

Von Karl-Rainer Fabig, veröffentlicht u.a. im *Hamburger Ärzteblatt 2000;12:600-603* (Zeitschrift der Ärztekammer Hamburg und der Kassenärztlichen Vereinigung Hamburg):

Können Fragebögen, IgE und SPECT zur Diagnostik beitragen?

Das Multiple Chemikalien-Sensitivität-Syndrom (MCS)

Von Karl-Rainer Fabig

Ätiologie und Pathogenese der "vielfachen Chemikaliensensitivität" (MCS) sind unklar, Prävalenz und Inzidenz von MCS sind unbekannt. Das MCS-Syndrom ist keine Krankheitsentität. Gleichwohl hat es in der ICD-10 den Code T78.4 bekommen. Dieser Code war vor 2000 für die Krankheit "Allergie, nicht näher bezeichnet" reserviert. Demnach wird eine Assoziation zwischen MCS und "Allergie" angenommen. Ist MCS wirklich eine Allergie? Diese Frage wird hinsichtlich der Allergie Typ I überprüft. Zu klären ist weiterhin die "Rolle der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT) bei der sogenannten "Multiple Chemical Sensitivity (MCS)" (BARTENSTEIN et al., 1999).

Bevor auf diese Probleme eingegangen wird, müssen Einschluss- und Ausschlusskriterien von MCS-Patienten geklärt werden. Ein oft benutzter MCS-Kriterienkatalog stammt vom Umweltmediziner Nethercott u. Mitarb. Demnach liegt MCS unter folgenden Voraussetzungen vor (NETHERCOTT et al., 1993):

- Die Symptome sind durch (wiederholte chemische) Exposition reproduzierbar.
- Zustand und Bedingungen sind chronisch.
- Niedrigexpositionen (niedriger als sie früher oder gewöhnlich toleriert wurden) führen zur Manifestation des Syndroms.
- Die Symptome verbessern sich oder gehen zurück, wenn die Reizstoffe entfernt werden.
- Die Reaktionen treten bei mehreren Substanzen auf, die chemisch nicht miteinander verwandt sind.
- Die Symptome betreffen mehrere Organ-Systeme.

Der Arbeitsmediziner Cullen definiert MCS so (CULLEN, 1987):

- Die Symptome wurden im Zusammenhang mit einer dokumentierbaren Umweltexposition erworben.
- Die Symptome betreffen mehr als ein Organ.
- Die Symptome erscheinen und verschwinden in Zusammenhang mit vorhersehbaren Stimuli.
- Die Symptome werden durch Chemikalien unterschiedlicher Struktur und Wirkmechanismus hervorgerufen.
- Die Expositionen müssen sehr niedrig sein, im Bereich von 1 % der üblichen Schwellendosis.
- Kein einzelner Organfunktionstest kann die Symptome erklären.

Patienten und Methode

In der hausärztlich (regional) und umweltmedizinisch (überregional) ausgerichteten Praxis des Autors wurden insgesamt 408 Personen in die Untersuchung einbezogen.

Nach den Kriterien von Cullen wurden die 408 Patienten entweder als MCS-Kranke (239 Personen) oder Kontrollen (169 Personen) klassifiziert. Durch Anamnese, Umweltmessungen und Biomonitoring (Bestimmung von Stoffen in Körpersubstanzen) war die jeweilige Chemikalienexposition eingeschätzt worden. Der Begriff "Exposition" beinhaltet die Einsicht, dass in allen industrialisierten Gesellschaften eine - nicht näher bekannte - "Hintergrundexposition" durch Umweltchemikalien vorliegt. International wird diese Hintergrundexposition "background" genannt. 157 Personen gehörten zu diesem

"background", weitere 251 Personen waren den in Tab. 1 genannten Chemikalienkomplexen ausgesetzt.

Expositionen N=408	Häufigkeit	Prozent
background	157	38,5
Lösemittel	105	25,7
Holzschutzmittel	56	13,7
PCDD/F (KITA)	22	5,4
Formaldehyd	26	6,4
Pyrethroide	13	3,2
Schwermetalle	13	3,2
Polychlorierte Biphenyle	8	1,9
Herbizide	8	1,9

Tab. 1 Häufigkeiten der Exposition bei N=408 Personen

Folgende Unterkollektive der 408 Personen - 230 Frauen und 178 Männer im Alter zwischen 7 und 98 Jahren - wurden speziell untersucht:

Bei 338 Personen (83 %) lagen die Serumwerte des Immunglobulin E vor. Diese wurden überwiegend vom Labor Dr. Keeser, Arndt & Partner (Hamburg) gemessen.

Bei 285 Personen (70 %) war durch eine SPECT mit ^{99m}HMPAO oder Neurolite der regionale cerebrale Blutflusses (rCBF) bestimmt worden. Diese Untersuchungen führte der Nuklearmediziner und Radiologe Dr. Bieler (Hamburg) durch.

Alle 408 Personen (Gesamtkollektiv) füllten in den Monaten Dez. 1997 bis Mai 2000 den "modifizierten QEESI" aus. QEESI ist eine Abkürzung für "Quick Environmental Exposure and Sensivity Inventory".

Dabei handelt sich um einen Fragebogen, den Miller und Mitzel [4] 1995 entwickelten und den Miller und Prihoda [5] 1999 validierten. Dieser Fragebogen wurde für diese Untersuchung vereinfacht. Im Original des QEESI gibt es pro Item 0-10 Antwortmöglichkeiten. In einer modifizierten Fassung wurde diese "Überpräzisierung subjektiver Einschätzungen" vermieden. Pro Frage gab es die Antwortmöglichkeiten "keine" (1), "leicht/mässig" (2) oder "schwer" (3). Für den Patientengebrauch hatte der Fragebogen folgendes Aussehen (Tab.2).

Beschwerden nach chemischen Belastungen			
QEESI- Fragebogen von Miller u. Mitzel 1995 (modifiziert nach Fabig)			
Zutreffendes bitte ankreuzen	1	2	3
Haben Sie Beschwerden bei Belastungen durch....	keine	leicht/mässig	schwer
Diesel- oder Benzinabgase?			
Tabakrauch?			
Insektizide?			

