



Image by Darko Djurin from Pixabay

- Ergänzend zu unserer Kurzpräsentation auf YouTube <https://youtu.be/x97BqDIHHLg> stellen wir für Interessierte die unverbindliche Übersetzung der Studienpublikation 11.2021 zur Verfügung –

Mastzellaktivierung kann viele Fälle von Chemikalien-Intoleranz erklären

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund

In diesem Beitrag wird die Beziehung zwischen Chemikalien-Intoleranz (CI) und Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) untersucht. Weltweite Beobachtungen liefern Beweise für einen zweistufigen Krankheitsprozess, der als Toxikologisch induzierter Toleranzverlust (TILT) bezeichnet wird und ein Mechanismus für CI ist. TILT wird durch ein größeres Expositionsereignis oder eine Serie geringerer Expositionen ausgelöst. In der Folge berichten die Betroffenen, dass gängige chemische Inhalationsmittel, Lebensmittel und Medikamente (d. h. verschiedene Xenobiotika) multisystemische Symptome auslösen.

Zweck

Es soll festgestellt werden, ob MCAS einen plausiblen biologischen Mechanismus für CI/TILT darstellt.

Methoden

Anhand des validierten Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI) verglichen wir Patienten, bei denen MCAS diagnostiziert wurde (n = 147), mit Personen, die nach verschiedenen Expositionen über chemische Unverträglichkeiten (CI/TILT) berichteten (n = 345), und mit gesunden Kontrollpersonen (n = 76). Mithilfe von ANOVA verglichen wir die QEESI-Werte der einzelnen Gruppen. Die klinischen Werte für die MCAS-Patientengruppe wurden zur Bestimmung des CI-Status mittels logistischer Regression verwendet.

Ergebnisse

Mehr als die Hälfte (59 %) der MCAS-Gruppe erfüllte die Kriterien für eine CI. Ein logistisches Regressionsmodell veranschaulicht, dass mit zunehmender Wahrscheinlichkeit eines MCAS-Patienten auch die Wahrscheinlichkeit eines CI/TILT-Patienten anstieg, bis hin zu einer nahezu perfekten Übereinstimmung der hohen QEESI- und klinischen MCAS-Werte. Die Symptom- und Unverträglichkeitsmuster waren in den CI- und MCAS-Gruppen nahezu identisch.

Diskussion

Wir stellen Daten vor, die darauf hindeuten, dass eine xenobiotische Aktivierung von Mastzellen der CI/TILT zugrunde liegen könnte. Die auffallend ähnlichen Symptom- und Unverträglichkeitsmuster bei MCAS und TILT deuten darauf hin, dass Xenobiotika die Mastzellen stören, was zu einem oder beiden dieser schwierigen Krankheitsbilder führt. Angesichts von Patienten mit komplexen Erkrankungen, die mehrere Organsysteme betreffen, und fluktuierenden entzündlichen, allergischen und dystrophischen Symptomen können sich Kliniker nun zwei Fragen stellen: (1) Könnte MCAS die Ursache für diese Probleme sein? (2) Könnten Umwelteinflüsse die Aktivierung von MC [Mastzellen] und die Freisetzung von Mediatoren fördern? Ein besseres Verständnis des Zusammenhangs zwischen TILT und MCs hat das Potenzial, eine neue Verbindung zwischen Umweltbelastungen und Krankheiten aufzudecken, die neue Möglichkeiten zur Verbesserung der individuellen und öffentlichen Gesundheit bietet.

Schlussfolgerung

Die enge Übereinstimmung zwischen den QEESI-Werten und den Symptommustern von MCAS- und TILT-Patienten spricht für eine durch Xenobiotika ausgelöste Aktivierung der Mastzellen und die Freisetzung von Mediatoren (d. h.

MCAS) als plausiblen, gemeinsamen biologischen Mechanismus für CI/TILT, der tiefgreifende Bedeutung für die Medizin, öffentliche Gesundheit und regulatorische Toxikologie hat.

EINFÜHRUNG

Chemikalien-Intoleranz

Chemikalien-, Lebensmittel- und Arzneimittelunverträglichkeiten sind ein wachsendes internationales Problem [1,2,3,4,5]. Diese Unverträglichkeiten können nach Exposition gegenüber Bau- oder Renovierungsarbeiten, Pestiziden, militärischem Umfeld (z. B. Golfkrieg), Verbrennungsprodukten (z. B. World Trade Center-Katastrophe, Brandgruben, Waldbränden), auslaufenden oder freigesetzten Chemikalien, chirurgischen Implantaten, Schimmel und vielen anderen Quellen auftreten [6, 7]. Bei den Expositionen kann es sich um ein einmaliges akutes Ereignis handeln, um eine Reihe von Expositionen oder um langfristige, niedrige Expositionen. Häufig handelt es sich um bestimmte synthetische Chemikalien wie Organophosphat-Pestizide, eine Kombination synthetischer Stoffe und/oder deren Verbrennungsprodukte. Diese Xenobiotika gelangen auf den bekannten Wegen in den Körper: durch Einatmen, Einnahme, Hautkontakt und/oder Injektion/Implantation. Unklar bleibt, warum eine Untergruppe von Menschen später Multisystem-Symptome und anhaltende Unverträglichkeiten gegenüber Chemikalien und oft auch Lebensmitteln und Arzneimitteln entwickelt, die sie vorher nie beeinträchtigt haben und die den meisten Menschen nichts ausmachen. In den letzten 70 Jahren sind auffallend ähnliche Berichte von Patienten, Ärzten und Wissenschaftlern aus der ganzen Welt aufge-taucht, die die Chemikalien-Intoleranz (CI) als eine neue oder zumindest bisher nicht anerkannte Krankheit bestätigen.

Viele Patienten führen den Ausbruch ihrer Krankheit und Unverträglichkeiten auf ein genau definiertes Expositionser-ignis zurück [7, 8]. (Der Leser wird auf das Begleitpapier zu dieser Studie verwiesen, das sich mit auslösenden Ereig-nissen für CI befasst [7]). Erkrankte Familienmitglieder oder Mitarbeiter zeigen häufig unterschiedliche Symptome, was Ärzte und Wissenschaftler verwirrt [6]. Personen, die von einem bestimmten infektiösen Erreger oder Schadstoff betroffen sind, haben oft erkennbare Symptomkonstellationen. Dies ist bei CI-Patienten nicht der Fall, was die Bemü-hungen um eine einheitliche Falldefinition für CI erschwert hat. Außerdem deutet dies auf einen Mechanismus für CI hin, der sich von anderen Infektions-/Schadstoffexpositionen unterscheidet.

Es gibt immer mehr Belege für ein zweistufiges Kausalmodell, das die Exposition gegenüber Xenobiotika mit nachfol-genden Unverträglichkeiten verbindet, die erstmals 1996 von Miller als Toxikologisch induzierter Toleranzverlust (TILT) beschrieben wurden [9]. Die Ursachen für diese Unverträglichkeiten wurden auf verschiedene Weise auf klassische Toxizität, Allergie und psychologische Faktoren zurückgeführt [10,11,12]. Ein nachvollziehbarer biologischer Mecha-nismus für diese Unverträglichkeiten ist bis heute nicht bekannt.

