

Miljøprojekt Nr. 741 2002

Duft- og kemikalieoverfølsomhed

Multiple Chemical Sensitivity, MCS

Martin Silberschmidt
ms consult

Miljøstyrelsen vil, når lejligheden gives, offentliggøre rapporter og indlæg vedrørende forsknings- og udviklingsprojekter inden for miljøsektoren, finansieret af Miljøstyrelsens undersøgelsesbevilling.

Det skal bemærkes, at en sådan offentliggørelse ikke nødvendigvis betyder, at det pågældende indlæg giver udtryk for Miljøstyrelsens synspunkter.

Offentliggørelsen betyder imidlertid, at Miljøstyrelsen finder, at indholdet udgør et væsentligt indlæg i debatten omkring den danske miljøpolitik.

Content

LISTE OVER FREMMEDORD OG FORKORTELSER	7
FORORD	9
SUMMARY AND CONCLUSIONS	11
1 INTRODUKTION	15
1.1 OM DENNE RAPPORT	16
1.2 KILDER TIL RAPPORTEN	16
2 HISTORIE, DEFINITION, NAVN, AFGRÆNSNING TIL ANDRE SYNDROMER	19
2.1 MCS, HISTORISK UDVIKLING	19
2.1.1 <i>Sensitivitet i toksikologisk sammenhæng</i>	20
2.1.2 <i>Disease, illness, syndrom</i>	21
2.2 BESKRIVELSE AF MCS	21
2.2.1 <i>Symptomer ved MCS</i>	21
2.2.2 <i>MCS - definition</i>	21
2.2.3 <i>MCS forløb</i>	22
2.2.4 <i>Betegnelser for MCS</i>	22
2.3 AFGRÆNSNING TIL ANDRE SYNDROMER OG SYGDOMME	24
2.4 KOMMENTAR	26
3 KONFERENCER, WORKSHOPS, RAPPORTER OM MCS	27
3.1 AKTIVITETER I USA	27
3.1.1 <i>Konferencer, workshops og ekspertrapporter</i>	27
3.1.2 <i>USA - Regeringens tværsektorielle udvalg: Interagency working group</i>	30
3.1.3 <i>Lægefaglige organisationers stillingtagen til MCS-spørgsmål</i>	30
3.1.4 <i>Kommentarer</i>	31
3.2 AKTIVITETER I CANADA	32
3.3 AKTIVITETER I EUROPA	32
3.3.1 <i>EU-Kommissionens miljødirektorats rapport 1996</i>	32
3.3.2 <i>Rapport for den Britiske arbejdsmiljømyndighed (Health and Safety Executive, HSE)</i>	33
3.3.3 <i>Rapport fra British Society for Allergy, Environmental and Nutritional Medicine (BSAENM)</i>	33
3.4 AKTIVITETER UNDER FN / WHO	34
3.5 KONKLUSION	34
4 EKSEMPLER PÅ MCS	35
4.1 MCS EFTER UDSÆTTELSE FOR ORGANISKE OPLØSNINGSMIDLER	35
4.1.1 <i>MCS hos arbejdere efter akut udsættelse for benzindampe under tunnelbyggeri</i>	37
4.1.2 <i>MCS efter udsættelse for plastikmateriale</i>	37
4.2 MCS EFTER UDSÆTTELSE FOR PESTICIDER	37
4.2.1 <i>Forhold i Danmark</i>	38
4.3 TRÆBESKYTTELSESMIDLER - PENTACHLORPHENOL (PCP) I TYSKLAND	38

4.3.1	MCS efter udsættelse for Rentolin i DK	39
4.4	MCS I RELATION TIL INDEKLIMA	39
4.5	GOLFKRIGS-SYNDROMET (<i>GULF WAR SYNDROME, GWS</i>)	40
4.6	KOMMENTAR	40
4.7	KEMISKE STOFFER SOM KAN UDLØSE MCS	41
4.7.1	<i>Kemiske stoffer og initial eksponering ved MCS</i>	41
4.7.2	<i>Kemiske stoffer som udløser multiple reaktioner ("triggerstoffer")</i>	42
5	HYPPIGHED	45
5.1	HYPPIGHED	45
5.1.1	<i>Hyppighed af MCS i arbejdsmedicinske materialer</i>	46
5.2	FOREKOMST	48
5.3	HYPPIGHED IFØLGE MILJØLÆGER OG PATIENTFORENINGER	48
5.3.1	<i>Hyppighed af MCS i Danmark ifølge patientforening</i>	48
5.4	KOMMENTAR	48
6	MULIGE SYGDOMSÅRSAGER OG - MEKANISMER	51
6.1	IMMUNOLOGISK MEKANISME	51
6.2	MEKANISMER I NÆSESLIMHINDE	52
6.3	NEUROLOGISK MEKANISME	54
6.3.1	<i>Det olfaktorisk limbiske system</i>	54
6.3.2	<i>Andre mekanismer, relateret til den neurogene mekanisme</i>	55
6.3.3	<i>Ændringer i hjernefunktionen</i>	56
6.4	PSYKOLOGISK MEKANISME	56
6.4.1	<i>Betinget refleks (Pavlovs refleks)</i>	56
6.4.2	<i>Psykogene faktorer</i>	57
6.4.3	<i>Miljø-somatiserings-syndrom</i>	58
6.5	TOKSISK INDUCERET TAB AF TOLERANCE (<i>TOXIC INDUCED LOSS OF TOLERANCE TILT</i>)	59
6.6	HOLISTISK ØKO-MEDICINSK SYGDOMSMODEL	60
6.7	DISKUSSION	61
6.8	KONKLUSION	64
7	UNDERSØGELSESMETODER OG DIAGNOSE	65
7.1	UNDERSØGELSESMETODER	65
7.2	DIAGNOSTISERING AF MCS	66
7.3	KOMMENTAR, KONKLUSION	67
8	MYNDIGHEDERNES HÅNDTERING AF MCS	69
8.1	USA OG CANADA	69
8.1.1	<i>Regulering, anerkendelse</i>	69
8.1.2	<i>Konklusion</i>	71
8.2	EUROPA	71
8.2.1	<i>Regulering, anerkendelse</i>	71
8.2.2	<i>Andre aktiviteter</i>	72
8.2.3	<i>Konklusion</i>	72
8.3	FØRHOLD I DANMARK	73
8.3.1	<i>Myndigheder</i>	73
8.3.2	<i>Undersøgelse af personer med duftoverfølsomhed</i>	74
8.3.3	<i>Forening for Duft- og Kemikalieoverfølsomme i Danmark</i>	75
8.3.4	<i>Konklusion og anbefalinger</i>	75
9	SAMMENFATNING, KONKLUSIONER OG ANBEFALINGER	79
9.1	SAMMENFATNING	79
9.1.1	<i>Formål</i>	79
9.1.2	<i>Beskrivelse og definition af MCS</i>	79

9.1.3	<i>Internationale aktiviteter og forskning</i>	80
9.1.4	<i>Eksempler på MCS</i>	80
9.1.5	<i>Forekomst</i>	81
9.1.6	<i>Mulige mekanismer</i>	81
9.1.7	<i>Metoder til undersøgelse og diagnose</i>	82
9.1.8	<i>Myndighedernes håndtering af MCS i USA og Europa</i>	82
9.1.9	<i>Forhold i Danmark</i>	83
9.2	KONKLUSIONER	84
9.3	ANBEFALINGER	85
10	REFERENCER	87

Bilag A	Oversigt over forslag til definition af MCS (eng.)
Bilag B	Anbefalinger fra NRC workshop 1991 (eng.)
Bilag C	Hovedforslag fra NIEHS konference 1996 (eng.)
Bilag D	Emneliste for anbefalinger til MCS forskning (eng.)
Bilag E	Offentlige og sociale aktiviteter for MCS i USA og Canada (eng.)
Bilag F	Præsentation af Patientforeningen for Duft- og Kemikalieoverfølsomme
Bilag G	Referat af beskrivelser fra foreningens medlemmer
Bilag H	Overblik over aktiviteter vedrørende MCS under Tysklands Miljøministerium (BMU) og Sundhedsministerium (BMG) (tysk)

Liste over fremmedord og forkortelser

Agorafobi ATSDR (<i>Agency for Toxicological Substances and Disease Registry</i>)	Angst ved at passere pladser, torve o.lign. Styrelse for registrering af giftige stoffer og (relaterede) sygdomme (USA).
Autonome nervesystem Clinical ecologists	Nervesystem, som ikke er underlagt viljen. Læger som praktiserer efter klinisk, økologiske retningslinier (miljølæger).
C-fibre neuroner lugtnerve.	Specielle nervefibre som findes i næsens lugtnerve.
Coping Dysfunktion Dysæstesi ECU (<i>Environmental Control Unit</i>)	At "mestre" en nyopstået situation. Ikke normal funktion. Psykisk overfølsomhed for ydre indtryk. Klimakammer til eksponeringsforsøg.
EPA (<i>Environmental Protection Agency</i>)	Den amerikanske miljøstyrelse.
GWS (<i>Gulf War Syndrome</i>) Homeostase	Golfkrigs-syndrom. Alle kroppens funktioner er i ligevægt med hinanden.
Hyperventilation	Overdreven, hurtig vejrtrækning i en længere periode får blodets CO ₂ -koncentration til at falde, hvilket udløser ændringer i hjernens blodgennemstrømning.
Hæmoglobin Hyperreaktive bronkier	Røde blodcellers farvestof. Sammensnøring af luftvejene ved indånding af kold luft.
Iatrogen Idiopatisk sygdom ILO (<i>International Labour Organisation</i>) arbejdsforhold.	Problemer forårsaget af lægelig behandling. En sygdom hvis årsag er ukendt. Den internationale organisation for
Immunsystemet	Kroppens forsvarssystem mod udefra kommende organismer og materialer.
Interleukiner	Specielle stoffer som frigøres ved nervecellen under stimulation.
Kognitiv	Refererer til hjernens intellektuelle funktioner: Opfattelse og forarbejdning af sanseindtryk.
Miljølæger	Amerikanske læger, der opstiller en holistisk orienteret sygdomsmodel. Organiseret i "American Academy of Environmental Medicine".
NIEHS (<i>National Institute of Environmental Health</i>)	Institut for miljø og sundhed (USA).

Sciences)

NIH (<i>National Institute of Health</i>)	Institut for sundhed (USA).
MCS	Multiple Chemical Sensitivity.
MST	Miljøstyrelsen.
Neuroendokrine system	Samspil mellem centralnervesystem og styring af hormonbalancen.
NIOSH (<i>National Institute of Occupational Health and Safety</i>)	Arbejdsmiljøadministration under USA's regering.
NRC (<i>National Research Council</i>)	Nationalt forskningsråd (USA) .
Nystagmus	Rykvise øjenbevægelser som opstår ved påvirkning af balanceorganet (se vestibulær test).
Olfaktorisk	Med relation til lugtesansen.
Opløsningsmiddelforgiftning	Akut: Forbigående gener fra hjernen, Kronisk: Vedvarende symptomer i form af demens.
Peer review	Kvalitetssikring af videnskabelig artikel i henhold til internationale regler og kriterier for forskning og dokumentation.
Posttraumatisk distress traume.	Sygdomsgener, som opstår i tilslutning til
syndrome/disorder	
Recidiverende	Tilbagefald af samme sygdom.
Repetitive strain injury	Skader i muskler, led og bindevæv efter ensformigt, gentaget arbejde.
Stimulus	Kemisk eller fysisk påvirkning af nerveceller (f.eks. ved udløsning af MCS-gener).
Somatisk	Kropslig, fysisk.
TILT <i>Toxic Induced Loss of Tolerance</i>	Nedsættelse af tolerancetærskel ved toksisk mekanisme.
T-celler	Undergruppe af hvide blodceller (lymfocytter).
Triggerstof	Kemisk stof i lav koncentration, som fremkalder gener.
Toksisk encefalopati	Kronisk opløsningsmiddelforgiftning.
UNEP (<i>United Nations Environmental Programme</i>)	Miljøprogrammet under FN.
Vestibulær autorotationstest (VAT)	Speciel test af balanceorganet i det indre øre.
VDU (<i>Visual Display Unit</i>)	Dataskærm.
VOC (<i>Volatile Organic Compound</i>)	Flygtige organiske forbindelser .
WHO (<i>World Health Organisation</i>)	Verdenssundhedsorganisationen under FN.
ØNH	Øre-næse-hals (afdeling).

Forord

Miljøstyrelsen har i de senere år fået flere og flere henvendelser fra personer, der oplever gener i forbindelse med udsættelse for små mængder kemikalier, typisk fra forskellige forbrugerprodukter. I medierne har der også været fokus på, at visse personer kan være særligt kemikalieoverfølsomme.

Der savnes viden om, hvorfor nogle mennesker reagerer voldsomt på udsættelse for små mængder kemikalier, mens andre ikke gør. I udlandet har begrebet "Multiple Chemical Sensitivity, MCS" været på dagsordenen i videnskabelige kredse igennem de sidste 10 år, mens dette ikke har været tilfældet i Danmark. Lægevidenskaben har været tøvende overfor dette nye fænomen, og forskning på området har været beskedent, ligesom der ikke findes undersøgelser, der belyser problemets omfang i Danmark.

Som forbrugere udsættes vi i stigende grad for kemiske stoffer overalt gennem de kemiske produkter og varer, vi bruger i dagligdagen. Samtidig kan det konstateres, at nogle personer tilsyneladende er særligt følsomme overfor udsættelse for en bred vifte af kemiske stoffer i lave koncentrationer.

Forekomsten af uspecifikke symptomer hos befolkningen som følge af udsættelse for kemikalier er usikker. Derfor har Miljøstyrelsen i første omgang igangsat dette udredningsprojekt, der har til formål at give en samlet fremstilling af den nuværende viden og erfaringer med MCS i Danmark og andre lande, og herved kan medvirke til at beskrive problemstillingen. Endelig er det håbet, at udredningen kan udgøre et fundament for en bredere forståelse af MCS, og dermed danne udgangspunkt for en fremtidig behandling af emnet.

Den faglige del af rapporten er udarbejdet som kontraktarbejde for Miljøstyrelsen i perioden juli 2001- februar 2002 af en miljømediciner, læge, dr.med. Martin Silberschmidt, ms *consult*. I forbindelse med gennemførelse af projektet har der været nedsat en styregruppe, som har fungeret som faglig sparringspartner og inspirator. Styregruppen, som har afholdt 2 møder i projektperioden, har haft følgende medlemmer:

Pia Juul Nielsen, Miljøstyrelsen (formand)
Poul Bo Larsen, Miljøstyrelsen
Finn Gyntelberg, Arbejds- og miljømedicinsk afd., Bispebjerg hospital
Søren Vesterhauge, Øre-Næse-Hals afdelingen, Rigshospitalet
Anders Carlsen, Embedslægeinstitutionen, Viborg Amt
Ole Ladefoged, Fødevarerdirektoratet, Afd. for Fødevarer sikkerhed og Toksikologi
Peder Wolkoff, Arbejds miljøinstituttet

Summary and conclusions

Chemicals are present in our daily environment in ever-increasing quantity, which causes some public concern. The occurrence of a new health disorder, where some people suddenly cannot tolerate any more the odour of chemicals at doses far below those known to cause harmful effects, has caused even more concern among citizens. The condition referred to above is called Multiple Chemical Sensitivity (MCS), where a previously healthy individual presents with multiple, non-specific symptoms when exposed to chemical odours at very low concentrations.

MCS has received much attention abroad, especially in North America. In DK only little is known about MCS and the medical establishment has not shown major interest in the condition. In order to fulfil the responsibility of proper environmental administration of chemicals several uncertainties about MCS need to be answered. Can chemicals cause illness at low concentrations? What mechanisms make people to become extremely sensitive to chemicals? What kinds of chemicals are involved?

This report gives a comprehensive review of the present state of knowledge and administrative practise regarding MCS in DK and abroad and hereby hopefully contributes to a better understanding of the problems regarding MCS.

The report is based on a study of the scientific literature, meetings, workshops and reviews, most of which are from the USA. Besides, practise by environmental administrations in European countries and North America has been registered.

MCS is a diffusely defined condition that can easily be confounded with other diffuse conditions because the symptoms of several conditions are very similar. Other conditions are fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, sick building syndrome, Gulf War Syndrome and many more so-called environmental diseases.

The definition and tentative diagnosis of MCS is based on seven criteria (Cullen's criteria) which also help to distinguish MCS from other environmental diseases.

Typical cases of MCS have been observed in Denmark among people who have been exposed to organic solvents or pesticides at work. Only a few domestic cases are known, e.g. from indoor use of different products for surface treatment of woods.

In the USA the majority of cases of MCS occurs in private homes and is due to exposure to indoor chemicals (VOC) and the extensive use of pesticides. There are several reports on MCS among workers from the USA, Sweden and France. These are comparable to the Danish cases.

Prevalence studies from the USA show figures between 0.2-6% in the general population. There are no prevalence figures for general populations in Europe. In a study of Swedish housepainters 30% had MCS.

So far there is no final proof of the causal mechanism of MCS. Some evidence on nasal inflammatory and neurosensory dysfunction, on neural sensitisation of the midbrain limbic system and on psychological mechanisms seems more convincing than the other proposed mechanisms, such as immunological, toxic loss of tolerance, somatisation and conditioned response.

At this stage it seems most likely that MCS occurs more often in persons who are more sensitive to environmental stressors than others.

There is clear evidence from the epidemiological literature that MCS exists, even though the exact mechanism is not known and there are no demonstrable organic or functional changes.

The condition MCS is assumed to pass on in two steps: the initial phase with exposure often to a high concentration of a chemical substance, and the trigger phase – the subsequent set off of a number of symptoms by exposure to low concentrations of chemicals.

The administrative and preventive action regarding MCS in most countries is that of expectation for the final proof of the causal mechanism of MCS. In Denmark a joint action for preventing chemical gases in building materials may have contributed to a reduction of indoor air pollution in Danish buildings which indirectly might have contributed to prevent some MCS cases. In Canada decentralised activities by the authorities with public participation for “no scent-policy” have been partly successful. The Swedish and German environmental and public health authorities are undertaking epidemiological studies on MCS at the present time.

A limitation of the risk for exposure to chemicals, both at high and low concentrations, seems to be the primary objective for preventing new cases of MCS. Avoidance of the initial exposure seems especially important, e.g. exposure to high concentrations of solvents after painting of big surfaces or to high concentrations of aerosols (e.g. hairspray) in closed rooms.

The consumers should always know when and to what kinds of chemicals they are exposed to. Consumers can contribute to prevent the break out of MCS-symptoms by avoiding indoor exposure to high concentration of volatile chemicals and by avoiding use of strongly smelling products, including use of perfume and scented products.

Based on the information of this report the following attempts are indicated for reducing exposure to chemicals:

- Generally, limited use of chemicals in everyday life
- Limited use of volatile chemicals (e.g. scents) and chemicals in the form of aerosols for personal and household use.
- Limited use of pesticides and biocides.

Special attention might be directed at:

- Cosmetics, cleaning products and products for surface treatment regarding their use and content, and
- Indoor air pollution from building materials and furniture as well as tobacco smoke and exhausts from traffic.

Preventive action for MCS could contribute to a better protection of all those exposed to chemicals, especially the most vulnerable groups. Recognition of the illness MCS would lead to a better understanding of MCS patients and their needs.

1 Introduktion

Produktion og anvendelse af nye kemiske stoffer og produkter er steget markant i de seneste årtier. Der findes i dag kemiske stoffer, som kan udgøre en potentiel risiko for miljø og mennesker, overalt i miljøet.

For hovedparten af de kemiske stoffer haves kun begrænset viden om deres skadelige effekter, og myndighedernes regulering af stoffer er ofte "bagefter" da reguleringsmæssige tiltag som regel er et resultat af ny viden og erfaringer om skadelige effekter. Der efterlyses bedre metoder til at løse denne opgave og til at indhente det forsømte.

Det er svært at argumentere med risiko for sundhedseffekter, som ikke kan dokumenteres med 100% sikkerhed, når et nyt kemisk stof byder på betydelige socio-økonomiske fordele. Med introduktionen af forsigtighedsprincippet er det blevet muligt at tage større hensyn til natur og sundhed, også selv om dokumentationen for skadevirkning er begrænset (Beltram, 1998).

Ovennævnte problemstilling er også relevant når man diskuterer sygdomsrisici hos en gruppe mennesker, som føler sig syge efter udsættelse for kemiske stoffer i ganske lave koncentrationer - så lave at de ikke generer andre mennesker - et forhold der benævnes *Multiple Chemical Sensitivity*, MCS. Udsættelse for en lang række kemiske stoffer kan hos mennesker med MCS registreres som følge af meget lave lugttærskler, som ligger betydeligt under de niveauer der medfører egentlige toksiske effekter.

Toksikologiske studier fra de senere årtier har vist flere eksempler på, at kemiske stoffer kan forårsage helbredsskader i koncentrationer, som tidligere blev anset for at være "sikre". Der findes eksempler på at udsættelse for blandinger af kemiske stoffer, eller at et kemisk stof i kombination med en anden miljøfaktor kan forstærke den sundhedsskadelige effekt, som hvert stof eller faktor ellers udgør (f.eks. asbest og tobak, organiske opløsningsmidler og støj).

Det er vigtigt at undersøge disse forhold, for at kunne identificere mulige risikogrupper og mekanismer bag fænomenet, og for at kunne træffe en beslutning om nødvendigheden og indhold af forebyggende foranstaltninger. Men frem for alt har myndighederne brug for dokumentation af sammenhængen mellem udsættelse for kemiske stoffer eller kombinationer heraf ved lave koncentrationer og de rapporterede sygdomsgener, før de kan gribe ind.

Foreløbigt opfylder den eksisterende dokumentation om MCS ikke internationalt anerkendte, lægevidenskabelige kriterier for anerkendelse som en sygdom, og myndighederne har ikke noget basis at forebygge ud fra.

I øjeblikket er der internationalt set ingen anerkendelse af sygdommen i sigte. I Danmark er der, udover gruppen af MCS ramte personer og patientorganisationer, fortsat kun få der har beskæftiget sig med MCS.

1.1 Om denne rapport

Målgruppen for denne rapport er myndigheder og behandlere i sektorerne miljø, arbejdsmiljø og sundhed.

Formålet med rapporten er – i bred forstand – at formidle den eksisterende viden om MCS. Rapporten er skrevet på baggrund af en gennemgang af den videnskabelige litteratur og anbefalinger fra flere ekspertpaneler om MCS, og konkrete henvendelser til miljø- og sundhedsmyndigheder i flere lande.

Det er sigtet at rapporten skal udgøre et udgangspunkt og vurderingsgrundlag for Miljøstyrelsens fremtidige behandling af emnet.

Definition af opgaven

Rapporten skal belyse følgende:

1. Findes der objektiv dokumentation for at kemiske stoffer i små koncentrationer fremkalder MCS.
2. Findes der dokumentation for mekanismer, der er ansvarlige for MCS.
3. Kemikalier og eksponeringsforhold som er særlig relevante for Danmark i forbindelse med MCS.
4. Muligheder for forebyggelse/beskyttelse.

Rapporten giver en komplet og opdateret beskrivelse af problemet under hensyntagen til så mange væsentlige oplysninger som muligt i forhold til MCS, men ikke til andre miljøsygdomme.

Denne rapport er ikke udarbejdet som et videnskabeligt dokument, men det er meningen, at rapportens oplysninger og referenceliste skal kunne bruges som kilde til videnskabelige referencer om MCS.

Forklaringer på forkortelser og fagudtryk er anført på en særlig liste efter indholdsfortegnelsen.

1.2 Kilder til rapporten

I databasen Medline kan man for perioden 1991-2001 finde 388 publikationer under stikordene *chemical sensitivity* og *multiple chemical sensitivity*. Desuden er der i samme periode skrevet flere *reviews* og rapporter om emnet.

De vigtigste kilder til denne rapport har været:

1. Den Europæiske Kommissions direktorat for Miljø (DG Environment) rapporten ("Europæisk rapport", 1994 - ikke officielt udgivet)
2. *Predecisional Draft Report on MCS (US Interagency Workgroup on Multiple Chemical Sensitivity)* ("Interagency rapport", 1998 - ikke officielt udgivet)
3. *Chemical Exposures. Low levels and high stakes.* (Ashford & Miller 2. ed. 1998)
4. *A Review of multiple chemical sensitivity for UK HSE (UK review, Graveling 1999)* "Graveling rapport"
5. Danske arbejdsmedicinske erfaringer 1981-2001
6. Litteratur fra perioden op til 2001

Interagency-rapporten og Graveling-rapporten har været hovedbaggrundsmaterialer for denne rapport.

2 Historie, definition, navn, afgrænsning til andre syndromer

2.1 MCS, historisk udvikling

I 1952 rapporterede Randolph i USA for første gang om en gruppe patienter som fik gener af kemiske stoffer i deres daglige omgivelser, både på arbejde og i hjemmet (Randolph, 1952). Han formodede at patienternes gener skyldtes en stressreaktion som følge af udsættelse for organiske forbindelser, så som opløsningsmidler, benzin, parfume, udstødningsskasser mm. Randolph, der var allergolog, og nogle af hans kolleger publicerede flere nye cases der svarer til ovenstående beskrivelse.

Ifølge forfatterne var den beskrevne sygdomstilstand en overfølsomhedsreaktion i overensstemmelse med den gældende brede definition på allergi i 1950'erne og 1960'erne: En "voldsom" eller "over"-reaktion i et eller flere organer på en udefra kommende påvirkning som hos de fleste ikke fremkalder en reaktion. Men mange læger, ikke mindst de praktiserende allergologer og immunologer, afviste denne definition. De holdt sig til den mere snævre definition af antigen-antistof- mekanismen som (immunologisk) basis for overfølsomhedssygdomme.

Som reaktion på denne afvisning dannede Randolph i 1965 sammen med sine ligesindede et nyt selskab for human økologi, og opfordrede læger fra alle medicinske specialer at melde sig ind i selskabet. I 1985 ændrede selskabet navn til "*American Academy of Environmental Medicine*" (AAEM) og medlemmerne blev kaldt kliniske økologer eller "miljølæger" (*clinical ecologists*). Selskabet har i dag ca. 2000 medlemmer, heraf 800 øre-næse-hals læger. Selv om selskabets navn omfatter begreber som på dansk betyder miljømedicin, kan miljølæger fra USA ikke sidestilles med danske miljømedicinere og miljøsygdomme, der er diagnosticeret i henhold til AAEM's definition, er ikke identiske med, hvad danske læger forstår under denne betegnelse.

Det nye selskab har i 1992 præsenteret sin teori om en holistisk orienteret sygdomsmodel for miljøsygdomme, hvortil MCS hører. Ifølge denne teori opstår mange gener hos særligt følsomme mennesker på baggrund af en funktionsforstyrrelse i et eller flere af kroppens biologiske systemer (AAEM, 1992).

Ifølge AAEM er forklaringen på MCS, at vi lever med et stigende antal potentielt sundhedsskadelige kemikalier i vore omgivelser, som flere og flere mennesker påvirkes af (se også Bilag A).

En mere udførlig beskrivelse af AAEM's teori og begreber findes i kap. 6.6.

Igennem 1980'erne er der kommet flere og flere beretninger om MCS og andre tilstande med symptomer, der ligner MCS. Også listen over stoffer, som kan give gener, er blevet udvidet betydeligt med årene (se kap. 4.7).

Udsættelse for udløsende årsager kan ske overalt: I hjemmet, på arbejde og udendørs.

Fra 1990 kom der mere debat omkring MCS i USA og Canada både i de faglige kredse og i offentligheden. Debatten har berørt spørgsmål som: MCS som en anerkendt sygdom, dens definition og årsag(er), sygdomsmekanismen, behandling og myndighedernes rolle i relation til MCS. De uløste problemer omkring MCS er blevet mere synlige bl.a. ved mediernes omtale, og ved at MCS-patienter og deres støtter har bedt om hjælp fra det offentlige. Flere ministerier i USA's regering har været og er stadig involveret i debatten, og har givet penge til en række konferencer og workshops.

Diskussionen om "Golfkrigs-syndromet", som på flere punkter kan sammenlignes med MCS, har formået at mobilisere megen støtte og ressourcer fra højeste sted i USA's administration. I USA og i Canada er der i flere enkeltstater blevet anerkendt erstatning til MCS-patienter og der er blevet etableret såkaldte økologiske miljø-sundhedscentre som en slags modtage- og behandlingscentre for MCS-patienter (se kap. 8).

Et andet historisk perspektiv synes at være relevant som introduktion til denne rapport. Göthe beskriver i en oversigtsartikel med mange historiske eksempler, hvordan miljøfaktorer af højst forskellig art i en kortere periode er blevet til centralt fokuspunkt for et nyt sygdomsbegreb, der ofte har ført til epidemilignende udbredelse (se tabel 2.1) (Göthe, 1995).

Tabel 2.1 Eksempler for miljøsygdomme, historisk gennemgang fra det 19. og 20. århundrede (Göthe, 1995)

- 1830 *writers cramp* ved erstatning af fjerpenen med stålpenen
- 1850 arsenikforgiftninger fra tapet, lampeskærme mm.
- 1908 *telegrafists cramp* ved indførelse af telegrafen
- 1920 amalgam – kviksølvforgiftning fortsat i 1970 og 1980 (Sverige)
- 1940 kulmonoxidforgiftning fra generatorgasser under anden verdenskrig
- 1970 *repetitive strain injury* (Australien)
- 1970 VDU-relaterede og elektromagnetiske sygdomme
- 1970 sygdomme fra selvkopierende papir

Det er typisk for alle ovennævnte syndromer, at det ikke har været muligt at påvise objektive funktionelle eller organiske forandringer i kroppen. Symptomerne er ikke specifikke og ligner symptomer ved MCS. De fleste syndromer er atter forsvundet efter nogle år(tier)s forløb.

2.1.1 Sensitivitet i toksikologisk sammenhæng

Sensitive eller sensibiliserede personer er personer som tidligere har været udsat for et bestemt kemisk stof, og som ved fornyet eksponering for samme stof får et stærkere respons fra kroppen ved en lav dosis, der normalt ikke generer andre mennesker. Sensitivitet er baseret på individuelle forskelle i modtagelighed, hvor alder, køn, genetiske faktorer, andre sygdomme, tidligere eksponering og stress er afgørende faktorer. I Danmark kan udtrykket intolerance bruges i stedet for sensitivitet.

2.1.2 Disease, illness, syndrom

På engelsk bruger man to udtryk for sygdom. *Disease*, når det drejer sig om en tilstand med objektive og målbare fysiologiske og/eller psykiske forandringer og *illness*, når en person føler sig syg (subjektivt), men lægen ikke kan konstatere objektive tegn på sygdom. For MCS drejer det sig om den sidste kategori. Nogle bruger udtrykket syndrom, et begreb som udtrykker en tilstand karakteriseret ved flere subjektive symptomer (sygdomstegn) eller gener.