Benzindämpfe?			
Farben oder Farbverdünner?			
Desinfektions-, Bleichmittel, Badezimmer-, Fussbodenreiniger?			
Parfüms und Raumsprays?			
Teer (frisch) oder Asphalt?			
Nagellack , -entferner, Haarsprays?			
neue Raumausstattung, neuer Teppichboden, Duschvorhang, Innenraum eines neuen Autos?			
Welcher Art sind die nach den o.a. Chemikalien auftretenden Beschwerden?	keine	leicht/ mässig	schwer
Muskel- und Gelenkschmerzen			
Atemwegsreizungen und Infekte, Bindehaut-, Nasen-, Rachenreizungen			
Herz- und -rhythmusstörungen			
Magen- oder Bauchbeschwerden, Blähungen, Bauchschwellungen, Durchfälle, Verstopfung			
Veränderungen der Denkfähigkeit, Leeregefühl, Konzentrations- Merk- und Entscheidungsschwäche			
Stimmungsschwankungen, Nervosität, Reizbarkeit, Anspannung, Wein- und Wutanfälle, Motivationsverluste			
Gleichgewichtsprobleme, Taubheit oder Kribbeln(Arme/Füße), Sehbeschwerden			
Kopfschmerzen oder Kopfdruck			
Hautrötungen, -jucken oder -trockenheit			
Beschwerden der Harnwege,			
Beschwerden der Geschlechtsorgane			

Tab. 2 Modifizierter QEESI-Fragebogen (Teil A und B)

Teil A des Fragebogens ermöglicht es, die Auslöseintensität von Chemikaliensensitivität (ACS),

Teil B ermöglicht es, die Beschwerdeintensität nach Chemikalienexposition (BCS) objektiver als bisher zu ermitteln.

Ergebnisse

Alter und body mass-index der MCS-Betroffenen und Kontrollen waren jeweils normal verteilt. Sie unterschieden sich nicht signifikant in Medianen und Quartilen. Die Untersuchung der MCS-Häufigkeiten zeigte ein deutliches Überwiegen der Frauen mit MCS gegenüber Männern (Tab. 3).

MCS	weiblich	männlich	Gesamt
ja	151	88	239
nein	79	90	169
Gesamt	230	178	408

Tab 3 Häufigkeiten von MCS und Geschlecht

MCS und modifizierter QEESI

Die Auswertung der 408 Fragebögen durch eine Reliabilitätsanalyse erbrachte für die Items der Auslöseintensität von Chemikaliensensitivitäten (ACS) einen Reliabilitäts-Koeffizienten Alpha = 0,94. Eine etwas geringere, aber doch ebenfalls hohe Reliabilität von Alpha = 0,90 wurde bei der Auswertung der Antworten zur Beschwerdeintensität nach Chemikalienexposition (BCS) gefunden. Die Korrelation der 408 BCS-Summen mit den 408 ACS-Summen betrug 0,835 (nach Spearman). Die (zweiseitige) Signifikanz dieser Korrelation hatte den Wert 0,01. Bei Gesamtkollektiv-Mittelwerten der Auslöseintensität von Chemikaliensensitivität von 19,6 (Std. Abw. 6,5) und der Intensitäten der Beschwerden nach diesen Auslösungen von 18,3 (Std. Abw. 5,6) errechnete sich durch lineare Regression die folgende hochsignifikante Art des Zusammenhangs:

$$[\text{Summe BCS}] = 0,85 * [\text{Summe ACS}] + 3,9 \text{ (Standardfehler } 0,5).$$

Wenn ACS als Kategorie dichotomisiert eingesetzt wurden (20 – 30 Punkte = hohe Auslösung, 10-19 Punkte = niedrige Auslösung), dann ergaben sich die in Tab. 4 angegebenen - nach Geschlecht aufgedichterten - Häufigkeiten bei Exposition über der oder im Rahmen der Hintergrundbelastung (background).

ACS-Scoresummen	Exposition	weibl.	männl.	Summe
20-30 Punkte	über dem background	96	80	176
20-30 Punkte	nur background	44	15	59
10-19 Punkte	über dem background	29	45	74
10-19 Punkte	nur background	61	38	99
Summe		230	178	408

Tab. 4 Häufigkeiten der Auslösungen von Chemikaliensensitivität nach Exposition und Geschlecht

Die deskriptive Auswertung zeigte bei den MCS-Fällen eine normal verteilte Häufigkeit der ACS-Summenwerte im oberen Punktbereich, bei den Kontrollen eine Log-Normalverteilung im unteren Bereich mit der Punktsumme 10 als Maximum. Ein analoges Bild ergab sich bei der Betrachtung der ausgelösten Symptome (BCS) bei MCS-Kranken und Kontrollen (Abb. 1 und 2).

