

Klinische Erfahrungen in der Behandlung von MCS

(E. Schwarz 07/2004)

Zusammenfassung

Am Fachkrankenhaus Nordfriesland wird seit 2001 ein umweltmedizinisches Patientenregister aufgebaut. Eine der Aufgaben ist die Überprüfung der therapeutischen Strategien. Die bisherige Verlaufskontrolle zeigt, dass eine günstige Verlaufsbeeinflussung nur über ein umfassendes integriertes Therapiekonzept stattfindet. Dabei ist mit entscheidend, dass mit dem Patienten eine Übereinstimmung hinsichtlich eines gemeinsamen Krankheitsmodells gefunden wird. Von den einzelnen Therapiearmen zeigen Psychoedukation und Expositionsmeidungs- und -minderungsstrategien sowie Psychotherapie starke Effektstärken. Mittlere Effektstärken wurden bei Ernährungsberatung / Ernährungsumstellung und beim gezielten Einsatz von Mikro- und Makronährstoffen beobachtet. Eine statistische Bewertung des Therapiearms Millertechnik steht auf Grund zurzeit noch nicht ausreichend vergleichbarer MCS-Patienten noch aus.

1.0 Einleitung

Seit 1992 werden in der Institutsambulanz und seit 10/1995 auch im stationären Bereich des Fachkrankenhauses Nordfriesland Patienten mit MCS behandelt. Von Anfang an wurde die Arbeit durch die Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holsteins und das Institut für Toxikologie der Christian-Albrechts-Universität in Kiel dokumentiert [1]. Von 1996 bis 1998 wurde eine prospektive Beobachtungsstudie zur Evaluation unserer Arbeit durch das Institut für Sozialmedizin der

Medizinischen Universität Lübeck durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie [2], die leider bisher noch nicht veröffentlicht wurde, ergaben nachhaltige positive Behandlungsergebnisse.

Aus dieser Evaluation konnten eine Reihe von Schlüssen für eine weitere Arbeit gezogen werden. Mit Hilfe des Bundesministeriums für Gesundheit konnten wir ein Register all unser Patienten erstellen und einzelne Arme der Therapie auf ihre Gewichtung im gesamttherapeutischen Ansatz überprüfen. Ein großer Teil der folgenden Aussagen stützt sich auf die Ergebnisse dieser Studie [3].

Die Auseinandersetzung um Multiple Chemical Sensitivity als Störung mit einer umweltmedizinischen oder psychologisch-psychiatrischen Ätiopathogenese ist noch nicht abgeschlossen. Dabei unterscheiden sich die therapeutischen Strategien bei diesen Patienten jedoch erheblich im Hinblick auf die angenommene Ätiopathogenese. Wir haben uns nach unseren klinischen Erfahrungen für die überwiegend umweltmedizinische Pathogenese entschieden. Es gibt inzwischen wissenschaftlich auch gute Gründe, eine umweltmedizinische Ätiopathogenese anzunehmen [4].

Auf die Probleme von Diagnostik und Differentialdiagnostik wird an dieser Stelle nicht besonders eingegangen.

2.0 Arbeitshypothese für MCS

Als Beschreibung von MCS wird die Arbeitshypothese von Cullen (1987)[5] benutzt: „Eine erworbene Störung, die charakterisiert ist durch rezidivierende Symptome, die vorzugsweise an mehreren Organsystem

auftreten. Sie ist Antwort auf nachweisbare Expositionen gegenüber vielen chemischen miteinander nicht verwandten Stoffen, die bei Dosen auftritt, die weit unter denen liegen, die in der Allgemeinbevölkerung als schädigend gelten. Es gibt keinen allgemein akzeptierten Test physiologischer Funktionen, der mit diesen Symptomen korreliert.“

Die Beschreibung von Cullen hat sich im klinischen Alltag als tragfähiger Ansatz bewährt. Sie sollte allerdings in erweiterter Form Anwendung finden. Hypersensitivität wie oben beschrieben beschränkt sich häufig nicht auf Chemikalien, sondern bezieht sich auch auf flüchtige biologische Agenzien, Nahrungsmittel, Medikamente und elektrische, magnetische und elektromagnetische Felder sowie ggf. auch auf andere physikalische Faktoren.

MCS ist häufig der Schlüssel für die erfolgreiche Behandlung anderer Erkrankungen / Störungen wie Asthma bronchiale, arterieller Hypertonus, Autoimmunerkrankungen, funktionelle neurologische Störungen, chronische Infekte u.a. Dies gilt es zu berücksichtigen.

3.0 Therapeutische Strategien

Am Fachkrankenhaus Nordfriesland sind vieljährige Erfahrungen bei der Behandlung psychiatrisch und psychosomatisch erkrankter Patienten (Depressionen, Angststörungen, Erschöpfungssyndrome, Essstörungen u.a.) gesammelt worden. In diesem Zusammenhang sind wir auf MCS gestoßen. Wir mussten damals feststellen, dass unsere herkömmlichen klinisch- psychologischen und neuro-psychiatrischen Behandlungsmodelle nur begrenzten Erfolg hatten. Erst die Einbeziehung **w e i t e r e r** (somatischer) Behandlungsansätze brachte einen größeren

Behandlungserfolg. Umweltmedizinische und psychologische / psychiatrische Behandlungsansätze werden jetzt zusammen entsprechend ihrer Gewichtung beim Patienten angewandt.

Dazu gehören:

- Die Entwicklung eines tragfähigen therapeutischen Bündnisses über psychotherapeutische und psychoedukative Maßnahmen. Die Entwicklung eines gemeinsamen (stimmigen) Krankheitsmodells ist hierfür notwendig.
- Erarbeitung und Durchführung nachhaltiger Expositionsmeidungs- und -minderungsstrategien
- Eliminations-/Rotationskost u.a.
- Behandlung und Supplementierung mit Mikro- und Makronährstoffen
- Hyposensibilisierung nach der modifizierten Millertechnik
- Andere medizinische Maßnahmen

Bei der Vielzahl und der Dynamik gestörter psychischer, mentaler und somatischer Funktionen erscheint es logisch, dass es auch vielfältige Interventionsmöglichkeiten gibt. Dies bewahrheitet sich in der medizinischen Praxis. Wichtig ist allerdings, dass die Übersicht über einen komplexen Behandlungsansatz erhalten bleibt und der Verlauf sorgfältig dokumentiert und kontrolliert wird. Entscheidend scheint zu sein, dass weniger dann mehr ist, wenn die Übersicht erhalten bleibt und entsprechende Behandlungsfelder (s. Abb) konsequent symptom-/störungsbezogen genutzt werden.

