

# Meervoudige Chemische Sensitiviteit (MCS)

Martin L. Pall, Professor (Washington State University)

MCS is de meest complexe van deze [[door Martin L. Pall onderzochte]] ziekten en vormde de grootste uitdaging voor het vinden van een verklaring ervan. Een van de meest hoofdbrekenende kenmerken ervan is de volgende:

Gevallen worden naar verluidt geïnitieerd door vier duidelijk te onderscheiden klassen van organische chemicaliën: vluchtige organische oplosmiddelen en gerelateerde verbindingen en drie klassen van pesticiden. De pesticiden omvatten organofosfor/carbamaat-pesticiden, de organochloorpesticiden en de pyrethroïdepesticiden. Eerdere blootstelling aan één of meer van deze klassen van chemicaliën initieert een hoog niveau van gevoeligheid voor al deze klassen van chemicaliën. Het is duidelijk dat één van de uitdagingen waar men voor staat is, te verklaren hoe iemand een gemeenschappelijke respons op al deze verschillende klassen van chemicaliën kan hebben. Mijn oplossing voor deze puzzel wordt schematisch weergegeven in Figuur 1 hieronder:

## Werking van Pesticide en Oplosmiddel bij MCS

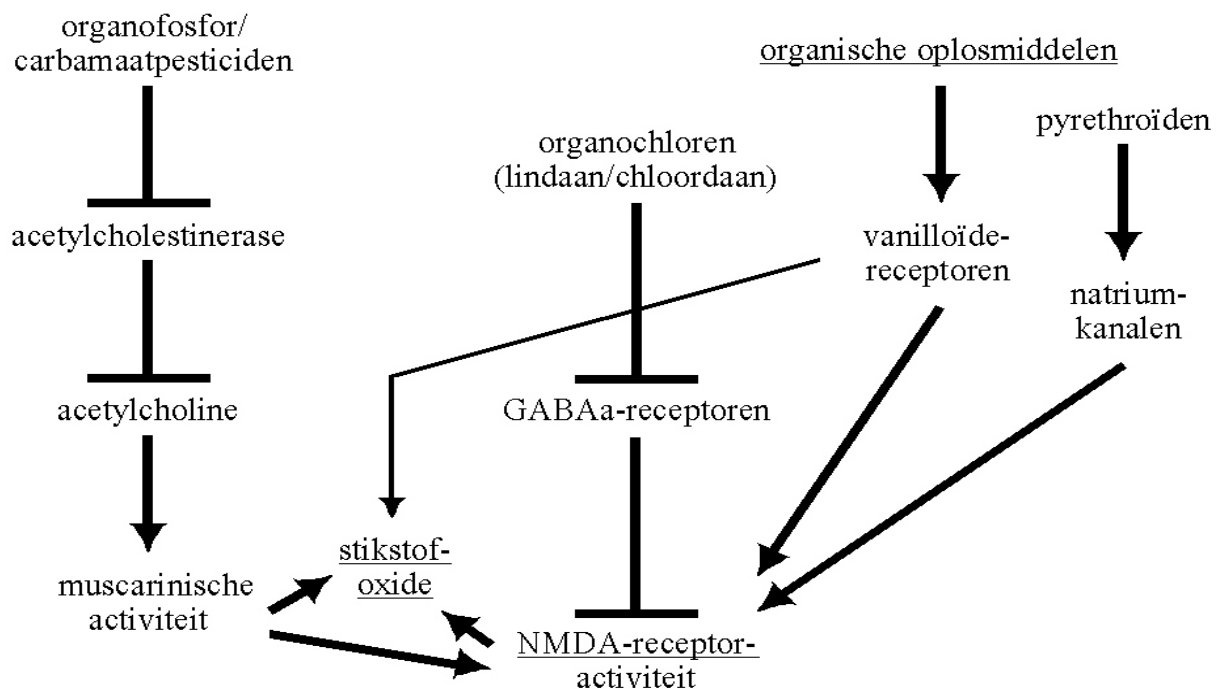


Fig. 1

Figuur 1. Voorgestelde volgorde van gebeurtenissen waardoor blootstelling aan verschillende typen pesticiden en/of organische oplosmiddelen tot een verhoogde NMDA-activiteit en stikstofoxideniveaus zal leiden. De pijlen geven stimulerende effecten aan en de omgekeerde T's remmende effecten.

