

## VIŠESTRUKA KEMIJSKA OSJETLJIVOST: TEORIJE ETIOPATOGENEZE

ŽELJKO UGRENOVIĆ I JASMINKA BOBIĆ

*Institut za medicinska istraživanja i  
medicinu rada, Zagreb*

Primljeno 6. ožujka 1998.

Višestruka kemijska osjetljivost (VKO) može se definirati kao »stečeni poremećaj, karakteriziran rekurentnim, polimorfnim simptomima; javlja se kao reakcija na izlaganje raznim kemijskim tvarima koje nisu međusobno srodne, u dozama daleko ispod onih za koje je ustanovljeno da u općoj populaciji uzrokuju štetne učinke, a uobičajenim medicinskim pretragama nije moguće naći drugi uzrok poremećaja«. Temeljno je pitanje je li VKO ponajprije toksikodinamski fenomen ili je psihogeni poremećaj. Prikazane su suvremene teorije etiopatogeneze VKO u kojima se razmatra uloga imunoloških, upalnih, metaboličkih, psihofizioloških i neurokemijskih mehanizama, kao i procesa neuralne senzibilizacije u nastanku poremećaja. Posebno je razmotren složeni odnos između psihičkih poremećaja i socijalnih faktora, s jedne strane, te VKO. Naglašeno je značenje znanstvenog istraživanja VKO za područje kliničke medicine, javnog zdravstva i za zakonodavno-pravnu regulativu.

*Ključne riječi:*

kemijske nokse, izloženost, psihički poremećaji, rekurentni simptomi, stečena nepodnošljivost, senzibilizacija, utjecaj okoliša

Višestruka kemijska osjetljivost (VKO), engl. *multiple chemical sensitivity*; njem. *chemische Vielfachempfindlichkeit* ili *vielfache Chemikalienunverträglichkeit*; franc. *hypersensibilité chimique multiple*; (u slobodnijem prijevodu »osjetljivost na mnogobrojne kemikalije«) jest bolest nepoznate etiologije koja je tijekom posljednjih desetak godina, osobito u SAD-u, postala predmetom žučljivih rasprava među znanstvenicima, liječnicima, pravnicima, predstavnicima osiguravajućih društava i industrije pa i političarima. Broj bolesnika je relativno velik, djelotvornost terapijskih mjera je nedostatna, a njihova znanstvena utemeljenost upitna (1).

Definicija bolesti koja se najčešće susreće u literaturi je *Cullenova* (2). VKO je definirana kao »stečeni poremećaj, karakteriziran simptomima koji se vraćaju zahvaćajući mnoge organske sustave; javlja se kao reakcija na izlaganje raznim, međusobno nesrodnim

kemijskim tvarima u dozama daleko ispod onih za koje je ustanovljeno da u općoj populaciji uzrokuju štetne učinke, a uobičajenim medicinskim pretragama nije moguće naći drugi uzrok poremećaja«. U literaturi se susreću i brojni drugi nazivi koji se rabe pretežno kao sinonimi za termin VKO: ekološka bolest, bolest izazvana okolišem, sindrom kemijske hipersenzitivnosti, kemijski izazvana imunološka disfunkcija, sindrom višestruke kemijske preosjetljivosti, bolest dvadesetog stoljeća i drugi (3). Termin »višestruka kemijska osjetljivost« (»multiple chemical sensitivity«) s pravom je kritiziran jer preudicira etiologiju (4). Njegova se uporaba, međutim, toliko uvriježila da naziv rabe i oni koji se s njim ne slažu.

Bolest obično započinje nakon jednokratne ili višekratne ekspozicije nedefiniranim kemijskim tvarima, najčešće pesticidima ili organskim otapalima. Kasnije već i izlaganje minimalnim koncentracijama različitih, kemijski i farmakološki nesrodnih tvari, izaziva kod bolesnika brojne simptome. Među tvarima koje izazivaju simptome nalaze se pesticidi, organska otapala, benzin, prirodni plin, formaldehid i glutaldehid, sredstva za čišćenje (osobito ona koja sadržavaju lauril sulfat), izocijanati, parfemi te produkti izgaranja. Među simptomima dominiraju glavobolja, umor, teškoće koncentracije i pamćenja te omaglica. Javljaju se i začepljenost nosa, osjećaj iritacije oka, suzenje, grebenje u grlu, osjećaj nedostatka zraka, pritisak u prsnom košu, palpitacije te gastrointestinalni i dermatološki simptomi (meteorizam, opstipacija, pruritus i dr.), i simptomi sa strane lokomotornog sustava kao što su bol u leđima i mišićima. Rezultati uobičajenih medicinskih pretraga većinom su u granicama normale (5). Tijek bolesti je nedovoljno poznat; najčešće s vremenom raste i raznolikost i intenzitet simptoma kao i broj kemijskih tvari na koje su bolesnici osjetljivi. Nisu poznati smrtni slučajevi koji bi bili direktna posljedica VKO. Bolest nerijetko značajno onesposobljuje bolesnika te i zbog toga problem nije samo od zdravstvenog i znanstvenog interesa već zadire u pitanja zakonodavno-pravne regulacije (6).

Epidemiološki podaci o VKO tek su djelomice poznati. Procjene prevalencije bolesti u američkoj populaciji (odakle ima i najviše izvještaja o bolesti) kreću se čak i do nekoliko postotaka; u drugim se radovima navodi da je VKO u klinički jasno izraženu obliku relativno rijetka bolest: tako je među 2710 bolesnika jedne sveučilišne klinike za medicinu rada tijekom razdoblja od 59 mjeseci nađeno 1,8% slučajeva VKO (7). I te je brojke potrebno gledati s određenom dozom opreza; znatan dio slučajeva VKO nerijetko ostaje neprepoznat, skriven pod drugim dijagnostičkim kategorijama. Opisana je u svim dobnim skupinama, no najčešće se javlja kod visokoobrazovanih osoba srednje dobi. Žene obolijevaju češće nego muškarci. Epidemiološki podaci pokazuju da je neka karakteristika samih bolesnika jedan od rizičnih faktora jer se npr. nakon kemijskih nesreća ili otrovanja tek kod relativno malog broja zahvaćenih javlja VKO kao kasna posljedica (8, 9). *Davidoff i suradnici* u najnovijem radu osporavaju neke od navedenih postavki: oni nalaze da je u grupi radnika muškaraca čiji je socijalni i ekonomski status bio nizak, približno četvrtina njih nakon ekspozicije benzinskim parama imala tipične simptome VKO (10).

Neuropsihologijsko ispitivanje ne upućuje na deterioraciju kognitivnih funkcija. U usporedbi sa zdravim ispitanicima jedina je razlika u otežanu prepoznavanju uzoraka na testovima vizualnog pamćenja. Rezultati na MMPI-2 (Minnesota multiphasic personality inventory) i Torontskoj skali za aleksitimiju upućuju na tendenciju tih ispitanika da se u stresnim situacijama umjesto na emocionalne probleme žale na somatske (11). U drugom istraživanju nađeno je da se rezultati koje postižu bolesnici s VKO

ne razlikuju bitno od rezultata kontrolne skupine na testovima verbalnog učenja i pamćenja te psihomotornog funkcioniranja. Rezultati postignuti neuropsihologijskim testiranjem pokazuju da najčešće subjektivne tegobe bolesnika s VKO nisu povezane s poremećenom funkcijom SŽS-a (središnjega živčanog sustava) koju bi bilo moguće utvrditi objektivnim metodama (12).

Treba naposljetku spomenuti i nekoliko drugih stanja kod kojih postoje značajne paralele s VKO, kao što su: sindrom bolesne zgrade (13–15), sindrom kroničnog umora (16) i fibromialgija (17). *Malt i suradnici* vide upadljivu sličnost između bolesnika s VKO i bolesnika koji svoje brojne zdravstvene tegobe pripisuju amalgamskim zubnim punjenjima (18).