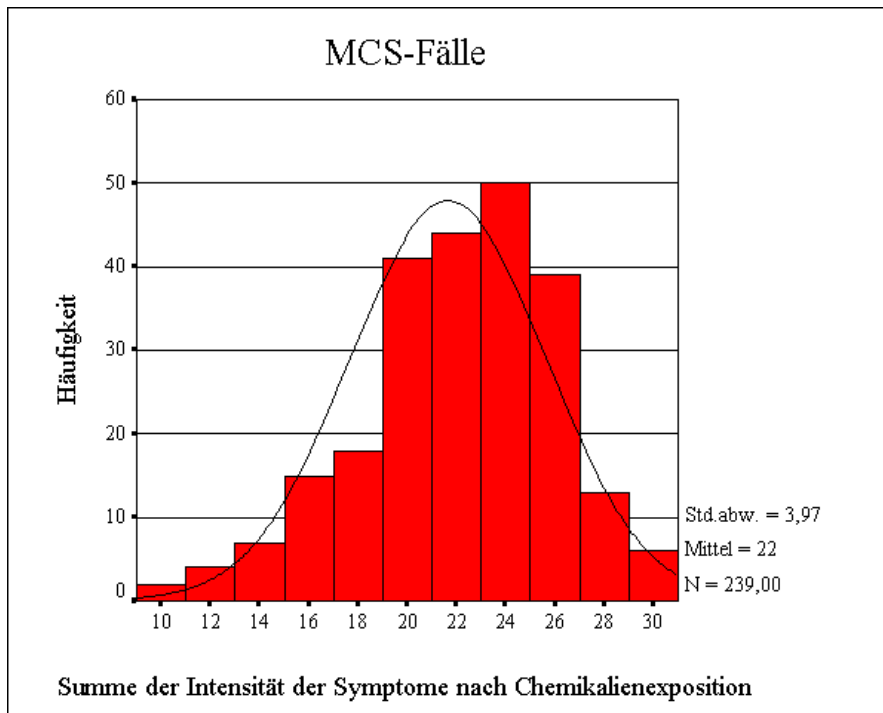


Abb. 1: Häufigkeiten der BCS-Summen bei MCS-Fällen

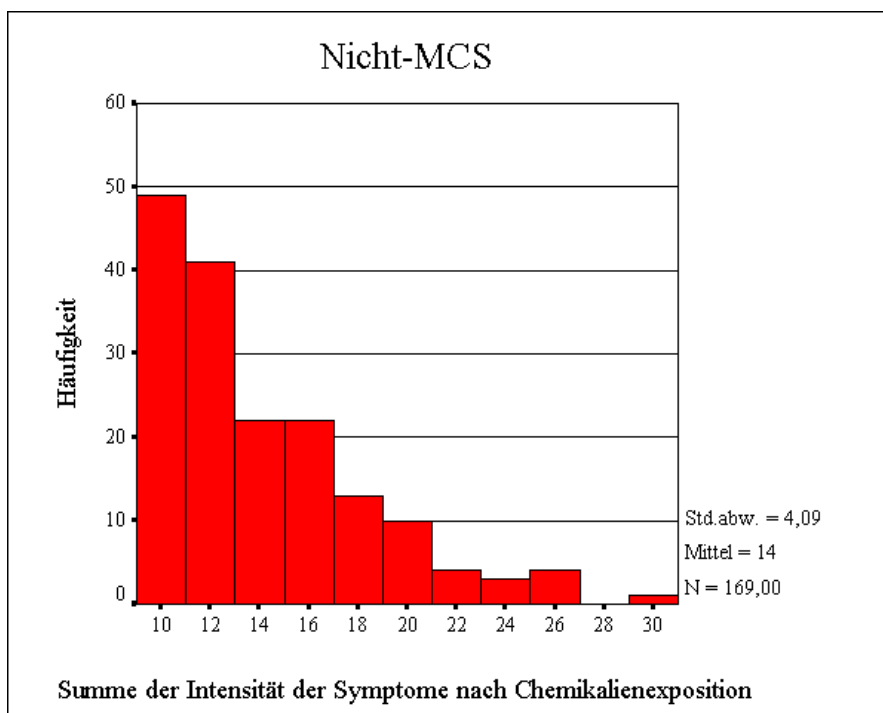


Abb. 2 Häufigkeiten der BCS-Summen bei Kontrollen

Wegen dieser Ungleichverteilung von ACS und BCS zwischen MCS- und Kontrollgruppe wurde für die weitere Analyse ein verteilungsunabhängiges Verfahren notwendig (Diskriminanzanalyse, Ergebnis in Tab. 5). Der vorbestimmte MCS-Status (ja oder nein) wurde mit den 408 individuellen Summen der ACS-Punkte in Beziehung gesetzt. Der Tab. 5. ist zu entnehmen, dass nach dem Kriterium der ACS-Antworten im QEESI 92,5 % der MCS-Fälle korrekt eingruppiert wurden. Nicht-MCS-Patienten wurden zu 84,6 % korrekt als Gesunde eingestuft. Insgesamt wurden 89,2 % der ursprünglich gruppierten Fälle korrekt klassifiziert.

Diskriminanzanalyse		Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		
		MCS	Nicht-MCS	Gesamt
Anzahl	MCS	221	18	239
	Nicht-MCS	26	143	169
Prozent	MCS	92,5	7,5	100
	Nicht-MCS	15,4	84,6	100

Tab 5. MCS-Gruppenzugehörigkeit nach den Punktsummen der Auslösung von Chemikaliensensitivität (ACS)

Die MCS-Eingruppierung je nach Summe der Beschwerdeintensität (BCS) zeigt Tab. 6.

Diskriminanzanalyse		Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		
		MCS	Nicht-MCS	Gesamt
Anzahl	MCS	205	34	239
	Nicht-MCS	27	142	169
Prozent	MCS	85,8	14,2	100
	Nicht-MCS	16,0	84,0	100

Tab 6. MCS-Gruppenzugehörigkeit nach den Punktsummen der ausgelösten Symptome (BCS)

Die MCS-Eingruppierung nach den BCS-Scores zeigte ebenfalls eine hohe Sensitivität (85,8 %) und Spezifität (84,0 %). Mit dem BCS-Teil des QEESI wurden 85,0% der ursprünglich gruppierten Fälle korrekt klassifiziert. Wenn Teil A und B des modifiz. QEESI einbezogen wurden, betrug die korrekte Klassifikation nach dem ursprünglich gruppierten MCS-Status 90,9 %. Die Sensitivität der QEESI-Antworten betrug 92,9 %, die Spezifität lag bei 88,2 %.

MCS und Immunglobulin E

Bei 204 MCS-Fällen und 123 Kontrollen lagen IgE-Serummessungen vor. Eine Erhöhung des Immunglobulin E ist bekanntlich Merkmal einer Allergie Typ I. Das Ergebnis der Diskriminanzanalyse mit Bezug auf den MCS-Status zeigt Tab. 7. Lediglich 46,4% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert, wenn IgE als unabhängige Variable eingesetzt wurde. Dieses Ergebnis spricht gegen einen Zusammenhang von MCS mit der IgE-vermittelten Allergie

Diskriminanzanalyse		Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		
		MCS	Nicht-MCS	Gesamt
Anzahl	MCS	53	151	204
	Nicht-MCS	30	104	134
Prozent	MCS	26,0	74,0	100
	Nicht-MCS	22,4	77,6	100

