



Image by liu xiaozhong from Pixabay

- Ergänzend zu unserer Kurzpräsentation auf YouTube https://youtu.be/xr2B_TN1vWs stellen wir für Interessierte die unverbindliche Übersetzung der Studienpublikation 08.2023 zur Verfügung –

Was sind die Auslöser für Chemikalien-Unverträglichkeiten?

Ergebnisse einer großen bevölkerungsbezogenen Umfrage unter Erwachsenen in den USA

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund

Weltweite Beobachtungen deuten auf eine zweistufige Krankheitstheorie hin, die als Toxicant-Induced Loss of Tolerance (TILT) bezeichnet wird: Stufe I, ursächliche Auslösung durch eine akute hochgradige oder wiederholte niedriggradige chemische Exposition, gefolgt von Stufe II, Auslösung von Multisystem-Symptomen durch zuvor tolerierte, strukturell unterschiedliche chemische Inhalationsstoffe, Lebensmittel/Nahrungszusatzstoffe und Arzneimittel. Bis vor kurzem war kein biologischer Mechanismus bekannt, der diese Beobachtungen erklären könnte. Im Jahr 2021 veröffentlichten wir [Hinweis: „wir“ o. Ä. bezieht sich jeweils auf die Studiengruppe] einen plausiblen und erforschbaren zweistufigen Biomechanismus für TILT, an dem Mastzellen beteiligt sind:

Stufe I: Ursächliche Auslösung durch eine Mastzellen-Sensibilisierung;

Stufe II: Auslösung der Mastzelldegranulation durch zuvor tolerierte Expositionen, was zur Freisetzung von Tausenden von Mediatoren führt, darunter Histamin und eine Vielzahl von Entzündungsmolekülen.

Ziel dieser Studie war es, gemeinsame TILT-Auslöser zu identifizieren.

Methoden

Eine randomisierte, bevölkerungsbezogene Stichprobe von 10 981 Erwachsenen in den USA beantwortete eine Umfrage, die Fragen zu medizinischen Diagnosen, persönlichen Expositionen, Antibiotikagebrauch und verschiedenen möglichen Auslösern einer Chemikalienintoleranz (CI) enthielt. Die CI wurde anhand des international validierten Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI) bewertet. Die Teilnehmer, die als chemisch intolerant identifiziert wurden, wurden gebeten, sich daran zu erinnern, wann ihre Unverträglichkeiten begannen und was ihrer Meinung nach der Auslöser für ihren Zustand war.

Ergebnisse

Zwanzig Prozent erfüllten die QEESI-Kriterien für TILT, von denen etwa die Hälfte eine oder mehrere auslösende Expositionen angab. Auslöser in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit waren Schimmelpilze (15,6 %), Pestizide (11,5 %), Renovierung/Neubau (10,7 %), medizinische/chirurgische Eingriffe (11,3 %), Feuer/Verbrennungsprodukte (6,4 %) und Implantate (1,6 %). Eine längerfristige Antibiotikaeinnahme bei Infektionen der Prostata, der Haut, der Mandeln, des Magen-Darm-Trakts und der Nasennebenhöhlen war stark mit TILT/CI verbunden (OR > 2).

Diskussion

Die Teilnehmer identifizierten zwei große Klassen von TILT-Auslösern:

- 1) Schadstoffe aus fossilen Brennstoffen (d. h. aus Kohle, Erdöl, Erdgas), deren Verbrennungsprodukte und/oder synthetische organische chemische Derivate, z. B. Pestizide, Implantate, Medikamente/Antibiotika, flüchtige organische Verbindungen (VOC), und
- 2) biogene Schadstoffe, z. B. Partikel und VOC aus Schimmelpilzen oder Algenblüten.

Einer von vier Patienten in der Primärversorgung leidet an medizinisch unerklärlichen Symptomen (MUS). Ärzte in der Primärversorgung, Neurologie, Psychiatrie, Psychologie, Arbeitsmedizin und Allergologie/Immunologie wären gut beraten, TILT in ihre Differentialdiagnose von Patienten mit sogenannten MUS einzubeziehen. Da 20 % der Erwachsenen in den USA die QEESI-Kriterien für CI erfüllen, müssen wir uns unverzüglich mit der Rolle zeitgenössischer Expositionen

bei der Auslösung und Verschlimmerung dieser Erkrankungen durch Mastzellen befallen. Gleichzeitig sind Maßnahmen und Praktiken erforderlich, die die auslösenden Expositionen sowie die allgegenwärtigen und oft unvermeidlichen Auslöser wie parfümierte Körperpflege-, Reinigungs- und Waschmittel in Mehrfamilienhäusern, am Arbeitsplatz, in medizinischen Einrichtungen, Schulen, Gotteshäusern und allen öffentlichen Gebäuden - also überall dort, wo die Luft gemeinsam genutzt wird - reduzieren. Fossile Brennstoffe greifen den Menschen und die Tierwelt sowohl von innen durch Sensibilisierung der Mastzellen als auch von außen durch den Klimawandel an.

EINLEITUNG

Chemikalien-Intoleranz (CI) ist durch Multisystem-Symptome gekennzeichnet, die durch die tägliche Exposition gegenüber Chemikalien, Lebensmitteln und Medikamenten ausgelöst werden [2, 4]. Zu den Symptomen gehören häufig Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwäche, Hautausschlag, Stimmungsschwankungen, Schmerzen des Bewegungsapparats, Magen-Darm- und Atemwegsprobleme sowie Aufmerksamkeits- und Konzentrationsschwierigkeiten, die häufig als "Brain Fog" beschrieben werden [2, 4, 38, 76, 117]. CI ist ein rasch zunehmendes internationales Problem der öffentlichen Gesundheit. Schätzungen der Prävalenz reichen von 8 bis 33 % in bevölkerungsbezogenen Erhebungen [5, 20, 27, 66, 87]. Sowohl in Japan [53] als auch in den USA [103] zeigten Erhebungen, die im Abstand von zehn Jahren durchgeführt wurden, eine erhebliche Zunahme des CI. Die vorliegende Arbeit baut auf unserem früheren Bericht für diese Patientengruppe auf, in dem dokumentiert wurde, dass 20 % der Erwachsenen in den USA die Kriterien für CI erfüllen, die mit dem Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI) ermittelt wurden [89].

In den vergangenen 35 Jahren hat sich trotz zahlreicher vorgeschlagener Falldefinitionen für die Erkrankung kein Konsens herausgebildet [2, 4, 28, 29]. In der veröffentlichten Literatur wird die CI häufig als Multiple Chemikalien-Sensitivität (MCS) oder idiopathische Umweltintoleranz (IEI) bezeichnet. Wir verwenden MCS oder IEI nicht mehr, weil die Begriffe zu einschränkend sind und den zweistufigen TILT-Prozess übersehen. Wie wir bereits gezeigt haben [72] und in diesem Beitrag erneut zeigen, gibt es gut dokumentierte und gut charakterisierte Expositionen, die bei großen Gruppen von Personen, die Chemikalien ausgesetzt waren, Krankheiten auslösen, z. B. während des Golfkriegs, durch Brustimplantate, Pestizide und flüchtige organische Verbindungen (VOC), in Verbindung mit Neubauten oder Renovierungen. Eine kürzlich erschienene umfassende epidemiologische und diagnostische Übersicht zeigt, dass die Bewertung einer CI am häufigsten mit dem QEESI erfolgt [97]. Der QEESI wurde erstmals 1999 veröffentlicht [82] und wird heute weitgehend anstelle einer Falldefinition verwendet und gilt als Referenzstandard für die Beurteilung von CI. Bis heute haben Forscher in mehr als 16 Ländern auf fünf Kontinenten den QEESI in ihren Studien verwendet [43, 46, 52, 60, 101].

Der QEESI ist ein validierter Fragebogen, der durch Faktorenanalyse aus den Symptomen und Unverträglichkeiten gegenüber Chemikalien, Lebensmitteln und/oder Medikamenten abgeleitet wurde, die von Personen genannt wurden, die angaben, nach einer Exposition gegenüber einem Organophosphat-Pestizid oder nach einem Neubau/Umbau krank geworden zu sein [81, 98]. Nachfolgende Studien mit Personengruppen, die angaben, nach der Exposition gegenüber anderen Schadstoffen chronisch erkrankt zu sein, darunter Golfkriegsveteranen und Empfänger von Brustimplantaten, haben die Nützlichkeit des QEESI als Messinstrument für CI weiter belegt. Der QEESI bietet eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Unterscheidung von CI-Personen von der Allgemeinbevölkerung, was ihn für klinische und Forschungsanwendungen nützlich macht [52, 81, 82].

Die vorliegende Arbeit baut auf unseren beiden früheren Veröffentlichungen auf, die sich auf TILT als globales Phänomen [80] und die Aktivierung von Mastzellen und die Freisetzung von Botenstoffen als plausiblen zugrunde liegenden Biomechanismus für TILT konzentrierten [80]. Hier versuchen wir, zwischen TILT-Initiatoren (TILT-Stadium I) und TILT-Auslösern (TILT-Stadium II) zu unterscheiden, wobei letztere sowohl von den Betroffenen als auch von ihren medizinischen Behandlern leichter zu beobachten sind. Patienten und Ärzte, die sich des zweistufigen Charakters der Erkrankung nicht bewusst sind, halten die unzähligen Auslöser in Stufe II von TILT oft für kausal und übersehen Stufe I (in Bezug auf den ursächlichen TILT-Auslöser). Die Verwendung von Fragebögen mit Selbstauskünften ist von großem Wert, um die Arten von Ereignissen oder Belastungen besser zu verstehen, an die sich die Betroffenen erinnern und

die dem CI vorausgegangen sind. Ihre Erfahrungen können dazu beitragen, die künftige Forschung zu unterstützen und TILT in Zukunft vorherzusagen und zu verhindern.

