

# WaBoLu-Hefte

---

WaBoLu

**01**  
**05**

ISSN  
0175-4211

## **Studie zum Verlauf und zur Prognose des MCS-Syndroms**

**- Erweiterung der Basisstichprobe  
und Nachuntersuchung -**

**Umwelt  
Bundes  
Amt**   
Für Mensch und Umwelt

UMWELTFORSCHUNGSPLAN DES  
BUNDESMINISTERIUMS FÜR UMWELT,  
NATURSCHUTZ UND REAKTORSICHERHEIT

Forschungsbericht 201 61 218/04  
UBA-FB 000775



## **Studie zum Verlauf und zur Prognose des MCS-Syndroms**

**- Erweiterung der Basisstichprobe  
und Nachuntersuchung -**

von

**Dieter Eis**  
**Anne Dietel**  
**Tilman Mühlinghaus**  
**Norbert Birkner**  
**Lars Jordan**  
**Cornelia Meineke**  
**Bertold Renner**

in Zusammenarbeit mit dem  
Deutschen MCS-Forschungsverbund

Robert Koch-Institut

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

Diese Publikation ist auch als Download unter  
<http://www.umweltbundesamt.de>  
verfügbar.

Die Studie wurde im Rahmen des  
Aktionsprogramms Umwelt und Gesundheit (APUG)  
durchgeführt.

Der Herausgeber übernimmt keine Gewähr  
für die Richtigkeit, die Genauigkeit und  
Vollständigkeit der Angaben sowie für  
die Beachtung privater Rechte Dritter.  
Die in der Studie geäußerten Ansichten  
und Meinungen müssen nicht mit denen des  
Herausgebers übereinstimmen.

Herausgeber: Umweltbundesamt  
Postfach 1406  
06813 Dessau

Anschrift bis April 2005:  
Postfach 33 00 22  
14191 Berlin  
Tel.: 030/8903-0  
Telex: 183 756  
Telefax: 030/8903 2285  
Internet: <http://www.umweltbundesamt.de>

Redaktion: Fachgebiet II 1.1  
Dr. med. habil. Jutta Dürkop  
Dr. med. Norbert Englert

Berlin, März 2005

UMWELTFORSCHUNGSPLAN  
DES BUNDESMINISTERIUMS FÜR UMWELT,  
NATURSCHUTZ UND REAKTORSICHERHEIT

Aktionsprogramm „Umwelt und Gesundheit“



Förderkennzeichen (UFOPLAN) 201 61 218/04

## **Studie zum Verlauf und zur Prognose des MCS-Syndroms**

**- Erweiterung der Basisstichprobe und Nachuntersuchung -**

### **Abschlussbericht**

Dieter Eis, Anne Dietel, Tilman Mühlinghaus,  
Norbert Birkner, Lars Jordan, Cornelia Meineke, Bertold Renner

in Zusammenarbeit mit dem  
Deutschen MCS-Forschungsverbund

Robert Koch-Institut  
Präsident: Prof. Dr. Reinhard Kurth

Forschungsprojektleitung:  
Dr. Dieter Eis  
Robert Koch-Institut  
FG 22/Umweltmedizin

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

Berlin, Januar 2005

### Berichts-Kennblatt

1. Berichtsnummer	2.	3.
4. Titel des Berichts Studie zum Verlauf und zur Prognose des MCS-Syndroms - Erweiterung der Basisstichprobe und Nachuntersuchung -		
5. Autor(en), Name(n), Vorname(n) Dieter Eis, Anne Dietel, Tilman Mühlhngaus, Norbert Birkner, Lars Jordan, Cornelia Meineke, Bertold Renner		8. Abschlussdatum 19.01.2005
		9. Veröffentlichungsdatum
6. Durchführende Institution (Name, Anschrift) Robert Koch-Institut Seestr. 10 D-13353 Berlin		10. UFOPLAN-Nr. 201 61 218/04
		11. Seitenzahl 227
7. Fördernde Institution (Name, Anschrift) Umweltbundesamt Postfach 33 00 22 14191 Berlin		12. Literaturangaben 126
		13. Tabellen und Diagramme 28
		14. Abbildungen 56
15. Zusätzliche Angaben: korrigierter Nachdruck des Abschlussberichtes		
16. Zusammenfassung Im Rahmen der Studie wurden 291 Umweltambulanzpatienten aus zunächst 6, später 5 umweltmedizinischen Ambulanzen mit Standorten in Aachen, Berlin, Bredstedt, (Freiburg), Gießen, und München untersucht. Die Patienten waren zwischen 22 und 80 Jahre alt, im Mittel 48 Jahre, der Frauenanteil lag bei knapp 70%. Es handelte sich überwiegend um eine „anfallende Stichprobe“, die insbesondere für universitäre Umweltambulanz repräsentativ erscheint. Die Datengewinnung erfolgte größtenteils im Jahr 2000 und im ersten Halbjahr 2003. Der Basisstudie liegt ein Querschnittsdesign mit implementiertem Fall-Kontroll-Segment (MCS vs. Nicht-MCS) zugrunde. Zur Datengewinnung diente u. a. ein umweltmedizinischer Patientenfragebogen, ein Fragebogen zur psychosozialen Gesundheit und ein ärztlicher Basisdokumentationsbogen. Da MCS-Einstufungen einem beträchtlichen Urteilereinfluss unterliegen, wurde im Rahmen der Studie ein Scoringssystem zur formalen, computergestützten MCS-Fallcharakterisierung entwickelt und eingesetzt. Bei 251 Patienten (86% der Gesamtstichprobe) konnte ein computergestütztes standardisiertes psychiatrisches Interview (CIDi) durchgeführt werden. Darüber hinaus wurden die Patienten des Untersuchungsjahres 2000 nach einem Follow-up-Zeitraum von drei Jahren telefonisch zum Beschwerdenverlauf und zu anderen Merkmalen nachbefragt (Beteiligungquote 83%). An einer Unterstichprobe von 205 Patienten wurden molekulargenetische Untersuchungen zur „Suszeptibilität bei MCS“ durchgeführt. Eine Teilstichprobe von 47 Patienten unterzog sich einem standardisierten Riechtest („Sniffin’ Sticks“). Eine ergänzende Pilotstudie zur Frage einer „neurogenen Entzündung bei MCS“ konnte an einer kleinen Unterstichprobe von 19 Patienten und einer ebenso großen Kontrollgruppe realisiert werden. Die hypothesengeleitete Datenauswertung ergab für das MCS-Phänomen kein charakteristisches Symptom-muster, keinen systematischen Zusammenhang zwischen geklagten Beschwerden und angeschuldigten Noxen, keinen Hinweis auf eine besondere genetische Prädisposition der MCS-Patienten und keinen Beleg für eine eindeutige Störung des olfaktorischen Systems oder eine neurogene Entzündung. Die standardisierte psychiatrische Diagnostik (CIDi) ergab, dass Umweltambulanzpatienten signifikant häufiger unter psychischen Störungen leiden als die vergleichbare Allgemeinbevölkerung und dass die psychischen Störungen bei den meisten Patienten den umweltbezogenen Beschwerden weit vorausgehen.		
17. Schlagwörter MCS, IEI, Multiple Chemikalienüberempfindlichkeit, Multizentrische Studie, Umweltmedizinische Ambulanzen, ärztliche Untersuchung, Basisdokumentationsbogen, Enzym polymorphismen, Suszeptibilität, CIDi, Schadstoffe, Psychometrie, SCL-90-R, MCS-Fragebogen, B-L, WI, follow-up.		
18. Preis	19.	20.

1. Report No.	2.	3.
4. Report Title: Study on course and prognosis of the MCS syndrome - extension of the sample and follow-up -		
5. Author(s), Family Name(s), First Name(s) Dieter Eis, Anne Dietel, Tilman Mühlinghaus, Norbert Birkner, Lars Jordan, Cornelia Meineke, Bertold Renner		8. Report Date 19. Jan. 2005
		9. Publication Date
6. Performing Organisation (Name, Address) Robert Koch-Institut Seestr. 10 D-13353 Berlin		10. UFOPLAN-Nr. 201 61 218/04
		11. No. of Pages 227
7. Funding Agency (Name, Address) Umweltbundesamt (Federal Environmental Agency) Postfach 33 00 22 D-14191 Berlin		12. No. of References 126
		13. No. of Tables, Diagrams 28
		14. No. of Figures 56
15. Supplementary Notes: revised edition of the research report		
16. Abstract In this multi-centre study on multiple chemical sensitivities (MCS) 291 environmental medicine (EM) patients were examined in 6 (year 2000) and later 5 (1 <sup>st</sup> half of 2003) environmental medicine outpatient centres, located in Aachen, Berlin, Bredstedt, (Freiburg), Giessen and München. The EM patients were 89 men (30,6%) and 202 women (69,4%) with ages between 22 and 80 (on average 48 years). The sample is representative especially for university-based environmental outpatient departments and represents a cross-sectional study-design with an integrated case-control study (MCS vs. Non-MCS). The data was acquired by means of an environmental medicine questionnaire, a psychosocial health questionnaire and a medical base line documentation. Since MCS classifications are subject to considerable judgement biases, a formal, computerised MCS-classification was developed and successfully introduced. 251 patients (86% of total sample) completed a computer-assisted standardised psychiatric interview (Composite International Diagnostic Interview, CIDI). Furthermore the patients of the year 2000 (participation rate 83%) were interviewed by telephone for follow-up of their complaints after a period of three years. For a sub-sample of 205 patients molecular genetic examinations were carried out regarding "susceptibility and MCS". A partial sample of 47 patients were subjected to a standardised smelling test ("Sniffin Sticks"), supplemented by an experimental pilot study on "neurogenic inflammation and MCS" for 19 patients and 19 matched controls. The hypothesis-driven evaluation of the project showed that the patients' heterogenic health complaints did not indicate a characteristic set of symptoms for MCS. No systematic connection between complaints and the triggers implicated could be proven, nor was there any evidence for a genetic predisposition, or obvious disturbances of the olfactory system. The standardised psychiatric diagnostics applying the CIDI demonstrated that the EM patients in general and the MCS-subgroup in particular suffer from a significant higher frequency of emotional/mental disorders compared to age- and sex-matched general population and that for most of the patients these disorders start far in advance of the environment-related health complaints.		
17. Keywords MCS, IEI, multiple chemical sensitivity, multi-centre study, environmental outpatient unit, clinical examination, questionnaires, base line documentation, genetic polymorphism, susceptibility, CIDI, pollutants, psychometric analysis, SCL-90-R, MCS-Questionnaire, B-L, WI, follow-up.		
18. Price	19.	20.

### An der Untersuchung beteiligte Einrichtungen und Personen:

Berichtersteller:	Dr. med. Dieter Eis, Dr. med. Anne Dietel, Dr. med. Tilman Mühlinghaus, Dr. phil. Norbert Birkner, Lars Jordan, Cornelia Meineke, Dr. med. Bertold Renner
Projektleitung:	Dr. med. Dieter Eis (Wiss. Dir.)
Studienzentrum:	Robert Koch-Institut (RKI), FG22/Umweltmedizin
Universitätsklinikum Aachen	PD Dr. med. Gerhard Andreas Wiesmüller Wibke Weißbach
Charité-RKI-Verbund „Klinische Umweltmedizin“ Berlin	Dr. phil. Norbert Birkner Dr. med. Anne Dietel Dr. med. Dieter Eis Prof. Dr. med. Ulrich Frei Lars Jordan Dr. med. Tilman Mühlinghaus PD Dr. med. Matthias Rose Dr. med. Isabel Traenckner-Probst Dr. med. Ute Wolf Prof. Dr. med. Margitta Worm
Fachkrankenhaus Nordfriesland Bredstedt	Dr. med. Christoph Mai Ralf Tönnies Dr. med. Eberhard Schwarz
Universitätsklinikum Gießen, Hessisches Zentrum für Klinische Umweltmedizin	Prof. Dr. med. Thomas F. Eikmann Prof. Dr. med. Uwe Gieler Dr. med. Caroline E.W. Herr Ines Kopka Dr. med. Jens Mach Dr. med. Doris Stinner
LMU München, Klinikum Innenstadt, Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin	Prof. Dr. med. Dennis Nowak Dr. med. Eva Scharrer PD Dr. med. Gunter Wiesner
Universität Erlangen-Nürnberg Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie	Dr. med. Bertold Renner
Universitätsklinikum Göttingen, Abteilung Klinische Pharmakologie	Prof. Dr. med. Jürgen Brockmüller Cornelia Meineke

**Danksagung:** Wir danken Frau Alexandra Kaschitzki für die gewissenhafte Erfassung der Daten und Herrn Dr. Stephen Norley für die Überarbeitung der englischsprachigen Zusammenfassung. Besonderen Dank schulden die Autoren außerdem Herrn Prof. Dr. Dennis Nowak, Herrn Ralf Tönnies und Herrn PD Dr. Gerhard Andreas Wiesmüller für die sorgfältige Durchsicht des Berichtsentwurfs und für ihre konstruktiven Verbesserungsvorschläge.