Tab 7. MCS-Gruppenzugehörigkeit und Serumwerte des Immunglobulin E

MCS und SPECT-Hirn

Bei einem Unterkollektiv von 285 der 408 Probanden (70 %) wurde die Single Photon Emission Computertomographie (SPECT) mit den Tracern ^{99m}Tc-HMPAO oder Neurolite durchgeführt. Die SPECT misst semiquantitativ den regionalen cerebralen Blutfluss (rCBF). Pathologisch ist ein SPECT-

Befund, wenn auf einer mindestens 3 cm durchmessenden Hirnoberfläche eine Reduktion der Photonenemission von 10 % oder mehr gemessen wird. Bei 53,7 % dieser 285 Personen war ein pathologischer SPECT-Befund erhoben worden. Korrelationsberechnungen und logistische Regression ergaben:

- Zwischen den SPECT-Befunden (rCBF in %) und der Auslöseintensität von MCS (ACS) fand sich kein Zusammenhang (Korrelationskoeffizient 0,10).
- SPECT-Befunde (rCBF in %) und Beschwerdeintensität von MCS (BCS) zeigten ebenfalls keine Korrelation (R= 0,12)
- Die logistische Regression (MCS / Nicht-MCS) mit der Kovariaten rCBF (in %) zeigte keine Vorhersagegenauigkeit für die QEESI-Scores oder MCS.
- Wenn der rCBF - ohne Beachtung des MCS-Status - bei einem Unterkollektiv von 189 Personen untersucht wurde, die eine über den background hinausgehende Exposition hatten, wurden deren SPECT-Befunde mit einer Sensitivität von 92,2 % richtig vorhergesagt.

Folgerungen

- Pathologische SPECT-Befunde in dieser Untersuchung waren nicht spezifisch für MCS.
- Die Höhe des Immunglobulin E im Serum bzw. eine Allergie Typ I war nicht mit MCS assoziiert.
- Für die Diagnose MCS-Syndrom gibt es bisher lediglich anamnestische Bestimmungen.
- Der von 408 Personen ausgefüllte Selbst-Fragebogen "modifizierter QEESI" konnte mit hoher Sensitivität und hoher Spezifität das Syndrom der Multiplen Chemikaliensensitivität (MCS; Code T78.4 im ICD-10) bestätigen oder ausschliessen.
- Weitere Untersuchungen sind nötig, um diese Ergebnisse zu bestätigen

Literatur:

Bartenstein P., Grünwald F., Herholz K., Kuwert T., Tatsch K., Sabri O., Weiller C.: Rolle der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT) bei der sogenannten "Multiple Chemical Sensitivity" (MCS). *Nuklearmedizin* **38** (1999) 297-301.

Cullen MR (ed.): Workers with multiple chemical sensitivities. *Occup Med: State Art Reviews* **2** (1987) 655-806.

Miller C., Mitzel H.: Chemical sensitivity attributed to pesticide exposure versus remodelling.

Arch Environ Health **50** (2) (1995) 119-129.

Miller C., Prihoda T.: The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol Ind Health* **15** (1999) 370-385.

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

Erwiderung

KARL-RAINER FABIG,

Brieftext/RTF-Datei vom 06.01.2001 über Listserver ALLGMED-L

PD Dr. Norbert Donner-Banzhoff, MHS abt. für Allgemeinmedizin Klinikum der Universität Marburg 3

Lieber Herr Kollege Dr. Donner-Banzhoff,

herzlichen Dank für Ihre Antwort auf den Artikel über die MCS im Hamburger Ärzteblatt vom Dez. 2000. Ich möchte versuchen, auf Ihre kritischen Anmerkungen – um die ich gebeten hatte – chronologisch einzugehen. Der Klarheit wegen werde ich Zitate aus Ihrem Brief vom 03.01.2001 mit "NDB" kennzeichnen, damit für Kolleginnen und Kollegen nachvollziehbar ist, worauf ich ("KRF") antworte:

NDB

Mir ist die Forschungsfrage nicht klar: Geht es darum, ob die Exposition von einer oder mehreren Chemikalien Symptome verursacht, d.h. eine kausale/ätiologische Fragestellung? Dies wird z.B. in Tab. 4 nahegelegt. Man kann die Frage auch praxisbezogen etwas anders formulieren: Handelt es sich beim MCS um eine kognitive Störung oder ein toxikologisches Syndrom? - Oder geht es um die Evaluation eines diagnostischen Tests gegen einen Goldstandard, was durch die Verwendung der Maße Sensitivität usw. nahegelegt wird. Eine solche Untersuchung halte ich bei unserem derzeitigen Kenntnisstand für verfrüht.

KRF

Die Forschungsfrage ging allein darum, ob der in den USA von einigen Kolleginnen und Kollegen wie Claudia Miller (die auch in "Environment Health Perspectives" veröffentlicht haben) angewandte QEESI-Fragebogen mit einem relativ geringen Zeitaufwand und mit ausreichender Sensitivität und Spezifität in der Lage sein könnte, das Vorliegen einer multiplen Chemikaliensensitivität zu beschreiben oder auszuschließen. Dies erschien mir als ein dringendes Erfordernis, da im ICD-10 der Code T78.4 für MCS zwar vorgesehen ist, aber völlig unterschiedliche Einstellungen und Vorstellungen unter denen existieren, die diese Symptom-Diagnose evtl. abrechnen oder vermeiden.

Ihre Frage, ob es sich bei MCS "um eine kognitive Störung oder ein toxikologisches Syndrom" handelt,

war nicht Gegenstand von Untersuchungen dieser Arbeit. Ich darf aber wegen Ihrer dichotomen Fragestellung meinerseits allgemein anmerken, dass es natürlich auch kognitive Störungen als Folge einer neurotoxischen Einwirkung gibt. Dafür wurde sogar eine Berufskrankheit (Nr. 1317: die toxische Enzephalopathie) vor Jahren eingeführt, um die häufig mit kognitiven Störungen einhergehenden hirnorganischen und hirnfunktionellen Störungen (etwa nach Lösemittelexposition) zu entschädigen.

