
VOC – KOMPLEXE KRANKHEITSBILDER DURCH ZELLULÄRE MULTIFUNKTIONS- STÖRUNGEN:

- TOXISCHE ENZEPHALOPATHIE (TE), TOXISCHE POLYNEUROPATHIE (TPNP), SICK-BUILDING-SYNDROM (SBS), CHRONISCHES FATIGUE SYNDROM (CFS), MULTIPLE CHEMISCHE SENSITIVITÄT (MCS)

VON TINO MERZ

ZUSAMMENFASSUNG

VOC (Volatile Organic Compounds) sind eine ubiquitäre Luftbelastung. Im oberen Bereich der heute üblichen Belastungen mit organischen Stoffen in der (Innenraum)Luft können Menschen dauerhaft erkranken. Das Krankheitsbild ist international verbindlich durch die WHO definiert. Der Krankheitsverlauf ist bekannt und verstanden: toxische Enzephalopathie (TE) oft in Verbindung mit toxischer Polyneuropathie (PNP). Seit 1997 ist sie als Berufskrankheit anerkannt (BK-Nr. 1317).

Die TE kann von Enzephalopathien anderer Ursache, diagnostisch eindeutig unterschieden werden. Dies leisten Testbatterien der neuropsychologischen Toxikologie. Sie wurden in den 80er Jahren standardisiert und validiert. Der Krankheitsverlauf ist bei der Anamnese hilfreich. Frühsymptome sind Veränderungen der Persönlichkeit, gefolgt von mentalen Funktionsstörungen, wie Gedächtnis- und Konzentrationsdefizite, Störung der Planausführung. Danach stellen sich Schlafstörungen, Kopfweh, chronische Müdigkeit, Libidoverlust ein.

Verlaufskontrollen zeigen, dass sowohl Reversibilität wie Irreversibilität als auch Progredienz nach Expositionsende beobachtet wurden.

Aus Stoffeigenschaften, biochemischen und zellulären Mechanismen können die Symptomvielfalt, die Variabilität bei den einzelnen Individuen,

die Kombinationswirkungen der Gemische und die Chronifizierung im Ansatz verstanden werden.

Weitergehende Studien zeigen die Rolle der VOC bei anderen Umweltkrankheiten (SBS, CFS, MCS). Symptomvergleiche und die zellulären Mechanismen lassen letztere komplexeren Krankheitsbilder auf der Basis des Krankheitsbilds der TE verstehen.

Diese Erkenntnisse sind wissenschaftlich gesichert durch die Übereinstimmung von Symptombeschreibungen in der Toxikologie für eine große Anzahl solcher Stoffe. Die statistische Sicherheit bietet die Epidemiologie entsprechender Berufsgruppen. Die Diagnostik ist standardisiert und validiert durch Studien hoher Qualität. Schließlich wurde durch Probandenversuche die Wirkschwelle mehrfach überprüft und bestätigt [vgl. Merz 2003]. Diese Erkenntnisfortschritte erfolgten seit Ende der 70er Jahre bis Ende der 80er Jahre. Trotzdem ist dies in der ärztlichen und gutachterlichen Praxis gänzlich unbekannt.

EINLEITUNG

Noch 1981 wurde für Benzol resp. BTX¹ ein NOAEL (No Adverse Effect Level) von 25 ppm (= 80 mg/m³) veröffentlicht [Clayton and Clayton 1981]. Die Europäische Commission nennt für die Summe der Aromaten einen LCI-Wert von 1 mg/m³ (Materialprüfwert, sollte nach 28 Tagen unterschritten sein), der RW I² für Toluol (resp. BTEX) beträgt 0,3 mg/m³ (300 µg/m³). Schließlich wurde durch Mølhavé eine Summenbewertung für alle flüchtigen organischen Verbindungen (TVOC) durch ein Standardgemisch eingeführt. Aus Probandenversuchen ergab sich eine chronische Wirkschwelle von 0,2 mg/m³ (200 µg/m³).

Jener NOAEL bezeichnet eine 8-stündige Belastungsdauer und das Nichtauftreten von augenfälligen (im Original: „not obvious“) massiven Störungen wie Kopfweg, Mattigkeit, Erschöpfung. Der Sprung in der Bewertung vom Milligrammbereich zum Mikrogrammbereich entspricht dem Unterschied von akut und chronisch. Der Schritt von der Einzelstoffbewertung zur Bewertung der

¹ BTX = Benzol + Toluol + Xylol; BTEX = dto. + Ethylbenzol

² Die ad-hoc-Gruppe aus Vertretern der Innenraumlufthygiene-Kommission (IRK) des BMA und des Ausschusses für Umwelthygiene der Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeamten definieren ihn als lebenslang verträglich. Bei Überschreitung ist dennoch Handlungsbedarf etwa im Sinne einer Sanierung gegeben [ad-hoc-Gruppe 1996, 2002].

Gesamtbelastung vervollständigt den Übergang von der Arbeits- zur Umweltmedizin.

Der wissenschaftliche Sprung vom Milligramm in den Mikrogrammbereich entstand allein aus Erfahrungen an Menschen mit chronischer Belastung. Die dänische Maler-Studie zeigte Enzephalopathien bei 10 bis 20 Jahren beruflicher Exposition [Axelson 1976, Hane 1977, 1980]. Bei finnischen Autolackierern zeigte sich abnehmende Konzentration, Müdigkeit und Übelkeit [Husmann 1980]. Eine Studie japanischer Schuhmacherinnen zeigte neurologische und muskuläre Schwächen nach 3 Jahren Toluolbelastung von 15 bis 200 ppm [USEPA 1983]. Die New Hampshire Studie [Schwarz 1987] – von 1975 bis 1985 – zeigte bei Automechanikern und Tankwarten neben überdurchschnittlicher Leukämie-Mortalität (Benzol) einen Anstieg an mentalen und neuropsychologischen Funktionsstörungen. So war die Anzahl der Mortalität aufgrund von Suiziden vierfach erhöht. Mit steigendem methodischen Aufwand wurde in den 70er und 80er Jahren deutlich, dass der berufliche Umgang mit VOC-Gemischen zu – teilweise schweren – Erkrankungen führen kann. Gemäß Terr sind VOC' s bei arbeitsbedingten Umwelterkrankungen (N=90; Hinweise auf Einzelstoffe wie Gemische 44,4 % [Terr 1989]) führend.

Im gleichen Zeitraum zeigten die Erfahrungen bei Schnüfflern, dass Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische zu irreversiblen toxischen Enzephalopathien (TE) führen [USEPA 1983]. Letztere wurden durch die WHO definiert [WHO 1985], um sie von anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) abzugrenzen. In Deutschland wurde eine entsprechende Berufskrankheit (BK-Nr. 1317) eingerichtet.

Die Definition des Sick-Building-Syndroms (SBS) durch die WHO war schon 1982 [WHO 1982] erfolgt. Bei Definition und Ursachenforschung des SBS spielen die VOC' s eine wichtige Rolle: (a) sie stellen den größten Mengenananteil der Innenraumbelastung, (b) die Reaktionen der Bewohner stimmen mit den für VOC beschriebenen Symptomen überein, und das (c) auf einem Belastungslevel, der eine Größenordnung und mehr unter dem liegt, was vordem – bei den Einzelsubstanzen - als gesundheitsgefährdend bekannt war [vgl. Ashford & Miller 1998, S. 46 + 49].

VOC spielt bei allen Umweltkrankheiten eine dominante Rolle. Das international bedeutende Institut für Sicherheit und Gesundheit am Arbeitsplatz NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) stellte 1990 fest, dass neurotoxische Störungen zu den 10 wichtigsten berufsbedingten Erkrankungen gehört. 17 der 25 kritischsten Umweltsubstanzen der EPA-Liste sind neurotoxisch. Lösungsmittel können toxische Enzephalopathien auslösen. Die-

se drei Feststellungen finden sich in einem Bericht des Amtes für Technologische Bewertung (Office of Technology Assessment, OTA) des U.S. Kongresses [OTA 1990].

Damit nehmen die VOC einen hohen Rang als Umweltgifte ein. Wie andere Substanzen – etwa Dioxin, PCB, Blei, Cadmium [SRU 1987] – hat die Hintergrundbelastung bei VOC in den Innenräumen - die Wirkschwelle erreicht bzw. überschritten (chronische Wirkschwelle $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Median: $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Der Anteil der VOC an den Umwelterkrankungen muss demnach als sehr hoch veranschlagt werden.

WIRKUNGEN

SYMPTOMVIELFALT

In der Literatur ist eine große Anzahl von Symptomen für Einzelsubstanzen, Substanzgruppen und Gemische beschrieben. Die Vielfalt und das Vorkommen von Synonymen erschweren manchmal den Vergleich und führen häufig zu unterschiedlichen Diagnosen. Singer bemerkt, dass etwa chronische Müdigkeit zu Diagnosen wie Neurasthenie oder Depression führt [Singer 1990, S. 3].

Bei *starker akuter Intoxikation* (oberer Milligrammbereich) treten Übelkeit bis Erbrechen sowie Benommenheit bis Bewusstlosigkeit auf. Letztere ist etwa bei Aromaten mit Tremor und hyperaktiven Reflexen und bei Aliphaten mit unterdrückten Reflexen verbunden [Singer 1990, S. 157]. Die Mehrzahl der VOC haben narkotisierende Wirkung.