Vrlo su zanimljive podudarnosti uočene između VKO i tzv. sindroma Perzijskog zaljeva (sindroma Zaljevskog rata). Naime, kod brojnih veterana tog rata pojavila se nepoznata bolest, karakterizirana umorom i simptomima koji se gotovo potpuno podudaraju s onima opisanim u VKO. Sličnost s VKO ne nalazi se, međutim, samo u simptomima već i u činjenici da su vojnici za boravka u ratnoj zoni bili izloženi kemijskim tvarima za koje je poznato da mogu precipitirati VKO. U tijeku su opsežna istraživanja na veteranima iz tog rata u čijem su središtu upravo paralele između VKO i sindroma Perzijskog zaljeva (19). Usprkos nejasnoćama u pogledu etiologije VKO i raspravama u znanstvenoj zajednici, u SAD-u je zakonodavac pitanje VKO kod ratnih veterana regulirao posebnim zakonom (20).

Temeljno pitanje etiopatogeneze oko kojeg se vode rasprave posljednjih godina jest: je li VKO ponajprije toksikodinamski fenomen (patološka interakcija između nekog kemijskog agensa i organskih sustava, koja se možda zbiva i preko mehanizama različitih od onih poznatih u toksikologiji), ili je psihogeni poremećaj (emocionalna reakcija na percipirane toksične agense) (21). Odgovor na to pitanje ima dalekosežne posljedice: ako se radi o bolesti uzrokovanoj ekspozicijom toksičnim tvarima na radnome mjestu ili u okolišu, koja može uzrokovati i invalidnost, onda je potrebno poduzeti odgovarajuće mjere prevencije (što može značiti i drastično sniženje dopustivih koncentracija brojnih kemijskih tvari na radnome mjestu i u okolišu), prilagoditi terapiju tim saznanjima, na primjeren način regulirati plaćanje zdravstvene skrbi, priznati pravo na naknadu štete, kao i prava na temelju mirovinskog i invalidskog osiguranja i drugo. Već i sama spoznaja o dalekosežnim posljedicama prihvatanja određenih teorija o etiologiji bolesti može značajno interferirati s istraživanjima (22).

## TEORIJE O ETIOPATOGENEZI VKO

Najvažnije suvremene teorije o etiopatogenezi VKO mogu se podijeliti prema mehanizmima koji se, prema tumačenjima određene teorije, smatraju dominantnima. Nešto je, međutim, potrebno naglasiti: između različitih patogenetskih mehanizama postoje interakcije, a neke od opisanih teorija nisu nužno međusobno konkurentne i isključive, već su prije komplementarne. Većina današnjih saznanja o VKO potječe iz epidemioloških i kliničkih istraživanja. Mnogi autori upozoravaju na ograničenja tih istraživanja naglašavajući da tek prikladan eksperimentalni model na životinjama omogućuje kontrolu različitih varijabli čiji je utjecaj gotovo nemoguće izbjeći u kliničkim i epidemiološkim istraživanjima (23).

### Imunološki mehanizmi

Teorije koje imunološke mehanizme smatraju ključnima pri nastanku VKO pripadaju najstarijima. To odražava i nazivlje, kao npr. alergijska toksemija, cerebralna alergija, kemijski izazvana imunološka disfunkcija i dr., koje najčešće rabe klinički ekolozi. Prema mišljenju autora koji vjeruju da su imunološki mehanizmi dominantni u VKO, postoje dva načina na koje oni dovode do nastanka bolesti: razvoj alergije ili nespecifično preopterećenje sposobnosti za imunološki odgovor na egzogene kemijske tvari. Nedostatna prehrana, osobito ona koja ima za posljedicu manjak vitamina i antioksidansa te supkliničke infekcije kao što je kandidijaza mogu, prema toj hipotezi, pridonijeti razvoju VKO (24–27). U SAD-u je nekoliko profesionalnih liječničkih organizacija razmotrilo imunološke teorije i praksu kliničkih ekologa, zaključivši kako su njihove tvrdnje medicinski i znanstveno neutemeljene a terapijski postupci neefikasni (28–30).

Luster smatra kako za sada nema dokaza da VKO nastaje posredstvom imunoloških mehanizama (31). Jednako misli i *Salvaggio* (32) upozoravajući na opasnosti pogrešne interpretacije imunoloških testova. U novijim radovima formuliraju se hipoteze o interakcijama između imuniteta, stresa i VKO gdje se saznanja s područja psihoneuroimunologije primjenjuju na problem kemijske osjetljivosti (33).

### Upalni procesi

Razvoj osjetljivosti na neku kemijsku tvar često se zbiva u dvije faze: u prvoj dolazi do ekspozicije pojedinačnoj velikoj količini kemijske tvari, a u drugoj se razvija kronična, dugotrajna nepodnošljivost prema malim količinama iste tvari ili drugih, različitih tvari. Takav se proces susreće u sindromu reaktivne disfunkcije dišnih putova (RADS, reactive airways dysfunction syndrome) gdje izlaganje pojedinačnoj, velikoj količini para, dima ili prašine poslije dovodi do razvoja kronične astme s hiperreakтивношću bronha (34). Sličan se mehanizam pretpostavlja i kod bolesnika u kojih se nakon jednokratnog izlaganja velikoj količini nekog iritansa razvije rinitis, s posljedičnim promjenama nazalne rezistencije – bolest je nazvana sindromom reaktivne disfunkcije gornjih dišnih putova (RUDS, reactive upper airways dysfunction syndrome) (35). Grupa istraživača je ustanovila da je nazalna rezistencija u skupini bolesnika s VKO dvostruko veća nego u kontrolnoj skupini (36). Chester (37) je našao znatno veću učestalost sinuitisa u skupini bolesnika s VKO, odn. »bolesti izazvane utjecajem okoliša«. *Bascom i suradnici* (38, 39) ustanovili su da duhanski dim povećava nazalnu rezistenciju kod senzibilne populacije, ali ne i kod kontrolne. *Meggs i Cleveland* (40) su pomoću fiberoptičke rinoskopije dokazali postojanje upale sluznice nosa u grupi bolesnika s VKO. *Meggs* (41) smatra kako postoje dobri argumenti da se bolest gornjih dišnih putova poveže sa VKO, shvaćajući kemijsku osjetljivost kao simptom upale gornjih dišnih putova.

Ipak je rezultatima tih istraživanja nešto nedostajalo da bi poslužili kao temelj prihvatljive teorije o etiopatogenezi VKO: tumačili su zbivanja na lokalnoj razini, na razini gornjih i donjih dišnih putova, ali nisu mogli rastumačiti mnogobrojne simptome koji se javljaju na mjestima koja su daleko od dišnih putova. Stoga je dodana nova hipoteza koja želi protumačiti mehanizam kojim podražaj na jednome mjestu može dovesti do upale na drugom, udaljenom mjestu. Taj je mehanizam nazvan neurogenim preusmjeravanjem (neurogenic switching) (42). Pretpostavlja se da do neurogene upale dolazi kad osjetilni impuls s mjesta stimulacije biva preusmjeren preko središnjega živčanog sustava na udaljeno mjesto i tu izazove upalu. Neurogeno

preusmjeravanje je, prema *Meggsu* (42), jedno od mogućih objašnjenja sistemske anafilaksije, astme, urtikarije, migrene i drugih stanja. Kako je poznato da izlaganje kemijskim tvarima može potaknuti neurogenu upalu, isti autor smatra da je upravo neurogeno preusmjeravanje mehanizam koji ima ulogu u stanjima kao što su VKO ili sindrom bolesne zgrade, i to zato što tumači na koji način respiratorni iritansi mogu dovesti do simptoma na drugim mjestima. *Meggs* (43) smatra da taj model, zajedno s koncepcijom neurogenog preusmjeravanja, može dobro objasniti mnoge aspekte RADS-a, RUDS-a, sindroma bolesne zgrade i VKO. *Ross* (44) uočava sličnosti između VKO, RADS-a i astme.

#### *Metabolički poremećaji*

Mnogobrojni i raznoliki simptomi, povećana razina koproporfirina u urinu i/ili smanjena aktivnost eritrocitne koproporfirinogen oksidaze kod dijela bolesnika s VKO naveli su neke autore na zaključak da je VKO uzrokovan poremećajem metabolizma porfirina (45). *Hahn i Bonkovsky* (46), kritički razmatrajući i upotrijebljenu laboratorijsku metodu za određivanje aktivnosti eritrocitne koproporfirinogen oksidaze, objašnjavaju kako VKO može biti pogrešno dijagnosticiran kao porfirija protumače li se pogrešno rezultati provedenih pretraga. Oni, kao i *Daniell i suradnici* (47), smatraju kako za sada nema znanstvenog opravdanja za tvrdnju da u nastanku VKO ulogu igra poremećen metabolizam porfirina.