De organofosfor/carbamaat-pesticiden en de organische oplosmiddelen staan erom bekend de NMDA-activiteit te kunnen verhogen, blijkbaar via de hierboven schematisch weergegeven pathways (1-6). Er is ook aangetoond dat ze stikstofoxideniveaus verhogen (5,7). Ook de organochloor- en pyrethroïdepesticiden staan erom bekend de NMDA-activiteit te kunnen verhogen (8-11), terwijl van NMDA-stimulatie bekend is dat deze toenames in stikstofoxide en het oxidatieproduct ervan, peroxyneitriet, teweeg kunnen brengen (2,3). Het vermogen van organochloor- en pyrethroïdepesticiden tot verhoging van stikstofoxide- en peroxyneitrieteniveaus wordt dus opgemaakt uit deze pathways. Uit Figuur 1 kan dan worden afgeleid dat deze klassen van chemicaliën een gemeenschappelijke respons teweeg kunnen brengen die verhoogde NMDA-activiteit en stikstofoxideniveaus met zich mee brengen. De respons op stikstofoxide voorspelt dat deze werkingswijze overeenkomt met een NO/ONOO-cyclusmechanisme.

Er zijn bepaalde bijkomende typen chemicaliën die ook via dit gemeenschappelijke mechanisme zouden kunnen werken, waaronder bepaalde oxidanten zoals chloorgas en bepaalde schimmelttoxines, die beide via vanilloïdereceptorstimulatie werken en zo de NMDA-activiteit verhogen (5).

Een aantal MCS-sceptici hebben betoogd dat een werkingsmodus waardoor zulke verschillende chemicaliën een gemeenschappelijke biologische respons teweeg zouden kunnen brengen onmogelijk is. Het in Figuur 1 samengevatte bewijs toont aan dat ze het bij het verkeerde eind hebben.

#### Neurale sensibilisatie en de NO/ONOO-cyclus

Hoewel de NO/ONOO-cyclus verklaart waarom deze ziekten chronisch zijn en hoe ze door verschillende stikstofoxideniveaus verhogende kortetermijn-stressoren geïnitieerd kunnen worden, vormt het op zichzelf geen verklaring voor de unieke chemische sensitiviteit zoals die bij MCS-patiënten wordt aangetroffen. De op mijn hoofdwedpagina beschreven NO/ONOO-cyclus kan een deel van de verklaring voor MCS zijn, maar niet meer dan dat. Dat de chemische sensitiviteit bij sommige patiënten geschat is op een orde van 1000 maal hoger dan wat bij "normale" mensen wordt gevonden, vereist duidelijk een verklaring. In feite kan worden betoogd dat dit hoge niveau van sensitiviteit voor zoveel chemicaliën het meest hoofdbrekende kenmerk van MCS is en dat elke verklaring voor de etiologie ervan een verklaring voor dit kenmerk moet omvatten.

Een sleutelconclusie die aanvankelijk door Dr. Iris Bell (12-16) werd getrokken en door Rossi (17) en anderen (18) werd ondersteund is dat bij chemische sensitiviteit in de hersenen neurale sensibilisatie betrokken is. Neurale sensibilisatie is het proces waardoor de synapsen in de hersenen, de verbindingen tussen neuronen, gevoeliger worden voor stimulatie. Neurale sensibilisatie verhoogt de stimulatie van het ene neuron (het postsynaptische neuron) door een ander (het presynaptische neuron). Neurale sensibilisatie is een proces dat tijdens het proces van leren en onthouden op een hoogst gecontroleerde wijze wordt gestimuleerd. De vraag die door deze zienswijze rijst is: hoe kan blootstelling aan chemicaliën tot een massale stimulatie van neurale sensibilisatie leiden in plaats van tot het nauwkeurig gecontroleerde proces dat bij leren en onthouden betrokken is.

Het belangrijkste proces dat bij neurale sensibilisatie betrokken is, is naar men denkt een proces dat bekend staat als langetermijnpotentiatie (LTP), een proces waardoor eerdere neuronale activiteit tot verhoogde neurale sensibilisatie kan leiden. LTP is een zeer complex proces, waarbij zo'n 100 verschillende variabelen betrokken zijn, waarvan de twee belangrijkste de NMDA-receptoren en stikstofoxide zijn. NMDA-activiteit van het postsynaptische neuron bezet een sleutelrol, die ook in de postsynaptische cel tot een toegenomen stikstofoxidesynthese leidt. Het stikstofoxide kan teruggediffunderen naar de presynaptische cel, waarin het de eigenschappen ervan verandert en diens activiteit van afgifte

van de neurale transmitter, L-glutamaat, verhoogt. De afgifte van glutamaat zal een stimulerende werking op de NMDA-receptoren tegen de postsynaptische cel hebben (besproken in referentie 2).