## Inhaltsübersicht

<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>11</b>
<b>Summary.....</b>	<b>23</b>

## HAUPTTEIL

<b>1 Einleitung.....</b>	<b>33</b>
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>45</b>
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>93</b>
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>183</b>
<b>5 Literatur.....</b>	<b>211</b>
<b>6 Verzeichnisse .....</b>	<b>221</b>

## Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>11</b>
<b>Summary.....</b>	<b>23</b>
 <b>HAUPTTEIL</b>	
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>33</b>
1.1 Hintergrund der Vorhaben des MCS-Forschungsverbundes .....	33
1.2 Die Projekte des MCS-Forschungsverbundes .....	36
1.3 Projektziele.....	38
1.4 Hypothesen .....	39
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>45</b>
2.1 Studiendesign .....	45
2.2 Studienpopulation.....	46
2.2.1 Übersicht .....	46
2.2.2 Gesamtstichprobe (GSP).....	48
2.2.3 Teilstichprobe des Projektes „Suszeptibilität bei MCS“ .....	49
2.2.4 Teilstichprobe „Sniffin’ Sticks“ .....	50
2.2.5 Teilstichprobe des Projektes „MCS und neurogene Entzündung“ .....	50
2.2.6 Nacherhebungsstichprobe („follow-up“) .....	51
2.3 Beschreibung der Instrumente, Untersuchungsverfahren und -abläufe .....	51
2.3.1 Instrumente und Untersuchungsablauf im Basisprojekt .....	51
2.3.1.1 Vorbemerkungen .....	51
2.3.1.2 Umweltmedizinischer Fragebogen (UmedFB).....	52
2.3.1.3 Gesundheitsfragebogen (GesFB) .....	53
2.3.1.4 Ärztlicher Basisdokumentationsbogen (BDB).....	53
2.3.1.5 Klinische Diagnostik.....	55
2.3.1.6 Standardisiertes Psychiatrisches Interview (CIDI).....	56
2.3.2 Untersuchungsmethoden im Teilprojekt „Suszeptibilität bei MCS“ .....	60
2.3.2.1 Untersuchungsspektrum .....	60

2.3.2.2	Untersuchungsmaterial.....	64
2.3.2.3	Molekulargenetische Analysen mittels PCR.....	64
2.3.3	Untersuchungsmethoden im Teilprojekt „MCS und neurogene Entzündung“ ..	65
2.3.3.1	Riechtest „Sniffin’ Sticks“.....	65
2.3.3.2	Auswahl und Bestimmung der Entzündungsmediatoren im Nasensekret....	65
2.3.4	Nacherhebung („follow-up“).....	67
2.4	Kategorisierung von Freitextangaben.....	69
2.4.1	Kategorisierung der Schadstoffe/Umweltfaktoren .....	69
2.4.2	Kategorisierung der von den Patienten angegebenen Beschwerden.....	71
2.4.3	Kategorisierung der Beschwerdedauer.....	74
2.5	Scoringssystem für f <sub>1</sub> MCS und f <sub>2</sub> MCS.....	74
2.6	Operationalisierung MCS-verwandter Syndrome (CFS, FMS).....	81
2.6.1	CFS-Operationalisierung .....	81
2.6.2	FMS-Operationalisierung.....	82
2.7	Auswertungskonzept und statistische Verfahren .....	83
2.7.1	Vorbemerkungen .....	83
2.7.2	Statistische Modelle und Verfahren .....	84
2.7.3	Mustererkennung und Analyse von Beschwerden-Noxen-Kombinationen .....	86
2.7.4	Auswertungsverfahren für die psychometrischen Daten .....	89
2.7.5	Statistische Analysen im Teilprojekt „MCS und neurogene Entzündung“ .....	91
2.8	Datenschutz und Forschungsethik .....	91
2.8.1	Datenschutz und Datensicherheit.....	91
2.8.2	Ethikkommission .....	92
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>93</b>
3.1	Symptom- und Schadstoffmuster .....	93
3.1.1	Suche nach Symptommustern.....	93
3.1.2	Suche nach Schadstoffmustern.....	95
3.2	Zusammenhänge zwischen Schadstoff- und Symptommustern.....	96
3.2.1	Versuch der Reduzierung der Beschwerden- und Noxenkategorien mit anschließender Kreuztabellierung .....	96
3.2.2	Zusammenhänge zwischen Noxen- und Beschwerdenangaben aus dem MCS-Fragebogen.....	101
3.3	Umweltmedizinische Beurteilung.....	103

3.4	Psychometrische Befunde .....	108
3.4.1	Differenzierung der SCL-90-Scores nach MCS-Status .....	108
3.4.2	Effektstärken für die Scores der psychometrischen Instrumente.....	111
3.4.3	Psychometrisch auffällige Subgruppen (Clusteranalyse) .....	114
3.5	Computergestützte psychiatrische Diagnostik (CIDI).....	126
3.5.1	Diagnosenhäufigkeit im Überblick.....	126
3.5.2	CIDI-Diagnosen nach Alter und Geschlecht.....	132
3.5.3	Fehlzeiten.....	136
3.5.4	Subgruppenanalyse (sMCS, fMCS, cMCS) .....	137
3.5.5	Zeitlicher Zusammenhang von psychischer Störung und umwelt- medizinischer Problematik.....	139
3.5.6	CIDI und SCL-90-R .....	141
3.6	Suszeptibilitätsuntersuchungen.....	143
3.6.1	Zusammenfassende Darstellung der Häufigkeit verschiedener Genpolymorphismen .....	143
3.6.2	Darstellung spezieller Kombinationen von Genpolymorphismen.....	147
3.6.3	Vergleich zu externen, „historischen“ Kontrollen.....	149
3.7	Untersuchungen des olfaktorischen Systems .....	152
3.7.1	Riechtest „Sniffin’ Sticks“ .....	152
3.7.2	Neurogene Entzündung – Untersuchung von Entzündungsmediatoren aus der Nasenlavage .....	154
3.7.2.1	Bestimmung von Substanz P im Gruppenvergleich .....	155
3.7.2.2	Bestimmung von Prostaglandin E <sub>2</sub> im Gruppenvergleich .....	156
3.8	MCS-Kategorien.....	158
3.9	Überlappungen mit anderen Syndromen (CFS, FMS) .....	159
3.9.1	CFS bei Umweltambulanzpatienten.....	159
3.9.2	FMS bei Umweltambulanzpatienten .....	161
3.10	Zentrenunterschiede .....	161
3.11	Ergebnisse der Nacherhebung („follow-up“) .....	167
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>183</b>
4.1	Studiendesign und retrospektive Expositionsermittlung.....	183
4.2	Erhebungsinstrumente, Untersuchungsverfahren, Diagnostik .....	187
4.3	Ergebnisdiskussion .....	195

<b>5</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>211</b>
<b>6</b>	<b>Verzeichnisse</b> .....	<b>221</b>
6.1	Erläuterung der Abkürzungen, Maßeinheiten, Symbole.....	221
6.2	Tabellenverzeichnis.....	224
6.3	Abbildungsverzeichnis.....	225



## ZUSAMMENFASSUNG

### Hintergrund

Schon seit den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts wird auch in Deutschland den Gesundheitsgefährdungen, die von Luftverunreinigungen und anderen Umweltbelastungen ausgehen, zunehmend öffentliche, politische und wissenschaftliche Aufmerksamkeit gewidmet. Zahlreiche Studien zu epidemiologischen und toxikologischen Aspekten der umweltmedizinischen Problematik wurden in diesem Zeitraum durchgeführt. Parallel dazu entwickelte sich auf individualmedizinischer Ebene ein breites umweltmedizinisches Untersuchungsangebot; es entstanden zahlreiche umweltmedizinische Einrichtungen, und umweltbezogene Gesundheitsstörungen erfuhren ein verstärktes mediales Interesse. Zunehmend wurde über Patienten berichtet, die bei sich selbst eine vielfache Chemikalienunverträglichkeit (selbstberichtete Multiple Chemikaliensensitivität = sMCS) vermuteten oder von einzelnen Ärzten attestiert bekamen.

Vor diesem Hintergrund führte das Robert Koch-Institut (RKI) im Auftrag des Umweltbundesamtes und in Kooperation mit mehreren umweltmedizinischen Zentren sowie unter Beteiligung weiterer Institute drei BMU-finanzierte Forschungsprojekte im Zeitraum von 1999 bis 2004 durch:

Im Rahmen der *MCS-Studie I* (UFOPLAN-Förderkennzeichen 298 62 274) wurden der Forschungsverbund mit den umweltmedizinischen Zentren Aachen, Berlin, Bredstedt, Freiburg, Gießen und München konstituiert, die Instrumente ausgewählt bzw. entwickelt, die Umweltambulanzpatienten der Studienstichprobe im Jahr 2000 untersucht und die statistische Grundausswertung der erhobenen Daten in einem Bericht dargelegt (Eis et al. 2003). Unmittelbar danach wurde in einem Folgevorhaben, der *MCS-Studie II* (UFOPLAN-Förderkennzeichen 201 61 218/04), die Basisstichprobe des Jahres 2000 um Patienten aus dem ersten Halbjahr 2003 erweitert und außerdem mit den Patienten aus 2000 eine ausführliche telefonische Nachbefragung zum Erkrankungsverlauf durchgeführt. Aufbauend auf den Erfahrungen des ersten Projektes, in dem sich

weder die sMCS-Kategorie noch die ärztlichen Einschätzungen von MCS als befriedigend erwiesen hatten, wurde im Rahmen des zweiten Projektes ein *Scoringsystem* zur formalisierten, computergestützten MCS-Klassifikation in zwei Versionen ( $f_1$ MCS,  $f_2$ MCS) entwickelt und eingesetzt. Das dritte Vorhaben, „*Suszeptibilität bei MCS*“ (UFOPLAN-Förderkennzeichen 200 61 218/02) erfolgte in Kooperation mit der Abteilung Klinische Pharmakologie der Universität Göttingen, während das Projekt „*MCS und neurogene Entzündung*“ als Teilprojekt in die MCS-Studien I und II integriert war und zusammen mit dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt wurde. Der vorliegende Bericht markiert den Abschluss der MCS-Studie II, enthält aber auch Teilergebnisse aus den anderen genannten Vorhaben.

## Hypothesen

- (1) MCS geht mit einem abgrenzbaren Symptomkomplex einher.
- (2) Beim MCS-Syndrom bestehen statistische Zusammenhänge zwischen den subjektiv angeschuldigten Schadstoffexpositionen und den gesundheitlichen Beschwerden in dem Sinne, dass bestimmte Schadstoffkategorien mit bestimmten Symptomkategorien assoziiert sind.
- (3) MCS wird durch auffällig erhöhte Schadstoffbelastungen induziert/ausgelöst:
  - (3a) Der Beginn ist durch eine erhöhte Schadstoffexposition gekennzeichnet.
  - (3b) Die Symptomauslösung ist durch auffällig erhöhte multiple Schadstoffexpositionen getriggert.
- (4) MCS-Beschwerden werden infolge einer erhöhten Suszeptibilität bereits durch „alltägliche“ Fremdstoffexpositionen ausgelöst.
- (5) Hyperosmie ist ein Risikofaktor bezüglich MCS.
- (6) Die bei „MCS-Patienten“ beobachteten psychischen Störungen sind eine Folge der MCS-Erkrankung und treten daher **nach** dem Beginn der MCS-Erkrankung auf (sekundäre psychische Beeinträchtigungen).

## **Methodik**

### ***Studiendesign***

Beim MCS-Vorhaben handelt es sich um eine ambulanzbasierte multizentrische Studie, der primär ein Querschnittsdesign zugrunde liegt. Innerhalb der Basisstichprobe konnten die Umweltambulanzpatienten in eine Fallgruppe (MCS-Patienten) und eine interne Vergleichsgruppe (Nicht-MCS-Patienten) aufgeteilt und miteinander verglichen werden, was als integrierte Fall-Kontroll-Studie beschrieben werden kann. Das Gesamtvorhaben hat aufgrund der unbestimmten Validität und Reliabilität der MCS-Fallkriterien sowie durch den erstmaligen Einsatz neu entwickelter bzw. -zusammengestellter Fragebogeninstrumente den Charakter einer Pilotstudie.

### ***Studienpopulation***

An der Basiserhebung waren im ersten Studienabschnitt sechs umweltmedizinische Zentren beteiligt (Aachen, Berlin, Bredstedt, Freiburg, Gießen, München). An der zweiten Erhebungsphase nahmen noch fünf Zentren teil (ohne Freiburg). Die Studienpopulation sollte für die in den betreffenden umweltmedizinischen Ambulanzen (UMA) behandelten Menschen möglichst repräsentativ sein und besteht im Wesentlichen aus „selbstrekrutierten“ Patienten, ist also eine „anfallende Stichprobe“.

Die Gesamtstichprobe (GSP), erhoben im Untersuchungsjahr 2000 und im ersten Halbjahr 2003, umfasste insgesamt 291 Patienten, 89 Männer (30,6%) und 202 Frauen (69,4%) im Alter zwischen 22 und 80, im Mittel 48,2 Jahren. Insgesamt kamen aus Berlin 88 (30,2%), Bredstedt 72 (24,7), Gießen 51 (17,5%), München 40 (13,7%), Aachen 27 (9,3%) und Freiburg 13 (4,5%) Patienten.

Im Rahmen des Teilprojekts „MCS und neurogene Entzündung“ wurden 19 Patienten mit selbstberichteter MCS oder besonderer Geruchssensibilität und ebenso viele alters- und geschlechtsgematchte Kontrollprobanden in Erlangen untersucht, wobei in der MCS-Studie II nur noch die Bestimmung der

Entzündungsmediatoren in der Nasenlavage ausstand. Die Teilstichprobe bestand aus 10 Frauen und 9 Männern im Alter zwischen 27 und 72 Jahren (mittleres Alter 50,0 Jahre). Die Patienten kamen überwiegend aus dem Berliner Zentrum, die Kontrollprobanden wurden in Erlangen rekrutiert. Ferner wurden 45 konsekutiv ausgewählte Patienten des Berliner Zentrums und jeweils ein Freiburger und Gießener Patient mit dem Riechtest „Sniffin’ Sticks“ untersucht, insgesamt also 47 Patienten. Dabei handelte es sich um 34 Frauen (72,3%) und 13 Männer (27,7%) mit einem mittleren Alter von 50,0 Jahren.