In der HAEB-Arbeit ging es allein um die Validierung eines Tests, eines Selbstfragebogens, im Prinzip vergleichbar mit den Fragebögen GDS, der c.l.-Skala u.v.a.. Dass der - von mir modifizierte - QEESI eine subjektive Einschätzung des Pat. ist, unterscheidet ihn nicht prinzipiell von den Einschätzungen eines Arztes, der in der Frage MCS auch nicht in Ansätzen so etwas wie "Leitlinien" vorfindet und oft wegen fehlender Kenntnis der MCS-Realität von – dazu noch fremdvermittelter - Subjektivität geprägt sein kann. Sie haben völlig recht: Der QEESI ist sicher kein "Goldstandard". Aber er ist eine beschreibende Annäherung an ein Problem, das bisher nur theoretisch gewälzt wird.

Nach meinen 7 Jahren Krankenhausstätigkeit und Niederlassung im Jan. 1978 war ich seit Anfang der 80-er Jahre mit Patienten sehr befasst, die eine chemische Exposition erlebt hatten. Wegen der Unterschiedlichkeiten der Symptome bei gleicher Exposition, befasste ich mich seit Jahren mit der individuellen Suszeptibilität. Ohne einige auf Logik, Wissen und Praxis gegründete Hypothesen lassen sich keine Erkenntnisfortschritte machen. Deshalb habe ich natürlich auch eine Hypothese, dass MCS

(so wie auch Medikamentenunverträglichkeiten) mit der unterschiedlichen Ausstattung der Individuen mit den Phase I- und Phase II- Enzymen des Xenobiotika-Stoffwechsels zusammenhängen könnte. Bevor aber ätiologische Arbeiten gestartet werden, sollte eine Inventarprüfung der Beschreibungsmittel von MCS stattfinden. Ihre Meinung, meine Untersuchung sei "bei unserem derzeitigen Kenntnisstand ...verfrüht" teile ich nicht. Ich halte meine Arbeit eher für verspätet.

NDB

Mir wird als Leser nicht klar, wie die Stichprobe zustande kommt; damit kann ich nicht beurteilen, ob Verzerrungen (Bias) eine Rolle gespielt haben könnten. Wie wurde tatsächlich die Fallzuordnung nach Cullen vorgenommen? Wurde bei jedem Teilnehmer relevante Substanzen gemessen, wenn ja: wie? Wurden in jedem Fall Auslaßversuche gemacht?

KRF

Die Stichprobe wurde nicht vorgegeben. In der Praxis ist es kaum möglich, die Diagnostikwünsche des Arztes mit den Therapiewünschen des Patienten als randomisierten Doppelblindversuch zu arrangieren. Die Patienten wurden seit 1998 in der Reihenfolge ihres Praxiseintritts befragt. Dabei wurden die Patienten aus den Jahren v o r 1998 schwerpunktmässig um Ausfüllen des QEESI gebeten, wenn sie eine dokumentierte Chemikalienexposition hatten. Dazu gehören viele Personen, bei denen im Laufe berufsgenossenschaftlicher Verfahren oder von Umweltambulanzen oder Messbüros ein Umwelt- und Biomonitoring stattfand. Das Biomonitoring in meiner Praxis umfasst seit 1984 mehr als 750 Pentachlorphenolwerte. 41 PCDD/F-Analysen im Blutfett bei inhalativ Dioxexponierten aus meiner Praxis waren – wie Sie vielleicht wissen – 1996 ein (weniger wichtiger) Bestandteil der Arbeiten, die in dem UBA-Bericht 5/98 über "Krebsrisikoabschätzung für Dioxine" (E.Schmidt Verlag Berlin; ISBN 3-503-05055-8) veröffentlicht wurden. Die Einzelarbeit darüber erschien in Environ Health Perspect 106(Suppl 2):707-714 (1998). (Abstract im Internet erreichbar über Medline. Ich darf Ihnen versichern, dass die Chemikalienexposition nur in wenigen Fällen nur-anamnestisch gesichert wurde. Ob wir Chemikalienexposition und MCS gleichsetzen dürfen – um auf Ihre Frage zu kommen - wird von Umweltmedizinern negativ beantwortet. Definitionsgemäss (nach Cullen) werden die Symptome von MCS zwar mit einer dokumentierbaren Umweltexposition erworben, aber diese Umweltexposition muss definitionsgemäss unter dem liegen, "was andere krank macht". Das bedeutet nichts anderes, als dass eine "background-Exposition" , die gerade vielleicht nur kurzzeitig einmal höher liegen mag als die nach "Regelwerken" erlaubte, ausreicht um MCS in Gang zu setzen. Es gehört gerade zu den (bisherigen) Konventionen, dass im Biomonitoring von MCS-Betroffenen "nichts gefunden" wird. Wenn demnach "nichts gefunden" werden muss, kann auch "nichts" Gegenstand eines Auslassversuches sein. Das Weglassen auch niedriger Mengen von Noxen ist natürlich für jeden MCS-Erfahrenen therapeutisch von Nutzen. Umweltmedizinisch machen wir MCS-lern den allgemeinen Vorschlag der "Expositionsm minimierung". Therapeutisch ist dies nicht mehr als das, was wir dem Alkoholkranken mit dem meist hilflosen Rat antun, er solle doch einfach mit dem Trinken aufhören.

NDB

Ich will einfach meine Phantasie spielen lassen, um die Fehlermöglichkeiten aufzuzeigen: Dr. Fabig hat den Ruf, daß Patienten, die bei sich ein MCS vermuten, bei ihm ernstgenommen werden; für diese Gruppe hat er ein überörtliches Einzugsgebiet. Die andere Hälfte seiner Patienten wohnt "um die Ecke" und sieht ihn als Hausarzt an; sie haben von MCS noch nicht einmal gehört, geschweige denn, daß sie es bei sich vermuten.

