veldokumenterede.
2. I dyremodelstudier er det demonstreret, at NMDA antagonist i vid udstrækning kan sænke de toksiske responsmekanismer på medlemmer af alle disse syv grupper. Dette viser, at ikke blot forekommer der en forøgelse af NMDA aktiviteten som respons på disse kemikalier, men at denne forøgelse spiller en meget vigtig rolle ved fremkomsten af de toksiske reaktioner på disse kemikalier.
3. Der er yderligere seks typer af vidnesbyrd, der involverer forøget NMDA aktivitet ved MCS. Disse tyder på, at både de kemikalier der virker initierende og de der udløser reaktioner hos personer, der allerede er sensitive, tilsyneladende virker via forøget NMDA aktivitet. Således har vi tvungende bevis for, at dette fælles toksikologiske respons på disse kemikalier er centralt i MCS mekanismen.
4. Fire genetiske undersøgelser har samlet inddraget seks gener, der er afgørende for modtageligheden af MCS, hvoraf alle seks gener bestemmer hastigheden for omsætningen af de kemikalier, der er involveret ved MCS. Denne opdagelse giver stærkt bekræftende vidnesbyrd om, at kemikalier virker som toksiner ved MCS.

Disse fire typer af bevis konstaterer, at kemikalier virker som toksiner ved MCS. Selvom denne konklusion ikke på nogen måde er afhængig af den ætiologiske mekanisme for MCS, giver den en væsentlig støtte for nævnte ætiologiske mekanisme.

Dette dokument beskriver også en detaljeret tydelig mekanisme for MCS, kaldet NO/ONOO-cyklus. Denne onde biokemiske cirkel mekanisme forklarer, når den sammensluttet med neural sensibilisering, neurogen inflammation og andre mekanismer, de mange udfordrende aspekter af denne sygdom, der aldrig tidligere er forklaret. Fordi, som Kuhn (114) har gjort klart, nye videnskabelige paradigmer afprøves, ofte i stor udstrækning, ved deres evne til at forklare de mange tidligere uforklarede aspekter af et videnskabeligt felt, er virkningen af NO/ONOO-cyklus som en forklaringsmodel, af stor betydning. Det er min mening, at betydningen af NO/ONOO-cyklus fusionsmekanismen som en forklaringsmodel ved MCS, og de forskellige aspekter af modellen, der er eksperimentelt velunderstøttede, bekræfter den logiske slutning, at den generelle model sandsynligvis er fundamentalt korrekt. Dog kan den sikkert og vist vise sig at være ukorrekt med hensyn til en eller flere detaljer, og den er i hvert fald sikkert ufuldstændig.

Denne fremsatte mekanisme understøttes af velbefæstede toksiske virkningsmekanismer for de syv grupper af kemikalier, der er impliceret i initiering af MCS tilfælde. Alle syv kan bevirke en forøgelse af NMDA aktivitet og fremkalde toksiske reaktioner i det humane legeme via denne NMDA forøgelse. NO/ONOO-cyklus fusionsmodellen tilvejebringer mekanismer for opståelsen af symptomer hos MCS patienter, både symptomer, som de deler med patienter med relaterede lidelser, såsom CFS, FM og PTSD, samt kemiske sensitivitetssymptomer, der anses for specifikke for MCS. Modellen understøttes af observationer, der implikerer eksessiv NMDA aktivitet, eksessive mængder af nitrogenoxid, oxidativt stress, neural sensibilisering, forøget TRP receptor aktivitet, forhøjede peroxinitritniveauer og forhøjede niveauer af intracellulær calcium hos personer, der er ramt af MCS, i dyreforsøg eller begge. Selvom der har eksisteret kun lidt i retning af offentliggjorte undersøgelser angående behandling af MCS, fremviser kliniske undersøgelser af de relaterede sygdomme CFS og FM understøttelse for den logiske slutning, at sådanne aspekter af cyklusen som eksessivt oxidativt stress, nitrogenoxid, NMDA aktivitet, mitokondriedysfunktion, inflammation samt tetrahydrobiopterin afmætning, spiller vigtige kausale roller ved opståelsen af disse lidelser. Vi har nogle kliniske observationer, der antyder, at komplekse procedurer designet til normalisering af disse mange parametre, kan afstedkomme væsentlig hurtig

forbedring hos mange MCS patienter, som samtidig undgår kemisk eksposition, selv hos patienter, der har været syge i årtier.