Jedes dieser Behandlungsfelder ist offen für neue Entwicklungen.

Mögliche Therapieansätze bei MCS

	Psycho- edukative und/oder psycholo- gische Interven- tionen	Exposi- tions- meidung und Exposi- tions- minderung	Ernährungs- maßnahmen (Rotation / Elimination, Kohlen- hydrat- manage- ment	Behand- lung mit Nah- rungsergän- zungsstoffen (Vit., Min., Amino- u. Fettsäuren, u.a.)	Modifizierte Millertechnik (Provoka- tions-/Neu- tralisations- methode)	Endokrino- logische, immuno- logische, psychopharma- kologische, antibiotische, neuropharma- kologische,
leichte	X	X	fakultativ	fakultativ	fakultativ	fakultativ
mittlere	X	X	X	X	X	fakultativ
schwere	X	X	X	X	x cave!	fakultativ
schwerste Verlaufsformen	X	X	X	X	nicht	fakultativ

3.1 Psychoedukation als Instrument für die Entwicklung eines tragfähigen therapeutischen Bündnisses von Patient und Arzt

Wegen der Komplexität des Störungsbildes und der hohen Verantwortung des Patienten für den Verlauf ist ein tragfähiges therapeutisches Bündnis als Grundvoraussetzung für eine umfassende und nachhaltige Therapieplanung notwendig.

Verschiedene Voraussetzungen für dieses Bündnis müssen gegeben sein:

- Akzeptanz der Verlaufsschilderung des Patienten
- Erfassung des Krankheitsmodells des Patienten
- Einschätzung der psychischen und mentalen Kompetenzen und Symptome und damit verbunden eine Einschätzung von Persönlichkeit und Verhalten des Patienten
- Klärung des Lebensstils und der sozioökonomischen Möglichkeiten

- Erfassung des Verhaltens in häuslicher und beruflicher Situation
- Klärung des Verhaltens im Hinblick auf Nahrung und Genussgifte
- Klärung möglicher iatrogener Traumatisierung

Hieraus ergeben sich sehr schnell Konsequenzen, die zunächst eindeutig auf der Seite des Patienten liegen. Umweltmedizinische Maßnahmen werden in dieser Phase nur vorsichtig begonnen.

Es geht vor allen Dingen darum, beim Patienten ein positives Selbstbild, Selbstbehauptung und Copingstrategien zu entwickeln. Insbesondere die Überzeugung, die eigene Situation und das Umfeld beeinflussen zu können, sollte bestärkt werden. Es gilt, den Patienten aus seiner Opferrolle herauszubringen, aber ebenso, aus einer möglichen Anspruchshaltung.

Außerdem hat der Patient auch das Recht auf Symptome und ggf. Unglücklichsein. Trotz dieser schwierigen, oft in anhaltende Ambivalenz zurückführende Lebenseinstellung können Copingstrategien verstärkt werden (z.B. Expositionsmeidung und -minderung). Außerdem sollte der Patient bestärkt werden, dass seine Störung - und sei sie noch so intensiv - eine funktionelle Störung mit einer guten Chance auf Stabilisierung und ggf. Heilung darstellt.

Drei Problembereiche stehen einer positiven Therapieplanung und Entwicklung entgegen.

- Schwere psychische und psychiatrische Symptome, die der Verarbeitung der Realität und Umsetzung eigenverantwortlicher Behandlungsstrategien entgegenstehen. Hierzu gehören insbesondere Ängste, Depressionen, verschiedene Persönlichkeitsstörungen, gelegentlich auch psychotische Störungen. Die psychischen Störungen können schon vor dem Auftreten von

MCS vorhanden sein. Häufig sind sie jedoch die Folge des belastenden Krankheitsverlaufs oder Ausdruck einer neuropsychologischen Problematik durch MCS.

- Fixierte Krankheitsmodelle auf Seiten des Patienten können zu Schwierigkeiten bei der Selbstwahrnehmung und Planung therapeutischer Strategien führen. Ein einseitig toxikologisches Modell (Vergiftungsmodell) führt dazu, dass Patienten ständig Vergiftungsattributionen an ihre Umgebung machen und nach Therapien suchen, die diesen Vorstellungen scheinbar gerecht werden. Dieses Vergiftungsmodell wird häufig auch von ärztlicher Seite geprägt. Gleichermäßen problematisch, zumeist vom Patienten nicht anerkannt, ist das Festhalten an einem rein psychiatrischen und /oder psychologischen Erklärungsmodell. Dieses Modell entlässt die Patienten in eine Exposition gegenüber intoleranten Stoffen und führt zu entsprechenden negativen Konsequenzen.
- Meist nach längeren Krankheitsverläufen ist der Patient mit seinen sozialen und ökonomischen Möglichkeiten nicht mehr in der Lage, das Umfeld entsprechend des Krankheitsverlaufs zu beeinflussen.

In obigem Zusammenhang sind folgende Punkte zu berücksichtigen: Es muss geklärt werden, ob der Patient konkurrierende Therapien anwendet. Jede therapeutische Arbeit ist schwierig, wenn der Patient absplattet und Dinge, die seine Krankheit und Gesundheit betreffen, gegenüber dem behandelnden Umweltmediziner verschweigt. Dies geschieht häufig in einer sehr ambivalenten passiv-aggressiven oder aggressiven Verhaltensweise. Nicht selten führen daraus resultierende Konflikte zu erheblichen Belastungen für Patient und Arzt. Es zeigt sich, dass die Entwicklung einer tragfähigen therapeutischen Beziehung einen längeren

Prozess darstellt. Mit zunehmender Compliance des Patienten mit Selbstreflexion und Dokumentation kann schließlich ein nachhaltiges umweltmedizinisches Therapieprogramm sowie eine Stabilisierung und Rehabilitation des Patienten erreicht werden.

Psychoedukation führt zu einer umfassenden Reflexion, Strukturierung und Hierarchisierung von Zielkonflikten, zu einer Aufarbeitung und Veränderung problematischer Krankheitsmodelle und Relativierung unrealistischer Erwartungen hinsichtlich medizinischer Interventionsmöglichkeiten. Davon unabhängig gelten hier die psychotherapeutischen Maßnahmen (s. 3.6).