*McFadden* (48) navodi da je kod značajnog broja bolesnika s VKO poremećena sulfatizacija fenolnih ksenobiotika, te pretpostavlja da ta fenotipska varijanta u načinu metaboliziranja nekih toksičnih tvari u okolišu ima ulogu u patogenezi VKO. *Newlin* (49) u istraživanju problema VKO primjenjuje modele na životinjama razvijene u svrhu istraživanja uloge genetski determiniranih karakteristika u osjetljivosti na toksične kemijske tvari.

#### *Neuralna senzibilizacija*

Ovdje su prikazane teorije čiji autori smatraju kako je jedan od ključnih mehanizama u razvoju VKO neuralna senzibilizacija. Treba spomenuti tri oblika senzibilizacije: 1) onu koja se odnosi na ponašanje, 2) vremenski ovisnu senzibilizaciju (VOS), koju je *Antelman* 1988. godine prvi opisao i imenovao (50) i 3) »kindling«. Oblik senzibilizacije koji se u novijim radovima smatra ključnim pri nastanku VKO je VOS (51, 52).

VOS je progresivno jačanje reakcije (što se odnosi kako na reakcije u svezi s ponašanjem tako i na neurokemijske, endokrine i/ili imunološke) prolaskom vremena između opetovanih, intermitentnih izlaganja nekom podražaju. Isti se fenomen javlja i nakon opetovanog izlaganja stresu izazvanom čimbenicima okoliša (53). Farmakološki i nefarmakološki podražaji (stres) mogu izazvati križnu osjetljivost. Proces senzibilizacije može u početku biti potaknut izlaganjem pojedinačnoj toksičnoj ili suptoksičnoj dozi neke kemijske tvari ali poslije, baš kao i u VKO, reakciju mogu izazvati već i vrlo male doze te ili neke druge kemijske tvari. Fenomen VOS jače je izražen u žena. Organizmi u kojih se razvija VOS pri prvom izlaganju određenoj kemijskoj tvari ne moraju pokazivati nikakve simptome ili su oni tek slabo izraženi. Nakon određenog perioda latencije već i vrlo male doze kemijske tvari mogu izazvati jake reakcije; zbiva se, dakle, proces obrnut od onoga koji se sreće pri razvoju tolerancije (54). Dokazano je da kod životinja opetovano izlaganje formaldehidu izaziva senzibilizaciju

prema kokainu (55). Simptomi kod VKO upućuju na zahvaćenost SŽS-a, uključujući limbička područja koja primaju podražaje i iz olfaktornih (mirisi) i iz trigeminalnih (iritansi) putova; upravo se limbička i mezolimbička područja mozga najlakše mogu senzibilizirati (56).

Tako ta teorija može dobro protumačiti zašto već i vrlo male koncentracije kemijskih tvari u okolišu mogu izazvati žestoke kliničke reakcije. Taj model ujedno pruža prihvatljivo objašnjenje činjenice da kod VKO nema onoga odnosa između doze i reakcije koji je poznat iz klasične toksikologije (57).

Hipoteza, nazvana olfaktorno-limbičkim modelom pretpostavlja kako izlaganje kemijskim tvarima putem inhalacije ili 1) izravno stimulira olfaktorne neuroreceptore i/ili 2) kemijske tvari bivaju preko olfaktornih putova prenesene direktno u mozak i ondje izazivaju promjene u obliku senzibilizacije u nekima od međusobno anatomski povezanih struktura: olfaktornom živcu, limbičkom sustavu i hipotalamusu (58–60). Pretpostavlja se da bogate interneuralne sveze omogućavaju da već i vrlo male koncentracije određenih kemijskih tvari djeluju izravno na centre za kontrolu autonomnih i neuroendokrinih funkcija, utječući neizravno i na dijelove mozga odgovorne za emocije i više kognitivne funkcije. Eksperimentalno je zaista ustanovljeno da izlaganje zdravih ljudi vrlo malim koncentracijama mirisa, tako malima da se ne mogu svjesno zamijetiti, dovodi do mjerljivih promjena u EEG-u, kao i do promjena u funkciji SŽS-a koje se očituju u obliku povećane podražljivosti SŽS-a i otežane koncentracije (61, 62).

*Iris Bell i suradnici* (63, 64), pažljivo ispitujući prijašnje kontrolirane studije VKO, uočavaju kako njima nedostaje plan i metodološki pristup nuždan za provjeru postojanja neimunološke senzibilizacije. Stoga autori smatraju dva istraživačka cilja primarnima: utvrditi u kontroliranim eksperimentima dolazi li kod bolesnika s VKO do senzibilizacije prema niskim dozama kemijskih tvari ili ne, i upotrijebiti modele na životinjama za VOS u svrhu istraživanja VKO. Autori naglašavaju kako su se u prijašnjim istraživanjima hipoteze o VKO u kojima se razmatraju mehanizmi senzibilizacije, uvjetnog refleksa i navikavanja često razmatrali odvojeno jedni od drugih te ističu potrebu integracije različitih teorijskih modela (64).

Olfaktorno-limbički model dao je poticaj i istraživanju olfaktornih funkcija suvremenim metodama; tako su, primjerice, kemosenzorni evocirani potencijali primjenjivani u istraživanju tih funkcija u bolesnika s VKO (65, 66).

Ima autora koji smatraju da je u lancu zbivanja koja dovode do VKO primaran stres. Neovisno o izlaganju bilo kakvoj kemijskoj tvari stres može povećati osjetljivost prema mirisima ili kemijskim iritantsima i tako pridonijeti nastanku VKO (67). Kliničko iskustvo doista govori u prilog mogućnosti takvog procesa, bar u nekim slučajevima VKO, a istraživanja na životinjama pokazuju kako pojedinačno izlaganje psihološkom stresoru može izazvati dugotrajnu, vremenski ovisnu senzibilizaciju na specifične ispitivane farmakološke agense (68, 69). I drugi su autori upozorili na iznenađujuću sličnost između procesa VOS i VKO posebno naglasivši ulogu stresa u razvoju senzibilizacije. Iznijeli su hipotezu da se VKO može bar djelomice objasniti prije opisanim procesom senzibilizacije (70). Logične su stoga i paralele što ih pojedini istraživači nalaze između VKO i posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP), pretpostavljajući da sličan mehanizam senzibilizacije leži u osnovi obaju poremećaja (71).

*Claudia Miller* (72) iznosi novu hipotezu o nastanku VKO, predlažući ujedno i novi naziv bolesti: »gubitak tolerancije induciran otrovom«. Ona analizira paralele između VKO i ovisnosti, primjećujući kako su neki od simptoma VKO nalik stimulatornim

učincima nekih opojnih sredstava, dok drugi nalikuju simptomima koji se javljaju u apstinencijskom sindromu. Uvodi i novi pojam, »prikriivanje« (masking), koji sadržava tri komponente: 1) apozicija, preklapanje učinaka vremenski vrlo bliskih izlaganja nekoj kemijskoj tvari; 2) navikavanje i 3) ovisnost. Upravo pojam »prikriivanja« ima središnju ulogu u njezinoj hipotezi; on, po mišljenju autorice, predstavlja onu finu, teško uhvatljivu varijablu zbog čijeg je nepoznavanja zaključak mnogih istraživanja bio da »fenomen VKO nema fiziološke podloge«. Autorica zajedno sa suradnicima predlaže preinake u strategiji istraživanja VKO, koje smatra nužnima (73).

### *Psihofiziološki mehanizmi*

Neki su istraživači pretpostavili da reakcija na mirise u okolišu mehanizmom uvjetnog refleksa dovodi do somatskih i psihičkih simptoma u VKO. Prema tom modelu, nakon što se kod neke osobe razviju simptomi bilo nakon jednokratne ekspozicije velikoj, odn. višekratnih ekspozicija malim dozama neke kemijske tvari jakog mirisa, poslije izlaganje sličnim mirisima, bez obzira na prirodu tvari, može izazvati iste simptome. Pri tome ta tvar ne mora djelovati ni toksično ni iritativno. Procesom nazvanim generalizacija stimulusa poslije i druge kemijske tvari, različita mirisa, mogu precipitirati simptome. Taj je proces, kako se pretpostavlja, podložan utjecajima i osobina ličnosti neke osobe i sociokulturnim utjecajima, uključujući i iatrogenu sugestiju (74, 75). *Vandenbergh i suradnici* (76) smatraju kako percepcija određene kemijske tvari u okolišu mehanizmom uvjetnog refleksa dovodi do hiperventilacije koja pak onda izaziva karakteristične simptome.