Im *subakuten Bereich* (unterer Milligrammbereich) treten meist zuerst Reizung der Schleimhäute bzw. deren Abwehrreaktionen auf: Augenbrennen, Stechen im Hals, Jucken, Rötungen, Globusgefühl, Reizhusten und Heiserkeit, Nasenbluten, trockene bis krustige Schleimhäute in der Nase.

Hinzu treten Übelkeit, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, gefolgt von Müdigkeit (Fatigue), allgemeine psychische, mentale und kognitive Leistungsschwäche, Unwohlsein, Kopfschmerzen, Parästhesien.

Im *chronischen Bereich* (oberer Mikrogrammbereich) treten vor allem die ZNS-Schäden in den Vordergrund: Psychische, mentale und kognitive Funktionsstörungen – in dieser Reihenfolge (s.u.) – Hypothalamusschäden (Schlafstörungen), chronische Müdigkeit bis hin zu motorischen Inkoordinationen und sensorischen Funktionsstörungen. Die Redeweise von den Befindlich-

keitsstörungen lenkt von der Tatsache ab, dass es sich um manifeste neuronale Funktionsstörungen handelt.

ZIELORGANE

Die toxikologische Literatur über die Wirkungen von flüchtigen und halbflüchtigen Kohlenwasserstoffen (KW) und ihren Derivaten wie Alkohole, Ether, Ester, Ketone und halogenierte KW (CKW) fokussieren auf drei Hauptwirkungsfelder:

1. Störungen des Nervensystems
2. Schleimhautreizungen
3. Immunschäden

Hinzu kommen:

Schäden am Knochenmark, insbesondere Thrombozytopenie und Leukozytopenie; letztere ist ein Grund für die Immuninsuffizienzen und Schädigung der Leber.

Schädigungen des autonomen Nervensystems werden berichtet bei Chlororganika - Herzrhythmusstörungen, Kammerflattern und -flimmern. Aromatische stickstofforganische Verbindungen (Anilin und Nitrobenzol und deren Derivate) sind Methämoglobinbildner³ – bereits bei 10% (Normallevel 1% – 2%) kommt es zur manifesten Zyanose. Erhöhte Methämoglobinlevel führen zu Hämolyse und Schädigung der Erythrozyten.

KRANKHEITSVERLÄUFE

Als Funktionsstörung verstanden lässt sich in der Praxis folgender Verlauf erkennen:

- (1) Persönlichkeitsveränderung
 - a. Reizbarkeit
 - b. Sozialer Rückzug
 - c. Demotivation (Störung der ausführenden Funktionen)
- (2) Mentale Veränderungen
 - a. Probleme des Kurzzeitgedächtnisses
 - b. Konzentrationsstörungen
 - c. Mentale Langsamkeit

³ Methämoglobin ist das für den Sauerstofftransport inaktive Hämoglobin mit zu Fe+3 oxidierten Eisen. Kiese-Kreisprozess: Phenylhydroxylamin (Metabolit von Anilin) wird dabei unter Anwesenheit von Sauerstoff zu Nitrosobenzol oxidiert, welches durch die Diaphorase wieder zu Hydroxylamin reduziert wird, so dass ein Molekül mehrfach HbFe³⁺ erzeugen kann.

- (3) Schlafstörungen
- (4) Chronische Müdigkeit
- (5) Kopfschmerzen
- (6) Geschlechtliche Dysfunktionen
- (7) Taubheitsgefühle in Händen und Füßen
- (8) Erkenntnis der mentalen Verluste

[Singer 1990, S. 3, Anger & Johnson 1985]

Zusätzlich treten motorische Inkoordination, sensorische Störungen und Psychosen auf.

Zu 1a: mehr Streit, Anecken, Probleme mit Wahrnehmung, abnehmende Fähigkeit etwas auszudrücken;

zu 1b: Frustration über funktionelle Unfähigkeit wie etwa Wortfindungsstörungen, gewinnt teilweise paranoide Züge, betroffene Person wirkt dadurch merkwürdig;

zu 1c: geistige Desorganisation und Desorientierung, Probleme mit der Planausführung, dem abstrakten Denken, Finden von Zusammenhängen oder zugrundeliegenden Prinzipien, Person wirkt psychisch langsam, depressiv und hoffnungslos;

2a: gemindert ist die Merkfähigkeit für das neu Gelernte und Ereignisse, die vor einer halben Stunde stattfanden; dies wird wieder vergessen und nicht in alte Erfahrungszusammenhänge eingebunden;

2b: Schwierigkeiten bei der Sache zu bleiben, Neigung zur Abschweifung, der Verstand wirkt nicht mehr ausreichend als Filter für Wichtiges und Unwichtiges;

2c: Probleme einem Text oder einer Unterhaltung zu folgen;

3: Schlafrhythmus ist durch Neurohormone (Hypothalamus) geregelt, deren Expression gestört wird – Störungen beim Ein- und Durchschlafen;

4: chronische Müdigkeit lässt sich aus den Schlafstörungen, den Anstrengungen, die Schwierigkeiten unter 1 und 2 zu überwinden verstehen, aber auch direkt durch Störungen der Mitochondrien (s.u.). Der Zusammenhang mit den psychischen und mentalen Funktionsstörungen ist oft der Grund für die Fehl- oder Verlegenheitsdiagnose ‚Depression‘;

5: Das Gehirn hat keinen Schutz durch einen Schmerzrezeptor. Über die Entstehung von chronischen Kopfschmerzen durch Neurotoxine gibt es verschiedene Hypothesen, festgestellt kann nur werden, dass sie auftreten;

6: geschwälertes Interesse, Potenzstörungen, aus Schamgründen vom Patienten oft nicht berichtet.

7: Socken- und handschuhförmige Gefühllosigkeit ist Zeichen für eine

Polyneuropathie (PNP). VOC schädigen primär die Axone (leitender Nervenstrang). Beine und Arme haben sehr lange Axone. Da die Markscheiden der Axone erst sekundär geschädigt werden, bleibt die Nervenleitgeschwindigkeit noch relativ lang im Normbereich. Als Frühdiagnostik ist deren Messung nicht geeignet [Dauderer 1995, vgl. a. Schliak & Hopf 1988].

8: Diejenigen, die nach spürbarer akuter Schädigung das Vorher und Nachher ihrer psychischen und mentalen Fähigkeiten besser vergleichen können, bemerken den Verlust eher. Bei chronischem Abbau der funktionellen Fähigkeiten werden zuerst andere Gründe gesehen: psychische Einflüsse, Stress, Überarbeitung. Die chronisch Belasteten halten die Veränderung durchweg zunächst für psychisch (Dem Verfasser ist in über zehnjähriger Befassung mit Umweltgeschädigten kein gegen teiliges Beispiel erinnerlich).

Motorische Inkoordination: Probleme beim Gehen, Ungeschicklichkeit – manchmal als MS oder Schlaganfall fehldiagnostiziert.

Sensorische Störungen: Verlust bei Gehör, Sehfähigkeit, Brennen der Haut und Dysfunktion der Beweglichkeit (z.B. der Augen)

Psychose: bei schweren pathologischen Fällen sind Diagnosen wie schizophren, schizoid, paranoid oder psychotisch möglich [Singer, a.a.O., S. 3 - 8].

Zwei Dinge zeigt der Krankheitsverlauf: (1) Psychische Veränderungen sind integraler Bestandteil des Krankheitsbildes und durchweg Frühsymptome. (2) Die Erkrankung wird zu spät erkannt. Der Patient, seine soziale Umgebung und seine Ärzte erkennen den manifesten funktionellen Charakter der Erkrankung gar nicht oder zu spät. Die Meidung der Ursache erfolgt in der Regel um Monate zu spät.

In drei Studien in Deutschland wurden bei Umweltpatienten psychische, insbesondere psychosomatisch erscheinende Auffälligkeiten nachgewiesen [Kraus et al 1995, Schulze-Röbecke et al 1999, Zilker 2000, Bornschein et al 2000]. Statt dies als Wirknachweis zu interpretieren, wurde im Gegenteil geschlossen, es handele sich um eine psychische Erkrankung. Manche Autoren wollten gar eine neue psychiatrische Krankheit entdeckt haben, etwa Umwelthysterie oder –panik [Kofler 1994, Bock und Birbaumer 1998, Röttgers 2000]. Sie lösten damit eine abwegige Debatte aus, ein Jahrzehnt nach Abschluss der Forschung, zum Schaden einer Umsetzung funktioneller Medizin.

KRANKHEITSBILD: TOXISCHE ENZEPHALOPATHIE (TE)

Diese Beobachtungen in der Praxis, insbesondere die epidemiologische Bestätigung bei Malern, KfZ-Mechanikern, Tankwarten, beruflicher Umgang mit

Leimen (BK-Nr. 1317, seit 1997) etc und die Übereinstimmung mit den Daten der Toxikologie erlaubte die Definition eines komplexen Krankheitsbilds: die toxische Enzephalopathie (TE) begleitet von der toxischen Polyneuropathie (PNP) [WHO 1985, Cranmer 1986, vgl. a. Konietzko 1997]:

Schweregrad I (TE-1):

Erschöpfung, Ermüdbarkeit, Konzentrations- und Merkschwäche, Antriebsminderung;

Schweregrad II a (TE-2A):

Persönlichkeitsveränderungen, signifikante Leistungsminderung und sensorische Störungen, Affektlabilität mit depressivem Einschlag, Nachweis: Testpsychometrisch;

Schweregrad II b (TE-2B):

wie II a, zusätzlich Ataxie, Tremor, Koordinationsstörungen und PNP⁴ nachweisbar;

Schweregrad III (TE-3):

schwere globale Einschränkungen der Gehirnleistung, ähnlich Demenz und Psychosyndromen. Nachweis hirnatrophischer Veränderungen mit CT und MRT.

