

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

test på spyt i trafikssager. Ved positivt resultat foretages efterfølgende en konfirmation med en mere specifik analyseteknik som LC-MS/MS. Arbejdspladstestning er et andet område, der har været under udvikling i udlandet, f.eks. inden for områder, hvor sikkerhed spiller en rolle. Et andet aspekt er den periode, hvori misbrugsstoffer kan påvises. Tidsvinduet ved testning for misbrugsstoffer i urin er for mange stoffer forholdsvis kort – af størrelsesordenen nogle dage – mens testning på hår kan give information om flere måneder [9]. Ved at segmentere hår kan man aflæse et misbrugsforløb over tid og derved få en indikation af, om der er tale om kronisk misbrug i et givet tilfælde. Et særligt applikationsområde er problemstillingen omkring *drug-facilitated sexual assault*, hvor man kan gå tilbage i forløbet og undersøge for spor efter sløvende stoffer i en tidsperiode omkring et formodet voldtægtstidspunkt. Et andet område, hvor markører over et længere tidsperspektiv er inde i billedet, er alkoholmisbrug. Visse proteiner, f.eks. transferrin, får nedsat kulhydratindhold under alkoholpåvirkning, og en monitorering af fraktionen af transferrin, der har nedsat indhold (kulhydratdeficient transferrin), kan anvendes som en langtidsmarkør for øget alkoholindtagelse [10]. Dette kan have relevans ved vurdering af kørekortgenerhvervelse hos spritbilister, hvilket er en praksis, der anvendes f.eks. i Sverige.

Korrespondance: *Kristian Linnet*, Retskemisk Afdeling, Retsmedicinsk Institut, Københavns Universitet, Frederik V's Vej 11, 2100 København Ø.  
E-mail: linnet@post7.tele.dk

Antaget: 29. juni 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Maurer HH. Multi-analyte procedures for screening for and quantification of drugs in blood, plasma, or serum by liquid chromatography-single stage or tandem mass spectrometry (LC-MS or LC-MS/MS) relevant to clinical and forensic toxicology. *Clin Biochem* 2005;38:310-8.
2. Linnet K, Boyd JC. Selection and analytical validation of methods – with statistical aspects. I: Burtis C, Ashwood E, Bruns D, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*, 4. ed. New York: Saunders, 2005:353-407.
3. Zackrisson AL, Holmgren P, Gladh AB et al. Fatal intoxication cases: cytochrome P450 2D6 and 2C19 genotype distributions. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:547-52.
4. Linnet K. In vitro microsomal metabolism of imipramine under conditions mimicking the in vivo steady-state situation. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:31-6.
5. Olesen OV, Linnet K. Fluvoxamine-clozapine drug interaction: inhibition in vitro of five cytochrome P450 isoforms involved in clozapine metabolism. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:35-42.
6. Doran A, Obach RS, Smith BJ et al. The impact of P-glycoprotein on the disposition of drugs targeted for indications of the central nervous system: evaluation using the MDR1A/1B knockout mouse model. *Drug Metab Dispos* 2005;33:165-74.
7. Ejning TB, Linnet K. Influence of P-glycoprotein inhibition on the distribution of the tricyclic antidepressant nortriptyline over the blood-brain barrier. *Hum Psychopharmacol* 2005;20:149-53.
8. Steentoft A, Kringsholm B, Hansen AC et al. Forgiftningsdødsfald blandt narokomaner i Danmark i 2002. *Ugeskr Læger* 2005;167:1954-7.
9. Villain M, Cirimele V, Kintz P. Hair analysis in toxicology. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1265-72.
10. Helander A, Husa A, Jeppsson JO. Improved HPLC method for carbohydrate-deficient transferrin in serum. *Clin Chem* 2003;49:1881-90.