Mastzellen (MC)

In den letzten zehn Jahren hat sich unser Verständnis der evolutionär bedingten Mastzellen (MC) und ihrer Fähigkeit, eine Vielzahl von entzündlichen, allergischen und anderen Reaktionen im gesamten Körper zu bewirken, rasch erwei-tert [13,14,15]. Mehrere Faktoren haben dazu geführt, dass die zentrale Rolle der MC bei Krankheiten wahrscheinlich unterschätzt wurde: (1) seit der Entdeckung von IgE lag der Schwerpunkt bei Allergien auf dem humoralen und nicht auf dem zellulären Immunsystem; (2) die typischerweise winzige Anzahl von MC und ihre spärliche Verteilung in den meisten Geweben haben zu ihrer Anonymität beigetragen; und (3) MC sind im Blut nur minimal vorhanden, und selbst dort, wo sie vorhanden sind, war es eine Herausforderung, sie zu identifizieren und zu isolieren [16,17,18,19,20].

Diese Wächterzellen bewachen die Grenzen unserer Haut und anderer Organe, wehren Eindringlinge ab und schützen unser inneres Milieu. Sie dienen als erste Antwort auf die meisten körperlichen Eindringlinge und Störungen. Mastzel-len haben ihren Ursprung im Knochenmark und wandern an die Schnittstelle zwischen unseren Geweben und der äußeren Umgebung [14, 15]. Sie sind hochentwickelte, entscheidende Komponenten des zellulären Immunsystems [15] und unterstützen sowohl die angeborene als auch die adaptive Immunität. Diese Krieger liegen weitgehend auf der Lauer und treten in Aktion, wenn sie eine größere Bedrohung wahrnehmen, indem sie eine Vielzahl von Boten-stoffen auf einmal freisetzen.

Sobald sie getriggert werden, können MCs mehr als 1000 verschiedene Mediatorrezeptoren an der Zelloberfläche aktivieren [21], was zu Entzündungen, allergieähnlichen Phänomenen oder verändertem Gewebewachstum und -entwicklung (Dystrophie) führt [22, 23]. Zusätzliche Datei 1: Tabelle S1 enthält repräsentative Beispiele für wichtige Mastzellmediatoren. MCs reagieren auf eine Vielzahl von antigenen Auslösern und physikalischen Einflüssen, wobei sie vorgeschaltete und/oder neu produzierte Mediatoren freisetzen, die für den jeweiligen Reiz und dessen anatomischen Ort spezifisch sind [8, 16, 17]. Eine angemessene Freisetzung von MC-Mediatoren hilft den Geweben, sich gegen Beeinträchtigungen zu wehren und sich von ihnen zu erholen; eine abweichende Freisetzung ist je nach Ort und Muster der freigesetzten Mediatoren schädlich. Vorläufige Untersuchungen deuten darauf hin, dass in vielen Fällen von MCAS sehr heterogene, komplexe Profile somatischer MC-regulatorischer Genmutationen zugrunde liegen [24].

Es ist seit langem bekannt, dass MC bei bereits sensibilisierten Personen als Reaktion auf Bienenstiche, Erdnüsse und andere Allergene eine Anaphylaxie auslösen können. Die Freisetzung von Histamin durch MC in das umgebende Gewebe und den Blutkreislauf führt zu sofort erkennbaren Quaddeln, Hypotonie, Ohnmacht, Atemstillstand und sogar zum Tod [25, 26]. Heute weiß man jedoch, dass es eine ganze Reihe weiterer Mediatoren gibt, die MCs selektiv freisetzen als Reaktion auf unterschiedliche Reize, darunter niedermolekulare Chemikalien wie Formaldehyd und flüchtige organische Verbindungen [21, 27]. Das enorme Repertoire an Zelloberflächenrezeptoren der MCs kann eine außerordentliche Vielzahl von Signalen identifizieren und präzise Reaktionen bewirken [15, 17, 21]. Noch während eine MC ihre vorbereiteten Abwehrmittel einsetzt, signalisiert sie anderen Zellen, sich dem Kampf anzuschließen. Währenddessen laden MCs hinter der Frontlinie ihre Waffen nach und legen neue Munition bereit [22, 23, 25, 26]. Unser so genanntes "primitives" Immunsystem ist also in Wirklichkeit ziemlich hoch entwickelt. Erst viele Jahrzehnte nach der Entdeckung von IgE und seiner Beziehung zu Anaphylaxie und klassischen Allergien (wie Pollen, Tierhaare und Hausstaubmilben) erfuhren wir von der Fähigkeit der MCs, auf eine breite Palette von Stimuli zu reagieren - was neue, alternative Wege für ihre Aktivierung und Degranulation aufzeigte, sogar ohne die "klassische" Bindung von Antigen mit Immunglobulinen.

Die Tatsache, dass CI-Patienten häufig sofortige Symptome nach scheinbar unbedeutenden Expositionen, wie z. B. einem Hauch von Parfüm, aufweisen, hat einige zu der Vermutung veranlasst, dass der einer CI zugrunde liegende Mechanismus neurologischer Natur sein muss. MCs können jedoch ihre Mediatoren explosionsartig freisetzen oder allmählich abgeben. In der Tat gibt es kein zelluläres Element des Immunsystems, das schneller reagiert als Mastzellen. Lymphozyten brauchen Stunden, um sich zu aktivieren, Neutrophile brauchen Minuten, aber MCs können auf einen Auslöser in Sekundenschnelle reagieren [16, 17, 28].

Ein entscheidender Zusammenhang zwischen unseren heutigen Expositionen und unseren „alten“ MCs scheint übersehen worden zu sein. Der Evolutionsweg der MC reicht eine halbe Milliarde Jahre zurück [13, 15]. Die Entstehung der chemischen Industrie, die mit der industriellen Revolution einherging, liegt dagegen nur wenige hundert Jahre zurück (1760-1820). Seit dem Zweiten Weltkrieg haben sich immer mehr synthetische organische Chemikalien in unser persönliches Umfeld eingeschlichen. Als Reaktion auf das Ölembargo und die Bemühungen zur Energieeinsparung in den 1970er Jahren wurden viele Wohnungen und Gebäude dichter verschlossen, was dazu führte, dass nicht genügend Frischluft zur Verdünnung der Schadstoffe vorhanden war. Dies hat dazu geführt, dass sich alle Arten von Schadstoffen in der Innenraumluft auf einem Niveau angesammelt haben, das höher ist als je zuvor (z. B. flüchtige und halbflüchtige organische Chemikalien, die aus neuen Bau- und Renovierungsmaterialien ausgasen, Pestizide, Schimmel, Desinfektions- und Reinigungsmittel) [6, 7]. Erst jetzt erfahren wir, dass unsere heutigen Expositionen MCs dazu veranlassen können, ihre Entzündungsmediatoren freizusetzen, was zu einem Zustand führt, der oft als " Mastzellaktivierungssyndrom" (MCAS) bezeichnet wird [29].