Når dette er sagt, er der mange aspekter af denne foreslåede MCS mekanisme, der behøver yderligere omfattende undersøgelser. Dette er ikke overraskende, når man betragter det usædvanligt lave niveau af økonomisk bevilling til denne form for undersøgelser. Man har beregnet at (9), selvom MCS har en tydelig større forekomst end diabetes i USA, har de tilgængelige fondsmidler til forskning af MCS været ca. 1/1000 af fondsmidlerne til diabetes. Denne beskedne grad af økonomisk støtte skal ses på basis af det faktum, at de data vi har om invaliditetsgraden pga MCS (5,32-35) og den betydelige uheldige indvirkning denne har på beskæftigelsesevnen hos MCS patienter, tyder på, at den invaliditetsgrad, der er forbundet med MCS og dennes relaterede sygdomme, kan sammenlignes med tilsvarende fund som følger af diabetes.

De seks områder hvor der er størst behov for yderligere undersøgelser, er, efter min opfattelse:

1. Dyremodelstudier hvor man afprøver de forskellige aspekter af NO/ONOO- cyklus fusionsmekanismen, der aldrig er blevet afprøvet, eller idet mindste tilstrækkeligt afprøvet. Vi har for eksempel ingen direkte data for at de organiske opløsningsmidler virker via TRP gruppen af receptorer ved MCS, og dette kan best afprøves ved dyremodelstudier.
2. Udvikling af en eller flere tests for reaktionen på lavniveau kemisk eksposition til brug som specifik biomarkørtest for MCS. Vi har et antal lovende eksempler på sådanne tests, og det er tragisk, at disse studier ikke er blevet bragt videre med henblik på udviklingen af dem til specifikke biomarkørtests.
3. Kliniske undersøgelser af medikamenter og grupper af medikamenter med henblik på at nedregulere diverse aspekter af den forelagte mekanisme, som potentiel terapeutisk procedure for behandling af MCS patienter. Atter udgør NO/ONOO-cyklusmekanismen mange nyttige forudsigelser i retning af terapi, og nogle af disse er blevet bekræftet, især i forhold til de relaterede lidelser, CFS/ME og FM. Det vi behøver nu, er undersøgelser af hvordan kombinationer af forskellige medikamenter kan fremkalde væsentlige forbedringer og muligvis enkelte helbredelser.
4. Undersøgelser af nogle af disse samme medikamenter i placebo-kontrollerede undersøgelser for at afgøre, om de kan mindske reaktionerne på lavniveau kemisk eksposition hos MCS- patienter. Disse undersøgelser kunne udføres i forbindelse med de specifikke biomarkør-tests i #2.
5. Brugen af bioassays (biologiske undersøgelsesmetoder) som beskrevet ovenfor for at konstatere hvilke kemikalier, der sandsynligvis findes i luften i skimmelinficerede "sick buildings" for at afgøre hvilke myco-toksiner, der er involveret og hvilke former for skimmel, der producerer dem under hvilke kulturbetingelser. Dette er et anliggende, der blev drøftet i ref. 1, men ikke i denne afhandling. Mange eksempler på "sick buildings", der medfører at beboerne i disse bygninger udvikler multiple tilfælde af MCS, er rapporteret som værende skimmelinfesterede bygninger. Vor uvidenhed angående disse mekanismer er imidlertid dybtgående og vi behøver bestemt at vide hvilke mycotoksiner der er involveret. Der er udviklet lovende metoder for disse bioassays (76,115,116) der måske kan benyttes til at afsløre sådanne mycotoksiner, men hvor godt disse vil vise sig at virke i praksis er uvist. Vi er fortsat plaget af mange eksempler på sådanne "sick buildings", delvis som en følge af vor lammende uvidenhed om de involverede mykotoksiner og deres virkningsmekanisme.
6. Vi behøver omfattende undersøgelser af comorbide sygdomme ved MCS, fordi det patofysiologiske spekter forbundet med MCS kun i beskedent omfang er udforsket. Jeg forudsiger specifikt at sygdomme Som Parkinson 's lidelse, amyotrof lateral sklerose og dissemineret sklerose meget vel kan være comorbide med MCS, men disse er aldrig undersøgt. Cancercomorbiditet er rapporteret mht CFS, men er aldrig undersøgt i forbindelse med MCS. Der findes desuden mange andre sygdomme, der bør undersøges, indbefattet de mange lidelser for hvilke vi allerede har bevis for comorbiditet.