## Multiple chemical sensitivity, en veldefineret lidelse?

Overlæge Henrik A. Kolstad, speciallæge Martin Silberschmidt, cand.scient. Jesper Bo Nielsen, psykolog Kai Österberg, overlæge Johan Hviid Andersen, overlæge Jens Peter E. Bonde & overlæge Per Fink

Århus Universitetshospital, Arbejdsmedicinsk Klinik og Forskningsklinikken for Funktionelle Lidelser og Psykosomatik, MS consult – International Public Health  
Universitetssjukhuset i Lund, Yrkes- og Miljømedicinska Kliniken,  
Syddansk Universitet, Institut for Sundhedstjenesteforskning, og Herning Sygehus, Arbejdsmedicinsk Klinik

*Multiple chemical sensitivity* (MCS) er betegnelsen for en lidelse, der fra flere organsystemer giver symptomer, som ikke kan forklares ved kendte sygdomme, objektive organforan-

dringer eller resultater af kliniske tester [1]. På dansk kaldes tilstanden duft- og kemikalieoverfølsomhed. Lidelsen fremkaldes ved udsættelse for mangeartede kemiske stoffer ved eksponeringsniveauer, som ikke er kendt for at være toksiske. Lidelsen kan være forbigående.

En lang række symptomer er beskrevet hos patienter, som har fået diagnosticeret MCS. Hovedpine, slimhindegener fra øjne og næse, psykisk og fysisk træthed, hukommelses- og koncentrationsbesvær samt mave- og muskelsmerter forekommer hyppigt. Symptomerne svarer til de symptomer, man ser ved kronisk træthedssyndrom og fibromyalgi. Udsættelse for forskellige kemiske stoffer og sammensatte produkter, f.eks. pesticider, alle former for opløsningsmidler, stegeos, tobaksrøg, benzindampe, parfume, rengøringsmidler, afdampning fra nylagte tæpper m.m. kan udløse symptomer hos MCS-patienter. Patienter med MCS forsøger ofte at undgå symptomudløsende eksponering og kan være svært

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

invalideret af tilstanden. Mange oplever manglende forståelse og effektiv hjælp fra behandlere i sundheds- og socialsystemet.

### Epidemiologi

I Californien oplyser 13% af befolkningen, at de får gener ved udsættelse for dagligdags kemiske produkter, og at de derfor har opgivet deres arbejde, eller at dagliglivet på anden måde er blevet indskrænket [2]. Seks procent har fået diagnosticeret MCS af en læge. Der foreligger ikke tilsvarende oplysninger fra Danmark, men i Sverige rapporterer ca. 2% af befolkningen om, at de er meget generet ved udsættelse for kemikalier eller elektrisk udstyr.

MCS er pr. definition forårsaget af kemiske påvirkninger, og det har derfor ingen mening at studere årsagerne til MCS. I en række kasuistikker om patienter med MCS opstilles der hypoteser, men de kan ikke tages til indtægt for årsagssammenhænge mellem eksponering og symptomer. Ved observationelle, kontrollerede undersøgelser af personer med symptomer, som ses ved MCS, kan man heller ikke afklare årsagsfaktorernes betydning pga. informationsbias, fordi der ikke findes objektive mål for eksponering. Men det kan man ved provokationsstudier af patienter med MCS.

Ved provokationsstudier, hvor MCS-patienter udsættes for påvirkninger, som udløser deres symptomer, har man bekræftet patienternes erfaringer, også ved sammenligning med en kontrolgruppe. Effekten synes at være uafhængig af stoffernes toksicitet [3], og MCS-patienter har ikke en lavere lugt-tærskel end forventet [3]. Maskerer man den udløsende påvirkning med et ikke-toksisk lugtstof (f.eks. pebermynte eller kaffearoma) angiver MCS-patienterne imidlertid lige så mange symptomer ved eksponering som ved placebo [4].

### Toksikologi

De mange symptomer, som beskrives ved MCS, er betinget af lige så mange påvirkninger og kan vanskeligt forklares ved en fælles toksikologisk mekanisme. Tilstanden giver kun mening, hvis den alene rammer personer, der af genetiske eller fysiologiske årsager er ekstremt sårbare. Sårbarheden vil være specifik for de enkelte toksikologiske mekanismer, og man vil ikke forvente, at en person udviser stor følsomhed eller sårbarhed over for en række forskellige stimuli, medmindre der er tale om samme toksikologiske mekanisme. Toksikologiske mekanismer forudsætter eksponeringsrespons (stigende effekt og risiko med stigende eksponering), men der er ikke holdpunkter for, at MCS er hyppigere blandt personer, der er udsat for høje kemiske eksponeringsniveauer, f.eks. erhvervs-eksponering, selv om der blandt patienter med toksisk encefalopati efter udsættelse for organiske opløsningsmidler er beskrevet symptomer som ved MCS.