Für das Projekt „Suszeptibilität bei MCS“ konnten die Blutproben von 205 UMA-Patienten, etwa 2/3 Frauen (mittleres Alter 49 Jahre) und 1/3 Männer (mittleres Alter 48 Jahre) untersucht werden.

Für die telefonische Nachbefragung im 1. Halbjahr 2003, also nach einem follow-up-Zeitraum von ca. 3 Jahren, bildete die Kernstichprobe aus dem Jahr 2000 mit 234 Patienten die Grundlage. Die Ausgangsstichprobe umfasste 221 UMA-Patienten (234 minus 13 Freiburger Patienten, da das Freiburger Zentrum an der Nachuntersuchung nicht beteiligt war). Davon nahmen 183 Personen, mit einem Frauenanteil von 72%, an der telefonischen Nachbefragung teil, was einer Beteiligungsquote von nahezu 83% entspricht. Die follow-up-Stichprobe unterscheidet sich hinsichtlich Alter und Geschlecht nicht bedeutsam von der Kernstichprobe (KSP) aus dem Jahr 2000.

### ***Instrumente und Untersuchungsverfahren***

Die im ersten Studienabschnitt eingesetzten Erhebungsinstrumente *Umweltmedizinischer Fragebogen (UmedFB)*, *Gesundheitsfragebogen (GesFB)* und *Ärztlicher Basisdokumentationsbogen (BDB)* wurden in überarbeiteter Version auch in der MCS-Studie II in allen Zentren einheitlich eingesetzt. Hinzu kamen die auf individuelle Belange abgestimmte klinische Diagnostik und ein standardisiertes psychiatrisches Interview (CIDI).

Im Teilprojekt „MCS und neurogene Entzündung“ wurden für die Bestimmung der Entzündungsmediatoren Nasenlavage-Flüssigkeit gewonnen und die

Konzentrationen von Prostaglandin E<sub>2</sub> und Substanz P mittels ELISA bestimmt. Der eingesetzte Riechtest „Sniffin' Sticks“ mit den drei Teilbereichen Riechschwelle, Diskrimination und Identifikation wird von der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde als Riechtest empfohlen und bietet die Möglichkeit des Vergleichs mit einer Normpopulation.

Im Teilprojekt „MCS und Suszeptibilität“ wurden 26 Genvarianten von 17 Kandidatengenomen fremdstoffmetabolisierender Enzyme, toxikologisch bedeutungsvoller Rezeptoren, Transporterproteine und Entzündungsmediatoren untersucht. Die Genotypisierung erfolgte mittels DNA-Sequenzanalyse (Kettenabbruchverfahren nach Sanger mit fluoreszenzmarkierten Dideoxynukleotiden) sowie einer Fragmentanalyse teils mit, teils ohne Restriktionsenzymsspaltung, sowie mittels Real-Time-PCR nach dem Taqman®-Verfahren.

Mittels eines speziell entwickelten Nacherhebungsfragebogens wurden die UMA-Patienten aus dem Jahr 2000 im Jahr 2003 telefonisch nachbefragt, um Informationen über den Verlauf der Gesundheitsbeschwerden, über Veränderungen von Expositionsbedingungen und Lebensumständen sowie über die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen zu erhalten.

Die im UmedFB enthaltenen Freitextfragen zu Beschwerden und Auslösern wurden zur weiteren statistischen Bearbeitung ärztlicherseits zu jeweils sieben und in weiteren Schritten je zu 4 Beschwerde- und 5 Schadstoffkategorien zusammengefasst.

Um eine vom Patientenwissen um MCS und damit von sMCS unabhängige sowie eine von der klinischen Einschätzung (cMCS) unabhängige Differenzierung des MCS-Phänomens zu erhalten, wurden aus den Fragebögen (UmedFB, GesFB, BDB) diejenigen Fragen mit den zugehörigen Antwortkategorien ausgewählt, die am ehesten eine Nachbildung der MCS-Kriterien ermöglichen. Durch eine Punktbewertung der Antworten ergibt sich für jeden Patient ein Summenscore. Die Festlegung eines Schwellenwertes („cut-off“) ermöglicht die *formale* Zuordnung der Patienten zu einer  $f$ MCS-positiven und -negativen Gruppe. Während sich die  $f_1$ -Kategorie ausschließlich auf Patienten-

angaben stützt, gehen in die  $f_2$ -Kategorie auch ärztliche Beurteilungsaspekte mit ein.

### ***Auswertungskonzept und statistische Verfahren***

Das Auswertungskonzept umfasste drei Ansätze: Deskription, Hypothesenprüfung und explorative Datenanalyse. Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 12.0 für Windows durchgeführt.

## **Ergebnisse**

### ***Lassen sich die Hypothesen bestätigen?***

Im Folgenden werden die Ergebnisse unter Bezug auf die Hypothesen 1-6 dargestellt.

*(1) MCS geht mit einem abgrenzbaren Symptomkomplex einher.*

Die freitextlichen Beschwerdennennungen der UMA-Patienten wurden in sieben Symptomkategorien zusammengefasst. Der Versuch, mittels Clusteranalyse ein oder mehrere deutlich abgrenzbare Symptommuster innerhalb des Kategoriengefüges aufzufinden, lieferte keine stabilen Ergebnisse.

*(2) Beim MCS-Syndrom bestehen Zusammenhänge zwischen den Schadstoffexpositionen und den gesundheitlichen Beschwerden.*

MCS-Patienten nennen im Vergleich zu Nicht-MCS-Patienten signifikant mehr Schadstoffe als subjektiv vermutete Beschwerdenauslöser. Die Häufigkeitsangaben zu den einzelnen Kategorien unterscheiden sich bis auf „Zahnmaterialien“ und „physikalische Auslöser“ signifikant. Es ließen sich aber keine Beziehungen zu den Beschwerden herstellen. Auch die Auswertung der mittels eines speziellen MCS-Fragebogens gewonnenen Daten ergab keinen prägnanten Zusammenhang zwischen Symptombereichen und Auslösern.

*(3) MCS wird durch erhöhte Schadstoffbelastungen induziert/ausgelöst.*

Die Studienärzte dokumentierten im BDB, ob und in welchem Maße ein Patient aktuell oder früher gegenüber Schadstoffen exponiert war. Diese Einschätzungen stützten sich hauptsächlich auf anamnestische Angaben des Patienten. Sowohl für aktuelle als auch frühere Belastungen ergab sich zwischen den MCS- und Nicht-MCS-Gruppen meist ein signifikanter Unterschied, was überwiegend auf einem Zentrumseffekt beruht und dem Umstand geschuldet ist, dass die Zuordnung zur MCS-Gruppe definitionsgemäß eine plausible Expositionsannahme voraussetzt. Eine objektive Datengrundlage ist dafür im Rahmen der Studie nicht gegeben, so dass sich diese Hypothese nicht sachgerecht prüfen lässt.

*(4) MCS-Beschwerden werden infolge erhöhter Suszeptibilität ausgelöst.*

Um diese Hypothese zu testen, wurden 26 Genvarianten von 17 unterschiedlichen Kandidatengenen untersucht. Hierbei traten in keinem Fall signifikante Unterschiede zwischen den MCS-Gruppen und Nicht-MCS-Gruppen auf, die diese Hypothese stützen würden. In der Verteilung der Genvarianten unterschieden sich die UMA-Patienten auch nicht von der Allgemeinbevölkerung.

*(5) Hyperosmie ist ein Risikofaktor bezüglich MCS.*

Zur Untersuchung dieser Hypothese wurde in den MCS-Studien I und II ein standardisierter Riechtest (Sniffin' Sticks) durchgeführt. Hierbei zeigten die MCS-positiven Patienten keine einheitlich bessere Riechleistung. Lediglich bei der Geruchsidentifikation unterschieden sich die MCS-Positiven signifikant von den MCS-Negativen dadurch, dass sie durchschnittlich einen Geruch mehr identifizierten. Die Nicht-MCS-Patienten identifizierten dabei aber im Vergleich zur Normstichprobe auffällig wenige Gerüche. Die im Erlanger Teilprojekt im Rahmen der MCS-Studie I durchgeführte Untersuchung olfaktorisch evozierter Potentiale lieferte Hinweise dafür, dass es sich bei den auffälligen elektrophysiologischen Befunden möglicherweise um eine veränderte kognitive Verarbeitung oder eine gestörte Habituation des olfaktorischen Systems handeln könnte. Aufgrund der geringen Fallzahl ließ sich nicht entscheiden, ob es sich hierbei um eine systematische oder zufällige Auffälligkeit handelt.

(6) *Psychische Störungen bei „MCS-Patienten“ sind eine Folge der MCS-Erkrankung und treten nach dem Beginn der MCS-Erkrankung auf.*

Im Vergleich zur alters- und geschlechtsadjustierten BGS-98-Stichprobe erhielten die Studienteilnehmer im CIDI signifikant häufiger psychiatrische Diagnosen. Bei 81,2% der Patienten ging der Beginn der psychischen Störung(en) den im umweltmedizinischen Kontext berichteten Symptomen zeitlich weit voraus. Dies spricht eindeutig gegen die genannte Hypothese.

### **Weitere Ergebnisse**

Bei der anhand von ausgewählten psychometrischen Skalen vorgenommenen und exemplarisch für  $f_1$ MCS durchgeführten *Berechnung von Effektstärken* zeigte sich eindrücklich, dass  $f_1$ MCS-Positive insgesamt hohe Symptomscores haben, im SCL-90-R hohe Werte auf der Somatisierungsskala aufweisen, ihre Beschwerden bevorzugt auf Umwelteinflüsse zurückführen, einen hohen Leidensdruck erkennen lassen und nach subjektiver Einschätzung auf Umweltstoffe in geringsten Konzentrationen mit gesundheitlichen Beschwerden reagieren.

Die Ergebnisse des SCL-90-R lieferten die Datenbasis für eine *Clusteranalyse*, durch die sich mehrere Gruppen mit unterschiedlicher psychischer Belastung abgrenzen ließen: Die zahlenmäßig größte Gruppe (n = 140) wird durch partiell höhere psychische Belastungen in den Bereichen Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Depressivität und Ängstlichkeit, gemessen an der Standardisierungsstichprobe, charakterisiert. Die zweitgrößte Gruppe (n = 76) hat ein Rohwertprofil, das sich nicht wesentlich vom Profil der Standardisierungsstichprobe unterscheidet. Die dritte Gruppe (n = 55) ist als Sammelkategorie aufzufassen. Sie besteht aus Clustern mit unterschiedlichen Belastungsprofilen, deren Scores insgesamt jedoch deutlich höher ausfallen als in der Standardisierungsstichprobe. Die gefundene Clusterlösung wird im Übrigen durch die Ergebnisse anderer psychometrischer Tests tendenziell bestätigt. Angewendet auf die CIDI-Ergebnisse zeigt sich, dass mit Zunahme der mittleren psychischen Belastung

in den Clustergruppen auch der Anteil von Patienten mit CIDI-Diagnosen signifikant ansteigt.

Von den 251 mit dem CIDI untersuchten Patienten erfüllten 83,7% irgendwann in ihrem Leben die Diagnosekriterien für mindestens eine *psychische Störung*, wobei jeder Patient im Mittel 1,9 Diagnosen erhielt. Der vergleichbare Anteil liegt im BGS 98 bei 50,4%. Zwischen den Zentren gab es hinsichtlich der Diagnosenhäufigkeit keine wesentlichen Unterschiede. Die am häufigsten gestellte Einzeldiagnose ist die „Undifferenzierte Somatisierungsstörung“ (F45.1) mit einer Lebenszeitprävalenz von 51,8%. Die am häufigsten belegte Diagnosengruppe ist die der Somatoformen Störungen (Lebenszeitprävalenz 71,7%).

Die jetzt abgeschlossene Untersuchung der *Entzündungsmediatoren* in der Nasenlavage bei den Probanden der Erlanger Teilstudie zur neurogenen Entzündung ergab höhere Werte für Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) und Substanz P bei den UMA-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe, die aber nur für PGE<sub>2</sub> signifikant waren. Die Provokation mit 2-Propanol zeigte keinen Effekt. Dies könnte zum Beispiel auf eine primär erhöhte Entzündungsbereitschaft im Nasen-Rachenraum bei der MCS-Gruppe im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen hindeuten. Eine neurogene Entzündung lässt sich damit aber keineswegs bestätigen.

Die Suche nach *Überlappungen* von MCS mit verwandten Beschwerdekomblexen (Chronic Fatigue Syndrome = CFS, Fibromyalgiesyndrom = FMS) ergab, dass signifikant mehr f<sub>1</sub>MCS-Patienten als Nicht-f<sub>1</sub>MCS-Patienten die jeweiligen Eingangskriterien aufweisen, die Palette der Begleitsymptome eines CFS aber nur von wenigen Patienten vollständig erfüllt wird (wobei einschränkend angemerkt werden muss, dass in der Studie kein spezieller CFS-Fragebogen eingesetzt worden ist).