Die therapeutische Bedeutung der Psychoedukation wurde durch die Analyse der ersten Verlaufsdaten unterstrichen (Ausgangswerte t_0 im Vergleich mit 6-Monats-Werten t_6) [3]. Zum einen wurde ein mit dem des Arztes für den Patienten nicht übereinstimmendes Krankheitsmodell der Patienten (P_{nst} = nicht stimmiges Krankheitsmodell: d.h. die Überzeugungen des Pat. zu den Ursachen bzw. zu der Entwicklung seiner Erkrankung stimmen mit denen des Arztes nicht überein, z.T. fixiertes monokausales Krankheitsmodell) als ein wichtiger negativer Prädiktor des Krankheitsverlaufs identifiziert. Die P_{nst} hatten deutlich schlechtere t_6 -Werte in verschiedenen Symptomscores (Nottingham Health Profile u. Neurotox-Fragebogen) als Patienten mit stimmigem Krankheitsmodell (P_{st} = stimmiges Krankheitsmodell, d.h. die Überzeugung des Pat. zur Entwicklung seiner Erkrankung stimmt mit der des Arztes überein).

Die Effektstärke der Psychoedukation auf dem Summenscore des Neurotox-Fragebogens wurde in der Verlaufsbeobachtung t_0 , t_6 mit 0,59 bestimmt und ist damit als mittlerer bis starker Effekt zu bezeichnen.

3.2 Expositionsmeidung und -minderung

Expositionsmeidung und -minderung auf unterschiedlichen Ebenen sind für die Stabilisierung und Rehabilitation von MCS-Patienten Voraussetzung. Die vorgeschlagenen Maßnahmen klingen im ersten Augenblick einfach, stellen aber erhebliche praktische (soziale und ökonomische sowie häufig auch intrapsychische) Probleme dar.

Konditionierte Unverträglichkeitsreaktionen treten auf, können jedoch im weiteren Verlauf in der Regel von den direkt umweltbedingt ausgelösten Reaktionen unterschieden werden.

Psychosomatische Reaktionstendenzen im Zusammenhang mit Angststörungen oder psychosenaher Verarbeitung von Realität machen eine Differenzierung zwischen umweltbedingten und intrapsychischen Auslösern schwierig.

Betroffene sollten belastete Innenräume nicht selbst renovieren. Sie sollten die Beratung und Hilfe von Fachleuten suchen. Es gibt verschiedenste Provokationsquellen in Innenräumen (Biozide in Teppichböden, Heizungsbrenner im Wohnbereich, Spanplatten-Möbel, Schimmelpilze und deren Stoffwechselprodukte, Druckerzeugnisse, Textilien, Hausstau u.a.).

Häufig werden verschiedene volatile Chemikalien im Haus durch Kosmetika und Reinigungsmittel ausgebracht (parfümierte Körperpflegemittel, Waschmittel, Weichspüler, Desinfektionsmittel, Backofenreiniger, Ledersprays, Schuhcreme u.a.).

Bei einigen Patienten gilt es auch, bestimmte Kochgeschirre (Edelstahl) auf dem Hintergrund extremer Metallintoleranzen zu meiden.

Zur Expositionsmeidung gehört auch die Entfernung von unverträglichen Metalllegierungen und Kunststoffen im zahnprothetischen Bereich. Diese Lösung dieser Problematik ist im wahrsten Sinne des Wortes schmerzhaft und teuer, häufig übersteigt die Ausgabe die finanziellen Möglichkeiten der Patienten.

Die Reduzierung von symptomprovozierenden Stoffen am Arbeitsplatz stellt ein besonderes Problem dar. Hier kommt es in der Regel zu einer Reihe von Missverständnissen zwischen Betroffenen und Arbeitgebern. Der Patient versucht, eine Verbesserung seiner Arbeitsbedingungen durch die Erfassung gefährdender Schadstoffe (toxikologisches Modell) zu erreichen. Environmentales und Biomonitoring können jedoch zu keinem hilfreichen Ergebnis führen (s. Definition von MCS).

Die Effektstärke der Expositionsreduzierung auf dem Summenscore des Neurotox-Fragebogens (SL-SUM) lag nach 6 Monaten bei sehr guter Compliance bei 0,66 und kann damit als starker Effekt bezeichnet werden.

3.3 Ernährungsberatung / Anleitung zur Ernährungsumstellung

Nahrungsmittelintoleranzen werden bei den MCS-Patienten häufig beobachtet. Die Nahrungsmittelintoleranzen nehmen z.T. ein Ausmaß an, welches erhebliche Fehlernährungen und Mangelernährungen zur Folge hat und Lebensqualität sowie gesundheitliche Stabilität der Patientin erheblich belastet.

68 % unserer MCS-Patienten weisen relevante Nahrungsmittelintoleranzen auf. Häufige Nahrungsmittelintoleranzen und Mangelernährung bei MCS-Patienten werden auch von anderen Autoren

beschrieben (Galland 1987[6], Ross et al. 1992[7], Ashford/Miller 1998[8]).

Die Ernährungsberatung stellt deswegen einen wichtigen therapeutischen Arm dar. Allen MCS-Patienten wird eine Ernährungsumstellung auf frische, wenig prozessierte Nahrungsmittel aus biologischem Anbau empfohlen. Diese sind in der Regel verträglicher als prozessierte und konservierte Nahrung.

Zur Toleranzverbesserung wird eine Rotationskost empfohlen. Intolerante Nahrungsmittel werden nach einer Karenzzeit wieder eingeführt, jedoch nur alle vier bis sieben Tag verzehrt und mit Lebensmitteln anderer Pflanzenfamilien abgewechselt (Rotation). Wir wissen, dass dies nur eine Annäherung an die Problematik von Nahrungsmittelallergien / -intoleranzen ist. Eine sorgfältige Suche nach Triggern über klinische und immunologische Methoden ist ggf. erforderlich.

In vielen Fällen kann durch die Rotation wieder Toleranz erreicht werden. Die Effektstärke der Rotationskost auf der SL-SUM-Score lag in der 6-Monats-Verlaufsbeobachtung bei guter bis sehr guter Compliance bei 0,55 (mittlerer bis starker Effekt). Die Effektstärke der Ernährungsberatung insgesamt wurde mit 0,42 bestimmt (mittlerer Effekt). Um erfolgreich mit der Rotationskost zu arbeiten, bedarf es Zeit bis zeitintensiven Erwerbs von Wissen und Erfahrung.

Unverträglichkeitsreaktionen von Nahrungsmitteln können teilweise durch die Gabe von einem Mastzellstabilisator (Cromoglicinsäure) und alkalisierenden Substanzen (Natrium-, Kaliumbikarbonat und Calciumkarbonat) beeinflusst werden. Ebenso kann die Zugabe von Sauerstoff die Reaktion positiv beeinflussen.