Man har bl.a. forklaret MCS med immunologisk og ikke-immunologisk sensibilisering, immunologisk deficit, neurogen inflammation og *kindling*. Disse forklaringsmodeller er

*Multiple chemical sensitivity* (MCS) er defineret som en lidelse med mangeartede symptomer, som fremkaldes af dufte og kemiske stoffer ved ikke-toksiske niveauer. Lidelsen kan være invaliderende.

Lidelsen opfylder ikke det toksikologiske paradigme om specificitet, dosisrespons eller plausibel virkningsmekanisme.

Ved provokationsundersøgelser kan man reproducere patienternes symptomer, men ikke når eksponeringen maskeres.

Man har i eksperimentelle studier påvist, at symptomer kan kobles til dufte ved klassisk betingning.

MCS forstås bedst som en funktionel lidelse, og patienterne skal informeres og behandles i tråd hermed.

Råd til patienterne om at undgå kemisk eksponering kan virke direkte mod hensigten. De bør trænes i at omgås hverdagens kemiske påvirkninger og have en normaliseret livsførelse.

dog hypotetiske uden sammenhængende empirisk evidens. I enkeltstudier er der påvist små forskelle i en række enzymer og forskellige biologiske markører mellem MCS-patienter og raske kontrolpersoner [5]. Men forskellene er ikke klinisk relevante, de er fremkommet ved undersøgelse af et stort antal parametre uden a priori-hypoteser, de er uden konsistens på tværs af uafhængige studier, og fundene kan bedst forklares ved massesignifikans.

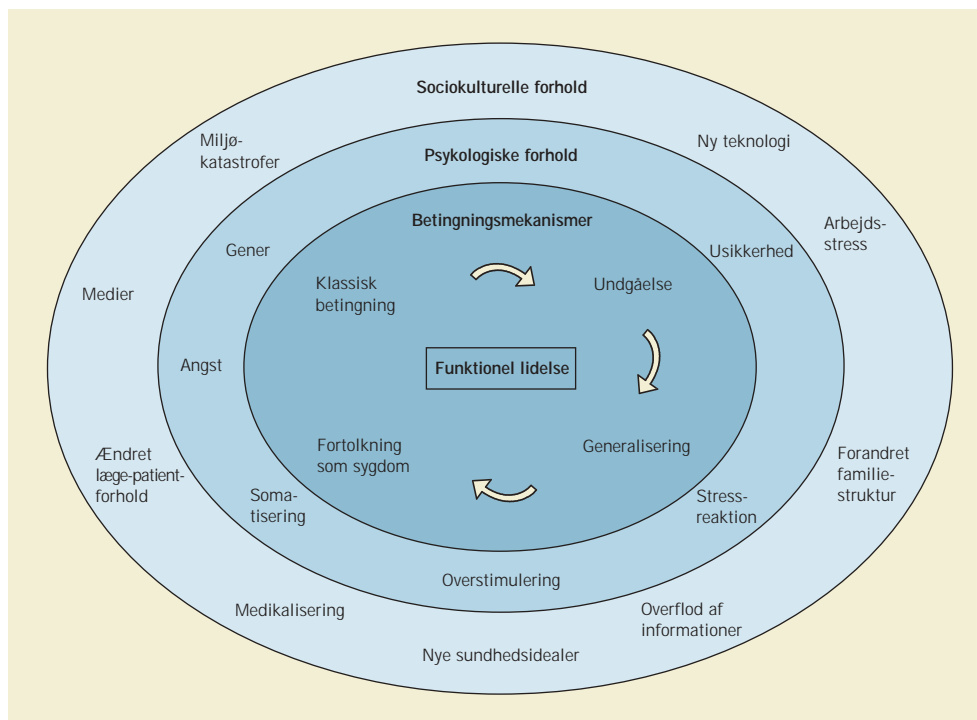
### Funktionelle mekanismer

Funktionelle lidelser er sygelige tilstande, hvor patienten ofte har multiple symptomer, der ikke kan tilskrives en somatisk lidelse. En funktionel lidelse kan betragtes som en kropslig reaktion på stress og belastninger hos prædisponerede individer. Dette kan skyldes abnormiteter i de stressmedierende biologiske systemer i centralnervesystemet (CNS) og en generelt øget sensibilitet over for symptomer.