TILT als zugrunde liegender Mechanismus für CI

Personen mit CI führen den Ausbruch ihrer Krankheit häufig auf bestimmte Expositionsereignisse zurück, wie z. B. den Golfkrieg, den Einsturz des World Trade Centers oder die Exposition gegenüber Pestiziden, flüchtigen organischen Verbindungen im Zusammenhang mit Neubauten oder Renovierungsarbeiten, Implantaten und/oder Schimmelpilzen [72, 77, 91]. Die Tatsache, dass Personen, die die gleiche ursprüngliche Exposition aufweisen, häufig unterschiedliche Symptome zeigen, erschwert die Diagnose. So kann beispielsweise eine ganze Familie in ihrer Wohnung Schimmelpilzen ausgesetzt sein. Einige Mitglieder leiden unter Kopfschmerzen, andere unter Übelkeit, wieder andere haben kognitive Schwierigkeiten. Einige berichten vielleicht gar keine Symptome. Wenn die Familienmitglieder außerdem verschiedene Ärzte aufsuchen, kann ein Muster neu auftretender, umweltbedingter Krankheiten übersehen werden.

TILT wurde erstmals von [75, 76] vorgeschlagen und ist ein zweistufiger Krankheitsprozess: Stufe 1, die so genannte Initialisierung, und Stufe 2, die Auslösung [2, 4, 76]. Die Initialisierung beginnt mit der Exposition gegenüber einer bestimmten Chemikalie oder einer Kombination von Chemikalien, oft in Mengen, die unter den sogenannten "sicheren" Grenzwerten für die berufliche oder umweltbedingte Exposition liegen. TILT kann sich schnell entwickeln (z. B. nach einer Pestizidexposition) oder allmählich über einen Zeitraum von Monaten (z. B. in einem "kranken" Gebäude) (siehe Abb. 1). Auslösende Ereignisse werden häufig nicht erkannt und daher auch nicht gemeldet, so dass [Folge-] Auslöser und Symptome die einzigen dokumentierten Komponenten sind. Dies hat das Verständnis für die TILT-Ätiologie vereitelt. Darüber hinaus hat unser Versäumnis, die Patienten nach möglichen auslösenden Ereignissen zu fragen, zu Verwirrung hinsichtlich der Ursachen anderer komorbider Erkrankungen wie ADHS, Autismus, Asthma, Reizdarmsyndrom, Migräne, Depressionen, Angstzuständen, Hirnnebel und anderen kognitiven und stimmungsbezogenen Schwierigkeiten geführt. Darüber hinaus hat dies zu einer Reihe von nicht-ätiologischen Diagnosen wie MCS und IEI geführt.

[Abb 1: Eisberg mit Darstellung des zweistufigen Prozesses, der TILT zugrunde liegt](#)

Die Maskierung verdeckt häufig das Bewusstsein für Ursachen und Auslöser. Die Maskierung ergibt sich aus der Überschneidung von Symptomen, die durch mehrere laufende Expositionen ausgelöst werden [2, 4, 78]. Die routinemäßige Verwendung von nikotinhaltigen Produkten, Xanthinen (z. B. Schokolade, Kaffee, Tee), alkoholischen Getränken, bestimmten Medikamenten, parfümierten Körperpflegemitteln, Reinigungs- oder Waschmitteln und die Exposition gegenüber Verbrennungsprodukten aus einem Gasherd oder einer Heizung maskieren oder verschleiern häufig den Zusammenhang zwischen Exposition und Symptomen. Der QEESI enthält daher einen 10 Punkte umfassenden Maskierungsindex (bei dem es sich nicht um eine Skala handelt), mit dem laufende Expositionen bewertet werden können, die für die Patienten ansonsten schwer zu erkennen wären. Eine ausführliche Diskussion der Maskierung findet sich in [2, 4] und [78]. Eine Person mit einem hohen Maskierungswert im QEESI ist weniger in der Lage, Symptomauslöser zu erkennen [53, 81]. Ein sehr niedriger Maskierungswert deutet darauf hin, dass eine Person auslösende Expositionen so lange vermieden hat, dass sie spezifische Auslöser nicht mehr erkennt.

Nach Beginn des TILT berichten die Betroffenen über eine Unfähigkeit, alltägliche Expositionen gegenüber einem breiten Spektrum chemisch unterschiedlicher Substanzen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf den Auslöser selbst) in einem Umfang zu tolerieren, der sie zuvor nie gestört hat und der den meisten Menschen nichts ausmacht. Zu den auslösenden Stoffen können strukturell nicht verwandte Stoffe gehören, die eingenommen, eingeatmet oder über die Haut aufgenommen werden. Häufige Auslöser sind Duftstoffe, Nagellack/Entferner, Haarspray, Pestizide, Mottenkugeln, Reinigungsmittel, frische Farbe, Tabakrauch, organische Lösungsmittel, Diesel- oder Gasmotorabgase sowie Lebensmittel/Nahrungsmittelzusätze und Medikamente (siehe Abb. 2) [2, 4, 39, 40, 117].

[Abb. 2 TILT initiators and triggers](#)

Verständnis von TILT und auslösenden Ereignissen

Unser Verständnis, dass chemische Expositionen neu auftretende Unverträglichkeiten (die oft als "Allergien" auf Chemikalien, Lebensmittel und Medikamente wahrgenommen werden) verursachen können, entwickelte sich aus Interviews mit Ärzten in neun europäischen Ländern, die berichteten, dass sie Patienten mit verstärkten Multisystem-Symptomen zusammen mit Empfindlichkeiten gegenüber Gerüchen, Lösungsmitteln und manchmal auch Lebensmitteln sahen, oft nach einer einzigen größeren chemischen Exposition oder wiederholten geringeren Expositionen [3, 79]. Sowohl in Europa als auch in den Vereinigten Staaten wurden als Auslöser häufig Pestizide, Farben und Lacke/organische Lösungsmittel, Formaldehyd, Anästhetika und Friseurchemikalien genannt.

Die erste systematische Studie über auslösende Ereignisse wurde 1995 von [77] veröffentlicht. Sie verglich zwei Gruppen, die über die Entwicklung von Unverträglichkeiten nach deutlich unterschiedlichen Expositionen berichteten: eine gut charakterisierte Exposition gegenüber Organophosphat-Pestiziden (n = 37) und eine Exposition im Zusammenhang mit einem Neubau oder einer Renovierung (n = 75). Obwohl es sich bei diesen Expositionen um völlig unterschiedliche Chemikalienklassen handelte, berichteten die Personen in beiden Gruppen über auffallend ähnliche Muster von Chemikalien- und Nahrungsmittelunverträglichkeiten [77]. Anschließend untersuchte [81] Symptome und Unverträglichkeiten, die von Golfkriegsveteranen (n = 72), Empfängern von Brustimplantaten (n = 87) und Personen mit MCS, die den Ausbruch ihrer Krankheit auf verschiedene Expositionen zurückführten (n = 96), berichtet wurden [81].

Vor kurzem haben wir die auslösenden Expositionereignisse überprüft und zusammengefasst, die von acht gut dokumentierten Gruppen von Personen berichtet wurden, die dieselben ursprünglichen Expositionen aufwiesen und später ein CI entwickelten [72]. Zu diesen Gruppen gehörten: (1) EPA-Mitarbeiter, die nach der Verlegung neuer Teppiche exponiert waren; (2) Golfkriegsveteranen; (3) Kasinomitglieder, die Organophosphat-Pestiziden ausgesetzt waren; (4) Piloten und Kabinenbesatzungen, die Flugzeugöldämpfen ausgesetzt waren ("fume events"); (5) Ersthelfer im World Trade Center und andere Personen, die sich in unmittelbarer Nähe der Katastrophe aufhielten; (6) Empfänger von Brust- und anderen Implantaten; (7) Personen, die in ihren Wohnungen Schimmelpilzen ausgesetzt waren; und (8) Tunnelarbeiter, die in einem geschlossenen Raum Benzindämpfen (Benzol) ausgesetzt waren.

Diese Studien haben dazu beigetragen, die Phänomenologie der TILT zu erhellen (siehe Abb. 1), aber bis jetzt gab es keine bevölkerungsbasierten Daten, die uns helfen würden zu verstehen, welche Expositionen die Menschen am häufigsten als Auslöser ihrer Unverträglichkeiten ansehen. In der vorliegenden Studie stützen wir uns auf unsere zuvor beschriebene bevölkerungsbasierte Stichprobe von mehr als 10.000 Erwachsenen in den USA, um die folgenden zentralen Forschungsfragen zu beantworten:

- A) Wie viel Prozent der Erwachsenen in den USA erfüllen die QEESI-Kriterien für CI?
- B) Welche Auslöser sind bei den Personen mit CI am häufigsten beteiligt?
- C) Erhöht die Exposition gegenüber mehreren Auslösern das Risiko einer CI?
- D) Erhöht die wiederholte oder längerfristige Einnahme von Antibiotika im Lauf des Lebens das Risiko für CI?