Obwohl die vorgeschlagenen Diagnosekriterien für MCAS [29, 30] in mancher Hinsicht voneinander abweichen, erfordert die MCAS-Diagnose in der Regel: (1) chronische und/oder wiederkehrende Symptome, die mit einer abweichenden Freisetzung von MC-Mediatoren einhergehen; (2) Ausschluss anderer Erkrankungen, die die Symptome des Patienten besser erklären könnten; und (3) Labornachweis einer MC-Aktivierung (d. h. einer Freisetzung von MC-Mediatoren). Die meisten MCAS-Patienten sprechen auf MC-spezifische Behandlungen an, was einen wichtigen diagnostischen Anhaltspunkt darstellt [31].

Nach einer Schätzung haben 10-17 % der deutschen Bevölkerung ein MCAS [32]. CI-Prävalenzschätzungen reichen von 8 bis 33 % in bevölkerungsbezogenen Erhebungen [33,34,35]. Hojo et al. [2] in Japan und Steinemann [1] in den USA haben in den jeweiligen Ländern im Abstand von 10 Jahren jeweils zwei Erhebungen zur Chemikalien-Intoleranz durchgeführt. Ihren Untersuchungen zufolge kam es in nur 10 Jahren in beiden Ländern zu einem erheblichen Anstieg der CI.

Wir vermuten, dass die Freisetzung von Mastzellmediatoren, die durch Xenobiotika ausgelöst wird, ein plausibler biologischer Mechanismus ist, der vielen, wenn nicht sogar den meisten Fällen von CI und TILT zugrunde liegt. Wenn MCAS und CI eng miteinander verwandt sind, sollten sie eine ähnliche Pathophysiologie aufweisen und ähnliche Symptome und Unverträglichkeiten zeigen. In diesem Beitrag untersuchen wir übereinstimmende Belege, die MCAS als plausible, vereinheitlichende Erklärung für CI/TILT unterstützen.

METHODEN

Die MCAS-Gruppe bestand aus Patienten der Autoren LBA und TTD, die zwischen September 2017 und April 2018 untersucht wurden. Den Patienten wurde anhand eines validierten MCAS-Bewertungsinstrumentes [36, 37] ein klinischer Score zugewiesen, der ihre Wahrscheinlichkeit für MCAS widerspiegelt. Die Patienten füllten außerdem den Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI) zusammen mit ihren Aufnahmeformularen aus [31, 38]. Das QEESI ist ein validierter Fragebogen mit 50 Items, der als internationaler Referenzstandard für die Bewertung von CI gilt (siehe Palmer et al. mit einer Liste von 72 begutachteten Zeitschriftenartikeln, in denen das QEESI in 16 Ländern mit insgesamt über 32.000 Befragten verwendet wurde [39]). Der QEESI besteht aus vier Skalen: Symptomschwere, chemische Unverträglichkeiten, andere Unverträglichkeiten und Auswirkungen auf das Leben. Jedes Skalen-Item wird auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet (0 = "kein Problem" bis 10 = "schweres oder behinderndes Problem"). Die Gesamtwerte der Skala reichen von 0 bis 100. Es gibt auch einen 10-teiligen Maskierungsindex, der laufende Expositionen (z. B. gegenüber Koffein, Tabak oder Drogen) erfasst, die das Bewusstsein der Betroffenen für ihre Unverträglichkeiten verringern oder maskieren können [40]. Bei der Skala zur chemischen Belastung werden die Teilnehmer explizit aufgefordert, zu beantworten, wie sie sich bei einer bestimmten chemischen Belastung fühlen. **Die Symptomschwere-Skala fragt nach allgemeinen Symptomen, die die Person hat und die nicht unbedingt mit den spezifischen Expositionen auf der Skala für chemische Unverträglichkeiten zusammenhängen.**

Die QEESI-Werte von MCAS-Patienten wurden mit QEESI-Werten verglichen, die aus früher veröffentlichten Daten von fünf verschiedenen Gruppen stammen: CI-Patienten, die ein auslösendes Expositionereignis angaben; CI-Patienten, die keine auslösende Exposition angaben; Implantatempfänger; Golfkriegsveteranen; und eine Kontrollgruppe [38]. Personen mit QEESI-Werten von 40 oder mehr sowohl auf der Symptomschwere- als auch auf der Chemikalien-Intoleranz-Skala wurden in unserem Vorhersagemodell als CI-Patienten eingestuft. Die Mittelwerte wurden mittels ANOVA und Tukey-Post-Hoc-Tests zwischen den Gruppen statistisch verglichen.

Die klinischen Werte der MCAS-Patientengruppe wurden zur Vorhersage des CI-Status mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells genutzt. Die Analysen wurden mit SAS-Software durchgeführt [41]. Diese Studie wurde vom Internal Review Board der University of Texas Health Science Center in San Antonio genehmigt (Genehmigungsnummer HSC20150821H).

ERGEBNISSE

Prozentsatz der Patienten, die die CI-Kriterien erfüllen (nach Gruppe)

An der MCAS-Klinik nahmen 147 Patienten im Alter von 16 bis 75 Jahren teil (Mittelwert = 40,7, SD = 13,9). Die Expositions- und Kontroll-Vergleichsgruppen wurden aus den veröffentlichten Daten von Miller und Prihoda [38] abgeleitet. Die Anzahl, der Prozentsatz der Frauen, das Alter und der Prozentsatz, der die CI-Kriterien erfüllt, sind in Tabelle 1 für alle sechs Gruppen dargestellt. Neunundfünfzig Prozent (59 %) der klinischen MCAS-Gruppe erfüllten die QEESI-Kriterien für CI, ein etwas höherer Prozentsatz als bei den Golfkriegsveteranen (49 %). Der Prozentsatz der anderen Vergleichsgruppen, die die CI-Kriterien erfüllten, lag bei über 75 %, mit Ausnahme der Kontrollgruppe (7 %).

[-> Tabelle 1 Prozentsatz der Erfüllung der TILT/CI-Kriterien nach Gruppen](#)

QEESI-Gesamtskalenwerte

Abbildung 1 zeigt die Verteilung der QEESI-Gesamtwerte und der Maskierungsindizes auf die Teilnehmer in diesen Gruppen. In jedem Fall waren die Werte der Kontrollgruppe signifikant niedriger als die der anderen Gruppen ($p < 0,001$). Mit wenigen Ausnahmen erzielten die CI-Gruppen signifikant höhere Werte als andere Gruppen, unabhängig davon, ob sie eine auslösende Exposition angaben oder nicht. Bei der Skala für chemische Intoleranz unterschieden sich die Werte der MCAS-Gruppe nicht signifikant von den Werten der Golfkriegsveteranen, waren aber signifikant niedriger als die Werte aller anderen Gruppen. Auf der Skala für sonstige Intoleranz erzielte die MCAS-Gruppe signifikant höhere Werte als die Gruppe der Golfkriegsveteranen ($p < 0,01$); die Werte der MCAS-Gruppe waren jedoch statistisch gesehen gleichwertig mit den Werten der anderen Gruppen. Auf der Skala der Auswirkungen auf das Leben unterschied sich der Wert der MCAS-Gruppe nicht signifikant von dem der Implantatgruppe, und beide waren signifikant höher als die der Golfkriegsveteranengruppe ($p < 0,01$).