3.4 Mikro- und Makronährstoffe

Der Ernährungsstatus von umweltmedizinischen Patienten insbesondere von MCS-Patienten ist aus zwei Gründen von besonderem Interesse. Zum einen sind die detoxifizierenden Stoffwechsel abhängig von der ausreichenden Versorgung mit ausreichenden Mikro- und Makronährstoffen. Zum anderen treten vor allem bei MCS-Patienten überhäufig begleitende Nahrungsmittelintoleranzen auf, die über Maldigestion und Malabsorption zu einer kompromittierten Versorgung führen.

Neben den schadstoffspezifischen Entgiftungsmechanismen des Körpers ist inzwischen von einer Vielzahl von Lösemitteln, Pestiziden und Schwermetallen bekannt, dass sie zu einer gesteigerten Produktion radikaler Sauerstoffspezies führen und dadurch u. a. die Lipidperoxidation insgesamt erhöhen („oxidativer Stress“). Dies führt wiederum zu einem gesteigerten Bedarf an Antioxidantien. In etlichen neueren Tierexperimenten wurden nach Expositionen gegenüber chlororganischen Pestiziden (unter anderem den Holzschutzmitteln Lindan und Pentachlorphenol), organophosphathaltigen Pestiziden, Pyrethroiden, Blei, Cadmium sowie einer Vielzahl von organischen Lösemitteln deutliche Anzeichen einer gesteigerten Lipidperoxidation sowie in erheblichem Ausmass Veränderungen antioxidativer Enzyme, Mineralien und Vitamine gefunden. Diese Effekte konnten durch die Supplementierung von Antioxidantien (z.B. Vitamin E, Vitamin C, Melatonin, Selen, β -Carotin) rückgängig gemacht, verhindert oder abgemildert werden. DOW und GREEN (2000) [9] fanden zusätzlich, dass Trichlorethylen mit dem B12 Stoffwechsel interagiert und einen sekundären Folat- und B12-Mangel verursacht (Lindan: KRIEGER,

2001[10] und SAHOO et al. 2000[11]; PCP: SAI-KATO et al. [12], 1995; Pyrethroide: TUCKER et al., 1984[13] Organophosphate und andere Pestizide: GULTEKIN et al.[14], 2000; BEBE et al.[15], 2003; DUA und GILL, 2001[16]; PIKAKLIUK et al., 1991[17]; Lösemittel: BAYDAS et al., 2003[18]; DANIELS et al., 1995[19]; DOW und GREEN, 2000[9]; LESHIK und FEOKTISTOVA, 1984[20], EBRAHIM et al., 1996[21]; Blei und Cadmium: HSU und GOA , 2002[22]).

Dass diese Tierexperimente auch für den Menschen Bedeutung haben, konnte in arbeitsmedizinischen Studien nachgewiesen werden. So fanden KARIMOV et al. (1988) [23] bei Chromarbeitern Defizite der Vitamine A, E, C und B2. HSU und GOA (2002) [22] wiesen bei Bleiexposition erhöhten Bedarf an den Vitaminen E, C B6, β -Carotin sowie Zink und Selen nach. WASOWICZ et al. (2001) [24] fanden bei Blei- und Cadmiumexponierten Arbeitern eine gesteigerte Lipidperoxidation sowie verringerte Konzentrationen an Selen und antioxidative Enzymen. LOSEVA et al. (1991) [25] fanden bei (lösemittel-exponierten) Malern nach einem Jahr Tätigkeit zunächst durch Adaption einen Anstieg der antioxidativen Aktivitäten, die sich nach > 5 Jahren Tätigkeit in vermehrte Lipidperoxidation umkehrten.

MCS-Patienten meiden zwar in der Regel derartige Belastungssituationen, jedoch werden eben akute Symptome durch niedrige Konzentrationen durch verschiedenste Chemikalien ähnlicher Art getriggert. PALL und SATTERLEE (2001) [26] machen einen selbsterhaltenden „Teufelskreis“ („positive feed-back loops“) resultierend aus gesteigerter Produktion von Stickoxid und Superoxid und nachfolgend von dem aggressiven Oxidationsmittel Peroxynitrit, welches dann wiederum zur Produktion von Stickoxid und Superoxid beiträgt, für

fortlaufende oxidative Schäden bei MCS und auch CFS verantwortlich. Bedenklich stimmt weiterhin, dass Peroxynitrit mit Schäden der Blut-Hirnschranke in Zusammenhang gebracht wird (PALL und SATTERLEE (2001) [26]. Tatsächlich fanden IONESCU et al. (1999) [27] im Blut von MCS-Patienten mehr reaktive Oxidantien und verminderte Konzentrationen an Antioxidantien als bei einer Kontrollgruppe. Weiterhin wurden auch bei verschiedenen für die Patienten des FKH-NF relevanten Krankheitsbildern Vitamin- und Mineraldefizite sowie eine gesteigerte Lipidperoxidation nachgewiesen. So fanden VECCHIET et al. (2003), dass bei Patienten mit Chronic-Fatigue-Syndrom (CFS) im Vergleich mit gesunden Kontrollen die Lipidperoxidation erhöht und Vitamin E erniedrigt war. Gleichzeitig korrelierte die Ausprägung der Erschöpfung mit der Konzentration der Lipidperoxidationsprodukte und invers mit dem Vitamin E-Spiegel der CFS-Patienten. Diese Autoren empfehlen die Supplementierung von Antioxidantien bei CFS-Patienten. Chronische Müdigkeit und Erschöpfung muss auch als eines der Leitsymptome der umweltmedizinischen Patienten einschließlich der MCS-Patienten am FKH-NF angesehen werden. Ähnliches berichten nach kontrollierten Studien mit CFS-Patienten auch FULLE et al. (2000) [28] und MANUEL et al. (2000 und 2001) [29] Patienten einen zumindest marginalen Mangel etlicher Vitamine und Mineralien fest und empfehlen die Supplementierung. Nach COX et al. (1991) [31] führte in einer placebokontrollierten Studie die Supplementierung von CFS-Patienten mit Magnesium zu einer Besserung der Symptome. Die Lipidperoxidation ist nach einer Studie von SHARMA et al. (2003) [32] auch bei Asthmakranken insbesondere bei akuten Anfällen, aber auch in symptomfreien Zeiten gegenüber gesunden Kontrollen erhöht. Asthma

stellt nach den Daten des Patientenregisters einen Risikofaktor für die Entwicklung einer MCS nach Initialexposition dar.