Während Pestizide häufig als Auslöser von CI genannt werden, ist bekannt, dass sowohl Antibiotika als auch Pestizide das Mikrobiom stören [22, 104], daher unsere vierte Forschungsfrage. Verdauungsprobleme und Nahrungsmittelunverträglichkeiten sind in allen TILT-Gruppen verbreitet [77, 81]. Wie wir bereits berichtet haben, sind unsere Magen-Darm-Trakte dicht mit Mastzellen besiedelt, die die erste Reaktion unseres angeborenen Immunsystems auf fremde Substanzen sind [80]. Im Magen-Darm-Trakt schützen uns Mastzellen vor der größten Menge an Fremdstoffen, mit denen wir in Berührung kommen - der Nahrung, die wir zu uns nehmen. Wir gingen davon aus, dass eine Störung des Mikrobioms eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von CI spielen könnte. Aus diesem Grund haben wir Sondierungsfragen zum Antibiotikaeinsatz gestellt. Schließlich ist zu beachten, dass die meisten Antibiotika heute selbst synthetische chemische Derivate von Erdöl sind [47].

METHODEN

Stichprobenpopulation

Wir führten eine bevölkerungsbezogene Umfrage unter Erwachsenen in den USA im Alter von 18 Jahren und älter durch. Die Umfrage wurde zwischen dem 1. und 2. Juni 2020 über die Publikumsplattform SurveyMonkey (2020) durchgeführt. Die SurveyMonkey-Rekrutierungsverfahren sind hier verfügbar: www.surveymonkey.com/mp/audience. 10.981 Befragte wurden nach dem Zufallsprinzip aus fast 3 Millionen Online-Nutzern der SurveyMonkey-Plattform ausgewählt. Die Umfrage hatte eine Abbruchrate von 10,1 % und dauerte im Durchschnitt etwa 5 Minuten zum Ausfüllen. Die modellierte Fehlerschätzung für diese Umfrage betrug $\pm 1,4$ %. Die Daten wurden auf der Grundlage der Bevölkerungsgrößen aller 50 Bundesstaaten und des District of Columbia sowie nach Geschlecht, Alter, Rasse und Bildung innerhalb jeder Volkszählungsregion gewichtet, um den Vorgaben des U.S. Census Bureau's 2015 American Community Survey (ACS) zu entsprechen.

Umfrage

Die Befragten beantworteten einen 80 Punkte umfassenden Fragebogen, das so genannte Persönliche Expositionsinventar, das mehrere Fragen zu medizinischen Diagnosen und persönlichen Expositionen, einschließlich der Einnahme von Antibiotika und mehrerer möglicher auslösender Expositionen, enthielt. Die CI wurde mit Hilfe der QEESI Chemical Intolerance and Symptom Scales [81] bewertet (eine Liste der weltweiten Studien, in denen die QEESI verwendet wurde, die heute als Referenzstandard für das CI-Screening gilt, finden Sie im Anhang). Werte über oder gleich 40 auf beiden Skalen gelten als sehr wahrscheinlich für CI. Werte zwischen 20 und 39 auf einer oder beiden Skalen deuten auf ein CI hin. Werte unter 20 auf beiden Skalen deuten nicht auf ein CI hin [81]. Von der Gesamtstichprobe konnten 281 (2,5 %) nicht als CI eingestuft werden und wurden aus der Analyse ausgeschlossen, weil sie nicht beide QEESI-Skalen ausgefüllt hatten.

Alle Befragten wurden zum längerfristigen Antibiotikagebrauch befragt: "Haben Sie im Laufe Ihres Lebens eine längere Antibiotika-Kur für eine hartnäckige, schwer zu behandelnde Infektion(en) genommen? (Kreuzen Sie alles an, was zutrifft)". Es folgte eine Reihe von Kästchen zum Ankreuzen von "ja" oder "nein", in denen nach bestimmten Infektionsstellen oder -arten gefragt wurde: Ohren, Mandeln, Nasennebenhöhlen, Zähne, Lunge, Magen-Darm-Trakt, Haut, Urogenitaltrakt, Wunden, Pilze; außerdem zwei geschlechtsspezifische Stellen, Vagina und Prostata.

Das Kurzinventar zur Umweltexposition (Brief Environmental Exposure Sensitivity Inventory, BREESI) ist ein validierter Screening-Fragebogen mit drei Fragen, der einen hervorragenden Vorhersagewert für die CI-Kategorien des QEESI gezeigt hat [87]. Personen mit einem positiven BREESI-Screening (d. h. Personen, die über unerwünschte Reaktionen auf Chemikalien, Lebensmittel und/oder Medikamente berichteten) wurden gefragt, was ihrer Meinung nach der Auslöser ihrer CI war (siehe Flussdiagramm in Abb. 3). Die Teilnehmer antworteten mit "ja" oder "nein" auf eine Reihe von Kästchen: "Gab es eine bestimmte Exposition(en), die Ihre chemischen Unverträglichkeiten/Überempfindlichkeiten ausgelöst hat?" Die Befragten, die diese Frage bejahten, wurden gebeten, auszuwählen, welche der folgenden potenziellen Auslöser auf sie zutrafen: Medizinische/ästhetische Implantate, Pestizide, Verbrennungsprodukte, Schimmelpilze, chirurgische/medizinische Eingriffe oder Neubauten/Umbauten. Wir haben die Frage nach chirurgischen/medizinischen Eingriffen aufgenommen, weil wir wissen wollten, ob auch andere Eingriffe als Implantate betroffen sein könnten.

Abb. 3 und Studienanalyse – siehe Grafiken im Originaldokument –

Die 10.981 Erhebungsdatensätze wurden auf ihre Datenqualität (DQ) hin überprüft. Es wurde eine Liste von Datenbedingungen erstellt, die Bedenken hinsichtlich der Vollständigkeit, Gültigkeit oder Genauigkeit aufwerfen könnten. Jeder Datensatz mit diesen DQ-Bedenken wurde aus dem analytischen Datensatz ausgeschlossen. Einige der Maßnahmen könnten technisch gesehen korrekt sein (z. B. "Männlich & Brustimplantate"), wurden aber aus Gründen der Vorsicht ausgeschlossen. Dasselbe gilt für die Maßnahme "Zu schnell": Bei einer Umfragelänge von 15 bis 22 Fragen ist es sehr unwahrscheinlich, dass ein Befragter alle Fragen in weniger als zwei Minuten lesen und korrekt beantworten kann. Durch den Ausschluss von Datensätzen, die gegen eine oder mehrere DQ-Maßnahmen verstoßen, wurden 2985

Datensätze ausgeschlossen (27,2 %). Die größte einzelne DQ-Maßnahme, die zum Ausschluss beitrug, war "Zu schnell" mit 1.616 Datensätzen, die zweitgrößte war "Gender Mismatch" mit 614 Datensätzen. Wir haben diesen Ansatz gewählt, um einige bekannte DQ-Probleme im Zusammenhang mit webbasierten Umfragen, einschließlich Antwortwahrscheinlichkeiten und Verzerrungen, zu verbessern [11, 25]. Unsere endgültige analytische Stichprobe betrug N = 7997.

Es wurden binäre logistische Regressionen durchgeführt, um festzustellen, inwieweit einleitende Ereignisse und längerfristiger Antibiotikaeinsatz das CI-Risiko vorhersagen. Die binäre Ergebnisvariable verglich nicht suggestive mit sehr suggestiven QEESI-Kategorien. Zunächst wurden die einleitenden Expositionsergebnisse und der längerfristige Antibiotikagebrauch als kontinuierliche Variablen (basierend auf der Anzahl der identifizierten Expositionen) in separaten Modellen verwendet, die Alter, Geschlecht und Haushaltseinkommen als Kovarianten enthielten (Tabelle 4, Modelle 1 und 2). In den Modellen 3 und 4 (Tabelle 4) wurden die auslösenden Ereignisse und die Antibiotika als unabhängige dichotome (individuelle Ja/Nein-) Prädiktoren für das CI verwendet. Ein letztes Modell kombinierte sowohl das auslösende Ereignis als auch die Antibiotika-Elemente (Tabelle 4, Modell 5) in Form eines multivariaten Modells. Alle Modelle wurden um Geschlecht, Alter und Haushaltseinkommen bereinigt. In dieser Studie wurde ein p-Wert von 0,05 zur Bestimmung der statistischen Signifikanz verwendet. Die Analysen wurden mit JMP (1989-2019) und SAS-Software (2014) durchgeführt [61, 98].

ERGEBNISSE

Deskriptive Statistik

Tabelle 1 enthält deskriptive Statistiken für die gesamte Erhebungspopulation. Dargestellt sind die Anzahl und der Prozentsatz der QEESI-Scores, der einleitenden Ereignisse und der längerfristigen Antibiotikakuren. Abbildung 3 zeigt die Anzahl und den prozentualen Anteil der Befragten, die die Erhebungselemente für auslösende Ereignisse ausgefüllt haben. Nur Personen mit einem positiven BREESI-Screening (79,2 %) wurden nach auslösenden Ereignissen gefragt. Ungefähr die Hälfte der Personen mit einem positiven BREESI-Screening (54,5 %) gab kein auslösendes Ereignis an. In der Reihenfolge ihrer Häufigkeit gaben die Teilnehmer, die ein auslösendes Ereignis nannten, Schimmelpilze (15,6 %), Pestizide (11,5 %), medizinische/chirurgische Eingriffe (11,3 %), Renovierung/Neubau (10,7 %), sonstige (6,7 %), Verbrennungsprodukte (6,4 %) und Implantate (1,6 %) an. Tabelle 2 zeigt die sich überschneidenden Antworten für die auslösenden Faktoren. Die am häufigsten gemeinsam gewählten Auslöser waren Schimmel, Pestizide und Umbau/Neubau.