Auf der Symptomschwere-Skala erzielten die Implantat-Gruppe und die CI-Gruppe mit bekannter Exposition signifikant höhere Werte als die anderen Gruppen ($p < 0,01$). Die Werte der CI-Gruppe ohne vorangegangene Exposition und der MCAS-Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Der Maskierungsindex (ein Maß für die anhaltende Exposition) war bei den Kontrollen signifikant höher als bei den anderen Gruppen ($p < 0,01$), mit Ausnahme der Golfkriegsveteranen, deren Maskierungsindexwert sich nicht signifikant von dem der Kontrollen unterschied. Die MCAS-Gruppe und die CI-Gruppe mit bekannten Expositionen hatten ähnlich niedrige Maskierungswerte.

-> [Abb. 1 QEESI total scale scores by group: siehe Originalpublikation](#)

Voraussichtliche Wahrscheinlichkeit einer CI mit steigenden MCAS-Werten

Die Ergebnisse der logistischen Regression sind in Tabelle 2 dargestellt. Verglichen mit dem untersten Quartil (Q1) war die Wahrscheinlichkeit für ein CI im zweiten Quartil der MCAS-Ergebnisse 2,6-mal höher ($p = 0,027$). Im 3. Quartil der MCAS-Ergebnisse war die Wahrscheinlichkeit eines CI 6,0-mal höher ($p = 0,0001$); im 4. Quartil der MCAS-Ergebnisse war die Wahrscheinlichkeit eines CI 6,2-mal höher ($p = 0,0001$).

-> [Tabelle 2 Logistic regression model predicting TILT status from MCAS quartile scores: siehe Originalpublikation](#)

Abbildung 2 zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit von CI mit zunehmender MCAS-Punktzahl steigt. Es gibt einen exponentiellen Anstieg der Wahrscheinlichkeit von CI mit zunehmender MCAS-Punktzahl und erreicht eine nahezu perfekte Vorhersage in Richtung der Extremwerte der MCAS-Punktzahl.

-> [Abb. 2 Predicted probability of TILT with increases in MCAS scores: siehe Originalpublikation](#)

Verteilung der QEESI-Werte

Die Abbildungen 3, 4, 5, 6 und 7 zeigen die Items der QEESI-Skala für die TILT-, MCAS- und Kontrollgruppen. Hier haben wir vier Gruppen zu einer Gruppe (TILT-Gruppe) zusammengefasst, um sie mit den Kontrollen und MCAS-Patienten vergleichen zu können: CI-Personen, die über eine auslösende Exposition (Pestizide, Renovierung) berichteten; Golfkriegsveteranen; Implantatpatienten; und die CI-Personen, die kein auslösendes Expositionereignis berichteten, aber qualifizierte QEESI-Werte aufwiesen.

-> [Abb. 3 Verteilung der Items der QEESI-Symptomschwere-Skala für die TILT-, MCAS- und Kontrollgruppen](#)

Symptom-Schweregrad-Skala (Abb. 3)

Bei 8 der 10 Symptomitems gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der TILT- und der MCAS-Gruppe. Bei den neuromuskulären und affektiven Items waren die Werte der TILT-Gruppe etwas höher als die der MCAS-Gruppe ($p < 0,04$). Sowohl die TILT- als auch die MCAS-Gruppe gaben signifikant schwerere Symptome an als die Kontrollgruppe ($p < 0,0001$).

-> [Abb. 4 Verteilung der Items der QEESI-Skala für Chemikalien-Intoleranz für die TILT-, MCAS- und Kontrollgruppen](#)

Skala für Chemikalien-Intoleranz (Abb. 4)

Sowohl die TILT- als auch die MCAS-Gruppe wiesen signifikant höhere Werte für Chemikalien-Intoleranz auf als die Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Die Werte der TILT-Gruppe für Chemikalien-Intoleranz waren bei allen Items signifikant höher als die Werte der MCAS-Gruppe ($p < 0,01$).

-> [Abb. 5 Verteilung der Items der QEESI-Skala für sonstige Intoleranz in den TILT-, MCAS- und Kontrollgruppen](#)

Sonstige Intoleranzskala (Abb. 5)

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen der TILT- und der MCAS-Gruppe bei 8 der 10 anderen Intoleranz-Items. Lediglich das Item "gechlortes Leitungswasser" wurde von der TILT-Gruppe signifikant höher bewertet ($p < 0,01$). Nur das Item Lebensmittel/Nahrungsmittelzusatzstoffe wurde von der MCAS-Gruppe signifikant höher bewertet ($p < 0,03$). Sowohl die TILT- als auch die MCAS-Gruppe erzielten signifikant höhere Werte als die Kontrollgruppe ($p < 0,0001$).

-> [Abb. 6 Verteilung der Items der QEESI Lebensbeeinflussungs-Skala für die TILT-, MCAS- und Kontrollgruppen](#)

Skala der Auswirkungen auf das Leben (Abb. 6)

Sowohl die TILT- als auch die MCAS-Gruppe erzielten bei allen Life Impact Items signifikant höhere Werte als die Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Die TILT-Gruppe erzielte bei 9 der 10 Items dieser Skala durchweg höhere Werte als die MCAS-Gruppe ($p < 0,01$), mit Ausnahme des Items zur Ernährung, bei dem die MCAS-Gruppe einen etwas größeren Einfluss ihrer Krankheit auf die Ernährung angab.

-> [Abb. 7 Verteilung der Items des QEESI-Maskierungsindex für die TILT-, MCAS- und Kontrollgruppen](#)

Maskierungsindex (Abb. 7)

Sowohl die TILT- als auch die MCAS-Gruppe hatten signifikant niedrigere Maskierungswerte als die Kontrollgruppe ($p < 0,0001$), was bedeutet, dass sie weniger ständigen Belastungen durch Tabakrauch, Duftstoffe, Koffein oder bestimmte Medikamente ausgesetzt waren, die dazu neigen, den Zusammenhang zwischen Symptomen und Belastungen zu verschleiern ("maskieren"). Die MCAS-Gruppe berichtete über einen stärkeren Gebrauch von Arzneimittel/Medikamenten und Gasöfen als die TILT-Gruppe ($p < 0,05$).

DISKUSSION

Jahrzehntelang wurden sowohl MCAS- als auch CI-Patienten missverstanden, ausgegrenzt und häufig zur psychiatrischen Untersuchung überwiesen [6, 42, 43], wobei die Ärzte diagnostische Bezeichnungen wie Somatische Symptomenstörung, Multiple Chemikalien-Sensitivität (MCS) oder Idiopathische Umweltintoleranzen (IEI) vergaben. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein breites Spektrum chemischer Expositionen TILT/CI über eine chronische, fehlgeleitete MC-Aktivierung auslösen oder verstärken kann.