Nach den Daten des Patientenregisters traten bei 68% der MCS-Patienten relevante Nahrungsmittelintoleranzen auf, gegenüber von nur 16% bei den umweltmedizinischen Patienten ohne MCS (vgl. BAUER et al., 2003) [3]. Bei einem Survey von 330 MCS-Patienten fanden ROSS et al. (1992) [7] eine Vielzahl von Vitamin-Defiziten (z.B. Vit. B 6 bei 58% der Patienten). Bei einem Teil der Patienten führte dabei die orale Gabe von Supplementen nicht zu einer ausreichenden Versorgung (mutmaßlich auf Grund von gestörter Absorption), so dass in diesen Fällen parenterale Gaben vorgenommen werden mussten. Ähnliches wird auch bei den MCS-Patienten des FKH-NF beobachtet, die zu 16% parenterale Supplementierungen erhielten. Placebokontrollierte doppelblinde Follow-up-Studien existieren in diesem Zusammenhang nicht.

Der Verlaufsanalyse des Patientenregisters entzog sich dieser Zweig der Therapie im wesentlichen dadurch, dass rund 50% der umweltmedizinischen Patienten des FKH-NF schon vor dem Besuch am FKH-NF die Empfehlung erhalten hatten, Vitamine und/oder Mineralien zu supplementieren. Die Verringerung des Symptomscores SL-SUM war bei Durchführung einer oralen Supplementierung mit 13% kaum besser als bei den Patienten, bei denen keine orale Supplementierung durchgeführt wurde (Effektstärken jeweils 0,40). Deutlicher konnte dagegen der Effekt einer parenteralen Supplementierung, die im wesentlichen erst am FKH-NF durchgeführt wurde, herausgearbeitet werden (Effektstärken: 0,58 vs. 0,36). Der Symptomscore SL-SUM sank bei den Patienten, die eine parenterale Supplementierung erhielten, um 22% von 136,4 auf 106,1.

Aus der klinischen Erfahrung heraus berichten die Patienten immer wieder über deutliche Verbesserungen durch die Supplementierung von Nahrungsmittelergänzungstoffen und auch insbesondere über Verschlechterungen nach Weglassen der Supplementierung. Demnach trägt die Supplementierung wesentlich zur Stabilisierung der Patienten bei und sollte beibehalten werden, auch wenn der endgültige Nachweis in Form einer placebokontrollierten doppelblinden Studie aussteht. Ersatzweise steht durchaus vielfältige und aussagekräftige Literatur zur Verfügung, dass bei Schadstoffexpositionen der Bedarf an etlichen Vitaminen und Mineralien erhöht ist und insbesondere die Auswirkungen gesteigerter Lipidperoxidation durch antioxidative Supplementierung verhindert oder gemildert werden können (s.o.). Gleiches gilt für Krankheitsbilder wie Erschöpfungssyndrome und Asthma, die durchaus Relevanz für die Patienten des FKH-NF haben.

Aus der klinischen Beobachtung ergibt sich eine deutliche Hierarchie in der Anwendung von Mikro- und Makronährstoffen. Bei leichten Verlaufsformen von MCS reichen konsequent durchgeführte Expositionsmeidungs- und -minderungsstrategien sowie eine adäquate Kost zur Stabilisierung aus. Bei anhaltender Erschöpfbarkeit, Infektanfälligkeit, schweren Symptomen von z.B. Asthma bronchiale u.a. (s.o.) versuchen wir, neben ggf. notwendiger herkömmlicher Medikation zunächst mit antioxidativen und/oder antiinflammatorischen Regimen oral und weiterführend parenteral einzusetzen. Spezielle Behandlungsprotokolle bestehen. Diese Behandlungsprotokolle werden individuell und verlaufsorientiert angewandt. Es sind insbesondere Intoleranzreaktionen zu berücksichtigen. Bei anhaltenden gastrointestinalen Störungen wird nach Klinik und Austestung eine sogenannte Dysbioselenkung

vorgenommen. Falls notwendig, wird auch antibiotisch behandelt. Besondere Erfahrung sind mit der parenteralen hohen Gabe von Vitamin C und B gesammelt worden. Bei den Mineralien spielt Magnesium eine herausragende Rolle. Weitere Erfahrungen wurden gesammelt mit der parenteralen Gabe von Omega-III-Fettsäuren (Omegaven®) und Glutamin (Dipeptamin®).

3.5 Provokation-Neutralisation (Hyposensibilisierung) nach der modifizierten Millertechnik

Bei den schweren Fällen chemischer Sensitivität, bei denen die bisherigen genannten therapeutischen Strategien nicht ausreichen, wird angestrebt, durch die Anwendung der Provokations-Neutralisations-Methode die Toleranz gegenüber intoleranten Chemikalien zu erhöhen und insbesondere die Teilnahme der Patienten am sozialen Leben überhaupt erst wieder zu ermöglichen (vgl. MILLER 1977). Hierbei werden durch intradermales oder sublinguales Verabreichen einer stark verdünnten Lösung unverträglicher Chemikalien zunächst getestet, ob Allgemeinsymptome (meist Blutdruck, Puls u.a.) und Quaddeländerungen auf der Haut auftreten (Provokation). Anschließend werden Verdünnungsreihen derselben Lösung verabreicht bis zu der Verdünnung, die keine Quaddeländerung bzw. Symptome mehr erzeugt (Neutralisation). Diese Verdünnung wird als Neutralisations- oder Endpunkt bezeichnet. Der Patient erhält entsprechende Vakzine und lernt, diese selbst anzuwenden. Hierunter wird wieder Toleranz gegenüber alltäglichen Chemikalienexpositionen entwickelt, die eine Teilnahme am sozialen Leben und zum Teil Arbeitsleben wieder möglich macht. Nach meist 6-12 Monaten (verschiedentlich aber auch schon

früher) kann es zu einer Verschiebung der Endpunkte kommen, dies macht eine Re-Testung erforderlich.

Diese Provokations-Neutralisations-Methode wird in den USA seit 30 Jahren eingesetzt und von drei der vier amerikanischen Allergiegesellschaften empfohlen (*American Academy of Otolaryngic Allergy*, *Pan American Allergy Association* und der *American Academy of Environmental Medicine*) und von mehreren Tausend Ärzten regelmäßig angewandt, die ganz überwiegend zugelassene Allergologen und HNO-Ärzte sind. Ähnliches gilt auch für Großbritannien (*British Society for Allergy and Environmental Medicine*, *British Society for Nutritional Medicine*). Auch in diesen Ländern wird die Diskussion über die Methode von Kontroversen beherrscht (s.u.).