Ovi mehanizmi nisu nužno različiti od onih opisanih u drugim modelima, npr. olfaktorno-limbičkom. Razlika je prije svega u tome što jedna teorija više naglašava ponašanje, a druga biološke mehanizme koji upravljaju ponašanjem. Uzme li se u obzir raznolikost simptoma i činjenica da već i vrlo niske doze kemijskih tvari izazivaju simptome kod bolesnika s VKO, *Daniell i Sparks* (77) smatraju malo vjerojatnim da bi i kompleksni model temeljen samo na mehanizmima uvjetnog refleksa ikada sam po sebi mogao u potpunosti rastumačiti fenomen VKO.

Nekoliko novih hipoteza o ulozi psihofizioloških čimbenika u nastanku VKO predlaže *Lehrer* (78), razrađujući koncepcije stereotipije individualne reakcije, specifičnosti reakcije u svezi sa situacijom, klasičnu uvjetnu reakciju na kemijske stimuluse i psihofiziološke reakcije pri aktivnoj odn. pasivnoj orijentaciji prilikom suočavanja s problemima. Autor ujedno predlaže strategije za provjeru navedenih hipoteza. I drugi autori smatraju kako mehanizmi uvjetnog refleksa pružaju nove mogućnosti u tumačenju etiologije VKO, predlažući modifikacije istraživačkih strategija (79).

Zagovornici teorije prema kojoj je uvjetni refleks dominantan čimbenik u nastanku VKO predlažu i promjenu imena poremećaja: »averzija prema mirisu« umjesto VKO, te primjenu metoda behaviorne terapije u liječenju (80).

### *Neurokemijski mehanizmi*

Među tvarima koje bolesnici s VKO često navode kao uzročnike svojim tegobama jesu pesticidi, osobito organofosforni pesticidi (OP) i karbamati. Premda se općenito smatra da otrovanje s OP ne ostavlja trajnih posljedica ako nije fatalno, u toksikološkoj literaturi ima izvještaja i o trajnim neuropsihologijskim promjenama kod otrovanih (81). Katkad se kao kasna posljedica izlaganja organofosfornim pesticidima navodi i depresija,

poremećaj koji se nerijetko susreće i u bolesnika s VKO, što je neke autore navelo na pretpostavku o mogućim zajedničkim mehanizmima koji dovode i do depresije i do VKO (82–84). *Overstreet i suradnici* (23, 85) pretpostavili su kako bi jedan od tih mehanizama mogla biti kolinergična preosjetljivost. Stoga su, razvivši eksperimentalni model na životinjama, postavili hipotezu da je kolinergična preosjetljivost temelj VKO. U ljudi kod kojih se nakon izlaganja OP poslije razvije VKO često nedostaju akutni simptomi povezani s inhibicijom kolinesteraze, pa su neki autori iznijeli pretpostavku da OP mogu oštetiti kolinergične receptore ili na drugi način izazvati oštećenja organizma i neovisno o sposobnosti inhibicije kolinesteraze (86).

*Overstreet i suradnici* spominju mogućnost da i serotoninergički mehanizmi imaju ulogu u VKO (23). Uspješno liječenje bolesnika s VKO citalopramom, selektivnim inhibitorom ponovnog preuzimanja serotonina, svakako upućuje na potrebu daljnjih istraživanja na tom području (117).

Drugi autori pretpostavljaju kako poremećaj neuralne inhibicije, koja se zbiva posredstvom gama-aminomaslačne kiseline (GABA), ima ulogu u nastanku VKO. U eksperimentu je mačkama dan inverzni agonist benzodiazepinskih receptora, FG-7142, tvar snažna anksiozenog učinka u ljudi i životinja. Umjetno poremećena neuralna inhibicija dovela je do dugotrajnih promjena u ponašanju životinja; kako FG-7142 interferira s procesom neuralne inhibicije, koja se zbiva posredstvom GABA-e, autor smatra da na taj način mogu djelovati i neke kemijske tvari u okolišu sa sličnim učincima na neuralnu inhibiciju, kao npr. insekticidi na bazi kloriranih ugljikovodika (87, 88).

### *VKO i psihički poremećaji*

Novi, kontroverzni, nedovoljno poznati poremećaj pobudio je još početkom osamdesetih godina interes psihijatarata. Pažljivijim ispitivanjem u prijašnjim, nedovoljno kontroliranim skupinama bolesnika s VKO ustanovljeno je da neki bolesnici doista boluju od prije neprepoznatih psihičkih poremećaja kao što su depresija, anksiozna stanja, somatoformni poremećaji i tipični ili atipični PTSP (89). Štoviše, rezultati psihijatrijske evaluacije bolesnika s VKO naveli su neke autore na zaključak kako VKO uopće nema veze s izlaganjem bilo kakvim kemijskim tvarima, već da se zapravo radi samo o neprepoznom psihičkom poremećaju.

Mnogi su smatrali da se radi o novoj varijanti somatoformnog poremećaja. *Brodsky* 1983. g. opisuje skupinu bolesnika s potpuno izraženim sindromom VKO i dugogodišnjim somatizacijama (90). *Stewart i Ruskin* (91) utvrdili su da svi od opisanih 18-ero bolesnika imaju neki psihički poremećaj, a kod osmorice dominirale su somatizacije. *Apfel i suradnici* (92) drže kako se često radi o neprepoznom anksioznom i somatoformnom poremećaju smatrajući kako koncepcija kliničke ekologije nema uvjerljiva znanstvenog opravdanja i da, štoviše, »klinička ekologija« može u znatnoj mjeri omesti postavljanje ispravne dijagnoze psihosomatskog poremećaja. *Kradin* (93) razmatra simboličko značenje psihosomatskih simptoma u bolesnika s VKO.

Autori koji VKO smatraju isključivo psihičkim poremećajem zagovaraju uporabu drugog, psihijatrijskog termina da bi označili taj poremećaj: tako *Göthe i suradnici* (94) preporučuju naziv »sindrom somatizacije zbog okoliša«.

*Kurt i Sullivan* (95) smatraju da mnogi od tih bolesnika boluju od »toksične agorafobije«, koju je moguće liječiti tricikličkim antidepressivima (96). I *Guglielmi i suradnici* (97) shvaćaju VKO kao fobiju i preporučuju behaviorsku terapiju – desenzi-



bilizaciju *in vivo* potpomognutu biofeedbackom i kognitivno restrukturiranje. U kasnijem radu Kurt (3) preciznije razrađuje kriterije za VKO predlažući ovu definiciju: »VKO je bolest 1) potaknuta mirisom ili percepcijom štetne tvari u okolišu, 2) izazvana izlaganjem dozama kemijskih tvari koje su daleko ispod onih koje se smatraju iritirajućima ili štetnima, 3) očituje se simptomima koji su analogni simptomima paničnog/anksioznog poremećaja opisanim u DSM-IV klasifikaciji (98), 4) reagira na terapijske metode koje se primjenjuju za liječenje paničnog poremećaja«.

Drugi autori naglašavaju kako mnogi ljudi s VKO imaju ne samo simptome nalik onima kod paničnog poremećaja (stezanje u prsnoj koži, nedostatak zraka, palpitacije, parestezije, osjećaj lakoće u glavi, strah od smrti i dr.), već i da na istovjetan način reagiraju na infuziju laktata. U jednom je istraživanju u skupini bolesnika s VKO psihijatrijskom evaluacijom prema kriterijima iz DSM-III-R klasifikacije kod svih bolesnika postavljena dijagnoza paničnog poremećaja. Nakon infuzije natrijeva laktata (ali ne i placebo) kod svih bolesnika javila se karakteristična reakcija. Autori zaključuju da je neurobiološki temelj VKO sličan, a možda i identičan onomu kod paničnog poremećaja i smatraju kako terapija djelotvorna kod paničnog poremećaja može pomoći i bolesnicima s VKO, dok terapijske metode koje pojačavaju anticipatornu anksioznost i potiču izbjegavanje bolesnicima s VKO mogu samo štetiti (99). Leznoff (100) je u skupini od 15 bolesnika s VKO proveo test provokacije onim tvarima koje, prema izjavi bolesnika, kod njih izazivaju simptome. Prije i poslije provokacije mjerene su plućne funkcije te pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub> i saturacija kisikom. Kod svih bolesnika kod kojih je provokacijom uspio izazvati simptome (11 od 15) javila se akutna hiperventilacija s brzim padom pCO<sub>2</sub>, no bez promjena u saturaciji kisikom, što odgovara anksioznoj reakciji s hiperventilacijom. Autori smatraju da je u tih bolesnika VKO manifestacija anksioznog stanja izazvanog njihovom percepcijom štetne tvari u okolišu i kako su bar neki od njihovih simptoma izazvani hiperventilacijom (100).

