

Gangbare diagnostische methoden in de milieugeneeskunde

Kurt E. Müller

1. Inleiding

Het is in de afgelopen twee jaar gelukt de diagnostische parameters voor milieugerelateerde ziekten preciezer weer te geven en daarmee enerzijds het inzicht in het ontstaan ervan te verbeteren, anderzijds ook om nieuwe opvattingen m.b.t. therapeutische wegen ten uitvoer te brengen. Dit kon alleen gebeuren dankzij vele inspanningen bij de uitvoering van de milieugeneeskundige praktijk.

Daarbij werden de grenzen van de toxicologische, allergologische en arbeidsgeneeskundige opvattingen, die door de universitaire geneeskunde nog altijd als ‘conditio sine qua non’ werden gezien, duidelijk.

De wezenlijke opgave van de komende tijd zal zijn zich te richten op wat de gevonden veranderingen bij een milieugeneeskundig ziektebeeld willen zeggen. De vraag is welke veranderingen oorzakelijk en welke factoren begunstigend respectievelijk modulerend zijn.

2. Laboratoriumanalyse

2.1 Immunologische Techniek

De gebruikelijke allergietest heeft in zoverre betekenis, dat hierdoor klassieke allergische ziekten als allergische verkoudheid, astma en aan IgE gerelateerde voedingsmiddelenallergieën, maar ook sensibilisering o.a. voor fthalaten en isocyanaten, aan het licht gebracht kunnen worden.

Laboratoriumanalytisch gebeurt deze diagnostiek door de bepaling van specifieke antilichamen en/of de leucotrine-releasetest.

De huidtest heeft relevantie voor het onderzoek naar ziekten, die door epidermale antigeenpresentatie [=antigeenpresentatie aan het immuunsysteem van de huid] en de langs deze weg veroorzaakte sensibilisering van T-lymfocyten veroorzaakt zijn. Wat zich echter aan deze techniek onttrekt, is de endogene antigeenpresentatie (bijv. door resorptie via de slijmvliezen), zoals ook gebleken is bij het onderzoek van medicijnallergieën.

Een wezenlijke vernieuwing is in dit verband de lymfocytentransformatietest. (LTT)

Het feit dat de “Commissie voor Kwaliteitsborging in de Milieugeneeskunde” stelt, dat de methode, zoals die nu is, uitsluitend voor medicijnallergieën geschikt is, is niet te begrijpen. Lymfocyten zijn principieel niet in staat onderscheid te maken tussen chemische stoffen die medicijnen zijn en stoffen die dat niet zijn. Ze reageren op alle vreemde stoffen, inclusief metalen. Metalen als veroorzaker van cellulaire sensibilisering zijn bij uitstek geschikt om met deze methode gediagnosticeerd te worden, omdat ze de eigenschap bezitten zich als haptene aan lichaamseigen eiwitten te binden.

Als antigeenopname van metalen niet via de huid, maar door resorptie gebeurt, vindt de sensibilisering overeenkomstig niet via de huid plaats, zodat huidtesten geen betrouwbare resultaten kunnen opleveren. Voor geen enkele chemische stof liggen met betrekking tot de LTT zoveel follow-uponderzoeken op tafel als voor de metalen. Hierin werd eenduidig aangetoond, dat de beëindiging van de blootstelling aan het metaal dat de reactie veroorzaakt tot een wezenlijke afname van de stimulatie-index leidt.

In dit verband is het vermeldenswaard dat het vroeger irrelevante titanium bij de meest recente onderzoeken een duidelijke toename van de reactiviteit laat zien, wat met het

toenemend gebruik voor implantatiedoeleinden, maar mogelijk ook met de toepassing van koppeling in nanopartikels te maken kan hebben.

Het onderzoek naar de immuunveranderingen door lichaamsvreemde stoffen heeft recent een grote betekenis gekregen. Het was een beslissende doorbraak toen werd beschreven, dat er bij MCS een door interferon- γ gedomineerde immunologische reactie aanwezig is, die door NFkB-afgifte gestuurd wordt. [NFkB is een stof die de productie van bepaalde cytokinen reguleert] Het specifieke inflammatorische karakter [= ontsteking] van de reactie wordt hierdoor aangetoond. Door dit specifieke karakter kan ook verklaard worden waarom verschillende prikkels tot een zelfde reactie kunnen leiden. Door het onderzoek aan de effector-cytokines zal het voortaan mogelijk zijn de verschillende milieuziekten beter te kunnen beschrijven. Het onderscheid tussen CFS en MCS kan dan veel duidelijker worden aangetoond. Binnen het immuunsysteem kunnen op deze wijze reactiewaarschijnlijkheden beschreven worden. Zo kan middels de interferon- γ -analyse ook gezien worden, dat er bij de betreffende patiënten een neiging is tot autoimmunreacties, zoals bij MCS ook vaak wordt aangetroffen.