2.2 Beskrivelse af MCS

Den hyppigst brugte beskrivelse er følgende:

”Mennesker, som tidligere har været raske, klager over gentagne, ikke specifikke symptomer, som de mener skyldes eksponering for kemiske lugte i ganske lave koncentrationer.”

Det er karakteristisk ved MCS, at patienterne klager over såvel lugte som dufte. Forskellen mellem de to ligger i den subjektive vurdering: Lugte opleves som ubehagelige, dufte som behagelige. Såvel dufte som lugte stammer fra uorganiske og organiske kemiske stoffer.

2.2.1 Symptomer ved MCS

De hyppigste symptomer, som opstår i forbindelse med eksponering/udsættelse for kemiske stoffer, er sammenfattet i næste tabel.

Tabel 2.2 Liste over de hyppigst rapporterede symptomer ved MCS (Ashford & Miller, 1998)

Vejrtrækningsbesvær Smerter i brystet Slimhindeirritation i øjne, næse, svælg Træthed Gener fra mave og tarm Smerter i muskler og led Hudgener	Hovedpine Svimmelhed Koncentrationsbesvær Depression Ildebefindende Dårlig hukommelse
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------

I tabellens venstre side ses symptomer fra forskellige organer. Symptomer fra centralnervesystemet (CNS) er anført i højre side. Ifølge kriterier for MCS-definitionen har alle personer med MCS-gener fra mindst to eller flere organer. CNS er altid involveret som det ene organ. Mange patienter angiver også alkoholintolerance som et yderligere symptom (Vesterhauge, personlig meddelelse, 2001).

De rapporterede gener ved MCS er ikke specifikke, dvs. at de kan ses ved mange andre sygdomme og syndromer.

2.2.2 MCS - definition

Den kliniske definition af en sygdom består som regel i en kombination af det, patienten fortæller, og det, lægen konstaterer ved objektiv undersøgelse (fysisk undersøgelse og laboratorieundersøgelse). I tilfælde af MCS findes ingen

objektive forandringer. Definitionen er derfor alene baseret på patienters observationer og består af følgende kriterier:

1. MCS starter hos personer, som tidligere har følt sig raske.
2. Symptomerne opstår som respons på et bestemt kemisk stof og forsvinder ved fjernelse af samme kemiske stof.
3. Patienten klager over symptomer fra mere end et organ (mindst to eller flere).
4. Symptomer kan opstå ved eksponering for forskellige, ikke-beslægtede kemiske forbindelser, som kan have forskellige toksiske virkemekanismer.
5. Symptomerne opstår under eksponeringsforhold, som kan beskrives.
6. Eksponeringer, som fremkalder gener, finder sted ved ekstremt lave koncentrationer; betydeligt under de gennemsnitskoncentrationer, der normalt udløser gener hos mennesker.
7. Andre sygdomsårsager er udelukkede.

Ovennævnte punkter er i overensstemmelse med Cullens kriterier, som er - accepteret af de fleste internationale MCS-forskere som et fælles grundlag for gensidig forståelse og for koordinering af videre forskning (Cullen, 1987).

Kommentar til kriterier:

Ifølge flere forskere starter MCS efter en **initial eksponering**, som kan bestå i enten en kemisk eksponering eller en svær virusinfektion i voksenalderen eller en traumatisk begivenhed (Interagency, 1998; Graveling, 1999; Ashford & Miller, 1998). Nogle anfører, at et psykisk traume kan være den initiale, udløsende begivenhed, ofte i form af *posttraumatisk distress syndrome*, en tilstand med mangeartede gener efter en alvorlig ulykke.

Det er vigtigt at slå fast, at kun få individer ud af en gruppe personer, som eksponeres for samme kemiske stof, udvikler den kemiske sensitivitet, som karakteriserer MCS.

2.2.3 MCS forløb

Tilstanden forløber over flere (end to) år. Hos de fleste mennesker forsvinder generne aldrig. Visse patienter har daglige gener, andre har sjældne gener, måske én gang om ugen. Hos nogle få er der konstateret ophør af den kemiske sensitivitet, hvilket betyder, at de igen kan tåle kemiske lugte i lav koncentration.

Hos mange patienter kan der med tiden ske en udvidelse i listen af kemiske stoffer, der giver gener, ligesom antallet af symptomer øges.

2.2.4 Betegnelser for MCS

MCS har fået mange navne, især i den engelsktalende del af verden (se tabel 2.3). Navnet bruges af de fleste forskere som udtryk for deres opfattelse af årsag, mekanismer eller tilstand (resultat). Tabellen giver et godt billede af forskelligheden og usikkerheden i opfattelsen af MCS blandt alle de grupper, der beskæftiger sig med syndromet.

Tabel 2.3 Betegnelser brugt for tilstande der ligner Multiple Chemical Sensitivity

Navne er inddelt i grupper der refererer til årsag, mekanisme og resultat i forhold til sygdomsmekanismen (fra Ashford & Miller, 1998, oversat til dansk)

Årsagsrelationer
Miljørelateret sygdom Kemisk induceret, erhvervet øget modtagelighed Kemisk erhvervet immun defekt syndrom (Kemisk AIDS) Det petrokemiske problem

Mekanismer
Immunsygdom Immunotoksicitet Immundysfunktion Immundysregulering Tillært lugtreaktion Masse psykogen sygdom Multipel symptom-kompleks Toksisk agorafobi Idiopatisk miljøintolerance Multiorgan dysæstesi

Resultat
Multiple kemiske sensitiviteter (MKS) MKS syndrom Kemisk hypersensitivitetssyndrom Universel allergi 20. århundredets sygdom Total allergisyndrom Miljøallergi eller sygdom Hjerneallergi Miljøtilpasnings- vanskelighedssyndrom Mad og kemisk sensitivitet Toksisk induceret nedsat tolerance ("TILT") Lugtaversion

I Danmark eksisterer der ikke noget officielt navn for tilstanden. I arbejdsmedicinske kredse bruges begrebet duftoverfølsomhed.

En forskergruppe fra Rigshospitalet har brugt ordet erhvervet intolerance for organiske opløsningsmidler ("*acquired intolerance to organic solvents*") (Gyntelberg, 1986). I Sverige anvendes følgende navne: *Multipel kemisk øverkänslighet, multipel känslighet og miljø somatiserings syndrom* (Ørbæk, 1998; Göthe, 1995; Lindelöf, 2000). I Tyskland hedder MCS "*Chemikalienunverträglichkeit*" (kemikalieintolerance) (Maschewsky, 1998).

American College of Occupational and Environmental Medicine, som er det forum i USA, der rummer de fleste MCS-eksperter, har i 1999 foreslået at bruge navnet "idiopatisk miljørelateret intolerance (IMI)" i stedet for MCS.

Begrundelsen er, at det nye navn er i bedre overensstemmelse med den nuværende viden eller mangel på samme om tilstanden (ACOEM, 1999). Idiopatisk antyder, at sygdomsårsagen er ukendt. Det er i grunden et bedre navn og begrundelsen er relevant.

I de sidste par år er flere forskere begyndt at bruge IMI eller en lignende betegnelse: idiopatisk miljøsygdom (*idiopathic environmental illness IEI*), som er den mest neutrale betegnelse til dato, men som giver mulighed for forveksling med andre miljøsygdomme (Sparks, 2000). I denne rapport fastholdes navnet MCS, fordi betegnelsen stadigvæk er den mest anvendte i litteraturen.

2.3 Afgrænsning til andre syndromer og sygdomme

MCS henregnes til gruppen af såkaldte miljøsygdomme (*environmental illnesses*), der dækker over flere syndromer, som menes at skyldes belastningsfaktorer fra miljøet, og som ikke er officielt anerkendte sygdomme. Mange bruger udtrykket MCS, når de mener miljøsygdomme. Se tabel 2.4 med liste over miljøsygdomme.

Tabel 2.4 Liste over andre miljøsygdomme der kan ligne MCS

Fibromyalgi Kronisk træthedssyndrom Amalgamsyge EI-allergi Fødemiddelintolerance Syge-bygningers-syndrom – (<i>Sick Building Syndrome</i> SBS) Golfkrigs-syndrom (<i>Gulf War Syndrome</i> , GWS)

Der findes mange, der klager over de samme symptomer, som ses ved MCS, uden at lægerne kan finde objektive tegn på sygdom. I sammenligning med MCS opstår de andre miljøsygdomme ikke i relation til en kemisk eksponering, og udløsning af gener skyldes muligvis andre mekanismer end specielle kemiske stoffer.

Afgrænsning af MCS mod de øvrige sygdomme sker ved anvendelse af definitions-kriterier for MCS (2.2.2). De personer, der opfylder kriterier for MCS, må betragtes som MCS-patienter, uanset om de også opfylder kriterier for andre syndromer. Flere undersøgelser peger på, at visse personer opfylder kriterier for flere syndromer samtidigt. Især for de to sidstnævnte i tabel 2.4, SBS og GWS, findes dokumentation for at mange personer, der enten har SBS eller GWS, også opfylder kriterierne for MCS (se også kap. 4).

De vigtigste miljøsygdomme som adskiller sig fra MCS er kort beskrevet nedenfor.

Kronisk træthedssyndrom (KTS) og fibromyalgi (FM)

De to nævnte syndromer, som ligeledes er dårligt definerede på grund af mangel på påviselige objektive forandringer, er heller ikke officielt anerkendte. De ligner MCS på flere måder. I alle tre syndromer er kvinder i alderen mellem 40 og 50 med en lang skoleuddannelse overrepræsenterede (Buchwald, 1994). De samme lugte som fremkalder gener hos 87-97% af MCS patienterne, fremkalder også gener hos 53-67% med kronisk træthedssyndrom, og hos 47-67% med fibromyalgi. Modsat klager 75% af MCS-patienterne over smerter i muskler og led, hvilket er typisk for fibromyalgi. Alt tyder på, at disse tre tilstande er nært beslægtede, nogle eksperter mener at de er identiske.

Indeklimasyge – Syge-Bygningers-Syndrom (SBS)

Denne sygdomsbetegnelse dækker over en lang række tilstande med forskellige sygdomsdefinitioner. Ifølge WHO er hovedsymptomer ved SBS gener fra slimhinder og CNS med eller uden relation til lugte. Ved SBS klager mange over gener, mens det ved MCS drejer sig om enkelte tilfælde.

I tilfælde af SBS føler de syge mennesker - i modsætning til ved MCS - ingen gener efter at de har forladt bygningen eller opholder sig i hjemmet eller andre steder. Der findes en gruppe personer med indeklimasyge, der udvikler MCS på et senere tidspunkt. Denne gruppe beskrives i kap. 4.

Amalgamsyge

Indenfor arbejdsmedicinen har forgiftning ved mindre doser kviksølv været kendt i mange år som "mikromerkurialisme", hvor sygdomsårsagen er baseret på et toksikologisk grundlag. Nogle af symptomerne ligner MCS.

Mekanismen bag amalgamsyge er ifølge en teori fra AAEM, at små doser kviksølv, som daglig frigøres fra amalgamtandfyldninger, kan fremkalde en tilstand, som ligner MCS. Der findes mange kliniske og eksperimentelle undersøgelser især fra Sverige, som ikke kan bekræfte mekanismen (Stenman, 1997). Ved en undersøgelse af personer, som mente, at deres gener skyldtes amalgamtandfyldninger, fandt lægerne hos omkring 30% en anden sygdom som forklaring på generne. Disse personer blev symptomfrie efter behandling for deres sygdom (Langworth, 1997). En undersøgelse fra Finland viser, at der iblandt mennesker med amalgamtandfyldninger findes enkelte med en høj kviksølvudskillelse i urinen. Hos fire personer ud af 26 med amalgamfyldninger, som alle havde høj kviksølvudskillelse i urinen og symptomer på lettere kviksølvforgiftning, forsvandt alle gener efter fjernelse af tandfyldninger (Stenman, 1997). Forfatteren mener, at det drejer sig om en regulær toksikologisk sygdomsmekanisme.

El-allergi

Dette syndrom, som er udbredt i Sverige, tilhører også gruppen af miljøsygdomme. Det er karakteriseret ved at personer klager over helbredsgener, når de befinder sig i nærheden af elektriske apparater og installationer. Generne ligner dem man kender fra MCS. Sygdomsmekanismen forklares ved elektromagnetiske felters påvirkning af organismens funktioner (Viby, 2001).

I Sverige er mange personer blevet undersøgt for el-allergi på de arbejdsmedicinske klinikker, uden at der er fundet belæg for en årsagssammenhæng mellem elektromagnetisk energi og de anførte gener. Ved el-allergi er der ikke tale om udsættelse for kemiske stoffer, og derfor falder dette syndrom udenfor MCS-definitionen valgt i denne rapport.

Fødemiddelintolerance (FMI)

Mange læger og forskere betragter FMI som en sygdomskomponent af MCS (Eaton, 2000; Rea, 1992). Disse mennesker, som er blevet udsat for en kemisk forgiftning, udvikler på et senere tidspunkt de samme symptomer som ved MCS, når de spiser bestemte typer fødevarer. Triggermekanismen udløses således fra mave-tarmkanalen

og er ikke i overensstemmelse med MCS beskrivelsen (Eaton, 2000). Der findes dog en lille undergruppe af personer, som reagerer på fødeemidler, men på et senere tidspunkt har udviklet duftoverfølsomhed, der udløser MCS gener. Den bagvedliggende mekanisme for FMI er ukendt, og syndromet er ikke anerkendt som en sygdom.

Porfyri

Nogle MCS-patienter har symptomer, som også ses ved porfyri, der er en stofskiftesygdom med gener fra flere organsystemer: Huden, nervesystemet, hæmoglobinsyntesen. Typiske gener er mørk farvet urin, mavekramper og hudreaktion ved udsættelse for sollys. Ifølge specialister kan der ikke påvises nogen sammenhæng mellem de to sygdomsbilleder. Det drejer sig om to sygdomme på samme tid hos den samme person (Ziem, 1995).

Det er påfaldende, at der er fundet en ophobning af MCS-tilfælde hos porfyripatienter, men foreløbig er der ikke fundet en sygdomsmekanisme hos patienter med porfyri, der ville kunne forklare mekanismen ved MCS.

2.4 Kommentar

MCS er et diffust sygdomsbillede med subjektive, ikke-specifikke symptomer, uklare bagvedliggende mekanismer og mange forskellige navne. MCS tilhører gruppen af såkaldte miljøsygdomme, i hvilken der også findes andre, dårligt afgrænsede syndromer med ukendt årsag og symptomer, som ligner MCS. Muligheden for sammenblanding eller forveksling med disse er stor.

Denne rapport koncentrerer sig udelukkende om MCS.

3 Konferencer, workshops, rapporter om MCS

3.1 Aktiviteter i USA

Siden 1990 har flere institutioner under regeringen været sponsor eller co-sponsor for foranstaltninger, der har haft til formål at støtte forskning i MCS. Her følger en kronologisk gennemgang af de aktiviteter, som nævnes i Interagency-rapporten (1998).

3.1.1 Konferencer, workshops og ekspertrapporter

National Research Council (NRC) Workshop 1991

På den amerikanske Miljøstyrelses (US EPA) forlangende blev videnskabelige eksperter fra alle relevante fagområder inviteret til en workshop med opgaven at formulere et forskningsprogram for MCS. Der blev etableret tre arbejdsgrupper med følgende arbejdsområder: Klinisk forskning, eksponering og diagnose, og epidemiologiske undersøgelser (*National Research Council, 1992a*).

I Bilag B (*Anbefalinger fra NRC workshop 1991*) findes en liste af anbefalinger fra arbejdsgrupperne. Der findes samtlige anbefalinger, som man dengang kunne tænke sig at være relevante og tilstrækkelige for at finde frem til en endelig beskrivelse af MCS og sygdomsmekanismen bag MCS.

Workshop om MCS 1991 Association of Occupational and Environmental Clinics (AOEC, 1992)

AOEC, som repræsenterer landets arbejds- og miljømedicinske klinikker, afholdt en workshop med klinisk orienterede målsætninger, såsom sygdomsdefinition, kortlægning af omstændigheder omkring sygdommens opståen, selve behandlingsstrategien og patogenesen (sygdomsmekanismer). Problemformuleringer og anbefalinger fra dette møde lå indenfor rammerne af NRC-workshoppen (se Bilag B).

Nogle anbefalinger har ført til forskningsaktiviteter, som præsenteres i kap. 6.

NRC rapport om immunotoksikologiske biomarkører 1992

Denne rapport, som blev udgivet af en subkomité, der var blevet nedsat under 1991-workshoppen, består i detaljerede anbefalinger indenfor immunologiske undersøgelsesmetoder. Dette understreger, at man i begyndelsen af 90'erne meget satsede på forskning i de immunologiske årsagsmekanismer (*National Research Council, 1992b*).

Ekspert panel for MCS nedsat af Agency for Toxicological Substances and Disease Registry (ATSDR).

I 1993 bevilligede kongressen US\$ 250.000 til afholdelse af en workshop om kemisk sensitivitet ved kemisk lavdosis og andre påvirkninger, som ATSDR skulle stå for at gennemføre. Bevillingen var blevet vedtaget pga. en udbredt bekymring i befolkningen om at kemiske stoffer fra affaldsdepoter og pesticidbehandlede marker kunne være skyld i MCS.

ATSDR etablerede et panel, som kunne rådgive regeringen om, hvilke foranstaltninger der var nødvendige for at opfylde kongressens ønsker (ATSDR, 1994). Panelet var sammensat af repræsentanter fra universiteter, klinisk medicin, folkesundhed, industri, MCS-patienter og regeringen, samt nogle observatører ("*outside*" experts). Panelet udfærdigede en prioriteret liste for MCS-projekter med betegnelsen "*Clean sites*" (1993).

Forslagene i denne liste lå indenfor rammerne af det store forskningskatalog fra 1991. Der fandtes enkelte nye, mere handlingsorienterede forslag så som:

- 1) Etablering af en intersektoriel komité der skulle stå for udviklingen af træningsfaciliteter for komitéens medlemmer og nye medlemmer fra andre institutioner, og
- 2) Metoder der hjælper med til at knytte MCS-forskning til andre, allerede igangværende projekter, samt udvikling af databasefaciliteter til registrering og behandling af de opnåede data.

Til dato er disse forslag stort set ikke blevet fulgt.

National konference om lavdosis eksponering for kemiske stoffer og neurobiologisk sensitivitet 1994

Dette møde var organiseret af ATSDR, som en delaktivitet under kongressens mandat fra 1993, og som en direkte følge af anbefalinger fra ekspertpanelet. Ved mødet drøftedes det olfaktoriske systems betydning i neurofysiologiske og psykologiske årsagsmekanismer og mulige forbindelser mellem psykologiske og immunologiske reaktioner. I kap. 6 redegøres for og diskuteres nogle af disse mekanismer.

I stedet for en traditionel slutrapport med resultater og anbefalinger har Kipen udarbejdet en officiel statusbeskrivelse med nye forslag, der fokuserede på en forbedring af den fortsat manglende koordination og samarbejde forskerne imellem. Han foreslog, at alle forskere skulle acceptere at overholde fælles kriterier og standardkrav med hensyn til sygdomsdefinition, udvælgelseskriterier, undersøgelsesmetoder, etablering af prævalens og definition af risikofaktorer (Kipen, 1994).

Forløbet af denne konference udtrykker et skift i forskningen, fra den immunologiske sygdomsmekanisme til andre områder, og bevidner samtidigt, at der fortsat mangler en tilstrækkelig koordinering af sygdomsdefinition og metode- standardisering mellem forskerne.

Befolkningsundersøgelse ved Californiens sundhedsforvaltning 1994

En anden anbefaling fra ATSDR mødet i 1993 var at udvikle en forskningsmetodologi til at opspore MCS-risikogrupper i den brede befolkning. Californiens sundhedsforvaltning fik midlerne til at løse denne opgave og i 1996 blev den endelige rapport afleveret (*California Department of Health Services CDHS, 1996*). Interviewspørgsmål om MCS var blevet indbygget i en allerede etableret befolkningsundersøgelse. Rapporten anbefaler, at det anvendte spørgeskema, som var blevet udarbejdet specielt til formålet, bruges som udgangspunkt for et nyt, mere tilbunds gående studie. Der blev ikke foretaget nye undersøgelser. Nogle tal om hyppigheden, som vises i kap. 5, stammer fra den californiske undersøgelse.

Workshop om kontrollerede eksponeringsundersøgelser 1995, *National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS)*

Denne workshop blev afholdt i staten New Jersey som en delaktivitet under et nationalt program ” *Superfund Hazardous Substances Basic Research and Training Program*”, som hver stat administrerer autonomt. Der blev givet midler fra NIEHS, som er en enhed under *National Institute of Health (NIH)*. Formålet var, at etablere et multidisciplinært forskningsprogram fortsat med sigte på en afklaring af sygdomsmekanismer ved MCS. Deltagerne havde en baggrund i neurofysiologi, immunologi, epidemiologi, toksikologi og biologi.

Der kom 4 hovedanbefalinger:

1. Klare kriterier for udvælgelse af undersøgelsespersoner.
2. Fuld kontrol med standardiserede eksponeringsforsøg (indtil denne dato forelå ingen positive resultater fra eksponeringsforsøg).
3. Inddragelse af betinget refleks og neural sensibilisering (forklaring af disse begreber findes i kap. 6) i vurderingen af kontrollerede provokationsforsøg.
4. Inddrage *case-control* design til epidemiologiske undersøgelser af forhold vedrørende årsagssammenhæng.

Konference om Eksperimentel forskning i MCS 1996, *National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS)*

Konferencen blev gennemført af samme team som ovennævnte workshop. Deltagerne var både klinikere og eksperter fra teoretiske forskningsmiljøer i MCS- relevante fagområder. Fem arbejdsgrupper diskuterede følgende emner:

- Empiriske procedurer for udforskning af toksisk induceret nedsættelse af tolerance (TILT).
- Betinget refleks (Pavlov) og MCS.
- Psyko-neuro-immunologiske mekanismer.
- Neurogen betændelse.
- Neural sensibilisering og ”*kindling*”-mekanisme.

Oplægget fra de fem grupper samt samtlige foredrag er publiceret i et særnummer af tidskriftet ” *Environmental Health Perspectives*” (nr. 105, supplementum 2, 1997).

I bilag C (*Hovedforslag fra EOHSI/NIEHS konference*) findes hovedforslag fra denne konference. Det er en operationaliseret opfølgning af tidligere aktiviteter forfattet af eksperter, som efterhånden har mødt hinanden adskillige gange over en 6-årig periode for at drøfte og formulere forskningsområder og -prioriteter. Der stilles fortsat de samme krav om standardisering og kvalitetskontrol, samt om bedre koordinering og ”lytten til hinanden” i denne interdisciplinære forskningsgruppe.

Det var tilsyneladende det sidste landsdækkende møde i USA, som udelukkende beskæftigede sig med MCS.

Sundhedsministeriets rapport til Kongressen 1998: *Report to Congress on Research on Multiple Chemical Exposures and Veterans with Gulfwar Illnesses*

Denne rapport var bestilt af Repræsentanternes Hus. I rapporten nævnes en planlagt konsensuskonference under *Centre for Disease Control* om multipel kemisk eksponering i lyset af de rapporterede tilfælde med Golfkrigs-syndrom

og MCS, samt et planlagt forskningsprojekt ” *Chemical Mixtures in Environmental Health*”. Resultater fra dette projekt er endnu ikke offentliggjort.

3.1.2 USA - Regeringens tværsektorielle udvalg: Interagency working group

Den mest prestigefyldte tværsektorielle arbejdsgruppe, der er blevet oprettet under USA's sundhedsministerium for MCS, er ” *Interagency Workgroup on Multiple Chemical Sensitivity*”. Der har siddet repræsentanter for nationale ministerier og styrelser samt for miljø-og sundhedsvidenskabelige forskningsmiljøer. Arbejdsgruppen har forfattet en rapport ” *A Report on Multiple Chemical Sensitivity (MCS)*”, som i dag foreligger som *Predecisional draft* (Interagency-rapport, 1998).

Rapporten er udarbejdet for politikere, embedsmænd, forskere og læger som sidder i de institutioner, der har beskæftiger sig med MCS-problematikken. Rapporten er skrevet efter grundig gennemgang af den videnskabelige litteratur, eksperthøringer, gennemgang af myndighedernes tidligere og nuværende handlinger samt tekniske og strategiske anbefalinger.

Rapportens hovedkonklusion er, at der fortsat (i 1998) mangler sikre beviser for MCS som en isoleret sygdomsenhed. Anbefalingerne er en fortsættelse af de citerede anbefalinger, som vises i bilag B, C og D.

Offentlig høring af rapporten

Efter vurdering af et ekspertpanel er rapporten i ikke-officiel godkendt form blevet sendt til høring i befolkningen. Der er kommet 460 svar, som er blevet sammenfattet i en ny rapport (*Summary of Public Comments Received for the Multiple Chemical Sensitivity Report, 2000, Center of Disease Control, Sundhedsministeriet*).

Der kom kommentarer fra behandlere i sundhedsvæsenet, privatpersoner med og uden MCS, samt organisationer. Personer i offentlige stillinger var mest positive over for rapporten, privatpersoner var de mest kritiske.

Kritiske kommentarer :

- Deltagelse af en repræsentant for den kemiske industri i redaktionskomiteen anses for at give anledning til en interessekonflikt, som har svækket rapportens betydning som et uvildigt dokument.
- Rapporten bør også indeholde information fra andre myndigheder under regeringen og fra miljølæger, som behandler MCS-patienter.
- Litteraturlisten er ikke komplet.
- Rapporten bør anbefale, hvordan man undgår eksponering.
- Rapporten bør anvendes af behandlere i sundhedsvæsenet, myndighederne, arbejdsgivere og befolkningen.

Positive kommentarer:

- Rapporten er en god begyndelse for at MCS i fremtiden kan anerkendes.
- Rapporten sammenfatter de vigtigste elementer om MCS-problematikken.
- Rapporten er et nyttigt redskab for dem, som arbejder med MCS.

3.1.3 Lægefaglige organisationers stillingtagen til MCS-spørgsmål

Flere lægefaglige organisationer har deltaget i debatten omkring MCS. Det drejer sig om Akademiet, som repræsenterer miljølægerne (AAEM), og fem

organisationer under USA's lægeforening (*American Medical Association* AMA) (De vigtigste kommentarer er anført i citationstegn):

- I AAEM's redegørelse fra 1992 forelægges den holistiske model for patogenese af miljøsygdomme, herunder MCS (se kap. 6).
- *American College of Physicians* (1989) "Miljølæger som foretager provokationstest bør definere den sygdom, de undersøger og behandler, og de bør overholde gængse kriterier for forsøgsdesign, såsom blindingsprincip og dokumentation af proceduren og resultater."
- *American Medical Association* (1992). "MCS bør ikke anerkendes som et klinisk syndrom".
- AMA, *American Lung Association*, US-EPA, forbrugerorganisation (1995) "Ved mistanke om MCS kræves seriøs gennemgang af sygehistorien. Sagen må ikke affærdiges som psykisk lidelse. Man skal finde ud af, om der foreligger psykiske problemer og vurdere, om der er behov for en specialistundersøgelse ved f.eks. en allergolog eller en lungespecialist."
- *American Association of Allergy, Asthma and Immunology* (1997) "Ingen af de mange fremførte teorier om patogenese er bevist."
- Konsensusgruppe, en gruppe bestående af 31 forskere og klinikere som er eksperter indenfor MCS-forskning og patientbehandling (*Archives of Environment Health*, 1999) forslag til klinisk protokol, se kap. 7.
- *American College of Occupational and Environmental Medicine* (1999) er det mest kompetente lægelige organ mht. MCS. Arbejdsgruppen understreger betydningen af lægernes beslutninger for afgørelsen i erstatningsmæssige og sociale sammenhænge. Medlemmerne erkender, at der fortsat ikke findes bevis for at miljøpåvirkninger er involverede i MCS-mekanismen, og at der derfor ikke er noget videnskabeligt belæg for miljøinterventioner (undersøgelser og regulering), med det formål at reducere hyppigheden af MCS. Dette gælder dog ikke for erkendte indeklimaproblemer. ACOEM går ind for en bio-psykologisk sygdomsmodel og støtter herved hypotesen bag en kompleks sygdomsmekanisme, som består af både psykologiske og fysiologiske faktorer.

Alle selskaber har i øvrigt samstemmende udtalt, at det er vigtigt, at lægerne udviser reel empati og interesse for MCS-patienter, og at al forskning bør publiceres i tidsskrifter med *peer review*.

3.1.4 Kommentarer

Mange konferencer og workshops er blevet afholdt i USA i perioden 1990-1998 for at finde frem til en årsagsforklaring af MCS. Alligevel er de endelige spørgsmål om MCS's årsag og mekanisme ikke besvaret. Der er i tidens løb fremkommet stadig nye forslag af høj, faglig kvalitet til forskningsaktiviteter og andre tiltag, som ville kunne skaffe flere entydige videnskabelige resultater.

I bilag D (*Emneliste for anbefalinger til MCS forskning*) findes en gennemgang af de vigtigste anbefalinger fra de ovenfor nævnte syv konferencer, opstillet efter emner.

Anbefalinger om områder, der skal forskes i, som er blevet foreslået ved de fleste møder var:

- Epidemiologiske studier.
- Sygdomsdefinition.
- Provokationsforsøg.

Stort set alle anbefalinger blev allerede præsenteret ved den første konference i 1991. De efterfølgende konferencer forekommer nærmest som en gentagelse af samme "MCS-ritualer". Det er overraskende, at alle de erfarne forskere blev ved med at afholde nye workshops og konferencer, selv om de hver gang måtte konstatere, at de tidligere opstillede krav til forskning ikke var blevet opfyldt,

og at man ikke var nået længere.

Der er lagt enorme ressourcer og mange forskertimer i en national anstrengelse, hvis udbytte tilsyneladende ikke står mål med investeringerne.

3.2 Aktiviteter i Canada

I 1990 blev afholdt workshop om *Environmental Sensitivities*. I 1992 blev afholdt workshop om *MCS and the relevance to psychiatric disorders*.

De canadiske eksperter diskuterede problemstillinger i forbindelse med MCS i en større sammenhæng, end man gjorde i USA, nemlig patienternes fysiske, psykologiske, sociale og økonomiske problemer, samt hvilken indflydelse MCS havde på sundhedsvæsenets behandlersystem, på de sociale tjenester og på arbejdspladser.