Tab. 1 – 3 und Abb. 4 – siehe Grafiken im Originaldokument –

Abbildung 4 zeigt die auslösenden Expositionsfaktoren. In absteigender Reihenfolge waren die auslösenden Ereignisse mit den höchsten durchschnittlichen QEESI-Werten Implantate, Pestizide, Verbrennungsprodukte und medizinische/chirurgische Expositionen. In Abbildung 5 sind die Antworten der Auslöser nach QEESI-Kategorie aufgeschlüsselt. Wie zu erwarten war, identifizierte die sehr suggestive CI-Gruppe die meisten Auslöser, gefolgt von der suggestiven Gruppe, die wiederum mehr Auslöser identifizierte als die nicht suggestive Gruppe. Abbildung 6 zeigt die durchschnittliche Anzahl der auslösenden Ereignisse nach QEESI-Kategorie, was auf eine lineare Beziehung hindeutet.

Abb. 5 und 6 – siehe Grafiken im Originaldokument –

Siehe Angaben und Abbildungen im Originaldokument zu:

Modell 1: Auslösende Expositionsergebnisse als kontinuierliche Prädiktorvariable

Tabelle 4 – siehe Abb. im Originaldokument –

Modell 2: Antibiotika als kontinuierliche Prädiktorvariable

Modell 3: Auslösende Expositionsergebnisse als binäre Prädiktoren

Modell 4: Antibiotika als binäre Prädiktoren

Modell 5: Auslösende Expositionen und Antibiotika als binäre Prädiktoren

DISKUSSION

Identifizierung der ursächlichen Auslöser

Etwa zwei Drittel unserer Stichprobe ($n = 5576/7997$, 70 %) wiesen einen positiven BREESI-Screen auf (sie beantworteten eines oder mehrere der drei BREESI-Items mit "ja"), was zumindest auf eine gewisse Chemikalien-, Nahrungsmittel- und/oder Arzneimittelunverträglichkeit hinweist. Ungefähr 40 % dieser Personen führten den Ausbruch ihrer Krankheit auf ein auslösendes Expositionereignis oder mehrere Ereignisse zurück. Außerdem wurde eine langfristige Einnahme von Antibiotika im Laufe des Lebens mit Chemikalienunverträglichkeiten in Verbindung gebracht. Insbesondere fanden wir heraus, dass sich mit jedem zusätzlichen auslösenden Expositionereignis die Wahrscheinlichkeit, eine CI zu erfahren, fast verdreifachte. Wir wiesen auch nach, dass längere Antibiotikaeinnahmen mit einem erhöhten CI-Risiko verbunden waren, und mit jeder weiteren Antibiotikaeinnahme verdoppelte sich die Wahrscheinlichkeit für eine CI nahezu. Die Tatsache, dass spezifische Expositionereignisse mit CI assoziiert waren, stimmt mit den Ergebnissen unserer zuvor veröffentlichten Studie überein, aus der hervorgeht, dass der CI häufig identifizierbare Schadstoffexpositionen vorausgehen, wie z. B. das Verlegen neuer Teppiche, die Verwendung von Pestiziden, Verbrennungs-/Pyrolyseemissionen, der Aufenthalt in einer schimmeligem Wohnung, die berufliche Exposition gegenüber flüchtigen organischen Verbindungen und Brustimplantate [72]).

Frauen erzielten beim QEESI tendenziell höhere Werte, ein Ergebnis, das mit anderen Studien übereinstimmt, die gezeigt haben, dass die Prävalenz von CI bei Frauen in verschiedenen Populationen zwischen 69 und 80 % liegt [32, 54, 66, 103]. Dieser Unterschied kann biologisch bedingt sein oder auf unterschiedliche Expositionen zurückzuführen sein, z. B. sind Frauen wiederholt parfümierten Kosmetika, Seifen, Sprays und Körperpflegeprodukten sowie parfümierten Reinigungs- und Waschmitteln ausgesetzt, die alle häufig in schlecht belüfteten Räumen verwendet werden. Darüber hinaus ist bekannt, dass Männer und Frauen unterschiedlich auf Fremd- und Selbstantigene reagieren. So ist beispielsweise die erhöhte humorale Immunität (Immunglobuline) bei Frauen im Vergleich zu Männern physiologisch konserviert, was möglicherweise einen adaptiven Vorteil für die Übertragung von schützenden Antikörpern in utero auf einen Fötus darstellt [33]. Auch anatomische Unterschiede zwischen Männern und Frauen können die Anfälligkeit für CI beeinflussen [88]. So können beispielsweise Mastzellen in der Nase durch eingeatmete flüchtige organische Verbindungen, Schimmel oder Verbrennungsprodukte sensibilisiert werden. Nachfolgende Expositionen können eine Degranulation der Mastzellen auslösen und eine Kaskade von Mediatoren freisetzen, die zu einer Schwellung der Nasenschleimhaut und einem Verschluss der Nasennebenhöhlen führen, die bei Frauen im Durchschnitt kleiner sind. Die Unterbrechung der Luftzufuhr zu den Nasennebenhöhlen führt zu einem anaeroben Zustand und chronischen Infektionen, die wahrscheinlich eine wiederholte oder längere Behandlung mit Antibiotika erforderlich machen.

Im Allgemeinen deutet die Häufigkeit des Zusammenhangs zwischen Antibiotikaeinsatz und CI auf eine mögliche kausale Rolle von Antibiotika bei der Entstehung von CI hin. Obwohl diese Frage durch diese einzelne Studie nicht beantwortet werden kann, was zum Teil auf die später zu erörternden Einschränkungen zurückzuführen ist, unterstützt sie dennoch die Hypothese, dass Veränderungen im Darmmikrobiom mit der Entwicklung von CI in Verbindung stehen können [12, 26], was auf die Notwendigkeit der Wiederherstellung einer normalen Darmflora hindeutet. Wichtig ist jedoch, dass weder aus dieser Analyse noch aus der bisherigen Literatur klar hervorgeht, in welcher Richtung ein möglicher kausaler Zusammenhang bestehen könnte. Das heißt, es ist unklar, wie die Einnahme von Antibiotika zur Entwicklung von CI beitragen kann: Beeinträchtigen Antibiotika das Darmmikrobiom? Und/oder nehmen CI-Patienten mehr Antibiotika ein?

Was die längerfristige Einnahme von Antibiotika für bestimmte Arten von Infektionen bei Personen mit sehr suggestiven Werten für CI betrifft, so waren Antibiotika, die für Infektionen der Kategorien Haut, Mandeln, Magen-Darm, Prostata, Nasennebenhöhlen, Wunde und Lungenentzündung verschrieben wurden, am stärksten mit CI assoziiert ($OR > 1,5$). Frühe Belege für einen Zusammenhang zwischen dem Darmmikrobiom und CI wurden bereits von [77] dokumentiert, die einen direkten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Unverträglichkeiten für chemische Inhalationsstoffe und der Anzahl der Lebensmittelunverträglichkeiten aufzeigten, die von Personen gemeldet wurden, die angaben,

nach Organophosphat- oder Umbauexpositionen krank geworden zu sein [77]. Darüber hinaus ist bekannt, dass Organophosphate, wie z. B. das in der Landwirtschaft weit verbreitete Pestizid Chlorpyrifos (inzwischen für den Hausgebrauch verboten), das Darmmikrobiom stören können [31, 67, 121, 123]. In ähnlicher Weise verändern Antibiotika das Darmmikrobiom [94]. Ein weiterer Beleg für diesen Zusammenhang ist die Tatsache, dass bei Personen, die mit Probiotika behandelt werden, weniger Nahrungsmittelunverträglichkeiten auftreten [70, 90, 109, 110].

In der vorliegenden Analyse waren die am häufigsten genannten auslösenden Expositionen (> 10 % der Befragten, die ein auslösendes Ereignis nannten) Schimmelpilze, Renovierung/Neubau, medizinische/chirurgische Verfahren und Pestizide, während Expositionen gegenüber Verbrennungsprodukten, Implantaten und anderen seltener angegeben wurden. Die Rangfolge der auslösenden Ereignisse auf der Grundlage von Odds Ratios unterschied sich von der ihrer Häufigkeit, wobei Pestizide, Brustimplantate, Schimmel und Verbrennungsprodukte die höchsten Odds Ratios (OR > 2) aufwiesen, gefolgt von chirurgischen/medizinischen Verfahren (OR = 1,9). Es ist wichtig anzumerken, dass die Offensichtlichkeit eines Expositionsereignisses die Wahrnehmung eines Umfrageteilnehmers bezüglich der Rangfolge der auslösenden Ereignisse beeinflussen kann und sich dies z. T. entsprechend widerspiegelt. Da die Bewohner beispielsweise dazu neigen, Schimmel in Innenräumen zu sehen und/oder zu riechen, im Gegensatz zu unsichtbaren oder nicht riechenden flüchtigen organischen Verbindungen und Pestiziden, könnten die Teilnehmer Schimmel überproportional häufig genannt haben.