KRF

Bei allem Respekt vor Ihrer und mit allgemeiner Bewunderung von Phantasie: Gerade so lief es nicht! Ich wollte und brauchte in dem HAEB-Artikel nicht die Herkunft meiner Untersuchungsgruppen darstellen. Meine Praxis hat eine doppelte Doppelnatur. Einmal kommen die Patienten (oft auch mit der auswärtigen Kollegendiagnose MCS) nach längerer Wartezeit und diversen Fragebögen zu Exposition, Anamnese, Befindlichkeiten usw. mit meist sehr dicken Akten oder nach vorher gesichteten Arztbericht-Kopien zu mir. Auf der anderen Seite waren schon 1994 etwa 40 % meiner "Hausarztpatienten" sozusagen "Umweltpatienten (oder –Kontrollen)". Dies ist in einer

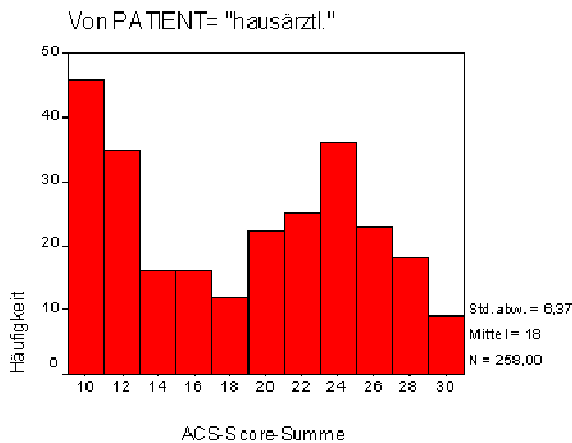
Grossstadtpraxis mit unmittelbarer Nähe zur U-Bahn, zur Busstation und zwei grösseren Ausfallstrassen möglich, auch wenn ich (oder weil ich?) als Haus- und Familienarzt in einer (Fritz-Schumacher-) Siedlung fungiere. Aus dieser engeren Hausarztstätigkeit beziehe ich im Wesentlichen das Einkommen, das ich für die Umweltmedizin ausbebe. Aber nicht die sozialen Hintergründe, sondern die Struktur der Untersuchten interessiert hier. Die Zahl der Teilnehmer, die ich schon langjährig als Hausarzt betreue, war bedeutend höher (258) als diejenige der von Koll. Überwiesenen (150). Hier nun die statistischen Parameter. Die ACS-Score-Summen (Auslöser von MCS) der hausärztlichen und der überwiesenen Patienten unterscheiden sich zwar, aber nicht so, wie

Sie vermuten:

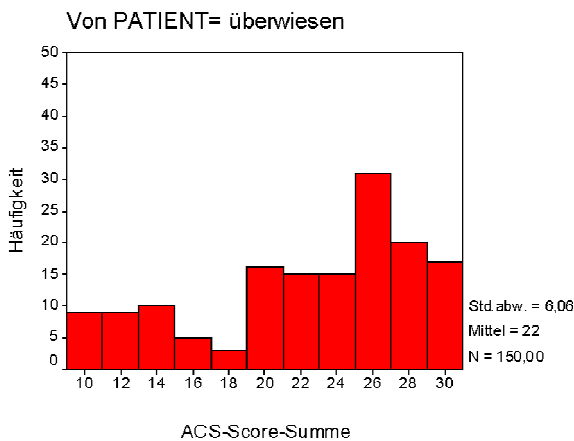
Patienten			Statistik
"hausärztliche"	Mittelwert		18,3
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	17,5
		Obergrenze	19,0
	Median		19,0
	Varianz		40,5
	Standardabweichung		6,4
	Minimum		10
	Maximum		30
	Schiefe		,055
	Kurtosis		-1,42
Überwiesene	Mittelwert		21,93
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	21,0
		Obergrenze	22,9
	Median		24,0
	Varianz		36,7
	Standardabweichung		6,1
	Minimum		10
	Maximum		30
	Schiefe		-,66
	Kurtosis		-,77

Die unterschiedlich Verteilung der Häufigkeiten der ACS-Score-Summen bei hausärztlichen und "zugereisten" Pat. wird in der unten folgenden Graphik deutlich:

Histogramm



Histogramm



Einmal gibt es bei "hausärztlichen" eine Gruppe, die keine Beschwerden durch Chemikalienkontakt hat (Score meist 10 Punkte). Zum Anderen gibt es auch bei "Hausarztpatienten" eine zweite Häufung. Das sind Fälle, die bei einem ACS-Score von 20 im modifizierten QEESI beginnen, bei 25 Punkten ihr Maximum haben und - normalverteilt auf hohem Level - seltener werden. Dieses Phänomen ist den seit vielen Jahren ambulant tätigen Mediziner nicht unbekannt. Jeder Niedergelassene kennt eine Reihe von Pat., die nicht nur Medikamente nicht vertragen, sondern auch die "unerwünschten Medikamente" unserer Umwelt-Hintergrundbelastung. In meiner Praxis wird nur das vermehrt registriert, was bei anderen Kollegen auch, aber seltener auftritt. (Prof. van Bussche und Sandra Dunkelberg werden dies bestätigen: in der Studie zur Beobachtung der Häufigkeiten der umweltmedizinischen Fragestellungen in der niedergelassenen Praxis machte ich nach einiger Zeit nicht mehr mit, weil ich allein ein Mehrfaches an Umweltpatienten hatte, als alle anderen Kollegen zusammen). Was vielleicht erstaunt: Eine stattliche Reihe MCS-Fälle sind wirklich "Tante Emma oder Onkel Emil um Ecke". In der medizinischen Öffentlichkeit werden meist nur "MCS-Medizintouristen" wahrgenommen (und überwiegend psychiatrisch "erklärt"). Das Vorurteil (wegen fehlender guter Studien vermeide ich den Begriff "Hypothese") gegen MCS gründet sich auf einige dieser evtl. auch psychisch Erkrankten. Darüber hinaus ist mir eine Gesetzmässigkeit, dass ein Mensch nur eine Diagnose haben darf, nicht bekannt. (Das ist von ähnlicher Logik wie die These, dass infolge seiner Herzkrankheit der kleine Joseph nicht von Neonazis ertränkt worden sein kann.) Lediglich die geringeren Untersuchungszahlen von MCS-lern in den bisherigen Studien lassen ein gewisses Mitgefühl mit einigen zur MCS-Frage sich äussernden Toxikologen und Arbeitsmedizinern aufkommen. Aber verstehen kann ich diese kaum. Ihre Theorie gründet sich meistens auf spärliche Menschenkontakte und wenig Klinik, in der wiederum wir Niedergelassenen nur zu oft "versinken". Da ich einer der ersten in Hamburg war, der seine Praxis-Langzeitbeobachtung von Patienten (oft schon die der dritten Generation) computerisiert betrieb und – anfangs mit der Statistik "BTRIX", jetzt mit SPSS Version 10.0) auswertete, hatte ich aufgrund der statistische Kenntnisse keine Probleme, Folgerungen zu unterlassen, die mit den Daten nach erfolgtem Ausschluss der Confounder