Pretpostavivši da bi VKO već sama po sebi mogla izazvati psihičke poremećaje, u drugim je istraživanjima naglasak stavljen na istraživanje učestalosti preegzistentnih psihičkih poremećaja, dakle onih koji su postojali prije ekspozicije kemijskim tvarima i prije nego što su se javili simptomi karakteristični za VKO (67, 101). Ustanovljeno je da su u bolesnika s VKO učestali preegzistentni psihički poremećaji (102–104). Štoviše, nađeno je kako postojanje jednog ili više psihičkih poremećaja prije ekspozicije kemijskim tvarima na radnome mjestu može pretkazati da će se u budućnosti razviti VKO; to osobito vrijedi ako je prije postojao anksiozni poremećaj i/ili depresija. Također, što se više nerazjašnjenih medicinskih simptoma nalazi u neke osobe, to je veća vjerojatnost da će se kod nje poslije razviti VKO (105). Terr (106) je u medicinskoj dokumentaciji bolesnika kod kojih je dijagnosticirana VKO u svezi s radom i koji su putem suda postavili odštetni zahtjev, pronašao da su u 62% slučajeva isti mnogobrojni simptomi postojali već godinama prije zapošljavanja na radnome mjestu na kojem su bili izloženi kemijskim agensima. Black i suradnici (107) su ustanovili da 65% bolesnika uvjerenih kako boluju od »sindroma totalne alergije« ispunjava kriterije za sadašnji ili prijašnji afektivni ili somatoformni poremećaj u usporedbi sa samo 28% ispitanika odgovarajuće dobi i spola u kontrolnoj skupini.

Nasuprot tomu, Fiedler i suradnici (108) našli su da preegzistentni psihički poremećaji nisu češći u toj populaciji. Taj je rad mnogo puta citiran kao prilog hipotezi da VKO nije psihogeni, već toksikodinamski uzrokovan poremećaj. Oštro kritizirajući taj

rad, *Staudenmayer i suradnici* (109) navode da su rezultati dijagnostičkih postupaka (strukturiranog psihijatrijskog intervjua prema SCID-III-R i DIS-III-A te psihologijskog testa MMPI) pogrešno interpretirani i da zaključci rada nisu u skladu s dobivenim rezultatima. Živa rasprava koja je uslijedila dobro pokazuje svu različitost stajališta o tom problemu (110–113). Drugi pak autori pozivaju na oprez i ne slažu se s brzo-pletitim objašnjenjima kako se radi o neprepoznom psihičkom poremećaju, upozoravajući na manjkavosti objavljenih istraživanja u kojima se provjeravaju hipoteze o psihogenom podrijetlu VKO: u većini istraživanja prisutni su problemi u načinu mjerenja, u načinu odabira uzorka i u nacrtu same studije. Autori smatraju da su brojne studije koje se bave hipotezama o psihogenom podrijetlu VKO metodološki problematične a njihovi zaključci upitni (114). U svom kasnijem, preglednom radu *Fiedler i Kipen* (115) bilježe kako je najkonzistentniji nalaz u većini istraživanja to što su kod bolesnika s VKO psihički poremećaji češći nego u različitim kontrolnim skupinama, što još ne mora značiti da između tih dviju pojava postoji i kauzalna veza. *Davidoff i Keyl* (116) u kontroliranoj studiji nalaze VKO redovito povezan samo s jednom psihijatrijskom varijablom, s negativnim afektom koji značajno korelira s manifestacijama bolesti.

Pažnje je vrijedan izvještaj u kojem se iznosi kako je davanjem selektivnog inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina, citaloprama, bolesniku s depresijom i VKO došlo do povlačenja ne samo simptoma depresije nego i svih simptoma VKO! Autori zaključuju kako postoji podgrupa bolesnika s VKO koji boluju od atipične depresije i da je kod njih indicirana primjena farmakološke antidepresivne terapije. Također ističu kako je u svim slučajevima VKO potrebno psihijatrijski pregledati bolesnike (117). Iako na temelju opisa pojedinačnih slučajeva nije moguće donositi generalizirane zaključke, i ovo zanimljivo opažanje upozorava na potrebu daljnjih istraživanja.

Još prije desetak godina pojedini su istraživači upozorili na sličnosti između VKO i PTSP (118). *Schottenfeld i Cullen* su 1985. g. opisali 21 pacijenta liječenog u jednoj klinici za medicinu rada (119). Oni brojne, teško objašnjive simptome VKO smatraju varijantom PTSP-a, a epizode bogate simptomima koje se javljaju nakon izlaganja kemijskim tvarima vide kao fenomen analogan epizodama živog sjećanja na proživljeno («flashbacks») koje se sreću u PTSP-u. *Staudenmayer i suradnici* (120) našli su da je u skupini žena koje su svoje polimorfne somatske tegobe pripisivale izloženosti kemijskim tvarima, značajno veća učestalost fizičkih i seksualnih trauma u djetinjstvu nego u kontrolnoj skupini. Isti autori u kasnijem radu još opsežnije razlažu moguće mehanizme kojima traumatski doživljaj poslije dovodi do simptoma, posebno se osvrćući na simptome karakteristične za VKO (121). Ovdje se ocrta još jedna važna tendencija u novijem pristupu istraživanjima VKO: ideje prezentirane u tom radu pokazuju da dolazi do konvergencije prije posve suprotnih i nepomirljivih stavova zagovornika psihogenog podrijetla VKO, s jedne strane, i pristalica toksikodinamskih mehanizama s druge strane: biološki mehanizmi kojima se želi razjasniti toksikogeneza VKO u osnovi su isti kao oni koji se rabe u tumačenju bioloških temelja reakcije na stres. Oni u središte istraživanja stavljaju limbički, kateholaminski, autonomni i imunološki sustav, kao i putove hipotalamičko-hipofizno-adrenalne osi. Jedina je razlika, po mišljenju autora, što toksikogenetska tumačenja inzistiraju na postulatima da je utjecaj čimbenika okoliša nuždan (a katkada i dovoljan). Tim stavovima bliski su i *Friedmanovi* stavovi (71).

### *Socijalni i kulturološki čimbenici*

Ima mišljenja da je VKO socijalni i kulturni fenomen, sustav vjerovanja o bolesti (75). Klinički simptomi VKO, prema mišljenju tih autora, uistinu su nalik simptomima drugih nespecifičnih stanja s jedinom razlikom što bolesnici s VKO pripisuju svoju bolest izlaganju kemikalijama u okolišu. U nedavnoj prošlosti opisana su slična stanja, kao npr. neurastenija, gdje se psihološki problemi manifestiraju u obliku somatskih simptoma na koje utječu kako interakcije bolesnika s liječnikom tako i prevladavajuća vjerovanja o bolesti i zdravlju (122). I broj i vrsta tegoba u takvim stanjima su slični, što može značiti da im podlogu čine zajednički psihološki i socijalni faktori (123, 124). Gledan na taj način, VKO može biti tek najsuvremeniji oblik u kojem se javlja stari, dobro poznati kulturni fenomen; posebna manifestacija kemofofije i tehnofobije (20).

Stavovi koje promiču klinički ekolozi pojačavaju se upućivanjem bolesnika kliničarima koji zastupaju slično mišljenje, uspostavom grupa za potporu, posebnih telefonskih linija, tiska, specijaliziranih klinika i slično. Grupna psihosocijalna dinamika među bolesnicima s dijagnozom VKO olakšava i podržava racionalizacije koje se odnose na vanjske čimbenike u njihovoj bolesti istodobno odbacujući mogućnost da je važna komponenta bolesti psihološka i da se ne radi o ozbiljnoj organskoj bolesti (125). Neki su to nazvali medicinskom supkulturom (90, 126).