Beweise und Bedeutung auslösender Expositionen

Das Konzept, dass die in dieser Analyse berichteten Expositionen und Expositionsereignisse das Potenzial haben, eine CI auszulösen, wird durch gut dokumentierte Berichte in (von Fachleuten begutachteten) Arbeiten gestützt, die die Auslösung von CI bei Gruppen von Personen beschreiben, die dieselben anfänglichen Expositionsereignisse hatten, von denen einige in unserer früheren Arbeit zusammengefasst sind [72, 81], sowie durch Berichte über CI-bezogene Symptome, die nach der Entfernung bestimmter Expositionen, z. B. Brustimplantate, abklingen. [114]. Nichtsdestotrotz war Schimmelpilz in unserer Studie die am häufigsten genannte Exposition (17,1 %). Schimmelpilzsporen, flüchtige organische Verbindungen (VOC) und Schimmelpilzreste können sich in der Luft anreichern, wenn die Frischluftzufuhr unzureichend ist, was zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen kann [65]. Der Nachweis einer schimmelpilzbedingten CI wurde im Fall von neun finnischen Familienmitgliedern gut dokumentiert, die in ein feuchtigkeitsgeschädigtes Haus zogen und in der Folge eine Reihe von Symptomen entwickelten, darunter Augenreizungen, Husten, Verstopfung, Kurzatmigkeit und Chemikalien-Unverträglichkeiten. Die Symptome klangen erst ab, als die Familie in eine andere Wohnung umzog [106].

Finnland liegt in einer subarktischen Region, wo Schneeschmelze, undichte Dächer und Winterstürme zu Wassereintrüben, Schimmelbildung und schimmelpilzbedingten Gesundheitsproblemen in Wohnungen, am Arbeitsplatz und in Schulen führen. Der finnische Arzt Ville Valtonen berichtete auf der Grundlage seiner klinischen Erfahrung mit mehr als 1000 Patienten mit "Feuchtigkeits- und Schimmelpilz-Überempfindlichkeits-Syndrom", dass etwa die Hälfte dieser Patienten schließlich eine CI und damit verbundene Symptome entwickelte [108]. In ähnlicher Weise verwendeten Forscher in Tampere, Finnland [85], den QEESI zur Beurteilung von Patienten, die wegen Atemwegs- und/oder Stimmbeschwerden im Zusammenhang mit Feuchtigkeitschäden am Arbeitsplatz überwiesen wurden. Im Vergleich zu zufällig ausgewählten Kontrollpersonen aus dem finnischen Bevölkerungsinformationssystem wiesen die Patienten signifikant höhere Werte auf den Skalen Chemikalien-Intoleranz (39 % vs. 23 %, $p < 0,001$), Symptomschwere (60 % vs. 27 %, $p < 0,001$) und Auswirkungen auf das Leben (53 % vs. 20 %, $p < 0,001$) auf.

Skandinavische Forscher haben auch festgestellt, dass sowohl die Exposition gegenüber elektromagnetischen Feldern (EMF) als auch Schimmelpilze die Mastzellen und die zugrunde liegende CI verändern können [37, 62, 63, 92, 93, 112, 113].

In ähnlicher Weise verglich Kilburn [64] symptombelastete Erwachsene, die in verschimmelten Wohnungen lebten, mit Personen, die nach der Exposition gegenüber verschiedenen Chemikalien (z. B. Dieselabgase, Organophosphat-Insektizide, Glutaraldehyd und Reinigungsmittel) erkrankten, mit gesunden Kontrollpersonen. Unter Anwendung einer umfassenden Palette von neurologischen Tests fand er eine mehr als fünffach höhere Inzidenz von Anomalien in den

beiden exponierten Gruppen im Vergleich zu den Kontrollpersonen [64]. Interessanterweise wurde in der 1995 erschienenen Publikation über CI in europäischen Ländern, die von einem der jetzigen Autoren durchgeführt wurde, Schimmel nicht als Auslöser identifiziert [3], und auch im New Jersey Report von 1989 oder im darauf folgenden Buch von [2, 4] wurde Schimmel nicht erwähnt. In den letzten Jahren hat die globale Erwärmung zu mehr Regenfällen, Überschwemmungen, Wirbelstürmen, undichten Dächern und Wassereintrüben geführt, was wiederum zu einem verstärkten Schimmelwachstum in Innenräumen führt.

Während Schimmelsporen und -partikel durch Verschlucken oder Einatmen toxisch sein und alle exponierten Körperteile reizen können, könnte das Einatmen von niedermolekularen Schimmelpilz-VOCs (MVOCs) eine wichtige auslösende Exposition darstellen, die bisher weitgehend übersehen wurde [10]. Diese Möglichkeit wird durch ein Experiment gestützt, bei dem sich entwickelnde Fruchtfliegen, die MVOCs in einer Menge ausgesetzt waren, die mit der in schimmeligen Gebäuden [65] berichteten vergleichbar ist, Parkinson-ähnliche Symptome aufwiesen [55, 56]. Wichtig ist, dass alle organischen Materialien wie Teppiche, Stoffe, Papier, Sperrholz, Pressholz und Gipskarton innerhalb von 48-72 Stunden schimmeln können, wenn sie nass sind. Die Toxizität von MVOCs ist sehr unterschiedlich, wie [122] zeigt, der die Toxizität von MVOCs aus 24 Pilzarten verglich, die aus Schimmelpilzkolonien isoliert wurden, die nach dem Hurrikan Sandy auf Fruchtfliegenlarven in einer einheitlichen Reagenzglasatmosphäre gezüchtet wurden [122].

In der vorliegenden Studie wurde bei 12,0 % der Personen, die die QEESI-Kriterien für eine CI erfüllten, eine Exposition gegenüber neuen Bau- und Renovierungsarbeiten festgestellt. Starke Beweise für eine kausale Rolle der Exposition gegenüber chemischen Stoffen im Zusammenhang mit Neubauten/Umbauten und CI ergaben sich 1987, als im Hauptgebäude der US-Umweltbehörde EPA in Washington, D.C., etwa 27.000 Quadratmeter neuer Teppichboden verlegt wurden, was dazu führte, dass schätzungsweise 124 von 2000 Angestellten erkrankten, von denen acht an CI erkrankten, wobei sie am häufigsten auf Duftstoffe, Verkehrsabgase und Tabakrauch reagierten. Dies war zwar nicht der erste Nachweis von CI, aber der erste weithin anerkannte Vorfall, bei dem CI bei einer größeren Gruppe festgestellt wurde, von denen viele staatliche Wissenschaftler für Innenraumluft waren. Die Substanz, die am stärksten mit diesen Erkrankungen in Verbindung gebracht wurde, war 4-Phenylcyclohexen (4-PCH), ein unerwünschtes Nebenprodukt mit dem typischen Geruch neuer Teppiche, das bei der Herstellung von Styrol-Butadien-Kautschuk (SBR)-Latex anfällt, einem Klebstoff, mit dem Teppiche auf ihrer Unterlage befestigt werden. Eine Beschreibung dieses Ereignisses und der damit zusammenhängenden Raumluftuntersuchungen ist an anderer Stelle zu finden [2, 4, 51, 84].

Obwohl die Auslösung durch medizinische/chirurgische Eingriffe am dritthäufigsten angegeben wurde (12,6 % der Patienten mit CI), waren verschiedene Szenarien damit verbunden, was es schwierig macht, kausale Zusammenhänge zu isolieren. Zu den potenziell relevanten Expositionen gehörten jedoch Anästhetika, intravenöse Schläuche, Chemotherapie und andere Krebstherapien. Die beste Dokumentation von CI im Zusammenhang mit medizinischen oder chirurgischen Verfahren bezieht sich auf Empfänger von Brustimplantaten [114]. Die vorliegenden Ergebnisse und die Tatsache, dass in unserer Umfrage sowohl Fragen zu implantatbezogenen als auch zu nicht-implantatbezogenen medizinischen/chirurgischen Eingriffen gestellt wurden, deuten darauf hin, dass weitere Untersuchungen erforderlich sind, um den potenziellen Zusammenhang zwischen nicht-implantatbezogenen medizinischen/chirurgischen Eingriffen und der Entwicklung von CI zu verstehen. Studien zum CI im Zusammenhang mit Anästhesie und Chemotherapie könnten nützliche Erkenntnisse liefern, zum Beispiel durch die Verwendung des QEESI zur Bewertung von Patienten vor und nach einer Operation oder Chemotherapie.

Chirurgische Implantate wurden nur von 1,8 % unserer CI-Teilnehmer als auslösendes Ereignis genannt. Nach solchen Eingriffen berichteten viele Ärzte von multisystemischen Symptomen bei Patienten, die dem chronischen Müdigkeitssyndrom und CI sehr ähnlich sind [15, 111]. Wee et al. (2020) berichteten bei 750 Brustimplantat-Patienten, deren Implantate entfernt wurden, über signifikante Verbesserungen bei Symptomen wie Müdigkeit, Gedächtnis und vor allem bei Nahrungsmittelunverträglichkeiten. In ähnlicher Weise berichteten Campbell et al. (1994), dass sich die Symptome bei 40-60 % der Brustimplantat-Patienten nach der Entfernung der Implantate zurückbildeten. Zu den potenziellen Expositionen gehören Silikon, das langsam aus intakten Brustimplantatmembranen austreten kann [14, 16] und entzündliche und immunologische Reaktionen hervorruft [16, 111], sowie Metalle, die in das umliegende Gewebe migrieren können [42], und Verarbeitungshilfsstoffe und Peroxide, die zur Erleichterung des Aushärtungsprozesses

von Implantatgelen verwendet werden. Ein erhöhtes Risiko besteht bei Personen mit Autoimmunantikörpern [111, 120], deren Symptome mit CI einhergehen können [14, 100]. Weitere Zusammenhänge zwischen Chemikalien- Unverträglichkeiten und Brustimplantaten werden an anderer Stelle berichtet [2, 4, 57, 81].