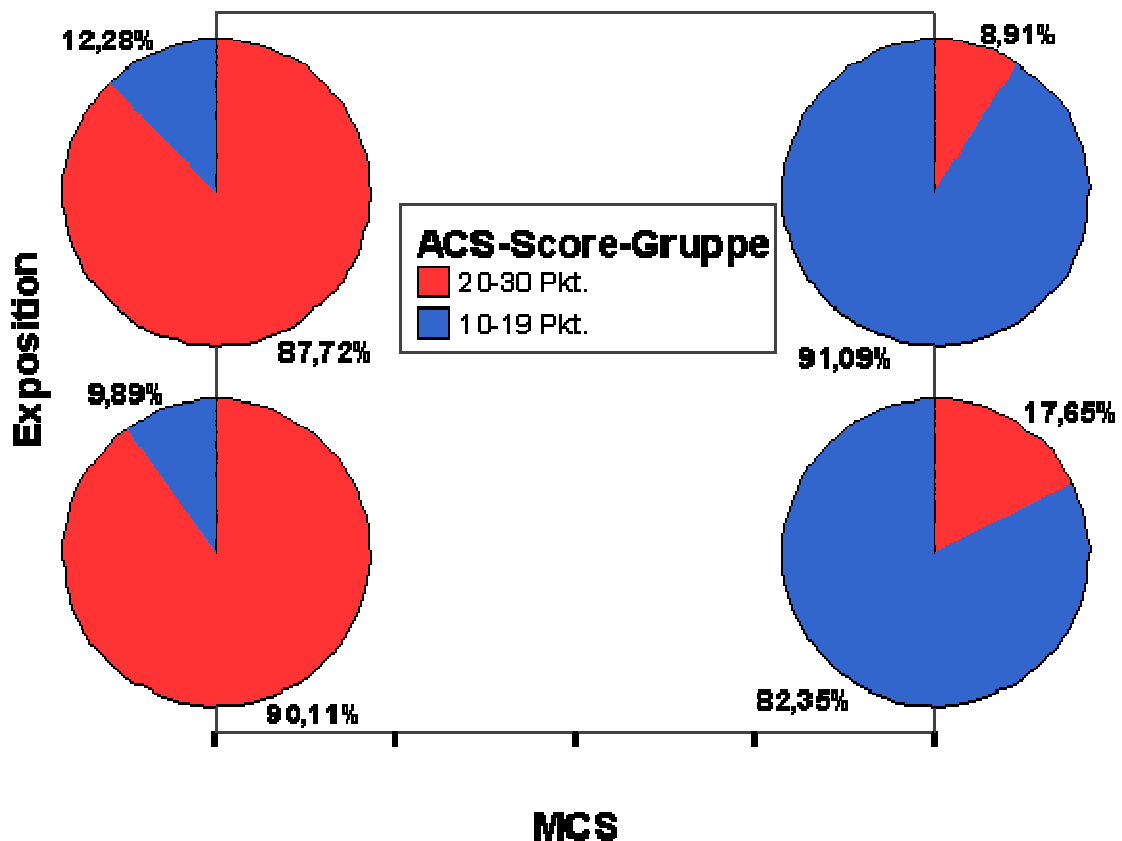
Geschlecht, Alter, Drogen, Alkohol, Nikotin in Sachen Anwendbarkeit des modifizierten QUEESI zur Diagnosebestätigung oder –ausschluss nicht möglich sind.

NDB

Es ist klar, daß die Exponierten erhöhte Beschwerden angeben. Denn Exposition und Outcome (Beschwerden) sind nicht unabhängig voneinander erhoben worden. Denn unter den hausärztlichen Patienten waren einige, die z.B. an ihrem Arbeitsplatz exponiert waren. Sie haben ihre Beschwerden jedoch nicht als chemikalien-bedingt eingestuft (wie es der QUEESI ja impliziert), deshalb wurde bei ihnen auch nicht im Detail nach Chemikalien-Expositionen nachgeforscht. Und umgekehrt.

KRF

Aus der unten wiedergegebenen Graphik (MCS "ja" ist auf der linken Seite dargestellt) und Berechnungen mit Darstellung der ACS-Gruppen (20-30 Punkte waren in der HAEB-Arbeit zu 90 % MCS-assoziiert), geht nicht hervor, dass die ACS-Symptome bei MCS wesentlich vom Expositionsstatus abhängen oder umgekehrt. Freilich ist hier noch Klärung erwünscht, die in den 3,5 DIN-A4-Seiten nicht unterzubringen war.



NDB

Ich halte den QUEESI für in diesem Zusammenhang problematisch: er fragt nur nach Beschwerden, die der Patient mit bestimmten Chemikalien in Zusammenhang bringt, d.h. er verfehlt die Beschwerden, die der Patient hat, subjektiv aber nicht mit der Belastung in Zusammenhang bringt.

KRF

In dem Fragebogen steht im Abschnitt B eindeutig "Welcher Art sind die nach den o. a. Chemikalien auftretenden Beschwerden". Bei Ausgabe der Fragebögen wurde auf diese Bedingung hingewiesen.

Gravierende Einwände (die nicht Sie geäußert haben) stammen von mir selbst:

Der QEESI fragt nach einigen wichtigen Auslösern nicht: z. B. nicht nach Amalgam.

Die Fragen sind teilweise nach unklaren Chemikaliengruppen geordnet.

Teilweise musste Patienten gesagt werden, was "Desinfektionsmittel" o.a. im Alltag sind. Geachtet wurde auf vollständige Antworten oder Entscheidungen zu allen Fragen.