Følgende anbefalinger blev vedtaget:

- A: En patient med MCS skal vurderes i sin daglige funktion snarere end med henblik på diagnose.
- B: Der blev etableret diagnosekriterier for at etablere om MCS-diagnosen var a) mulig, b) mere sandsynlig, c) meget sandsynlig.

De canadiske miljø- og sundhedsmyndigheder har i en lang årrække arbejdet med flere forebyggelsesinitiativer mod pesticider til privat brug og duftstoffer i det offentlige rum, og *Health Canada* (Canadas sundhedsmyndighed) har forsøgt at anerkende MCS sammen med to andre miljøsygdomme for at skabe muligheder for social erstatning til ofrene (se også kap.8).

Kommentar

Det canadiske system ser ud til at fremhæve sociale og forebyggelsesmæssige aspekter i relation til MCS ud fra en helhedsvinkel i modsætning til USA, der koncentrerer sig mere snævert på et objektivi diagnostesystem.

3.3 Aktiviteter i Europa

3.3.1 EU-Kommissionens miljødirektorats rapport 1996

I Europa fik en international ekspertgruppe mandat fra EU-Kommissionens Miljødirektorat (*DG Environment*) til at undersøge forholdene omkring kemisk sensitivitet i udvalgte lande, herunder i Danmark, Tyskland, Sverige, Norge, Belgien, Holland, Storbritannien og Grækenland (Europæisk rapport, 1994).

Bag rapporten "*Chemical sensitivity in selected European countries: an exploratory study*" stod et hold af 11 forskere fra DK, D, GR og USA.

Hovedforfatteren var N. Ashford, som sammen med Miller har skrevet bogen "*Chemical Exposures*". Hele konceptet af undersøgelsen og formuleringen af spørgsmål til repræsentanter fra de ni lande bygger på den tankegang, man havde i USA på daværende tidspunkt, men som ikke mange europæere var

fortrolige med. Rapporten er aldrig blevet godkendt og officielt udgivet af EU's Miljødirektorat.

Rapporten er baseret på oplysninger fra enkelte nøglepersoner i hvert land, der har indsamlet oplysninger på nationalt plan. Oplysninger består i svar på de samme standardiserede spørgsmål stillet til hvert land, og kan grupperes i oplysninger om eksponering, om patientoplysninger, om relevante undersøgelser og forskning samt forestående planer.

Resultater viser et noget tilfældigt og broget billede fra de europæiske lande, som ikke kan sammenlignes med hinanden. Dette kan skyldes måden oplysningerne er indsamlet på. Spørgsmålene er baseret på erfaringer og viden fra USA, f.eks. vedrørende mulige årsagshypoteser og målgrupper. Det er tænkeligt, at de adspurgte i de europæiske lande har misforstået spørgsmålene. Det er også muligt, at det er de forkerte personer, der er blevet spurgt.

Rapporten konkluderer, at der findes MCS-lignende forhold i alle europæiske lande, om end hvert land har "sine" MCS-tilfælde med specielle eksponerings- og sygdomsformer.

For Danmarks vedkommende hævder rapporten, at der findes sygdomsdiagnoser og kemisk eksponering som muligvis svarer til MCS. Nogle oplysninger fra rapporten vises i kapitel 4.

3.3.2 Rapport for den Britiske arbejdsmiljømyndighed (*Health and Safety Executive, HSE*)

Det arbejdsmedicinske Institut i Skotland er blevet bedt om en kortlægning af multipel kemisk sensitivitet. Fem af instituttets medarbejdere, med Graveling som hovedforfatter, har skrevet en fyldig rapport som svarer på spørgsmålene:

1. Findes der bevis for at eksponering for kemiske stoffer, herunder pesticider, kan fremkalde gener hos enkelte mennesker som er udløst af meget lave doser?
2. Hvilken dokumentation foreligger der, som beviser at denne reaktion skyldes en fysiologisk eller en psykologisk proces?

Rapporten indeholder en meget detaljeret og grundig gennemgang af de forskellige hypoteser for sygdomsmekanisme (Graveling, 1999). Selv om den ikke svarer præcist på de to stillede spørgsmål, konkluderer forfatterne ud fra epidemiologiske undersøgelsesresultater, at MCS eksisterer.

3.3.3 Rapport fra *British Society for Allergy, Environmental and Nutritional Medicine* (BSAENM)

British Society for Allergy, Environmental and Nutritional Medicine er sammensat af britiske læger fra flere specialer. De har skrevet en omfattende rapport om MCS med stærk vægtning af den øko-medicinske sygdomsmodel. Symptomerne kædes sammen med fødemiddelallergi og blandt årsagsmekanismer nævnes en allergisk reaktion uden påviselige immunologiske fænomener. Der diskuteres flere individuelle sygehistorier, hvoraf ikke alle opfylder Cullens kriterier (Eaton, 2000).

3.4 Aktiviteter under FN / WHO

International Programme for Chemical Safety (IPCS) Workshop i Berlin 1996

En af EU-Kommissionens rapporter anbefalinger var, at der skulle afholdes en konference for alle interesserede europæiske eksperter indenfor MCS, med det formål at drøfte situationen i Europa, og planlægge en koordineret indsats for information og forskning i MCS. Rapporten er som nævnt aldrig blevet offentliggjort, og EU har ikke fulgt dette råd.

Til gengæld blev der i 1996 afholdt en international workshop i Berlin under ledelse af IPCS (*International Programme for Chemical Safety*) under WHO, ILO, UNEP og den tyske regering. Eksperter fra ganske få europæiske lande og fra USA og Canada blev inviteret til at deltage. Der deltog også en person fra EU's *DG Environment*. Desuden deltog flere repræsentanter fra den kemiske industri (*IPCS-report of multiple chemical sensitivities*, 1996).

Forløbet af workshoppen er sammenlignelig med møderne, der blev afholdt i USA (se ovenfor). Der deltog de samme eksperter fra USA. Der findes et slutdokument fra workshoppen, som aldrig er blevet offentliggjort, fordi der opstod uoverensstemmelser mellem deltagere vedrørende konklusioner. 80% af deltagerne var uenige i hovedkonklusionerne.

WHO har ikke foretaget sig noget siden denne konference (personlig meddelelse, Dr. Younes, IPCS/WHO Genève, 2001).

3.5 Konklusion

I dette kapitel redegøres for de videnskabelige aktiviteter vedrørende MCS, der blev gennemført af sundhedsmyndighederne med støtte fra regeringen i USA. De anførte forslag til MCS-forskningsprojekter må generelt anses for at være af høj kvalitet og relevante, og kan i stor udstrækning anvendes som inspiration til forskning i europæisk/dansk regi.

Resultatet af de mange forskningsprojekter er relativt beskeden. Man er ikke nået til en endelig afklaring af MCS's årsagsmekanismer.

Rapporten, som er udarbejdet af USA-regeringens arbejdsgruppe, er endnu ikke blevet officielt godkendt og offentliggjort.

MCS anerkendes ikke officielt som en sygdom, og der findes ingen sikre metoder til diagnose og undersøgelse og til identifikation af risikogrupper. Der er ikke sket en tilnærmelse mellem gruppen af miljølæger og de etablerede læger.

4 Eksempler på MCS

I dette afsnit beskrives typiske eksempler på MCS-tilfælde, som opfylder kriterier for definition og med et forløb i to faser, som nævnt i kap. 2:

- En erkendt initial eksponering for et kemisk stof i en større, ikke nødvendigvis toksisk dosis,
- En tilstand med øget respons fra flere organer over for det samme kemiske stof i lavere dosis, samt udvikling af gener i forbindelse med udsættelse for andre kemiske stoffer ("triggerstoffer").

4.1 MCS efter udsættelse for organiske opløsningsmidler

Det er velkendt at mangeårig udsættelse for organiske opløsningsmidler kan forårsage forskellige former for skader i hjernen og i andre organer. MCS synes også at kunne være en følge af sådan langvarig udsættelse. Til de første publikationer om sådanne tilfælde hører arbejdet fra Righospitalets arbejdsmedicinske klinik og øre-næse-halsafdelingen (Gyntelberg, 1986).

Forfatteren brugte begrebet "*Acquired intolerance for organic solvents*" (Opløsningsmiddel-intolerance). Undersøgelsen omhandlede i alt 50 personer, som havde udviklet en række gener fra forskellige organer ved eksponering for opløsningsmidler i lave doser. Doserne var i en størrelsesorden som ikke tidligere havde givet dem gener. Alle havde tidligere været udsat for akutte opløsningsmiddelforgiftninger. Hos 22 blev påvist toksisk encefalopati.

De mest udtalte gener var hos alle svimmelhed, kvalme og træthed, som forsvandt ved fjernelse af opløsningsmidlet. Der findes ingen oplysninger om de undersøgte personer også fik gener ved eksponering for andre kemiske stoffer. På grund af denne manglende oplysning opfylder Gyntelbergs materiale ikke MCS-definitionen.

I øvrigt nævner forfatterne, at Stockholm og Cöhr allerede i 1979 havde konstateret, at personer med tidligere opløsningsmiddelforgiftning var mere følsomme overfor opløsningsmidler end andre forsøgspersoner under klimakammerforsøg (Stockholm, 1979).

Rasmussen bekræfter på det seneste, at personer med nervesystemskader, f.eks. toksisk encefalopati, har en øget sensitivitet overfor organiske opløsningsmidler og ofte også overfor ikke-neurotoksiske kemikalier (Rasmussen, 2002).

Lignende erfaringer er gjort hos arbejdsmedicinere i Sverige (f.eks. Ørbæk, 1998; Lindelöf og Georgellis 1999,2000) og i Norge (Levy, 1997). Levy nævner, at fase to ved MCS ofte udløses efter længere tids fravær fra arbejde og eksponering. Når disse personer vender tilbage på deres arbejde, kan de ikke mere tåle de opløsningsmidler, som de tidligere var vant til at omgås. De kan heller ikke mere tåle de samme stoffer i lavere koncentrationer, og begynder så at klage over diffuse gener ved dufte fra parfume,

udstødningssasser o.l. For de samme personer nævnes også lavere tolerance for alkohol og medicin.

I en arbejdsmedicinsk undersøgelse fra Frankrig blev et MCS-lignende syndrom ”*Syndrome d’intolérance aux odeurs chimiques*” (intolerancesyndrom for kemiske lugte) beskrevet. I 19 ud af 30 tilfælde opstod generne udelukkende ved eksponering for organiske opløsningsmidler, svarende til Gyntelbergs beskrivelse (Grimmer, 1995). Der fandtes en undergruppe på 17 ud af de 30, som i løbet af opfølgningen udviklede intolerance overfor andre stoffer. Dette fænomen blev kaldt ”*hypersensibilité olfactive*” (lugtoverfølsomhed). Ikke alle 17 havde tidligere været udsat for opløsningsmidler.

En gruppe fra den miljømedicinske enhed i Stockholm fandt at bygningsmalere mere end nogen anden erhvervsgruppe var plaget af MCS-lignende gener. Ved en spørgeskemaundersøgelse af erhvervsaktive malere fandtes blandt 584 besvarelser, 191 personer der klagede over lugtfølsomhed over for organiske opløsningsmidler, og hos 49 personer fandtes gener, der opfylder kriterierne for MCS. Den sidste gruppe malere var tydeligvis mere belastede af deres gener end de øvrige malere (Lindelöf, 2000) (Se også kap. 6.4).

Cones og Lax beskrev begge en lille gruppe personer med MCS, som de havde identificeret blandt deres arbejdsmedicinske patientgrupper på henholdsvis 1200 og 605 henviste patienter (Cone, 1987; Lax, 1995). Hos Cone fandtes 13 og hos Lax 35 personer, der opfyldte Cullens kriterier. Størsteparten af Cones patienter var blevet udsat for organiske opløsningsmidler i den initiale fase.

Tabel 4.1 Oversigt over MCS tilfælde blandt opløsningsmiddel-eksponerede (arbejdsmedicinske undersøgelser)

Forfatter	Syndrom	Antal Personer	Eksponering	
			initial	”trigger” fase
Gyntelberg, 1986	Erhvervet intolerance for opl. midler	50	50 organiske opl. midler	Organiske opl. midler
Grimmer, 1994	Sy. d’intolérance aux odeurs chimiques	30	19 org. opl.midler	Org. Opl.midler Samt ”bredt udvalg” af andre kemiske stoffer
	----- Hypersensibilit é olfactive	17		
Lindelöf, 2000	Lugtfølsomhed	191	Org. opl.midler	Org.opl.midler
	----- MCS	49	Org.opl.midler	”bredt udvalg”
Cone, 1987	MCS	13	11 org. opl. midler	”bredt udvalg”
Lax, 1995	MCS	35	Uoplyst	”bredt udvalg”

4.1.1 MCS hos arbejdere efter akut udsættelse for benzindampe under tunnelbyggeri

Davidoff og Meggs beretter om 77 ufaglærte bygningsarbejdere, som under gravearbejde til bygning af en tunnel igennem to måneder var blevet udsat for kemiske dampe fra benzinfurennet jord beliggende under et tidligere tankstations- anlæg (Davidoff, 1998). Først to måneder efter, at de havde bemærket benzinlugt for første gang, begyndte arbejderne at klage over hovedpine, svimmelhed, irritation i øjne og svælg samt hoste. Der blev bl.a. målt benzen-koncentrationer i tunnelluften på 60 ppm (Drægerrør), hvorefter arbejdet blev indstillet og tunnelen lukket. Det lykkedes ikke at få lavet mere pålidelige målinger af samtlige kemiske dampe i tunnelen.

Et tilfældigt udvalg af 30 personer blev undersøgt to gange. Første gang kort efter forgiftningsepisoden og anden gang 10-13 måneder senere, hvor 10 arbejdere havde udviklet gener, der opfylder MCS-kriterierne. To af dem havde allerede tidligere været udsat for kemiske dampe, mens de otte først havde fået gener efter tunnelepisoden (26,7% af de undersøgte 30 tunnelarbejdere).

I sammenligning med en anden gruppe MCS-patienter var tunnelarbejdernes gener mindre hyppige (dog mindst én gang ugentlig) og af kortere varighed, men de var af samme art og fra flere organer, såsom centralnervesystem, luftveje, bevæge-apparat og mave-tarmsystem.

Ingen af arbejderne havde forladt deres arbejde på grund af gener. De fleste var i arbejde på tidspunktet for den anden undersøgelse.

Denne kohorte af arbejdsmænd er ret usædvanlig i MCS-sammenhæng, idet ingen af arbejderne kendte noget til MCS på tidspunktet, hvor de fik de første forgiftningssymptomer. I efterløbet er de ikke blevet undersøgt af miljølæger eller kommet i kontakt med patientforeninger for MCS-ofre.

Undersøgelsen er interessant, fordi det drejer sig om en ufrivillig, næsten eksperimentel eksponeringsituation, som klart demonstrer, at kun en del af de oprindeligt eksponerede med akut forgiftning udviklede MCS.

4.1.2 MCS efter udsættelse for plastikmateriale

På en flyfabrik i USA blev mellem 50-75 medarbejdere akut syge, da et nyt plast- produkt blev introduceret på arbejdspladsen. Generne lignede dem man kender fra akut opløsningsmiddelforgiftning. Produktet viste sig at indeholde phenol, formaldehyd og methylethylketon, som målt inde i fabrikken i koncentrationer, der lå under grænseværdien. Tolv medarbejdere klagede over vedvarende gener, som blev udløst af forskellige lugte i det daglige miljø. De blev undersøgt af et panel af medicinske eksperter, der ikke fandt andre sygdomme som forklaring på patienternes gener (Simon, 1990).

4.2 MCS efter udsættelse for pesticider

Ifølge Ashford og Miller er organophosphat- og carbamat-pesticider i flere undersøgelser blevet fremhævet som mulige årsager til MCS hos udsatte personer. Forløbet er typisk en akut forgiftningsepisode, eventuelt ledsaget af kroniske forgiftningssymptomer fra centralnervesystemet, og senere udvikling af diffuse gener fra flere organer i overensstemmelse med definitionen på MCS.

Ifølge en patientforening for MCS-ofre i USA har 80 % af deres 6800 medlemmer oplyst, at de ved besked om hvornår, hvor, hvordan og overfor hvilket stof de var blevet syge. Hos 60% startede sygdommen med udsættelse for pesticider (Ashford & Miller, 1998).

I 1966 rapporterede Tabbershaw om 114 landbrugsmedhjælpere fra Californien med en akut organofosfat-forgiftning, hvoraf nogle senere udviklede en MCS-lignende tilstand. Tre år efter forgiftningstilfældet klagede 22 personer over utilpashed ved kort kontakt med pesticider og med organiske opløsningsmidler. Seks personer forlod deres arbejde på grund af generne. De øvrige prøvede så vidt muligt at undgå at arbejde med pesticider. 61 personer fra den oprindelige kohorte kunne ikke opspores og det er uvist, hvor mange af disse har forladt regionen på grund af MCS-gener (Tabbershaw, 1966).

Cone beskriver en episode, hvor 250 gæster i et hotel i flere omgange var blevet udsat for propoxur, et carbamat-insekticid mod kakerlakker. Mange gæster fik forbigående, akutte forgiftningssymptomer, men 19 personer klagede over vedvarende gener. De blev undersøgt på en arbejdsmedicinsk klinik mellem 5 og 15 måneder efter forgiftningsepisoden. Tolv af dem klagede over overfølsomhed for lugte fra parfume, benzin, avissvæerte, diverse rensmidler, pesticider og opløsningsmiddel-baserede produkter, som de ikke havde været generet af før opholdet på hotellet (Cone, 1992).

I EU-rapporten beskrives tilfælde af pesticidforgiftninger i otte lande (DK, S, N, UK, D, B, NL, GR), for det meste i arbejdsmiljøsammenhæng (EU-rapport, 1994).

Fra Tyskland rapporteres om en gruppe på 23 personer med akut pyrethroid-forgiftning, hvoraf otte senere udviklede MCS-gener forenelig med Cullens kriterier. Kliniske undersøgelser og laboratorieundersøgelser af disse personer viste normale forhold (Europæisk rapport, 1994).

4.2.1 Forhold i Danmark

I Danmark foreligger flere rapporter om akutte pesticidforgiftninger hos gartnere og andre (Lander, 2000). Der er ikke foretaget systematiske undersøgelser, der kan oplyse, om de undersøgte personer opfylder MCS-kriterier eller ej. Ifølge Lander findes en lille gruppe, der er generet af lugte, mens de sprøjter i drivhuse. Kilden til disse gener tilskrives aromatiske advarselsstoffer, som er tilsat sprøjtemidlet (Lander, personlig meddelelse, 2001).

I modsætning til USA, hvor pesticider er den hyppigst nævnte gruppe af kemiske stoffer i MCS-sammenhæng, bruger danske privatpersoner pesticider i mindre målestok, og mest udendørs.

4.3 Træbeskyttelsesmidler - pentachlorphenol (PCP) i Tyskland

Ifølge oplysninger fra tyske eksperter, givet i forbindelse med den europæiske undersøgelse, var der i 1994 i Tyskland mange tilfælde af et MCS-lignende syndrom, der først og fremmest skyldtes pentachlorphenol, som blev anvendt til indendørs træbehandling og som indeholdt en kompleks blanding af flere stoffer såsom dioxin, furan og organiske opløsningsmidler. Der rapporteredes om 10 000 forgiftningstilfælde (akutte og kroniske), herunder 100 fra børneinstitutioner og skoler.

I en række tilfælde svarede forløbet til definitionen på MCS med initial udsættelse for ovenfor nævnte stof, efterfulgt af forskellige, ikke-specifikke gener ved eksponering for diverse kemiske stoffer i ganske lav koncentration. Ved en retssag i Frankfurt fandt domstolen, at det var overvejende sandsynligt, at pentachlorphenol var årsagen til MCS-generne hos en gruppe personer. Dommen blev appelleret af producenten og udfaldet af appelsagen kendes ikke (Europæisk rapport, 1994).

Der foreligger lignende rapporter fra andre lande. I *Holland* blev målt høje indendørsværdier for pentachlorphenol i tre byer, hvor beboere klagede over gener, men det kunne ikke dokumenteres at generne var relateret til stoffet (Europæisk rapport, 1994).

I *Belgien* brugtes begrebet *PCP-Syndrom* for at beskrive tilstanden, som skyldtes pentachlorphenolanvendelse. Eksperterne fandt mange personer med gener, der svarer til MCS, som de tilskrev en form for intolerance, snarere end en forgiftning i klassisk forstand (Europæisk rapport, 1994).

4.3.1 MCS efter udsættelse for Rentolin i DK

Rentolin er et træbehandlingsmiddel, der fejlagtigt er blevet brugt til indendørs anvendelse. Produktet er kun beregnet til udendørs anvendelse, men importøren har reklameret med, at det kan bruges til lofter, gulve og køkkenborde.

Produktet består primært af opløsningsmidler (terpentin), linolier og et svampemiddel (dichlofluamid).

I en periode kom mange klager fra privatpersoner, som havde anvendt Rentolin i deres hjem. Flere af disse personer var blevet undersøgt på arbejdsmedicinske klinikker, som fandt et sygdomsbillede, der lignede MCS, med gener fra centralnervesystemet og flere andre organer. Mange tilfælde blev diagnosticeret som akutte forgiftninger med opløsningsmidler, mens det ikke var muligt for arbejdsmedicinerne at dokumentere en sammenhæng mellem Rentolin-behandling af træoverflader og de kroniske MCS gener (Viskum, 1999). På baggrund af en toksikologisk vurdering anses en sammenhæng dog som sandsynlig, især ved mere omfattende brug af Rentolin.

Efterfølgende forbød Miljøstyrelsen indendørs brug af produktet, som følge af produktets meget høje indhold af sundhedsfarligt opløsningsmiddel.

Der blev ført en retssag ved en dansk domstol om, hvorvidt Rentolin var den direkte årsag til MCS-gener hos den klagende part. Retten afgjorde på baggrund af en vurdering fra to eksperter i miljømedicin og indeklimaforhold, at Rentolin kunne være årsagen til generne. Eksperterne mente bl.a. at indholdet af dichlofluamid kan have været af afgørende betydning.

4.4 MCS i relation til indeklima

Som allerede nævnt i kap. 2 findes der mange årsager til forskellige indeklimagener, som ikke nødvendigvis har noget til fælles med MCS. I dette kapitel skal opmærksomheden henledes på kemiske stoffer som kan forårsage MCS-lignende gener.

Samlebegrebet for disse kemiske stoffer er flygtige organiske forbindelser (*volatile organic compounds, VOC*), som kan måles i indendørsluft og som opstår ved afgangning fra forskellige indendørskilder. Ifølge Wolkoff skelnes mellem følgende hovedkilder:

- Bygningsmaterialer, maling, lime, tapet, møbler, gulvtæpper mm.
- Materialer fra menneskelig aktivitet: Kontormaskiner, husholdningsmaskiner, personlig pleje mm.
- Mikroorganismer : Skimmelsvampe mm.
- Udendørs luftforurening fra trafik og industri. (Wolkoff, 1995) (se også 4.8).

I litteraturen fra USA findes mange beretninger fra personer med MCS, der anfører, at deres gener startede efter, at de fik et nyt arbejds kontor, flyttede ind i et nyt hus eller fik lagt nye tæpper. I de fleste tilfælde drejer det sig om store kontorrum til mange medarbejdere med mellem to og tre hundrede kvadratmeter nye tæpper. Tæpperne er limet til underlaget med styren-butadien-holdige lime, som er anbragt på den polymeriserede bagside af tæppet (Ashford & Miller, 1998).

I private hjem i USA anvendes mange flere kemikalier end i Europa, hvilket for store dele af befolkningen kan betyde, at der forekommer mere omfattende indendørs udsættelse for kemiske stoffer end i Danmark/Europa.

4.5 Golfkrigs-syndromet (*Gulf War syndrome, GWS*)

Det har allerede været kendt fra tidligere krige (Vietnam, Korea), at et mindre antal soldater efter hjemkomsten plages af gener, hvoraf nogle ligner MCS. Mens man tidligere vurderede disse tilfælde som værende overvejende relateret til et psykisk traume, er der i dag også andre hypoteser under afprøvning.

Den store gruppe soldater med helbredsgener efter Golfkrigen har givet anledning til store kliniske undersøgelser i USA og Storbritannien, og flere forskningsprojekter er stadig undervejs.

En af de mange hypoteser om årsagen til GWS er eksponering for forskellige kemiske stoffer (pesticider, vacciner, antistof mod giftgas mm.), som soldaterne blev eksponeret for dels ved indånding (pesticid) og dels ved indsprøjtning. I den samlede flok af krigsveteraner med GWS findes der muligvis en undergruppe som opfylder betingelser for MCS, dvs. de har været udsat for en initial kemisk forgiftning ved inhalation og har siden hen udviklet diverse gener ved kontakt med dufte (se også bemærkning under 2.3).

Ved den danske undersøgelse af Golfkrigsveteraner (The Danish Gulf War Study) er der ikke fundet tegn på udsættelse for kemiske stoffer før og under Golfkrigen (Ishoy, 1999).

4.6 Kommentar

På grund af manglende opmærksomhed og interesse for MCS i Europa generelt, og i Danmark i særdeleshed, kender man ikke til alle former for MCS-lignende tilfælde, der måtte findes herhjemme.

Langt de fleste MCS-tilfælde kendes fra arbejdsmedicinske undersøgelser. Det er først og fremmest opløsningsmiddel- og pesticideksponerede personer, der er tale om. Der er rapporteret to tilfælde af MCS hos yngre personer, som var ansat i danske svømmehaller. Generne skyldtes chlorholdige dampe (f.eks. trihalomethaner og chloraminer), der dannes under særlige forhold. I begge tilfælde måtte de pågældende forlade deres arbejde og omskoles (Raffn, personlig meddelelse 2001).

Graveling undrer sig over, at MCS efter hans vurdering er mindre hyppig i de befolkningsgrupper, som man kan forvente, er de mest udsatte for kemiske stoffer, nemlig de der arbejder med disse stoffer. Denne bemærkning er ikke i overensstemmelse med de danske erfaringer, hvor de fleste tilfælde af formodet MCS findes blandt erhverv med tidligere opløsningsmiddeleksponerede, samt få andre erhverv, såsom gartnere, frisører m.fl.

Graveling nævner ikke egne erfaringer med f.eks. erhvervsmæssigt eksponerede tilfælde. Det er påfaldende, at Graveling og hans medforfattere, som alle arbejder på et arbejdsmedicinsk institut, ikke nævner tal for arbejdsrelaterede MCS-tilfælde i Skotland eller England al den stund at deres rapport er bestilt af den britiske arbejdsmiljømyndighed (Health and Safety Executive, HSE) (Graveling, 1999) (se kap. 3).

Fra private hjem kendes til få sporadiske tilfælde, som de anførte sager om træbehandlingsmidlet Rentolin er et godt eksempel på.

4.7 Kemiske stoffer som kan udløse MCS

4.7.1 Kemiske stoffer og initial eksponering ved MCS

Følgende kemiske stoffer er blevet nævnt i forbindelse med den initiale eksponering ved MCS: Alle typer af organiske opløsningsmidler (erhvervsmæssig eller privat), pesticider (organophosphater og carbamater), hårplejemidler (frisører) og chlorholdige-forbindelser (f.eks. svømmehaller).

Tabel 4.2 fra EU-rapporten viser de forskellige landes ekspertudsagn om, hvilke kemiske stoffer der anses for at kunne fremkalde MCS. Organiske opløsningsmidler og pesticider er de hyppigst nævnte.

Det er uklart, på hvilken baggrund danske eksperter har oplyst om stress og psyko-sociale faktorer som udløsende årsag for MCS (nederst i tabel 4.2). Denne årsagsfaktor hører ellers ikke til blandt de mest kendte faktorer ved initial eksponering (se også 2.2.2)

Tabel 4.2 Mulige udløsende faktorer for MCS (initial eksponering).
Oplysninger fra ni lande i Europæisk undersøgelse (Europæisk rapport, 1994)

Eksposteringsfaktor	DK	S	N	SF	D	NL	B	UK	GR
Amalgam / Kviksølv		+	+		+				
Anæstesi-gasser									+
Tæpper og lim		+				+			
Dieselgas udstødning	+								
Formaldehyd	+		+		+				+
Frisør kemikalier	+	+							+
Indeklima	+	+		+					
Affedtningsmidler	+								
Methylmethacrylat		+	+						
Nye, renoverede bygninger		+	+		+				
Organiske opl.midler	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Maling, lakker	+	+			+				+
Pentachlorphenol mm.					+	+	+		
Pesticider	+		+		+		+	+	+
Medikamina			+						+
Trykkermateriale	+	+							
Stress – psykosociale faktorer	+	+			+			+	

4.7.2 Kemiske stoffer som udløser multiple reaktioner ("triggerstoffer")

Tabel 4.3 viser et ajourført bredt udvalg af kemiske stoffer i henhold til nyere danske oplysninger og litteratur fra USA. De anførte stoffer kan forekomme såvel indendørs som udendørs, og på arbejdspladsen, på offentlige steder og i private hjem.

Rubrikken "Indendørs VOC i øvrigt" dækker over kemiske dampe, som ikke er anført andet steds i tabellen. Wolkoff giver en detaljeret beskrivelse af både de forskellige årsager til VOC og det store antal målbare organiske forbindelser (se også 4.4, Wolkoff, 1995). Der findes en stor bredde for VOC lugt-/ duftkoncentrationer, der strækker sig over mange størrelsesordener (fra mg/m³ til ug/m³ eller endnu lavere).

For en række eksponeringer gælder, at de bidrager til en kompleks form for luftforurening, hvor der kan være tale om kombinationseffekter af flere kemiske stoffer og af kemiske stoffer og andre faktorer.

Tabel 4.3 Liste over hyppigst rapporterede kemiske triggerstoffer (bl.a. Miller, 2001)

Pesticider <ul style="list-style-type: none"> • Organophosphater, carbamater Organiske opløsningsmidler <ul style="list-style-type: none"> • Maling, lakker, fernis • Lime • Metalrensning • Trykfarver og rensning • Husholdningskemikalier • Neglelakfjerner Træbeskyttelsesmidler Formaldehyd Kemisk rensning	Tobaksrøg Stegeos Chlordampe (svømmehaller) Asfalt Hårplejemidler (Ammoniakforbindelser) Biludstødningssasser Dampe fra nylagte tæpper Parfume, eau de cologne "Friskluft" spray Duftstoffer i sæbe, vaskepulver og andre husholdningsprodukter Benzindampe Indendørs VOC i øvrigt
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Reaktive stoffer kan reagere med andre stoffer og på denne måde udvikle nye forbindelser med triggerkapacitet. F.eks. opstår der ved en kemisk reaktion mellem ozon og citrusolie et stof med stærk irriterende lugt. Ringe fordampelige kemiske stoffer kan adsorbere sig til f.eks. støvpartikler og via støveksponeering virke som triggerstoffer (Wolkoff, 1999).