## ZAKLJUČNA RAZMATRANJA

Iako se danas o VKO zna neusporedivo više nego u vrijeme kad je problem tek uočen, etiopatogeneza bolesti i dalje je nepoznata. Dijelom je tomu pridonio i razmjerni manjak istraživanja (127). Temeljno pitanje, koje je danas u središtu interesa većine istraživača, jest: je li VKO ponajprije toksikodinamski fenomen, ma koji bili putovi njegova nastanka i održavanja, ili je psihogeni poremećaj? U ovom trenutku nije moguće dati konačan odgovor na to pitanje. Čini se da je potrebno, uz intenziviranje istraživanja, još preciznije razraditi kriterije za postavljanje dijagnoze tog poremećaja, retrospektivna istraživanja zamijeniti prospektivnima te pažljivo odabrati kontrolnu skupinu. Ljudi koji evaluiraju ispitanike ne bi smjeli znati pripada li pojedini ispitanik skupini bolesnika ili kontrolnoj skupini. Predrasude koje netko gaji prema tom poremećaju također mogu interferirati s istraživanjima, baš kao i pritisci određenih interesnih skupina.

Nedostatak egzaktnih, znanstveno utemeljenih spoznaja o VKO negativno se odražava na još jedan važni segment zdravstva, na javno zdravstvo. Najbolji i dugoročno najjeftiniji način javnozdravstvenog djelovanja je primarna prevencija, dakle predviđanje i izbjegavanje negativnih zdravstvenih učinaka prije nego do njih dođe. Što se tiče VKO sada se, s javnozdravstvenoga gledišta, rabi najmanje poželjna strategija: tercijarna prevencija, tj. liječenje, a i ono je često neuspješno, dobrim dijelom i zbog nepoznavanja prave prirode bolesti. Tek kad bi na raspolaganju stajalo više znanstvenih informacija o uzrocima i patogenezi bolesti, bilo bi moguće poduzeti učinkovite mjere primarne prevencije (128).

Treba se nadati da će uskoro biti učinjen značajniji pomak u razjašnjenju nastanka tog zagonetnog poremećaja.

## LITERATURA

1. Pirages SW, Richard CL. Multiple chemical sensitivities – commentary. *Am Ind Hyg Assoc J* 1997;58(2):94-7.
2. Cullen MR. The worker with multiple chemical hypersensitivities: an overview. *Occup Med* 1987;2:655–61.
3. Kurt TL. Multiple chemical sensitivities – a syndrome of pseudotoxicity manifest as exposure perceived symptoms. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33(2):101-5.
4. International Expert Group. Report of Multiple Chemical Sensitivities (MCS) Workshop – International Programme on Chemical Safety (IPCS) / German Workshop on Multiple Chemical Sensitivities - Berlin, Germany 1996. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;69(3):224-6.
5. Lax MB, Henneberger PK. Patients with multiple chemical sensitivities in an occupational health clinic: presentation and follow-up. *Arch Environ Health* 1995;50(6):425–31.
6. Cullen MR. Multiple chemical sensitivities. U: Stellman JM, ur. *Encyclopaedia of occupational health and safety*. 4. izd. Geneva: International Labour Office, 1998.
7. Cullen MR, Pace PE, Redlich CA. The experience of the Yale Occupational and Environmental Medicine Clinics with MCS, 1986–1989. *Toxicol Ind Health* 1992;8:15–9.
8. Simon GE. Epidemic MCS in an industrial setting. *Toxicol Ind Health* 1992;8:41–6.
9. Welch LS, Sokas P. Development of MCS after an outbreak of sick building syndrome. *Toxicol Ind Health* 1992;8:47–50.
10. Davidoff AL, Keyl PM, Meggs W. Development of multiple chemical sensitivities in laborers after acute gasoline fume exposure in an underground tunneling operation. *Arch Environ Health* 1998;53(3):183–9.
11. Fiedler N, Kipen H, DeLuca J, Kelly-McNeil K, Natelson B. Neuropsychology and psychology of MCS. *Toxicol Ind Health* 1994;10(4-5):545-54.
12. Bolla KI. Neurobehavioral performance in multiple chemical sensitivities. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996;24:52–4.
13. Salvaggio JE. Psychological aspects of environmental illness, multiple chemical sensitivity, and building-related illness. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:366–70.
14. Montgomery MR, Reasor MJ. A toxicologic approach for evaluating cases of sick building syndrome or multiple chemical sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:371–5.
15. Gomzi M. Low level formaldehyde exposure and sick building syndrome. Third International Scientific Conference »Work with Display Units«, Berlin 1992. Abstract Book, A5.
16. Fiedler N, Kipen HM, DeLuca J, Kelly-McNeil K, Natelson B. A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 1996;58(1):38–49.
17. Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Int Med* 1994;154(18):2049–53.
18. Malt UF, Nerdrum P, Oppedal B, Gundersen R, Holte M, Lone J. Physical and mental problems attributed to dental amalgam fillings – a descriptive study of 99 self-referred patients compared with 272 controls. *Psychosomatic Med* 1997;59(1):32–41.
19. Fiedler N, Kipen H, Natelson B, Ottenweller J. Chemical sensitivities and the Gulf war: Department of veterans affairs research center in basic and clinical science studies of environmental hazards. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996;24(1):129–38.
20. Gots RE. Multiple chemical sensitivities – public policy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33(2):111–3.
21. Gots RE. Multiple chemical sensitivities – distinguishing between psychogenic and toxicodynamic. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996;24:8–15.
22. Sparks PJ, Daniell W, Black DW, et al. Multiple chemical sensitivity syndrome: a clinical perspective. I. Case definition, theories of pathogenesis, and research needs. *J Occup Med* 1994;36(7):718–30.
23. Overstreet DH, Miller CS, Janowsky DS, Russell RW. Potential animal model of multiple chemical sensitivity with cholinergic supersensitivity. *Toxicology* 1996;111(1-3):119–34.

24. Rea WJ, Bell IR, Suits CW, Smiley RE. Food and chemical sensitivity after environmental chemical overexposure: Case histories. *Ann Allergy* 1978;41:101–10.
25. McGovern JJ Jr, Lazaroni JA, Hicks MF, Adler JC, Cleary P. Food and chemical sensitivity: clinical and immunological correlates. *Arch Otolaryngolog* 1983;109:292–7.
26. Levin AS, Byers VS. Environmental illness: a disorder of immune regulation. *Occup Med* 1987; 2:669–81.
27. Rea WJ. Principles. U: Chemical sensitivity. Vol. 1. Boca Raton, FL: Lewis Publishers, 1992; 17-6.
28. American Academy of Allergy and Immunology (AAAA). Clinical ecology. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:269–71.
29. American College of Physicians (ACP). Position Statement: Clinical ecology. *Ann Intern Med* 1989;111:168–78.
30. American Medical Association Council on Scientific Affairs (AMACSA). Clinical ecology. *JAMA* 1992;268:3465–3467.
31. Luster MI, Rosenthal GJ. Chemical agents and the immune response. *Environ Health Persp* 1993;100:219-36.
32. Salvaggio JE. Understanding clinical immunological testing in alleged chemically induced environmental illnesses. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996;24:16-27.
33. Cohen N, Kehrl H, Berglund B, et al. Psychoneuroimmunology. *Environ Health Persp* 1997;105(2):527-9.
34. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposure. *Chest* 1985;88:376–84.
35. Meggs WJ. RADS and RUIDS – the toxic induction of asthma and rhinitis. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32(5):487-501.
36. Doty R, Deems DA, Fry RE, Pelberg R, Shapiro A. Olfactory sensitivity, nasal resistance and autonomic function in patients with multiple chemical sensitivities. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114:1422–7.
37. Chester AC. Environmental illness. *JAMA* 1991;265:2335.
38. Willes SR, Fitzgerald TK, Bascom R. Nasal inhalation challenge studies with sidestream tobacco smoke. *Arch Environ Health* 1992;47:223–30.
39. Bascom R. Differential susceptibility to tobacco smoke: possible mechanisms. *Pharmacogenetics* 1991;1:102–6.
40. Meggs WJ, Cleveland CH Jr. Rhinolaryngoscopic examination of patients with multiple chemical sensitivity syndrome. *Arch Environ Health* 1993;48:14–8.
41. Meggs WJ. Multiple chemical sensitivities - chemical sensitivity as a symptom of airway inflammation. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33(2):107-10.
42. Meggs WJ. Neurogenic switching: a hypothesis for a mechanism for shifting the site of inflammation in allergy and chemical sensitivity. *Environ Health Persp* 1995;103(1):54-6.
43. Meggs WJ. Hypothesis for induction and propagation of chemical sensitivity based on biopsy studies. *Environ Health Persp* 1997;105(2):473-8.
44. Ross GH. Clinical characteristics of chemical sensitivity - an illustrative case history of asthma and MCS. *Environ Health Persp* 1997;105(2):437-41.
45. Donnay A, Ziem G. Chemical injury and disorders of porphyrine metabolism: protocol for diagnosing disorders of porphyrin metabolism in chemically sensitive patients. Baltimore: MCS referral and resources, 1995.
46. Hahn M, Bonkovsky HL. Multiple chemical sensitivity syndrome and porphyria - a note of caution and concern. *Arch Int Med* 1997;157(3):281-5.
47. Daniell WE, Stockbridge HL, Labbe RF, et al. Environmental chemical exposures and disturbances of heme synthesis. *Environ Health Persp* 1997;105(1):37-53.
48. McFadden SA. Phenotypic variation in xenobiotic metabolism and adverse environmental response: focus on sulfur-dependent detoxification pathways. *Toxicology* 1996;111(1-3):43-65.
49. Newlin DB. A behavior-genetic approach to multiple chemical sensitivity. *Environ Health Persp* 1997;105(2):505-8.