References Cited:

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-susceptibilitat. *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, Elsheik 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. Mooney 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.

ORDLISTE

Denne ordliste er ikke fyldestgørende. Især er siderne 7 – 13 ikke dækket, idet dette afsnit kræver et dybtgående kendskab til cellebiologi, fysiologi og biokemi, hvilket kun kan opnås ved omfattende studier af emnerne, ikke blot ved en ordforklaringsliste. En sådan liste ville i så tilfælde fylde lige så meget som lærebøger i de nævnte emner. Jeg håber og tror at teksten alligevel vil bringe læseren en del nærmere forståelsen af de nyopdagede tilgrundliggende mekanismer angående MCS og relaterede lidelser samt den diskussion der foregår imellem tilhængerne af de forskellige sygdomsårsagsopfattelser.

Elisabeth Fjeldstad

s.1

NMDA = N-methyl-D-aspartat

NMDA-receptor, speciel type af modtagemolekyle for signalmolekylet glutamat, der frigøres på kontaktsteder (synapser) mellem visse nerveceller i hjernen, bl.a. i hjernedelen hippocampus. Receptoren er en calciumion-kanal, der kun åbner, når nervecellen samtidig er påvirket (depolariseret) af signaler, der modtages af andre receptorer. De indstrømmende calciumioner udløser en række langvarige ændringer i synapsekoblingen, der bliver stabiliseret og mere følsom for efterfølgende signaler, hvorved der banes særlig let farbare "veje" i hjernens neuronale netværk. NMDA-receptorer menes at være af stor betydning for evnen til indlæring, der svækkes ved hæmning af disse receptorer. Betegnelsen NMDA-receptorer stammer fra, at de eksperimentelt kan stimuleres af et kunstigt fremstillet signalmolekyle, *N-Methyl-D-Aspartat*. Se også [hjerne](#)³ og [hukommelse](#)⁴.

Antagonister – her: stoffer der virker modsatrettet

Agonister – stoffer der samme eller lignende virkning

Circulus vitiosus – "ond cirkel", udtrykket bruges specifikt for onde cirkler i videnskabelige henseender

Nitrogenoksyd, peroksynitrit, superoksyd – kvælstofholdige forbindelser

NO/ONOO-cyklus mekanismen – forklares i teksten

Neural hypersensibilitet – for stor reaktionssevne i nervesystemet

Neurogen inflammation – betændelsestilstand (ikke bakterielt betinget) opstået i nervevæv

Multisystemlidelser – sygdomme der angriber flere forskellige kropssystemer, f. eks. MCS

Psykogen lidelse – sygdom opstået på grundlag af psykologiske faktorer

Psykogenese – den proces hvorved en psykogen lidelse opstår

Oksydativt stress – den skadelige påvirkning af kroppen der opstår ved oksydationsvirkning fra miljøforurening, usund levevis, overdreven soldyrkelse, alkohol, tobaksrygning, kaffe, sprøjterester i fødevarer, medikamenter. Oksydation modvirkes af antioksydanter.