5 Hyppighed

5.1 Hyppighed

Når en sygdomstilstand, hvis forekomst man skal undersøge, mangler en endegyldig definition, er det svært at finde sammenlignelige epidemiologiske resultater. Vanskeligheden består blandt andet i, at de forskellige forskergrupper, som søger at beskrive en sygdoms hyppighed, har svært ved at overholde fælles regler for sygdomsdefinition, indberetning, klassificering, selektion mm.

I 1987 antog Mooser, at hyppigheden for MCS i den almindelige befolkning i USA lå mellem 2-10% (Mooser, 1987). Han mente derved antallet af mennesker, der har MCS i mellemsvær til svær grad, og som er nødt til at omstille sig i deres dagligdag pga. deres gener. Disse tal blev af mange eksperter, herunder Cullen, anset for at være alt for høje (Cullen, 1994).

Gruppen bag Interagency-rapporten har kun fundet tre undersøgelser med tal for hyppighed, der er publicerede indtil 1997. Senere er der kommet endnu to undersøgelser. De har alle brugt metoden med telefonisk fremlagte, standardiserede spørgsmål for en tilfældig udvalgt gruppe personer i en foruddefineret befolkningsgruppe eller geografisk region. Alle undersøgelser er foretaget i USA.

Hyppighed ved objektiv diagnose:

Den interviewede person er blevet spurgt, om der ved undersøgelse hos egen læge er blevet stillet diagnosen MCS. Der er fundet følgende hyppighed for positive svar:

- 0,2 % blandt *collegestuderende* (Bell, 1993a)
- 4 % blandt pensionister (Bell, 1993b)
- 4 % blandt pensionister (Baldwin, 1997)
- 6,3 % almindelig befolkning (Kreutzer, Californiens befolkningsundersøgelse, 1999)
- 1,9 % almindelig befolkning (Voorhees 1998)

Der findes større talmaterialer til at beskrive hyppigheden af MCS, hvis man bruger tal, som er baserede på de adspurgte personers subjektive oplevelse. Det vil sige, at den adspurgte person stiller selv diagnosen ("*self reported disease*").

Hyppighed ved subjektiv diagnose:

På spørgsmålet, om vedkommende følte gener i moderat til stærk grad (søger læge, tager medicin eller skal sygemeldes) ved udsættelse for flere af følgende stoffer: Frisk maling, pesticider, parfume, biludstødningsgas, nye tæpper, er der fundet følgende positive svar:

	4-5 stoffer	3-5 stoffer	2 stoffer
studerende	15 %	22 %	(Bell, 1993 a)
pensionister	17 %		(Bell, 1993 b)
offentligt ansatte		22,7 %	(Baldwin, 1997)
almindelig befolkning		33 %	(Meggs, 1996)
soldater (+ Golfkrig)			5,4%(Black, 2000)
soldater (- Golfkrig)			2,6%(Black, 2000)

I en kommentar til deres hyppighedstal konstaterer Bell, at de opnåede tal var direkte afhængige af, hvordan spørgsmålet om ”at føle gener” eller ”at føle sig syg” var blevet formuleret. Den samme forskergruppe har også undersøgt, om de studerende fik gener af en eller flere ”miljølugte” fra en mere detaljeret liste, som omfattede bl.a.: Nyt gulvtæppe, frisk tryksværte, desinfektionsmiddel, maling, naturgas, parfume, tjære, pesticid, biludstødning, tobaksrøg. Næsten 10 % svarede, at de fik gener nogle gange eller ofte, mens 28 % oplyste, at de fik gener ved ganske få stoffer af ovennævnte udvalg.

Baldwins undersøgelse dækker over gener ved henholdsvis udendørs og indendørs luftforurening blandt offentligt ansatte, der arbejdede i moderne, tæt isolerede bygninger (Baldwin, 1997).

Meggs undersøgte ved telefoninterview tilfældigt udvalgte voksne personer (almindelig befolkning), som boede på landet. Blandt de 51% fandtes 3 lige store grupper med henholdsvis allergi alene, MCS alene, og allergi og MCS samtidigt. I de to sidst nævnte grupper var der 33 %, der fik gener ved udsættelse for 3-5 stoffer (fra ovennævnte liste). Kun 49 % af denne gruppe havde hverken allergi – eller MCS-gener. Forfatterne var overraskede over den høje hyppighed, idet man havde forventet, at MCS ville være mindre hyppigt forekommende på landet end i byer.

Blacks telefoninterview-undersøgelse dækker over 3700 soldater, som var blevet opdelt i to grupper. Deltagere i Golfkrigen og ikke deltagere. Hyppigheden af følsomhed overfor mindst to lugte fra det sædvanlige panel af triggerstoffer (som beskrevet ovenfor) er overraskende lav hos soldater, som ikke havde deltaget i Golfkrigen (2,6%) og i samme størrelsesorden som hyppighed ved læge- diagnosticeret MCS (objektiv diagnose). Black nævner, at kun 0.2% af soldaterne i sidstnævnte gruppe var af forsvarrets læger blevet diagnosticeret som ramt af MCS. Dette svarer til Bells hyppighedstal for lægediagnosticeret MCS blandt *collegestuderende*.

5.1.1 Hyppighed af MCS i arbejdsmedicinske materialer

Kipen (1995) har lavet en undersøgelse over MCS-lignende klager blandt forskellige persongrupper, som blev henvist til undersøgelse på en arbejdsmedicinsk klinik eller en lægeklinik for almen praksis. Han har spurgt, om udsættelse for ét eller flere af 23 triggerstoffer gav anledning til ubehag eller til at vedkommende måtte forlade lokalet, arbejdet og lign. De positive svar blandt de udspurgte persongrupper fordelte sig på følgende måde:

- 4 % af 436 personer henvist til rutine check-up
- 15% af 107 personer henvist for anden arbejdsmedicinsk lidelse
- 20% af 41 personer henvist til almindelig lægeklinik
- 54% af 43 personer henvist for erhvervsastma eller bronkial hyperreaktivitet, men ikke MCS
- 69% af 39 personer henvist til undersøgelse for MCS (opfylder Cullens kriterier for MCS).

Den sidste gruppe oplyste, at generne udløstes af signifikant flere stoffer blandt de 23 udvalgte stoffer, end det var tilfældet hos de øvrige grupper. Et lignende svar, dog mindre udtalt, kom fra gruppen, der var henvist for astma. Kipen har ikke yderligere undersøgt om personer, der gav positive svar fra de fire kontrolgrupper, havde MCS eller ikke.

I nedenstående tabel er opstillet forekomst af MCS eller sammenlignelige tilstande i arbejdsmedicinske patientgrupper.

Tabel 5.1 Hyppighed af MCS og lugtfølsomhed i arbejdsmedicinske materialer (F = kvinder)

Forfatter	Antal personer	Køn	Syndrom	Antal patienter	%
Gyntelberg	160	14% F	Intolerance for org. opl. Midler	20	12,5
Grimer	Uoplyst	53% F	Lugtfølsomhed ----- Duft overfølsomhed – MCS	30 17	- -
Lindelöf	584	<10%F	Lugtfølsomhed ----- MCS	191 49	32,7 8,4
Lax	605	80% F	MCS	35	5,8
Cone	1200	70% F	MCS	13	1

De refererede arbejder i ovennævnte tabel (som også er nævnt i kap. 4) viser et interessant europæisk perspektiv for forekomsten af henholdsvis lugtfølsomhed og MCS. Mens de to arbejder fra USA (Lax og Cone) har brugt den traditionelle MCS definition for at identificere mulige MCS-patienter i et blandet arbejdsmedicinsk klientel, har de tre grupper fra henholdsvis Danmark, Frankrig og Sverige beskrevet to forskellige stadier i udviklingen af MCS.

Den af Gyntelberg refererede tilstand svarer formentlig til lugtfølsomhed, og kan betragtes som et forstadium til MCS, mens den anden gruppe i det franske og svenske materiale opfylder Cullens kriterier for MCS.

Der findes en tydelig kønsforskel mellem materialer fra USA og Europa. Det kan skyldes, at der findes relativt flere mænd på arbejdspladser med eksponering for organiske opløsningsmidler i Europa. For Lindelöf, som har undersøgt bygningsmalere i Stockholm, er der sikkert tale om en selektionseffekt. Men det er overraskende, at der findes så mange kvinder i de to amerikanske arbejdsmedicinske materialer.

Noget tyder på at de europæiske og amerikanske materialer ikke er sammenlignelige.

Det skal understreges, at malerne i Lindelöfs undersøgelse fortsat er i arbejde på trods af MCS. Der foreligger ingen oplysninger om de undersøgtes sociale forhold i de andre materialer.

5.2 Forekomst

Med hensyn til forekomst af MCS findes i litteraturen kun to fælles karakteristika for MCS-patienter, som bekræftes i de fleste amerikanske undersøgelser (Cullen, 1992; Sparks, 1994).

1. De fleste patienter med MCS er kvinder, og
2. De er mere end 30 år gamle, når generne optræder for første gang.

I Kreutzers undersøgelse, som dækker et stort udsnit af Californiens befolkning, fandtes ingen forskel mellem race, bosted, uddannelse og sociale forhold blandt de positive svar (Kreutzer, 1999).

Miller og Mitzel (1995) har lavet en undersøgelse af de socio-økonomiske aspekter ved MCS. I en gruppe på 112 personer med MCS (Cullen definition) startede sygdommen hos 83% efter 30 års alderen. 81% af disse var fuldtidsbeskæftigede ved sygdommens start mod 12% på undersøgelsestidspunktet. Et flertal af gruppen har været nødt til erhvervsskifte på grund af gener. 40% har søgt behandling hos over 10 forskellige læger.

5.3 Hyppighed ifølge miljølæger og patientforeninger

Der findes mange oplysninger om MCS-hyppighed i de beskrivelser, der er baseret på MCS-patientorganisationers og miljølægenes erfaringer i USA. Spyker fra en økologisk miljøklinik i USA har beskrevet, at gennemsnitsalderen for MCS-patienter er 40 år, og at 77% af dem er kvinder (Spyker, 1995). Disse tal bekræftes af Rea, som har publiceret et fire-bindsværk "Chemical sensitivity", hvor han beskriver sine erfaringer igennem 20 år med over 30.000 patienter, der lider af miljøsyge (Rea, 1992). Ikke alle patienter har fået diagnosen MCS. Forekomsten er baseret på definitioner for sygdom og gener, som ikke kan sammenlignes med den resterende litteratur og kan derfor næppe bruges i denne rapportes sammenhæng.

5.3.1 Hyppighed af MCS i Danmark ifølge patientforening

Foreningen for Duft- og Kemikaliefølsomme anslår, at der findes 4% MCS-tilfælde i DK, hvilket ville svare til 200.000 personer. Tallet er baseret på hyppighedstal fra USA. Foreningen beskriver, at mange tilfælde af hovedpine på arbejdspladsen kunne være symptom på ikke-erkendt MCS, der skyldes eksponering for kemikalier.

5.4 Kommentar

Der foreligger en del epidemiologisk dokumentation for at MCS findes i USA, Canada og i Europa. Hyppigheden ligger omkring 0.2-6% i USA.

Der foreligger ingen sikre tal fra Europa. Både Sverige¹ og Tyskland² har afsluttet en landsdækkende undersøgelse af MCS-forekomst i 2001. Tallene er endnu ikke offentliggjort ved rapportens afslutning (se også Bilag H).

Hyppigheden af MCS for den almindelige danske befolkning er ifølge et skøn fra danske arbejdsmedicinere mellem 0,1% og 1%. Der kan anføres mange grunde til den højere angivne forekomst i USA i forhold til Danmark. Én af dem kan være, at der generelt forekommer en større udsættelse for kemiske stoffer af den amerikanske befolkning, ikke mindst indendørs udsættelse. En anden grund kan være, at der i USA findes fortrinsvis mange miljølæger, som kender til MCS, stiller diagnosen og behandler MCS-patienter, mens det i hvert fald i Skandinavien er fortrinsvis arbejds- og miljømedicinere (for hvem MCS-diagnosen er mere kontroversiel), der får disse patienter henvist til undersøgelse.

I USA findes MCS fortrinsvis som indendørssygdom hos kvinder omkring 40 års alderen.

Hyppigheden af MCS i arbejdsmedicinske patientgrupper både i USA og i Danmark ligger på samme niveau mellem 1-12 %. Disse tal gælder for en begrænset gruppe, som har større risiko for udvikling af MCS end normalbefolkningen.

I forbindelse med en eventuel styrkelse af forskningen i MCS i Europa bliver én af de vigtigste opgaver at finde frem til mere sikre tal for hyppigheden af MCS.

Tabel 5.2 Forekomst af MCS i Danmark og USA

	Danmark	USA
Forekomst hele befolkningen	≤ 1% (skønnet)	0,2 – 6%
Eksposering	Arbejde	Hjemmet
Køn	?	Kvinder
Alder	?	> 40 år

¹ *Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige*

² *Umweltbundesamt og Robert Koch Institut, Berlin, Tyskland*

6 Mulige sygdomsårsager og – mekanismer

Forskning i sygdomsmekanismerne bag MCS koncentrerer sig om fire hovedkategorier, tre fysiologiske og en psykologisk:

1. immunologiske mekanismer
2. mekanismer i næseslimhinden
3. neurologiske mekanismer
4. psykologiske og psykiske mekanismer

Dertil kommer en hypotese, som er baseret på et nyt sygdomskoncept:

5. toksisk induceret tab af tolerance (*toxic induced loss of tolerance, TILT*),

og endelig den af *American Academy of Environmental Medicine (AAEM)* foreslåede

6. holistisk øko-medicinske sygdomsmodel.

Alle mekanismer er fortsat til diskussion. For hver mekanisme præsenteres de vigtigste forskningsresultater og argumenter for patogenese.

6.1 Immunologisk mekanisme

Den mest citerede fysiologiske sygdomsmekanisme bag MCS er den immunologiske. Det er især miljølæger i USA, der angiver denne mekanisme. Nogle, herunder Rea som arbejder udfra AAEM teorien, har foreslået, at MCS opstår på baggrund af en kemisk udløst forstyrrelse i immunsystemet, der kan påvirke kroppens øvrige funktioner (Rea, 1992). Et eksempel på en sådan påvirkning kan være en interaktion mellem det immunologiske og det neuroendokrine system (se neurologisk mekanisme) (Meggs, 1992; Levin, 1992). Andre ser visse lighedspunkter mellem immunologisk respons og en betændelsesreaktion, og foreslår derfor at en overlapning mellem de to mekanismer er ansvarlig for MCS (Meggs, 1992).

Det er ikke hidtil lykkedes at levere et bevis for de anførte hypoteser. Siden de første år hvor MCS blev beskrevet som en overfølsomhedssygdom, har mange forgæves søgt efter en for MCS typisk immunologisk respons blandt de klassiske immunreaktioner. Andre har forsøgt at påvise en immunologisk biomarkør, som er specifik for MCS. Rea og hans kolleger fra et øko-sundheds center, som har gennemført over 5000 immunologiske tests, dog ikke alle for patienter med MCS, har publiceret mange for MCS positive fund. De har påvist særlige subgrupper til hvide blodlegemer, en speciel fraktion af aktiverede hvide blodlegemer, unormale antistoffer mod kroppens egne celler og nye forbindelser af proteinbundne kemiske stoffer (Rea, 1992). Andre forskere har ikke kunnet reproducere Reas fund. De anfører, at det skyldes forskellen i forskningsmetodologi og videnskabelige krav til blindingsprincippet og reproducerbarhed.

Der foreligger således intet klart mønster for en påvirkning af immunapparatet i forbindelse med MCS, hverken i form af en immunologisk svækkelse eller forstærkning (Terr, 1986; Simon, 1993). Den væsentligste forklaring på en sådan uoverensstemmelse mellem Reas gruppe og de øvrige, er store forskelle mht. metode og kvalitetskontrol i undersøgelserne. I de arbejder, hvor der stilles strenge krav til metode og kvalitet, har det været umuligt at påvise nogen sygdomsindikator blandt de immunologiske parametre.

Simon har i et omhyggeligt planlagt studie blandt MCS-patienter og en kontrolgruppe vurderet anvendeligheden af immunologiske tests som biomarkør (om biomarkører, se kap. 7). Laboratorieprøverne blev gennemført på et specielt laboratorium, som bruges af miljølægerne. Ingen af de anvendte tests kunne bruges til at identificere personer med MCS. Ydermere viste dobbeltmålinger af samme, men anonyme blodprøve i ovennævnte laboratorium divergerende værdier (Simon 1993; Friedmann 1994). Margolick og medarbejdere er nået til samme konklusion (Mitchell, 2001).

6.2 Mekanismer i næseslimhinde

Den øgede følsomhed for lugte, som findes hos MCS-patienter, har givet anledning til en undersøgelse af disse forhold som mulig årsagsforklaring for MCS.

Der findes kemosensoriske³ nervetråde fra to hjernenerver i næseslimhinden: Lugtnerven (nervus olfactorius), hvis tråde er placeret i den øverste del af næsehulen, og 5. hjernenerve (nervus trigeminus), hvis tråde findes overalt i næsehulen. Begge nerver stimuleres ved påvirkning med kemiske stoffer (lugte). Stimulation af lugtnervetråde medfører lugt som et sansefænomen, mens stimulation af nervus trigeminus medfører irritation som sansefænomen. Begge hjernenerver overfører de modtagne impulser til hjernecentre ad forskellige veje, og herved udløser de forskellige reaktioner.

Ørbæk har foretaget provokationsforsøg med lugte og kemiske irriteranter i høj koncentration hos personer med toksisk encefalopati (TE) og hos normale (Ørbæk, 1998). Det viste sig, at personer med TE i modsætning til de normale oplevede lugte som en stærkt generende irritationseffekt. Forud for forsøget havde man sikret sig, at begge grupper havde en normal lugttærskel.

Hummel har i en dobbeltblindundersøgelse vist, at MCS-patienter har en uspecifik overreaktion ved udsættelse for irriteranter, som er udtryk for et ændret reaktionsmønster (Hummel, 1996).

Caccappolo og medarbejdere har testet tre patientgrupper 1) med MCS (Cullens kriterier, 2) med kronisk træthedssyndrom, og 3) med astma, og normale personer overfor to kemiske stoffer, en duft og en ubehagelig lugt (Caccappolo, 2000). I alle grupper fandtes den samme lugttærskel. Men hos MCS-patienter udløste kemisk stimulation med phenylethylalkohol (behagelig duft) i koncentrationer over lugttærsklen smerte og brændende fornemmelse, mens stimulation med ubehagelig lugt i høj koncentration ikke udløste de samme ubehagelige fornemmelser. De øvrige grupper viste ingen abnorme reaktioner, om end flere personer med kronisk træthedssyndrom viste de samme reaktioner som MCS-gruppen. Forfatterne til denne undersøgelse

³ *Kemosensorisk*= følsom for kemisk stimulation

understreger, at MCS-patienters reaktion på lugttesten ikke følger gængse neurofysiologiske mekanismer.

En anden svensk gruppe har eksponeret bygningsmalere med og uden MCS med et behageligt lugtstof (furfurylmercaptan), med kemikalier (acetone, VOC) og med kombinationer imellem disse (Georgellis, 1999). Forfatteren havde forventet at lugtstoffet ikke ville fremkalde ubehagelige reaktioner. Personer, der havde MCS, oplevede alle provokationer, der indeholdt lugtstoffet, som stærkt generende lugte, mens acetone og VOC alene ikke gav nogen ubehagelig oplevelse.

Gruppen omkring Meggs har udforsket hypoteser baseret på en mulig rolle af specielle nervefibre (C-fibre) og luftvejsslimhindebetændelse. De har undersøgt næse og svælg hos ti MCS-patienter, hvoraf ni havde sikre gener fra næsen. Hos alle fandtes kroniske betændelsesforandringer (Meggs, 1993). Meggs foreslog, at det kunne dreje sig om et "reaktiv øvre luftvejs dysfunktions-syndrom" (*Reactive Upper airway Syndrome, RUDS*) i analogi med hyperreaktive luftveje (*Reactive Airways Dysfunction syndrome, RADS*), som er en astmalignende tilstand, der udvikler sig efter akut udsættelse for luftvejsirritanter.

Cain fandt hos personer med tilbagevendende betændelse i næseslimhinden, at lugtperception var øget i perioder med aktiv betændelse i sammenligning med perioder uden betændelse (Cain, 2001). Bascom har undersøgt næseslimhindens betydning for opståen af MCS ud fra hypotesen om, at kemiske stoffer stimulerer nerveceller, der indeholder C-nervefibre og som befinder sig overalt i luftvejsslimhinden (Bascom, 1992). En stimulation af disse fibre hos forsøgsdyr fremkaldte lokal frigørelse af stoffer fra nervecellerne (neuropeptider), som kan forårsage sammensnøring i luftveje og øget slimproduktion samt udvidelse af blodkar og øget gennemtrængelighed.

Flere andre forfattere har brugt betændelse i nervesystemet med udgangspunkt i C-nervefibre i deres hypoteser om mekanismen bag MCS. Ved nerveender frigøres stoffer (substans P), som fremkalder en lokal betændelsesreaktion, der kan være medvirkende årsag til udvikling af generne ved MCS (Meggs, 1995).

Bascom har beskrevet, at kronisk irritation af slimhindeoverfladen i de øvre luftveje fremkalder betændelsesforandringer i nerveenderne. Disse forandringer fører til en øget modtagelighed ved kemisk påvirkning med forskellige luftvejsirritanter (Bascom, 1992). Hun påstår, at en tilsvarende betændelsesreaktion skulle være indblandet ved andre tilstande såsom migræne, hovedpine og i mindre grad leddegigt og fibromyalgi. Der nævnes også to andre mekanismer i næseslimhinden som kunne være medvirkende mekanismer. Den første er frigørelse af et stof fra nerveceller (interleukiner) med virkning på hjernen, den anden er en teori om "neural switching", en slags "skift mellem nervebaner", hvorefter en kemisk stimulation i næseslimhinden resulterer i respons fra et andet organ, i form af f.eks. hjertebanken og hovedpine (Meggs, 1995). Som illustration for "neural switching" teorien anfører Meggs flere eksempler, såsom luftvejsgener og nældefeber ved fødemiddelallergi eller slimhindeseekretion fra øjne og næse ved spisning af stærke krydderier. Stimulation af nervetråde fra trigeminusnerven i næse og svælg kan udløse en beskyttelsesreaktion fra hjertet med nedsat hjertefrekvens og pumpefunktion (Ashford & Miller, 1998).

Sparks nævner, under henvisning til dyreforsøg, at frigørelse af et nervestof (interleukin) i relation til nervevævsbetændelse muligvis kan forklare, hvordan der opstår gener i forskellige organer ved MCS (Sparks, 1994).

6.3 Neurologisk mekanisme

6.3.1 Det olfaktorisk limbiske system

Bell og medarbejdere står bag størsteparten af udforskningen af hypotesen om et samspil mellem lugtenerven, det limbiske system (som er hjernens center for kontrol af emotioner og adfærd), og hypothalamus (som er hjernens center for den autonome og endokrine styring af organfunktioner) (Bell, 1992). Igennem dette system integreres vore fysiologiske, kognitive og adfærdsreaktioner, ligesom der sker en kontrol af kroppens hormonale og autonome kontrolsystemer og immunforsvar. En påvirkning af det limbiske system kan medføre forandringer af de fleste af kroppens funktioner i alle organer, hvilket er i overensstemmelse med symptomerne ved MCS.

Bell har beskrevet, at kemiske stoffer kan trænge ind til centralnervesystemet igennem lugtenerven, som har en direkte strukturel forbindelse til hjernen. På denne måde omgås den såkaldte blod-hjerne barriere, som det centrale nervesystem ellers er omgivet af. Dyreforsøg hos rotter har vist, at en substans transporteres fra lugtenervetråde i næsen til lugtenervens indgangsport til hjernen (bulbus olfactorius) og videre til andre dele af hjernen (Bell, 1992). Denne transportmekanisme er ikke bevist hos mennesker, men er set hos rotter eksponeret for høje mangankoncentrationer i indåndingsluften (Brenneman, 2000). Denne adgangsvej ville kunne forklare, hvordan et kemisk stof kan nå de limbiske strukturer i hjernen som udgangspunkt for sensibiliseringsteorien.

Neural sensibilisering (sensibilisering af nervevæv)

Det limbiske system består af flere strukturer, herunder "amygdala", "basalganglier", "septum" og "hippocampus", som alle er beliggende i hjernestammen. Dyreeksperimentelle studier har vist, at amygdala relativt nemt kan sensibiliseres (Antelman, 1994). Ved sensibilisering i denne sammenhæng forstås, at gentagne påvirkninger med samme stof kan udvirke en øget reaktion fra organismen, ved koncentrationer, som ellers ikke udløser nogen reaktion overhovedet. Neural sensibilisering kan opnås ved både "kindling" og "ikke-kindling" mekanismer.

Kindling er en eksperimentel metode til at påvise en ændring af nervesystemets reaktion på eksterne stimuli. Med gentagne kemiske eller elektriske stimuli i så lav koncentration/dosis, at de ikke fremkalder nogen reaktion, kan opnås en sænkning af tærskelkoncentration eller -dosis, som udløser krampeanfald.

Den anden form for stimulation ("ikke-kindling") fremkalder en gradvis øgning af forsøgsdyrets respons på gentagne kemiske/ ikke kemiske stimulationer over tiden. Der kan registreres en reaktion af neurokemisk, immunologisk, hormonal eller adfærdsmæssig art (Bell, 1997b).

Begge mekanismer for neural sensibilisering støtter en teoretisk forklaring på, hvordan der opstår gener fra flere organer ved MCS (Bell, 1995). Ifølge Bell er sensibiliseringsmekanismen forskellig fra f. eks. mekanismen bag den betingede refleks, som i øvrigt også tager udgangspunkt i det limbiske system. Men hun antyder, at man måske kan bruge begge forklaringsmekanismer for at besvare spørgsmålet om mekanismen bag MCS (Bell, 1997a).

Flere forskergrupper har bekræftet den neurale sensibiliseringsmekanisme i dyreforsøg (Sorg, 1994; Sorg, 1995; Bell, 1997c). Gilbert observerede hos rotter efter længere tids eksponering for lindan (pesticid) i lav koncentration ændringer i hjernens elektriske aktivitet samt anfald, der ligner epilepsi, mens der ikke skete noget med rotter, der fik en enkel, kumulativ lindandosis (Gilbert, 1995). Andre dyreforsøg støtter hypotesen om, at reaktionsevnen på f. eks. kemisk påvirkning kan være delvis genetisk bestemt. En speciel rottestamme ("*Flinders sensitive Line rats*"), som har et øget antal nerveceptorer, og som har vist en større følsomhed for organophosphatet diisopropylfluorophosphat (pesticid) end andre rottestammer, har udviklet adfærd ændringer, som ses hos mennesker med depression (Overstreet, 1996).

En eksperimentel undersøgelse har vist, at medicin, som man ikke regnede med ville kunne trænge ind i hjernen på grund af blod-hjernebarrieren, alligevel er nået til hjernen ved at udsætte forsøgsdyrene for stress (Friedmann, 1996). Denne iagttagelse kan støtte hypotesen om neural sensibilisering. Oplysning om at stoffets indtrængen til hjernen skete under stressforhold belyser en anden hypotese om, at traumatiske oplevelser kan være medvirkende ellers alternativ udløsende faktor ved MCS.

Bell og medarbejdere fandt en association mellem stærk udviklet lugtesans (kakosmia) og forstyrret funktion i det limbiske system, som udtrykte sig ved, at en gruppe studerende med øget følsomhed for lugte havde øget tilbøjelighed til psykologiske problemer så som misbrug, angst og depression, ved sammenligning med studerende med normal lugtesans (Bell, 1996a). Andre symptomer, som også kan være udløst via det limbiske system, så som hukommelsesproblemer og forlænget reaktionstid under neuropsykologisk testning, er set hos henholdsvis tidligere soldater fra Golfkrigen og andre personer med kemisk intolerance, ved sammenligning med kontrolgrupper (Bell, 1996b; Bell, 1997c).

Der findes én undersøgelse, som har testet teorien om neural sensibilisering under anvendelse af neuropsykologiske testmetoder hos to patientgrupper med henholdsvis MCS og astma og i en kontrolgruppe. Det var ikke muligt, at bekræfte Bells teori, ifølge hvilken MCS-patientgruppen burde have større kognitive problemer end de to øvrige (Brown-DeGagne, 1999).

6.3.2 Andre mekanismer, relateret til den neurogene mekanisme

Arnetz' integrerede model for MCS

Arnetz foreslår en model baseret på teorien om neural sensibilisering, som egner sig til en mere rationel og koordineret forsknings indsats. Konceptet bygger på antagelsen om, at sensibilisering af det limbiske system resulterer i et ændret reaktionsmønster, som kan måles med objektive indikatorer. Både fysiologiske og psykiske faktorer kan bevirke denne sensibilisering (Arnetz, 1999).

Første trin i forløbet består i en initial eksponering, som kan være reversibel, dvs. personen, der bliver eksponeret, bliver rask igen, eller irreversibel, hvilket betyder, at der sker en sensibilisering i det limbiske system; personen er sensibiliseret.

Modsat Bell, som forudsætter indtrængen af kemisk(e) stof(fer) i det olfaktorisk-limbiske system, ser Arnetz også andre former for første trins påvirkninger som årsag til en sensibilisering af det limbiske system. Det kan

f.eks. dreje sig om stærk psykosocial stress eller et "livstraume" (f.eks. såkaldt *posttraumatic stress disorder*).

Det sensibiliserede limbiske system reagerer på et udvidet udvalg af trigger-påvirkninger - ikke bare kemiske stoffer og lugte, men også støj, elektromagnetiske felter mm.

Arnetz forventer, at det er muligt at kunne dokumentere forhøjet limbisk sensitivitet og reaktivitet i form af ændringer i neurofysiologiske og neuroendokrine samt endokrine parametre.

Arnetz' teorier er blevet anvendt ved Georgellis undersøgelser af svenske malere med og uden MCS (Georgellis, 1999). Resultaterne viser, at malere, som har MCS, oplever en behagelig duft som en stærk generende lugt og reagerer med stress, angst og forringet "coping"-⁴ evne i sammenligning med malere, der ikke har MCS. Herudover havde MCS-gruppen signifikant flere gener fra hud, slimhinder og træthed end kontrolgruppen.

Undersøgelsesresultater tyder på, at de observerede forandringer hos malere med MCS skyldes en reaktion fra det limbiske system.