Damit wurde eine Abgrenzung zu anderen Enzephalopathien festgelegt. In gewissem Sinn stellt es auch eine Präzisierung des Sick-Building-Syndroms dar, das von der WHO interessanterweise drei Jahre zuvor ganz ähnlich definiert wurde [WHO 1982].

Toxische Belastungen durch VOC erhöhen auch die Zahl von ZNS-Erkrankungen, die bisher als Alterserkrankungen gesehen wurden. Aus einer Kohortenstudie (Maler, N=2601) ergab sich darüber hinaus, dass bei Malern die Morbidität an neuropsychiatrischen Krankheiten wie präsenile Demenzen um das 2,4 - bis 3,4-fache, Psychosen um das 2,1-fache, Neurosen um das 2,8-fache und neurologische Erkrankungen um das 2,9-fache erhöht waren [Mikkelsen 1980].

DIAGNOSTIK

Die Einteilung in Schweregrade erfordert eine genaue Diagnostik, die Anfang der 80er Jahre validiert wurde.

Für eine angemessene Diagnostik existiert seit Anfang des letzten Jahrhunderts eine spezielle Sparte der Toxikologie, definiert 1913 gemäß Sir William: die neuropsychologische Toxikologie [Hartmann 1995, S. 3]. Die Anfänge

⁴ PNP = Polyneuropathie

Manuskript eingereicht:
umwelt medizin gesellschaft
VOC – Multifunktionsstörungen
TE, PNP, SBS, MCS, CFS
Freitag, 21. November 2003

Dr. Tino Merz
Environmental Consult
Sachverständiger
für Umweltfragen

sind noch älter [Hoch 1904]. Es handelt sich hierbei um Toxikologie, nicht um Psychiatrie oder Psychologie.

Mitte des letzten Jahrhunderts wurden aus psychometrischen und sensorischen Tests die erste Test-Batterie entwickelt, die Halsted-Reitan-Batterie (HRB). Sie differenziert die psychogene von der toxischen Störung der Persönlichkeit, oder genauer der psychischen Funktionen.

Letztere Batterie ist allerdings aufwendig. Testzeit erstreckt sich u. U. über zwei Tage. Die Neurobehavioural Core Test Batterie (NCTB) der WHO [WHO 1986] erlaubt eine erste diagnostische Orientierung nach 1 – 2 Stunden Testzeit. Speziell für die arbeitsmedizinische Exploration wurde der Pittsburgh Occupational Exposures Battery (POET) entwickelt [Rayn et al. 1987]. Er ist ein 90 minütiger Test, speziell für Schwermetallbelastung, Lösungsmittel und neurotoxische Luftbelastungen entwickelt. Die Helsinki Neurobehavioural Test Battery (HNTB) wurde für viele neurotoxische Stoffe klinisch und toxikologisch validiert [Hanninen und Lindström 1988]. Das Neurobehavioural Evaluation System (NES) ist eine Test-Batterie ähnlich der NCTB der WHO als PC-Programm [Baker et al. 1985].

Eine vollständige Übersicht über alle zur Verfügung stehenden Test-Batterien mit der Diskussion von Vor- und Nachteilen und Ratschlägen zur Auswahl findet sich im Lehrbuch von Hartmann [Hartmann 1995]. Singer empfiehlt individuelle Tests je nach Urteilsvermögen und Erfahrung des untersuchenden Arztes, etwa auf der Basis des Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised (WAIS-R) [Wechsler 1981]. Er enthält Untertests zum Vokabular, Informationsstand, psychomotorischen Reaktionszeit, räumlichen Sehen und logischen Denken.

Je nach Fall stehen dann spezifische Tests zur Verfügung: der Benton Visual Retention Test [Benton 1974] zeigt Defizite beim visuellen Kurzzeitgedächtnis; Kurzzeitgedächtnis-Test nach Wechsler [Wechsler 1972]; der Embedded Figures Test [Valciukas & Singer 1982] zeigt Defizite bei der Wahrnehmung von Formen; der Army Trailmaking Test [Lezak 1983, Bornstein 1985] misst Konzentration und mentale Flexibilität; der Grooved Pegboard Test misst die manuelle Geschicklichkeit [beschrieben bei Lezak 1983 und Bornstein 1985]; der Dot Counting Test and the Memorization of 15 Items dient der Überprüfung von Simulanten; der Paced Auditory Serial Addition Test und der Stroop Color-Word Test [Golden 1978] messen mentale Flexibilität und Konzentration, der Controlled Oral Word Association Test misst Wortfindungsstörungen; der Expanded Paired Associate Learning Test misst Kurzzeit- und Neuge-dächtnis (delayed, 30 min); der Profile of Mood Scale [McNair et al. 1981] und der Beck Depression Scale [Beck & Steer 1987] bewerten die emotiona-

len Funktionen. (Soweit bei einigen Tests die Literaturangabe fehlt, findet sich die Beschreibung bei Lezak 1983.)

Überblick verschafft der Neurotoxicity Screening Survey (NSS). Er erfasst per Fragebogen 33 Symptome in einer 5-Punkte-Skala [Singer 1990, S. 46ff]. Die Auswertung erfolgt im Hinblick auf 11 Kategorien: Gedächtnis und Konzentration, autonomes Nervensystem, Sehvermögen, Gehör, Gleichgewichtssinn, Geruchssinn, periphere Taubheitsgefühle, Sensorik, chemische Sensitivität, emotionale Funktionen, Kontrolle (Glaubwürdigkeit Distortion).

Seit der ersten Hälfte der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts ist dies Stand der Wissenschaft. Die Meisterprüfung⁵ ist mit der Golfkriegsstudie gelungen: Aufklärung von Störungen ‚unklarer Genese‘ als Kombinationswirkung von vier Substanzen [Haley 1997ab].

LANGZEITPROGNOSE

In der Empfehlung des ärztlichen Sachverständigenbeirates zur Einrichtung der BK 1317 heißt es: *„Verlaufskontrollen konnten zeigen, dass bei Funktionsstörungen oder Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems nicht nur Besserung, sondern auch nach Beendigung der Exposition eine Persistenz und sogar Verschlechterungen möglich sind.“* Speziell für diese Aussage werden 14 hochrangige Studien angeführt [BMA 1996]. Generell heißt es: *„Eine vollständige Heilung ist häufig nicht zu erwarten“* [a.a.O.]

Der Sachverständigenbeirat hat für seine Empfehlung 175 Quellen zugrunde gelegt. Andere Literaturübersichten zeigen das gleiche Ergebnis: Reversibilität wurde berichtet, aber nicht in der Mehrzahl der Fälle [Arlien-Soborg 1992, Frentzel-Beyme 1998].

EXKURS: ANERKENNUNGSVERFAHREN

In der Praxis der Anerkennungsverfahren ist man mit einem ganz anderen Bild konfrontiert. In Gutachten ist zu lesen, die toxische Enzephalopathie und Po-

⁵ Tests der Veteranenstudie: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, Wechsler Memory Scale-Revised, Harrel-Butler Comprehensive Neuropsychological Screen, Benton Visual Retention Test, Symbol Digit Modalities Test, Bender-Gestalt, Adult Neuropsychological Questionnaire, Halstead-Reitan Neuropsychological Battery, Reitan-Indiana Aphasia Screening Test, Reitan-Klove Sensory Perceptual Examination, Halstead Category Test, Tactual Performance Test, Speech-sounds Perception Test, Seashore Rhythm Test, Grip Strength Test, Finger Tapping Test, Trail Making Test A & B, Profile of Mood States (2), House-Tree-Person, Symptom Checklists, Health and Wellness Attitude Inventory

lyneuropathie seien vollständig reversibel, in einem Zeitraum von maximal drei Jahren. Diese Langzeitprognose wird ex cathedra gelehrt. In manchen Gutachten wird dies zum Hauptkriterium gemacht, und die Anerkennung einer Berufskrankheit nach BK-1317 – Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische - verweigert, weil der Patient noch nicht gesund ist.

Der Grund dafür sind das Merkblatt von anderen Autoren [Merkblatt 1997] und „Hinweise zur ärztlichen Berufskrankheitenanzeige“ [Konietzko 1997], zeitgleich mit der neuen BK 1317 veröffentlicht. In beiden wird der wissenschaftliche Erkenntnisstand, insbesondere die Aussagen des Sachverständigenbeirats, in sein Gegenteil verkehrt.

Diese Anleitungen zu Diagnose und Anzeige lesen sich ein wenig differenzierter als die Mehrzahl der Gutachten: vollständige Ausheilung bei TE-1 innerhalb von 2 Jahren, unterschiedlicher Verlauf bei TE-2, keine Progredienz nach Expositionsende [Merkblatt 1997, Konietzko 1997]. Quellen dafür werden nicht genannt. Einziger Versuch ist der BK-Report von 1999 [HVBG 1999], im Auftrag des HVBG von den Profes Konietzko, Altenkirch, Grobe, Seeber und Triebig erarbeitet. Der Verlauf einer TE kann nur durch aufwendige Längsschnittstudien – Verlaufskontrollen (s. o.) – erforscht werden. Der Report nennt nur zwei Längsschnittstudien als „Beleg“. Beide Studien widerlegen den behaupteten Krankheitsverlauf vollinhaltlich: Verbesserung und Verschlechterung kommen vor – auch bei TE-1 – vollständige Ausheilung nicht. Wer gezwungen ist, die Unwahrheit zu sagen, darf als überführt gelten. Dieser Bericht kann im Internet nicht eingesehen werden und die HVBG lehnt auf Anfrage die Herausgabe ab (Schreiben v. 29.09.2003).