Excititoksicitet – skadelig påvirkning af nerveceller, der kan medføre nervecelledød

Mitokondrier – cellernes energiproducerende organeller

Dysfunktion – nedsat eller uhensigtsmæssig funktion

Langtidspotensering – som forstærkes over længere tid

s. 3

Hydrogensulfid – H₂S (svovlbrinte)

Carbonmonoksyd – CO (kullilte)

s.4

Dextrometorphan(Dexofan) – hostestillende middel (tidligere i håndkøb)

Agonist – stof der virker på samme eller lignende måde

Polymorfisme – flerformethed, afvigende fra det normale

Hydroksylering – kemiske reaktion hvorved et fedtopløseligt stof bliver vandopløseligt og derved lettere at udskille

Hydrophob – ikke vandopløselig

Acetylering – kemisk reaktion

Enzymer – biologiske katalysatorer der påskynder hastigheden af en kemisk reaktion

Metabolisme – omsætning af de forskellige stoffer i kroppen, både næringsstoffer og skadelige stoffer

Metabolitter – resultatet af metabolisme, de produkter som de enkelte stoffer omsættes til

Toksiner – stoffer med giftvirkning

s.5

Epithel – celler der dækker overflader, f.eks. hud

Det olfaktoriske system – celler og organer der er involverede i lugtesansen

Olfaktorisk – det som har med lugtsansen at gøre

Mht. de forskellige benævnelser i figur 2, henvises til speciel litteratur eller internettet, idet det her vil være alt for omsiggribende.

Syntetaser – enzymer

³ Link: <http://www.denstoredanske.dk/> - Søgeord: hjerne

⁴ Link: <http://www.denstoredanske.dk/> - Søgeord: hukommelse

s. 6

Ætiologi – den årsagsmekanisme der ligger til grund for en sygdom

Fysiologi – læren om kroppens funktioner

Patofysiologi – læren om kroppens funktioner ved sygelige tilstande

Protozoer – encellede organismer der kan invadere og skade organismen

Ioniserende stråling – stråling der omdanner elektrisk neutrale atomer el. molekyler til ioner (ladede atomer eller molekyler); f. eks. røntgenstråling, kosmisk stråling, radioaktiv stråling

Induktion, af inducere – fremkalde, starte, føre til

s.7

Inflammationscytokiner – stoffer der dannes ved inflammation

Inflammation – betændelsestilstand (ikke nødvendigvis fremkaldt af infektion)

Diffusion – en form for spredning fra et område med højere koncentration til et område med lavere koncentration

Neuroendokrin dysfunktion – nedsat produktion, funktion eller omsætning af hormoner i nervesystemet

Koch's postulater – Robert Koch (1843-1910) opdageren af tuberkelbacillen, fremsatte kriterier for hvad der kunne benævnes infektionssygdomme

s. 8

Prævalens – den brøkdelen af en befolkning der på et givet tidspunkt har lidelsen. P. er større eller mindre end lidelsens morbiditet (s.d.) alt efter som sygdommens varighed er større eller mindre end det tidsrum der er lagt til grund for beregningen af morbiditeten

Morbiditet – forholdet mellem antallet af sygdomstilfælde opstået indenfor et givet tidsrum og størrelsen af den befolkning, hvori de optræder.

Tabel 3: At bringe ordforklaringer til denne tabel vil være for omfattende og for svært at afgrænse, specielt interesserede henvises til referencerne og Internettet.

s. 14

klinisk – bruges om de tegn ved en sygdom, der kan betragtes direkte. Udtrykket "klinisk" bruges også om det "sygelige" contra det "fysiologiske", som betyder, det der er normalt fungerende.