Het controlepatroon hier wordt schematisch weergegeven in Figuur 2 hieronder.

\* figuur komt spoedig \*

Het in Fig. 2 weergegeven patroon toont een mogelijke kwaadaardige cyclus waarin NMDA-activiteit tot toegenomen stikstofoxide leidt, dat als retrograde messenger verder stimulerend werkt op de NMDA-activiteit. Deze cyclus maakt deel uit van het mechanisme van de NO/ONOO-cyclus en daarom mag verwacht worden dat deze een sleutelrol in de activiteit van de opregulerende cyclus vervult. Er zijn andere belangrijke werkingen die in Fig. 2 geschematiseerd zijn weergegeven die gebaseerd zijn op het vermogen van verhoogde peroxy-nitriet-activiteit tot verlaging van het energiemetabolisme en derhalve depletie van ATP-spiegels. De ATP-depletie kan de NMDA-activiteit op twee manieren verhogen: ATP-depletie zal de NMDA-receptoren in cellen gevoeliger maken voor stimulatie (2,6). Omdat bovendien het neurale transmitter glutamaat wordt verlaagd doordat deze in cellen (hoofdzakelijk gliacellen) wordt getransporteerd en zulk transport een energieafhankelijk proces is, zal depletie van energie ook leiden tot een langere aanwezigheid van glutamaat, zodanig dat dit NMDA-receptoren verder kan stimuleren (6).

Hieruit blijkt dat de biochemie van de NO/ONOO-cyclus de neurale sensibilisatie naar verwachting via drie processen zal stimuleren, één waarbij stikstofoxide (retrograde messengeractiviteit) betrokken is en twee waarbij peroxy-nitriet en als gevolg daarvan energiedepletie betrokken is.

Er zijn nog drie mechanismen die er naar verwachting bij betrokken zijn, die allemaal de werking van chemicaliën in het stimuleren van deze processen verhogen. Deze zijn als volgt:

Het is bekend dat peroxy-nitriet tot een permeabilisatie (of gedeeltelijke afbraak) van de bloedhersenbarrière kan leiden, welke barrière de toegang van veel typen chemicaliën tot de hersenen helpt voorkomen. Peroxy-nitriet zal derhalve een vergemakkelijkende werking op de toegang van zulke chemicaliën tot de hersenen hebben, waardoor hun invloed op de hersenen toeneemt. Dr. Bodo Kuklinski heeft melding gemaakt van zo'n bloedhersenbarrière bij MCS-patiënten (19), terwijl Dr. Abou-Donia (20) ook melding heeft gemaakt van zo'n afbraak bij diermodellen van MCS, hetgeen een ondersteuning vormt voor dit mechanisme bij MCS.

Stikstofoxide remt het metabolisme via enzymen die bekend staan als cytochroom P450's, de belangrijkste enzymen die betrokken zijn bij de initiële detoxificatie van veel chemicaliën. De remming van de activiteit van cytochroom P450 door stikstofoxide zal naar verwachting een verhoogde sensitiviteit voor zulke chemicaliën teweegbrengen (2,6).

De vanilloïdereceptoren zijn de receptoren waarvan men denkt dat die betrokken zijn bij de werking van vluchtige organische oplosmiddelen en sommige andere chemicaliën bij MCS (5). Er is melding gemaakt van een verhoging van vanilloïdereceptoractiviteit door oxidanten en specifiek door superoxide en daarom verwacht men dat deze componenten van de NO/ONOO-cyclus via deze pathway een verhoogde chemische sensitiviteit teweegbrengen.

Hieruit volgt dat er zes duidelijk te onderscheiden mechanismen zijn, waarvan elk naar verwachting de neurale stimulatie verhoogt als respons op blootstelling aan chemicaliën, waarbij elk op een duidelijk te onderscheiden wijze werkt. Ze zullen naar verwachting synergistisch samenwerken en het is daarom logisch dat een combinatie van zulke

mechanismen heel goed tot de ca. 1000-voudige toename van de sensitiviteit zou kunnen leiden die bij MCS-patiënten is gerapporteerd.