Det kan dog ikke udelukkes, at usikkerhed og angst for at tage skade under provokationen, kan have været hovedårsagen til stress.

6.3.3 Ændringer i hjernefunktionen

Elektroencefalogram (EEG) og alle moderne, elektroniske metoder for undersøgelser af hjernefunktionen (*brain electrical activity mapping*, BEAM, *positron emission tomography*, PET, *single photon emission computed tomography*, SPECT) er blevet anvendt ved undersøgelse af personer, der har MCS. Selv om flere af de nævnte undersøgelsesmetoder har vist ændringer, konkluderer Mayberg, at de påviste ændringer ikke kan betragtes som endeligt bevis, fordi alle undersøgelser havde metodologiske fejl, såsom mangel på standardisering af det tekniske udstyr, ingen kontrol af reproducerbarhed og ingen anvendelse af kontrolgrupper (Mayberg, 1994).

Heuser har vist, at personer, der har været udsat for pesticider og organiske opløsningsmidler, viser et ændret mønster af blodgennemstrømning i hjernen i sammenligning med ikke-eksponerede og med personer, som lider af depression eller kronisk træthedssyndrom (Heuser, 1994). Oplysninger om eksponering og om de undersøgte opfyldte kriterier for MCS mangler desværre i sidstnævnte undersøgelse, hvilket svækker betydningen af de beskrevne fund. Lorig har påvist, at lugte i lav koncentration fremkalder ændringer i elektroencefalogrammet hos normale mennesker, et indirekte, objektivt tegn på hjernepåvirkning (Lorig, 1994). Begge disse undersøgelser kunne være de første skridt til en biologisk indikator for MCS, og bør derfor undersøges af andre.

6.4 Psykologisk mekanisme

6.4.1 Betinget refleks (Pavlovs refleks)

I analogi med mekanismen bag den klassiske Pavlovske refleks opstår somatiske gener som reaktion på en påvirkning, som ellers ikke giver sådanne gener. Mange mener, at denne mekanisme er hovedårsagen til MCS. Den er

⁴ "Coping"-evne er defineret som stresshåndtering og problemløsningsstrategi, mens man befinder sig i provokationssituationen.

særligt oplagt i de tilfælde, hvor generne er opstået efter udsættelse for kemiske stoffer, f.eks. i forbindelse med en ulykke (Siegel, 1997).

Det er i overensstemmelse med mange danske forhold, hvor de fleste tilfælde af MCS er rapporteret fra arbejdsmedicinske klinikker. Man kan formode, at mange danske patienter med kronisk opløsningsmiddelforgiftning, til en vis grad har oplevet deres multiple forgiftningsepisoder som en traumatisk begivenhed.

Cullen, som selv er arbejdsmediciner, mener til gengæld ikke, at MCS hos opløsningsmiddeleksponerede skyldes en betinget refleksmekanisme (Cullen, 1992).

Traumatiske barndomsoplevelser (f.eks. fysisk og seksuel misbrug) fremhæves som udløsende eller faciliterende faktorer. En undersøgelse viste, at 60% af patienter med kemisk sensitivitet havde været udsat for sådanne oplevelser i barndommen, og at psykoterapi formindskede MCS-generne. Herfra opstod hypotesen om, at duftindtryk oplevet i forbindelse med den traumatiske begivenhed, var den udløsende faktor for en betinget refleks (Staudenmayer, 1993). Undersøgelsen lider af flere svagheder, som f.eks. uklare kriterier for patientselektion, som drager undersøgelsens konklusion i tvivl. Denne hypotese er ikke blevet yderligere undersøgt.

Der findes også andre studier, der viser, at mange personer med multiple organiske gener har været udsat for et overgreb i deres barndom, og at ofre fra voldelige overfald har større tilbøjelighed til at klage over relativt ubetydelige gener end personer uden voldelige oplevelser (Pennebaker, 1994). I sådanne tilfælde hjælper psykoterapi, hvilket anses som en indirekte bekræftelse af årsagshypotesen (Staudenmayer, 1993).

Ved hjælp af den betingede refleksmetode har en belgisk forskergruppe været i stand til at fremkalde og herefter igen at ophæve lugtrelaterede symptomer hos raske forsøgspersoner (Van den Bergh, 1999). Forfatteren konkluderer, at mekanismen bag MCS i hvert fald delvis kan forklares ved den Pavlovske betingede refleks.

6.4.2 Psykogene faktorer

Det står fast, at mange MCS patienter klager over angst og depression, og denne kendsgerning betragtes af mange som et indicium for, at MCS skyldes psykogene årsager. Den "iatrogene" model, hvor lægen eller behandleren er ansvarlig for, at patienter får og holder fast ved deres symptomer og sygdomsopfattelse, er blevet nævnt af mange (Black, 1995).

Under eksperimentelle forhold blev en gruppe forsøgspersoner udsat for dufte, mens duftintensitet og eventuelle gener eller ubehag blev registreret. Alle forsøgspersoner modtog information om de dufte, de ville blive udsat for. En gruppe fik negativpræget information, mens de øvrige to grupper fik henholdsvis positiv og neutral information. Den første gruppe følte, at duftintensiteten forstærkedes, og at de fik ubehag og gener, mens de to øvrige grupper ikke havde de samme oplevelser (Dalton, 2000; Hummel, 1996).

Der findes mange undersøgelser af personer med miljøsyge, som viser en overhyppighed af anlæg til personlighedsforstyrrelser, depressive- og angstsymptomer, somatiske og hypokondriske symptomer - alt sammen tegn på, at disse mennesker kan have skjulte emotionelle problemer (Black, 1993). På den anden side er det beskrevet, at personer med øget lugtesans (kakosmi) samtidig har øget tilbøjelighed til angst og depression (Ashford & Miller, 1998).

Personlighedsfaktorer kan have betydning for mekanismen bag MCS. Kvinder får hurtigere fysiske gener end mænd under stressbelastning fra omgivelserne. Personer med kronisk angst oplever al form for belastning på en negativ måde, hvilket medfører ubehag og gener. Disse faktorer er også nævnt i andre sygdomssammenhænge, herunder i forbindelse med andre miljøsygdomme. Det er muligt, at disse faktorer har en betydning som psykosomatiske faktorer bag MCS's patogenese. Leznoff har ved eksponering af MCS-patienter med triggerstoffer observeret typiske tegn på en angstreaktion ledsaget af hyperventilation (Leznoff, 2000). Han henviser til at flere triggersymptomer ved MCS, kan forklares ud fra den fysiologiske reaktion i hjernens blodgennemstrømning, som opstår ved hyperventilation.

Hvis man retrospektivt undersøger den psykiatriske tilstand hos patienter med miljøsygdomme, før de blev syge, findes angst og depression hos 7 ud af 13 personer (Simon, 1990). Ved gennemgang af patientjournaler for 90 personer, som søgte erstatning for arbejdsbetinget miljøsygdom (heraf 62 med multiple gener), fandtes i alt 38 psykiatriske diagnoser, som f.eks. depression, angst, stress, psykosomatiske gener. Hos flere personer blev mere end én diagnose registreret. Men ingen af disse personer fik stillet en psykiatrisk diagnose, før de blev syge af miljøsygdommen (Terr, 1989). Der gives ingen oplysninger om antal og fordeling af de psykiatriske diagnoser.

Fiedler har lavet flere undersøgelser af hyppigheden af psykiatriske diagnoser blandt hendes patienter (Fiedler, 1996). I en første undersøgelse af 36 personer, der havde med MCS eller kemisk sensitivitet (KS) og 18 kontrolpersoner, fandt hun blandt de 36 flere tilfælde med aktuel eller tidligere diagnosticeret psykiatrisk lidelse, men over halvdelen af de 36 havde ingen psykiatrisk diagnose. I en anden undersøgelse blev 96 personer med MCS, KS eller kronisk træthedssyndrom (KTS) sammenlignet med en kontrolgruppe, igen med hensyn til hyppigheden af psykiatriske diagnoser. Samtlige blev undersøgt med neuropsykologiske tests og en standardiseret psykiatrisk test. Der fandtes flere tilfælde med abnorme testresultater, som tyder på psykiatriske lidelser hos de tre grupper med MCS, KS og KTS, end hos kontrolgruppen, men hos 74 % af MCS-patienterne, 38 % med KS og 61% med KTS fandtes normale testresultater.

I en gennemgang af 10 undersøgelser vedrørende betydningen af psykiske problemer ved opståen af MCS fandtes betydelige metodologiske problemer i ni af dem, herunder en sammenblanding af årsag og årsagsrelation ved otte tværsnitsundersøgelser (Davidoff, 1994). I en nyere undersøgelse har Kutsogiannis og Davidoff gennemgået oplysninger om 1166 personer, som blev testet for MCS. De kunne dokumentere, at psykologiske faktorer ikke var overrepræsenterede hos de personer som opfyldte kriterier for MCS, i sammenligning med de øvrige (Kutsogiannis, 2001).

6.4.3 Miljø-somatiserings-syndrom

En psykosomatisk mekanisme er baggrunden for somatiserings-syndromet, som er ofte citeret i forbindelse med årsagsmekanismer til miljøsygdomme, herunder i MCS-sammenhæng. Reaktionsmønstret knytter sig til en tendens i os alle til at forbinde sygdom med "udefra" kommende påvirkninger, samtidig med at mange af os har en latent disposition for at udvikle somatiske gener i den ene eller anden form (hovedpine, træthed, søvnløshed, muskelsmerter osv.), når vi udsættes for stress, har personlige problemer eller er angst eller

depressive. Det internationale begreb for reaktionsmønsteret kaldes *individual determined response (IDR)*⁵.

Rasmussen og Hildebrandt-Eriksen beskriver i et kapitel til en nylig udkommen lærebog i miljø- og arbejdsmedicin de danske erfaringer med duftoverfølsomhed, som placeres i sammenhæng med andre miljøbetingede somatiseringstilstande (Rasmussen, 2001). Forfatterne arbejder ud fra en erkendelse af, at sygdommen er betinget af et samspil mellem patientens personlighedsstruktur og faktorer fra patientens fysiske og sociale miljø. De tilføjer at en betinget refleksmekanisme lig den Pavlovske kan være medvirkende faktor i tilfælde af akut overeksponering for irriterende stoffer. Forfatterne nævner desuden, at ”...personer med nervesystemskader, f.eks. toksisk encefalopati, har en øget sensitivitet overfor organiske opløsningsmidler og også overfor ikke-neurotoksiske kemikalier i bredere forstand. Her er formentlig tale om andre mekanismer end hos i øvrigt raske personer.”

Forfatterne placerer således duftoverfølsomhed i gruppen af somatiserings-sygdomme, mens de mistænker en anden bagvedliggende sygdomsmekanisme for MCS, når det findes hos personer med gener efter opløsningsmidleeksponering. Der findes ingen videre uddybning vedrørende den formodede sygdomsmekanisme for den sidste patientgruppe.

6.5 Toksisk induceret tab af tolerance (*Toxic induced loss of tolerance TILT*)

Hypotesen for TILT, som er udviklet af Miller, tager udgangspunkt i en påført svækkelse eller ophævelse af den naturlige tolerance overfor udefra kommende påvirkninger (f.eks. svækkelse af visse organers forsvarsmekanismer, som kan sammenlignes med nedsat tolerance for sukker hos diabetespatienter), hvor et triggerrespons udløses ved meget lave koncentrationer (Miller, 1997).

Teorien bygger på et nyt sygdomskoncept om tolerancesvækkelse eller – tab. Miller mener, at denne mekanisme også kan være årsag til andre sygdomme, såsom migræne. Definitionen på ændringer i tolerance er modsat tolerancen ved stofmisbrug, idet der ved TILT medgår stadig lavere koncentrationer af ”triggerstoffer” for at udløse respons. Mekanismen bag tabet af tolerancen er baseret på neural sensibilisering.

TILT, som årsag til MCS, forløber i to faser: En initial fase med eksponering for kemiske stoffer (fortrinsvis pesticider, organiske opløsningsmidler eller indendørs VOC). Ikke alle personer, som eksponeres, udvikler tolerancetab. Nogle får ikke varige mén efter den første eksponering og bliver raske igen. Andre personer med øget modtagelighed udvikler en svækkelse/tab af tolerance.

Under fase 2 med udsættelse for de samme eller andre kemiske stoffer og substanser i meget lav koncentration reagerer forskellige organer med en såkaldt ”triggerrespons”. Forskellige stoffer fremkalder hver deres gener (f.eks. medfører dieseludstødning hovedpine, mados giver koncentrationsbesvær, parfume giver kvalme osv.). En person kan ved flere daglige eksponeringer udvikle en tilstand med gener fra flere organer, der overlapper hinanden uden at denne person er i stand til at vide, hvilket

⁵ *Individual determined response (IDR): Somatic manifestation of an emotional response to an external or internal stimulus.*

triggerstof der er ansvarlig for hvilken gene (*masking*). Efter at have været udsat for flere triggerstoffer over flere dage kan en tilstand med konstante gener udvikle sig. Denne tilstand kan derefter vedligeholdes af stadig nye ekspositioner for triggerstoffer (*habituation*).

Miller stiller diagnosen ved testning i provokationsrum under hensyntagen til både *masking* og *habituation*-fænomenet. Patienten skal være fri for triggerstoffer, før man gennemfører en provokationstest.

6.6 Holistisk øko-medicinsk sygdomsmodel

I denne model bruges begreber og definitioner, som de fleste læger og forskere ikke kender til eller forstår, og ikke plejer at bruge i deres forskning. Ifølge miljølægerne tilbyder denne model og dets begreber en bedre forståelse for patogenesen bag MCS og i øvrigt også andre miljøsygdomme (Rea, 1992).

Ifølge den *holistisk orienterede sygdomsmodel for miljøsygdomme*, hvortil MCS hører, opstår mange sygdomme hos særligt følsomme mennesker på baggrund af en funktionsforstyrrelse i et eller flere af kroppens biologiske systemer: Som led i en forsvarsreaktion mod "miljøstressorer", som beskrives som en form for afgiftning, kommer der ubalance i kroppens homeostase med efterfølgende reaktion i kroppens organer. Mekanismen for ubalance kan skyldes defekte enzymsystemer på grund af genetiske årsager eller på baggrund af mangel på vitaminer, sporelementer mm. Organreaktioner fremkalder symptomer. Forsvarsreaktionen har flere aspekter, og er baseret på individuel modtagelighed, responsmønster og tilpasning (AAEM, 1992) (se også definition af miljøsygdom i Bilag A).

Til en nærmere forklaring af modellen bruges følgende begreber:

<i>Total byrde</i>	Summen af samtlige udefra kommende miljø-"stressorer" som en given person udsættes for på et givent tidspunkt
<i>Adaptation</i>	Den menneskelige krop forsøger at bibeholde homeostase
<i>Maladaptation</i>	Kroppens biologiske mekanismer er overbelastede, måske svækkede af erhvervede/genetiske faktorer, og kan ikke bibeholde homeostase: sygdom (<i>illness</i>) opstår
<i>Deadaptation</i>	Maladaptation rykker tilbage til adaptation ved at kroppen er i stand til at neutralisere/udskille den eller de stoffer, som var årsag til overbelastning
<i>Bipolar respons</i>	Dynamisk, bifasisk respons i kroppen i form af stimulation – ingen stimulation på udefra kommende miljøpåvirkning, forklarer varierende reaktionsmønster ved miljøsyndromer
<i>Spredningsfænomen</i>	Akut – kronisk udvikling af følsomhed for stoffer som tidligere ikke har givet gener akut – kronisk udvikling af følsomhed i nye organer som tidligere ikke har reageret (se maladaptation)
<i>Flyt fænomen</i>	Gener fra et organ springer over til et andet organ
<i>Individuel følsomhed</i>	I en gruppe af personer med følsomhed for et bestemt stof vil hver person reagere og vise symptomer på sin egen måde. I en gruppe af personer med samme symptomer er disse forårsaget ved forskellige påvirkninger (hver person har sin personlige "liste" af stoffer, som man er overfølsom overfor)
<i>Incitant</i>	Triggerstof eller årsag til symptomer ved både allergi og uspecifik overfølsomhed

Miljøstressor Hvert stof eller situation som kan destabilisere homeostasen i en følsom person.
Homeostase Samtlige kroppens funktioner er i ligevægt med hinanden

Alle beskrivelser om undersøgelser og forskning, som er foregået i miljølægernes regi, er baseret på ovennævnte principper. Som dokumentation for sygdommene henvises til måleresultater af meget specifikke organ- og enzymfunktioner, og af stofsifteprodukter fra metaboliske processer (f.eks. glutathion-stofsifte) og til mangelen af diverse sporelementer. I den almindelige kliniske medicin findes ikke sikre normalværdier for sådanne målinger.

Dr. Kuklinski, som er direktør for Ambulanz i Rostock (Center for diagnose og behandling af miljømedicinske sygdomme) mener, at de fleste læger mangler viden om de ovenfor beskrevne sammenhænge, og derfor ikke er i stand til at diagnosticere sygdomme såsom MCS (Kuklinski, 2001).

Man kan undre sig over, at den holistiske sygdomsmodel ikke nævner muligheden for psykologiske faktorer medvirkende rolle i sygdomsopato-genesen.

6.7 Diskussion

Problemet med årsagssammenhængen for MCS og mekanismerne bag ved ligner den velkendte "*black-box*" situation. Man kan beskrive:

- A. Hvad en person er blevet udsat for i starten af forløbet, og
- B. Hvordan generne udtrykker sig, når en person har MCS.

Men man ved ikke med sikkerhed, hvad der sker imellem de to punkter A og B : Hvilke mekanismer er ansvarlige for, at en person får symptomer ved eksponering for et kemisk stof, som han/hun tidligere ikke havde besvær med at tåle?

Der er noget, der tyder på, at forløbet ved MCS drejer sig om to faser. Først den initiale eksponeringsfase som for størstedelen af de eksponerede personers vedkommende ikke har nogen blivende effekt (de bliver ikke kemisk sensitive), og dernæst triggerfasen, hvor et mindretal af de initialt eksponerede personer får gener ved eksponering for triggerstoffer i lav koncentration. En lille gruppe af de syge kan blive raske igen.

Eksponeringsforhold

Mange forskere henviser til beskrivelsen af ovennævnte forløb, men der findes ingen undersøgelser, som klart skelner mellem de to faser i udviklingen af mulige sygdomsmekanismer. Dette er bemærkelsesværdigt, fordi der synes at eksistere en væsentlig forskel mellem det, der sker i initialfasen og i triggerfasen. I initialfasen udvikler visse personer kemisk intolerance. Dette kan ske ved eksponering for et kemisk stof i høj koncentration eller ved en alvorlig virusinfektion (f.eks. fåresyge i voksenalderen) eller ved psykisk chok eller traume. Der findes ingen forskningsrapporter, der beskriver mekanismen, der fører til kemisk intolerance eller diskuterer betydningen af infektion og chok/traume.

I triggerfasen udløses gener ved eksponering for meget svage koncentrationer af kemiske stoffer. De forskningsrapporter, som er nævnt i dette kapitel, beskæftiger sig med mekanismer i triggerfasen.

Ifølge Bells teori kan effekten fra initialeksponeringen (kemisk intolerance) også opnås ved gentagne kemiske påvirkninger i mindre doser over en længere tidsperiode. Hypotesen synes at bygge på en sammenlægning af fænomener fra initial- og triggerfasen. Mange forskere har et lignende koncept i deres hypoteser for sygdomsmekanismen bag MCS.

Mekanismer

En af de mere plausible hypoteser for MCS-syndromet er: En kompleks reaktion fra centrale hjernecentre, beliggende i det limbiske system. Forskellige mekanismer kan måske forklare, hvordan et kemisk stof i lav koncentration fremkalder den omtalte hjernereaktion.

En **immunologisk mekanisme** er mulig, men der mangler et gennemgående mønster af forandringer, både personerne imellem og hos den enkelte.

En **mekanisme med baggrund i næseslimhinden** og de lugtfølsomme nervetråde synes også at være en mulig mekanisme. Der er beskrevet flere undersøgelsesresultater, som peger på en hjernereaktion på nerveimpulser fra lugtesansen eller en mekanisme på baggrund af frigørelse af biologisk aktive stoffer fra nerveceller i næseslimhinden.

Teorien om neural sensibilisering i det olfaktorisk-limbiske system byder på en plausibel forklaring på MCS - et kemisk stof i små doser og over en længere tidsperiode kan udløse en øget eller ændret respons fra det limbiske system i hjernen. Bells model om "limbisk kindling" passer til MCS-beskrivelsen og er i overensstemmelse med hjernens neurofysiologiske funktionsmåde.

Endelig er der en mulighed for en **toksisk mekanisme** bag MCS. Det er kendt fra litteraturen om organiske opløsningsmidler, at hjernens limbiske system er påvirket hos personer med toksisk encefalopati, og der formodes at ligge en toksisk mekanisme bag. I dette kapitel præsenteres resultater fra mange forskningsrapporter, som beskriver MCS eller MCS-lignende tilstande hos personer, der har været udsat for organiske opløsningsmidler i toksiske doser.

Det er vanskeligt at bevise eller modbevise, at MCS hos nogle personer skyldes **psykiske årsager** eller en psykiatrisk lidelse. Eller omvendt, at MCS er årsagen til psykiske gener. I forvejen bestående psykiske problemer kan være medvirkende årsag ved MCS. Der findes en del dokumentation for at psykologiske faktorer kan øge visse menneskers modtagelighed for miljøpåvirkninger. Dette betegnes som individuel øget modtagelighed. Denne psykologiske faktor gør sig gældende ved både den initiale eksponering og i "trigger" fasen hos MCS-patienter.

Denne hypotese ville betyde i praksis, at f.eks. personer med tilbøjelighed til angst og depression har større risiko for at få MCS ved eksponering for kemiske stoffer end andre.

En stor gruppe af MCS-forskere er enige om, at psykologiske mekanismer kan være udløsende faktor ved nogle individuelle tilfælde, men de mener samtidigt, at det ikke er sandsynligt, at den psykologiske mekanisme gælder for samtlige tilfælde af MCS. Der eksisterer en association mellem MCS og

psykologiske faktorer, men det er ikke det samme som en direkte, kausal sammenhæng mellem de to (Graveling, 1999).

Omstændighederne ved den **betingede refleks**, specielt responsens art og mønster, er ikke helt i overensstemmelse med responsen ved MCS (f.eks. tunnelarbejdere nævnt i kap 3.1). Det kan diskuteres, hvorvidt mekanismen bag danske opløsningsmiddel-eksponeredes lugtoverfølsomhed skyldes en betinget refleks. I såfald har selve eksponeringen været en traumatisk oplevelse.

Denne mulighed eksisterer, og flere danske arbejdsmedicinere støtter sig til denne mekanisme som forklaring på lugtoverfølsomhed. Der findes dog ingen danske undersøgelser til at underbygge denne antagelse. Ørbæks undersøgelser af personer med toksisk encefalopati peger på andre mekanismer (Ørbæk, 1998). Ifølge van den Bergh kan en betinget refleks være forklaringen på MCS, men det er næppe hovedforklaringen på sygdomsmekanismen bag alle MCS-tilfælde.

En blanding af både en **psykisk og en fysisk sygdomsmekanisme** for en bestemt sygdom kan accepteres af de fleste. For mekanismen bag MCS henviser flere forskere i dag til et samspil mellem psykologiske, fysiologiske og andre (sociale) faktorer.

Udfra denne hypotese antager man, at mønstret af gener, som ses ved MCS, opstår som resultat af en fysiologisk-psykologisk påvirkning af det olfaktoriske system og andre hjernecentre (amygdala og hypothalamus). Som påvirkningsmekanisme skal man overveje en kombination af flere mekanismer, herunder primært forandringer i næsen, neural sensibilisering og psykologiske mekanismer.

Diverse fund hos personer med lugtoverfølsomhed kunne tyde på, at der findes en **undergruppe** blandt os med en medfødt eller erhvervet evne til at blive sensibiliseret af miljøfaktorer. Ifølge Bell udløser et kemisk stof i lav koncentration fysiske, psykologiske symptomer hos specielt følsomme personer, som måske er genetisk disponerede for affektive lidelser (Bell, 1995). Denne hypotese er ikke blevet bekræftet, men der er mange forskningsresultater som indirekte støtter teorien.

Hvis den er korrekt, kan man forvente, at når en tilfældig gruppe mennesker bliver udsat for den samme kemiske eksponering, vil personer som tilhører denne undergruppe vise stærkere reaktioner end andre. De vil med andre ord vise sig at være mere modtagelige for kemiske påvirkninger, og således være kandidater til at udvikle MCS.

Olin mener, at vores moderne tidsalder er årsagen til at der findes flere og flere mennesker med øget modtagelighed for miljøpåvirkninger. Den vigtigste enkelt faktor i denne forandring er, at mennesker i tiltagende grad "bombarderes" med sanseimpulser og sansesindtryk, som lægger sig oven i de i forvejen modtagne belastninger fra kemiske, tekniske og psykiske miljøfaktorer. Der findes mange, som ikke formår at tilpasse sig de nye belastninger, og som udvikler de velkendte uspecifikke gener, som ses ved MCS. Olin mener, at årsagerne til disse gener snarere er biologiske end psykologiske (Olin, 1999).

6.8 Konklusion

Der findes i dag fortsat ikke sikker viden og videnskabelig dokumentation for sygdomsårsager og -mekanismer ved MCS. Ingen af de beskrevne mekanismer er på forhånd udelukkede.

For tiden er de fleste forskere enige om følgende:

1. Mekanismen bygger på et samspil af én eller flere fysiologiske og psykologiske faktorer, og
2. MCS observeres fortrinsvis hos personer, der reagerer mere sensitivt på udefra kommende miljøpåvirkninger end andre.

Der kan opstilles følgende hypotese: Sygdomsmekanismen bag MCS er udløst af både en fysiologisk og psykologisk påvirkning af bestemte hjernecentre hos specielt disponerede personer.

7 Undersøgelsesmetoder og diagnose

7.1 Undersøgelsesmetoder

Her følger en kort gennemgang af de for tiden i USA mest anvendte undersøgelsesmetoder for MCS. De går ud på at finde og bruge biomarkører indenfor eksponering, effekt og forekomst. Biomarkører er blandt de vigtigste redskaber til udforskning af miljøfaktorerens påvirkning af sundhedstilstanden. De kan være indikator for forandringer i biologiske systemer og/eller miljøsygdomme som f.eks. MCS.

Biomarkører for eksponering bekræfter, at en bestemt eksponering har fundet sted. Der måles for de kemiske stoffer, der er optaget i organismen eller omdannelsesprodukter heraf i menneskets blodserum, urin eller vævsprøver. F.eks. er der udviklet analysemetoder for biomarkører i forbindelse med udsættelse for tungmetaller, en lang række organiske kemiske stoffer f.eks. formaldehyd, aromatiske kulbrinter, pesticider, dioxiner og PCB, og for komplekse eksponeringer, som f.eks. tobaksrøg.

Biomarkører for effekt viser kvantitative eller kvalitative ændringer i de eksponeredes organfunktioner eller sundhedstilstand, f.eks. ved påvisning af ændringer i lungefunktion, måling af genotoksiske effekter i udtagne vævsprøver eller påvisning af opformering eller udtrængen af betændelsesceller eller signalstoffer i vævsprøver eller urin- og/eller blodprøver.

En for MCS speciel undersøgelse er provokationsforsøg i specielle provokationsrum, såkaldte klimakamre. Dette instrument er blevet udviklet af både miljølæger og andre læger til undersøgelse og behandling af MCS-patienter og til indeklimateknisk forskning. De høje tekniske og videnskabelige krav⁶, der i dag stilles til konstruktion, vedligeholdelse og drift af klimakamre og til de personer som betjener enheden, og de der bliver testet, gør klimakamre til et meget dyrt instrument (Selner, 1996). I USA er der tre kendte centre, som anvender klimakamre til forskning i MCS- og Golfkrigs-syndromet.

I Danmark findes et klimakammer på Danmarks Tekniske Universitet, på Arbejdsmiljøinstituttet og på Århus Universitet, Institut for Arbejds- og Miljømedicin. Alle steder anvendes klimakammer udelukkende til indeklimateknisk forskning og ikke til undersøgelse og behandling af MCS-patienter.

På Rigshospitalets øre-næse-hals afdeling har lægerne gennemført ”åben” provokationsforsøg med xylen. Der måles reaktionen i balanceorganet

⁶ Et klimakammer skal bygges i ikke-syntetisk materiale for at undgå afgasning. Klimakammeret skal forsynes med overtryk og friskluft ventilation med filteranlæg. Møblelementet består af naturlige, ikke syntetiske materialer. Personale går med ikke kemisk rensede tøj og bruger ikke parfume eller andre duftbærende kosmetiske produkter.

(Vestibulær autorotations-test ,VAT) og andre fysiologiske parametre (blodtryk og puls) før, under og efter provokationen. Testen er blevet udviklet som et redskab til *screening* for MCS. Normalværdier er baseret på værdier fra en referencegruppe. Foreløbige resultater viser en overensstemmelse mellem positiv VAT og MCS i 80 % af tilfældene. Metoden er dog ikke blevet endeligt standardiseret og bør videreudvikles, hvilket endnu ikke er sket. Foreløbige resultater er blevet forelagt ved en kongres (Holmelund, 1993).

7.2 Diagnostisering af MCS

Så længe MCS ikke er anerkendt som en sygdom efter lægevidenskabelige kriterier kan tilstanden ikke registreres som diagnose under WHO's ICD-10 diagnose-system⁷, og medtages derfor heller ikke i den danske sygdomsstatistik.

I USA har en initiativgruppe bestående af 34 læger og forskere fra flere fagområder, som i mange år har beskæftiget sig med MCS-problematikken, i fællesskab udsendt et dokument, som er et forslag til, hvordan man i USA kan komme ud af "dødvandet" med hensyn til MCS-diagnostikken (Consensus, 1999).

Dokumentet indeholder forslag til en

- Standardiseret klinisk definition, og en
- klinisk protokol for undersøgelser.

Til en klinisk definition foreslås følgende seks punkter, hvoraf de første fem er blevet godkendt ved en rundspørge blandt 89 klinikere og forskere (36 allergologer, 23 arbejdsmedicinere, 20 miljølæger, 10 medicinere og ØNH-specialister (Nethercott, 1993). Det sjette punkt er opstillet af de 36 forslagsstillere.