Die vorgeschriebenen diagnostischen Mittel in Merkblättern bestehen aus einer drastischen Reduktion der psychometrischen Tests auf recht unspezifische Tests und der Empfehlung von physikalischen Messmethoden – Nervenleitgeschwindigkeit, CT etc. –, die erst bei hohem Schweregrad anzeigen. Die Auswirkung zeigt ein internationaler Vergleich: Nur in einer Studie – von 175 Quellen - konnte kein Zusammenhang von beruflicher Tätigkeit und TE gefunden werden [Triebig et al. 1992ab]. Sie unterscheidet sich auch methodisch: während die anderen die psychometrischen Testverfahren zur Hauptinformationsquelle machen, fehlen diese hier völlig [Übersicht: Arlien-Soborg 1992].

Der arbeitsmedizinische Gutachter, der sich an jene Vorschriften hält, kann schon mangels diagnostischer Instrumente gar nicht in Schweregrade differenzieren, orientiert sich oft an der angeblichen Reversibilität des Krankheitsverlaufs und korrigiert nach Vorlage die Informationen, die er vom Patienten er-

hält: „*Auch toxische Enzephalopathien stehen in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Lösungsmittelexposition, treten also in der Regel noch während des Expositionszeitraumes auf. Es kann aber häufig beobachtet werden, dass Frühsymptome wie Konzentrations- und Merkschwächen, Müdigkeit usw. vom Patienten nicht bewusst wahrgenommen oder fehlgedeutet werden. Gelegentlich trifft dies auch für die fortgeschrittenen Stadien zu. In diesen Fällen wird von den Patienten angegeben, dass die Beschwerden erst nach Expositionsende aufgetreten sind. Grundsätzlich spricht jedoch ein erstmaliges Auftreten der Symptomatologie mit einer Latenz von mehreren Monaten oder gar Jahren nach Expositionsende eindeutig gegen eine lösungsmittelbedingte Enzephalopathie*“ [Konietzko 1997]. Diese Passage steuert die Diagnose und insbesondere die Ursachenzuweisung sehr bestimmend und basiert allein auf Behauptungen, die schon in sich unlogisch sind, denn wie will der Gutachter im Nachhinein Frühsymptome beobachtet haben.

Solche apodiktische Aussagen korrigiert bereits die Angaben des Patienten und dessen Arztes. So wird das Fehlurteil rasch erreicht und die Statistik entlastet.

Das Interesse der BG' n ist vordergründig die Entlastung der eigenen Kasse. Die Betroffenen belasten dann die BfA als Frührentner.

Der Schaden ist erheblich größer. Erzwungene Debatten über solche abwegigen Thesen verdrängen den wissenschaftlichen Diskurs. Ziel ist die Revision des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes aus den 70er und 80er Jahren: zurück in die 60er Jahre. Ein solche Revision ist schon einmal gelungen; liest man die Bücher von Rachel Carson und Theron Randolph, hat man mehrere déjà vu Erlebnisse [Carson 1962, Randolph 1962].

ZELLULÄRE UND BIOCHEMISCHE MECHANISMEN:

Die Symptomvielfalt, die Betroffenheit der Nerven und des Immunsystems sowie Kombinationswirkungen vieler Substanzen lässt sich aus der Molekülstruktur und den zellulären Mechanismen erklären. Auch für das Verständnis für Dauerschäden finden sich Ansätze.

Dass eine große Anzahl unterschiedlicher Stoffe - Alkohole, Aldehyde, Ketone, Ester, Kohlenwasserstoffe unterschiedlicher Struktur und chlorierte Kohlenwasserstoffe - ähnliche oder gar gleiche qualitative Wirkung haben, weist auf gemeinsame, grundlegenden Mechanismen hin: Viele Erdgasbestandteile haben in hohen Konzentrationen oder ggf. unter Druck narkotisierende Wirkung und geringe Konzentrationen erzeugen chronisch prä-narkotische Sym-

ptome (Parästhesien). Die Theorie der narkotisierenden Wirkung führt zu der Funktion der Zellmembranen. Man erklärt sich die Narkose durch VOC aus der Funktionsstörung der Zellmembranen, durch welche die Weitergabe etwa von Schmerzimpulsen unterbrochen wird [Scholz 1994, Franks 1993]. Ganz allgemein ist die Nervenleitung vom Funktionieren der Membranen abhängig.

Die Membranen enthalten in ihrer Mitte einen dünnen 'Fettfilm' [Rehner & Daniel 1999, Buddecke 1994], in die sich fettlösliche (lipophile) Moleküle einlagern können [Scholz 1994]. Lipophile Moleküle werden in jener wasserabstoßenden (hydrophoben) Zone der Membranen zwischen den hydrophilen Oberflächen außen und innen akkumuliert. Dadurch werden die Membranen aufgeschwemmt und ihre separierende Wirkung sinkt in quantitativer und qualitativer Hinsicht (Trennschärfe) [Slater et al. 1993]. Die körperfremden lipophilen Moleküle werden also an der Stelle, an der sie unmittelbar zu Funktionsstörungen führen, überproportional angereichert.

Sind die Moleküle klein und leicht flüchtig, wird diese Wirkung durch Abatmen teilweise wieder aufgehoben. Je größer die Moleküle werden, desto dauerhafter ist die Aufenthaltszeit in den Membranen. Bei den Kohlenwasserstoffen (KW) scheinen Moleküle mit 6 - 8 Kohlenstoffatomen eine besonders starke neurotoxische Wirkung zu entfalten: Benzol, Toluol, Ethylbenzol, Xylol (BTEX), n-Hexan, Zylohexan usw. Dies gilt in verstärktem Maße für halogenierte Kohlenwasserstoffe [vgl. a. MAK-Liste]. Auf diese noch relativ flüchtigen Verbindungen zielt die Methode der Entgiftung durch Sauna oder Hyperthermie (Ganzkörperinfrarotbestrahlung) ab, die von der Umweltmedizin praktiziert wird [Rea 1997, Meyn 1995, Runow 1994].

Die Lösung in jener lipophilen Schicht wirkt dampfdruckmindernd in Abhängigkeit von Molekülgröße und -gestalt. Bevorzugt werden flache Moleküle eingelagert. Optimale Größen sind 2- und 3-Ringsysteme wie PCBs, Dioxine, Furane und kleinere PAHs [Scholz 1994]. Es ist einleuchtend, dass derartige Dauergäste in geringen Konzentrationen die Wirkung der flüchtigen Lösungsmittel verstärken können. Möglicherweise liegt hier auch der Schlüssel zum Verständnis des Übergangs von reversiblen Beeinträchtigungen hin zu irreversiblen Nervenschäden.

Membranen regeln den Stoffwechsel der Zelle mit ihrer Umgebung. Beispiele sind: die Impulsweitergabe über Neurotransmitter, die Aktivierung von Zellen des Immunsystems durch Antikörper oder Interleukine, die Expression von Enzymen, etwa Entgiftungsenzyme, und der Schutz vor dem Eindringen von Zellgiften. Die zelltoxische Wirkung von Schwermetallionen wie Kupfer und

Chrom III oder anderen hydrophilen Schadstoffen wie z.B. Organophosphaten steigt durch lipophile Stoffe deutlich [Witte 1995, 1996]. Hier liegt ein Schlüssel zum Verständnis synergistischer Wirkschwellenmodulation. Kuklinski berichtet über eine Reihe von Fällen – Altersspanne von 18 bis über 60 – bei denen schwere neurologische und immunologische Erkrankungen auftraten, dadurch dass sich die mit Organophosphaten und Pyrethroiden belasteten Personen einer Narkose unterzogen [Kuklinski 1998].

Viele neurotoxische Wirkungen basieren auf der Funktionsstörung der Ionenkanäle in den Membranen – etwa DDT (Chloridchannels) und Pyrethroide (K⁺-Channels). Solcher Transport von Ladung bildet die elektrischen Potentiale. Diese pathologische Wirkung ist auch für VOC nachgewiesen [Fan 1992, Lebel 1990].

Diese beiden Arbeiten zeigen auch einen Zusammenhang mit der ATP-Versorgung der Zellen. ATP ist die biochemische Form der Energiebereitstellung. Es wird in den Mitochondrien erzeugt. Dies sind kleine Einheiten innerhalb der Zelle. Sie verarbeiten Fettsäuren und Kohlenhydrate und Sauerstoff (Ende der Atmungskette). Die Mitochondrien werden durch zwei Membranen von der Zellflüssigkeit getrennt [Littarru 1994]. Hier eröffnet sich die Möglichkeit, besser zu verstehen, warum einige Expositionen „verrückt“ (neuro-psychologisches Syndrom, Modulation der Impulsweitergabe) und andere „fertig“ (CFS, fehlende Energie in der Zelle) machen. Der Zusammenhang von Funktionsstörungen der Mitochondrien mit dem chronischen Müdigkeitssyndrom (CFS) ist durch Forschung in den 90er Jahren gut gesichert [Bland 1999, Pall 2000].