Daarentegen kan bij de versterkte expressie van interleukine-10 ervan uitgegaan worden, dat bij deze personen een verhoogde neiging tot het chronisch worden van infecties met intracellulaire ziekteverwekkers wordt aangetroffen. Een frequente complicatie van deze toedracht is de persistentie van het Epstein-Barrvirus, die gepaard gaat met chronische aantasting van de hersenen enerzijds en de lever anderzijds. Interleukine-2 kan als parameter van de celgemedieerde allergie (type IV allergie) bij de testen betrokken worden en maakt controle van de resultaten van de LTT mogelijk.

Tot dusver werd weinig aandacht besteed aan de vasculaire [=vaat] reacties. In verband hiermee zal de analyse van de tumornecrosefactor- α (TNF) aan betekenis winnen. Het meest recente onderzoek gaat na in hoeverre het belangrijk is afzonderlijke cytokinen in samenhang met stoornissen van receptoren te beschouwen.

De betekenis van het leptine, een pre-inflammatoir cytokine van de TNF-groep, betrokken bij de ontwikkeling van adipositas [=vetzucht] kon onlangs door mij bij MCS-patiënten met overgewicht beschreven worden. Cytokinen kunnen enerzijds kwantitatief in het serum bepaald worden, anderzijds is ook het ook mogelijk hun afgifte te onderzoeken na blootstelling van de lymfocyten aan de gewraakte chemische stoffen.

De analyse van autoantilichamen tegen weefselbestanddelen vooral het zenuwweefsel, tegen boodschapperstoffen en receptoren, alsmede het onderzoek naar circulerende antilichamen behoudt evenals de analyse van de lymfocytensubpopulaties en hun functie, zoals al eerder vermeld, voorts hun betekenis.

2.2 Enzymen en enzym polymorfismen

Het evenwicht tussen reactieve zuurstofverbindingen en het vóórkomen van regulerend werkende antioxidanta is bij milieuziekten vaak gestoord.

In dit verband kan kwantitatieve analyse van belangrijke antioxidanten en enzymen zoals glutathion, glutathion-S-transferase, glutathionperoxidase, glutathionreductase, katalase en superoxidisedismutase vooral in verband met de keuze van therapeutische strategieën belangrijk zijn. Hierbij moet bedacht worden dat de bepaling slechts een momentopname is en dat veranderingen in de kwantitatieve situatie in het ziekteverloop mogelijk en vaak ook gewenst zijn.

Betrouwbaarder uitspraken over het detoxificatievermogen van het organisme zijn daarentegen mogelijk door een genetische analyse. Hiermee worden blijvende afwijkingen (polymorfismen) van ontgiftingsgenen aan het licht gebracht. Op de voorgrond van de tegenwoordige diagnostiek staan de glutathion-S-transferasen GSTM1, GSTT1 en GSTP1, alsmede n-acetyltransferase 2 (NAT2) en superoxydedismutase 2 (SOD2).

Fabig kon aantonen, dat de intensiteit van MCS overeenkwam met de omvang van de door hem onderzochte enzympolymorfismen. Het moet echter wel gezegd worden, dat ze geen “conditio sine qua non” zijn bij het ontstaan van milieuziekten, wel is echter de kans om ziek te worden groter en is de ernst van de ziekte afhankelijk van de omvang van de polymorfismen is. De rol van het cytochroom-P-450-systeem moet, in het licht van de in het verleden te gemakkelijk geaccepteerde achtergrondbelasting van de bevolking en van het omvangrijke medicijngebruik, meer onder de aandacht komen.