I den kognitive model for funktionelle lidelser spiller patientens egen forståelse af sygdommen herunder årsagsforklaringer en væsentlig rolle, idet det er den, der er afgørende for, hvordan patienten reagerer på og tolker sine symptomer, og den er dermed bestemmende for patientens sygdomsadfærd. Patienten danner sin egen sygdomsmodel ud fra en bred vifte af oplysninger samlet fra egne erfaringer, fra læger, familie, alternative behandlere, populære lægebøger, patientorganisationer og andre kulturelle påvirkninger.

I en række veludvalgte eksperimenter har man påvist, at symptomer og gener, der er forbundet med ubehagelige lugte, kan indlæres gennem klassisk betingning [6]. Højt angstniveau (*negative affectivity*) fremmer indlæringsprocessen, og stimu-

Figur 1. *Multiple chemical sensitivity* forstås bedst som en funktionel lidelse med baggrund i sociokulturelle forhold, psykologiske forhold og betingningsmekanismer.



lusgeneralisering til andre ubehagelige lugte sker spontant over tid [7]. Man har også påvist, at negativ information om kemiske sundhedsfarer kan medføre, at behagelige lugte kobles med symptomer og gener. Undersøgelserne giver det hidtil bedste empiriske grundlag for at forstå MCS, men mekanismerne bag de funktionelle lidelser er ikke fuldt ud kendt.

**Historiske og kulturelle perspektiver**

MCS-diagnosen tilskrives den amerikanske læge *Theron Randolph*, som grundlagde den kliniske økologiske bevægelse i USA i 1950'erne. De indførte begrebet *sensitivity* som betegnelse for en universel overfølsomhed over for miljøpåvirkninger, som ikke kunne verificeres ved f.eks. allergologiske metoder [8]. I dag fører kliniske økologer organiseret i American Academy of Environmental Medicine tankerne videre. De har egne tidsskrifter og klinikker, hvor MCS-patienter behandles med kemikaliefri miljøer og vaccine mod deres sensitivitet.

Den samfundsmæssige baggrund for MCS kan tilskrives den offentlige bekymring for kemiske stoffer i miljøet, som har været stigende siden 1960'erne. Kulturelle forhold, såsom medier, ny teknologi, familiestruktur, læge-patient-forhold og medikalisering har formodentlig også en væsentlig betydning. Medierne har i dag en indflydelse, som kan være nærmest epidemifremkaldende. Indførelse af ny teknologi, f.eks. computere, mobiltelefoner o.l. bringer ny bekymring om helbredsskader frem i lyset. Flere personer lever alene, og tidligere tiders overlevering af råd og vejledning fra familien om almindelige symptomer mindskes, og tv og radio får stigende

betydning som nutidens vejledere. Almindelige symptomer ophøjes til sygdom, og der tilbydes medicinske løsninger på alt fra træthed til smerter, understøttet af patientforeninger og useriøse behandlere, som f.eks. tilbyder »afgiftning«. Alle disse latente årsager skaber grobund for stigende bekymring, angst og medikalisering. Den betydelige forskel i offentligt og professionelt fokus på MCS og lignende tilstande i forskellige lande kan derfor i sig selv forklare store forskelle i forekomsten.

**Diskussion**

Nogle mennesker reagerer på dufte og lugte med forskelligartede symptomer af uspecifik karakter, og hos nogle udvikles der gradvist en pinagtig og socialt invaliderende tilstand præget af angst og tilbagetrækning. Spørgsmålet er, hvordan tilstanden bedst forstås: toksikologisk som en organisk betinget, særlig sårbarhed over for kemiske stoffer i meget lave koncentrationer eller funktionelt som en reaktion med kognitive og emotionelle elementer. Svaret har betydning for valget af den rette indsats: eliminering af kemisk eksponering eller relevant psykologisk eller evt. psykiatrisk behandling.