Tabel 7.1 Seks kriterier til klinisk definition af MCS

- | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none">1. Generne er reproducerbare ved gentagen kemisk eksponering.2. Tilstanden har et kronisk forløb.3. Lave koncentrationer ved eksponering (lavere end hvad patienten tidligere har tålt) fremkalder sygdomsgener.4. Generne bedres eller forsvinder, når eksponeringskilden fjernes.5. Forskellige, ikke-beslægtede kemiske stoffer fremkalder gener.6. Sygdomsgenerne vedrører flere organer (tilføjet 1999). |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Gruppen foreslår, at diagnosen MCS er sikker, når alle 6 kriterier er opfyldt, selv om der er andre sygdomme (såsom astma, migræne, kronisk træthedssyndrom mfl.) tilstede.

Gruppen opstiller yderligere konkrete forslag til en klinisk protokol og til en forskningsprotokol. Forslaget indeholder en mulighed for at kombinere forskning i flere miljøsygdomme med hinanden.

⁷ Verdenssundhedsorganisationens *Internationa lClassification of Diseases*, 10. reviderede udgave af officielt anerkendte sygdomme.

Tabel 7.2 Forslag til klinisk protokol

- | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none">1. Anerkendt spørgeskema til screening2. Liste over konkurrerende sygdomstilstande for differentialdiagnose3. Liste over kliniske tegn og abnorme værdier fra klinisk-kemiske parametre (publiceret i <i>peer reviewed</i> litteratur⁸) selvom de ikke er anerkendt som biomarkører for MCS4. Opfølgning af alle MCS-tilfælde under anvendelse af kvalitative og kvantitative metoder |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabel 7.3 Forslag til forskningsprotokol

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none">1. Kriterier for MCS for udvælgelse af patientgruppen (inklusions – eksklusionskriterier oplyses)2. Fuld beskrivelse af de undersøgte patientgrupper (syge og kontroller)3. Registrering og rapportering af overlap med andre miljøsygdomme |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Ashford & Miller har publiceret et standardskema til registrering af miljøbelastning og kemisk sensitivitet med ti spørgsmål om henholdsvis gener, kemisk intolerance, anden intolerance, ændring af levevilkår pga. gener (Miller, 2001).

Kutsogiannis og Davidoff har udviklet et enkelt biometrisk spørgeskema til hurtig registrering af MCS-relaterede spørgsmål indenfor seks områder, såsom symptomer, art og varighed, eksponering, følsomhed for dufte og for andre faktorer mm. (Kutsogiannis, 2000). Denne metode kan være egnet til en kortlægning af danske forhold. Med relativt enkle midler vil man være istand til at be- eller afkræfte, om der findes en gruppe blandt tidligere opløsningsmiddeleksponerede, som har typiske MCS-gener.

7.3 Kommentar, konklusion

Flere metoder til at be- eller afkræfte diagnosen MCS er blevet foreslået (f.eks. *bioimmunoassays*, elektronisk registrering af hjernefunktionen, spørgeskemaundersøgelse), men ingen er indtil nu blevet bekræftet som brugbar test for MCS.

Undersøgelse og diagnose for MCS er ikke fastlagt i det danske sundhedssystem. Dette kapitel giver nogle forslag til inspiration for fremtidige undersøgelser i Danmark.

Det er vigtigt, at man i Danmark får et bedre kendskab til MCS/duftoverfølsomhed og er i stand til at følge med i udviklingen af miljøsygdomme og MCS.

I første omgang bør danske kriterier for en sygdomsdefinition og evt. muligheder for registrering udarbejdes.

⁸ Litteratur som er blevet kontrolleret af specialister for at opfylde internationalt anerkendte kriterier for forskning og publikation.

8 Myndighedernes håndtering af MCS

8.1 USA og Canada

8.1.1 Regulering, anerkendelse

Résumé over tidligere aktiviteter i USA

Bilag E viser en oversigt over foranstaltninger og initiativer fra myndigheder og private organisationer's side med de tre hovedformål: At forske i MCS's årsagsforhold, at anerkende MCS i forhold til den sociale lovgivning, og at yde en forebyggende indsats i perioden 1979-1996.

Gennemgang af Bilag E:

Politikere, domstole og de sociale myndigheder har proforma anerkendt MCS, og patienter, der har MCS, har ret til diverse sociale ydelser for deres lidelse i henhold til gældende lovgivning. Dette er sket ved domsafsigelser i flere delstater i USA. I et tilfælde har Californiens appeldomstol i en erstatningssag vedtaget, at en persons sygdom (MCS) skyldtes mangeårig udsættelse for polychlorerede biphenyler, og at han var erstatningsberettiget.

USA's socialstyrelse har i 1989 sat MCS på listen over lidelser, der giver ret til invaliditetsydelse. Ti af USA's delstater har ved lov vedtaget at etablere et "register for pesticidesensitive personer" som en del af et varslingsystem i forbindelse med udendørs pesticidesprøjtning (Langley, 1995).

Lægerne og de videnskabelige selskaber har i starten været imod eller har tøvet med at deltage i forskningsaktiviteter vedrørende MCS. I Californien har den lokale lægeforening modarbejdet én af parlamentet vedtaget lov for MCS-forskning, som i sidste ende blev annulleret af guvernøren. Og bestyrelsen for miljøvidenskab og toksikologi under det Nationale Videnskabs Akademi har ikke fulgt akademiets anbefaling om at iværksætte forskning i MCS. Fra 1990 var lægegruppen mere villig til at deltage i regeringens aktiviteter, som for den største dels vedkommende blev formidlet via ATSDR (se kap. 3).

I 1994 etablerede regeringen i delstaten Washington flere medicinske diagnose- og behandlingscentre for kemiske sygdomme (Langley, 1995). Dette initiativ blev fulgt op af et forskningsfond på 1.4 millioner US\$ til forskning i bl.a. MCS.

Den sidste vigtige handling på regeringsniveau angående MCS var etableringen af den tværsektorielle arbejdsgruppe, som havde til opgave at udarbejde en rapport over aktuel viden om MCS (Interagency rapport, 1998).

Nuværende praksis

U.S. Environmental Protection Agency (EPA)(USA's miljøstyrelse), som er ansvarlig for det ydre miljø, får sjældent henvendelser vedrørende MCS. EPA har i mange år været stærkt involveret i MCS-forskningsprojekter, især i forbindelse med indendørs luftforurening. Administrativt er hovedvægten lagt på spredning af information fremfor regulering, opfølgning og andre kontrolaktiviteter.

EPA har i mange år haft et tæt samarbejde med sundhedsmyndighederne og ATSDR i deres støtte til udforskningen af MCS, men har for tiden ingen nye planer med hensyn til kemiske stoffer og MCS.

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)

NIOSH, som er ansvarlig for arbejdsmiljø, får flere hundrede henvendelser om året igennem en gratis oplysningstjeneste, hvor der søges efter oplysninger om MCS. Der udsendes informationsmateriale om MCS og der foretages også arbejdsplads- vurdering i MCS-sager på forlangende af ansatte, ledelse eller myndighed. Der er i øvrigt ingen nye aktiviteter i forbindelse med MCS.

Canada, tidligere aktiviteter

Sundhedsmyndighederne i provinsen Ontario og forbundsregeringen har ved to lejligheder taget initiativ til MCS-forskning og samtidig givet støtte til MCS- patienter i 1985 og i 1990 (se Bilag E).

I provinsen *Nova Scotia* blev i begyndelsen af 1990'erne etableret den første miljø- medicinske afdeling i Canada. Igennem en to-årig periode blev over 500 ansatte fra det lokale sygehus undersøgt på grund af indeklimagener.

Mange af de undersøgte havde efter syv måneder udviklet kemisk overfølsomhed, herunder MCS. Sundhedsmyndighederne udstedte - i samarbejde med hospitalsledelsen og fagforeningen - et forbud mod at bruge parfume- og duftholdige produkter på sygehuset, fordi et flertal vurderede, at dufte var blandt de hyppigste udløsende faktorer. Forbudet blev iværksat og fulgt op på en "blød" måde med gode resultater (Fox, 1999).

Senere kom flere skoler og det offentlige transportvæsen med lignende initiativer. Sammenslutningen af parfumeproducenter og -forhandlere gik imod et parfumeforbud på skolerne under henvisning til at sygdomsårsagen til MCS ikke var bevist. Initiativgruppen henviste til, at dufte bidrager til en forringelse af indendørs luftkvalitet og kan være udløsende faktor for børneastma, som forekommer hyppigt i *Nova Scotia*. Der blev ikke indført et forbud. Mange skoler har på eget initiativ igangsat et duftfrit miljø og har samlet gode erfaringer med aktionen.

Dette eksempel fra Canada viser en decentral, tværfaglig og -sektoriel indsats med deltagelse af fagforening og befolkningen overfor forebyggelse af MCS. Ifølge det foreliggende baggrundsmateriale koncentrerer de Canadiske myndigheder sig om en forebyggende indsats overfor MCS ved at fokusere på duftstoffer.

Health Canada (HC), nuværende praksis

Sundhedsmyndighederne har været villige til at anerkende tre miljøsygdomme (MCS, kronisk træthedssyndrom og fibromyalgi) selv om der ikke fandtes objektive beviser herfor. Som led i anerkendelsesprocessen skulle patientforeninger mødes med bl.a. kosmetikindustrien og medicinske specialister til en fælles konference. Patientforeningen ville dog ikke mødes med industrien, hvorefter HC har opgivet deres planer.

Et udvalg af det canadiske parlament presser stadigvæk på for at få anerkendt MCS for at finde en løsning på de sociale problemer, som mange personer med MCS belastes af.

Ottawas byråd har støttet et lokalt initiativ til forebyggelse af MCS, der begrænser privatpersoners anvendelse af pesticider.

Industri og forhandlere af parfume og kosmetiske produkter har oprettet et samarbejdsorgan med deres partnere i USA med henblik på at lave en informationskampagne, der går ud på at advare mod at lukke

kosmetikindustrien på basis af udokumenterede og usikre beviser for en årsagssammenhæng mellem MCS og dufte.

8.1.2 Konklusion

I USA og Canada er der fundet handlemåder på delstatsniveau overfor MCS-patienter med erstatningsmæssige og sociale problemer, og der er blevet oprettet undersøgelses- og behandlingsfaciliteter.

De centrale myndigheder i USA har deltaget i og støttet den medicinske forskning omkring MCS og de har aktivt informeret om MCS. At dømme ud fra baggrundsmaterialet er interessen for MCS dalende. Myndighedernes interesse koncentrerer sig nu mere omkring Golfkrigssyndromet.

I Canada synes sundhedsmyndighederne mere indstillet på en "normalisering" af miljøsygdommens anerkendelse end i USA. Der er ikke taget nye initiativer til videre forskning i MCS. *Health Canada* forbereder et beslutningsforslag om stramning af regler for parfume og kosmetik-produkter. De canadiske sundhedsmyndigheder har også sammen med miljømyndighederne deltaget i forebyggende initiativer på decentralt plan.

De fleste MCS-patienter i USA og Canada bliver antageligvis undersøgt og behandlet på de såkaldte klinisk-økologiske centre som er spredt ud over begge lande. Der foreligger ingen præcise oplysninger herom, men det ser ud til, at mange klinisk-økologiske centre i Canada har et tættere samarbejde med det etablerede sundhedsvæsen end det er tilfældet i USA.

Patientorganisationer i Canada har haft en del succes med deres aktioner for duft-frie miljøer.

8.2 Europa

8.2.1 Regulering, anerkendelse

I forbindelse med forberedelsen af denne rapport er flere europæiske lande (Norge, Sverige, Finland, Tyskland, Holland, England, Irland, Frankrig, Østrig, Belgien) samt Canadas og USAs miljøagenturer eller styrelser for kemikontrol blevet bedt om oplysninger vedrørende deres nuværende politik i forhold til MCS-problemet, om mulige strategier, og om ideer og planer for nye initiativer.

Bortset fra Østrig og Belgien har alle svaret på henvendelsen. Alle adspurgte lande er bekendt med MCS, men i ingen af landene er MCS anerkendt som en selvstændig sygdom.

For eksempel svarer *Environmental Chemicals Unit* under det **britiske** sundheds- ministerium, at en særlig komité, sammensat af udvalgte eksperter, har gennemgået al tilgængelig litteratur om MCS, og ikke fundet tilstrækkelig dokumentation til at kunne udtale sig om mulige sygdomsmekanismer eller at anbefale yderligere forskning på området. Komitéen anbefaler, at udviklingen på området følges nøje.

I ingen af de lande, der er blevet kontaktet, anerkendes MCS som en sygdom, og landene oplyser, at der ikke foregår aktiviteter til forebyggelse af MCS. Miljømyndigheden fra flere lande har henvist til landets miljømedicinske ekspertise/myndighed (Sverige, Tyskland, Holland), mens Irland, England og Frankrig har henvist til deres arbejdsmiljømyndighed eller -institut. Grunden

til videresendelse af forespørgslerne kan dels være, at der i de forskellige lande er forskellige fordelinger af ansvarsområder mellem myndighederne, hvorfor forespørgslerne ikke nødvendigvis har været stilet til den rigtige myndighed, og dels at der kan have været uklarhed om ansvaret for dette forholdsvis nye, kontroversielle område.

De miljømedicinske myndigheder i **Sverige** har gennemført en landsdækkende befolkningsundersøgelse om MCS-forekomst (resultater ikke modtaget), mens myndighederne i **Tyskland** har delt opgaven imellem Sundhedsministeriet, som er ansvarlig for MCS' kliniske definition, og Miljøministeriet som har ansvaret for kemiske stoffers sundhedseffekter i forbindelse med MCS⁹. Begge ministerier får teknisk opbakning fra henholdsvis Robert Koch Institut (folkesundhedsinstitut) og *Umweltbundesamt* (miljøstyrelse).

Under Bilag H findes en liste over undersøgelser vedrørende MCS, som henholdsvis er afsluttet i indeværende år og som er stadig i gang. Disse undersøgelser skal kortlægge årsager til og forløb af MCS, samt kvalitetssikre og evaluere de anvendte metoder til undersøgelse, diagnostik og behandling. Det tyske Sundhedsministerium er i gang med en omfattende styrkelse af undersøgelses- og behandlingskapacitet for miljøsygdomme, herunder MCS.

Det **franske** arbejdsmiljøinstitut (*Institut National de Recherche et de Sécurité*, INRS) har oplyst, at MCS er kendt under betegnelsen *Syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques (SIOC)*, og at undersøgelse, diagnosticering og behandling forgår på arbejdsmedicinske hospitalsafdelinger (se også 4.1).

8.2.2 Andre aktiviteter

Sverige og Tyskland er de to lande som udmærker sig ved at der findes klinisk-økologiske centre for miljøsygdomme.

I Tyskland er oprettet flere såkaldte "Ambulanz"-centre for undersøgelse og behandling af personer med miljøsygdomme. I medierne diskuteres mindst én gang om måneden MCS-problemer belyst ud fra patienternes og Ambulanz-lægerens synspunkter. Dette har medført, at mange på - baggrund af oplysninger fra medierne - opsøger deres egen læge for at blive undersøgt, fordi de er bange for at lide af en miljøsygdom.

I Sverige findes et centrum for miljørelateret "ohälsa" og stress i Uppsala (CEOS), som tager sig af personer med MCS, el-allergi og stress-relaterede lidelser.

8.2.3 Konklusion

Miljømyndigheder i andre europæiske lande har kendskab til MCS, men de har ikke foretaget sig nogen specielle initiativer i forhold til MCS. I Sverige og Tyskland er sundhedsvæsenets miljømedicinske enheder i gang med befolkningsundersøgelser vedrørende MCS. I begge lande findes klinisk-økologiske centre for behandling af miljøsygdomme, og der findes større bevågenhed i befolkningen om miljøsygdomme.

⁹ Denne aktivitet er et led i begge ministeriers fælles aktionsprogram for miljø og sundhed inden for rammerne af WHO's *National Environmental Health Action Programme* (NEHAP).

8.3 Forhold i Danmark

I Danmark bruges ikke nogen officiel betegnelse for MCS. Arbejdsmedicinere kalder tilstanden for duftoverfølsomhed eller intolerance for opløsningsmidler. Tilstanden er ikke anerkendt som en selvstændig sygdom.

8.3.1 Myndigheder

I forhold til gældende regler og praksis inden for kemikalie- og miljøområdet forholder man sig ikke konkret til MCS-patienters særlige følsomhed for kemiske påvirkninger. Miljøstyrelsens (MST) nuværende praksis ved kemikalierregulering sigter i høj grad på udpegning af problematiske kemikalier, der kan medføre særligt alvorlige effekter som f.eks. kræft, allergi og reproduktionsskader mm., med henblik på at regulere disse stoffer og forhindre at befolkningen udsættes for dem.

Miljøreguleringen, som blandt andet sikrer en beskyttelse af befolkningen mod kemiske stoffer i luft, jord og drikkevand, beskytter til en vis grad MCS-patienter, idet der indgår et krav om at forurening af disse medier, ikke må medføre lugt/ smag fra forureningen.

MST har fået en del henvendelser fra MCS-patienter, bl.a. i forbindelse med klager vedrørende produktet Rentolin, der anvendes til overfladebehandling af træ.

Som resultat herpå forbød miljøministeren salg af produktet til indendørs brug, idet det ved mærkning af produktet herefter skulle fremgå, at Rentolin kun er beregnet til udendørs brug.

I tilknytning hertil udstedte Miljøstyrelsen en generel bekendtgørelse pr. 1. februar 2000, der medførte, at privates brug af produkter til indendørs overfladebehandling af vægge, lofte og gulve med et højt indhold af flygtige organiske opløsningsmidler blev begrænset eller forbudt i Danmark. Produkter med et for højt indhold af flygtige organiske opløsningsmidler skal i dag mærkes med sætningen "Må ikke anvendes indendørs til lofter, vægge og gulve".

I 1999 udarbejdede Miljøstyrelsen sammen med Forbrugerstyrelsen og Statens Husholdningsråd en pjece "Ren besked om træ – vedligeholdelse og miljø", hvor der er en række gode råd om valg af malinger også af hensyn til indeklimaet. I 2001 blev en pjece om valg af træ til indendørs brug "Træ ånder – du ånder med" udsendt af Miljøstyrelsen i samarbejde med Astma-Allergiforbundet. Pjecen giver gode råd om hvilke træsorter, der afgiver mindst kemiske stoffer til indeklimaet.

I 1999 kom en informationspjece om kemikalier i tøj, som anbefaler forbrugerne at vaske nyt tøj før brug.

Der har desuden i 2001 været gennemført en informationskampagne kaldet "Gør det sikkert selv" for at gøre opmærksom på de nye regler og om vigtigheden af grundig udluftning efter malearbejde.

Under programmet "systematisk kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter" er der igangsat en række projekter for at få mere viden på dette område. Herunder en kortlægning af duftstoffer i rengøringsmidler og andre forbrugerprodukter, som viser hvilke duftstoffer, der anvendes.

I 2001 har Miljøstyrelsen desuden startet en debat om brugen af unødvendige kemikalier. Det drejer sig både om duftstoffer i tekstiler og farvestoffer i rengøringsmidler. Målet er at skabe debat om den omfattende brug af kemikalier i det moderne samfund - hvor nogle kemikalier anvendes uden at det har betydning for produktets tekniske funktion.

MST ønsker til stadighed at styrke sin målrettede indsats på områder hvor beskyttelse mod sundhedseffekter er relevant. Denne rapport er første skridt på vejen til at opnå større viden på området vedrørende visse befolkningsgruppers særlige følsomhed, samt at sætte fokus på områder, hvor befolkningen udsættes for unødige kemiske påvirkninger.

Arbejdstilsynet kender til eksistensen af henholdsvis MCS eller duftoverfølsomhed, men har ikke beskæftiget sig med syndromet. Der har været henvendelser, som er blevet henvist til behandling hos Arbejds miljøinstituttet (AMI), som har et stort erfaringsgrundlag i sundhedseffekter som skyldes indendørs luftforurening. Igennem de sidste 20 år har flere danske institutioner været blandt de førende inden for indeklimaforskning. Et af de mest effektive resultater af denne forskning har været mærkning af byggematerialer og dertil hørende regler og vejledninger, som blev gennemført i samarbejde mellem flere ministerier. Indsatsen har i første omgang koncentreret sig om nedsættelse af indendørs kemisk og biologisk luftforurening (især i **høje** koncentrationer).

Erhvervs- og Boligstyrelsen har det lovmæssige ansvar for bygningers byggematerialer og dermed også for indendørs luftkvalitet. By- og Byg (Statens Byggeforskningsinstitut) samarbejder med de to ovennævnte institutioner (MST og AMI) med hensyn til indeklimakvalitet.

Sundhedsmyndighederne (Sundhedsstyrelsen og embedslægeinstitutioner) har indtil nu ikke beskæftiget sig med MCS-problematikken. Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (SSVF) har i sit strategiplæg prioriteret et område, hvor MCS' behov muligvis vil kunne tilgodeses: Forskning i indeklimaets betydning for sygdomme i luftveje og lunger, hud og fordøjelsessystem.

Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd har desuden nedsat en tværfaglig arbejdsgruppe vedr. forskning i alternativ behandling som vedrører forebyggelse, diagnostik og behandling, som ligger udenfor de grænser, som det offentlige sundhedsvæsen for tiden sætter. Det er muligt, at denne arbejdsgruppe vil kunne støtte en forskningsindsats vedrørende forekomst af MCS i Danmark.

8.3.2 Undersøgelse af personer med duftoverfølsomhed

I 1980'erne blev mange patienter med særlig intolerance for organiske opløsningsmidler undersøgt på Rigshospitalets arbejds- og miljømedicinske klinik og øre-næse-hals afsnit.

Der blev foretaget en form for åben provokationstest (beskrivelse se kap. 7), hvis udfald gav både patienten og læger et konkret resultat at forholde sig til: Ved positivt udfald var det dokumenteret, at patienten reagerede med fysiologiske forandringer på bestemte lugte. Takket være denne dokumentation har det ofte været nemmere, at få de sociale myndigheders accept til f.eks. en revaliderings foranstaltning. Mange patienter var på undersøgelses- tidspunktet truet af langtidssygemelding og arbejdsløshed.

Andre patienter med MCS er blevet undersøgt på amternes arbejdsmedicinske afdelinger. Undersøgelsen sluttede som regel med, at der ikke fandtes sikre og objektive tegn på sygdom, hvorefter patienten blev afsluttet med diagnosen duftoverfølsomhed. Specialister i lungesygdomme og allergologi kender til eksistensen af MCS, men har ikke vist interesse i undersøgelse af patienter med MCS.

De fleste praktiserende læger har begrænset viden om MCS /duftoverfølsomhed og derfor dårlige forudsætninger for at hjælpe deres patienter.

Mange patienter bliver ved med at føle sig syge og samtidig "tilbagevist" af det danske sundhedsvæsen. De har søgt alternative læger og behandlere og har dannet en patientforening som hedder *Forening for Duft- og Kemikalieoverfølsomme i Danmark*.

8.3.3 Forening for Duft- og Kemikalieoverfølsomme i Danmark

Foreningen har 225 medlemmer som alle lider af duft- eller kemikaliefølsomhed.

Der henvises til foreningens præsentationsskrivelse (*Bilag F*), hvori foreningens fem hovedformål beskrives, og til referat af beskrivelser fra patientforeningens medlemmer om, hvordan de oplever behandlingen i det danske sundhedssystem (*Bilag G*). Det fremgår ikke tydeligt af det tilsendte materiale hvorvidt foreningens medlemmer er blevet udsat for kemiske stoffer i deres hjem eller på arbejde. Tidligere planer om at undersøge foreningens medlemmer på de arbejdsmedicinske klinikker på Bispebjerg og i Slagelse kunne ikke gennemføres. Foreningens medlemmer ønskede at blive undersøgt i deres hjem, hvilket var praktisk umuligt for lægerne.

8.3.4 Konklusion og anbefalinger

MCS-patienter har et problem som myndigheder og det offentlige behandlingssystem ikke på nuværende tidspunkt har kunnet håndtere, fordi der savnes viden, og fordi der foreligger en række uafklarede spørgsmål vedrørende definition/anerkendelse af lidelsen. MCS-patienter angiver, at de savner støtte fra det etablerede sundhedsvæsen og har svært ved at få hjælp fra socialforvaltningen, fordi tilstanden ikke anerkendes som medicinsk sygdom. Mange angiver problemer med at færdes ude eller i offentlige bygninger og benyttelse af offentlig transport, fordi de her udsættes for kemiske lugte, som de bliver syge af.

De fleste kendte tilfælde af MCS i Danmark er blevet beskrevet af arbejdsmedicinere og enkelte øre-næse-halslæger og skyldes eksponering på arbejdspladsen. Selv om risikoen for udsættelse for kemiske stoffer på arbejdspladser er mindre i dag end tidligere, er der fortsat en vis risiko for eksponering med kemiske stoffer i høje koncentration (f.eks. ved ulykker eller store udsving ved uforudsete udslip). Der er også fortsat problemer med påvirkning fra dårligt indeklima på arbejde.

Mærkning af byggematerialer igennem en årrække har formentlig haft en gavnlig effekt på indeklimaet og dermed en forebyggende effekt på antallet af MCS-tilfælde. Omfanget af problemer, der skyldes kemisk eksponering i private husholdninger og i fritiden, er ikke kendt.

Der findes mange danskere, udover de duftoverfølsomme, som føler sig generet af tilsætning af duftstoffer til mange forbrugsvarer (unødvendig kemi). Udover at indholdet af kemiske stoffer i disse varer p.t. ikke er oplyst, risikerer forbrugerne også at blive udsat for kemiske stoffer i en række sammenhænge, hvor de ikke umiddelbart har tænker på dette, f.eks. ved kontakt med kemisk rensed tøj.

Miljøstyrelsen, Sundhedsstyrelsen, Arbejdstilsynet og Arbejds miljøinstituttet har som følge af vanskelighederne med at definere MCS og de forskelligartede opfattelser med hensyn til fænomenets eksistens, hidtil ikke taget MCS-problematikken op, udover i forbindelse med konkrete henvendelser og forespørgsler.

Det er vigtigt at definere det grundlag, der danner udgangspunkt for den fremtidige indsats mod MCS. Skal det være udfra et rent medicinsk-lægefagligt synspunkt (objektivt lægevidenskabeligt bevis for MCS) eller er MCS blevet til et samfundsmæssigt anliggende, som kræver en indsats, selv om sygdommen ikke er aner-kendt? Problemstillingen illustreres til en vis grad af forskellen i holdningen til MCS-problemet hos myndighederne i USA og i Canada.

Ud fra et hygiejnisk og sundhedsmæssigt synspunkt synes der at være gode argumenter for en forebyggende indsats fra myndighedernes side. Det er oplagt, at opgaven bedst vil kunne løses ved en koordineret indsats mellem alle involverede parter.

De væsentligste og mest oplagte fokusområder for at begrænse udviklingen og generne ved MCS vil være:

1. at reducere risikoen for eksponering for kemiske stoffer i relativt høje koncentrationer, og dernæst
2. at begrænse kemiske lugte og dufte i lave koncentrationer.

En sådan indsats vil skabe et renere og sundere indeklima i offentlige bygninger og private hjem. Det er meget muligt, at en forstærket indsats indenfor eksisterende fokusområder kan nedbringe kemikalietrykket, hvilket vil have en gavnlig virkning på udvikling af MCS og for personer, der allerede har MCS.

I den forbindelse må man også være opmærksom på det særlige forhold omkring triggerfasen ved fremkaldelse af MCS, idet forebyggelse, af selv i forvejen meget lave koncentrationer af kemiske stoffer, må forventes at kunne have en gavnlig virkning for MCS-patienter med hensyn til reduktion af omfanget af gener.

I forhold til denne problemstilling er det nødvendigt for myndighederne at anvende nye metoder i forbyggelsesstrategien, idet man, udover den gængse farlighedsvurdering af stoffer (der ikke p.t. omfatter MCS-effekter), må søge at minimere kemisk udsættelse generelt.

I forbindelse med forebyggelse af MCS er det vigtigt, at befolkningen deltager i selve bevidstgørelses- og beslutningsprocessen omkring brugen af kemikalier og især duftstoffer i eget hjem og til personlig brug. Kun igennem en individuel medvirken fra borgerne kan det lykkes, at nedbringe unødvendig duftforurening i offentlige omgivelser.

Det stiller store krav til information og debatskabende aktiviteter, som skal resultere i, at borgerne selv tager initiativ. Den enkelte borger skal først indse, at nogle medborgere ikke kan tåle parfume, og beslutte sig til at vise hensyn. Se i øvrigt om fælles initiativer mellem miljømyndigheder og befolkning i Canada (kap. 8.1.1).

Med hensyn til tilsætning af duftstoffer til forbrugsvarer gælder lignende krav om nytænkning til forebyggelsesinitiativer. Se i øvrigt anbefalinger (9.3).

Lignende overvejelser om en forebyggende indsats gælder ligeledes for sundheds- og arbejdsmiljøområdet. På flere indsatsområder vil det være en fordel at planlægge indsatsen og at koordinere gennemførelsen i fællesskab med hinanden og med flere andre sektorer.

9 Sammenfatning, konklusioner og anbefalinger

9.1 Sammenfatning

9.1.1 Formål

I de sidste to årtier har lægerne over hele verden, men især i Nordamerika, beskrevet en ny lidelse ved navn multipel kemisk sensitivitet (*Multiple Chemical Sensitivity, MCS*), som består i, at nogle personer får en række forskellige symptomer ved udsættelse for lugte/dufte i meget lave koncentrationer, der normalt ikke opleves eller opfattes generende af de fleste mennesker. Der findes ingen objektive, fysiske forandringer i kroppen hos personer, der lider af MCS.

I Danmark er kendskabet til MCS begrænset, og det er uvist hvor mange personer, der lider af MCS. I forbindelse med planlægningen af en målrettet indsats mod kemiske stoffer i miljøet er det vigtigt at skabe mere klarhed over mulige årsagssammenhænge og forekomsten af MCS i Danmark.

Denne rapport giver et overblik over viden og erfaringer med MCS ved en systematisk gennemgang af den tilgængelige litteratur, ekspertudtalelser og andre landes og myndighedernes erfaringer.

Rapporten skal søge at besvare følgende spørgsmål:

1. Findes objektiv dokumentation for at kemiske stoffer i små koncentrationer kan fremkalde MCS?
2. Findes dokumentation for mekanismer bag MCS?
3. Hvilke kemikalier og eksponeringsforhold er særlig relevante for Danmark i forhold til MCS?
4. Muligheder for forebyggelse.

9.1.2 Beskrivelse og definition af MCS

MCS har mange betegnelser og er en ikke-velafgrænset sygdomstilstand, samtidig med at der findes andre tilstande, som giver symptomer, der ligner MCS. Det kan dreje sig om indeklimagener, Golfkrigs-syndrom, kronisk træthedssyndrom, fibromyalgi m.fl. Alle disse tilstande samles under betegnelsen miljøsygdomme. For at skelne mellem MCS og de øvrige miljøsygdomme anvendes nedenstående kendetegn, der er sammenfaldende med flere videnskabelige selskabers og forskeres definition.