2.3 Stofwisselingsstoornissen

Pyrrolen komen fysiologisch bij de stofwisseling vrij. Ze worden normaal aan galzuren gebonden en met de ontlasting uitgescheiden. Bij ongeveer 10% van de bevolking bestaat een versterkte uitscheiding van pyrrolen in de urine, die onder onbelaste omstandigheden wordt gecompenseerd. Omdat daarbij altijd door chelaatvorming zink en vitamine B6 verloren gaan, treden problemen er op, als ter compensatie van belastingen met lichaamsvreemde stoffen, zink en B6 juist hard nodig zijn. IgA- en mangaantekort gaan daar in de regel mee gepaard. De substitutie van zink, vitamine B6 en mangaan verbetert de toestand van deze stofwisselingsstoornis, die met een ingewikkeld klinisch beeld gepaard gaat, dramatisch. Door de bepaling van pyrrolen in de urine samen met de bepaling van zink, vitamine B6 en mangaan, alsmede IgA in het serum kan het ziektebeeld aan het licht gebracht worden.

De halfwaardetijd van histamine in het organisme is normaliter kort. Enerzijds wordt het door het lichaam geproduceerd en in speciale depots (granula) voor bepaalde immunologische reacties gereedgehouden, anderzijds kan het via voedingsmiddelen in niet onaanzienlijke hoeveelheden aangevoerd worden. Bij de opslag van eiwitten, zoals bij de vaak gewenste “rijping” van eiwithoudende voeding (bijv. kaas) ontstaat het bijna altijd. Het koperhoudende diamino-oxydase (DAO) bepaalt de snelheid van de omzetting. De capaciteit tot die omzetting kan verminderd zijn door een aangeboren aanleg, door gedeeltelijke inactivatie door medicijnen of chemische stoffen of door een tekort aan co-factoren vitamine B6 en/of 6-hydroxy-dopa. Alcohol vertraagt de activiteit van DAO extra. Histaminespiegels van >70ng/ml in het serum zijn verdacht voor een stoornis in de metabolisering van histamine.

De inwerking van ROS [=reactieve zuurstof verbindingen of vrije radicalen] op membraan- en plasmalipiden heeft door lipideperoxidatie een ongecontroleerde autokatalytische kettingreactie met meervoudig onverzadigde vetzuren tot gevolg, die zich manifesteert in een verhoogde vorming van malondialdehyde, 4-hydroxyalkenalen, 4-hydroxyhexenal, 4-hydroxynonenal, alsmede 6-isoprostaglandine F2 α . De laatstgenoemde wordt in de urine gemeten, de overige metabolieten kunnen in EDTA-bloed bepaald worden.

Porfyrieën worden in samenhang met milieuziekten vaak over het hoofd gezien, als het niet gaat om de in het oog springende porphyria congenita (Günther-syndroom) resp. de verworven *porphyria cutanea tarda*. Het leidt tot leverfunctiestoornissen, bovenbuikkoliek [=darmkrampen], polyneuritiden [=zenuwontstekingen] en paresen [gedeeltelijke verlammingen], stoornissen in de bloedsomloop en depressies. Het ziekteverloop is

intermitterend [=met tussenpozen]. De kenmerkende bruine urine is alleen bij heftig verloop in de acute fase opvallend, daarbuiten niet. Bij klinische verdenking moeten daarom tijdens de symptomen zowel porfyrinen alsook porfobilinogeen en δ -aminolevulinezuur in het bloed resp. uroporfyrine in de urine bepaald worden.

2.4 Overige laboratoriumonderzoeken

Een toenemende betekenis krijgt de analyse van proteïne S 100. Verhoogd voorkomen daarvan werd bij uitzaaiend melanoom gevonden, als de uitzaaiing in het centrale zenuwstelsel plaatsvond. Intussen nemen de aanwijzingen toe, dat het ook bij milieugeneeskundig relevante beschadigingen van de bloedschermhinderlaag gevonden wordt. Het onderzoek naar de grenswaarden is vandaag de dag in ontwikkeling. Dit eiwit kan samen met het bewijs dat er celmembranen of receptormembranen beschadigd zijn een wezenlijke betekenis toegekend worden bij de ontwikkeling van milieuziekten.

Veel patiënten klagen over benauwdheid, zonder dat een functiestoornis van de longen of een verminderd zuurstoftransport in het bloed aantoonbaar is. Als deze symptomen gepaard gaat met een aanzienlijk verlengd herstel na geringe lichamelijke belasting, moet aan een ziekte van de mitochondriën gedacht worden, die in het bijzonder bij SOD 2- gebrek [=gebrek aan superoxidisedismutase 2] vaak optreedt. Het bewijs vindt men door lactaatbepaling bij ergometerbelasting. Reeds bij een geringe belasting is er een niet fysiologische hoge en heel vroeg inzettende stijging van het serumlactaat, die ook nog na einde van de belasting gedurende uren kan aanhouden.