Es ist seit langem bekannt, dass Pestizide, die von 12 % unserer Teilnehmer mit CI angegeben wurden, CI auslösen können, insbesondere Expositionen gegenüber Organophosphaten und/oder Carbamaten [2, 4, 77]. Die Exposition gegenüber Pestiziden ergibt sich aus der Verwendung von Pestiziden in Privathaushalten, der kommerziellen Schädlingsbekämpfung, der beruflichen Nutzung/Produktion, der landwirtschaftlichen Nutzung oder dem großflächigen Sprühen [23]. Ausführlich beschrieben wurde die "mysteriöse Krankheit" von Kasinomitarbeitern, die zeitgleich mit der Anwendung von Carbamat- und Pyrethroid-Pestiziden im Mitarbeiter-Café und an den Kellerwänden auftraten [23]. In der Folge entwickelten 12 von 19 Arbeitnehmern, die zur medizinischen Untersuchung überwiesen wurden, eine CI, die sich als neu auftretende "Empfindlichkeiten" gegenüber Parfüm, Benzin, Zeitungspapier, Reinigungsmitteln, Pestiziden und Lösungsmitteln manifestierte.

In vielen Gemeinden werden regelmäßig Pestizide aus der Luft versprüht, vor allem während der Hauptmückensaison und nach Wirbelstürmen und Überschwemmungen [30, 69, 71]. TILT könnte eine weitere negative Auswirkung des Klimawandels sein, da die globalen Temperaturen steigen und die Populationen und Lebensräume von Schädlingen wie Zecken und Moskitos zunehmen [58, 73]. Sicherere Ansätze für die Schädlingsbekämpfung, einschließlich des ökologischen Gartenbaus und der Landwirtschaft, des Einsatzes von Nützlingen, ausgefeilter Modellierung zum besseren Verständnis von Schädlingspopulationen und Methoden zur Verringerung der Pestizidresistenz, können dazu beitragen, die Öffentlichkeit vor durch Pestizide ausgelösten CI zu schützen.

Pestizide wurden in großem Umfang eingesetzt, um vektorübertragene Krankheiten bei den Truppen im Golfkrieg zu verhindern. Das US-Verteidigungsministerium schätzte, dass mindestens 40.000 Militärangehörige möglicherweise einer Überexposition gegenüber Organophosphaten ausgesetzt waren [50, 96]. Nach dem Krieg erkrankten mehr als 200.000 Personen an der so genannten Golfkriegskrankheit, die durch eine Vielzahl von Symptomen gekennzeichnet ist, zu denen häufig auch Unverträglichkeiten gegenüber Chemikalien, Lebensmitteln und Medikamenten gehören [35, 102, 107, 115].

Wichtig ist, dass die Forschung über Kriegsexpositionen auch chemische Waffen, die während des Golfkriegs freigesetzt wurden oder sich in der Nähe von Militärangehörigen befanden, als Risikofaktoren für CI identifiziert hat, einschließlich der Organophosphat-Nervenkampfstoffe Sarin und Cyclosarin, die ebenfalls das Enzym Acetylcholinesterase (AChE) hemmen. Darüber hinaus wurde Pyridostigminbromid, ebenfalls ein Carbamat, schätzungsweise 250 000 US-Soldaten als Vorbehandlung gegen eine mögliche Nervenkampfstoffexposition in Tablettenform verabreicht [41]. Die Forscher haben die OP-Toxizität im Hinblick auf die Cholinesterase-Hemmung eingehend untersucht. Mit TILT scheinen wir es mit einem völlig neuen Mechanismus der OP-Toxizität zu tun zu haben, nämlich der Sensibilisierung von Mastzellen. Dies eröffnet eine neue Sichtweise auf die multisystemischen, oft behindernden Symptome und die Unverträglichkeiten von Chemikalien, Nahrungsmitteln und Medikamenten, die von OP-exponierten Personen berichtet werden [80]. Bereits 1996 postulierte der Arzt und Forscher Gunnar Heuser, dass eine chemische Exposition eine Mastzellenstörung auslösen kann, was seiner Meinung nach den zugrunde liegenden Mechanismus der TILT erklären könnte [48, 49].

Miller und Mitzel [77] beschrieben 37 Personen, die über multisystemische Symptome sowie Chemikalien- und Nahrungsmittelunverträglichkeiten im Anschluss an eine OP-Pestizidbekämpfung berichteten. Dies war auch die erste Arbeit, in der OPs als wahrscheinliche Auslöser der Golfkriegskrankheit genannt wurden. Andere Forscher, die die Golfkriegskrankheit untersuchten, haben gezeigt, dass Soldaten, die Petroleumbränden sowie chemischen Waffen, die Sarin und Cyclosarin enthielten, ausgesetzt waren, Symptome von CI entwickelten [41, 50, 115].

Verbrennungsprodukte (einschließlich Pyrolyseprodukte), die von über 7 % unserer CI-Teilnehmer als Auslöser genannt wurden, wurden ebenfalls als Auslöser von CI in Betracht gezogen. Dies wurde von Piloten, Flugbegleitern und Vielfliegern beschrieben, die sichtbarem Rauch/Dämpfen und starken Gerüchen ausgesetzt waren, gefolgt von CI-ähn-

lichen Symptomen, ein Phänomen, das als "aerotoxisches Syndrom" bekannt ist. Michaelis et al. [74] befragten britische Piloten nach ihren Erfahrungen mit verunreinigter Luft an Bord von Flugzeugen und stellten fest, dass 88 % von einer Verunreinigung der Kabinenluft wussten, wobei 34 % von einer "häufigen" Exposition berichteten, 7 % von sichtbarem Rauch oder Nebel und 53 % von neurologischen Symptomen einschließlich "chemischer Empfindlichkeit" [74]. In ähnlicher Weise stellte Dr. Steven Levin von der Mount Sinai School of Medicine nach dem Einsturz des World Trade Centers (WTC) fest, dass einige seiner Patienten, sobald sie nicht mehr in Lower Manhattan wohnten, eine allgemeine Verbesserung ihrer Symptome bemerkten, aber feststellen mussten, dass die Exposition gegenüber Zigarettenrauch, Fahrzeugabgasen, Reinigungsmitteln, Parfüm oder anderen Reizstoffen in der Luft ein Wiederauftreten ihrer Symptome in einer Weise auslöste, die sie vor dem 11. September nicht kannten. Durch die WTC-Katastrophe waren viele Menschen hohen Konzentrationen komplexer Verbrennungspartikel ausgesetzt [72].

Mögliche Mechanismen

Es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen CI und Autoimmunität durch die Produktion von Autoantikörpern gegen Myelin-Basisches Protein, Myelin-Assoziiertes Glykoprotein, Gangliosid GM1, glatte Muskelzellen und antinukleäre Autoantikörper [1, 19, 44, 105]. Andere vorgeschlagene Mechanismen für CI beinhalten olfaktorisch-limbisches Kindling, d. h. die Verstärkung der Reaktivität auf eingeatmete und verschluckte Chemikalien, was zu anhaltenden affektiven, kognitiven und somatischen Symptomen führt [7, 8, 9, 17]. Aufbauend auf diesem Mechanismus skizzierte [86] eine plausible Reihe interagierender, synergistischer Biomechanismen, die ein Übermaß an N-Methyl-D-Asparaginsäure- oder N-Methyl-D-Aspartat-Aktivität (NMDA) mit sich bringen, die eine Stickoxid-vermittelte Stimulation von Glutamat, einen verringerten Cytochrom-P450-Stoffwechsel und einen ATP-Entzug bewirken, was zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke führt, wodurch organische Chemikalien in das zentrale Nervensystem gelangen können und zu CI-Symptomen führen [86].

Organophosphat-Pestizide (OPs), die irreversibel an cholinerge Rezeptoren binden, scheinen zu den schwerwiegendsten und dauerhaft schädigenden CI-Auslösern zu gehören. Organophosphate können die Degranulation von Mastzellen bei Mensch und Tier auslösen [119]. Bei Mäusen führte die wiederholte orale Verabreichung des OP Malathion zu einer Mastzelldegranulation bei Konzentrationen, die unter denen liegen, die Cholinesterase hemmen. Malathion wird in großem Umfang zur Mückenbekämpfung, in der Landwirtschaft und im Landschaftsbau eingesetzt. Rückstände sind in Lebensmitteln vorhanden [6].

Das parasympathische Nervensystem moduliert die Mastzellenaktivität auch über einen cholinergen Signalweg [34]. Mastzellen spielen eine zentrale Rolle bei der Regulierung des zerebralen Blutflusses [68], was sich direkt auf die Gehirnfunktion auswirkt. Bemerkenswert ist, dass sowohl Patienten mit Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) als auch CI-Patienten häufig über kognitive Schwierigkeiten, einschließlich "Gehirnnebel", berichten. Eine Studie von einem der Autoren dieses Artikels (Miller), die eine schwache VOC-Exposition (Aceton) bei erkrankten und asymptomatischen Golfkriegsveteranen untersuchte, zeigte, dass der zerebrale Blutfluss nicht anstieg, um den Anforderungen einer schwierigen kognitiven Aufgabe zu entsprechen [18, 81].