Fig. 2 laat ook zien (onderste sectie) hoe organofosforpesticiden en andere vergiften de hele in de figuur weergegeven cyclus kunnen stimuleren. Op dezelfde wijze zouden andere chemicaliën (oplosmiddelen en twee andere klassen van pesticiden) in staat moeten zijn om deze zelfde cyclus te stimuleren door zowel de NMDA-activiteit te stimuleren als de stikstofoxide- en peroxynitrietniveaus te verhogen, zoals gesuggereerd in Fig. 1.

### Sensitiviteit in Perifere Weefsels

Meggs en anderen hebben gevoeligheid voor in wezen deze zelfde verschillende groepen van chemicaliën in perifere weefsels beschreven (21-25). Deze omvatten sensitiviteit in de longen, de bovenste luchtwegen, huid en maagdarmkanaal (21-25). De longsensitiviteit, vaak RADS, reactive airways dysfunction syndrome, genoemd, kan worden geïnitieerd door blootstelling aan chemicaliën, wat vervolgens gevallen van astma of een astma-achtige ziekte veroorzaakt. Astmalijders zijn niet alleen gevoelig voor antigenen maar ook voor organische chemicaliën, koude lucht en bovenmatige inspanning. De chemisch geïnitieerde chemische sensitiviteit in deze perifere organen vertoont duidelijk veel overeenkomst met de boven beschreven symptomen van de centrale (hersensensitiviteit, hetgeen overeenkomsten in mechanisme doet vermoeden. Hoewel men van sommige onderdelen van het schijnbare mechanisme voor centrale sensitiviteit, de afbraak van de bloedhersenbarrière en mogelijk de retrograde messengerfunctie voor stikstofoxide, niet zou verwachten dat die zich in deze perifere weefsels zouden voordoen, kan men van de andere mechanismen die hierboven zijn besproken verwachten dat die zich zowel perifeer als centraal zullen voordoen. Andere mechanismen zouden aan deze perifere sensitiviteiten kunnen bijdragen, waaronder neurogene inflammatie (21-44) en activering van mastcellen (6).

Bij deze perifere sensitiviteiten moeten de sensitiviteitsmechanismen worden bepaald door locale veranderingen in elk geïmpacteerd weefsel, zodanig dat daardoor getroffen personen in sommige weefselgebieden gevoeligheid vertonen maar niet in andere. Het locale karakter van de NO/ONOO-cyclus is dus nodig om de variaties van MCS-symptomen bij de ene persoon ten opzichte van de andere te verklaren, net zoals de veranderlijkheid van de andere multisysteemziekten verklaard kan worden.

### Hoofdbreken over MCS

Er zijn 40 duidelijk te onderscheiden waarnemingen die experimentele ondersteuning geven voor één of meer van de componenten van het hierin geschetste MCS-model (1-6). Elk van deze is mogelijk belangrijk in ieder geval is het gehele patroon van bewijsmateriaal substantieel, maar wat nog belangrijker is als test van een eventueel nieuw ziektemodel is hoe goed het elk van de verwarrende waarnemingen aangaande de ziekte verklaart.

Ik zal deze webpagina beëindigen zoals ik begonnen ben, door de verschillende raadsels die van MCS zo'n uitdagende ziekte om te begrijpen hebben gemaakt, te bespreken. Het zijn deze vele raadsels over MCS die het voor sommigen mogelijk hebben gemaakt om te blijven betogen dat deze geen fysiologische verklaring kunnen hebben ondanks duidelijk en overtuigend fysiologisch en genetisch bewijsmateriaal van het tegendeel. We hadden plausibele verklaringen voor elk van deze raadsels nodig en gelukkig voorzag uitgerekend de combinatie van het mechanisme van de NO/ONOO-cyclus met neurale sensibilisatie, werkingsmechanismen van pesticiden, neurogene inflammatie en vanilloïdereceptormechanismen daarin.