Iatrogen – forårsaget af lægelige indgreb

kausaltitet – årsagsmekanisme

s.16

paradigme – mønstergyldigt eksempel

neurotransmitter – komplekse kemiske forbindelser der overfører stimuli imellem de forskellige nerveceller

cortisol – kroppens eget binyrebarkhormon

s. 17

lymfocytter – en form for hvide blodlegemer

hypercortisolæmi – tilstedeværelsen af for store mængder cortisol

s. 18

syndrom – flere symptomer og tegn i kombination

s. 19

Hill kriterier :

1. **Associationens styrke**

Jo stærkere sammenhængen mellem eksponering og sygdom er, jo mere taler det for en årsagsmæssig sammenhæng. Svage statistiske sammenhænge kan let skyldes andre faktorer end den eksponering, der undersøges. Dette er mindre sandsynligt, hvis sammenhængen er stærk.

2. **Konsistente fund**

Hvis de samme fund gøres i forskellige populationer, taler det for, at associationen er af årsagsmæssig art. Det hænger sammen med, at den statistiske sikkerhed øges med flere observationer (tilfældige associationer gentages sjældent flere gange). Risikoen for, at andre faktorer spiller en rolle, mindskes også, hvis resultater genfindes i flere forskellige populationer.

3. **Specificitet**

Der er årsagssammenhæng, hvis eksponeringen udløser en specifik effekt (sygdom). Dette kriterium er dog problematisk, da mange eksponeringer (f.eks. rygning) fører til forskellige sygdomme.

4. **Temporalitet**

Der skal være det rette tidsmæssige forløb mellem eksponering og sygdom.

5. **Dosis-repons-sammenhæng**

Stiger sygdommens hyppighed med stigende eksponering, som det f.eks. ses ved rygning, taler det for, at denne sammenhæng ikke skyldes andre bagvedliggende faktorer, med mindre de samvarierer meget tæt med eksponeringen. I visse tilfælde vil man dog ikke forvente dosis-repons-sammenhænge. En meget kraftig eksponering i fosterlivet kan måske føre til abort, hvor en mindre kraftig eksponering vil føre til væksthæmning eller misdannelser.

6. **Plausibilitet**

Det spiller en rolle, om det overhovedet kan tænkes, at eksponeringen kan fremkalde den pågældende effekt. Vi har svært ved at acceptere associationer, der forekommer helt usandsynlige, selv om det naturligvis kan skyldes manglende indsigt eller fantasi.

7. **Koherens**

Fundene må ikke være i konflikt med den naturhistoriske eller lægelige viden.

8. **Eksperimentel sammenhæng**

Hvis der foreligger eksperimentelle, velkontrollerede studier, der påviser samme årsag-effekt-forløb, taler det naturligvis til fordel for den kausale hypotese. Det gælder også, hvis de eksperimentelle undersøgelser er baseret på dyreforsøg.

9. **Analogislutning**

"Hvis ét organisk opløsningsmiddel kan fremkalde skader, så kan et andet lignende opløsningsmiddel måske også."

Kilde: Olsen, J.; Overvad, K.; Juul, S.: Analytisk Epidemiologi – en introduktion. 2. udgave. København, Munksgaard, 1998.

s. 19

ortostatisk intolerance – symptomer der fremkommer pga blodtryksfald i stående stilling, manglende eller nedsat evne til at opretholde et normalt blodtryk i stående stilling

s. 20

toksikogen – fremkaldt af giftpåvirkning

s. 21

TRP receptorer – celle receptorer med stor udbredelse og flere funktioner

Biomarkør - Indikator for eksponering med et sundhedsskadeligt stof. Selve stoffet eller dets nedbrydningsprodukter måles ved udtagning af prøve fra en organisme, fx blod eller urin.

Mycotoksiner – giftstoffer produceret af svampe (skimmelsvampe)