Uspecifikke symptomer, som relateres til lave, ubekvemt forekommende dufte og kemiske stoffer, opfylder ikke det toksikologiske paradigme om specificitet, dosisrespons og plausibel virkningsmekanisme. Ved provokationsundersøgelser reproduceres uspecifikke symptomer ved udsættelse for dufte og irriteranter, men det sker ikke, når eksponeringen maskeres. Resultaterne af nyere, eksperimentelle undersøgelser peger samstemmende på, at behagelige og ubehagelige dufte

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

kan kobles til uspecifikke symptomer via klassiske betingede reflekser. Det er sandsynligt, at stigende bekymring for almindelige dagligdags symptomer, øget medikalisering og andre sociokulturelle faktorer er af stor betydning for MCS, men der savnes forskning om betydningen af bredere samfundsmæssige faktorerens betydning (**Figur 1**).

Der er ingen holdepunkter for, at MCS er en veldefineret lidelse. Alt i alt peger den samlede evidens på, at MCS bedst forstås som en funktionel lidelse, som ikke adskiller sig fra andre funktionelle lidelser og syndromer [9]. Det bør have konsekvens for den måde, de sundhedsprofessionelle informerer om tilstanden på, og for etablering af tiltrængte behandlingstilbud.

En indsats, der tager sigte på, at patienterne skal undgå udsættelse for kemisk eksponering, kan virke direkte mod hensigten, idet patienten fastholdes i sin sygdomsforståelse og derfor kan forhindre en mulig effektiv behandling. Generelle principper om at »sænke kemikalietrykket« er et velbegrundet virkemiddel til at fjerne sygdomsfremkaldende påvirkninger i arbejdsmiljøet og det eksterne miljø, men kan medvirke til at fastholde patienter i et sygdomsbillede, som vi ser det ved MCS.

Et væsentligt element i behandlingen er, at uhensigtsmæssige koblinger mellem eksponering og symptomer brydes. Dette kan opnås igennem redelig og tidlig oplysning i overensstemmelse med den aktuelle viden og basal undervisning i toksikologi samt en kognitiv og adfærdsmæssig tilgang med systematisk desensibiliseringstræning med øvelser i hverdags-eksponering for lugte og kemikalier og træning i en normaliseret livsførelse [10]. En forudsætning herfor er en langsigtet og fortrolig kontakt med patienten. Behandlingstilbuddet bør udvikles ved landets centre for funktionelle lidelser i samarbejde med de arbejds- og miljømedicinske klinikker, men behandlingen bør primært foregå i almen praksis.

Korrespondance: *Henrik A. Kolstad*, Arbejdsmedicinsk Klinik, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: [hkols@as.aaa.dk](mailto:hkols@as.aaa.dk)

Antaget: 15. august 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Silberschmidt M. Duft- og kemikalieoverfølsomhed. Miljøprojekt No. 741. København: Miljøstyrelsen, 2002.
2. Kreutzer R, Neutra RR, Lashuay N. Prevalence of people reporting sensitivities to chemicals in a population-based survey. *Am J Epidemiol* 1999; 150:1-12.
3. Österberg K, Ørbæk P, Karlson B et al. Annoyance and performance during the experimental chemical challenge of subjects with multiple chemical sensitivity. *Scand J Work Environ Health* 2003;29:40-50.
4. Staudenmayer H, Selner JC, Buhr MP. Double-blind provocation chamber challenges in 20 patients presenting with "multiple chemical sensitivity". *Regul Toxicol Pharmacol* 1993;18:44-53.
5. Baines CJ, McKeown-Eyssen GE, Riley N et al. Case-control study of multiple chemical sensitivity, comparing haematology, biochemistry, vitamins and serum volatile organic compound measures. *Occup Med (Lond)* 2004; 54:408-18.
6. Van den Bergh O, Stegen K, van Diest I et al. Acquisition and extinction of somatic symptoms in response to odours: a Pavlovian paradigm relevant to multiple chemical sensitivity. *Occup Environ Med* 1999;56:295-301.
7. Devriese S, Winters W, Stegen K et al. Generalization of acquired somatic symptoms in response to odors: a Pavlovian perspective on multiple chemical sensitivity. *Psychosom Med* 2000;62:751-9.
8. Shorter E. Multiple chemical sensitivity: pseudodisease in historical perspective. *Scand J Work Environ Health* 1997;23(suppl 3):35-42.
9. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet* 1999;354:936-9.
10. Mayou R, Bass C, Sharpe M. Treatment of functional somatic symptoms. Oxford: Oxford University Press, 1995.