In Hoofdstuk 7 van mijn boek (6), het hoofdstuk over MCS, geef ik een opsomming van 11 uitdagende raadsels over MCS, te weten, de volgende:

- Hoe kunnen zo veel verschillende chemicaliën een gemeenschappelijk sensitiviteitsmechanisme initiëren en sensitiviteitsresponsies triggeren? Elk ervan werkt stimulerend op een pathway, hetgeen tot NMDA-stimulatie en toenames van stikstofoxide en peroxytriet leidt.
- Waarom is MCS chronisch? De NO/ONOO-cyclus maakt het chronisch, evenals de langetermijnveranderingen in de synapsen in de hersenen die deel uitmaken van het chemische sensitiviteitsmechanisme.
- Hoe kunnen MCS-lijdende zo buitengewoon gevoelig voor chemicaliën zijn, in de orde van 1000 maal gevoeliger dan “normale” mensen? Zes duidelijk te onderscheiden mechanismen die synergistisch met elkaar samenwerken, kunnen deze gevoeligheid op hoog niveau teweegbrengen.
- Hoe kunnen verschillende vluchtige organische oplosmiddelen sensitiviteitsresponsies initiëren en triggeren? Ze blijken stimulerend te werken op de vanilloïdereceptor waardoor de NMDA-activiteit en stikstofoxide- en peroxytrietniveaus worden verhoogd.
- Waarom zijn de symptomen van MCS-patiënten onderling zo verschillend? Vanwege het locale karakter van de NO/ONOO-cyclus, kunnen bij ieder persoon weer andere weefsels worden geïmpacteerd.
- Waarom is MCS comorbide met CFS en FM en waarom maakt het deel uit van het Golffoorlogsyndroom? Het zijn allemaal NO/ONOO-cyclusziekten en de gemeenschappelijke etiologie veroorzaakt de comorbiditeit.
- Hoe kunnen MCS-patiënten desensibilisatie/maskering vertonen als respons op herhaalde of voortdurende blootstelling aan chemicaliën op laag niveau? We stelden voor (5) dat desensibilisatie/maskering die naar verluidt met chemische oplosmiddelen en soortgelijke chemicaliën optreedt wordt veroorzaakt door de eigenschappen van de vanilloïdereceptor, zodanig dat blootstelling aan veel, maar niet alle vanilloïdeagonisten tot een verlaagde vanilloïdereceptoractiviteit leidt.
- Hoe kunnen schimmels in sommige “sick building syndrome”-situaties MCS teweegbrengen? Schimmeltoxines kunnen ook stimulerend werken op de vanilloïdereceptor (5).
- Waarom wordt neurogene inflammatie in perifere chemisch gevoelige weefsels aangetroffen? Omdat neurogene inflammatie door zowel vanilloïdeactiviteit als stikstofoxide, beide elementen van de NO/ONOO-cyclus, kan worden gestimuleerd.
- Hoe kan de activering van mastcellen hierbij betrokken zijn? Hetzelfde antwoord als voor 9, omdat zowel vanilloïdeactiviteit als stikstofoxide de activering van mastcellen kan stimuleren.
- Hoe kunnen de gerapporteerde veranderingen in de biosynthetische pathway van porfyryne worden teweeggebracht? De synthese van de biosynthetische enzymen van porfyryne worden naar verluidt vertraagd door stikstofoxide (3). Bovendien is het laatste enzym in deze pathway structureel gelijk aan proteïnen die door peroxytriet gedeactiveerd zijn (3). De combinatie van deze twee mechanismen kan hierbij betrokken zijn.

We hebben nu oplossingen voor elk van deze raadsels, waarvan de eerste vijf reeds op deze webpagina zijn besproken. Hoewel ik niet beweer dat we al deze verklaringen hebben bewezen, zijn er voor elk ervan plausibele fysiologische verklaringen. Van MCS kan niet langer worden beweerd dat ze niet verklaard is.