Schadstoffe stören des weiteren die Informationsweitergabe. Die Zellen tragen auf ihren Oberflächen Rezeptoren, die Informationen aufnehmen. Informationen sind Hormone (Botenstoffe). Bei Nervenzellen heißen sie Neurotransmitter, bei Zellen des Immunsystems Cytokine oder Antikörper (Immunglobuline). Dies lässt verstehen, warum die Zellen des Immun- und Nervensystems so anfällig gegenüber Umweltschadstoffen sind [Gustavson 1985, Scholz 1994]. Hormontests konnten Hypothalamusschäden nachweisen [Behan 1996]. Zu den Hypothalamusfunktionen zählen der Schlafrhythmus, Wärme- und Wasserhaushalt, Appetit. Klinisch gleiche Bilder fanden sich bei TE- und CFS-Patienten. Hier liegt die Chance, jene Bedingungen zu finden, die bei gleicher Exposition zu unterschiedlichen Krankheitsbildern führen (Sekundäre Einflussgrößen).

Störungen in der Membranfunktion können durch Fehlinformation zur Inaktivierung (mentale Langsamkeit) [Korpela 1989] oder Aktivierung (Allergien, Autoimmunreaktionen) von Zellen führen. Autoimmunreaktion führen über

Myelinschäden oft zu chronischen Dauerschäden. Im Falle von Nervenzellen kann die Impulsweitergabe unterbrochen (Narkose, Taubheit) oder auf Dauer gestellt werden (verrückt werden). Auch können Hormone selbst (Wachstum, Sexualfunktionen) oder Enzyme [Kyrklund 1988, 1990] – aktiviert oder blockiert werden. So sind synergistische Effekte bekannt, die darauf basieren, dass entgiftende Enzyme von anderen Schadstoffen blockiert werden [Witte 1995].

Schließlich finden sich über die zellulären Mechanismen auch die Erklärungsansätze für die Dauerschäden. Der Sachverständigenbeirat nennt vor allem oxidative Schäden durch Störung von Oxigenasen des Entgiftungssystems der Phase I (CY2E1) [Hansson 1990, Mattia 1991]. Oxidativer Stress spielt bei CFS eine dominante Rolle [Levine 1990], insbesondere deshalb, weil sich die Toxifizierung der Atmungskette zum Selbstläufer entwickelt [Pall 2000]. Dauerschäden durch Autoimmunreaktionen – auch ein Selbstläufer – wurden schon erwähnt. Das Golfkriegssyndrom wird von den Autoren durch eine dauerhafte Blockade der Acetylcholinesterase (Abbau des Neurotransmitters Acetylcholin (ACh)) erklärt.

KRANKHEITSBILDER: NEUROPSYCHOLOGISCHE SYNDROME, SBS, CFS, MCS

Die grundlegenden Mechanismen auf Zellebene, insbesondere bei den Steuerungssystemen des Organismus (Nerven, Immunapparat, Endokrinum, [vgl. Rea 1992, Dörner 2000], lassen die Vielfalt der Symptome, die Synergismen und auch die Überlagerung von primären und sekundären Effekten verstehen. Krankheitsbilder, die als Umweltkrankheiten diskutiert werden, sind angesichts der zellulären Mechanismen weit weniger ‚rätselhaft oder ‚unklar‘, als sie vielfach bezeichnet werden. Neuropsychologische Syndrome – bei vielen Autoren hat sich TE noch nicht herumgesprochen -, Sick-Building-Syndrom (SBS), Chronisch-Fatigue-Syndrom (CFS) und multiple chemische Sensitivität (MCS) können vielfach besser verstanden werden als andere Erkrankungen, die akzeptiert sind, wie z.B. MS, Parkinson Jene Krankheitsbilder erfahren Ablehnung, weil sie eine so lange und von Patient zu Patient unterschiedliche Symptomliste aufweisen. Manche Autoren sprechen dann von unklaren Krankheitsbildern oder Krankheitsbildern unklarer Genese. Nach der Veröffentlichung der Analyse des sog. Golfkriegs-Syndroms, eines aus der Reihe der neuropsychologischen Syndrome, hätte dieses Kopfschütteln verstummen müssen. Dort ist es gelungen durch sorgfältige Clusteranalyse der Symptome (Anzahl: 51) das Syndrom als Überlagerung von vier bekannten Syndromen als Reaktion auf vier Stoffe (Insektenabwehr und Uniformimpräg-

nierung) und deren synergistisch verstärkte Wirkung zu identifizieren. Renommierete Neurologen hatten vorher erklärt, sie könnten keine Übereinstimmung mit bekannten neurotoxischen Reaktionen feststellen [Haley 1997a].

In einer Umweltkonferenz auf Einladung von Präsident Kennedy bemerkte T. Randolph, dass in der ärztlichen Praxis die Innenraumbelastung im Verhältnis 8 : 1 wichtiger ist, als die Belastung der Außenluft [vgl. a. Randolph 1962]. 20 Jahre später war die chemische Analytik soweit, dass sie diese Prognose bestätigen konnte [Ashford & Miller 1998, S.70, vgl. zum Indoor/Outdoor a. S. 12ff]. Bereits in den Anfängen der Umweltmedizin fiel der Einfluss von petrochemischen Produkten auf. Bei einigen Patienten konnte Besserung oder gar Heilung erreicht werden, indem von Gas- auf Elektroheizung umgestellt wurde oder die im Haus integrierte Garage nicht mehr benutzt wurde [Randolph 1980, Ziem 1992, Rea 1990].

Die TE spiegelt in ihren Schweregraden, die Höhe und/oder Dauer der Belastung wider. Dies in Addition der Symptome, die je nach speziellem Gemisch und spezifischer Entgiftungsleistung hinzutreten können, ist eine belastbare Basis andere, komplexere Umwelterkrankungen nachvollziehen zu können.

SICK-BUILDING-SYNDROM (SBS)

Die amerikanische Studie TEAM (Total Exposure Assessment Methodology [Wallace 1987ab]) kommt zu dem Ergebnis, dass Lösungsmittel in Innenräumen für das Entstehen des sogenannten Sick-Building-Syndroms (SBS) mitverantwortlich zu machen sind [Ashford & Miller 1998, S. 178]. Die TEAM zeigt starke synergistische Wirkungen in Gemischen. Krankmachende Effekte werden durchgängig unterhalb der toxikologischen Wirkschwellen für die Einzelsubstanzen festgestellt [a.a.O.]. Deshalb verbieten sich Einzelstoffbewertungen [Ashford & Miller 1998, S. 68f, 178]. TEAM sammelte Innenraumwerte aus ca. 1000 Haushalten und führte eigene Messungen mit Parallelbestimmungen – Luft, persönlicher Passivsammler, Atemluftanalyse nach Aufenthalt – durch.

Dass SBS unterschiedliche Krankheitsbilder abdeckt, liegt in der Natur der Sache. Die Kombination von VOC mit Holz- und Textilschutzmitteln sowie Pestiziden – etwa gegen Insekten oder Schimmel – lässt prinzipiell jede denkbare Organschädigung zu [vgl. dazu Rea 1994].

SBS ist dennoch durch Karenz und Provokation diagnostizierbar. Diese Diagnose ist genauer als ein – meist verspätetes – Biomonitoring. Als Ursache ergibt sich dadurch „nur“ ein bestimmter Aufenthaltsraum, aber die notwendige

Dauerkarenz zur Verhinderung der Steigerung des Schweregrades ist damit detektierbar. Über NSS (s. o.) oder andere differenzierte Umweltfragebögen (Beispiel: [Rea 1997, S. 2061-2088]) kommt der behandelnde Arzt anschließend diagnostisch weiter.

Eine Konstante ist das in Innenräumen immer präsenste Wirkungsspektrum der VOC oder anders ausgedrückt das Krankheitsbild der TE. VOC sind ubiquitär und mengenmäßig dominant. TE und toxische PNP sind integraler Bestandteil des SBS. Die zentrale Verknüpfung von VOC und SBS ist Arbeitsergebnis der Umweltforschung der amerikanischen Umweltbehörde EPA [TEAM-Studie, s. o., Wallace 1987b] und des amerikanischen Instituts für Arbeitssicherheit und Gesundheit, National Institut for Occupational Safety and Health (NIOSH). Dies ist anerkannter wissenschaftlicher Erkenntnisstand der internationalen Forschung [NRC 1992].

Vorgabe für die Tests von Mølhav (Probandenversuche) war die Definition des 'Sick-Building-Syndroms' durch die WHO [WHO 1982]: Reizung von Augen, Nase und Rachen, trockene Schleimhaut und Haut, Rötungen, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Infektion der Luftwege, Husten, Heiserkeit, pfeifender Atem, Hyperaktivität, Übelkeit, Verwirrtheit. Es zeigten sich signifikante Reaktionen auf 5 wie 25 mg/m³ mit strenger Dosisabhängigkeit bei Schleimhautreaktionen [Mølhav 1986, 1987]. Für beide Expositionen ergab sich ein Nachlassen der Gedächtnisleistung. Woraus später eine subakute Wirkschwelle von 3000 µg/m³ extrapoliert und eine chronische von 200 µg/m³ hergeleitet wurde [zu Richtwerten vgl. Merz 2003]. Die Anschlussstudien haben dies wiederholt und medizinisch umfassend bestätigt im Hinblick auf Leistungsminderung des zentralen Nervensystems [Otto et al 1992], der sensorischen Nerven [Hundell et al 1992] und entzündlicher Prozesse [Koren et al 1992].