50. *Antelman SM*. Time dependent sensitization as the cornerstone for a new approach to pharmacotherapy: drugs as foreign or stressful stimuli. *Drug Dev Res* 1988;14:1–30.
51. *Charney DS, Deutch AY, Krystal JH, Southwick SM, Davis M*. Psychobiologic mechanisms of post-traumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:294–305.
52. *Post RM, Weiss SRB, Smith MA*. Sensitization and kindling: implications for the evolving neural substrate of PTSD. U: *Friedman MJ, et al., ur. Neurobiological and clinical consequences of stress: from normal adaptation to PTSD*. New York: Raven Press, 1995.
53. *Sorg BA, Hooks MS, Kalivas PW*. Neuroanatomy and neurochemical mechanisms of time-dependent sensitization. *Toxicol Ind Health* 1994;10(4-5):369-86.
54. *Bell IR*. White paper - neuropsychiatric aspects of sensitivity to low-level chemicals – a neural sensitization model. *Toxicol Ind Health* 1994;10(4-5):277-312.
55. *Sorg BA, Willis JR, See RE, Hopkins B, Westberg HH*. Repeated low-level formaldehyde exposure produces cross-sensitization to cocaine - possible relevance to chemical sensitivity in humans. *Neuropsychopharmacology* 1998;18(5):385-94.
56. *Bell IR, Schwartz GE, Baldwin CM, Hardin EE*. Neural sensitization and physiological markers in multiple chemical sensitivity. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996;24:39-47.
57. *Bell IR, Schwartz GE, Baldwin CM, et al*. Individual differences in neural sensitization and the role of context in illness from low-level environmental chemical exposures. *Environ Health Persp* 1997;105(2):457-66.
58. *Ashford NA, Miller CS, ur* Chemical exposures: low levels and high stakes. New York: Van Nostrand Reinhold, 1991.
59. *Bell IR, Miller CS, Schwartz GE*. An olfactory-limbic model of multiple chemical sensitivity syndrome: possible relationship to kindling and affective spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 1992;32:218–42.
60. *Miller CS*. Possible models for multiple chemical sensitivity: conceptual issues and role of the limbic system. *Toxicol Ind Health* 1992;8(4):181–202.
61. *Lorig TS*. Human EEG and odor response. *Prog Neurobiol* 1989;33:387–98.
62. *Bell IR*. Clinically relevant EEG studies and psychophysiological findings: possible neural mechanisms for multiple chemical sensitivity. *Toxicology* 1996;111(1-3):101-17.
63. *Bell IR, Schwartz GE, Peterson JM, Amend D, Stini WA*. Possible time-dependent sensitization to xenobiotics - self-reported illness from chemical odors, foods, and opiate drugs in an older adult population. *Arch Environ Health* 1993;48(5):315-27.
64. *Bell IR, Rossi J, Gilbert ME*. Testing the neural sensitization and kindling hypothesis for illness from low levels of environmental chemicals. *Environ Health Persp* 1997;105(2):539-47.
65. *Kobal G, Hummel T*. Olfactory (chemosensory) event-related potentials. *Toxicol Ind Health* 1994;10(4-5):587-96.
66. *Hummel T, Roscher S, Jaumann MP, Kobal G*. Intranasal chemoreception in patients with multiple chemical sensitivities - a double-blind investigation. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996;24:79-86.
67. *Jewett DL*. Research strategies for investigating multiple chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health* 1992;8(4):175–9.
68. *Antelman SM, Kocan D, Knopf S, Edwards DJ, Caggiula AR*. One brief exposure to a psychological stressor induces long-lasting, time-dependent sensitization of both the cataleptic and neurochemical responses to haloperidol. *Life Sci* 1992;51:261–6.
69. *Antelman SM*. Time-dependent sensitization in animals: a possible model of multiple chemical sensitivity in humans. *Toxicol Ind Health* 1994;10(4-5):335-42.
70. *Sorg BA, Prasad BM*. Potential role of stress and sensitization in the development and expression of multiple chemical sensitivity. *Environ Health Persp* 1997;105(2):467-71.
71. *Friedman MJ*. Neurobiological sensitization models of post-traumatic stress disorder: their possible relevance to multiple chemical sensitivity syndrome. *Toxicol Ind Health* 1994;10(4-5):449-62.
72. *Miller CS*. Toxicant-induced loss of tolerance - an emerging theory of disease. *Environ Health Persp* 1997;105(2):445-53.
73. *Miller C, Ashford N, Doty R, et al*. Empirical approaches for the investigation of toxicant-induced loss of tolerance. *Environ Health Persp* 1997;105(2):515-9.