Das *3-Jahres-follow-up* ergab, dass sich bei über der Hälfte der UMA-Patienten der Gesundheitszustand nicht verändert oder verschlechtert hatte. In dieser Gruppe überwiegen die f<sub>1</sub>MCS-Patienten gegenüber den Nicht-f<sub>1</sub>MCS-

Patienten. f<sub>1</sub>MCS-Patienten machen zudem auch im zeitlichen Verlauf signifikant häufiger Umweltfaktoren für ihre Beschwerden verantwortlich und zeigen ein ausgeprägteres Expositionsvermeidungsverhalten, nehmen im Zeitverlauf deutlich häufiger ärztliche Hilfe in Anspruch und weisen einen vergleichsweise niedrigen Erwerbstätigkeitsgrad auf.

## **Schlussfolgerungen**

Nachdem im Rahmen der MCS-Studie I ein leistungsfähiger multizentrischer MCS-Forschungsverbund zur wissenschaftlich fundierten Untersuchung des MCS-Phänomens etabliert werden konnte, war damit die Voraussetzung geschaffen, um die MCS-Studie II mit folgenden Zielsetzungen durchzuführen: Verbreiterung der Datenbasis durch Rekrutierung weiterer Umweltambulanzpatienten sowie Untersuchung zum Verlauf und zur Prognose des MCS-Phänomens. Der MCS-Studie II war zudem die hypothesengeleitete Auswertung des Gesamtprojekts vorbehalten. Aus der Arbeit an der MCS-Studie I ergab sich außerdem die Frage, ob eine formalisierte, d.h. von der subjektiven Überzeugung des jeweiligen Arztes unabhängige Charakterisierung der umweltbezogenen Gesundheitsbeschwerden von UMA-Patienten bezüglich des MCS-Phänomens gefunden werden kann.

Die Erhebungsinstrumente der MCS-Studie I, die sich im multizentrischen Einsatz bewährt hatten, wurden für den zweiten Studienabschnitt geringfügig überarbeitet. Für weitere umweltmedizinische Studien mit ähnlichem Zuschnitt können sie nach entsprechender Anpassung empfohlen werden. Der eigens für das follow-up-Segment entwickelte Nacherhebungsfragebogen, der als Grundlage für ein strukturiertes Telefoninterview diente, hat sich ebenfalls bewährt.

Die hypothesenbasierte Auswertung zeigte, dass sich aus den außerordentlich heterogenen Beschwerdennennungen der Patienten kein abgrenzbares Symptommuster extrahieren ließ, welches für die Beschreibung des MCS-Phänomens als charakteristisch gelten könnte. Ein systematischer Zusammen-

hang zwischen geklagten Beschwerden und angeschuldigten Auslösern konnte ebenso wenig nachgewiesen werden wie eine Verursachung der Beschwerden durch erhöhte Schadstoffbelastungen. Dass insbesondere MCS-positive Patienten signifikant mehr vermutete Beschwerdenauslöser nennen als Nicht-MCS-Patienten, konnte unter den gegebenen Bedingungen nicht in einen objektivierbaren ätiologischen Zusammenhang gestellt werden.

Die Studie „Suszeptibilität bei MCS“ lieferte keinen Hinweis auf eine besondere genetische Prädisposition der UMA-Patienten. Die Ergebnisse der olfaktorischen Untersuchung (an 19 Patienten durchgeführt) zeigen keine eindeutig objektivierbare Störung des olfaktorischen Systems.

Die standardisierte psychiatrische Diagnostik mittels CIDI ergab, dass UMA-Patienten signifikant häufiger unter psychischen Störungen leiden als die vergleichbare Allgemeinbevölkerung und dass die psychischen Störungen bei den meisten Patienten den umweltbezogenen Beschwerden weit vorausgehen. Besonders die MCS-positiven Patienten zeigen vergleichsweise starke Somatisierungs- und Umweltattributionstendenzen. Die mittels der SCL-90-Daten clusteranalytisch gefundenen Patientengruppen zeigen, dass eine Teilmenge der UMA-Patienten deutliche Überschneidungen mit psychosomatischen Vergleichskollektiven und speziell auch mit somatisierenden Patienten aufweist, wobei sich die Umweltambulanzpatienten offenbar durch ihrer besondere Ursachenattribution von den herkömmlichen Psychosomatik-Patienten unterscheiden (vergleichbar den Patienten mit „umweltbezogenen Körperbeschwerden“ der Leitlinie *Somatoforme Störungen 9*, s. Henningsen 2002). Die Vergleichskollektive unterscheiden sich hingegen nicht bezüglich des Beschwerdenspektrums (für das keine ausreichende organische Erklärung gefunden wird), der Häufigkeit psychischer Komorbidität und der Ablehnung möglicher psychischer Faktoren bei der Beschwerdentstehung.

Mit dem Scoringsystem für  $f_1$ MCS und  $f_2$ MCS wurde erstmals eine Methode entwickelt, die es ermöglicht, weitgehend unabhängig von der subjektiven Überzeugung des Patienten bezüglich MCS und (für  $f_1$ MCS) unabhängig von

Untersuchereinflüssen zu einer möglichst objektiven Zuordnung der Patienten zu einer `formalen` MCS- bzw. Nicht-MCS-Kategorie zu finden. Das Screeningverfahren lässt sich wegen eines fehlenden diagnostischen Goldstandards zwar nicht validieren, bietet aber für die hier vorliegenden Auswertungen im Vergleich zur sMCS-Kategorie und zur extrem zentrenabhängigen MCS2-Kategorie der MCS-Studie I den Vorteil einer patienten- und arztunabhängigeren Abgrenzung von Fall- und interner Kontrollgruppe, also beispielsweise von einer f<sub>1</sub>MCS- gegenüber einer Nicht-f<sub>1</sub>MCS-Gruppe.

Rund 83% der UMA-Patienten des Jahres 2000 konnten nach 3 Jahren zum Erkrankungsverlauf befragt werden. Den Ergebnissen zufolge ist über die Hälfte der telefonisch interviewten Personen von einer Chronifizierung der Erkrankung sowie den damit verbundenen beruflichen und sozialen Einschränkungen betroffen. Bei MCS-positiven Patienten verläuft die Erkrankung zudem ungünstiger als bei Nicht-MCS-Patienten, sie werden häufiger berentet und nehmen das Gesundheitssystem stärker in Anspruch als die interne Vergleichsgruppe, was in besonderer Weise den *sozialmedizinischen Aspekt* der MCS-Störung beleuchtet.

Weitere Studien zur Erforschung umweltassoziierter Gesundheitsstörungen und speziell des IEI/MCS-Phänomens sollten sich u. a. mit der Erarbeitung eines klaren diagnostischen Procedere für diejenigen Patienten beschäftigen, deren umweltbezogene Gesundheitsprobleme am ehesten den somatoformen Störungen zuzuordnen sind, wobei eine expositionsbezogene Untersuchung hier kaum zielführend erscheint, die Erarbeitung von effektiven diagnostischen und therapeutischen Standards aber von größter individueller und gesundheitspolitischer Bedeutung ist. Bei denjenigen Patienten, bei denen ein Expositionsbezug nach derzeitigem Kenntnisstand nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden kann, sollten nach wissenschaftlichen Standards durchgeführte Expositionsversuche unter Einbeziehung geeigneter neurophysiologischer Untersuchungsmethoden Aufschluss über genauere Zusammenhänge zwischen den geklagten Beschwerden und den vermuteten Auslösern geben.

## SUMMARY

Since the 1960's, public, political and scientific attention in Germany has increasingly focused on the health hazards arising from air pollution and other forms of ecological damage. Numerous studies concerning the epidemiological and toxicological aspects of environmental medicine were carried out during this period. Simultaneously, a broad environmental medical outpatient system was developed, numerous environment medical facilities were established and the public became aware of environment-related health problems. At the same time, articles in the media about patients with self-reported multiple chemical sensitivity (sMCS) increased steadily.

Against this background a multi-centre MCS-study was commissioned in 1999 and carried out in three steps by the Robert Koch Institute (RKI) under the sponsorship of the Federal Environmental Agency (UBA). In the context of MCS study 1 (UFOPLAN 298 62 274) the German MCS Research Network was established, comprising of six environmental medicine outpatient centres (Aachen, Berlin, Bredstedt, Freiburg, Gießen, München). Questionnaires and documentation instruments were developed or templates adapted and collated, the patients were examined, the data were collected and statistically analysed and the results were reported (Eis et al. 2003). The second MCS study (UFOPLAN 201 61 218/04) followed immediately: The sample size was increased by addition of patients from the first six months of 2003 to those of 2000 and detailed follow-up telephone interviews were carried out with the year 2000 patients concerning the course of their illnesses. As the results of the first study indicated that neither the self assessed MCS category (sMCS) nor the medical assessments of MCS proved to be satisfactory, a computer-assisted operationalised case definition was developed in two versions ( $f_1$ MCS,  $f_2$ MCS) and used for the delimitation of patient-subgroups in the context of the 2nd project. The third project "MCS and susceptibility" (UFOPLAN 200 61 218/02) was carried out in cooperation with the Department of Clinical Pharmacology of the University of Göttingen. "MCS and neurogenic inflammation", a sub-project

carried out in collaboration with the Institute of Experimental and Clinical Pharmacology of the University Erlangen-Nürnberg, was integrated into MCS studies 1 and 2.

## **Hypotheses**

- (1) MCS is accompanied by a definable complex of symptoms.
- (2) There are statistically relevant connections for the MCS syndrome between the subjectively accused pollutants and the physical complaints, i.e. certain categories of pollutants are associated with certain categories of symptoms.
- (3) MCS is induced/triggered by increased exposure to pollutants:  
(3a) the start is indicated by an increased exposure to pollutants.  
(3b) the symptoms are triggered by increased exposure to pollutants.
- (4) MCS-related complaints are triggered by "everyday" substances as a result of increased susceptibility.
- (5) Hyperosmia is a risk factor for MCS.
- (6) The emotional disorders observed in many "MCS patients" are a result of the MCS illness and therefore appear **after** the start of the MCS illness (secondary emotional impairments).

## **Methodology**

### ***Study design***

With its two sections the MCS project is an environmental outpatient-based multi-centre study with a primary cross-sectional design. Within the sample the environmental medicine (EM) patients could be divided up and compared with each other into a case group (MCS patients) and an internal comparison group (Non-MCS patients), which can be described as an integrated case-control study. Due to the uncertain validity and reliability of the case criteria as well as

the initial use of newly developed questionnaires and documentation instruments the complete project has the character of a pilot study.

### ***Study population***

In the first study section, six environmental medicine outpatient clinics (Aachen, Berlin, Bredstedt, Freiburg, Giessen, München) took part. In the second section all but Freiburg again participated. The study population should be representative of people treated in the outpatient clinics and therefore essentially consists of self-recruited patients.

The complete sample from 2000 and the first half of 2003 (GSP) contains 291 patients in total, 89 men (30.6%) and 202 women (69.4%) with ages between 22 and 80 (average 48.2 years). These patients came from Berlin (88 = 30.2%), Bredstedt (72 = 24.7%), Giessen (51 = 17.5%), München (40 = 13.7%), Aachen (27 = 9.3%) and Freiburg (13 = 4.5%).

19 patients with self-reported MCS or an especially sensitive sense of smell plus the same number of age and sex-matched controls took part in the project "MCS and neurogenic inflammation". From this sub-project of the MCS study 2 only the examination of the inflammation-mediators from the nasal lavages was still pending. This group comprised 10 women and 9 men, aged between 27 and 72 years (median 50 years). The patients came predominantly from Berlin, while the controls were recruited from around Erlangen. 45 consecutively recruited patients from Berlin and one patient from each of Freiburg and Giessen were subjected to the "Sniffin' Sticks" smelling test. This group comprised 34 women (72.3%) and 13 men (27.7%) with a median age of 50.0 years.

For the project "susceptibility and MCS", blood test results from 205 EM patients (about 2/3 women and 1/3 men of median ages 49 and 48 years respectively) were evaluated.

The 234 patients of 2000 formed the basis for the follow-up telephone interviews carried out about 3 years later in the first half of 2003. Of the sample

consisting of 221 EM patients (234 minus the 13 patients from Freiburg), 183 took part in the telephone interview, corresponding to 82.8% participation. The follow-up sample was not different from the 2000 sample with regard to age and sex.

### ***Questionnaires and examination methods***

The questionnaires *environmental medicine questionnaire* (UmedFB), *health questionnaire* (GesFB) and *medical base line documentation* (BDB) introduced as part of the first study were again used by all centres (in revised versions) in the second MCS study. Individual clinical diagnostics as well as the standardised psychiatric interview (CIDI) were included as additional obligatory components.

For the project "MCS and neurogenic inflammation" the concentrations of Prostaglandin E<sub>2</sub> and substance P were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The smelling test "Sniffin' Sticks" with its three sections (smelling threshold, discrimination and identification) allowed comparisons to the population norm.

In the partial project "MCS and susceptibility", 26 variants of 17 candidate genes for susceptibility (xenobiotic metabolising enzymes, receptors relevant for toxicology, carrier proteins and mediators of inflammation) were examined. The genotyping was carried out by DNA sequencing (Sanger's chain termination method using fluorescence labelled dideoxynucleotides) as well as by fragment analysis (with or without restriction enzyme splitting) using real-time Taqman® PCR.