MCS opstår typisk i tilslutning til en initial, kemisk eksponering, ofte i høj koncentration. Efterfølgende opstår anfaldsvis gener fra flere organer i forbindelse med eksponering for kemiske stoffer i lav koncentration, ofte opfattet i relation til lugt/duft-indtryk. Lugte fra flere, ikke-beslægtede kemiske stoffer kan udløse gener, som forsvinder efter ophør af eksponering. Generne kan fremkaldes ved fornyet eksponering. For at der kan være tale om MCS, må der ikke forekomme anden sygdom, som generne kan henføres til.

Det er også rapporteret, at traumatiske begivenheder (fysisk og psykisk traume eller alvorlig infektionssygdom har været den udløsende faktor.

Ved den initiale eksponering i fase 1 medfører udsættelse for et kemisk stof ændret reaktionsmønster overfor kemiske stoffer. Anden fase, triggerfasen, starter nogle måneder senere, hvor lugte i lav koncentration udløser "anfald". Med tiden øges antallet af lugte, der udløser anfald gradvist til også at omfatte almindelige "dagligdagslugte", såsom parfume, bilos m.fl. Også antallet af gener øges med tiden. Forløbet er som regel kronisk (spontan helbredelse er dog mulig).

Nogle personer oplever MCS-gener få gange om ugen og kan fortsætte med erhvervsarbejde. Andre får daglige gener, der tvinger dem til at opgive deres tilknytning til arbejdsmarkedet og indskrænke deres daglige aktivitetsmønster.

9.1.3 Internationale aktiviteter og forskning

I perioden 1990-1998 har de amerikanske myndigheder med støtte fra institutioner og eksperter inden for lægevidenskabelig forskning afholdt talrige ekspertmøder omhandlende samtlige aspekter, som har interesse for MCS. Der er publiceret flere hundrede videnskabelige artikler og møderapporter om sygdomsmekanismer og forskningsstrategi. Samtlige lægefaglige organisationer har i tidens løb fremsat deres officielle stillingtagen i diskussionen om MCS.

9.1.4 Eksempler på MCS

I Nordamerika anføres de fleste tilfælde af MCS at skyldes eksponering for pesticider og andre kemikalier i hjemmet. Det må umiddelbart antages ud fra forskelligt anvendelsesmønster for kemiske stoffer i USA i forhold til Europa/Danmark, at befolkningens udsættelse for kemiske produkter og afgasning af kemiske stoffer fra byggematerialer og boliginventar er mere omfattende i USA end i Europa, og især end i Skandinavien. I Europa og Skandinavien angives de fleste MCS-tilfælde at være forårsaget af arbejdspladseksponeringer, typisk fra brancher med anvendelse af forskellige former for opløsningsmidler, pesticider og andre kemiske stoffer.

Der findes få undersøgelser fra Danmark, Sverige og Frankrig, som beskriver MCS hos opløsningsmidleeksponerede. Der har været rapporteret tilfælde af MCS i forbindelse med indendørs anvendelse af træbehandlingsmidler i flere europæiske lande, herunder Danmark (Rentolin). Det kan ikke udelukkes at en del personer, som klager over indeklimagener, i virkeligheden har MCS. Her tænkes primært på de, der føler gener fra lugte stort set overalt, og ikke kun i én bestemt bygning.

Udløsende faktorer:

Fase 1: Kemiske stoffer (fortrinsvis i høj koncentration) så som organiske opløsningsmidler og andre flygtige stoffer (VOC-stoffer), pesticider, hårplejemidler, chlordampe m.fl.

Fase 2: Alle mulige kemiske stoffer i lav koncentration (ovennævnte under fase 1, typisk benzin, udstødningssgas, rengøringsmidler, parfume, vaskemidler, personlige plejemidler, tobaksrøg, asfaltdampe og dampe fra husholdningsartikler).

9.1.5 Forekomst

Hyppigheden af MCS i den almindelige befolkning i USA anføres at være 0,2-6%, hvis man bruger tal, som er baseret på en lægelig diagnose. Hyppigheden af selvrapporterede (subjektive) gener over for et udvalg af lugte angives væsentligt højere.

Hyppigheden af MCS i den almindelige befolkning i Europa er ikke undersøgt. Den forventes at ligge lavere end i USA (omkring 1%) pga. et lavere indendørs forbrug af kemikalier.

Blandt tidligere opløsningsmiddeleksponerede i USA og i Europa kan man finde en større gruppe med lægediagnosticeret MCS end i normalbefolkningen. Tallet ligger formentlig omkring 1-12 %, i overensstemmelse med tal fra USA.

I Danmark kender vi ikke forekomsten, men den er skønnet til at være i størrelsesordenen 0,1-1%, hvilket bl.a. antages at være en følge af et anvendelsesmønster med lavere eksponering end i USA.

9.1.6 Mulige mekanismer

Der findes mange forslag til årsagsmekanismer for MCS. Forskningen er ikke nået så langt, at man i dag har sikker viden og videnskabelig dokumentation for sygdomsårsager og -mekanismer. Ingen af de foreslåede mekanismer er således på forhånd udelukkede.

Den mest citerede sygdomsmekanisme for MCS er den immunologiske. I de første år, hvor MCS blev beskrevet som en overfølsomhedssygdom, har mange forgæves søgt efter en MCS-specifik biomarkør. Det er imidlertid endnu ikke lykkedes, at levere et bevis for en immunologisk mekanisme.

Mekanismer i næseslimhinden anses af mange for at være den endelige forklaring på MCS. Lugtenervens (nervus olfactorius) endetråde i næseslimhinden modtager kemisk stimulation som et lugtsansefænomen, mens nerve-endetråde fra en anden nerve (nervus trigeminus) reagerer på kemiske stoffer som et irritativt sansefænomen.

Begge hjernenerver overfører de modtagne impulser til hjernecentre ad forskellige veje, hvor de udløser forskellige reaktioner. Det er fortsat uafklaret om begge nerver er involverede i udløsning af sygdomsmekanismen.

Nervetråde fra lugtenerven fører direkte til nervecentre, som er beliggende i hjernestammen. Kemiske lugte kan udløse en såkaldt neural sensibilisering af et af disse hjernecentre, som er i direkte forbindelse med de øvrige centre, og som har indflydelse på en persons adfærdsmønster og på kroppens organer, via det autonome nervesystem og kroppens overordnede styring af hormonbalancen.

Ved eksperimentelle undersøgelser er det vist, at udefra-kommende stimulation, af både fysisk og kemisk art, kan forårsage sensibilisering ved en

såkaldt "kindling"¹⁰ manøvre. Hos patienter med MCS har man observeret et forløb med bestemte kognitive og adfærdsmæssige ændringer, som kan være i overensstemmelse med ovennævnte mekanisme. Men det er ikke direkte bevist, at denne mekanisme er ansvarlig for MCS.

En anden hypotese peger på psykologiske mekanismer som årsag til MCS. Der er ingen tvivl om, at personer med MCS er psykisk belastede, men det er uklart om disse belastninger er årsag til eller resultatet af MCS. Mange mener, at en betinget refleksmekanisme som reaktion på et tidligere traume, kan forklare MCS, andre peger på stress og mangel på "coping"¹¹ som årsagsfaktorer. Det ser ud til, at personer, der generelt er mere sensitive overfor udefra kommende miljøpåvirkninger, har større risiko end andre for at udvikle MCS i forbindelse med en given kemisk påvirkning. Endelig beskrives MCS som en somatiseringsproces med påvirkning af psykosocial- og miljømæssig art.

En nyere hypotese er baseret på, at en initial toksisk påvirkning kan påvirke organers toleranceevne, således at der opstår et tab af tolerance (toxic induced loss of tolerance). Herefter kan kemiske lugte udløse en abnorm respons fra flere organer. Denne hypotese passer godt overens med det faktiske forløb ved MCS, men det er endnu ikke vist, hvordan tolerancen tabes, og hvordan dette fører til de symptomer, som ses ved MCS.

Endelig mener eksperterne indenfor holistisk, økologisk medicin, at MCS skyldes en svækkelse eller defekt i kroppens forsvars- og afgiftningskapacitet mod udefra kommende kemiske stoffer, hvilket skaber en ubalance i kroppens indre funktioner. Miljølægenes bevismateriale for denne hypotese kan ikke anerkendes i henhold til gængse lægevidenskabelige kriterier om objektivitet og krav til standardisering og kvalitetskontrol.

9.1.7 Metoder til undersøgelse og diagnose

Ligesom der ikke eksisterer en sikker diagnose for MCS, findes heller ikke en sikker test som kan be- eller afkræfte diagnosen. Lægelige eksperter fra USA har opstillet videnskabelige retningslinier med henblik på at opnå en sygdomsdiagnose og med henblik på at foretage opfølgning af MCS-patienter.

9.1.8 Myndighedernes håndtering af MCS i USA og Europa

Efter et årti med meget forsknings- og mødeaktivitet i USA har myndighedernes aktiviteter vedrørende MCS været stagnerende i de senere år. EPA og NIOSH foretager sig for tiden ikke nogen aktiviteter i forhold til forebyggelse af MCS.

I Canada har sundhedsmyndighederne været parate til at anerkende MCS på trods af manglende diagnostisk sikkerhed, men var på grund af manglende tilslutning til arbejdet nødt til at opgive planen siden hen. Også i Canada har interessen for MCS været faldende, men der foregår decentrale aktiviteter mellem de lokale miljø- og sundhedsmyndigheder og befolkningen med hensyn til forebyggelse af unødvendigt brug af personlige dufte og duft-

¹⁰ Kindling kommer til udtryk ved en eksperimentel metode til at påvise en ændring af nervesystemets reaktion på eksterne stimuli. Med gentagne kemiske eller elektriske stimuli i så lav koncentration/dosis, at de ikke fremkalder nogen reaktion, kan opnås en sænkning af tærskeldosis, som udløser krampeanfald.

¹¹ Coping= at mestre en nyopstået situation

holdige produkter i det offentlige rum ved frivillige aftaler. (skoler, hospitaler, rådhus, kollektiv transport, nogle arbejdspladser)

I de fleste europæiske lande er fænomenet MCS knap nok kendt, og slet ikke anerkendt som sygdom. Ingen af de adspurgte miljøforvaltninger har nogen forebyggende aktiviteter relateret til MCS. I Sverige og Tyskland, hvor der findes klinisk økologiske centre for diagnose og behandling af miljøsygdomme og hvor medierne jævnlig omtaler disse sygdomme, foregår for tiden forskningsaktiviteter vedrørende MCS (hyppighed, sygdomsmekanismer og diagnosekriterier). Tyskland har det for tiden mest aktive forsknings- og oprustningsprogram vedrørende miljøsygdomme i almindelighed og MCS i særdeleshed.

9.1.9 Forhold i Danmark

I Danmark bruges udtrykkene duftoverfølsomhed og opløsningsmiddelintolerance i stedet for MCS. Tilstanden er ikke anerkendt som selvstændig sygdom og bliver ikke registreret. Med undtagelse af arbejds- og miljømedicinere, specialister i psykosomatiske (funktionelle) lidelser og enkelte øre-næse-hals-læger kender kun få danske læger til MCS. Det er fortrinsvis arbejds- og miljømedicinere, som har undersøgt patienter med MCS-lignende gener. En del patienter i København, herunder flere tidligere opløsningsmiddeleksponerede, er blevet undersøgt med en speciel, åben provokationstest på Rigshospitalets øre-næse-halsafdeling. Denne test bekræfter fysiologiske reaktioner fremkaldt af lugte hos MCS-patienter. Den Danske Forening for Duft- og Kemikalie- overfølsomme har rettet henvendelse til MST om begrænsning af duftstoffer i miljøet.

De danske myndigheder har hidtil ikke foretaget en overordnet behandling af MCS-problematikken udover i forbindelse med konkrete henvendelser.

Det synes muligt at rette en evt. forebyggende indsats fra myndighedernes side, mod at nedsætte risikoen for kemisk eksponering, (relevant for initialfasen og triggerfasen) og - så vidt det er muligt - begrænse forekomsten af kemiske lugte i lav koncentration, (relevant for triggerfasen). Dette kan dreje sig dels om egentlig regulering på konkrete områder, men også øget information med henblik på at undgå situationer, hvor anvendelse af kemiske produkter og materialer medfører høj eksponering, samt ved at øge indsatsen mod anvendelsen af "unødvendig kemi", herunder især duftstoffer.

Fra sundhedsmyndighedernes side er der behov for forbedring af undersøgelse, diagnose, behandling samt vejledning og opfølgning af MCS-patienter.

Der er også behov for en forebyggende indsats i arbejdsmiljøet. Ud fra de forholdsvis sparsomme data, der haves om MCS-tilfælde herhjemme, må det formodes, at især udsættelse i arbejdsmiljøet kan have betydning for udvikling af MCS.

Inden en planlægning af forebyggende indsats finder sted, bør en detaljeret kortlægning af flere aspekter om brug og eksponering af kemikalier, deres sundhedseffekter samt MCS-problemets omfang gennemføres.

9.2 Konklusioner

Multiple Chemical Sensitivity (MCS), som i Danmark kaldes duftoverfølsomhed, er en tilstand med mange gener fra forskellige organer, som opstår hos visse mennesker, når de bliver udsat for kemiske stoffer i lav koncentration. De fleste internationale eksperter på området er på baggrund af epidemiologiske data enige om, at MCS findes.

MCS eller duftoverfølsomhed er ikke en anerkendt sygdom og den er derfor ikke anført i Verdenssundhedsorganisationens (WHO's) internationale sygdoms klassifikation (ICD-10).

Tilstanden MCS, som opstår hos relativt få mennesker, formodes at forløbe i to faser. Først sker som oftest en eksponering for et kemisk stof, som regel i høj koncentration, og efterfølgende udløses en række symptomer ved eksponering for kemiske stoffer i lav koncentration. Symptomerne optræder i forskellige organer (centralnervesystem, luftveje og lunger, hud, fordøjelse, led og muskler m.fl.).

Også i Danmark har man en række erfaringer med patienter fra de arbejdsmedicinske klinikker, som opfylder de i rapporten anførte kriterier for MCS, hvor man vurderer, at de fleste personer med denne diagnose er tidligere opløsningsmiddeleksponerede. Også personer der har været udsat for betydelige koncentrationer af andre toksiske kemikalier på arbejdet eller i hjemmet (pesticider, hårplejemidler, træbeskyttelsesmidler, chlordampe) kan udvikle MCS. Om dette fortrinsvis skyldes indholdet af opløsningsmidler i mange af disse produkter vides ikke.

Mange sygdomsmekanismer, såvel fysiske som psykiske, er blevet foreslået. Men der mangler fortsat det endelige videnskabelige bevis for en direkte årsagssammenhæng mellem udsættelse for kemiske stoffer i lav koncentration og de angivne gener/effekter.

Meget tyder på, at MCS fortrinsvis udvikles hos mennesker, der i forvejen generelt er særligt følsomme over for udefra kommende miljøpåvirkninger.

Hyppigheden for MCS er i USA 0,2-6%. Ud fra foreløbige skøn, og ud fra kendskab til forskelle i brug af kemikalier, herunder bekæmpelsesmidler, mellem Danmark og USA, anslås hyppigheden for forekomsten af MCS i Danmarks almindelige befolkning at ligge på omkring 1%. Foreløbige tal fra arbejdsmedicinske undersøgelser tyder på en hyppighed for MCS på 1-12% hos de, der på arbejdspladsen er blevet udsat for kemiske stoffer, som f.eks. organiske opløsningsmidler og pesticider.

Begrebet multipel kemisk sensibilitet er uheldigt, idet det fokuserer på årsager og mekanismer, som ikke er endelig afklarede.

I de senere år har flere foretrukket betegnelsen **idiopatisk (ukendt) miljøsygdom** (Idiopathic environmental illness, IEI), som er et mere neutralt begreb.

I Europa er miljø- og sundhedsmyndigheder klar over eksistensen af MCS, men interessen for registrering af tilfælde og udforskning af årsagen til MCS har været begrænset. I de sidste par år har Sverige og Tyskland foretaget større befolkningsundersøgelser og forskning i MCS.

9.3 anbefalinger

Selvom der fortsat er stor usikkerhed og et stort behov for viden omkring MCS, må det på baggrund af den foreliggende viden anerkendes, at fænomenet MCS eksisterer, og at nogle personer er særligt følsomme overfor udsættelse for lave koncentrationer af kemiske stoffer.

Det er formodentlig ikke muligt at helbrede mange af de personer, der allerede har MCS, men det er muligt at tage visse forholdsregler for at undgå at problemet opstår hos flere personer, ligesom det er muligt at forbedre tilværelsen for de personer, der allerede har MCS.

Helt overordnet må det vigtigste mål være, at begrænse risikoen for udsættelse for kemiske stoffer både i høje og lave koncentrationer.

For at forebygge at MCS overhovedet opstår, er et vigtigt led at undgå udsættelse for initialeksponeringen. Her kan især peges på udsættelse for høje doser af kemikalier, f.eks. ved afdampning af opløsningsmidler efter maling af store overflader og ved sprøjtning i lukkede rum med f.eks. hårspray.

Herudover vil en generel nedsættelse af kemikalietrykket også være et skridt på vejen, både til at undgå nye tilfælde af MCS og til at forebygge generne hos de personer, der allerede er ramt af MCS.

Endeligt er det vigtigt, at vi som forbrugere ved, hvornår vi udsættes for kemiske stoffer og hvilke kemiske stoffer, der er tale om. Som forbruger kan man bidrage til at forebygge MCS-problemer hos sig selv og andre ved f.eks. at undgå udsættelse for høje koncentrationer af flygtige stoffer i indeklimaet, eksempelvis ved maling af store overflader, og ved at undgå anvendelse af stærkt lugtende produkter, herunder anvendelse af parfume og parfumerede produkter.

På nuværende tidspunkt er det vanskeligt at målrette en indsats mod MCS, så længe der mangler sikker viden med hensyn til diagnose, sygdomsmekanisme og årsagssammenhæng. En indsats over for MCS forudsætter mere viden om:

1. Forekomst, årsagssammenhæng og virkningsmekanisme.
2. Anvendelse af kemiske produkter med indhold af flygtige stoffer.
3. Eksponeringsforhold i indeklimaet.
4. Anvendelse af flygtige stoffer i kemiske produkter og varer.

Ud fra den foreliggende gennemgang synes det relevant, både ud fra et hygiejnisk synspunkt og ud fra et overordnet synspunkt om at undgå unødigt udsættelse for kemiske stoffer og undgå unødvendig kemi, at indsatsen styrkes på følgende områder:

- Generel begrænsning af anvendelsen af kemiske stoffer i dagligdagen.
- Især begrænsning af anvendelse af flygtige stoffer (herunder duftstoffer (parfume)) og stoffer på aerosolform.
- Begrænsning af anvendelsen af pesticider og biocider.

Det synes særligt relevant at fokusere på anvendelsen af og indholdsstoffer (især parfume) i kosmetik, rengøringsmidler og midler til overfladebehandling, samt at fokusere på indeklimaspørgsmål, herunder

afdampning fra byggematerialer og boliginventar og på miljøer/situationer med udsættelse for tobaksrøg og trafikudstødning.

Ved generelt at fokusere på begrænsning af anvendelsen af kemiske stoffer i dagligdagen, kan MCS-problematikken være med til at fremme den generelle beskyttelse af udsatte og følsomme grupper, som for eksempel børn og gravide, og dermed forebygge flere tilfælde af MCS. Herudover vil generel anerkendelse af fænomenet MCS forhåbentligt føre til en større forståelse for MCS-patienterne og deres problemer, og herigennem være med til at lette deres dagligdag.

Referencer

AAEM, American Academy of Environmental Medicine. An overview of the philosophy of the American Academy of Environmental Medicine. Denver, 1992.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Proceedings of the Conference on Low-Level Exposure to Chemicals and Neurobiologic Sensitivity. Baltimore, MD, April 6-7, 1994. *Toxicol Ind Health* 10 (4/5), 1994.

American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Idiopathic environmental illnesses. *Academy News*, June/July:12-13, 1997.

American College of Physicians. Clinical ecology. *Ann Intern Med* 111(2):168-78, 1989.

American College of Occupational and Environmental Medicine. ACOEM Statement. Multiple Chemical Sensitivities: Idiopathic Environmental Intolerance. *J Occup Environ Med* 41: 940-42, 1999.

American Medical Association. Clinical ecology. *JAMA* 268(24):3465-67, 1992.

American Medical Association, American Lung Association, US Consumer Product Safety Commission, US Environmental Protection Agency. Indoor air pollution: an introduction for health professionals. Washington, DC: Government Printing Office, 1995.

Antelman SM. Time-dependent sensitization in animals: a possible model of multiple chemical sensitivity in humans. *Toxicol Ind Health* 10: 335-42, 1994.

Arnetz B B. Model development and research vision for the future of multiple chemical sensitivity. *Scand J Environ Health* 25: 569-73, 1999.

Ashford NA, Miller CS. Chemical exposures: low levels and high stakes. 2.ed. New York: Van Nostrand Reinhold, 1998.

Association of Occupational and Environmental Clinics. Advancing the Understanding of Multiple Chemical Sensitivity: Proceedings of the AOEC Workshop on Multiple Chemical Sensitivity. Washington, DC, September 20-21, 1991. *Toxicol Ind Health* 8(4), 1992.

Baldwin CM, Bell IR, O'Rourke MK, Lebowitz MD. The association of respiratory problems in a community sample with self-reported chemical intolerance. *Eur J Epidem* 13:547-52, 1997.

Bascom R. Differential responsiveness to irritant mixtures. *Ann N Y Acad Sciences* 641:225-47, 1992.

Bell IR, Miller CS, Schwartz GE. An olfactory-limbic model of multiple chemical sensitivity syndrome: possible relationships to kindling and affective spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 32:218-42, 1992.

Bell IR, Schwartz GE, Peterson JM, Amend D. Self-reported illness from chemical odors in young adults without clinical syndromes or occupational exposures. *Arch Environ Health* 48(1): 6-13, 1993a.

Bell IR, Schwartz GE, Peterson JM, Amend D, Stini W. Possible time-dependent sensitization to xenobiotics: self-reported illness from chemical odors, foods, and opiate drugs in an older adult population. *Arch Environ Health* 48(5):315-27, 1993b.

Bell IR, Hardin EE, Baldwin CM, Schwartz GE. Increased limbic system symptomatology and sensitizability of young adults with chemical and noise sensitivities *Environ Res* 70:84-97, 1995.

Bell IR, Amend D, Peterson JM, Schwartz GE, Miller CS. Neuropsychiatric and somatic characteristics of young adults with and without self-reported chemical odor intolerance and chemical sensitivity. *Arch Environ Health* 51(1):9-20, 1996a.

Bell IR, Wyatt JK, Bootzin RR, Schwartz GE. Slowed reaction time performance on a divided attention task in elderly with environmental chemical odor intolerance. *Int J Neurosci* 84:127-34, 1996b.

Bell IR, Walsh ME, Goss A, Gersmeyer J, Schwartz GE, Kanof P. Cognitive dysfunction and disability in geriatric veterans with self-reported intolerance to environmental chemicals. *J Chronic Fatigue Syndrome* 3(3):5-42, 1997a.

Bell IR, Schwartz GE, Baldwin CM, Hardin EE, Klimas NG, Kline JP, et al. Individual differences in neural sensitization and the role of context in illness from low-level environmental chemical exposures. *Environ Health Perspect* 105 (Suppl 2): 457-66, 1997b.

Bell IR, Rossi J, Gilbert ME, Kobal G, Morrow LA, Newlin DB, et al. Testing the neural sensitization and kindling hypothesis for illness from low levels of environmental chemicals. *Environ Health Perspect* 105(Suppl 2): 539-47, 1997c.

Beltram DJ. The environment in Europe. Chemical substances. Low doses, high stakes. EEA Copenhagen, 1998.

Black DW, Rathe A, Goldstein RB. Measures of distress in 26 environmentally ill subjects. *Psychosomatics* 34:131-138, 1993.

Black DW. Physician induced hypochondriasis – four patient examples of chemical sensitivity. *Psychosomatics* 37: 390-93, 1995.

Black DW, Doebbeling BN, Voelker MD, Clarke WR, Woolson RF, Barrett DH, Schwartz DA. Multiple chemical sensitivity syndrome. *Arch Int Med* 160: 1169-75, 2000.

Brenneman KA, Wong BA, Buccellato MA, Costa ER, Gross EA, Dorman DC. Direct olfactory transport of inhaled manganese (MnCl₂) to the rat

brain: toxicokinetic investigations in a unilateral nasal occlusion model. *Toxicol Appl Pharmacol* 169: 238-246, 2000.

Brown-De Gagne A, McGlone J. Multiple Chemical Sensitivity: A test of the olfactory-limbic model. *J Occup Environ Med* 41:366-77, 1999.

Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med* 154:2049-53, 1994.

Caccappolo E, Kipen H, Kelly-McNeil K, Knasko S, Hamer RM, Natelson B, Fiedler N. Odor perception: Multiple Chemical Sensitivities, Chronic Fatigue, and Asthma. *J Occup Environ Med* 42 (6): 629-38, 2000.

Cain WS. Hypersensitivity to environmental chemicals: possible mediation by inflamed airways, abstract. *ISOT/ECRO* 26: 734, 2001.

California Department of Health Services. Evaluating individuals reporting sensitivities to multiple chemicals. CDHS, 1996.

Clean Sites. Facilitator's report: Expert Panel on Multiple Chemical Sensitivity, Chicago, April 13-14, 1993: Clean Sites, 1993.

Cone JE, Harrison R, Reiter R. Patients with multiple chemical sensitivities: clinical diagnostic subsets among an occupational health population. *Occup Med* 2: 721-38, 1987.

Cone JE, Sult TA. Acquired intolerance to solvents following pesticide/solvent exposure in a building: a new group of workers at risk for multiple chemical sensitivities? *Toxicol Ind Health* 8: 29-39, 1992.

Consensus on Multiple Chemical Sensitivity: *Arch Env Health* 54: 147-9, 1999.

Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med* 2(4) 655-61, 1987.

Cullen MR, Pace PE, Redlich CA. The experience of the Yale occupational and environmental medicine clinics with multiple chemical sensitivities, 1986-1991. *Toxicol Ind Health* 8(4):15-19, 1992.

Cullen MR. Low-level environmental exposures. In: Rosenstock L, Cullen MR, eds. *Textbook of clinical occupational and environmental medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994.

Dalton P, Hummel T. Chemosensory function and response in idiopathic environmental intolerance. *Occup Med* 15(3): 539-56, 2000.

Davidoff AL, Fogarty L. Psychogenic origins of multiple chemical sensitivities syndrome: a critical review of the research literature. *Arch Environ Health* 49:316-25, 1994.

Davidoff AL, Meggs W. Development of multiple chemical sensitivities in laborers after acute gasoline fume exposure in an underground tunneling operation. *Arch Environ Health* 53(3): 183-89, 1998.

Eaton K K, Anthony H M. Multiple Chemical Sensitivity: Recognition and Management. A document on the health effects of everyday chemical exposures and their implications. *J Nutr Envir Med* 10: 39-84, 2000.

Europæisk rapport. Ashford N, Heinzow B, Lütjen K, Marouli C, Mølhav L, Mönch B, Papadopoulos S, Rest K, Rosdahl D, Siskos P, Velonakis E. Chemical Sensitivity in Selected European Countries: an Exploratory Study, 1994 (unpublished)

Fiedler N, Kipen H, DeLuca J, Kelly-McNeil K, Natelson B. A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 58:38-49, 1996.

Fiedler N, Kipen H. Chemical sensitivity: the scientific literature. *Environ Health Perspect* 105(Suppl 2):409-15, 1997.

Fox R, Joffres M, Barrett R, Williams T. "No scent policy" in the province of Nova Scotia. In: proceedings of 8th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Edinburgh, Vol 1, 511-15, 1999.

Friedman M, Simon G, Deluca J, Pennebaker J. Questions and answers #3. *Toxicol Ind Health* 10(4/5):523-35, 1994.

Friedman A, Kaufer D, Shemer J. Pyridostigmine brain penetration under stress enhances neuronal excitability and induces early immediate transcriptional response. *Nat Med* 2:1382-85, 1996.

Georgellis A, Lindelöf B, Hillert L, Lundin A, Arnetz B. Kan luktsinnet aktivera besvär relaterade till mutipel kemisk känslighet? En provokationsstudie. Rapport til Rådet för Arbetslivsforskning, Projekt 96/0637, 97/1387, Slutredogörelse af 1999.

Gilbert ME. Repeated exposure to lindane leads to behavioral sensitization and facilitates electrical kindling. *Neurotoxicol Teratol* 17(2):131-41, 1995.

Graveling R A, Pilkington A, George J P K, Butler M P, Tannahill S N. A review of multiple chemical sensitivity. *Occup Environ Med* 56:73-85, 1999.

Grimmer A, Gérard C, Dupas D, Conso F. Syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques: à propos de 30 cas. *Archives des Maladies Professionnelles et de Médecine du Travail* 56:149-50, 1995.

Gyntelberg F, Vesterhauge S, Fog P, Isager H, Zillstorff K. Acquired intolerance to organic solvents and results of vestibular testing. *Am J Ind Med* 9:363-70, 1986.

Göthe CJ, Molin C, Nilsson CG. The environmental somatization syndrome. *Psychosomatics* 36(1): 1- 11, 1995.

Heuser G, Mena I, Alamos F. Neurospect findings in patients exposed to neurotoxic chemicals. *Toxicol Ind Health* 10: 561-71, 1994.

Holmelund M, Vesterhauge S, Raffn E. et al. Otoneurological findings in patients with organic solvent intolerance. Congress Neuro otological and Equilibreometric Society. 1993.

Hummel T, Roscher S, Jauman MP, Kobal G. Intranasal Chemoreception in patients with multiple chemical sensitivities: a double blind investigation. Regul Toxicol Pharmacol 24, S79-S86, 1996.

Interagency Rapport, A report on Multiple Chemical Sensitivity (MCS), the Interagency workgroup on Multiple Chemical Sensitivity, Predecisional draft, 1998.

IPCS. International Programme On Chemical Safety. Report of Multiple Chemical Sensitivities (MCS) Workshop, Berlin, 1996.

Ishoy T, Guldager B, Appleyard M, Suadican P, Hein HO, Gyntelberg F. Health status after serving in the Gulf war area. The Danish Gulf War Study. Ugeskr Læger 161(39):5423-8, 1999.