ASHFORD und MILLER (1998) [8] geben einen Überblick über bisher vorhandene Studien, die meist mehr oder weniger mit Fehlern behaftet sind und in den meisten Fällen als deutlich *voreingenommen* bezeichnet werden müssen (von vornherein PRO oder CONTRA). Autoren, die versuchten, die Nicht-Wirksamkeit der modifizierten Miller-Technik nachzuweisen, behandeln in der Regel sonst keine MCS-Patienten und es fehlt daher an Know-How im Umgang mit den Patienten. So ist z.B. eine unbelastete Testumgebung erforderlich und die Patienten sollten zuvor einige Zeit in unbelasteter Umgebung zugebracht haben. Dies schließt eine ganze Anzahl von Maßnahmen ein, die in „normalen“ Kliniken nicht durchgeführt werden (keine Duftstoffe bei Ärzten, Personal, Besuchern, sonstigen Patienten und jeglichen Arbeitsmaterialien, emissionsarme Reinigungsmittel, spezielle aldehydfreie Desinfektionsmittel, emissionsarme Möblierung und Baumaterialien, rauchfreie Umgebung, Frischluftzufuhr statt Klimaanlage, phenolfreie

Testlösungen u.v.m.). Wenn diese Maßnahmen nicht durchgeführt werden, kann nicht mit aussagekräftigen Ergebnissen gerechnet werden, auch wenn diese als placebokontrollierte Doppelblindstudie präsentiert werden (vgl. z.B. KING, 1984 und 1988[33,34] über die Studien von CAPLIN, 1973 [35], LEHMAN, 1980[36] und die später publizierte Studie von JEWETT et al., 1990[37]). KING (1984 +1988) [33,34] findet weiterhin statistische Fehler in allen drei Studien, die so fälschlicherweise eine Nicht-Wirksamkeit angeben, während tatsächlich eine signifikante Wirksamkeit vorlag (z.B. bei CAPLIN, 1973 [35]und LEHMANN (1980) [36], während JEWETT et al. (1990) [37] nach KING (1988) [] die Neutralisationsdosis nicht einwandfrei bestimmt hat.

Autoren, die versuchten, die Wirksamkeit der modifizierten Miller-Technik nachzuweisen, behandeln dagegen meist langjährig schon MCS-Patienten und verwenden die Technik seit vielen Jahren. Sie präsentieren meist positive Resultate, bei zum Teil jedoch problematischen Studiendesigns (kleine Fallzahlen, unklare Selektierung, keine Placebos, keine Blindung u.a.m.: Übersicht über 12 Studien bei KING, 1988). Am überzeugendsten sind hier Einzelfallberichte von zum Teil erstaunlichen Besserungen der ja häufig sehr schweren (vormals angeblich therapieresistenten) Krankheitsbilder (z.B. MILLER, 1977, RAPP, 1978) und Provokations-Neutralisations-Testergebnisse, die durch andere Techniken objektiviert werden konnten („Oral Food Challenge“ bei Nahrungsmittelintoleranzen, „Peak Nasal Inspiratory Flow Rate“ bei allergischer Rhinitis, Stroboscopedaryngoscopy bei Heiserkeit /Stimmverlust: SCADDING und BROSTOF, 1986; KING et al., 1988a+b; KING, 1992; DIXON, 1999) sowie Studien von FOX, 1999, DIXON, 1999

und BORIS, 1988. Insgesamt kann festgestellt werden, dass die positiven Studienergebnisse deutlich überwiegen.

Die Wirksamkeit der modifizierten Millertechnik konnte in der seit 2001 eingerichteten Verlaufsbeobachtung des FKH-NF noch nicht ausreichend analysiert werden, da im Beobachtungszeitraum die Kostenträger die Kosten für die Millertechnik nicht mehr übernahmen und daher nur Selbstzahler bisher dokumentiert wurden. Das größte Hemmnis gleichermaßen aussagekräftiger Studien über Patienten mit chemischen Intoleranzen besteht aus unserer Sicht zumindest am FKH-NF darin, eine ausreichend große Anzahl von vergleichbaren MCS-Patienten zu finden, bei denen die Millertechnik zur Anwendung kommt und alle anderen Faktoren konstant gehalten werden können. Die eher schwer erkrankten Patienten unterscheiden sich in der Regel jedoch erheblich sowohl in der Expositionsanamnese und in den genannten chemischen Intoleranzen als auch im Bereich der Komorbidität, Allergien, Nahrungsmittelintoleranzen, psychischer Reaktion auf die Erkrankung u.v.m.. Alle diese zusätzlichen Erkrankungen müssen jedoch individuell behandelt werden. Es wäre ethisch nicht vertretbar, bei diesen Patienten nur die Miller-Technik anzuwenden. Sie ist eingebettet in ein Gesamtkonzept (s.o.), und kommt insbesondere schwer erkrankten Patienten zugute, bei denen die sonstigen Maßnahmen nicht ausreichend greifen. Sie kann jedoch auch nicht allein stehen. Leicht erkrankte Patienten benötigen dagegen die Millertechnik in der Regel nicht. Die im Patientenregister dokumentierten Patienten, bei denen die Millertechnik angewendet wurde, hatten mit einem SL-SUM von 153,5 einen 34% höheren Symptomscore als die umweltmedizinischen Patienten insgesamt (SL-SUM=114,9). Aus Sicht des FKH-NF ist es weiterhin auch nicht ethisch vertretbar - insbesondere

aus Mangel an geeigneten Alternativen - diesen sehr schwer erkrankten Patienten die Millertechnik vorzuenthalten.

Wir streben nun zunächst eine Erhöhung der dokumentierten Fälle an und wollen insbesondere über eine längere Verlaufsbeobachtung, bei der die Millertechnik durch die längerfristige Vakzine-Anwendung und Re-Testungen gegenüber mehr initiale Maßnahmen wie Psychoedukation, Psychotherapie, Ernährungsumstellung etc. an Bedeutung gewinnt, zeigen, dass die Technik insbesondere in Hinblick auf die gesundheitliche Lebensqualität und Symptomscores tatsächlich wirksam ist. Möglicherweise kann mit einer Anzahl von stabilisierten Patienten, die weiterhin die Vakzine, jedoch keine weitere Medikation etc. benötigen, eine placebokontrollierte doppelblinde Studie durchgeführt werden. Hier würden wir Verschlechterungen im Bereich Symptomatik und Teilnahme am sozialen Leben während der Placebo-Perioden erwarten. Allerdings ist es den zur Zeit selbst zahlenden Patienten nicht zuzumuten, an einer doppelblinden Studie teilzunehmen und dafür selbst die Kosten zu übernehmen.