To gather information about the course of health complaints, about changes in exposure and living conditions as well as of medical system use, a custom developed follow-up-questionnaire was used and the EM patients from the year 2000 were interviewed in 2003 by telephone.

The open text questions contained in the UmedFB on health complaints and triggering substances were summarised for further statistical processing into seven categories of complaints and pollutants.

To define MCS-categories independent of the patient's knowledge of MCS (sMCS) and the clinical assessment (cMCS) of the MCS phenomenon, questions were selected from the UmedFB, GesFB and BDB questionnaires (together with the accompanying answer categories) that best corresponded to the MCS criteria. Answers were scored to yield a particular total for each patient. The definition of a threshold value (cut-off) divided the patients into fMCS-positive and fMCS-negative categories. While the  $f_1$  category is based on patient details only, the  $f_2$  category is also influenced by aspects of medical judgment.

### ***Evaluation concept and statistical methods***

The evaluation concept involved three approaches: description, hypothesis examination and explorative data analysis. Statistical analyses were carried out using the SPSS 12.0 program for Windows.

## **Results**

### ***Can the hypotheses be confirmed?***

The results are presented according to the hypotheses 1-6.

(1) MCS is accompanied by a definable complex of symptoms.

The open text complaints of the EM patients were summarised in seven symptom categories. The cluster-analysis did not yield a stable result.

(2) For the MCS syndrome there are statistically relevant correlations between the subjectively implicated pollutants and the physical complaints in the sense that certain categories of pollutants are associated with certain categories of symptoms.

MCS-patients name significantly more pollutants as subjectively suspected triggering substances compared to non-MCS patients. The frequency of entries in the individual categories differs significantly, with the exception of "dental materials" and "physical triggers". However, no relationship to the health complaints could be found. Furthermore, no clear connection between symptoms and triggers was revealed using a special MCS questionnaire.

(3) MCS is induced/triggered by increased loads of pollutants:

The study doctors recorded whether or not a patient was considered to be or to have been exposed to pollutants at a hygienically or toxicologically relevant level in the BDB. These assessments essentially relied on case history information from the patient. A significant difference between the MCS and most of the non-MCS groups was revealed, predominantly due to a 'centre-effect'. As no objective data could be generated in the context of the study, this hypothesis cannot be checked satisfactorily.

(4) MCS-related complaints are triggered by "everyday" substances as a result of increased susceptibility.

To test this hypothesis, 26 variants were examined for 17 different candidate genes. No significant differences between the MCS groups and non-MCS groups that would support the hypothesis were found. Furthermore, the EM patients did not differ from the general population with regard to the distribution of the gene variants.

(5) Hyperosmia is a risk factor for MCS.

To test this hypothesis a standardised smelling test (Sniffin' Sticks) was carried out in MCS studies 1 and 2. The MCS positive patients did not consistently demonstrate a better sense of smell. Only with regard to smell identification did the MCS positive patients differ significantly from the MCS negatives. However, the non-MCS patients also identified significantly fewer smells than did the normal sample. The examination of olfactory evoked potentials carried out in the Erlangen project in the context of first MCS study indicated that the

divergent electro-physiological results could possibly be due to changes in cognitive processing or to disturbances in the habituation of the olfactory system. However, due to the low number of cases, this could not be confirmed.

(6) The emotional disorders found in many "MCS patients" are a result of the MCS illness and therefore appear **after** the start of the illness.

Compared to the age and sex-matched BGS 98 sample, the study participants received psychiatric diagnoses in the CIDI with a significantly higher frequency. For 81.2% of the patients, the emotional disorders started far in advance of the environment-related health complaints, a result that contradicts the hypothesis for the majority of the patients.

### ***Further results***

The analyses of effects for selected psychometric scales for the f<sub>1</sub>MCS-subgroup clearly showed that these patients experience more symptoms, score higher on somatisation, attribute their health complaints to environmental influences more strongly, suffer more from their illness and react with physical complaints to environmental substances at low concentrations.

The data from the SCL 90-R provided the basis for a cluster-analysis which allowed three groups with different emotional loads to be defined: The numerically largest group (n = 140) is characterised by partially increased emotional loads in the areas of somatisation, compulsiveness, depressiveness and timidity, when tested against the standardisation sample. With the exception of the somatisation scale, the second largest (n = 76) group shows less emotional load than the standardisation control. The third group (n = 55) consists of the residual small clusters, different in their profiles, but all clearly scoring higher than the standardisation control. This cluster-solution is confirmed when compared to results obtained using additional psychometric instruments. When applied to the CIDI results it transpires that an increase in

the middle emotional load is accompanied with a significant increase in the proportion of patients with CIDI diagnoses in the three clusters.

Of the 251 patients examined with the CIDI, 83.7% fulfilled the diagnostic criteria for at least one emotional disorder at some point in their lifetime, with 1.9 diagnoses per patient on average. The comparable fraction of the BGS 98 controls is only 50.4%. There were no essential differences between the centres with regard to the frequency of diagnoses. The individual diagnosis most frequently made is "undifferentiated somatisation disorder" (F45.1) with a lifetime prevalence of 51.8%. The diagnostic group scoring highest is that of the somatoform disorders (lifetime-prevalence 71.7%).

The examination of the inflammation mediators of the Erlangen study yielded higher values for Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) and substance P for the study-patients in comparison with the control group, although this was only significant for PGE<sub>2</sub>. Provocation with 2-Propanol did not have any effect.

The search for an overlap between MCS and Chronic Fatigue Syndrome (CFS) and Fibromyalgia Syndrome (FMS) revealed that significantly more f<sub>1</sub>MCS-patients than non-f<sub>1</sub>MCS-patients meet the respective initial criteria, although only few MCS-patients suffer the accompanying autonomic nervous system symptoms characteristic for CFS.

The 3-year follow-up showed that the health condition of more than half of the EM patients had not changed for the better or had deteriorated. The f<sub>1</sub>MCS-patients outnumber the non-f<sub>1</sub>MCS-patients in this group. Moreover, the f<sub>1</sub>MCS-patients show a significantly increased frequency of blaming environmental factors and of seeking medical help, and also show a behaviour of avoidance. Their employment rate, which was already lower in 2000, had decreased even further compared to the non-f<sub>1</sub>MCS-patients.

## Conclusions

During the first MCS study, it was possible to establish an efficient multi-centre MCS research network for the scientifically valid examination of the MCS phenomenon. Following this, the second MCS study was initiated with the following targets: a widening of the database by recruitment of additional environmental outpatients as well as a follow-up of the patients from the 2000 study to allow the course and prognosis of the MCS phenomenon to be described. Moreover, the hypothesis-driven evaluation of the complete project was left to the MCS study 2. In addition, the question was posed as to whether a formalised (i.e. independent of the doctor's judgement) characterisation of the environment-related health complaints of EM patients regarding the MCS-phenomenon could be developed or not.

The questionnaires of the MCS study 1 that had proved successful in the multi-centre study were only slightly revised for the second study section. They can be recommended for similar environmental medical studies after customisation. This is also true for the questionnaire used in the follow-up segment that served as a basis for a structured telephone interview.

The hypothesis-driven evaluation showed that the MCS-patients' heterogenic health complaints did not indicate a characteristic set of symptoms for MCS. No systematic connection between complaints and the triggers implicated could be proven, and neither were there increased loads of pollutants involved. The fact that MCS-positive patients in particular name triggering substances significantly more often than do non-MCS-patients is not due to an etiological connection, but rather is most likely related to their subjective fixation on environmental substances as the solitary cause for their complaints.

The study "susceptibility and MCS" did not provide any evidence of a genetic predisposition amongst the EM patients. Nor did the results of the olfactometric examinations (19 patients) reveal obvious disturbances of the olfactory system. The standardised psychiatric diagnostics using the CIDI demonstrated that EM patients suffer from a significantly higher frequency of emotional disorders

compared to the age- and sex-adjusted general population and that the emotional disorders start, for most of the patients, far in advance of the environment-related health complaints. MCS positive patients are particularly characterised by a comparatively strong tendency for somatisation and attribution to the environment. The clusters of subgroups identified with the SCL-90-R showed a broad overlap between a subset of EM patients and comparative collectives of patients with somatoform disturbances (apart from the perceived causes for their health complaints). They do not, however, differ in the spectrum of their health complaints for which no sufficient organic explanation can be found, in the frequency of psychiatric comorbidity, or in their rejection of possible emotional factors for the cause of the complaints.

The  $f_1$ MCS and  $f_2$ MCS scoring-system provided for the first time a method that allows patients to be assigned to a 'formal' MCS or non-MCS category, virtually independent of the subjective convictions of the patient and (for  $f_1$ MCS) of the examiner. However, as there is no diagnostic gold-standard for MCS, this cannot be statistically validated, although it does provide a more reliable basis for the delimitation of cases and internal control groups.

Three years after the 2000 study it was possible to re-question 82.8% of the EM patients regarding the course of their illness. This revealed a high degree of chronicity and continuing heavy demands on the health system, a fact that highlights the special social medical aspect of the MCS.

Future studies investigating the MCS phenomenon should particularly concentrate on the establishment of a clear-cut diagnostic classification for the high proportion of patients for which the environment-related health complaints can more correctly be attributed to somatoform disorders and where exposure analysis is not meaningful. For the small proportion of patients where an objective association with exposure cannot be definitely excluded, exposure analysis according to firm scientific standards should provide more insights into the relationship between health complaints and their suspected triggers.

## 1 Einleitung

### 1.1 *Hintergrund der Vorhaben des MCS-Forschungsverbundes*

Von Beginn der 1960er Jahre an bis in die 1990er Jahre hinein erlangten die von Luftverunreinigungen und anderen Umweltbelastungen ausgehenden gesundheitlichen Gefährdungen auch hierzulande vermehrte Aufmerksamkeit in der Öffentlichkeit, der Politik, den Umwelt- und Gesundheitsbehörden, der Ärzteschaft und der medizinischen Wissenschaft. In dem genannten Zeitraum wurde – vorwiegend in den westlichen Industrieländern – eine kaum mehr überschaubare Zahl umweltmedizinischer Studien durchgeführt, die zudem eine gewisse Resonanz in den Medien fanden.<sup>1</sup> Ganz überwiegend handelte es sich dabei um epidemiologische und toxikologische Untersuchungen oder um quantitative Risikoabschätzungen auf der Basis tierexperimenteller oder epidemiologischer Daten. Parallel zu dieser wissenschaftlich-umweltmedizinischen Entwicklung wurde von einzelnen Ärzten, zunächst in den USA, eine als „Clinical Ecology“ (CE) bezeichnete Arbeitsrichtung befördert (vgl. dazu Eis 2003). Die Protagonisten der CE vertraten die These, dass viele herkömmliche Erkrankungen durch Umweltnoxen im Niedrigdosisbereich bedingt seien, wobei den Betroffenen eine besondere Vulnerabilität gegenüber Fremdstoffen attestiert wurde. Klinisch-ökologisch orientierte Ärzte gingen davon aus, dass die betreffenden Symptome schon bei sehr geringen, alltäglichen Schadstoffbelastungen auftreten würden, bei Expositionen also, die aus toxikologischer Sicht nicht mit den berichteten Symptomen in Zusammenhang gebracht werden konnten. Klinische Ökologen sprachen diesbezüglich von „environmental illness“ und „chemical susceptibility“ (Dickey 1976; Bell 1982; Randolph 1962) oder später auch von „chemical sensitivity“ (Rea 1992). Die Konzepte und Methoden der Klinischen Ökologen wurden von Seiten der so genannten Schulmedizin wiederholt kritisiert und als nicht

---

<sup>1</sup> Umweltmedizin im weiteren Sinne umfasst Teilgebiete wie die Umwelthygiene, die Umweltepidemiologie, die Umwelttoxikologie, die Umweltallergologie, die Umweltdermatologie, die Umweltpsychosomatik etc.; sie ist teils bevölkerungs- und präventivmedizinisch, teils individualmedizinisch bzw. klinisch ausgerichtet.

ausreichend belegt beurteilt (American Academy of Allergy 1981; American Academy of Allergy and Immunology 1986; American College of Physicians (ACP) 1989; Council on Scientific Affairs - American Medical Association 1992).

Innerhalb der akademischen Medizin hat Mark Cullen, Yale University, im Jahre 1987 einen maßgeblichen Report zum Phänomen der „multiple chemical sensitivities“ herausgegeben (Cullen 1987a). Dies war der Beginn einer wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit dem scheinbar neuartigen Phänomen. In zahlreichen experimentellen, klinischen und epidemiologischen Studien versuchte man eine Annäherung an die komplexe Problematik (Übersichten zu dieser frühen Forschungsphase bei Altenkirch 1995; Davidoff und Fogarty 1994; Miller 1996; Salvaggio und Terr 1996; Sparks et al. 1994; Wolf 1994). Parallel dazu haben das umweltmedizinische Untersuchungsangebot, die Inanspruchnahme „umweltmedizinischer Einrichtungen“ und die Publizität von „Umweltkrankheiten“ zugenommen. Patienten, die bei sich selbst eine vielfache Chemikalienunverträglichkeit (selbstberichtete MCS = sMCS) vermuteten, traten Ende der 1980er und in den 1990er Jahren auch hierzulande vermehrt in Erscheinung.