CHRONISCHES FATIGUE SYNDROM (CFS)

Eine toxische Enzephalopathie kann generell zu CFS führen. Chronische Müdigkeit ist integraler Bestandteil der TE. Es kommt vor, dass bei gleicher Belastung der eine Patient schwerpunktmäßig an mentalen Störungen und der andere an Leistungsdefiziten leidet.

Schottische Neurologen haben Anfang der 90er Jahre gezeigt, dass OP-exponierte Schäfer (OP = Organophosphate) mit identischen klinisch-pathologischen Werten von vier Hormonen, die der Hypothalamus steuert, teilweise ein für OP bekanntes neuropsychologische Syndrom und teilweise CFS entwickelten. Die Schwerpunktsetzung der Symptomatik wird offensicht-

Manuskript eingereicht:
umwelt medizin gesellschaft
VOC – Multifunktionsstörungen
TE, PNP, SBS, MCS, CFS
Freitag, 21. November 2003

Dr. Tino Merz
Environmental Consult
Sachverständiger
für Umweltfragen

lich durch sekundäre Einflüsse, bislang unbekanntem Charakters, festgelegt [Behan 1996].

Die CFS-Forschung kann zeigen, dass CFS durch viele Ursachen erzeugt werden kann: Chemikalien, Allergien, hartnäckige Infektion und Stress.

Einige Mechanismen sind aufgeklärt: Soweit die genannten Ursachen einen oxidativen Stress bestimmter Qualität und Quantität erzeugen, wird die Atmungskette durch Funktionsstörungen der Mitochondrien in ihrer Leistung gemindert und die Energiezufuhr der Zelle (ATP, s. o.) reduziert. Dieser Prozess kann sich als Selbstläufer – feedforward-cycle – chronifizieren [Bland 1999, Pall 2000]. Erinnerung sei an die besondere Sensibilität der cerebralen Zellen gegenüber Sauerstoff/(Energie)mangel.

MULTIPLE CHEMISCHE SENSITIVITÄT (MCS)

Ein Biomonitoring bei 72 chemisch sensitiven Patienten am Environmental Health Center (EHC), Dallas, auf Benzinhaltstoffe ergab eine signifikant höhere Blutbelastung gegenüber dem amerikanischen Durchschnitt. Bezüglich der Symptome war bei diesen 72 Patienten die neurologische Symptomatik mit 94% dominant (gefolgt von Atemwegsbeschwerden mit 36%) [Pan 1988].

1987 erkrankten 124 von ca. 2000 Mitarbeitern der amerikanischen Umweltbehörde EPA nach Verlegung von 27 000 m² neuem Teppichboden [Hirzy & Morison 1989ab] an Symptomen der Schleimhautreizung und ZNS-Störungen. Zusätzlich entwickelten die betroffenen Mitarbeiter erhöhte Empfindlichkeiten gegenüber anderen Substanzen, wie Parfüm, Rauch oder Autoabgase. Diagnose: MCS. Dieses „nationale Ereignis“ hat sicher dazu beigetragen, dass MCS von der amerikanischen Arbeitsmedizin [Cullen 1987], seinen Gerichten und anderen Behörden Ende der 80er Jahre anerkannt wurde.

Als Hauptschuldiger wurde ein unauffälliger Kohlenwasserstoff ohne aggressive Funktionsgruppen, 4-Phenylcyclohexen (4-PC), aus dem Kleber des Teppichbodens identifiziert. Er gehört zu den kinetisch langsameren SVOC (Semi Volatile Organic Compounds). Als Zweiringmolekül stört es wahrscheinlich die Membranfunktionen effektiver als die kleineren VOCs. Die Luftbelastung betrug 5 bis 15 ppb (= 33 bis 99 µg/m³).

In einem doppelblind ausgeführten Provokationstest mit 50 MCS-Patienten wurden diese Erdgas, Alkohol, Chlor, Formaldehyd (je 0,1 ppm), Phenol (0,02 ppm) und einem Pestizid (Dinitrophenol, 0,003 ppm), sowie drei Placebos ausgesetzt. 25% der Patienten reagierten auf mindestens eine der Substanzen,

8% auf eines der Placebos. Damit ergab sich eine statistische Signifikanz mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von < 1 Promill ($p < 0.001$) [Rea 1988]. Aus diesem Informationsmaterial schließen die Autoren des Massachusetts Institute of Technology (MIT), dass Lösungsmittelgemische in niedrigen Konzentrationen zur chemischen Sensitivität führen können [Ashford 1999].

Zwei Gruppen mit TE-2A und TE-2B wurden in einer Studie mit Toluol und Butylacetat im Milligrammbereich provoziert. Geruch, Schleimhautreizungen und Befindlichkeit wurden protokolliert. Beide TE-Gruppen zeigten sofortige Verärgerung und Müdigkeit, während die Kontrollgruppe Verärgerung und Geruchsintensität getrennt bewertet. Die Autoren schließen daraus, dass MCS von anderen Reaktionen des sich belästigt Fühlens unterscheidbar und damit objektivierbar ist [Órbæk et al. 1998]

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Im oberen Bereich der heute üblichen Belastungen mit organischen Stoffen in der (Innerraum)Luft können Menschen dauerhaft erkranken. Dies zeigt die Epidemiologie, die direkte Humantoxikologie in Verbindung mit der allgemeinen Toxikologie. Das zentrale Krankheitsbild der TE ist international verbindlich durch die WHO definiert. Der Krankheitsverlauf ist gut dokumentiert. Seit 1997 ist sie als Berufskrankheit anerkannt (BK-Nr. 1317). Trotz Symptomvielfalt kann die neurotoxische Erkrankung, unterschieden von anderen Ursachen, diagnostiziert werden. Eine entsprechende Diagnostik steht seit den 80er Jahren zur Verfügung: die psychometrischen Testbatterien der neuropsychologischen Toxikologie.

Diese Erscheinungen können zudem aus den Stoffeigenschaften und deren biochemischen wie zellulären Mechanismen erklärt werden. Auch für synergistische Effekte und Dauerschäden gibt es basale Erklärungen im Ansatz.

Für die primäre Ursachenerklärung gibt es demnach keine wissenschaftlichen Defizite. Zur weiteren Verbesserung der Diagnostik ist eine muntere und vorurteilsfreie Fachdiskussion wünschenswert. Der wissenschaftliche Diskurs sollte sich folgenden Themen widmen: Modulation des Wirkcharakters durch sekundäre Effekte, Verbesserung der Früherkennung insbesondere im Bereich der Persönlichkeitsveränderung, der Suche nach spezifischen Symptommustern, die bei bestimmten Mischungen auftreten und der Wirkschwellenmodulation durch Synergismen, sowie verschiedene Intoxikationspfade und Entgiftungskapazitäten. Nur so kann die Prävention und die Therapie verbessert werden.

Tatsächlich finden aber erzwungene Debatten über abwegige Thesen statt.

C:\Dokumente und Einstellungen\Vobis\Eigene Dateien\Text

Dateien\Tox\VOC\Multifktstörungen.doc

Erkennbares Ziel ist die Revision des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes. Ein solche Revision ist schon einmal – oder öfters - gelungen: schon die Lektüre aus den 60er Jahren enthält Belege [Carson 1962, Randolf 1962] für Kombinationswirkungen, Ausschöpfung der Entgiftungskapazitäten und – toleranzen, also Wirkschwellenmodulation und Überbelastung durch Summation im Niedrigdosisbereich. Die wissenschaftliche Forschung wurde erkennbar unterbrochen.

Trotz dieser Fülle des Materials und seiner Eindeutigkeit hat es keinen allgemeinen Sprung des Denkens in der Praxis gegeben. Dringlich ist die allgemeine Einführung der psychometrischen Testbatterien als diagnostischer Standard in die Praxis. Diskussionen über Ursachen können so auf die wirklich komplexen Fälle reduziert werden.

Literatur

- Ad-hoc-Arbeitsgruppe des UBA und des AGLMB, (2002)
Richtwerte für die Innenraumluft, In: Eikmann, Heinrich, Heinzow, Konietzka, Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen, Toxikologische Basisdaten und ihre Bewertung; Erich Schmidt Verlag, Berlin
- Ad-hoc-Arbeitsgruppe des UMA und des AGLMB, (1996)
Richtwerte für die Innenraumluft, Bundesgesundheitsblatt 39, 11, S. 422-426
- Anger WK, Johnson B, (1985)
Chemicals affecting Behaviour, IN. Neurotoxicity of Industrial and Commercial Chemicals. Bol. , 1, J. O'Donoghue, CRC Press, ed. Boca Raton, Florida
- Arlie-Soborg P, (1992)
Solvent Neurotoxicity, CRC Press, Boca Raton, Florida
- Ashford, N., (1999)
Low-Level Chemical Sensitivity: Implications for Research and Social Policy, in: Toxicology , and Industrial Health, Nr. 3, S. 1-7
- Ashford, N.A., Miller, C.S., (1998)
Chemical Exposures: Low Levels and High Stakes, Van Nostrand Reinhold, New York
- Axelsson O, Hane M, Hogstedt C, (1976)
A case referent study on neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents., Scand., J. Work Environ. Health 2, 14-20
- Baker, E.L. et al, (1985)
A computer-based neurobehavioral evaluation system for occupational and environmental , epidemiology: Methodology and validation studies, in: Neurobeh. Toxicol. Teratol. 7, S. , 369-378
- Beck, A. T., Steer, R.A., (1987)
Beck Depression Inventory, Psychological Corporation, Harcourt Brace Jovanovich, San , Antonio TX
- Behan, P., (1996)
Chronic Fatigue Syndrome as a Delayed Reaction to Chronic Low Dose Organophosphate , Exposure, University Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Southern , General Hospital, 1345 Govan Road, Glasgow G51 4 TF
- Benton, A.L., (1974)
The Revised Visual Retention Test, in: Psychological Corporation, 4th Ed. New York
- Bland, J., (1999)
Nutritional Management of the Underlying Causes of Chronic Disease, 21st Century Therapies , for: Rheumatoid Arthritis, Osteoarthritis, Heart Disease, Chronic Fatigue