3.6 Psychotherapeutische Maßnahmen

Unter psychotherapeutische Maßnahmen in Abgrenzung zur Psychoedukation wird hier der Versuch einer Einzelfall-indikationsbezogenen Lösung intrapsychischer und interpsychischer Konflikte mit unterschiedlichen Methoden verstanden. 18% der umweltmedizinischen Patienten der Verlaufsstudie (n=97) erhielten psychotherapeutische Maßnahmen am FKH-NF und 32% der Patienten wurden entsprechende Maßnahmen als weiterführende Therapie empfohlen. Die Effektstärke der psychotherapeutischen Maßnahmen am

FKH-NF auf den SL-SUM war mit 0,83 sehr gut. Allerdings nahmen alle Patienten, die psychotherapeutische Maßnahmen am FKH-NF durchführten, auch an der ebenfalls sehr effektiven Psychoedukation teil, so dass diese Effekte nicht ganz zu trennen sind.

3.7 Andere medizinische Maßnahmen

Eine Reihe von anderen medikamentösen Präventionen werden von uns eher vorsichtig angewandt. Dazu gehören bestimmte immunologische und endokrinologische medikamentöse Interventionen.

Relativ häufig kommen zu uns Patienten, die eingestellt sind auf Psychopharmaka, Opioide, Schilddrüsenhormone, Sexualhormone und systemisches Kortison. Häufig gelingt es, die systemische Behandlung durch andere Maßnahmen im umweltmedizinischen Bereich überflüssig zu machen. Internistische Behandlungen können häufig im Verlauf modifiziert und reduziert werden, z. B. die Medikation bei erhöhtem Blutdruck, Asthma bronchiale, Hyperlipidämie, Schmerzsyndrom u.ä.. Eine wichtige Rolle spielt bei MCS-Patienten die Millertechnik, wenn Komorbidität, z.B. Diabetes, mit Medikamenten behandelt werden muss (z. B. Insulin) und diese unverträglich sind. Hier kann über die Millertechnik die Unverträglichkeit abgebaut werden.

4.0 Einschätzung und Ausblick

Der Verlauf von MCS wird entscheidend geprägt durch Lebensbedingungen und Verhaltensweisen, die der Störung angepasst sind. Ohne ein stimmiges Krankheitsmodell, ohne adäquate Wohn- und Arbeitsbedingungen, ohne angepasste Ernährung und Sozialverhalten haben die Patienten wenig Chancen, eine nachhaltige Veränderung zu

erzielen. Zum einen hängt dies von den finanziellen Ressourcen, der praktischen Unterstützung im sozialen Umfeld (Partner, Familie, Arbeitgeber), zum anderen von der Motivation des Patienten im Hinblick auf Änderungen im Gesamtverhalten ab. Erst dann hat der Arzt eine Chance, sich erfolgreich mit somatomedizinischen Interventionen an der Behandlung von MCS zu beteiligen.

Der Erfolg der Behandlung ist umso größer, je intensiver die Anbindung des Patienten an fachliche Hilfe ist, die Maßnahmen in hoher Compliance erfolgen und eine Übereinkunft zwischen Arzt und Patienten hinsichtlich des Krankheitsmodells erreicht werden kann.

Mit steigenden umweltmedizinischen Anteilen an der Erkrankung werden jeweils bessere Effektstärken bei der Messung einzelner Therapiemaßnahmen erzielt. Von den einzelnen Therapiearmen zeigen Psychoedukation und Expositionsmeidungs- und -minderungstrategien sowie Psychotherapie starke Effektstärken. Mittlere Effektstärken wurden bei Ernährungsberatung / Ernährungsumstellung und beim gezielten Einsatz von Mikro- und Makronährstoffen beobachtet. Eine statistische Bewertung des Therapiearms Millertechnik steht auf Grund zurzeit noch nicht ausreichend vergleichbarer MCS-Patienten aus.

Der Umfang einer anhaltenden Behinderung stellt sich erst nach geraumer Zeit heraus. Wir hoffen, dass unser Register dazu führen wird, noch gezielter und erfolgreicher die unterschiedlichen medizinischen Maßnahmen abgestuft und integriert bei MCS einzusetzen.

Dr. med. E. Schwarz

Ärztlicher Leiter am Fachkrankenhaus Nordfriesland

Krankenhausweg 3, 25821 Bredstedt

dr.eberhard.schwarz@fachkrankenhausnf.de

Literaturangaben

- [1] Lohmann K, Schwarz E, Böge K-P, Pröhl A, Alsen-Hinrichs C, Wassermann O.: Neurotoxische Gesundheitsstörungen und andere Beeinträchtigungen durch Umweltschadstoffe. Im Auftrag des Umweltausschusses der Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holsteins. Schriftenreihe des Institutes für Toxikologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Nr. 35 (1996) ISSN: 0947-4250
- [2] Kohlmann T, Kunze U, Ehlers J, Raspe H, Institut für Sozialmedizin, Medizinische Universität Lübeck: Abschlussbericht zur wissenschaftlichen Begleitung der umweltmedizinischen Ambulanz und Station am Fachkrankenhaus Nordfriesland, Bredstedt, 1999
- [3] Bauer A, Schwarz E et al.: Untersuchung über die Prädiktoren von Krankheitsentstehung und Langzeitverlauf bei ambulanten und stationären Patienten der Umweltmedizin am Fachkrankenhaus Nordfriesland (FKH-NF) unter der besonderen Berücksichtigung von Patienten mit MCS (Multiple Chemical Sensitivity), 2003
- [4] Pall, M L: Sensibilisierung und Stimulierung von NMDA-Rezeptoren durch Peroxynitrit, Stickstoffmonoxid und organische Lösungsmittel als Mechanismus für Chemikalienüberempfindlichkeit bei multipler chemischer Sensibilität, The FASEB Journal, Bd. 16, 2002, S. 1407 – 1417
- [5] Cullen, M: The Worker with Multiple Chemical Sensitivities; An Overview. Occupational Medicine, State of the Art Reviews 2, S. 655, 657 (1987)
- [6] Galland L. Biochemical abnormalities in patients with multiple chemical sensitivities. Occup Med 2:713-720 (1987)
- [7] Ross GH. Treatment options in multiple chemical sensitivities. Toxicol Ind Health 8:87-94 (1992)
- [8] Ashford NA, Miller CS. Chemical exposures: Low levels and high stakes. 2 Edition. Van Nostrand Reinhold New York (1998)