Dass BCS-Antworten von ACS-Antworten abhängen, war den Befragten klar. Dass dies richtig verstanden wurde, könnte exemplarisch daraus hervorgehen, dass BCS-Scores fast immer niedriger waren als ACS-Scores. Die Nicht-ACS-Beschwerden (z.B. Rückenschmerzen), die in jeder Praxis dominieren, würden zu einem hohen Einzelscore für "Muskel- und Gelenkschmerzen" geführt haben, wenn die Patienten die Fragen missverstanden hätten. Dieser Einzelscore ist aber nicht erhöht.

NDB

In einer epidemiologischen Studie müssen Exposition und Outcome/Erkrankung unabhängig voneinander bestimmt werden, am besten durch "verblindete" unabhängig Beobachtung. Es muß deutlich gemacht werden, wie die Stichprobe zustande kommt. Nur wenn diese Abläufe transparent sind, kann der Leser entscheiden, ob bei den Ergebnissen vielleicht Auswahl- oder Beobachtungs-Bias eine Rolle gespielt haben.

KRF

Ich stimme Ihnen voll zu. Nur, diese Untersuchung war eine "Praxisstudie", eine Beobachtung mit kaum vermeidbaren Selektionsbias. Die Mängel konnten kaum vermieden werden. Die Grösse der Mängel einzuschätzen, ist daher eine wichtige Aufgabe wissenschaftlicher Bemühungen. Hinsichtlich der ethischen Aspekte: Jeder Patient geht – auch ohne Unterschrift – einen "Behandlungsvertrag" ein, wenn er die Praxis aufsucht. Er wird aufgeklärt. Er handelt freiwillig. Ihm wird nicht geschadet. Ein Fragebogen ist kein invasiver Eingriff. Es ergibt sich hier nicht die Spannung wie etwa die zwischen einem diagnostischen oder präventiven Gentest. Meine Überlegungen waren eher besorgt über die Tatsache, dass ich nicht alle Patienten mit dem QEESI befragen konnte. Manchmal stellt sich sogar die Frage ob das Vermeiden von Bias "für die Wissenschaftlichkeit" Ethikverluste impliziert. Wichtig ist immer die optimale Einschätzung der notwendigen "Beschränktheit" einer Untersuchungsauswahl. Ich darf aber an dieser Stelle einmal zurückfragen. Warum muss sich ein Praktiker an etwas wagen, was eigentlich Aufgabe universitärer Forschung seit Jahren sein müsste: eine MCS-Studie? Meine Hypothese: Die Forschungsgeldgeber befürchten – mit Recht – umweltmedizinische Befunde, die eine Anklage an die bisherige Praxis der Umweltpolitik sein könnten. Die "Theoretiker" unter den Ärzten haben andererseits wohl selbst wenig erkenntnisleitendes Interesse für solche Untersuchungen, weil sie – mit Recht – fürchten könnten, dass die "Grenzwerte" unseres ordnungspolitisch orientierten Umwelt- und Arbeitsschutzes wissenschaftlich noch weiter entwertet werden. Denn das scheint sich zu ergeben: MAK-Werte und andere "Grenzwerte" für diverse Umweltchemikalien haben keine wirkliche Relevanz für MCS-Kranke.

NDB

Ich frage mich, wie Sie Aufklärung und Einwilligung bei der doch recht aufwendigen und auch invasiven Diagnostik gehandhabt haben. Wurde das Votum einer Ethikkommission eingeholt?

KRF

Die Aufklärung über umweltmedizinische Probleme geschieht seit Jahren im Wartezimmer durch Lektüre (auch eigener Veröffentlichungen) Bekanntheit im Stadtteil und darüber hinaus durch frühere

Auftritte in Zeitungen, Rundfunk und Fernsehen (Betreiben der Schliessung der Chemiefirma Boehringer Moorfleet 1984; Aktivitäten im Skandal der Mülldeponie-Georgswerder, Schliessung der Altlasten-Bille-Siedlung, Frankfurter Holzschutzmittelprozess usw.). Die Einwilligung der Patienten, die ich alle persönlich spreche, untersuche und meist über Jahre kenne, war auch schon in früheren Studien kein Problem. Wahrscheinlich, weil auch Therapiehoffnungen mit "Wohlverhalten" verbunden sind. Die Voraussetzungen der Therapie der Exponierten und der damit nicht identischen, sich mit dieser Gruppe aber überlappenden Gruppe der MCS-Kranken liegen in der möglichst genauen Diagnostik der Exposition und der Suszeptibilität. Aus Anamnese, Umweltmonitoring, Biomonitoring, kurz aus den Resultaten der Diagnostik lassen sich meistens individuelle Expositions-Vermeidungs- oder -Minimierungsstrategien vorschlagen. Wenn schon gebesserte Beschwerden nach Auslassen der Expositionsvermeidung wieder auftreten, dann ist dies ein "Provokationsversuch des Patienten", den er oder sie selbst, aber nicht ich als behandelnder Arzt zu verantworten hat.

NDB

M.E. bearbeiten Sie ein hochinteressantes Thema. Allerdings war das Studiendesign nicht optimal geeignet, die für die Praxis relevante Fragestellung zu beantworten. Bei dem Aufwand und der Energie, die Sie hineingesteckt haben müssen, wünsche ich Ihnen für die Zukunft eine kompetente methodische Beratung. Wenn meine Diskussionsanmerkungen vielleicht schon ein erster Anstoß waren, würde mich dies freuen.

KRF

Ich bin mit meinen 57 Jahren über jeden "Anstoss" erfreut, schliesslich war ich viele Jahre auch fussballerisch aktiv (Es reicht jetzt nur noch zum solistischen Halbmarathon). Aber Sport beiseite, auch wenn er die Ernsthaftigkeit fördern kann. Leider sind zu wenig Wissenschaftler bereit, auch einmal "Stein des Anstosses" zu sein, wenn es sein muss.

In diesem Sinne grüsse ich Sie herzlich und freue mich auf die Fortsetzung der Diskussion.

Ihr Karl-Rainer Fabig

(auch Vorstandsmitglied des "Dt. Berufsverbandes der Umweltmediziner e.V")

Mitglied des "Ökologischen Ärztebundes" und der "Interdisziplinären Gesellschaft für Umweltmedizin")