Ähnlichkeiten zwischen MCAS und TILT

In den Abbildungen 3, 4, 5 und 6 sehen wir, dass die MCAS- und TILT-Gruppen statistisch gesehen höhere Werte in den QEESI-Skalen aufweisen als die Kontrollgruppen. Wir sehen auch, dass die MCAS- und TILT-Gruppen auffallend ähnliche Muster von Symptomen und Unverträglichkeiten in Bezug auf strukturell unterschiedliche Xenobiotika (Chemikalien, Lebensmittel und Medikamente) aufweisen.

Symptom-Schweregrad-Skala

Bei den meisten Symptomen gab es signifikante Unterschiede zwischen der MCAS- und der TILT-Gruppe. [??]
-> Anmerkung Übersetzer: Abweichende Angabe zu S. 5 unten, hier heißt es: Symptom-Schweregrad-Skala (Abb. 3)

- „Bei 8 der 10 Symptomitems gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der TILT- und der MCAS-Gruppe“.
- Diesbezüglich weitere relevante Angaben s. a.:
 - CI-Gruppe mit Exposition hatten signifikant höhere Werte als die anderen Gruppen. (S. 5 oben)
 - Die Werte der CI-Gruppe ohne vorangegangene Exposition und der MCAS-Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. (S. 5 oben)
 - Abb. 3/Symptomschwere-Skala bildet lt. Hinweis auf S. 4 allgemeine Symptome ab, die die Person hat und die nicht unbedingt mit den spezifischen Expositionen auf der Skala für chemische Unverträglichkeiten zusammenhängen.

Bei den affektiven und neuromuskulären Symptomen gab es in der TILT-Gruppe im Vergleich zur MCAS-Gruppe nur eine leichte Zunahme des Schweregrads. Mediatoren, die von MCs im zentralen Nervensystem freigesetzt werden, könnten die neuropsychiatrischen Symptome erklären, über die Patienten in beiden Gruppen häufig berichten.

Skala für Chemikalien-Intoleranz

In der MCAS-Gruppe scheinen die gleichen Klassen von Chemikalien Symptome auszulösen wie in der TILT-Gruppe, wobei die TILT-Gruppe stärker betroffen ist. Die problematischsten Auslöser für viele MCAS-Patienten sind Duftstoffe (flüchtige organische Verbindungen bei außerordentlich geringer Exposition), die auch für CI-Patienten ein großes Problem darstellen [44].

Andere Intoleranzskala

Bei den meisten Items gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der TILT- und der MCAS-Gruppe. Lediglich das Item zu gechlortem Leitungswasser wurde von der TILT-Gruppe signifikant höher bewertet.

Skala der Auswirkungen auf das Leben

Die TILT-Gruppe erzielte bei den meisten Items der Life Impact Skala durchweg höhere Werte als die MCAS-Gruppe. Personen mit TILT/CI haben möglicherweise größere Schwierigkeiten, Expositionen zu tolerieren, die bei sozialen Aktivitäten häufig auftreten.

Maskierungs-Index

"Maskierung" kann aus sich überschneidenden Reaktionen auf Chemikalien sowie aus der Tendenz einer Person resultieren, sich an diese Substanzen zu gewöhnen. Die Maskierung verschleiert die Beziehung zwischen den Symptomen und den chemischen, Nahrungsmittel- oder Drogenauslösern und verbirgt buchstäblich die Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen ihnen vor Patienten und Ärzten [45]. Die Kontrollgruppe bejahte mehr Items auf dem Maskierungsindex als die TILT- und MCAS-Gruppen, was mit unseren früheren Studien übereinstimmt [38, 46]. Menschen ohne CI oder MCAS neigen möglicherweise eher dazu, Alkohol, Tabakprodukte und Koffein zu konsumieren, da diese stimulierend wirken, um Müdigkeit und Hirnebel auszugleichen. Die MCAS-Gruppe berichtete über einen stärkeren Gebrauch von Arzneimitteln, was die Tatsache widerspiegeln könnte, dass MCAS häufiger mit Medikamenten behandelt wird, die die MC-Degranulation verhindern und/oder die Wirkung von MC-Mediatoren blockieren. Viele CI-Betroffene haben so viele unerwünschte Arzneimittelwirkungen erlebt, dass sie die meisten Medikamente meiden und alternative Therapien wie Kräuter, Homöopathie oder Akupunktur bevorzugen [47].

Die Verbindung zwischen MCAS und TILT

Unser Verständnis der möglichen Rolle von MCs bei TILT ist neu. Sowohl MCAS- als auch TILT-Patienten berichten häufig über Symptome in mehreren Organsystemen und oft in mehreren Systemen gleichzeitig. MCs produzieren und

setzen eine Vielzahl chemischer Signale (allgemein als "Mediatoren" bezeichnet) frei, die Organe, Gewebe und Systeme im gesamten Körper beeinflussen können.

TILT umfasst sowohl Expositionen, die eine Krankheit ausgelöst haben können, als auch Expositionen, die kontinuierlich Symptome auslösen. Bislang fehlte jedoch ein klarer biologischer Mechanismus für TILT, den MCAS liefern könnte. Das Verständnis der beiden TILT-Phasen, d. h. des Ausbruchs und der Auslösung, bietet praktische Strategien zur Prävention und Intervention, von denen viele auch auf MCAS anwendbar zu sein scheinen. Das Wissen über den MCAS-Mechanismus könnte neue medizinische Interventionen und Behandlungen für TILT ermöglichen. Werden Auslöser wie Pestizide oder Schimmelpilze nicht beseitigt oder reduziert, kann dies bei anfälligen Personen zu chronischen, sogar lebenslangen Erkrankungen führen, was auf eine anhaltende MC-Aktivierung und -Degranulation hindeutet. Die Symptome und Befunde bei TILT-Patienten lassen sich möglicherweise am besten im Zusammenhang mit MCs und den von ihnen freigesetzten Mediatoren verstehen.

MCAS, TILT und das Nervensystem

Unser Hinweis, dass MCAS der biologische Mechanismus für TILT sein könnte, geht auf die jüngste Erkenntnis zurück, dass das Spektrum der MC-Erkrankungen über die klinisch erkennbaren allergischen Phänomene (z. B. Allergie, Anaphylaxie, Urtikaria, Angioödem, atopische Dermatitis oder Ekzem) hinausgeht und sich von der seltenen malignen MC-Erkrankung namens "Mastozytose" unterscheidet. Die Mastozytose, die erstmals in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts in kutaner Form und Mitte des 20. Jahrhunderts in systemischer Form beschrieben wurde, manifestiert sich als chronische MCA, die aus einer systemischen Zellvermehrung resultiert. Erst in jüngster Zeit, seit den 1980er Jahren, stellten Forscher die Hypothese auf, dass es ein MCAS gibt [48, 49]. Im Jahr 2007 erschienen die ersten Fallberichte über MCAS, in denen Patienten mit erhöhter Freisetzung von MC-Mediatoren beschrieben wurden, jedoch ohne die übermäßige Anzahl von MCs, die für Mastozytose charakteristisch sind. Viele MC-Mediatoren haben starke, aber kurzlebige Wirkungen. Sie werden lokal in sensibilisierten Geweben freigesetzt und sind äußerst thermolabil, was die Messung erschwert. Die Vielzahl der MC-Mediatoren führt zumindest zu einer systemübergreifenden Entzündung und nicht selten zu allergieähnlichen Phänomenen und manchmal zu (in der Regel gutartigen) Wachstums- und Entwicklungsstörungen in praktisch jedem Gewebe.