- [9] Dow JL, Green T. Trichloroethylene induced vitamin B(12) and folate deficiency leads to increased formic acid excretion in the rat. *Toxicology* 146:123-136 (2000)
- [10] Krieger TR, Loch-Caruso R. Antioxidants prevent gamma-hexachlorocyclohexane-induced inhibition of rat myometrial gap junctions and contractions. *Biol Reprod* 64:537-547 (2001)
- [11] Sahoo A, Samanta L, Chainy GB. Mediation of oxidative stress in HCH-induced neurotoxicity in rat. *Arch Environ Contam Toxicol* 39:7-12 (2000)
- [12] Sai Kato K, Umemura T, Takagi A, Hasegawa R, Tanimura A, Kurokawa Y. Pentachlorophenol-induced oxidative DNA-damage in mouse liver and protective effect of antioxidants. *Food Chem Toxicol* 33:877-882 (1995)
- [13] Tucker SB, Flannigan SA, Ross CA. Inhibition of cutaneous paresthesia resulting from synthetic pyrethroid exposure. *Int J Dermatol* 23:686-689 (1984)
- [14] Gultekin F, Ozturk M, Akdogan M. The effect of organophosphate insecticide chlorpyrifos-ethyl on lipid peroxidation and antioxidant enzymes (in vitro). *Arch Toxicol* 74:533-538 (2000)
- [15] Bebe FN, Panemangalore M. Exposure to low doses of endosulfan and chlorpyrifos modifies endogenous antioxidants in tissues of rats. *J Environ Sci Health* 38:349-363 (2003)
- [16] Dua R, Gill KD. Aluminium phosphide exposure: implications on rat brain lipid peroxidation and antioxidant defence system. *Pharmacol Toxicol* 89:315-319 (2001)
- [17] Pikaliuk VS. The structure, growth and formation of bones in toxic exposure of the body to pesticides and antioxidant therapy. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii* 100: 5-12 (1991)
- [18] Baydas G, Reiter RJ, Nedzvetskii VS, et al. Melatonin protects the central nervous system of rats against toluene-containing thinner intoxication by reducing reactive gliosis. *Toxicol Letters*, Vol. 137:169-74 (2003)

- [19] Daniels WM, Reiter RJ, Mechiorri D, et al. Melatonin counteracts lipid peroxidation induced by carbon tetrachloride but does not restore Glucose-6-Phosphate activity. *J Pineal Res* 19:1-6 (1995)
- [20] Leshik IaD, Feoktistova AI. Ascorbic acid supply and cytochrome P-450 levels in guinea pig liver after dimethylformamide poisoning. *Voprosy pitaniia* 5:65-67 (1984)
- [21] Ebrahim AS, Babakrishnan K, Sakthisekaran D. Perchloroethylene-induced alterations in glucose metabolism and their prevention by 2-deoxy-D-glucose and vitamin E in mice. *J Appl Toxicol* 16:339-348 (1996)
- [22] Hsu PC, Goa YL. Antioxidant nutrients and lead toxicity. *Toxicology* 180:33-44 (2002)
- [23] Karimov TK. Vitamin status of workers in the chromium industry. *Voprosy pitaniia* 3:20-22 (1988)
- [24] Wasowicz W, Gromadzinska J, Rydzynski K. Blood concentration of essential trace elements and heavy metals in workers exposed to lead and cadmium. *Int J Occup Med Environ Health* 14:223-229 (2001)
- [25] Loseva MI, Shpagina LA, Sharapov VI, Sazonova OV, Grek OR. Fatty acids in erythrocyte membranes and the status of lipid peroxidation in painters. *Gigiena truda i professional'nye zabolevaniia* 2:19-21 (1991)
- [26] Pall M, Satterlee JD. Elevated Nitric Oxide/Peroxynitrite Mechanism for the common etiology of Multiple Chemical Sensitivity, Chronic Fatigue Syndrome and Posttraumatic Stress Disorder. *Ann New York Acad Sci* 933:323-329 (2001)
- [27] Ionescu G, Merk M, Bradford R. Simple chemiluminescence assays free radicals in venous blood and serum samples: Results in atopic dermatitis, psoriasis, MCS, and cancer patients. *Forsch Komplementärmed* 6:294-300 (1999)
- [28] Fulle S, Mecocci P, Fano G, et al. Specific oxidative alterations in vastus lateralis muscle of patients with the diagnosis of chronic fatigue

syndrome. *Free Radical Biology and Medicine* 29:1252-1259 (2000)

- [29] Manuel y Keenoy B, Moorkens G, Vertommen J, Noe M, Neve J, De Leeuw I. Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with chronic fatigue: effects of supplementation with magnesium. *J Am Coll Nutr* 19:374-382 (2000)
- [30] Werbach MR. Nutritional strategies for treating Chronic Fatigue Syndrome. *Altern Med Rev* 5:93-108 (2000)
- [31] Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 337:757-760 (1991)
- [32] Sharma A, Bansal S, Nagpal RK. Lipid peroxidation in bronchial asthma. *Ind J Pediatr* 70:715-717 (2003)
- [33] King DS. Psychological and behavioral effects of food and chemical exposure in sensitive individuals. *Nutrition and Health* 3:137-151 (1984)
- [34] King DS. The reliability and validity of provocative food testing: A critical review. *Med Hypothesis* 25:7-16 (1988)
- [35] Caplin I. Report of the Committee on Provocative Food Testing. *Ann Allergy* 31:375-381 (1973)
- [36] Lehmann C. A double blind study of sublingual provocative food testing: A study of its efficacy. *Ann Allergy* 45:144 (1980)
- [37] Jewett D, Fein G, Greenberg MH. A double blind study of symptom provocation to determine food sensitivity. *New Engl J Med* 323:429-433 (1990)
- [38] Miller JB. A double blind study of food extract injection therapy: A preliminary Report. *Ann Allergy* 38:185-191 (1977)
- [39] Rapp D. Double-blind confirmation and treatment of milk sensitivity. *Case Report. Med J Australia* 1:571-572 (1978)

- [40] Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in pat. with allergic rhinitis due to hoese dust mite. Clin Allerg 16:483-491 (1986)
- [41] King WP, Rubin WA, Fadal RG, et al. Provocation-neutralization: A two part study. Part I. The intracutaneous provocative food test: A multi center comparison study. Otolaryngol Head Neck Surg 99:263-271 (1988a)
- [42] King WP, Rubin WA, Fadal RG, et al. Provocation-neutralization: A two part study. Part II. Subcutaneous neutralization therapy: A multi center study. Otolaryngol Head Neck Surg 99:272-277 (1988b)
- [43] King DS. Biologic and social factors in Food sensitivities. Toxicol Ind Health 8:137-144 (1992)
- [44] Dixon HS. Dysphonia and delayed food allergy: A provocation-neutralization study with strobovideolaryngoscopy. Otolaryngol Head Neck Surg 121:418-429 (1999)
- [45] Boris M, Schiff M, Weindorf S. Injection of low dose antigen attenuates the response to subsequent bronchoprovocative challenge. Otolaryngol Head Neck Surg 98:539-545 (1988)