Vor diesem Hintergrund organisierte das Umweltbundesamt (UBA) in Zusammenarbeit mit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und unter Mitwirkung weiterer Institutionen den „Workshop on Multiple Chemical Sensitivities“, der im Februar 1996 in Berlin stattfand (IPCS 1996). Die Sachverständigen empfahlen, die Bezeichnung „Multiple Chemical Sensitivities (MCS)“ aufzugeben, da sie eine bisher nicht belegte Ursachenzuschreibung enthalte und das MCS-Phänomen nicht als klinisch definierte Krankheit aufgefasst werden könne. Weder gebe es akzeptierte Theorien über die zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen, noch valide Diagnosekriterien. Überdies sei eine kausale Beziehung zwischen Expositionsfaktoren und Symptomen nicht belegt. Man empfahl daher, „MCS“ durch die unverfänglichere Bezeichnung „Idiopathic Environmental Intolerances (IEI)“ zu ersetzen, wies zugleich aber darauf hin, dass dieser neue Terminus wegen der

darin zum Ausdruck gebrachten ätiologischen Unbestimmtheit weiter gefasst sei als der MCS-Begriff („including what is described as ‘MCS’“).

Das Gremium maß der Erforschung des IEI/MCS-Phänomens hohe Priorität zu. Empfohlen wurden

- Expositionsversuche („challenge studies“) zwecks Unterscheidung zwischen psychogenen, toxikogenen oder anderen Reaktionsweisen;
- epidemiologische Studien zu verschiedenen Aspekten umwelt-assoziiertes idiopathischer Gesundheitsstörungen.

Außerdem sei die diagnostische Abklärung derartiger Gesundheitsstörungen zu verbessern und ihre Behandlung effektiver wie auch effizienter zu gestalten.

Im Nachgang zu dem erwähnten internationalen Workshop berief das Umweltbundesamt Ende 1996 drei nationale Arbeitsgruppen zu den Themenschwerpunkten Diagnose<sup>2</sup>, Pathogenese und Therapie ein. Diese Arbeitsgruppen hatten den Auftrag, eine an die deutschen Rahmenbedingungen angepasste Forschungsstrategie zu entwickeln. Die Expertengruppen legten ihre Berichte im Laufe des Jahres 1997 dem Umweltbundesamt vor und publizierten sie als Thesenpapiere in der Zeitschrift *Umweltmedizin in Forschung und Praxis* (Eikmann et al. 1997; Eis et al. 1997; Gieler et al. 1998; Roscher und Kobal 1997). Im September 1998 wurde dem Umweltbundesamt auf einer gemeinsamen Abschlussveranstaltung die Förderung eines überregionalen multizentrischen MCS-Forschungsprojektes mit klinisch-epidemiologischer Ausrichtung nahe gelegt. Daraufhin forderte das Umweltbundesamt auf dem Wege einer begrenzten Ausschreibung diverse Forschungsgruppen auf, binnen Monatsfrist Projektanträge einzureichen. Nach eingehender Prüfung aller eingereichten Anträge erhielt der vom Robert Koch-Institut vorgelegte Forschungsantrag im Februar 1999 den Zuschlag. Das Umweltbundesamt machte dabei die Auflage, einen Forschungsverbund unter Einbeziehung von sechs umweltmedizinischen Zentren (mit den Standorten Aachen, Berlin, Bredstedt, Freiburg,

---

<sup>2</sup> Wenig später umbenannt in „Falldefinition, Diagnostik, Epidemiologie“.

Gießen und München) zu bilden. Der Verbund sollte die nötigen Erhebungsinstrumente auswählen oder – falls nötig – entwickeln und die Untersuchungsabläufe festlegen. Bei dieser ersten MCS-Verbundstudie waren außerdem das Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universität Erlangen-Nürnberg und medizinpsychologische Experten zu beteiligen. Des Weiteren sollte ein Projektbeirat in Absprache mit dem Auftraggeber einberufen werden. Man vgl. dazu den Projektbericht zur ersten MCS-Verbundstudie (Eis et al. 2003).

## **1.2 Die Projekte des MCS-Forschungsverbundes**

Das Robert Koch-Institut führte in enger Verzahnung mit dem deutschen MCS-Forschungsverbund drei Vorhaben zum „MCS-Syndrom“ durch. Die Vorhaben waren vom Umweltbundesamt in Auftrag gegeben und mit Mitteln aus dem Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) im Rahmen des *Aktionsprogramms Umwelt und Gesundheit* finanziert worden (Dürkop und Englert 2003). Tabelle 1-1 gibt eine Übersicht zu den drei Vorhaben und dem zugehörigen „Erlanger Teilprojekt“.<sup>3</sup> Die Projektleitung lag jeweils beim Robert Koch-Institut, Fachgebiet 22/Umweltmedizin.

Die Aufgabe der MCS-Studie I bestand in der Konstituierung eines Forschungsverbundes, der Festlegung angemessener Untersuchungsabläufe, der Entwicklung eines umweltmedizinischen Patientenfragebogens und eines ärztlichen Basisdokumentationsbogens sowie in der Auswahl bzw. Zusammenstellung geeigneter Instrumente zur Messung psychosozialer Aspekte von

---

<sup>3</sup> Ergänzend zu den in der Tabelle 1-1 genannten Projekt-Kurzbezeichnungen sind im Folgenden die vollständigen Projektbezeichnungen angegeben: (1) Untersuchungen zur Aufklärung der Ursachen des MCS-Syndroms (Multiple Chemikalienüberempfindlichkeit) bzw. der IEI (idiopathische umweltbezogene Unverträglichkeiten) unter besonderer Berücksichtigung des Beitrages von Umweltchemikalien, Förderkennzeichen 298 62 274; (2) Studie zum Verlauf und zur Prognose des MCS-Syndroms – Erweiterung der Basisstichprobe und Nachuntersuchung (Folgevorhaben), Förderkennzeichen 201 61 218/04; (3) Untersuchungen von Reaktionen der Nasenschleimhaut und des sensorischen Apparates nach niedrigdosierter chemischer Stimulation bei Patienten mit MCS [Teilvorhaben zu Nr. 1 u. 2]; (4) Untersuchungen zur Suszeptibilität und Differentialdiagnose bei MCS, Förderkennzeichen 200 61 218/02.

Gesundheit und Krankheit bei „umweltmedizinischen Patienten“. Außerdem waren im Rahmen dieser Basisstudie eine statistische Grundauswertung der gewonnenen Daten durchzuführen und die Ergebnisse in einem Abschlussbericht darzustellen (vgl. Eis et al. 2003).

*Tabelle 1-1: Studien des MCS-Forschungsverbundes zur multiplen Chemikalienunverträglichkeit (mit Angabe der Projekt-Kurztitel)*

	<b>Studie</b>	<b>Laufzeit</b>	<b>Abschlussberichte</b>
1	MCS-Studie I (Basisprojekt)	1999 - 2001	WaBoLu-Hefte 02/03 (Eis et al. 2003)
2	MCS-Studie II (Anschlussprojekt)	2001 - 2004	s. den vorliegenden Bericht, WaBoLu-Hefte 01/05
3	Untersuchung des olfaktorischen System (Erlanger Teilprojekt)*	2001 - 2003	WaBoLu-Hefte 02/03 (Eis et al. 2003) u. vorliegender Bericht Kap.2.2.5, 2.3.3 u. 3.7
4	Suszeptibilität bei MCS	2001 - 2003	Brockmüller et al. (2003)

\*Teilvorhaben der MCS-Studie I und II.

In dem unmittelbar auf die Basisstudie folgenden Anschlussvorhaben (MCS-Studie II) wurde die sog. Kernstichprobe des Jahres 2000 mit Patienten aus dem ersten Halbjahr 2003 aufgestockt und die multivariate Datenauswertung gemäß der Studienfragestellungen an dieser umfangreicheren Stichprobe vorgenommen. Außerdem wurden die Patienten der Kernstichprobe nach einem Dreijahreszeitraum telefonisch bezüglich des Erkrankungsverlaufes, der Lebensumstände und der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen nachbefragt („follow-up“-Segment der MCS-Studie). Dieser Studienteil ist in den Abschnitten 2.2.6, 2.3.4 und 3.11 dargestellt.

Bei einer kleinen Patientengruppe (einer Unterstichprobe der im Jahr 2000 an der MCS-Studie beteiligten Umweltambulanzpatienten) und einer Kontrollgruppe wurden *Untersuchungen des olfaktorischen Systems* durchgeführt. Dieses Teilprojekt war bereits im ersten Forschungsbericht mit den wesentlichen Ergebnissen vorgestellt worden (Eis et al. 2003, Abschnitt 2.5.7, 3.3.5 u. Anlagenband). Weitere Ergebnisse werden im vorliegenden Bericht dargestellt (s. Kap. 3.7; zu Material und Methoden vgl. 2.2.5 und 2.3.3).

Über ein Zusatzprojekt, das unter dem Titel *Untersuchungen zur Suszeptibilität bei multipler Chemikalienüberempfindlichkeit (MCS)* vom Robert Koch-Institut und dem MCS-Forschungsverbund in Kooperation mit der Abteilung Klinische Pharmakologie des Göttinger Universitätsklinikums im Auftrag des Umweltbundesamtes durchgeführt worden war und zu dem bereits ein erster Bericht mit den Ergebnissen der Grundausswertung vorliegt (Brockmöller et al. 2003), enthält der hier vorliegende Abschlussbericht ebenfalls weitere Informationen und Ergebnisse (vgl. 2.2.3, 2.3.2 und 3.6).

### **1.3 Projektziele**

Die *Hauptziele* der vorstehend erwähnten Forschungsprojekte bestanden

- im Aufbau eines MCS-Forschungsverbundes,
- in der Entwicklung von Erhebungsinstrumenten, die für den Einsatz in einer multizentrischen klinisch-epidemiologischen Studie geeignet waren,
- in der vergleichenden Charakterisierung von MCS-Patientengruppen (die sich auf der Grundlage unterschiedlicher operationaler Falldefinitionen ergeben haben), wobei die Vergleiche sowohl a) zwischen MCS-Gruppen, die auf der Basis verschiedener MCS-Konstrukte gebildet worden waren, als auch b) in Bezug auf interne Kontrollgruppen (Umweltambulanzpatienten, die den jeweiligen MCS-Gruppen nicht angehörten) vorzunehmen waren,
- in der Prüfung von Hypothesen, die a priori zur Stützung einer toxikogen-somatischen MCS-Theorie formuliert worden waren (s. 1.4),
- in einer ex post durchgeführten explorativen Datenanalyse, die der Erkennung von Symptommustern und der Identifikation von Subgruppen innerhalb der Gesamtgruppe der Umweltambulanzpatienten diene (und aus deren Ergebnisse sich gegebenenfalls zukünftige Fragestellungen ableiten).

In *Teilvorhaben* wurden weitere Fragestellungen bearbeitet:

- Suszeptibilität: Unterscheiden sich „Fälle“ (sowohl Umweltambulanzpatienten insgesamt als auch MCS-Patienten speziell) und „Kontrollen“ (sowohl historische Kontrollgruppen als auch Nicht-MCS-Patienten der Umweltambulanz) genetisch bezüglich fremdstoffmetabolisierender Enzyme und anderer potentieller Suszeptibilitätsmarker in statistisch signifikanter Weise?
- Neurogene Entzündung: Unterscheiden sich MCS-Patienten von gesunden Kontrollprobanden nach trigeminaler/olfaktorischer Stimulation bezüglich der Konzentration von Entzündungsmediatoren in der Nasenlavageflüssigkeit?

#### **1.4 Hypothesen**

In erster Linie waren die folgenden Hypothesen in Bezug auf das MCS-Phänomen zu prüfen:

- (1) MCS geht mit einem abgrenzbaren Symptomkomplex/-muster einher.
- (2) Beim MCS-Syndrom bestehen statistische Zusammenhänge zwischen den subjektiv angeschuldigten Schadstoffexpositionen und den subjektiv geklagten gesundheitlichen Beschwerden in dem Sinne, dass bestimmte Schadstoffkategorien mit bestimmten Symptomkategorien assoziiert sind.
- (3) MCS wird durch auffällig bzw. nachweislich erhöhte Schadstoffbelastungen induziert/ausgelöst:
  - (3a) Der Beginn einer MCS-Störung ist durch eine auffällig erhöhte Schadstoffexposition bedingt.<sup>4</sup>
  - (3b) Die Symptomauslösung ist bei einer MCS-Störung durch auffällig erhöhte multiple Schadstoffexpositionen getriggert.

---

<sup>4</sup> Bezogen auf die Möglichkeiten einer Beobachtungsstudie, muss es genauer heißen: „... mit einer erhöhten Schadstoffexposition *assoziiert*“, wobei zusätzlich das Problem des nur schwer zu führenden Expositionsnachweises besteht.

- (4) MCS-Beschwerden werden infolge einer besonderen Disposition bzw. einer erhöhten Suszeptibilität bereits durch übliche, nicht auffällig erhöhte („alltägliche“) Fremdstoffexpositionen ausgelöst.
- (5) Hyperosmie ist ein Risikofaktor bezüglich MCS.
- (6) Die bei „MCS-Patienten“ beobachteten psychischen Störungen sind eine Folge der MCS-Erkrankung und sie treten daher **nach** dem Beginn der MCS-Erkrankung auf (sekundäre psychische Beeinträchtigungen oder u. U. auch neurotoxische Symptomatik).