Als immunologische "Ersthelfer" können aktivierte MCs weitreichende neuroimmune Reaktionen auslösen, verstärken und verlängern [50]. Mehrere Wissenschaftler haben auf neurogene Entzündungen als Mechanismus für CI hingewiesen [10, 51,52,53]. Neuroinflammation ist jedoch nicht der Mechanismus für CI, sondern könnte die Folge von MCA und der Freisetzung von Mediatoren sein, die durch xenobiotische/chemische Expositionen ausgelöst werden. MCs beeinflussen die neuronale Funktion über ihre freigesetzten Mediatoren, die an spezifische neuronale Rezeptoren binden [18, 54]. Außerdem grenzen MCs in vielen Geweben physisch an Neuronen. Wo immer solche Gruppen vorhanden sind, kommt es zu einem ständigen Mediator-"Wechselspiel" zwischen den beiden Zelltypen. So können MCA in der Nähe befindliche Neuronen provozieren und die damit verbundenen Symptome auslösen; ebenso können Neuronen in der Nähe befindliche MCs provozieren und die damit verbundenen Symptome auslösen.

Dementsprechend kann die Beruhigung von MCs dazu beitragen, die neuronale Aktivierung zu verringern, und umgekehrt. [55]. Zusätzliche Datei 1: Tabelle S1 listet ausgewählte MC-Mediatoren auf, die an der Neuroinflammation beteiligt sind (nach Theoharides et al. [56,57,58,59]). Viele Wissenschaftler haben Neuroinflammation und Entzündungsmediatoren bei CI dokumentiert [53, 60,61,62].

Sowohl MCAS als auch TILT haben auffällige neurologische Merkmale. So scheinen Organophosphat-Pestizide, die irreversibel an cholinerge Rezeptoren im parasympathischen Nervensystem binden, zu den schwersten und dauerhaft schädlichsten TILT-Auslösern zu gehören. Dementsprechend haben Organophosphate nachweislich eine Degranulation in menschlichen und tierischen MCs ausgelöst [63]. Das parasympathische Nervensystem moduliert die MC-Aktivität auch über einen cholinergen Signalweg [64]. MCs spielen eine zentrale Rolle bei der Regulierung des zerebralen Blutflusses [65], was sich direkt auf die Gehirnfunktion auswirkt. Insbesondere berichten sowohl MCAS- als auch TILT-Patienten häufig über kognitive Schwierigkeiten, die möglicherweise auf eine verminderte Hirndurchblutung aufgrund chemischer Belastungen wie Autoabgasen oder Pestiziden zurückzuführen sind [66]. MCs im Gehirn liegen in der Nähe von zerebralen Blutgefäßen, Nerven und Hirnhäuten und besiedeln die Area postrema, den Plexus choroideus, den

Unverbindliche Information (unter Ausschluss einer Fachberatung oder etwaigen Haftung) vom Okt. 2023
der Selbsthilfegruppe MCS-Rosenheim, www.mcs-rosenheim.de

Thalamus, den Hypothalamus und das limbische System, wodurch Gedächtnis, Stimmung und Konzentration beeinträchtigt werden. MCs können zwischen Nervengewebe und Lymphgefäßen wandern und scheinen bei vielen Erkrankungen zur Neuroinflammation beizutragen [67,68,69].

Vor allem bei Stress wird vom Hypothalamus der Corticotropin-Releasing-Faktor [Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH)] ausgeschüttet, der zusammen mit Neurotensin die MCs zur Freisetzung von Entzündungs- und neurotoxischen Mediatoren veranlasst, wodurch die Blut-Hirn-Schranke gestört wird, was zu einer Neuroinflammation führt [70]. In Bezug auf ADHS führen Song et al. [55] zunehmende Belege dafür an, dass MCs an Entzündungen im Gehirn und neuropsychiatrischen Störungen beteiligt sind. Die selektive Freisetzung von Entzündungsmediatoren durch MCs, die mit Gliazellen und Neuronen interagieren, kann die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse [Stresshormonsystem] aktivieren und die Integrität der Blut-Hirn-Schranke stören.

Diese Symptomatik von MCAS spiegelt die beiden Phasen der Initialisierung und der Auslösung von TILT wider, d. h. die Initialisierung durch eine einmalige intensive Exposition oder wiederholte Expositionen auf niedrigerem Niveau (Pestizide, Implantate, Medikamente usw.), die MCs im Gehirn und/oder an anderen Schlüsselstellen immunologisch sensibilisieren. Danach lösen Chemikalien, die strukturell mit dem auslösenden Ereignis verwandt sind, sowie nicht verwandte xenobiotische Expositionen die Freisetzung von Mediatoren durch diese pathologisch "reizbaren" MCs aus. Zu den kognitiven und affektiven Auswirkungen können plötzliche Wutausbrüche (z. B. im Straßenverkehr), impulsives, gewalttätiges oder missbräuchliches Verhalten, Suchttendenzen, geistige Verwirrung/Müdigkeit und/oder ein Gefühl der Depersonalisierung gehören. Die MC-"Gereiztheit" macht diese Zellen anfällig für eine Vielzahl nicht verwandter Expositionen, die die Person vorher nie beeinträchtigt haben und die die meisten Menschen nicht stören.

Daher scheint es plausibel, dass MC-Sensibilisierung und Triggerung beide Phasen der TILT-Initiierung und -Auslösung erklären können.

Bewertung und Behandlung von TILT/CI

Auslöser-Erkennung und -vermeidung sind die Hauptpfeiler der CI-Behandlung, nicht die medikamentöse Behandlung. Dies sind auch die ersten Schritte zur Behandlung von MCAS. Viele MCAS-Patienten profitieren von Medikamenten oder Desensibilisierungsverfahren [31].