Op de interactie van milieuziekten met chronische virusinfecties werd al in de 80-er jaren van de vorige eeuw gewezen. De uitsluiting van een persisterende infectie met een Epstein-Barrvirus- of een cytomegalievirus is van groot belang. Een *borreliose* moet om differentiaal-diagnostische redenen eventueel in overweging genomen worden. Bij uitgesproken depressieve symptomen moet men aan een bomavirus denken. Bewijs voor een virus is mogelijk in EDTA-bloed. Antilichamen kunnen op de genoemde verwekker onderzocht, de borreliadiagnostiek door LLT voltooid worden. DNA van het Epstein-Barvirus en *Borrelia* is aantoonbaar in de urine.

3. Beeldvormende technieken

Over de waardering van beeldvormende technieken als SPECT-hersendoorbloedingscintigrafie, SPECT-hersenstam-receptorscintigrafie en protonen-emissietomografie (PET) vindt tegenwoordig een irrationele discussie over aanwezige resultaten plaats. Een zorgvuldige discussie binnen de universitaire geneeskunde over de mogelijkheden van deze methoden heeft tot dusver niet plaatsgevonden.

Het gaat er bij deze technieken in eerste instantie om, functieverminderingen te beschrijven en te onderzoeken. Functieverminderingen treden reeds vroeg op en vooronderstellen niet dat de anatomische integriteit van het orgaan beschadigd is. De milieugeneeskundige praktijk beijvert zich die technieken in de diagnostiek te betrekken, omdat er vandaag de dag betere therapeutische en herstelmogelijkheden zijn als er nog slechts op het functionele niveau afwijkingen zijn. Is eenmaal de anatomische integriteit beschadigd, zoals in de laatste stadia van de ziekte vaak wordt gezien, dan zijn ook de therapeutische mogelijkheden beperkt.

De radiologische afbeelding van de concentratie van receptoren in de basale ganglia is in dit verband van grote betekenis. Dat werd onlangs in een artikel van het Deutsche Ärzteblatt

weer bevestigd. De methode is gerijpt en internationaal aanvaard. De gevonden concentraties van de receptoren laten bovendien geen ruimte voor interpretatie, want schommelingen in de receptorconcentratie op korte termijn zijn niet mogelijk. Beschadigingen aan de receptoren kunnen in principe op middellange termijn wel weer hersteld worden.

Moeilijker is het onderzoek van veranderingen van de stofwisseling en van uitwisselingsstoornissen in de hersenen, omdat zowel de actuele functionele toestand van de hersenen alsook actuele of net afgelopen blootstellingen het resultaat kunnen veranderen. Talrijke onderzoekers (Bieler, Fabig, Heuser, Hörr, Labouvie, Müller, Simon) hebben met deze methode kunnen aantonen, dat bij milieuzieken hierin wezenlijke afwijkingen gevonden kunnen worden vergeleken met gezonde mensen..

De Kassenärztliche Bundesverein [=vereniging van ziekenfondsartsen] heeft onlangs vastgesteld, dat de wezenlijk duurdere PET tegenover de voordeliger SPECT geen meerwaarde heeft en heeft daarom PET als verrichting voor fondsartsen uitgesloten.

4. Slot

De laatste jaren zijn de vorderingen in de diagnostiek van milieuziekten zonder enige steun van publieke middelen en ondanks niet onaanzienlijke tegenwerking vermeldenswaard geweest. Er kon in dit kader slechts een fragmentarisch overzicht van nieuwe resultaten en methoden gegeven worden. Het zal belangrijk zijn duidelijk te krijgen, welke van de onderzoeksresultaten diagnostisch zijn voor afzonderlijke ziekten en welke voor afzonderlijke pathomechanismen. Reeds nu is zichtbaar, dat de meeste milieuziekten het resultaat zijn van complexe immunologische, endocrine, metabole en neurologische wisselwerkingen, die afhankelijk van de genetische predispositie, licht of zwaar in gang gezet kunnen worden.

Dr.med. Kurt E. Müller
European Academy for Environmental Medicine