- Syndrome, Inflammatory Bowel Disease, Sysinsulinism/Syndrome X, Institute for Functional Medicine, Inc, Jeffrey Bland, PhD, Gig Harbor, Washington, November
- BMA - Bundesarbeitsministerium, (1996)
Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische, Bek. D. BMA v. 24.6.1996, BArbBl. 9/1996, 4
- Bock, K.W., Birbaumer, N., (1998)
Multiple Chemical Sensitivity, Schädigung durch Chemikalien oder Nozeboeffekt, Deutsches, Ärzteblatt 95, Heft 3, S. 91 - 94, 16. Januar
- Bornschein s, Haunsteiner C, Zilker T, Bickel H, Förstl H, (2000)
Psychiatrische und somatische Morbidität bei Patienten mit vermuteter Multiple Chemical, Sensitivity (MCS), Der Nervenarzt 71, S. 737-744
- Bornstein, R.A., (1985)
Normative data on selected neuropsychological measures from a nonclinical sample, in: J. of, Clin. Psych. 41:5
- Buddecke E, (1994)
Grundriss der Biochemie, für Studierende der Medizin, Zahnmedizin und Naturwissenschaften,, 9. Auflage, de Gruyter, Berlin
- Carson, R., (1962)
Der stumme Frühling, Biederstein Verlag, München
- Clayton GD, Clayton FE, (1981)
, Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd E., Vol. 2B. New York: John Wiley & Sons. , Pp. 3260-3283
- Cranmer, J.M., Golberg, L., (1986)
Proceedings of the Workshop on Neurobehavioral Effects of Solvents, in: Neurotoxicology 7, S. 1
- Cullen, MR, (1987)
The worker with multiple chemical sensitivities: An overview, Occupational and Environmental, Medicines: State of the Art Review 2:655-61, Philadelphia
- Dauderer, M., (1995)
Lösemittel, Klinische Toxikologie, III-7.3, 94. Erg.-Lfg. 4/95, ecomed, Landsberg
- Dörner, G., (2000)
Zehn Thesen zur Gesundheitsförderung und Primärprävention bedeutender Erkrankungen durch, eine vorgeburtliche und frühkindliche "Neuroendokrinoimmunprophylaxe", umwelt medizin, gesellschaft 2/2000
- Fan Z, Nakayama K, Sawanobori T et al, (1992)
romatic aldehydes and aromatic Ketones open ATP-sensitiv K+-Channels in Guinea-pig, ventricular myocytes, Pflügers Archive - Eur. J. Physiol. 421, pp 409-415
- Fentzel-Beyme R, (1999)
BK-1317 - Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch Lösungsmittel oder deren Gemische, in: Harwerth, Arbeitsmedizinische Herbsttagung des Verbandes deutscher Betriebs- und, Werksärzte e.V. in Friedrichshafen 1998, Genter Verlag, s. 209
- Franks NP, Lieb WR,, (1993)
Selective actions of volatile general anesthetics at molecular and cellular levels, Brt. J. Anaesth. , 71, pp 65-76
- Golden, C.J., (1978)
Stroop Color and Word Test, Stoelting Company, Chicago
- Gustafson C, Tagesson C, (1985)
Influence of organic solvent mixture on biological membranes, Br. J. Ind. Med. 42, pp 591-595
- Haley, Robert W., (1997)a
Information der University of Texas, Southwestern Medical Center an die Golfkriegsveteranen, des 24th Naval Mobile Construction Battalion (NMCB), die an der Studie teilnahmen, Bundessprachenamt, Referat SM II 2, Auftragsnummer D1954
- Haley, Robert W., Kurt, Thomas L., Hom, Jim, (1997)b
Evaluation of Neurologic Function, JAMA, 277: S. 223 - 230,

- Is There a Gulf War Syndrome? Searching for Syndromes by Factor Analysis of Symptoms, *JAMA*, 277: S. 215 - 222,
Self-reported exposure to neurotoxic chemical Combinations in the gulf war, *JAMA*, 277: S. , 231 - 237
- Hane M, Axelson O, Blume J, Hogstedt C, Sundell L, Ydreborg B,, (1977)
Psychological function changes among house painters, *Scand. J. Work Environ. Health* 3, 91
- Hane M, Hogstedt C, (1980)
Subjektiva symptom i yrkesgrupper som exponerats för lösningsmedl, *Läkartidningen* 77, 435
- Hanninen, H., Lindstrom, K., (1988)
Neurobehavioral Test Battery of the Institute of Occupational Health,, Helsinki
- Hansson T, Tindberg N, Ingelman-Sunderberg M, et al, (1990)
Regional distribution of ethanol-inducible cytochrome P450 IIE 1 in the rat central nervous system, *Neuroscience* 24, pp 415-463
- Hartman, D., E., (1995)
Neuropsychological Toxikologie, Plenum Press, New York und London
- Hirzy J, Morrison R, (1988)
Analysis of Problems Related to Installation of Carpet at EPA Headquarters in 1987, unpublished, zitiert nach Ashford und Miller 1998
- Hoch A, (1904)
A Review of some Psychological and physiological Experiments done in Connection with the study of mental diseases, *Psychological Bulletin of New York*, i, 241-257
- Hudnell HK, Otto D, House D, Molhave, (1992)
Exposure of Humans to a Volatile Organic Mixture II, Sensory,, *Archives of Environmental Health*, Vol. 47, No. 1, pp 31-38
- Husamnn K, (1980)
Symptoms of car-painters with Long-term Exposure to a Mixture of organic Solvents, *Scand. J. of Work, Environ. And Health*, 6, pp 19-26
- HVBG - Hauptverband der gewerblichen berufsgenossenschaften, (1999)
BK-Report, BK 1317 Toxische Enzephalopathie und toxische Polyneuropathie, BK-Report, HVBG, St. Augustin
- Kofler, W., (1994)
Toxikologie: Vergiftung ohne Gift, BSW - Report Nr. 1
- Konietzko J, (1997)
Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische, Hinweise zur ärztlichen Berufskrankenheitenanzeige, *ASU (Arbeitsmed., Sozialmed., Umweltmed.)*, 32, 10, pp 404-407
- Koren HS, Graham DE, Devlin RB, (1992)
Exposure of Humans to a Volatile Organic Mixture III. Inflammatory Response, *Archives of Environmental Health*, Vol. 47, No. 1, pp 39-44, *Archives of Environmental Health*, Vol. 47, No. 1, pp 39-44
- Korpela M, Teddy H, (1986)
The Effect of selected organic solvents on intact human red cell membrane acetylcholinesterase in vitro, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 85, pp 257-262
- Kraus, T., Anders, M., Weber, A., Hermer, P., Ziesche, W., (1995)
Zur Häufigkeit umweltbezogener Somatisierungsstörungen. Ergebnisse einer interdisziplinären Querschnittstudie, in: *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin (ASU)* 30, S. 157-152
- Kuklinski B, (1998)
Synergistische Wirkungen von Umweltschadstoffen, IN: *Gebäudestandard 2000: Energie & Raumluftqualität*, 4. Fachkongress der Arbeitgenmeinschaft ökologischer forschungsinstitute, (AGÖF), Nürnberg 1998, ISBN 3-930576-01-5
- Kyrklund T, Haglid KG, (1990)
Brain lipid changes after organic solvent exposure, *Ups. J. Med. Sci. Suppl.* 48, pp 267-