Zu (1): Bestimmte Krankheiten sind in ihrem Verlauf und oft auch in Abhängigkeit vom Schweregrad durch gewisse Symptom- und Befundmuster charakterisiert. In Sonderheit bestehen Symptomenkomplexe (Syndrome 3. Ordnung) aus einem abgrenzbaren Muster klinisch spezifizierbarer Symptome. Dies gilt auch für ätiologisch und pathogenetisch definierte Syndrome (Syndrome 1. und 2. Ordnung).<sup>5</sup> Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass sich das „MCS-Syndrom“ als klinische Entität ebenfalls durch bestimmte Symptome oder Symptomkonstellationen auszeichnen müsste. Eine dezidiert von betroffenen Personen im Sinne von „MCS“ vorgetragene Krankheitstheorie rechtfertigt noch nicht die Anerkennung als klinische Entität im Sinne der wissenschaftlich-medizinischen Nosologie.

Die Überprüfung der Hypothese, derzufolge MCS mit bestimmten Symptomprofilen assoziiert ist, erfordert zunächst, dass die Einzelsymptomangaben der Patienten zu Symptomkategorien zusammengefasst werden. Zur weitergehenden Datenanalyse stehen dann prinzipiell zwei Wege offen: Zum einen lässt sich prüfen, inwieweit die aus der Stichprobe der Umweltambulanzpatienten gebildeten MCS- und Nicht-MCS-Gruppen unterschiedliche Symptomprofile aufweisen. Zum anderen kann untersucht werden, ob in der Gesamtstichprobe Untergruppen („Cluster“) mit jeweils einheitlichem Symptom-

---

<sup>5</sup> Zu den hier erwähnten Syndromen 1./2./3. Ordnung vgl. Spranger (1996).

profil existieren und inwieweit sich diese mit der MCS-Gruppe zur Deckung bringen lassen. Diese explorative Herangehensweise müsste im Falle eines positiven Ergebnisses durch nachfolgende hypothesenprüfende Studien ergänzt werden, so dass die eigentliche Hypothesenprüfung erst in späteren bzw. unabhängigen Studien erfolgen würde.

Zu (2): Die Fragestellung lautet: Sind die von den Patienten angegebenen Expositionsfaktoren mit den Symptomangaben bzw. mit bestimmten Symptommustern assoziiert, bestehen also zwischen den verantwortlich gemachten Noxen und den berichteten gesundheitlichen Beschwerden systematische Zusammenhänge, die sich in einer überzufälligen Häufung bestimmter Beschwerden-Noxen-Kombinationen darstellen? Die Prüfung einer solchen statistischen Assoziation ist nur möglich, wenn es gelingt, Schadstoffkategorien und Symptomkategorien zu bilden, die statistisch gesehen ausreichende Zellenbesetzungen aufweisen.

Zu (3): Einschränkungen bezüglich des Schadstoffspektrums werden vorerst nicht vorgenommen, da die bisherigen MCS-Konzepte und MCS-Falldefinitionen von „multiplen Expositionen“ ausgehen. Eine „auffällig erhöhte“ Exposition liegt vor, wenn genügend Anhaltspunkte dafür bestehen, dass eine Expositionsepisode oder eine länger anhaltende Exposition (durch bestimmte Schadstoffe) in ihrem Ausmaß erkennbar über die sonst in der Allgemeinbevölkerung übliche Exposition hinausgeht und sich die MCS-Gruppe hinsichtlich der Exposition statistisch signifikant von der Vergleichsgruppe unterscheidet. Die Erfassung der Exposition geschieht mittels Umweltanalytik oder durch Human-Biomonitoring, ersatzweise über eine umweltmedizinische Expositionseinschätzung unter Beachtung zweckdienlicher anamnestischer Angaben und Befunde (s. die Fragen 21, 25, 28 im Basisdokumentationsbogen). Die Möglichkeiten zu einer verlässlichen Expositionseinschätzung sind besonders bei zeitlich zurückliegenden Expositionen äußerst begrenzt. Da im Rahmen dieser Studie dem Auswertungszentrum keine Labordaten zur Verfügung standen, können lediglich die ärztlichen Expositionseinschätzungen,

wie sie im BDB (Frage 25 und 28) dokumentiert sind, der Auswertung zugrunde gelegt werden. Da im Rahmen der Studie nur eine interne Vergleichsgruppe (Umweltambulanzpatienten ohne MCS) verfügbar ist, lassen sich die angesprochenen Hypothesen hier nur ansatzweise mit Bezug auf diese „internen Kontrollen“ prüfen.

Zu (4): Die herkömmlichen MCS-Falldefinitionen gehen davon aus, dass Beschwerden bereits durch sehr geringe Schadstoffexpositionen (die bei anderen Personen keine Beschwerden auslösen) hervorgerufen werden. Dies erklärt man sich durch eine besondere Suszeptibilität der MCS-Patienten. In der diesbezüglichen Diskussion spielen genetische Polymorphismen eine herausgehobene Rolle, wobei man annimmt, dass bestimmte Genvarianten sich nachteilig auf den Fremdstoffmetabolismus, auf toxikologisch relevante Rezeptoren, Transporterproteine oder auf Entzündungsmediatoren auswirken. Es war daher nahe liegend, hypothetische Suszeptibilitätsmarker im Hinblick auf ihr Risikopotential zu prüfen. Unter MCS-Patienten sollten Träger bestimmter Allel- bzw. Genotypvarianten überrepräsentiert sein.

Zu (5): Wiederholt wurde die Vermutung geäußert, dass MCS durch eine Hyperosmie begünstigt werde. Es liegt daher nahe zu prüfen, ob Personen mit Hyperosmie gehäuft an MCS leiden oder ob sich unter MCS-Patienten signifikant häufiger Personen befinden, die eine Hyperosmie aufweisen. Die zuletzt genannte Fragestellung kann im Rahmen dieser Studie ansatzweise geprüft werden.

Zu (6): Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass umweltmedizinische Patienten und speziell „MCS-Patienten“ gehäuft an psychischen Störungen leiden. Die Frage lautet, ob die psychischen Störungen (zutreffende Diagnosen einmal vorausgesetzt) eher eine Begleiterscheinung/Folge der MCS-Erkrankung sind oder ob umgekehrt psychische Störungen für MCS-Störungen prädestinieren oder ob die MCS-Störung sogar als „neuartige“ psychosomatische Störung aufgefasst werden kann. In einer Querschnittsstudie können diese Fragen nicht verlässlich geklärt werden. Allerdings lassen sich Anhaltspunkte finden, die

entweder für oder gegen die unter Punkt 6 genannte Hypothese sprechen. Sofern die psychischen Störungen im Gefolge der fraglichen Umwelterkrankungen auftreten (sich also zeitgleich oder mit zeitlicher Verzögerung entwickeln), spräche dies für die genannte Hypothese; treten die psychischen Störungen hingegen deutlich vor der fraglichen Umwelterkrankung auf, so spricht dies eher dagegen.



## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Der MCS-Verbundstudie, mit Erhebungsphasen im Jahr 2000 und im ersten Halbjahr 2003 (Aufstockung der 2000er Stichprobe), lag ein klinisch-epidemiologischer Forschungsansatz zugrunde, wobei der Zugang über zunächst sechs, später fünf umweltmedizinische Ambulanzen erfolgte. Es handelte sich demnach um eine *ambulanzbasierte multizentrische Studie*, die primär ein Querschnittsdesign aufwies. Die innerhalb dieses Kerndesigns gewonnenen Daten wurden deskriptiv, konfirmatorisch (hypothesentestend) und explorativ ausgewertet (s. 2.7). Die Teilung der Studienpopulation in eine MCS-Patientengruppe und eine Nicht-MCS-Patientengruppe und deren Vergleich bezüglich diverser Merkmale kann als Schichtung im Rahmen des Querschnittsdesigns aufgefasst werden. Andererseits entspricht die Aufteilung der Umweltambulanzpatienten in eine Fallgruppe (MCS-Gruppe) und eine interne Vergleichsgruppe (Nicht-MCS-Gruppe) einem *Fall-Kontroll-Design* mit ambulanzbasierten Fällen und Kontrollen, die im Hinblick auf Expositions- und Risikofaktoren analysiert werden, so dass die Datenauswertung diesbezüglich gleichfalls wie in einer Fall-Kontroll-Studie geschieht.

Wie bereits im ersten Projektbericht ausgeführt, muss das Basisvorhaben in mancherlei Hinsicht als eine Pilotstudie aufgefasst werden. Zum einen wurden neu entwickelte (UmedFB und BDB) oder neu zusammengestellte (GesFB) Fragebogeninstrumente hier erstmals in größerem Umfang bei Umweltambulanzpatienten eingesetzt. Zum anderen erwies sich die Fallidentifizierung und -charakterisierung angesichts der unbestimmten Validität und Reliabilität der Fallkriterien als außerordentlich kritisch; daher auch der ergänzende Zugang via falldefinitionsunabhängiger und explorativer Datenanalyse (s. 2.7). Mit dem Vorhaben wurde versucht, möglichst vielen Anforderungen gerecht zu werden. Dies war methodisch nicht unproblematisch. So musste sorgsam auf die Einschränkungen geachtet werden, die sich aufgrund der methodisch-evaluativen Komponenten für die Datenanalyse und Ergebnisinterpretation ergeben haben.

## **2.2 Studienpopulation**

### **2.2.1 Übersicht**

Die Studienpopulation (Stichprobe) sollte repräsentativ sein für die in klinisch-umweltmedizinischen Einrichtungen bzw. Ambulanzen einbestellten und zur Untersuchung kommenden Patienten (Zielpopulation). In die Basisstudie waren zunächst fünf, später nur noch vier universitäre umweltmedizinische Ambulanzen (Aachen, Berlin, Freiburg<sup>6</sup>, Gießen, München) und die Umweltambulanz eines Fachkrankenhauses (Bredstedt) einbezogen. Damit hatte sich etwa die Hälfte der in Deutschland betriebenen umweltmedizinischen Universitätsambulanzen beteiligt, so dass bezüglich der Stichprobe ein hoher Auswahlgrad gegeben war. Die an der Datengewinnung beteiligten umweltmedizinischen Institutionen wiesen die üblichen fachlichen Verankerungen auf: Arbeitsmedizin, Dermatologie/Allergologie, Innere Medizin, Hygiene und Umweltmedizin. Bei Bedarf konnten weitere Fachrichtungen einbezogen werden. Mit dem Bredstedter Zentrum nahm zugleich eine für Umweltkliniken repräsentative Einrichtung an dem Vorhaben teil.

Alle im Jahr 2000 und im ersten Halbjahr 2003 in den beteiligten umweltmedizinischen Ambulanzen vorstellig gewordenen Patienten wurden gebeten, an der Studie teilzunehmen. Es handelte sich um eine sog. Patienten-Selbstrekrutierung und damit um eine „anfallende Stichprobe“. Wie schon bei der ersten Erhebungsphase im Jahr 2000, so blieb auch in der zweiten Erhebungsphase (die aus Kapazitätsgründen auf das erste Halbjahr 2003 eingeschränkt werden musste und der Stichprobenaufstockung diente) die Zahl der am Projekt teilnehmenden Umweltambulanzpatienten hinter den Erwartungen der Studienleitung zurück. Auch diesmal waren vor allem Personal- und Finanzierungsprobleme der jeweiligen Einrichtungen der limitierende Faktor. Die Frage, ob darüber hinaus das Interesse an klinisch-umweltmedizinischen Untersuchungen in der Bevölkerung und von daher die Inanspruchnahmerate abgenommen hat, lässt sich mit der durchgeführten

---

<sup>6</sup> Die Freiburger Ambulanz war nur im Untersuchungsjahr 2000 beteiligt.

Studie nicht befriedigend beantworten, da die oben angesprochenen (zeitlich variierenden) Personalprobleme die Inanspruchnahmeraten ganz erheblich beeinflussen können, etwa durch reduzierte personelle (telefonische) Präsenz, Reduktion des Sprechstundenangebotes und dgl. mehr. Außerdem war der zweite Beobachtungszeitraum zu kurz; er umfasste je nach Zentrum 3-6 Monate im ersten Halbjahr 2003. Zeitliche Verläufe der Inanspruchnahme umweltmedizinischer Ambulanzen können daher aus den verfügbaren Daten nicht ermittelt werden.

Tabelle 2-1 zeigt, wie viele Umweltambulanzpatienten sich an der MCS-Verbundstudie beteiligt haben, aufgeschlüsselt nach Zentren und Jahren. In den mit ‚a‘ gekennzeichneten Spalten ist angegeben, wie viele Patienten einen kompletten Fragebogensatz aufweisen. Die Zahlen in den mit ‚b‘ bezeichneten Spalten geben an, von wie vielen Patienten Blutproben für molekulargenetische Analysen zur Verfügung standen. Die mit ‚c‘ benannten Spalten zeigen, von wie vielen Patienten ein kompletter Fragebogensatz und eine Blutprobe für die molekulargenetische Analyse verfügbar waren. Insgesamt haben 337 Patienten bzw. **291 Patienten** aus den Jahren **2000** und **2003** die Studieneinschlusskriterien erfüllt. Näheres zu den Ein- und Ausschlusskriterien s. Eis et al. (2003, S. 60f). Von 205 Patienten standen Blutproben für die molekulargenetische Untersuchung bezüglich potentieller Suszeptibilitätsmarker zur Verfügung. In dieser Gruppe lag von 156 Patienten der komplette Fragebogensatz (UmedFB, GesFB, BDB) vor.

Tabelle 2-1: Zahl der Patienten nach Zentrum und Jahr.