Identifizierung und Bewertung von TILT

Eine systematische zweistufige Bewertung eignet sich gut zur Identifizierung von Patienten mit CI. Zunächst wird der dreiteilige Kurztest für Umweltextposition und -empfindlichkeit (Brief Environmental Exposure and Sensitivity Inventory, BREESI) durchgeführt [39, 71], um Personen mit erheblichen Unverträglichkeiten gegenüber Chemikalien, Lebensmitteln und Medikamenten zu identifizieren. Wenn ein oder mehrere BREESI-Items bejaht werden, wird der vollständige QEESI durchgeführt (<http://tiltresearch.org/wp-content/uploads/sites/30/2017/05/qeesi.pdf>). Diese Instrumente helfen bei der Ermittlung der Auslöser und Trigger von CI. Eine detaillierte Anamnese der Exposition/Symptome und eine Zeitleiste in Verbindung mit dem QEESI können dabei helfen, Umgebungen zu identifizieren, die einer spezifischen Untersuchung bedürfen. Die Beseitigung der auslösenden Expositionen scheint sowohl bei TILT- als auch bei MCAS-Patienten für eine anhaltende Besserung entscheidend zu sein. Für beide Erkrankungen veranschaulicht der QEESI-Symptom-Stern, der im Lauf der Zeit auf der Grundlage serieller QEESI-Erhebungen entwickelt wurde, die Dynamik der Symptomschwere im chronologischen Zusammenhang mit den Expositionen [72,73,74] (siehe Zusatzdatei 1: S2).

Interessanterweise gab die MCAS-Gruppe an, häufiger Gasöfen zu benutzen als die TILT-Gruppe (58 % bzw. 25 %), was möglicherweise auf eine wichtige Quelle und Intervention für MCAS-Patienten hinweist, die Gasöfen benutzen. Historisch gesehen ist die Entfernung von Gasgeräten bereits seit den 1960er Jahren eine der wichtigsten Empfehlungen für CI-Patienten [75].

Ernährungs-Interventionen

Sowohl TILT- als auch MCAS-Patienten berichten über unerwünschte Reaktionen auf Lebensmittel. Bei den meisten

dieser unerwünschten Reaktionen auf Nahrungsmittel handelt es sich um Nahrungsmittelunverträglichkeiten, im Gegensatz zu immunglobulinvermittelten Nahrungsmittelallergien, z. B. gegen Erdnüsse, die durch Haut- oder Bluttests festgestellt werden können. Der Goldstandard für die Identifizierung von Nahrungsmittelunverträglichkeiten besteht darin, verdächtige Nahrungsmittel 4 bis 7 Tage lang rigoros zu eliminieren und anschließend einzelne Nahrungsmittel unter strenger ärztlicher und diätetischer Aufsicht wieder einzuführen. Wir empfehlen die Unterstützung durch Ernährungsberater, die sich mit Lebensmittelunverträglichkeiten, Lebensmittelsucht und Eliminationsdiäten auskennen. Beachten Sie, dass Lebensmittel selbst Auslöser sein können, aber auch Lebensmittelzusatzstoffe und chemische Rückstände auf Lebensmitteln sind häufige Auslöser. Viele CI-Patienten entscheiden sich für Bio-Lebensmittel, sofern diese verfügbar und erschwinglich sind.

Medizinische Maßnahmen

Nach der Umsetzung von Strategien zur Identifizierung und Vermeidung von Auslösern kommen für CI viele der zur Behandlung von MCAS eingesetzten Medikamente in Frage, darunter Wirkstoffe, die die MC-Degranulation verhindern (z. B. Cromolyn) und/oder die durch MC-Mediatoren verursachte Gewebeentzündung reduzieren (z. B. gleichzeitig verabreichte H1- und H2-Antihistaminika) [31, 32, 76, 77]. Patienten, die auf Hilfsstoffe in handelsüblichen Arzneimitteln nicht ansprechen, benötigen möglicherweise Mischpräparate. Interessanterweise helfen niedrig dosierte Benzodiazepine einigen MCAS-Patienten, da Benzodiazepin-Rezeptoren nicht nur auf Neuronen, sondern auch auf MCs vorhanden sind [78, 79]. Die Pharmakotherapie von TILT/CI ist keineswegs einfach und erfordert eine Minimierung der Exposition gegenüber Chemikalien, die bekanntermaßen unerwünschte Reaktionen auslösen können, sowie die Überwachung der unbeabsichtigten Einführung bekannter Auslöser in das Behandlungsschema des Patienten, z. B. wenn eine andere Zusammensetzung als Nachfüllpackung geliefert wird. Diese Herausforderungen bestehen auch für MCAS-Patienten.

Weitere Hinweise für die klinische Praxis

Die MC-Degranulation und die Freisetzung von Mediatoren bieten eine gute Erklärung für die zahlreichen "unerklärlichen" Symptome des TILT sowie für eine Reihe so genannter "idiopathischer" Krankheiten, die Merkmale der TILT aufweisen. Dazu gehören das Golfkriegssyndrom, die Brustimplantat-Erkrankung, einige Schimmelpilzerkrankungen und verschiedene andere durch eine Exposition verursachte Erkrankungen. Ebenso müssen Wissenschaftler und Kliniker, die mit TILT zusammenhängende oder sich überschneidende Erkrankungen wie Fibromyalgie, chronisches Erschöpfungssyndrom, Depressionen, Reizdarmsyndrom, Asthma, Ekzeme, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung oder Autismus-Spektrum-Störungen [80, 81] verstehen wollen, Expositionsanamnesen erstellen, in denen sie u. a. fragen, wann die Krankheit begann oder sich verschlimmerte, ob es ein auslösendes Ereignis gab und ob andere Menschen (oder Tiere) exponiert oder betroffen waren. Hauskatzen reagieren zum Beispiel besonders empfindlich auf Organophosphat-Pestizide [82].

Grenzen der Studie

Soweit wir wissen, ist dies die erste Untersuchung der Ähnlichkeiten zwischen MCAS und TILT, die darauf schließen lässt, dass MCAS ein plausibler Mechanismus für TILT/CI ist. Eine symptomatische Überschneidung zwischen zwei Studienpopulationen ist jedoch nicht unbedingt ein Beweis für eine gemeinsame Pathophysiologie. Obwohl eine wichtige Stärke dieser Studie darin besteht, dass der QEESI (der Referenzstandard zur Identifizierung von CI) für alle Befragten verwendet wurde, lagen die MCAS- und TILT/CI-Stichproben bei der Datenerhebung etwa 20 Jahre auseinander. Dies kann zu unbekanntem historischen Verzerrungen führen. Außerdem war die Zahl der Studienteilnehmer relativ gering und zwischen den Gruppen ungleich. Außerdem wurden nur Geschlecht und Alter bewertet und in der Analyse angepasst. Andere Faktoren wie die medizinische Vorgeschichte (z. B. Asthma, Fettleibigkeit, andere Begleiterkrankungen), der sozioökonomische Status und andere Lebensstilvariablen könnten die Analyse möglicherweise verändern. Daher sollten diese Ergebnisse als vorläufig betrachtet werden, bis weitere Studien durchgeführt werden können.

Hinweise für zukünftige Forschung und Maßnahmen

Mit diesem neuen Verständnis der möglichen Rolle von MCs bei TILT ergeben sich wichtige Fragen zu individuellen

Anfälligkeitsunterschieden, die durch frühere Expositionen, Genetik, Epigenetik und Ernährung beeinflusst werden können.