-
- 277
- Kyrklund T, Kjellstrand P, Haglid KG, (1988)
Effects of exposure to freon 11, 111-Trichloroethane or Perchloroethylene on the lipid and , fatty-acid composition od rat cerebral cortex, Scan. J. Work Environ. Health 14, pp 91-94
- Lebel CD, Schatz RA, (1990)
Altered synaptosomal phopholipid metabolism after toluene: Possible relationship with , membran fluidity, Na⁺, K⁺Adenosine Triphosphatase and Phospholipid Methylation, J. , Pharmacol Exp. Therap. 253 pp 1189-1197
- Levine, A., Kidd, P. M., (1985)
ANTIOXIDANT ADAPTATION, Its Role in Free Radical Pathology, Biocurrents Division, Allergy Research Group, 400 Preda Street, San Leandro, California 94577, ISBN 0-9614630-0-7
- Lezak, M., (1983)
Neuropsychological Assessment, Oxford University Press, 2nd Edition, New. York
- Littarru, G., P.,, (1994)
Energie und Schutz, Coenzym Q10: Fakten und Perspektiven in der Biologie und Medizin, Casa, Editrice Scientifica Internazionale, Rom
- MAK - Deutsche Forschungsgemeinschaft, (1994)
MAK- und BAT-Werte-Liste 2002, Mitteilung 38, VCH, Weinheim, ISBN 3-527-27569-X
- Mattia CJ, LeBel CP, Bondy SC, (1991)
Effects of toluene and ist metabolites an cerebral reactiv oxygene species generation, Biochem. , Pharmacol. 42, pp 879-882
- McNair et al, (1981)
Profile of Mood States, Educational and Industrial Testing Service, San Diego
- Merkblatt für ärztliche Untersuchungen zu NR. 1317, (1997)
Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische, BArbBl. 1997-12, S. 31
- Merz, T., (2003)
VOC in Innenräumen, Bewertungsgrundlagen, umg 13, 3/2003
- Meyn, Th., (1995)
Infrarot-A-Hyperthermie-Behandlung zur Detoxifikation, X. Internationales Symposium für , Umweltmedizin, Bad Emstal, 23./24. September
- Mikkelsen S, (1980)
A cohort study of disability pension and death among painters with special regard to disabling , presentil dementia as an occupational disease, Scan. J. Soc. Med. 16, pp 34-43
- Molhave L, et al, (1987)
Dose Reponse Relation of Volatil Organic Compounds in the Sick Building Syndrome, Cilical , Ecologie 12, pp 155-169
- Molhave L., Bach B., Pedersen O.F., (1986)
Human reactions to low concentrations of volatile organic compounds., in: Environment , International 12, S. 167-175
- Nasterlack M, Kraus T, Wrbitzky, (2002)
Multiple Chemical Sensitivity, Deutsches Ärzteblatt 99, Heft 38, S. A2474
- NRC - National Research Council, (1992)
Multiple Chemical Sensitivities: Addendum to Bilogic Markers in Immunotoxicology, National , Resarche Council, Commission of Live Sciences, Board on Environmental Studies and , Toxicology, National Academic Press, Washington D.C., 206 pp
- Orbaek P, Österberg K, Akesson B, Bergendorf U, Karlson B, Seger L, (1998)
Suprathreshold intensity and annoyance reactions in experimental challenge to toluene and , n-butyl acetate among subjects with long-term solvent exposure, Scand J Work Environ Health , 24 (5):432-438
- OTA Offuice of Technologie d. US-Congress, (1990)

- Case Studie: Exposure to Lead, Pesticides in Agriculture, and Organic Solvents in the , Workplace, In: Neurotoxicity: Identifying and Controlling Poisons of the Nervous System-New , Developments in Neuroscience, OTA-BA-436, US Government Printing Office, Washington , DC, April, pp 281-311
- Otto, D., Hudnell, H.K., House, D., Molhave,, (1992)
Exposure of Humans to a Volatile Organic Mixture. II, Sensory, Archives of Environmental , Health, Vol. 47, No. 1, S. 31-38
- Pall, M., (2000)
Elevated, sustained peroxynitrite levels as a cause of chronic fatigue syndrome, Med Hypothese
- Pan, Y., Johnson, A.R., Rea, W.J., (1988)
Aliphatic Hydrocarbon Solvents in Chemically Sensitive Patients, in: Clinical Ecology, Vol. V, No. 3, S. 126 - 131
- Randolph, Th., (1962)
Human Ecology and Susceptibility to the Chemical Environment,
- Randolph, Th., Moss, R., (1980)
An Alternative Approach to Allergies, ISBN-0-690-01998-X, auf deutsch: Allergien, C.F. , Müller-Verlag, Heidelberg, 1995, Original
- Rea W, (1988)
Chemical hypersensitivity and the Allergic Response, Ear, Nose and Throat J. 67 (1), pp 50-56
- Rea, William J., (1990)
Outpatient Information Manual, Environmental Health Centre-Dallas, 8345 Walnut Hill Lane, Suite 205, Dallas, Texas 75231-4262, (214)368-4132
- Rea, W. J., (1992)
Chemical Sensitivity, Volume 1, Boca Raton, Florida 33431, Lewis Publishers, ISBN , 0-87371-541-1
- Rea, W. J., (1994)
Chemical Sensitivity, Sources of Total Body Load, Volume 2, Boca Raton, Florida 33431, Lewis Publishers, ISBN 0-87371-541-1,
- Rea, W., J., (1997)
Chemical Sensitivity, Tools of diagnosis and Methods of Treatment, Volume 4, Boca Raton, Florida 33431, Lewis Publishers, ISBN 0-87371-965-4
- Rehner, G., Daniel, H., (1999)
Biochemie der Ernährung, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
- Röttgers, H.D., (2000)
Psychisch Kranke in der Umweltmedizin, Deutsches Ärzteblatt 97, Heft 13, S. 835-837, 31. , März
- Runow, K.-D., (1994)
Angewandte Umweltmedizin, Hippokrates Verlag Stuttgart, ISBN 3-7773-1046-8
- Ryan, C.M. et al, (1987)
Assessment of neuropsychological dysfunction in the workplace: Normative data from the , Pittsburgh Occupational Exposures Test Battery, in: J. Clin. Exper. Neuropsychol. 8 (6), S. , 665-679
- Schliak H, Hopf HC, (1988)
Diagnostik in der Neurologie, Stuttgart, S. 306
- Scholz, R., (1994)
Biochemische Wirkungsmechanismen von Umwelttoxinen, Der informierte Arzt, Gazette , M,dicale, DIA-GM, S. 341, Mai
- Schulze-Röbbecke, R. et al, (1999)
Interdisciplinary clinical assessment of patients with illness attributed to environmental factors,, Interdisziplinäre Diagnostik bei Patienten mit umweltbezogenen Gesundheitsstörungen, in: , Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin, 202, S. 165-178
- Schwartz E, (1987)
Proportionate mortality ratio analysis of automobile mechanics and gasoline service

- station , workers in New Hampshire., America Journal of Industrial Medicine, 12, pp. 91-99
- Singer, R.M., (1990)
Neurotoxicity Guidebook, VAn Nostrand Reinhold, New York
- Slater SJ, Ho C, Taddeo FJ et al, (1993)
Kontribution of Hydrogen bonding to lipid-lipid intractions in membranes and the role of lipid , order - effects of cholesterol, increased phospolipid unsaturation, ethnaol, Biochem. 32, pp , 3714-3721
- SRU - Rat der Sachverständigen in Umweltfragen, (1987)
Umweltgutachten 1987, Unterrichtung durch die Bundesregierung, Bundestagsdrucksache , 11/1568
- Terr A, (1989)
Clinical Ecologi y at the Workplace, Journal of Occupational Medicine 31 (3) pp. 257-261
- Triebig G, (1987)
Toxische Enzephalopathie durch chronische Lösemittelexposition als Berufskrankheit, Arbeitsmed., Sozialmed., Präventivmed., 22, 222-228
- Triebig G, Baroka A, Erbguth F, Höll R, Lang C, Lehl S, echlin T, Weidenhammer W, Weltle D, (1992)a
Neurotoxicity of Solvent Mixtures in Spray Painters II, Neurologic, Psychiatric, Psychological , and Neuroradiolgic Findings, Int. Arch. Occup. Environ. Health, 64, 361-372
- Triebig G, Schauer K, Weltle D, (1992)b
Neurotoxicity of Solvent Mixtures in Spray Painters I, Study Design, Workplace Exposure and , Questionnaire, Int. Arch. Occup. Environ. Health, 64, 353-359
- USEPA, (1983)
Health Assessment Document for Toluene: final report 1983, PB84-100056. Synder R (Ed.) , 1987. Ethel Brownig's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents, (2nd Ed.), Vol. I.
- Valciukas, J., Singer, R., (1982)
The embedded figures test in epidemiological studies of environmental neurotoxic agents, in: , Environmental Research 28, S. 183-198
- Wallace L, (1987)
The TEAM Studie: Personal Exposures to Toxic Substances in Air, Drinking Water, and Breath, of 400 Resindents of New Jersy, North Carolina and North Dakota, Environmental Research , 43, pp 290 - 307
- Wallace, L., (1987)
The total exposure assessment methodology (TEAM) study: summary and analysis., U.S. , Environmental Protection Agency, Office of Acid Deposition, Environmental Monitoring and , Quality Assurance, EPA-600/6-87/002a, 1, Washington DC
- Wechsler, D., (1972)
Wechsler Adult Intelligence Scale. Revised., in: The Psychological Corporation, New York
- Wechsler, D., (1981)
Wechsler Memory Scale, in: The Psychological Corporation, New York
- WHO - World Health Organisation, (1982)
Indoor Air Pollutants, Exposure and Health Effect Assessments, Euro Reports and Studies No. , 78, Copenhagen
- WHO - World Health Organisation, (1985)
Chronic Effects of Organic Solvents on the Central Nervous System and Diagnostic Criteria, Document 5, Copenhagen,
- WHO - World Health Organisation, (1986)
Field Evaluation of WHO Neurobehavioural Core Test Battery, WHO, Genf,
- Witte, I., (1995)
Mechanismen toxischer Kombinationswirkungen, Habilitationsschrift, Carl-von-Ossietzky-Universität Oldenburg,

Manuskript eingereicht:
umwelt medizin gesellschaft
VOC – Multifunktionstörungen
TE, PNP, SBS, MCS, CFS
Freitag, 21. November 2003

Dr. Tino Merz
Environmental Consult
Sachverständiger
für Umweltfragen

Witte, I., (1996)

Toxische Kombinationswirkungen von Umweltchemikalien, in: Arzt und Umwelt,
4/1996

Ziem, G., (1992)

Clinical Evaluation and Exposure control for Chemical Sensitivity, presented at: Annual
, Meeting of the American Public Health Association, Washington, D.C., November 10

Zilker, T., (2000)

Psychiatrische Hilfe wichtig, In. Diskussion zu dem Beitrag "Psychisch Kranke in der ,
Umweltmedizin", Deutsches Ärzteblatt 97, Heft 39, S. A2537