Einige der am stärksten "TILT"-gefährdeten Personen berichten über die Auslösung durch die Exposition gegenüber OPs [77]. Zu den Gruppen, die OPs ausgesetzt sind und ein TILT-Risiko haben, gehören Landarbeiter, Schafhirten, Hausbewohner, die Pestiziden ausgesetzt sind, Golfkriegssoldaten und Mitglieder des Flugpersonals, die "Fume Events" ausgesetzt sind, bei denen Schmierstoffe in die Kabinenluft gelangen [2, 4, 116]. OPs binden irreversibel Acetylcholinesterase (AChE). Die Aktivität des Enzyms Paraoxonase (PON1) trägt dazu bei, die Fähigkeit einer Person zur Entgiftung von OPs zu bestimmen [24, 36, 59] und könnte erklären, warum bestimmte Personen besonders anfällig für TILT sind. Die Sensibilisierung der Mastzellen trägt jedoch auch zur Erklärung der langfristigen Erkrankungen und der CI bei, die einige Personen entwickeln.

Schließlich muss auch die Rolle des oxidativen Stresses (OS) berücksichtigt werden. Es ist erwiesen, dass reaktive Sauerstoffspezies (ROS) an der intrazellulären Signalübertragung verschiedener proinflammatorischer Zytokine beteiligt sind, die das angeborene Immunsystem, einschließlich der Mastzellen, regulieren [21]. Mehrere Studien zeigen, dass

eine Überproduktion von ROS durch die Aktivierung verschiedener regulatorischer Proteine proinflammatorische Prozesse auslöst [95].

Es ist bekannt, dass OS bei verschiedenen allergischen Erkrankungen, wie Asthma, Rhinitis und atopischer Dermatitis, eine Rolle spielt. Das Verständnis der Biopathien von OS und der Rolle, die Antioxidantien dabei spielen, kann bei der Therapie-Entwicklung für viele damit verbundene Krankheiten helfen [45]. Anhaltender OS kann Proteine, Lipide und DNA infolge von Entzündungen schädigen, die durch Umwelteinflüsse ausgelöst werden [13] - entweder durch eine einzelne hochgradige toxische Exposition oder durch gleichzeitige niedriggradige Expositionen aus mehreren Quellen, wie die von den Befragten in unserer Umfrage angegebenen auslösenden Expositionen.

TILT scheint eine Veränderung/Sensibilisierung der angeborenen Ersthelfer unseres Immunsystems - der Mastzellen - mit sich zu bringen, so dass der Einzelne die zuvor vertragenen chemischen Inhalationsstoffe, Lebensmittel und Medikamente nicht mehr toleriert. Auf diese Weise ähnelt TILT sowohl einer Allergie als auch einer Toxizität. Beide Phasen der TILT - (1) Initialisierung durch eine Vielzahl von Schadstoffen und (2) anschließende Auslösung durch zuvor tolerierte Xenobiotika - scheinen mit oxidativem Stress verbunden zu sein, der zur Bildung freier Radikale führt, die den Zellstoffwechsel, die Genexpression und die Signaltransduktion stören können. Die Auslösung von TILT kann beispielsweise durch oxidative DNA-Schädigung erfolgen, die zu einer Instabilität des Genoms führt, indem die DNA der Mastzellen entweder direkt oder epigenetisch beeinflusst wird [21].

Zusammengenommen unterstützen unsere Daten die Annahme, dass die Person, die über mehrere Symptome, mehrere Unverträglichkeiten und wiederkehrende Infektionen sowie über eine Vorgeschichte von Expositionseignissen berichtet, einen zusammenhängenden Bericht liefert, der auf physiologische (im Gegensatz zu psychosomatischen) Erklärungen für ihre oft verwirrenden Beschwerden hinweist. Patienten mit hohen QEESI-Werten haben möglicherweise im Laufe der Zeit eine oder mehrere toxische Expositionen sowie mehrere längerfristige Antibiotikakuren erlebt. Persönliche Vorgeschichten sind komplex. So kann beispielsweise ein Wassereintritt, der zu Schimmelbildung führte, mit phenolischen Desinfektionsmitteln oder Bleichmitteln saniert worden sein, wobei Duftstoffe aufgetragen wurden, um Gerüche zu überdecken. Nachfolgende Renovierungsarbeiten können den Abriss, das Verlegen neuer Teppiche, Malerarbeiten, das Auftragen von Klebstoffen und die Einführung neuer ausgasender Oberflächenmaterialien und Einrichtungsgegenstände (z. B. Spanplatten) umfassen. Diese Expositionen reizen die Atemwege und können zu chronischen oder wiederkehrenden Nasennebenhöhlenentzündungen führen, für die Ärzte unter Umständen längerfristig Antibiotika verschreiben. Sowohl Pestizide als auch Antibiotika können die normale Magen-Darm-Flora stören und zu neuen Nahrungsmittelunverträglichkeiten führen.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Exposition gegenüber Antibiotika im Laufe des Lebens und bestimmte wichtige Umwelteinflüsse eine Vorhersagekraft für die CI haben. Dies steht im Einklang mit einer kürzlich erschienenen Arbeit von [99], in der ein Zusammenhang zwischen Infektionen und CI festgestellt wurde [99]. Obwohl dies in dem Manuskript nicht erwähnt wird, kann man vermuten, dass Personen mit Infektionen mit Antibiotika behandelt werden. Daraus könnte man schließen, dass es einen kausalen Zusammenhang zwischen diesen Expositionen und späteren Unverträglichkeiten gibt, die sich als Multisystem-Symptome manifestieren, die als Reaktion auf nachfolgende Chemikalien-, Lebensmittel- und Medikamentenexpositionen zu- und abnehmen. Die künftige Forschung sollte den Mechanismus untersuchen, durch den Expositionen und/oder Veränderungen im Darmmikrobiom unsere Mastzellen und die angeborene zellvermittelte Toleranz beeinträchtigen können. Die Allergie- und Toxikologie, wie sie derzeit praktiziert wird, scheint die beiden Schritte der TILT und die Tatsache, dass toxische Expositionen Mastzellen sensibilisieren können, übersehen zu haben.

Personen mit einer Chemikalien-Intoleranz stehen nur wenige bewährte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, außer der Vermeidung von Expositionen, die ihre Symptome auslösen und weiterhin auslösen können. Viele müssen jahrelang eine restriktive Eliminationsdiät einhalten. Prä- und Probiotika bieten eine potenziell attraktive Option. In unserer jüngsten Studie konnten wir zeigen, dass fast 60 % der Patienten, bei denen ein Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) diagnostiziert wurde, die QEESI-Kriterien für CI erfüllten. Dies deutet darauf hin, dass Therapien, die zur Behandlung von MCAS eingesetzt werden, auch für die Behandlung von CI/TILT nützlich sein könnten, z. B. Medikamente

wie Cromolyn, die die Mastzelldegranulation verhindern, und/oder H1- und H2-Antihistaminika, die die Wirkung von Histamin blockieren, das aus Mastzellen im Gewebe freigesetzt wird [80, 83, 118].

Konsequenzen für die künftige Forschung

Unsere umfangreichen bevölkerungsbezogenen Erhebungen haben viele der am häufigsten genannten CI/TILT auslösenden Expositionen ermittelt. Mit Ausnahme von Schimmelpilzen handelt es sich bei all diesen Expositionen um fossile Brennstoffe, deren Verbrennungsprodukte und/oder deren synthetische chemische Derivate. Die Hauptschuldigen in beiden Fällen - flüchtige organische Verbindungen aus Schimmelpilzen und fossilen Brennstoffen - scheinen niedermolekulare flüchtige organische Verbindungen wie Terpene in Parfüms oder kurzkettige flüchtige Stoffe zu sein, die von Schimmelpilzen freigesetzt werden (siehe [122]). Weitere Studien sollten sich mit den folgenden Forschungsfragen befassen, die wir für sehr interessant halten:

1. Sensibilisiert die Exposition gegenüber fossilen Brennstoffen die wichtigsten Abwehrkräfte unseres natürlichen Immunsystems, d. h. die Mastzellen (TILT-Stufe I, Initialisierung)?
2. Setzen sensibilisierte Mastzellen Kaskaden von Mediatoren (Histamin, Zytokine) frei, wenn sie anschließend mit strukturell nicht verwandten Xenobiotika in Berührung kommen, z. B. mit Nanogramm eingeatmeter flüchtiger organischer Verbindungen oder mit Lebensmitteln/Nahrungszusatzstoffen im Magen-Darm-Trakt (TILT Stufe 2, Auslösung)?

Praktische Maßnahmen für Patienten, bei denen der Verdacht auf TILT besteht, umfassen nun: (1) ihnen, ihren Familien, Vermietern und Arbeitgebern zu erklären, dass sie jetzt empfindlich auf winzige Mengen von Partikeln und VOC reagieren, die aus biologischen Quellen (Schimmel, Algen) oder aus fossilen Brennstoffen, deren Verbrennungsprodukten oder synthetischen chemischen Derivaten stammen können, und (2) zu besprechen, wie diese aus ihrem Wohn-, Schul- und Arbeitsumfeld entfernt werden können (z. B. keine Exposition gegenüber Duftstoffen, Verbrennungsprodukten, keine angebauten Garagen usw.). Mit solchen Einschränkungen zu leben, ist eine gewaltige Herausforderung. Daher empfehlen wir, dass die Maßnahmen des öffentlichen Gesundheitswesens und die medizinische Beratung in erster Linie Empfehlungen zur Verringerung oder Vermeidung der Exposition enthalten sollten.