74. *Bolla Wilson K, Wilson RJ, Bleecker M.* Conditioning of physical symptoms after neurotoxic exposure. *J Occup Med* 1988;30:684–6.
75. *Terr AI.* Multiple chemical sensitivities. *Ann Intern Med* 1993;119(2):163–4.
76. *Vandenbergh O, Stegen K, Vandewoestijne KP.* Learning to have psychosomatic complaints - conditioning of respiratory behavior and somatic complaints in psychosomatic patients. *Psychosom Med* 1997;59(1):13–23.
77. *Daniell WE, Sparks PJ.* Multiple chemical sensitivity syndrome. U: Cordasco EM Sr, Demeter SL, Zenz C, ur. *Environmental respiratory diseases.* New York: Van Nostrand Reinhold 1995; 391–415.
78. *Lehrer PM.* Psychophysiological hypotheses regarding multiple chemical sensitivity syndrome. *Environ Health Persp* 1997;105(2):479–83.
79. *Siegel S, Kreuzer R.* Pavlovian conditioning and multiple chemical sensitivity. *Environ Health Persp* 1997;105(2):521–6.
80. *Amundsen MA, Hanson NP, Bruce BK, Lantz TD, Schwartz MS, Lukach BM.* Odor aversion or multiple chemical sensitivities - recommendation for a name change and description of successful behavioral medicine treatment. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996;24:116–8.
81. *Rosenstock L, Keifer M, Daniell W, McConnell R, Claypoole K.* Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. *Lancet* 1991;338:223–7.
82. *Rosenthal N, Cameron CL.* Exaggerated sensitivity to an organophosphate pesticide. *Am J Psychiatry* 1991;148:270.
83. *Cone JE, Sult TA.* Acquired intolerance to solvents following pesticide/solvent exposure in a building: a new group of workers at risk of multiple chemical sensitivities? *Toxicol Ind Health* 1992;8:29–39.
84. *Miller CS, Mitzel HC.* Chemical sensitivity attributed to pesticide exposure versus remodeling. *Arch Environ Health* 1995;50(2):119–29.
85. *Overstreet DH, Janowski DS.* A cholinergic supersensitivity model of depression. U: Boulton A, Baker G, Martin-Iverson M, ur. *Neuromethods, Vol 19: Animal models in psychiatry II.* Clifton: Humana Press, 1991:81–114.
86. *Gupta RP, Abou-Donia MB.* *In vivo* and *in vitro* effects of diisopropylphosphofluoridate (DFP) on the rate of brain tubulin polymerization. *Neurochem Res* 1994;19:435–44.
87. *Adamec R.* Modelling anxiety disorders following chemical exposures. *Toxicol Ind Health* 1994;10(4-5):391–420.
88. *Corrigan FM, MacDonald S, Brown A, Armstrong K, Armstrong EM.* Neurasthenic fatigue, chemical sensitivity and GABA<sub>A</sub> receptor toxins. *Med Hypotheses* 1994;43:195–200.
89. *Schottenfeld RS.* Workers with multiple chemical sensitivities: a psychiatric approach to diagnosis and treatment. *Occup Med* 1985;2:739–53.
90. *Brodsky CM.* »Allergic to everything«: a medical subculture. *Psychosomatics* 1983;24:731–42.
91. *Stewart DE, Ruskin J.* Psychiatric assessment of patients with »20th-century disease« (»total allergy syndrome«). *Can Med Assoc J* 1985;133:1001–6.
92. *Apfel B, Csef H.* Angst vor Umweltgiften - berechtigte Realangst oder psychische Störung? *Psychother Psychosom Med Psychol* 1995;45(3-4):90–6.
93. *Kradin RL.* The psychosomatic symptom and the self - a sirens song. *J Anal Psychology* 1997;42(3):405–23.
94. *Göthe CJ, Molin C, Nilsson CG.* The environmental somatization syndrome. *Psychosomatics* 1995;36(1):1–11.
95. *Kurt TL, Sullivan TJ.* Toxic agoraphobia. *Ann Intern Med* 1990;112:231–2.
96. *Kurt TL.* Control of panic symptoms in patients with tricyclics in odor-triggered "multiple chemical sensitivities". *Vet Hum Toxicol* 1992;34:357.
97. *Guglielmi RS, Cox DJ, Spyker DA.* Behavioral treatment of phobic avoidance in multiple chemical sensitivity. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1994;25(3):197–209.
98. *American Psychiatric Association.* Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington, D.C.: APA, 1994.
99. *Binkley KE, Kutcher S.* Panic response to sodium lactate infusion in patients with multiple chemical sensitivity syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(4):570–4.

100. *Leznoff A*. Provocative challenges in patients with multiple chemical sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(4):438–42.
101. *Rosenberg SJ, Freedman MR, Schmaling KB*. Personality styles of patients asserting environmental illness. *J Occup Med* 1990;32:678–81.
102. *Terr AI*. Environmental illness: a clinical review of 50 cases. *Arch Intern Med* 1986;146:145–9.
103. *Sparks PJ, Simon GE, Katon WJ, Altman LC, Ayars GH, Johnson RL*. An outbreak of illness among aerospace workers. *West J Med* 1990;153:28–33.
104. *Simon GE, Daniell W, Stockbridge H, Claypoole K, Rosenstock L*. Immunologic, psychological, and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity - a controlled study. *Ann Intern Med* 1993;119(2):97–103.
105. *Simon GE, Katon WJ, Sparks PJ*. Allergic to life: psychological factors in environmental illness. *Am J Psychiatry* 1990;147:901–6.
106. *Terr AI*. Clinical ecology in the workplace. *J Occup Med* 1989;31:257–61.
107. *Black DW, Rathe A, Goldstein RB*. Environmental illness. A controlled study of 26 subjects with "20th century disease". *JAMA* 1990;264:3166–70.
108. *Fiedler N, Maccia C, Kipen H*. Evaluation of chemically sensitive patients. *J Occup Med* 1992;34:529–38.
109. *Staudenmayer H, Selner JC*. Failure to assess psychopathology in patients presenting with chemical sensitivities - commentary. *J Occup Environ Med* 1995;37(6):704–9.
110. *Fiedler N, Kipen H*. Failure to assess psychopathology in patients presenting with chemical sensitivities - reply. *J Occup Environ Med* 1995;37(6):710.
111. *Curtis L*. Environmental illness and multiple chemical sensitivity. *J Occup Environ Med* 1996;38(1):16.
112. *Fung F, Kennon R*. Environmental illness and multiple chemical sensitivity. *J Occup Environ Med* 1996;38(1):16–7.
113. *Staudenmayer H*. Environmental illness and multiple chemical sensitivity - reply. *J Occup Environ Med* 1996;38(1):17.
114. *Davidoff AL, Fogarty L*. Psychogenic origins of multiple chemical sensitivities syndrome: a critical review of the research literature. *Arch Environ Health* 1994;49(5):316–25.
115. *Fiedler N, Kipen H*. Chemical sensitivity - the scientific literature. *Environ Health Persp* 1997;105(2):409–15.
116. *Davidoff AL, Keyl PM*. Symptoms and health status in individuals with multiple chemical sensitivities syndrome from four reported sensitizing exposures and a general population comparison group. *Arch Environ Health* 1996;51(3):201–13.
117. *Andine P, Ronnback L, Jarvholm B*. Successful use of a selective serotonin reuptake inhibitor in a patient with multiple chemical sensitivities. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96(1):82–3.
118. *Staudenmayer H, Selner J*. Post-traumatic stress syndrome (PTSS): Escape in the environment. *J Clin Psychol* 1987;43:156–7.
119. *Schottenfeld RS, Cullen MR*. Occupation-induced posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1985;142:198–202.
120. *Staudenmayer H, Selner ME, Selner JC*. Adult sequelae of childhood abuse presenting as environmental illness. *Ann Allergy* 1993;71(6):538–46.
121. *Staudenmayer H*. Clinical consequences of the EI/MCS diagnosis - two paths. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996;24:96–110.
122. *Shorter E, ur*. From paralysis to fatigue: a history of psychosomatic illness in the modern era. New York: Macmillan, 1992:233–323.
123. *Spurgeon A, Gompertz D, Harrington JM*. Modifiers of non-specific symptoms in occupational and environmental syndromes. *Occup Environ Med* 1996;53:361–6.
124. *Creed F*. A model of non-organic disorders. U: Creed F, Mayou R, Hopkins A, ur. Medical symptoms not explained by organic disease. London: Royal College of Psychiatrists and Royal College of Physicians of London, 1992:47–52.
125. *Brodsky CM*. Multiple chemical sensitivities and other "environmental illness": a psychiatrist's view. *Occup Med* 1987;2:695–704.



126. *Abbey SE, Garfinkel PE.* Neurasthenia and chronic fatigue syndrome: the role of culture in the making of a diagnosis. *Am J Psychiatry* 1991;148:1638–46.
127. *Dyer RS.* Multiple chemical sensitivity - where is the research. *Hum Ecol Risk Assess* 1997;3(2):141-9.
128. *Dyer RS, Sexton K.* What can research contribute to regulatory decisions about the health risks of multiple chemical sensitivity. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996;24:139-51.

### *Summary*

## MULTIPLE CHEMICAL SENSITIVITY: THEORIES OF ETIOPATHOGENESIS

Multiple chemical sensitivity (MCS) is a controversial disorder of uncertain etiology, characterized by recurrent symptoms referable to multiple organ systems, occurring as a response to chemically unrelated compounds at doses far below those established to cause harmful effects in the general population. The fundamental question is whether the MCS is primarily a toxicodynamic phenomenon (a pathological interaction between a chemical agent and organ systems, possibly acting through a mechanism different from those known in toxicology) or a psychogenic disorder (an emotional reaction to perceived toxic agents). This paper presents some recent theories of etiopathogenesis of the MCS discussing the role of immunological, inflammatory, metabolic, psychophysiologic, and neurochemical mechanisms, as well as the role of neural sensitization in the etiology of the disorder. The paper foregrounds the complex relation between psychiatric disorders and social factors, on one hand, and the MCS on the other. A particular emphasis is put on the relevance of the MCS research for clinical practice, public health, and regulatory decisions.

*Key words:*

acquired intolerance, chemical safety, environmental exposure, psychiatric disorders, recurrent symptoms, sensitization

Requests for reprints:

Mr. sc. Željko Ugrenović, dr. med.  
Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada  
Ksaverska cesta 2, pp. 291  
10001 Zagreb  
E-mail: [zugren@imi.hr](mailto:zugren@imi.hr)