## Referenties:

1. Pall ML, Satterlee JD 2001 Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome and posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci* 933:323-329.
2. Pall ML. 2002 NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB J* 16:1407-1417.
3. Pall ML. 2003 Elevated nitric oxide/peroxynitrite theory of multiple chemical sensitivity: central role on N-methyl-D-aspartate receptors in the sensitivity mechanism. *Environ Health Perspect* 111:1461-1464.
4. Pall ML. 2005 Multiple chemical sensitivity: towards the end of controversy. *Townsend Lett Doctors Patients* Aug/Sept 2005:52-56.
5. Pall ML, Anderson JH. 2004 The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health* 59:363-375.
6. Pall ML. 2007 Explaining “Unexplained Illnesses”: Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others, Haworth Medical Press, in press.
7. Gupta RC, Milatovic D, Dettbarn WD. 2001 Nitric oxide modulates high-energy phosphates in brain regions of rat intoxicated with diisopropylphosphofluoridate or carbofuran: prevention by N-tert-butyl-alpha-phenylnitronone or vitamin E. *Arch Toxicol* 75:346-356.
8. Corrigan FM, MacDonald S, Brown A, Armstrong K, Armstrong EM. 1994 Neurasthenic fatigue, chemical sensitivity and GABA<sub>A</sub> receptor toxins. *Med Hypoth* 43:195-200.
9. Narahashi T. 1996 Neuronal ion channels as the target of insecticides. *Pharmacol Toxicol* 79:1-14.
10. Sunol C, Vale C, Rodriguez-Farre E. 1998 Polychlorocycloalkane insecticide action on GABA- and glycine-dependent chloride flux. *Neurotoxicology* 19:573-580.
11. Adamec R. 1994 Modelling anxiety disorders following chemical exposures. *Toxicol Indust Health* 10:391-420.
12. Bell IR, Baldwin CM, Schwartz GE. 1998 Illness from low levels of environmental chemicals: relevance to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Am J Med* 105:74S-82S.
13. Bell IR, Miller CS, Schwartz GE. 1992 An olfactory-limbic model of multiple chemical sensitivity: possible relationships to kindling and effective spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 32:218-242.
14. Bell IR, Schwartz GE, Baldwin CM, Hardin EE. 1996 Neural sensitization and physio-

logical markers in multiple chemical sensitivity. *Regul Toxicol Pharmacol* 24:S39-S47.

15. Bell IR, Szarek MJ, Dicensor DR, Baldwin CM, Schwartz GE, Bootzin RR. 1999 Patterns of waking EEG spectral power in chemical intolerant individuals during repeated chemical exposures. *Int J Neurosci* 97:41-59.

16. Sorg BA, Bell IR, eds. *The Role of Neural Plasticity in Chemical Intolerance*. Ann NY Acad Sci, vol 933. New York: The New York Academy of Sciences, 2001.

17. Rossi J 3 rd. 1996 Sensitization induced by kindling and kindling-related phenomena as a model for multiple chemical sensitivity. *Toxicology* 111:87-100.

*Toxicology*. 1996 Jul 17;111(1-3):87-100.

18. Ashford NA, Miller CS. *Chemical Exposures: Low Levels and High Stakes*, 2 nd Edition. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1998.

19. Kuklinski, B., Scheifer, R., and Bleyer, H. 2003, Hirnschrankenprotein S-100 und Xenobiotica-Susceptibilitat. *Umwelt Medizin Gesellschaft* 16:112-120.

20. Abou-Donia M. B., Goldstein L. B., Dechovskaia A., Bullman S., Jones K. H., Herrick E. A., Abdel-Rahman A. A., Khan W. A. 2001 Effects of daily dermal application of DEET and permethrin alone and in combination, on sensorimotor performance, blood-brain barrier, and blood-testis barrier in rats. *J Toxicol Environ Health A* 62:523-541.

21. Meggs WJ. 1994 RADS and RUDS—The toxic induction of asthma and rhinitis. *Clin Toxicol* 32:487-501.

22. Meggs WJ. 1995 Multiple chemical sensitivities—Chemical sensitivity as a symptom of airway inflammation. *Clin Toxicol* 33:107-10.

23. Meggs WJ, Elsheik T, Metzger WJ, Albernaz M, Bloch RM. 1996 Nasal pathology and ultrastructure in patients with chronic airways inflammation (RADS and RUDS) following irritant exposure. *Clin Toxicol* 34:383-96.

24. Meggs WJ. 1999 Mechanisms of allergy and chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health* 15:331-8.

25. Lieberman AD, Craven MR. 1998 Reactive intestinal dysfunction syndrome (RIDS) caused by chemical exposure. *Arch Environ Health* 53:354-358.

**Noot:**

Deze vertaling is opgesteld door een chemicus met ruim 15 jaar ervaring in het vertalen van Engelstalige octrooien op chemisch gebied.

De Engelse tekst kunt u vinden op:

[http://molecular.biosciences.wsu.edu/faculty/pall/pall\\_mcs.htm](http://molecular.biosciences.wsu.edu/faculty/pall/pall_mcs.htm)