Einer von vier Patienten in der Primärversorgung leidet an MUS. Ärzte in der Primärversorgung, Neurologie, Psychiatrie, Psychologie, Arbeitsmedizin und Allergologie/Immunologie wären gut beraten, den QEESI und eine individuelle Expositionsanamnese in ihre Bewertung von Patienten mit MUS sowie von Patienten mit Erkrankungen unbekannter Ätiologie wie myalgischer Enzephalomyelitis/chronischem Erschöpfungssyndrom (ME/CFS), Asthma, Fibromyalgie, Autismus, ADHS, Depression oder anderen psychologischen Erkrankungen einzubeziehen. All dies sind keine ätiologischen Diagnosen; CI und TILT sind ätiologische Diagnosen. Ärzte sollten nicht davon ausgehen, dass eine Krankheit psychosomatisch ist, ohne nach umweltbedingten Auslösern und Triggern zu suchen. Sie sollten alle Patienten mit dem BREESI/QEESI untersuchen und sich über CI und TILT informieren.

Der Magen-Darm-Trakt ist dicht mit Mastzellen besiedelt, und Verdauungsbeschwerden und Nahrungsmittelunverträglichkeiten sind bei CI weit verbreitet. Die Rolle heutiger Expositionen bei der Auslösung und Verschlimmerung dieser Erkrankungen durch Sensibilisierung der Mastzellen bedarf unserer unmittelbaren Aufmerksamkeit. Mastzellen haben sich vor über 500 Millionen Jahren entwickelt. Im Gegensatz dazu ist unsere Exposition gegenüber fossilen Brennstoffen und Verbrennungsprodukten seit der industriellen Revolution (vor weniger als 300 Jahren) neu, während die Exposition gegenüber synthetischen Chemikalien, die aus fossilen Brennstoffen gewonnen werden, in den letzten Generationen seit dem Zweiten Weltkrieg - vor weniger als 100 Jahren - explosionsartig zugenommen hat. Fossile Brennstoffe greifen den Menschen und andere Tierarten sowohl von innen über die Sensibilisierung der Mastzellen als auch von außen über den Klimawandel an.

Stärken und Grenzen

Die beträchtliche Anzahl von zufällig ausgewählten Umfrageteilnehmern (n > 10.000) ist eine Stärke dieser Studie. Sie verbessert die Verallgemeinerbarkeit unserer Ergebnisse und ermöglicht es uns, die Prävalenz von CI in den gesamten

USA sowie in allen Geschlechtern und Altersgruppen zu verstehen. Sie verbessert auch unser Verständnis der Expositionen, die CI/TILT auslösen können, und erweitert damit unsere frühere Arbeit, die auf zuvor veröffentlichte Fallberichte und Studien anderer, nicht bevölkerungsbasierter Studien beschränkt war [72].

Auch die Anwendung multivarianter statistischer Methoden erweitert unser Verständnis der relativen Rolle verschiedener Xenobiotika bei der Auslösung von CI/TILT, was einen Fortschritt in der Literatur darstellt. Schließlich stellt unsere Suche nach den Ursachen von CI eine dringend benötigte Ergänzung der CI/TILT-Literatur dar, deren Hauptaugenmerk auf so genannten "Auslösern" lag, die im Alltag CI-Symptome hervorrufen, ohne dass versucht wurde, die ursächlichen Auslöser von TILT zu bestimmen.

Diese Studie hat auch wichtige Einschränkungen. Erstens ist anzumerken, dass ereignisgesteuerte Analysen nach wie vor ein zuverlässigerer Indikator für die Auslösung von CI/TILT sind. Da es jedoch keine großen Kohorten gibt, die nach gut charakterisierten Expositionseignissen eine TILT entwickelt haben, stellt die Verwendung bevölkerungsbezogener Erhebungen, wie sie in dieser Studie durchgeführt wurden, eine wertvolle Alternative dar, um zu verstehen, was CI/TILT auslöst oder tatsächlich zugrunde liegt. Unsere Ergebnisse spiegeln jahrzehntelange Beobachtungen in Ländern auf fünf Kontinenten wider, die von vielen Tausenden von Patienten, Ärzten und Gesundheitsexperten gemacht wurden.

Eine weitere Einschränkung ist, dass sich nur etwa die Hälfte der Personen mit positiven QEESI-Screens an eine bestimmte Exposition erinnerte, die ihre Symptome ausgelöst haben könnte. Angesichts des exponentiellen Anstiegs der Exposition gegenüber Giftstoffen, die aus fossilen Brennstoffen und biologischen Quellen stammen, in Verbindung mit der reduzierten Frischluft in Gebäuden aufgrund von Energiesparbemühungen, die durch das arabische Ölembargo von 1973 ausgelöst wurden, ist TILT jedoch zu einer Epidemie geworden.

Eine weitere potenzielle Einschränkung ist das Fehlen von Daten zur Rasse/Ethnizität unserer Teilnehmer, was einen Vergleich der CI-Prävalenz zwischen verschiedenen Minderheitenpopulationen verhindert. Obwohl diese Analyse eine vielfältige Erhebungspopulation und eine beträchtliche Anzahl von Teilnehmern umfasst, können wir die Möglichkeit von Auswahlverzerrungen nicht ausschließen. Daher ist es sinnvoll, die Art und Weise zu erörtern, in der eine solche Verzerrung in unsere Studie eingeflossen sein könnte, sowie deren Auswirkungen auf unsere Ergebnisse. Da das Ausfüllen unserer Umfrage am Computer ein aktives Engagement und damit ein Mindestmaß an Gesundheit und Wohlbefinden erforderte, ist es wahrscheinlich, dass in unserer Umfrage die am stärksten von CI/TILT betroffenen Personen unterrepräsentiert waren. Wichtig ist jedoch, dass dieser "Effekt des gesunden Teilnehmers" (analog zum Effekt des gesunden Arbeitnehmers) unsere Ergebnisse tendenziell in die Richtung verzerrt, dass unsere Schätzungen der CI-Prävalenz zu vorsichtig ausfallen.

Eine solche Verzerrung könnte bei älteren Umfrageteilnehmern stärker ausgeprägt gewesen sein, was teilweise die geringere Prävalenz von CI in dieser Altersgruppe erklären könnte. Mangelnder Zugang zum Internet, zu einem Computer oder einem Smartphone sowie sprachliche Einschränkungen könnten ebenfalls die Verallgemeinerbarkeit unserer Ergebnisse in Bevölkerungsgruppen mit niedrigem Einkommen und Minderheiten eingeschränkt haben. Eine mögliche Einschränkung bei gesundheitsbezogenen Erhebungen ist schließlich der sogenannte "Recall Bias", bei dem Personen, die am stärksten von einer Krankheit betroffen sind, eher dazu neigen, sich an expositionsbezogene Details zu erinnern und diese zu berichten.

SCHLUSSFOLGERUNG

Unter Verwendung des international validierten QEESI in einer Umfrage unter mehr als 10.000 Erwachsenen in den USA konnten wir eine 20 %ige Prävalenz einer CI dokumentieren, von denen die Hälfte den Ausbruch ihrer Krankheit auf ein auslösendes Expositionseignis oder mehrere Ereignisse zurückführte. Eine längerfristige Einnahme von Antibiotika im Laufe des Lebens war ebenfalls mit CI/TILT assoziiert, ebenso wie die spezifische Verwendung von Antibiotika im Zusammenhang mit Prostata, Haut, Mandeln, Magen-Darm-Trakt und Nasennebenhöhlen. Die am häufigsten berichteten auslösenden Expositionen, die mit CI/TILT in Verbindung gebracht wurden, waren Schimmel, Umbau/Neu-

bau, medizinische/chirurgische Eingriffe und Pestizide, während Verbrennungsprodukte, Implantate und andere weniger häufig genannt wurden. Zu den auslösenden Ereignissen mit den höchsten Odds Ratios gehörten Pestizide, Brustimplantate, Schimmelpilze und Verbrennungsprodukte, gefolgt von Umbauten/Neubauten und chirurgischen/medizinischen Eingriffen in dieser Reihenfolge.

Insgesamt hatten Frauen beim QEESI tendenziell höhere Werte als Männer. Diese Studie erläutert die Arten von Expositionereignissen, die CI/TILT auslösen können, und liefert damit nützliche Erkenntnisse darüber, wie Bevölkerungsgruppen, einschließlich sensibler Untergruppen, TILT in Zukunft vermeiden können. Auch wenn bestimmte Expositionen wie medizinische/chirurgische Eingriffe möglicherweise schwer zu vermeiden sind, ist eine Reduzierung der Exposition gegenüber Schadstoffen im Zusammenhang mit dem Einsatz von Pestiziden, Neubauten/Umgestaltungen und Schimmel möglich und sollte im Mittelpunkt der Bemühungen zur Verhinderung künftiger CI/TILT stehen. Da viele Patienten über TILT berichten, die durch verschiedene Medikamente, Implantate und chirurgische Eingriffe ausgelöst wurde, ist es wichtig, dass alle Patienten mit dem BREESI/QEESI auf CI untersucht werden und dass, wenn möglich, die individuelle Anfälligkeit vor medizinischen oder chirurgischen Eingriffen berücksichtigt wird.

Ergänzend siehe Angaben im Originaldokument zu:

- Verfügbarkeit von Daten und Materialien
- Quellenverweise [1] bis [123]
- Danksagung
- Finanzieller Förderung
- Angaben zu den Autoren
- Mitwirkende
- Erklärungen zur Berufsethik
- Zustimmung zur Veröffentlichung
- Interessenskonflikten
- Weitere Informationen

Quelle: Miller, C.S., Palmer, R.F., Kattari, D. et al. „What initiates chemical intolerance? Findings from a large population-based survey of U.S. adults“ Environ Sci Eur 35, 65 (2023), <https://doi.org/10.1186/s12302-023-00772-x>, 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 (s. 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.