In Anbetracht der engen Parallelen zwischen TILT und MCAS und der Tatsache, dass die MC-Aktivierung und die Freisetzung von Mediatoren viel über TILT erklären könnten, sollte sich die künftige Forschung mit folgenden Fragen befassen: (1) Welcher Anteil der TILT-Population weist eine nachweisbare MC-Aktivierung auf, wie sie durch eine strenge MCAS-Diagnose bestimmt wird? (2) Weisen Patienten mit TILT somatische MC-Regulationsgenmutationen auf, wie sie bereits bei vielen MCAS-Patienten gefunden wurden? (3) Wenn ja, gibt es wiederkehrende Mutationen, die unterschiedliche Klonalitätsmuster widerspiegeln (z. B. in KIT) [83], die verschiedene Untergruppen von TILT-Patienten charakterisieren, vielleicht sogar einen "Fingerabdruck" von bestimmten auslösenden Expositionen? und (4) Würden sich spezifische Behandlungen, die auf MCs oder ihre Mediatoren abzielen, als hilfreich für die TILT-Population als Ganzes oder für bestimmte Untergruppen erweisen? Wenn weitere Forschungsarbeiten die Rolle der MCs bei TILT klären, kann eine gezielte Expositions-Reduzierung erfolgen.

SCHLUSSFOLGERUNG

Die Aktivierung von Mastzellen und die Freisetzung von Mediatoren scheinen die immer häufiger von Ärzten und ihren Patienten beobachteten chronischen Multisystem-Symptome und neu auftretenden Chemikalien-, Nahrungsmittel- und Arzneimittelunverträglichkeiten nach Exposition gegenüber einer Vielzahl von Xenobiotika erklären zu können. Unser logistisches Regressionsmodell zeigte, dass mit zunehmender Wahrscheinlichkeit, dass Patienten MCAS haben, auch die Wahrscheinlichkeit, dass sie CI/TILT haben, ansteigt, bis hin zu einer nahezu perfekten Übereinstimmung an den oberen Enden dieser Skalen. Assoziation ist natürlich kein Beweis für Kausalität. Dennoch deuten die auffallend ähnlichen Symptom- und Unverträglichkeitsmuster der MCAS- und TILT-Populationen darauf hin, dass Xenobiotika die Mastzellen stören können, was zu einer oder beiden dieser schwierigen Erkrankungen führt. Angesichts von Patienten mit komplexen Erkrankungen, die mehrere Organsysteme betreffen, und fluktuierenden entzündlichen, allergischen und dystrophischen Symptomen sollten sich Wissenschaftler und Kliniker nun zwei Fragen stellen: (1) Könnte MCAS die Ursache für diese Probleme sein? (2) Könnte eine Exposition gegenüber Xenobiotika die Aktivierung von MC und die Freisetzung von Mediatoren verursachen? Ein besseres Verständnis des Zusammenhangs zwischen TILT und MCs hat das Potenzial, eine neue Verbindung zwischen Umwelteinflüssen und Krankheiten aufzudecken, die Möglichkeiten zur Verbesserung der individuellen und öffentlichen Gesundheit bietet.

Fast täglich stellen Wissenschaftler, Ärzte, Journalisten und die Öffentlichkeit die Frage, ob die eine oder andere toxische Exposition für die anhaltenden Symptome verantwortlich ist, die nach einer Vielzahl von Expositionen gemeldet werden, darunter der Golfkrieg, Brust- und andere Implantate, die Katastrophe im World Trade Center, offene Feuerstellen, Waldbrände, Pestizide, Schimmelpilze und Freisetzungen von Chemikalien. Erst in den letzten zehn Jahren hat sich das Wissen über Mastzellen erweitert und umfasst nun auch das Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS). MCAS spiegelt den zweistufigen Krankheitsmechanismus wider, den Miller 1996 erstmals als Toxizitäts-induzierten Toleranzverlust (TILT) beschrieb [9] und über den wir in diesem Jahr in einem begleitenden Artikel in dieser Zeitschrift berichteten [7] - ein Mechanismus, den wir als mögliches fehlendes Bindeglied zwischen toxischen Expositionen, Multisystem-Symptomen und Toleranzverlust gegenüber Chemikalien, Lebensmitteln und Medikamenten betrachten.

Verfügbarkeit von Daten und Materialien

Die Datensätze, die im Rahmen der aktuellen Studie erstellt und/oder analysiert wurden, sind auf Anfrage bei der entsprechenden Autorin erhältlich.

Siehe Originalpublikation:

- References 1 -83
- Acknowledgements
- Funding
- Author information
- Ethics declarations

- Additional information
- Publisher's Note
- Supplementary Information

Quelle: Miller, C.S., Palmer, R.F., Dempsey, T.T. et al. Mast cell activation may explain many cases of chemical intolerance. Environ Sci Eur 33, 129 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12302-021-00570-3>
Open Access Lizenz <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>

Haftungsausschluss und Nutzungsrechte

Wir weisen darauf hin, dass wir selbst (Dokumentenersteller/Selbsthilfegruppe) keine Experten sind und daher alle Informationen/Übersetzungen ausschließlich unverbindlich zur Verfügung stellen. Weder für die hier vermittelten Inhalte noch für die verwendeten Quellen wird seitens der Dokumentenersteller eine Gewähr übernommen hinsichtlich Qualität und Aktualität. Alle hier vermittelten Informationen stellen wir ausdrücklich unter der Voraussetzung zur Verfügung, dass wir damit KEINE medizinische Dienstleistung erbringen. Für fachkompetente Beratungen wenden Sie sich bitte an einen Arzt oder Heilpraktiker. Die vorstehenden Übersetzungen können nur unverbindlich zur Verfügung gestellt werden und ersetzen nicht das englische Original. Es handelt sich um eine PC-gestützte (kostenlose Version von DeepL), keine professionelle Übersetzung. Weder DeepL GmbH noch die Autoren/Übersetzer übernehmen eine Haftung für die Genauigkeit, Zuverlässigkeit und Richtigkeit der hier angebotenen Übersetzungen. Die in diesem Dokument verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich auf alle Geschlechter. Auf eine Doppelnennung/gegenderte Bezeichnungen wurde z. G. einer besseren Lesbarkeit verzichtet. Die hier vermittelten Informationen/Übersetzungen werden vom Dokumentenersteller kostenlos zur Verfügung gestellt (keine kommerzielle Nutzung) und dürfen gerne weitergegeben werden. Eine Online-Veröffentlichung dieses Dokumentes bleibt den Dokumentenerstellern (siehe Fußzeile) vorbehalten. Sofern Teile/Formulierungen des Haftungsausschlusses/der vorstehenden Angaben nicht (mehr oder vollständig) der geltenden Rechtslage entsprechen sollten, bleiben die übrigen Formulierungen in Inhalt/Gültigkeit davon unberührt. An die Stelle der unwirksamen Formulierungen soll diejenige wirksame und durchführbare Regelung treten, deren Wirkung der erkennbaren Zielsetzung am nächsten kommt, die der Verfasser mit der ursprünglichen Formulierung verfolgt hat.