Kipen H. Neuroscience research agenda options panel. Toxicol Ind Health 10(475): 645-52, 1994.

Kipen HM, Hallman W, Kelly-McNeil K, Fiedler N. Measuring chemical sensitivity prevalence: a questionnaire for population studies. Am J Public Health. 85(4):574-77, 1995.

Kipen H, Fiedler N. Experimental approaches to chemical sensitivity: introduction and overview. Environ Health Perspect 105, Suppl 2:405-07, 1997.

Kreutzer R, Neutra RR, Lashuay N. Prevalence of people reporting sensitivities to chemicals in a population based survey. Am J Epidemiol 150(1): 1-12, 1999.

Kuklinski B. Diagnostik und Therapie des umweltbedingten oxidativen Stresses. Umweltmedizin, 2001.

Kurt TL. Multiple chemical sensitivities: a syndrome of pseudotoxicity manifest as exposure perceived symptoms. Clin Toxicol 33(2):101-05, 1995.

Kutsogiannis DJ, Davidoff AL. A multiple center study of multiple chemical sensitivity syndrome. Arch Envir Health 56(3):196-207, 2001.

Lander F. Anmeldte arbejdsskader til Arbejdstilsynet 1993-2000, som følge af pesticider. Sag 20000106395/8, 2000.

Langley F. Seeking policy resolutions to MCS issues. Multiple Chemical Sensitivities: State of the Science Symposium (presentation). Baltimore, October 30-November 1, 1995.

Langworth S. Experiences from the amalgam unit at Huddinge hospital-somatic and psychosomatic aspects. Scand J Environ Health 23(suppl 3):65-67,1997.

- Lax MB, Henneberger PK. Patients with multiple chemical sensitivities in an occupational health clinic: presentation and follow-up. *Arch Environ Health* 51:425-31, 1995.
- Levin AS, Byers VS. Multiple chemical sensitivities: a practicing clinician's point of view - clinical and immunologic research findings. *Proceedings of the AOEC Workshop on Multiple Chemical Sensitivity. Toxicol Ind Health* 8(4):95-109, 1992.
- Levy F. Clinical features of multiple chemical sensitivity. *Scand J Work Environ Health* 23(suppl 3): 69-73, 1997.
- Leznoff A, Binkley KE. Idiopathic Environmental Intolerances: Results of challenge studies. *Occup Med* 15: 529-37, 2000.
- Lindelöf B, Hillert L, Georgellis A. Lukt känslighet och multipel kemisk känslighet hos yrkesmålare. Stockholm. *Miljömedicinska enheten* 2000:2.
- Lorig TS. EEG and ERO studies of low-level odour exposure in normal subjects. *Toxicol Ind Health* 10: 579-86, 1994.
- Mayberg H. Critique: SPECT studies of multiple chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health* 10(4/5): 661-65, 1994.
- Maschewsky W. MCS – wissenschaftlicher, sozialer und politischer Stand. *Arzt und Umwelt* 1, 1998.
- Meggs WJ. MCS and the immune system. *Toxicol Ind Health* 8(4):203-14, 1992.
- Meggs WJ, Cleveland CH Jr. Rhinolaryngoscopic examination of patients with the multiple chemical sensitivity syndrome. *Arch Environ Health* 48(1):14-18, 1993.
- Meggs WJ. Multiple chemical sensitivities: chemical sensitivity as a symptom of airway inflammation. *Clin Toxicol* 33(2):107-10, 1995.
- Meggs WJ, Dunn KA, Bloch RM, Goodman PE, Davidoff AL. Prevalence and nature of allergy and chemical sensitivity in a general population. *Arch Environ Health* 51(4):275-82, 1996.
- Miller CS, Mitzel HC. Chemical sensitivity attributed to pesticide exposure vs. remodeling. *Arch Environ Health* 50(2): 119-29, 1995.
- Miller CS. Toxicant induced loss of tolerance – an emerging theory of disease? *Environ Health Perspect* 105: 445-53, 1997.
- Miller CS, Ashford NA. Multiple chemical intolerance and indoor air quality. In: *Indoor air quality handbook*, ed. Spengler JD, Samet JM, McCarthy JF, McGraw-Hill, New York, 27,1 – 27,30, 2001.
- Mitchell CS, Donnay A, Hoover DR, Margolick JB. Immunologic parameters of multiple chemical sensitivity. *Occup Med* 15(3): 647-65, 2001.

Mooser SB. The epidemiology of multiple chemical sensitivities (MCS). *Occup Med* 2(4):663-81, 1987.

Nethercott JR, Davidoff LL, Curbow B. Multiple chemical sensitivities syndrome: towards a working case definition. *Arch Environ Health* 48(1):19-26, 1993.

Olin R. Nya diagnoser – en förklaringsmodell till neurosomatiska sjukdomar. Socialdepartementet, Nationella Folkhälsokommittén, pressemeddelande, 14-12-1999.

Ontario Ministry of Health. Report of the Ad Hoc Committee on Environmental Hypersensitivity Disorders. Toronto, 1985.

Overstreet DH, Miller CS, Janowsky DS, Russell RW. Potential animal model of multiple chemical sensitivity with cholinergic supersensitivity. *Toxicology* 111:119-34, 1996.

Pennebaker JW. Psychological bases of symptom reporting in perceptual and emotional aspects of chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health* 10: 497-511, 1994.

Randolph TG. Sensitivity to petroleum including its derivatives and antecedents. *J Lab Clin Med* 40:931-32, 1952.

Rasmussen K, Hildebrandt-Eriksen L. Miljø- og arbejdsmedicin: Miljøbetingede somatiseringstilstande. FADL 's Forlag , 2. udg , København 2002.

Rea WJ, Johnson AR, Ross GH, Butler JR, Fenyves EJ, Griffiths B, et al. Considerations for the diagnosis of chemical sensitivity. In: *Multiple Chemical Sensitivities*. Washington DC, National Academy Press, 1992.

Selner JC. Chamber challenges: the necessity of objective observation. *Reg Toxicol Pharmacol* 24(1): 87-97, 1997.

Siegel S, Kreutzer, R. Pavlovian conditioning and multiple chemical sensitivity. *Environ Health Perspect* 105(Suppl 2):521-26, 1997.

Simon GE, Katon WJ, Sparks PJ. Allergic to life: psychological factors in environmental illness. *Am J Psychiatry* 147:901-06, 1990.

Simon GE, Daniell W, Stockbridge H, Claypoole K, Rosenstock L. Immunologic, psychological, and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity: a controlled study. *Ann Intern Med* 19(2):97-103, 1993.

Sorg BA, Hooks MS, Kalivas PW. Neuroanatomy and neurochemical mechanisms of time-dependent sensitization. *Toxicol Ind Health* 10(4/5):369-86, 1994.

Sorg BA. A proposed animal neurosensitization model for MCS in studies with formaldehyde. Conference on Risk Assessment Issues for Sensitive Human Populations. Wright-Patterson AFB, Ohio, April 25-27, 1995.

- Sparks PJ, Daniell W, Black DW, Kipen HM, Altman LC, Simon GE, et al. Multiple chemical sensitivity syndrome: case definition, theories of pathogenesis and research needs. *J Occup Environ Med* 36:718-30, 1994.
- Sparks PJ. Environmental Intolerances. *Occup Med* 15(3): 497-510, 2000
- Spyker DA. Multiple chemical sensitivities: syndrome and solution. *Clin Toxicol* 33:95-99, 1995.
- Staudenmayer H, Selner JC, Buhr MP. Double-blind provocation chamber challenges in 20 patients presenting with multiple chemical sensitivity. *Reg Toxicol Pharmacol* 18:44-53, 1993.
- Stenman S, Grans L. Symptoms and differential diagnosis of patients fearing mercury toxicity from amalgam fillings. *Scand J Work Environ Health* 23 (3): 59-63, 1997.
- Stockholm J, Cohr KH. Eksponering af mennesker for mineralsk terpentin ved påvirkning af slimhinder og nervesystem vurderet ved symptomer og kliniske undersøgelser. Rapport no 4, Arbejdstilsynet, Arbejds miljøinstituttet. Copenhagen, 1979.
- Summary of Public Comments Received for the Multiple Chemical Sensitivity Report, National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, USA. 2000.
- Tabbershaw IR, Cooper WC. Sequelae of acute organic phosphate poisoning. *J Occup Med* 8: 5- 20, 1966.
- Terr AI. Environmental illness: a clinical review of 50 cases. *Arch Intern Med* 146:145-49, 1986.
- Terr AI. Clinical ecology in the workplace. *J Occup Environ Med* 31(3):257-61, 1989.
- Van den Bergh O, Stegen K, van Dienst I, Raes C, Stulens P, Eelen P, Veulemans H, van de Woestijne KP, Nemery B. Acquisition and extinction of somatic symptoms in response to odours: a pavlovian paradigm relevant to multiple chemical sensitivity. *Occup Environ Med* 56: 295-301, 1999.
- Viby LL, Geday MJ, Høeg KD, Olesen MF, Holm-Hansen AL. El-allergi – modediagnose eller sygdom. Projektmappe i miljø-og arbejdsmedicin. Århus Universitet, 2001.
- Viskum S. Rentolin træbeskyttelseolie- en toksokologisk vurdering. *Ugeskr Læger* 161/8: 1142-44, 1999.
- Voorhees RE. Memorandum from New Mexico Deputy State Epidemiologist to Joe Thomson, special counsel, office of the governor, 13 march 1998.
- Ziem G, McTamney J. Profile of patient characteristics: chemical injury and sensitivity. *Experimental Approaches to Chemical Sensitivity* (presentation). Princeton, September 20-22, 1995.

Ørbæk P, Österberg K, Åkesson B, Bergendorf U, Karlson B, Seger L. Suprathreshold intensity and annoyance reactions in experimental challenge to toluene and n-butylacetate among subjects with long term solvent exposure. *Scand J Environ Health* 24(5): 432-38, 1998.

Wolkoff P. Volatile organic compounds. *Indoor Air*, 5 (suppl 3), 1995.

Wolkoff P. How to measure and evaluate volatile organic compound emissions from building products. A perspective. *Science of total environment* 227, 197-213, 1999.

Oversigt over forslag til definition af MCS (eng.) (Interagency rapport 1998)

19 85	<i>Ad hoc Committee, Ontario Ministry of Health (1985): More than 3 months duration Multisystem disorder Intolerance to foods, chemicals, environmental agents at levels generally tolerated by majority No objective physical findings; no consistently altered laboratory test Symptoms diminish with avoidance; recur with exposure.</i>
19 87	<i>Cullen (1987): Multiple chemical sensitivities is an acquired disorder characterized by recurrent symptoms, referable to multiple organ systems, occurring in response to demonstrable exposure to many chemically unrelated compounds at doses far below those established in the general population to cause harmful effects. No single widely accepted test of physiologic function can be shown to correlate with symptoms.</i>
19 91	<i>Ashford and Miller (2. ed. 1998): The patient with multiple chemical sensitivity can be discovered by removal from the suspected offending agents and by rechallenge, after an appropriate interval, under strictly controlled environmental conditions. Causality is inferred by the clearing of symptoms with removal from the offending environment and recurrence of symptoms with specific challenge.</i>
19 92	<i>American Academy of Environmental Medicine (1992): Ecologic illness is a chronic multisystem disorder, usually polysymptomatic, caused by adverse reactions to environmental incitants, modified by individual susceptibility and specific adaptation. The incitants are present in air, water, food, drugs, and our habitat.</i>
19 92	<i>National Research Council (NRC), Workshop on Multiple Chemical Sensitivities, Working Group on Research Protocol for Clinical Evaluation: Symptoms or signs related to chemical exposures at levels tolerated by the population at large that are distinct from such well recognized hypersensitivity phenomena as IgE-mediated immediate hypersensitivity reactions, contact dermatitis, and hypersensitivity pneumonitis. Sensitivity may be expressed as symptoms and signs in one or more organ systems Symptoms and signs wax and wane with exposures. It is not necessary to identify a chemical exposure associated with the onset of the condition. Pre-existent or concurrent conditions (e.g. asthma, arthritis, somatization disorder, or depression) should not exclude patients from consideration.</i>
19 92	<i>Association of Occupational and Environmental Clinics: Workshop on Multiple Chemical Sensitivity, Working Group on "Characterizing Patients" (1992): A change in health status identified by the patient Symptoms triggered regularly by multiple stimuli Symptoms experienced for at least 6 months A defined set of symptoms reported by patients Symptoms that occur in three or more organ systems Exclusion of patients with other medical conditions (psychiatric conditions are not considered exclusionary).</i>
19 93	<i>Nethercott (1993): The symptoms are reproducible with exposure. The condition is chronic. Low-level exposure results in manifestations of syndrome. Symptoms improve or resolve when incitants are removed. Responses occur to multiple, chemically unrelated substances.</i>
19 95	<i>Kurt (1995): The symptoms are "odor-triggered" and "exposure perceived" at very low levels, but are manifest as a multitude of neurobehavioral symptoms that correspond to the accepted definitions of panic disorder.</i>
19 96	<i>International Program on Chemical Safety (IPCS) (1996): An acquired disorder with multiple recurrent symptoms; associated with diverse environmental factors tolerated by the majority of people; not explained by any known medical or psychiatric disorders.</i>

Bilag B

Anbefalinger fra tre arbejdsgrupper under NRC Workshop 1991 (eng.) (Interagency rapport 1998)Clinical Evaluation working group:

- *Prospective longitudinal studies of exposure-based events are very important and should be performed.*
- *A research priority should be the study of the adaptation-deadaptation hypothesis, and the study should be pursued using an ECU. In addition, a second approach should evaluate individuals, over time, in their usual environment.*
- *Selection of research subjects should be based on the specific hypothesis to be tested (e.g., symptom-based, exposure-based, and population-based).*
- *Development of a database of chemicals, foods, drugs, and signs and symptoms reported to be associated with MCS is important.*

Exposures and Mechanisms working group:

- *Studies should include a comprehensive history, including exposures, physical examination, and appropriate laboratory testing. Endpoints for response should include immunologic, neurologic, endocrinological, psychological, social, and other markers or measures.*
- *Dose-response relationships should be examined.*
- *Animal models should be developed that mimic the human syndrome.*
- *Tissues obtained by biopsy and necropsy from patients, animals, and their controls should be evaluated for signs of pathologic change.*

Epidemiology working group:

- *The magnitude of the problem caused by MCS in the general population should be determined.*
- *Multi-center, clinical case-comparison studies in occupational/environmental medicine clinics should be an early priority.*
- *A broad set of symptom prevalences should be utilized that will allow flexible construction of a variety of case definitions.*
- *Population-based methods, including construction of survey instruments, should be used to determine the basic descriptive epidemiology of certain multiorgan disorders that have been linked to MCS (e.g., systemic lupus erythematosus, scleroderma, multiple sclerosis, and somatization disorder).*
- *Prompt studies of defined populations subjected to discrete and sudden chemical exposures should be enacted to assess the initiation and natural history of sensitivity syndromes involving environmental chemicals.*
- *Normal ranges for new test modalities, including the sensitivity and specificity of screening techniques and biomarkers, should be determined.*

Bilag C

Hovedforslag fra NIEHS konference om eksperimentel forskning i MCS 1996 (eng.) (Interagency rapport 1998)

Key Recommendations:

- *Studies should be initiated to test hypotheses in the domain of nonneurogenic inflammation, determining whether inflammation is present in symptomatic tissues of patients who have MCS and if it is associated with a heightened neurosensory response.*
- *Conduct longitudinal studies to test hypotheses:
(1) a psychoneuroimmunologic component is correlationally or causally associated with development of MCS and
(2) stress is associated with MCS as a chronic disabling disease.*
- *Conduct double-blind, placebo-controlled challenge studies performed in an environmentally controlled hospital facility coupled with rigorous documentation of both objective and subjective responses.*
- *Conduct interviews with MCS patients to ascertain episodes consistent with a learning interpretation of their symptoms.*
- *Conduct balanced placebo-controlled studies to separate the effects of chemical expectation from chemical effects in MCS.*
- *Evaluate the possibility of olfactory hypersensitivity in MCS patients through further research.*
- *Systematically evaluate the efficacy of systematic desensitization as a treatment for MCS disorders.*
- *Consider single-case designs as an alternative to group comparisons, given the heterogeneity of subjects, symptoms, and chemical exposures.*
- *Develop a generally accepted structured interview that is based on common patterns of patient symptoms.*
- *One design for protocols to initiate and test for sensitization in MCS patients could involve the same sensitization procedures but compare outcomes under conditions of masking and unmasking.*
- *Test the hypothesis that MCS patients are more susceptible to initiation of context-dependent sensitization than are control subjects.*
- *Longitudinal studies with repeated measures would enable evaluation of fluctuations over time.*
- *Conduct laboratory animal studies to assess neural time-dependent sensitization mechanisms.*

BILAG D

Bilag D

Liste over anbefalinger til MCS forskning (eng.) (Interagency rapport 1998)

<i>Recommendation</i>	<i>NRC 1991</i>	<i>AOEC 1991</i>	<i>ATSDR¹ 1993</i>	<i>ATSDR² 1994</i>	<i>CDHS 1994</i>	<i>NIEHS 1995</i>	<i>EOHSI NIEHS³ 1996</i>
<i>Basic epidemiology</i>	X	X	X	X	X		X
<i>Case-comparison studies</i>	X	X		X	X	X	X
<i>Definition development</i>	X	X	X	X	X	X	
<i>Challenge studies</i>	X	X	X			X	X
<i>Studies of exposed pop. Incidents</i>	X	X			X		X
<i>Studies in ECU</i>	X	X	X				X
<i>Neurological research</i>		X	X	X			
<i>Olfactory research</i>		X		X			X
<i>Study of clinical ecology hypotheses</i>	X	X					X
<i>Case registries</i>		X	X				
<i>Determine epi. of related conditions</i>	X			X			
<i>Animal studies</i>	X						X
<i>Federal interactions</i>			X				
<i>Immune research</i>				X			
<i>Studies of therapies</i>		X					
<i>Inventory causative factors</i>	X						
¹ Expert Panel Meeting; ² Chemicals and Neurobiologic Sensitivity Meeting; ³ Environmental and Occupational Health Sciences Institute/National Institutes of Environmental Health Sciences Meeting.							

Bilag E

Offentlige aktiviteter om og for MCS 1979 – 1996 (USA og Canada) (eng.) (fra Hileman, 1991)

1979: U.S. District Court for the District of Hawaii rules MCS disabling and orders the Department of Health, Education, and Welfare to provide Social Security disability benefits to an individual (*Slocum vs. Califano*).

1984: A California bill to require research on MCS is passed by both houses of state legislature, but is opposed by California Medical Association and vetoed by Gov. Deukmajian.

1985: "Report of the Ad Hoc Committee on Environmental Hypersensitivity Disorders" prepared by the Ontario Ministry of Health, Canada, calls for research on MCS and assistance for MCS patients.

1986: Oregon Court of Appeals orders workers' compensation benefits for furniture store employee on basis of MCS (*Robinson vs. Saif Corp.*).

1987: National Academy of Sciences (NAS) workshop recommends research on MCS, with assistance from the Institute of Medicine and the National Institutes of Health, to ensure that fundable proposals are developed; NAS Board on Environmental Sciences and Toxicology takes no action on recommendations.

1987: California Court of Appeals awards workers' compensation benefits to employee who was found to have MCS resulting from long-term exposure to polychlorinated biphenyls (*Kyles vs. Workers' Compensation Appeals Board*).

1988: State of Maryland directs funds for a chemical hypersensitivity study conducted by R. Bascom.

1988: Social Security Administration adds section on MCS to agency's program operations manual for disability determinations.

1989: Ashford and Miller prepare a report on MCS for the New Jersey State Department of Health.

1989: Indoor Air Quality Act introduced in Senate addresses MCS.

1989: Ohio Court of Appeals reinstates an order of the Ohio Civil Rights Commission finding unlawful employment discrimination for dismissal of an employee with MCS (*Kent State University vs. Ohio Civil Rights Commission*).

1990: Department of National Health and Welfare in Canada convenes a workshop on MCS to develop priorities for research into MCS and to identify the health needs of MCS patients; report is issued in January 1991.

1990: Pennsylvania Human Relations Commission orders a landlord of an MCS patient to take measures to accommodate her, including reduction in the use of pesticides (*Atkinson vs. Lincoln Realty*).

1990: Office of Technology Assessment declines to include the issue of MCS in its report on immunotoxicology research needs.

1991: At request of EPA, Division of Indoor Air, NAS organizes a workshop of invited experts on MCS; research recommendations are developed.

1991: The Association of Occupational and Environmental Clinics (AOEC), under the sponsorship of ATSDR, organizes a meeting to focus primarily on the clinical aspects of the condition.

1992: Department of Housing and Urban Development recognizes MCS as a disability requiring reasonable accommodations under the Fair Housing Act Amendments and the Rehabilitation Act of 1973.

1992: As a part of the Fiscal Year 1993 budget process, Congress mandates ATSDR to utilize \$250,000 for "[c]hemical sensitivity/low-level chemical and environmental exposure workshops."

1993: ATSDR, addressing a Congressional mandate, convenes a panel of experts to offer guidance on initiatives it should undertake, given the current state of knowledge and the resources available.

1994: ATSDR convenes a national meeting in Baltimore to consider the neurobiologic aspects of chemical sensitivity.

1995: State of Washington designates \$1.5 million research fund for chemically related illness.

1996: A workshop organized by the International Program on Chemical Safety meets in Berlin; majority of participants suggest "idiopathic environmental intolerances" (IEI) to replace the term MCS.

(Interagency Rapport 1998)

Tillad os venligst at præsentere patientforeningen:

Foreningen For Duft – og Kemikalieoverfølsomme.

(stiftet februar 1994)

Foreningens hovedformål omfatter : (fra foreningens vedtægter)

1. At udbrede kendskabet til og viden om Duft –og Kemikalieoverfølsomhed.
2. At give råd og vejledning til duft –og kemikalieoverfølsomme.
(hjælp til selvhjælp).
3. At kæmpe for et rent miljø og renere luft.
4. At overbevise Sundhedsstyrelsen / lovgiverne om vigtigheden af forskning i duft - og kemikalieoverfølsomhed.
5. At kæmpe for en langsigtet løsning af vores problemer med indeklimaet, her tænkes specielt på duftfrie venteværelser, hospitalsafdelinger, plejehjem etc., samt ansøre til bygning af allergi venlige boliger.
6. Anerkendelse af vores sygdom og fuld pension ved uarbejdsdygtighed.
7. At medvirke til skabelsen af et diagnose –og behandlingscenter.

Kort om sygdommen :

På engelsk kaldes sygdommen for Multiple Chemical Sensitivity, som direkte oversat betyder Mangeartetet Kemisk Overfølsomhed. Til forskel fra allergierne kan der ved denne lidelse ikke påvises antistoffer i huden, slimhinder eller i blodet, og betegnelsen overfølsomhed eller kemisk intolerans er derfor fagligt mere korrekt. Tilstanden / Lidelsen er ikke anerkendt som sygdom i Danmark, vel bl.a. på grund af manglende diagnostiske parametre. Det er derfor meget vigtigt for denne patientgruppe at have mediernes bevågenhed for konstant at kunne lægge pres på / inspirere relevante sundhedspersoner.

Der findes ikke danske undersøgelser til belysning af sygdommens karakter eller omfang, men amerikanske læger anslår at ca. 4 % af den nordamerikanske befolkning er lidende af denne sygdom. Med et letsindigt skøn ville det betyde at op mod 200.000 danskere i en eller anden udstrækning udviser symptomer (et eller flere) som angivet i nedenstående gennemgang, ved ”passende” eksponering.

Symptomer: Træthed, irriterede slimhinder i øjne, næse og hals. Hovedpine, svimmelhed, koncentrationsbesvær, hukommelses –og indlæringsbesvær, åndedrætsbesvær, hjertebanken, ledsmerter og depressioner, samt mange flere.(Varierer fra patient til patient).

Årsagerne : Kemikalier, der som luftbårne elementer , stammende fra miljøet, rammer vore slimhinder og igangsætter voldsomme og aggressive reaktioner i ”nervesystemet”. Koncentrationen af disse stoffer er ofte langt under de værdier som ”normale” individer kan registrere.
Kemikalierne kan være såkaldte naturlige forbindelser eller kan være syntetiske.

Eksempler på ting der i dagligdagen kan udløse anfald hos duft –og kemikalieoverfølsomme : Tobaksrøg, stegeos, brænderøg, parfumer, deodoranter, after-shave, vaskepulver og skyllemidler, aviser, reklametryksager, fotokopimaskiner, selvkopierende papir desinfektionsmidler etc., etc.

Konsekvenser : Personer der er lidende af duft- og kemikalieoverfølsomhed oplever de vanskelige situationer med duftene i bussen, toget, kontoret, biografen, teatret, restauranten, på lægelaboratoriet, rådhuset, hos tandlægen, i indkøbskøen, i kirken, på biblioteket, i svømmehalen, o.s.v.o.s.v.o.s.v.
Med andre ord alle de steder, hvor man møder hinanden og udveksler dufte, og strides om hvem der dufter mest.
Med de ovenfor beskrevne symptomer, er den uundgåelige konsekvens for mange, en invaliderende social isolation.

Foreningen af Duft –og Kemikalieoverfølsomme prøver efter bedste evne at fungere som talerør for de socialt isolerede og opfordrer alle med symptomer på denne lidelse, til at melde sig ind i foreningen.

Jo flere vi er , des bedre kan vi arbejde på opbygningen af en bedre og bredere forståelse for vore problemer i dagligdagen. Samtidig kan vi forøge indsatsen overfor sundhedssystemet.

Vi ser frem til samarbejdet med en forstående og kommunikerende presse på alle niveauer.

Med venlig hilsen på foreningens vegne
Flemming Obling

Skulle De finde anledning til at kontakte foreningen for yderligere informationer eller ønsker kommentarer til hændelser / begivenheder med relation til vort handicap, kan dette ske til en af nedenstående personer:

Flemming Obling	Tlf. privat :	43 40 47 61
Kappelev Landevej 11	Tlf. arbejde :	43 99 17 61
2670 Greve.	Mobiltilf :	20 62 70 53
(Best. Medlem)	E-mail :	fovet@post.tele.dk

Vienni Henriksen	Tlf. privat :	36 78 89 20
Borrisvej 22	E-mail :	mcsdk@post.11.tele.dk
2650 Hvidovre.		

(Næstformand)

Helga Qwist
Egevej 13, st.th 3300 Frederiksværk. (Formand)

Tlf. privat : 47 72 09 04

BILAG G

BILAG G

Referat af beskrivelser fra medlemmer af Foreningen for Duft- og Kemikalieoverfølsomme

De allerfleste medlemmer har oplevet hvor ydmygende det er at blive mistænkelig gjort og betragtet som et psykiatrisk tilfælde. Foreningen og deres medlemmer er i besiddelse af oplysninger om MCS fra internationale kilder. Men de praktiserende læger er som regel ikke interesseret i at læse disse oplysninger selv om de ikke kender noget til sygdommens definition, undersøgelsesmetoder og behandling. De kan godt finde på at betragte deres patient for at være "fikseret" i sin sygdom.

Foreningen har fremsendt nogle sygehistorier til Miljøstyrelsen som underbygger ovenfor skitserede forløb. Et medlem er blevet undersøgt på Ambulanz i Rostock, hvor lægen diagnosticerede udover MCS en lang række medfølgende sygdomstegn som skulle videre undersøges og behandles i Danmark. Også her har de danske speciallæger ikke været særlig interesseret i at gennemføre disse undersøgelser som var blevet ordineret af en læge ekspert i miljøsygdomme i Tyskland, så længe speciallægerne ikke kunne se behovet for eller nytteeffekten af en sådan undersøgelse.

Martin Silberschmidt
15.10.2001

BILAG H

Overblik over aktiviteter vdr. MCS under Tysklands Miljøministerium (BMU) og Sundhedsministerium (BMG) (tysk) (fra: Umweltbundesamt für Mensch und Umwelt, Dr. J. Dürkop, Berlin, 2001)

Übersicht über die im Rahmen des UFOPLAN des BMU
geförderten MCS-Vorhaben (Stand: 08.10.2001)

Lfd. Nr.	Förderken nzahl	Thema	Bearbeitungsstand	• Laufzeit	Bemerkungen
1	298 62 274	Untersuchungen zu Ursachen des MCS-Syndroms unter besonderer Berücksichtigung des Beitrages von Umweltchemikalien	<i>Abgeschlossen</i>	01.02.1999 – 30.06.2001	<ul style="list-style-type: none"> • Verbundstudie (Probandengewinnung = Erstuntersuchung) Abschlussbericht in Vorbereitung
2	201 61 218/04	Globalansatz APUG. <u>Teilvorhaben</u> : Studie zum Verlauf und zur Prognose des MCS-Syndroms – Erweiterung der Basisstichprobe und Nachuntersuchung (Folgevorhaben)	<i>Läuft</i>	01.08.2001 – 31.12.2003	<ul style="list-style-type: none"> • Verbundstudie (Follow up = Nachuntersuchung + zusätzliche Probandengewinnung = Ersterhebung)
3	200 61 218/02	Globalansatz APUG. <u>Teilvorhaben</u> : Untersuchungen zur Suszeptibilität bei multipler Chemikalienüberempfindlichkeit (MCS)	<i>Läuft</i>	01.01.2001 – 30.04.2003	Zusatzprojekt (Enzym polymorphismen bei Probanden der Verbundstudien)

- Übersicht über die durch das BMG zum Thema „Umwel terkrankungen“ geförderten Vorhaben (Stand: 08.10.2001)

Lfd. Nr.	Förderken nzahl	Thema	Bearbeitungsstand	• Laufzeit	Bemerkungen
4	328-1720/48	Langzeitverlauf und Versorgungsregime von ambulanten und stationären Patienten der Umweltmedizin	<i>Läuft</i>	20.11.2000 – 20.11.2002	

5	328-1720/49	Evaluation eines Ansatzes zur Behandlung toxisch belasteter Personen: eine kontrollierte Therapiestudie	<i>Läuft</i>	20.11.2000 – 30.11.2002	
6	328-1720/35	Umweltbezogene Erkrankungen (Berliner Studie)	<i>Abgeschlossen</i>	01.04.1998 – 31.05.2001	<i>Abschlussbericht in Vorbereitung</i>
7	328-1720	ZEBUM Zentrale Erfassungs- und Bewertungsstelle für umweltmedizinische Methoden	<i>Läuft</i>	01.11.1998 – 31.12.2001	

- Kommission des Robert Koch-Instituts

8	328-1720/38	RKI-Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“	<i>Läuft</i>	<i>Ab</i> 01.09.1999	
---	-------------	-----------------------------------------------------------------------	--------------	-------------------------	--