Hierbei bedeuten:

**a** Anzahl der Patienten mit BDB, UmedFB und GesFB

**b** Anzahl der Patienten (Blutproben) mit molekulargenetischer Untersuchung

**c** Anzahl der Patienten mit BDB, UmedFB, GesFB und molekulargenetischer Untersuchung

Studien-Jahr	Aachen 01			Berlin 02			Bredstedt 03			Freiburg 04			Gießen 05			München 06			Summe		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
2000	16	12	11	76	50	44	55	7	7	13			43			31			234	69	62
2001		16		27	27	24		11									2		27	56	24
2002				19	19	19													19	19	19
2003	11	18	9	12	11	11	17	15	15				8	7	7	9	10	9	57	61	51
Summe	27	46	20	134	107	98	72	33	22	13			51	7	7	40	12	9	337	205	156

Die Beteiligungsrate lag während der ersten Erhebungsphase (Jahr 2000) bei 80%. Wie die Analyse der Daten des Berliner Zentrums zeigt, wurde hier bis zum Jahr 2003 eine ähnlich hohe Beteiligungsrate erreicht. Diese Angabe bezieht sich, wie schon im ersten Projekt, auf diejenigen Patienten, die einen Ambulanztermin erhalten hatten (Bruttostichprobe). Die tatsächlich in die Studie einbezogenen Patienten bilden die Netto- bzw. Untersuchungsstichprobe, die im Folgenden als *Gesamtstichprobe (GSP)* bezeichnet wird, da sie sich aus der ursprünglichen Kernstichprobe und der Aufstockungsstichprobe zusammensetzt.

Die untersuchten Patientengruppen werden im Folgenden näher charakterisiert.

### **2.2.2 Gesamtstichprobe (GSP)**

Die Kernstichprobe (KSP) der MCS-Studie I wurde in der Studienphase II im ersten Halbjahr 2003 um 57 Patienten aus fünf Zentren auf 291 Patienten zur Gesamtstichprobe (GSP) aufgestockt. Die Gesamtstichprobe umfasst 89 Männer (30,6%) und 202 Frauen (69,4%) im Alter zwischen 22 und 80 Jahren (MW = 48,2; SD = 11,8). Männer und Frauen unterscheiden sich im Altersmittel statistisch nicht bedeutsam voneinander (48,3 vs. 48,2;  $p = 0,92$ ; Mann-Whitney-Test). Die Alters-Geschlechtsverteilung in der GSP hat sich im Vergleich zur KSP bei Betrachtung von 10-Jahres-Altersklassen nur unwesentlich verändert ( $p = 0,95$ ; Chi-Quadrat-Test). Von den 57 in 2003 zusätzlich gewonnenen Patienten kamen 17 (29,8%) aus Bredstedt, 12 (21,1%) aus Berlin, 11 (19,3%) aus Aachen, 9 (15,8%) aus München und 8 Patienten (14,0%) aus Gießen. Das Zentrum in Freiburg war in dieser Studienphase nicht mehr beteiligt. Insgesamt kamen aus Berlin 88 (30,2%), Bredstedt 72 (24,7), Gießen 51 (17,5%), München 40 (13,7%), Aachen 27 (9,3%) und Freiburg 13 (4,5%) Patienten. Die Zentrenverteilungen der KSP und der GSP unterscheiden sich, bei Ausschluss des Freiburger Zentrums, nicht bedeutsam voneinander ( $p = 0,51$ ; Chi-Quadrat-Test).

### 2.2.3 Teilstichprobe des Projektes „Suszeptibilität bei MCS“

Nach Erstellung und Abstimmung des Untersuchungsprogramms konnte allen beteiligten Zentren ab Mitte 2000 die freiwillige Teilnahme an der Ergänzungsstudie „Suszeptibilität bei MCS“ angeboten werden. Für die molekulargenetische Untersuchung konnten schließlich die Blutproben von insgesamt 205 Umweltambulanzpatienten gewonnen und analysiert werden. Die Proben für diese Ergänzungsstudie kamen überwiegend aus dem Berliner Zentrum, aus Aachen und aus Bredstedt (Tabelle 2-2).

*Tabelle 2-2: Verteilung der Patienten (Proben) über die an der Studie beteiligten Zentren*

<b>Zentrum</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
01 Aachen	46	22,4
02 Berlin	107	52,2
03 Bredstedt	33	16,1
05 Gießen	7	3,4
06 München	12	5,9
Gesamt	205	100,0

Die Beteiligungsquote lag in der Berliner Ambulanz bei 77%, bezogen auf die insgesamt im Probennahmezeitraum (der sich hier von 2000-03 erstreckte) untersuchten Patienten. In den anderen Zentren waren die Probanden und damit auch die Blutproben nicht über den gesamten Zeitraum, sondern überwiegend im Jahr 2000 und in den ersten Monaten des Jahres 2003 gewonnen worden. Hier ergaben sich Beteiligungsquoten von 74% (Aachen), 38% (Bredstedt), 14% (Gießen) und 28% (München). Zusammengenommen beträgt der Anteil der genotypisierten Patienten an der Gesamtzahl der in die MCS-Studie einbezogenen Umweltambulanzpatienten somit rund 56%.

Die 205 Umweltambulanzpatienten umfassende Stichprobe bestand zu etwa 2/3 aus Frauen (66,3%) und 1/3 aus Männern, ähnlich wie in der Gesamtstichprobe. Das mittlere Lebensalter lag bei Frauen um 49 Jahre, bei Männern um 48 Jahre. Die geschlechtsspezifische Altersverteilung unterscheidet sich nicht bedeutsam von den Verhältnissen in der GSP. Nahezu ein Drittel der 205 an der Suszeptibilitätsstudie beteiligten Patienten vermutete, an MCS erkrankt zu sein (sMCS-Patienten).

#### **2.2.4 Teilstichprobe „Sniffin’ Sticks“**

Der Riechtest „Sniffin’ Sticks“ konnte bei einer Teilstichprobe von 45 konsekutiv rekrutierten Patienten des Berliner Zentrums und jeweils einem Freiburger und einem Gießener Patient eingesetzt werden, insgesamt also bei 47 Patienten. Es handelte sich dabei um 34 Frauen (72,3%) und 13 Männer (27,7%), mit einem mittleren Alter von 50,0 Jahren (SD = 11,2). Diese demographischen Daten ähneln den Verhältnissen in der Gesamtstichprobe.

#### **2.2.5 Teilstichprobe des Projektes „MCS und neurogene Entzündung“**

Dieses Teilprojekt hatte den Charakter einer Pilotstudie. Vorgesehen war die Untersuchung von 20 Umweltambulanzpatienten mit mehrfacher Chemikalien- oder Geruchsempfindlichkeit und von ebenso vielen Kontrollprobanden. Die Patienten mussten zu einer mehrtägigen Untersuchung in Erlangen bereit und in der Lage sein.

Letztlich konnten 19 Patienten mit selbstberichteter multipler Chemikalien-unverträglichkeit oder besonderer Geruchssensibilität (für die jeweils ärztlicherseits aufgrund der anamnestischen Angaben eine gewisse Plausibilität bestand) und ebenso viele alters- und geschlechtsgematchte Kontrollen einbezogen werden. Dabei handelte es sich sowohl in der Fallgruppe als auch in der Kontrollgruppe um 10 Frauen und 9 Männer im Alter zwischen 27 und 72(73) Jahren, bei einem mittleren Alter von 50 Jahren. Die Patienten der Fallgruppe kamen fast ausschließlich aus dem Berliner Zentrum, während die Kontrollprobanden in Erlangen rekrutiert wurden. Im Einzelnen berichteten innerhalb der Fallgruppe 15 Patienten über eine ausgeprägte Geruchsempfindlichkeit, 12 Patienten über eine generelle Unverträglichkeit gegenüber Chemikalien und 15 Patienten über eine MCS-Erkrankung, während die Kontrollprobanden keine besondere Chemikalien- oder Geruchsempfindlichkeit angaben.

### 2.2.6 Nacherhebungsstichprobe („follow-up“)

Die im Jahr 2000 gewonnene Kernstichprobe (KSP) von 234 Patienten lieferte die Grundlage für eine im 1. Halbjahr 2003, also nach einem follow-up-Zeitraum von ca. 3 Jahren durchgeführte telefonische Nachbefragung. Da das Freiburger Zentrum, das 13 Patienten zur Untersuchung im Jahr 2000 beigesteuert hatte, an der Nacherhebung nicht teilnahm, reduzierte sich die Ausgangsstichprobe auf 221 Umweltambulanzpatienten. Von diesen nahmen 183 Personen, 132 Frauen (72,1%) und 51 Männer (27,9%) mit einem mittleren Alter von 51,4 Jahren (SD = 11,2), an der telefonischen Nachbefragung teil, was einer Beteiligungsquote von 82,8% entspricht.

Diese follow-up-Stichprobe – im Folgenden als  $KSP_{NE}$  bezeichnet – unterscheidet sich hinsichtlich Alter und Geschlecht nicht von der KSP aus 2000. Tabelle 2-3 gibt einen Überblick über die Zahl der nachbefragten Patienten in den beteiligten Zentren.

Tabelle 2-3: Beteiligung nach Zentren

Zentrum	Kernstichprobe (KSP) 2000 n	Nachbefragte Patienten ( $KSP_{NE}$ ) 2003	
		n	%KSP
Aachen	16	12	75,0
Berlin	76	72	94,7
Bredstedt	55	37	67,3
Gießen	43	31	72,1
München	31	31	100,0
<b>Gesamt</b>	<b>221</b>	<b>183</b>	<b>82,8</b>

## 2.3 Beschreibung der Instrumente, Untersuchungsverfahren und -abläufe

### 2.3.1 Instrumente und Untersuchungsablauf im Basisprojekt

#### 2.3.1.1 Vorbemerkungen

In der Aufstockungsphase (1. Halbjahr 2003) wurden im Prinzip die gleichen Fragebogeninstrumente eingesetzt wie im Jahr 2000 während der MCS-Studie I. Um die Vergleichbarkeit zwischen den 2000er Versionen und den

2003er Versionen der Erhebungsinstrumente weitgehend zu erhalten, wurden nur die notwendigsten Veränderungen vorgenommen (s. unten). Die folgenden Instrumente kamen im Basisteil der MCS-Studie II (Stichprobenaufstockung) zum Einsatz:

- Fragebogen für Patientinnen und Patienten der Umweltmedizinischen Ambulanz (kurz: Umweltmedizinischer Fragebogen, UmedFB), Version 2003
- Fragebogen zur Gesundheit für umweltmedizinische Patientinnen und Patienten (kurz: Gesundheitsfragebogen, GesFB), korrigierter Nachdruck der Version 2000
- Ärztlicher Basisdokumentationsbogen (BDB), Version 2003

Die genannten Erhebungsinstrumente sind im Anlagenband enthalten. Tabelle 2-4 gibt eine Übersicht zur Anzahl der in den einzelnen Instrumenten enthaltenen Fragen und Variablen.

*Tabelle 2-4: Fragebogen-Instrumente (Versionen 2003) in der MCS-Studie*

Instrument	Anzahl der Fragen* und Seitenzahl	Anzahl der Variablen		
		numerisch	Freitext	Summe
UmedFB	163 (46 Seiten)	599	74	673
GesFB	391 (34 Seiten)	414	-	414
BDB	58 (28 Seiten)	734	268	1002

\*Oft mit zusätzlichen Unterfragen.

Bezüglich der ursprünglichen (2000er) Versionen des UmedFB, GesFB und BDB sei auf den Bericht zur MCS-Studie I verwiesen (Eis et al. 2003, Anlagenband, S. 72-78).

### 2.3.1.2 Umweltmedizinischer Fragebogen (UmedFB)

Jeder Studienteilnehmer hat einen UmedFB ausgefüllt. Der Bogen enthält Fragen zu umweltmedizinisch relevanten Themenbereichen: Grund der Inanspruchnahme, derzeitige Gesundheitsbeschwerden (mit Bezug zu Schad-

stoffen/Umwelteinflüssen), frühere und jetzige Krankheiten, Dentalmaterialien, Ernährung, Rauchen/Passivrauchen, Medikamente, Wohnung und Wohnumfeld, Arbeitsplatz, bisherige Diagnostik/Therapie und anderes mehr. Gegenüber der 2000er Version wurde in der überarbeiteten Fassung von 2003 mehr Gewicht auf Beschwerdenangaben mit Expositionsbezug gelegt (neue Frage 11). Über diese und die übrigen Veränderungen s. Anlagenband.

### 2.3.1.3 Gesundheitsfragebogen (GesFB)

Jeder Studienteilnehmer hat einen GesFB ausgefüllt. Der Bogen besteht aus 15 Teilinstrumenten zur Erfassung psychosozialer Problemlagen, gesundheitlicher Beeinträchtigungen und Aspekten der Krankheitsbewältigung:

- BSKE 21 KI (Befindlichkeitsskalierung ..., n. Janke)
- SF-36 (Short Form 36, deutschsprachige Version, n. Bullinger u. Kirchberger)
- SCL 90-R (Symptom Checklist 90 – Revised, n. Derogatis/Franke)
- MCS-FB (MCS-Fragebogen n. Hüppe)
- B-L (Beschwerden-Liste n. von Zerssen)
- WI (Whiteley-Index for Hypochondriasis, n. Pilowsky)
- IRES (Indikatoren des Reha-Status, n. Gerdes u. Jäckel)
- FKV-LIS (Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung, n. Muthny)
- IPQ (Illness Perception Questionnaire, n. Pilowsky u. Spence)
- SAQ (Somatosensory Amplification Questionnaire, n. Barsky)
- FGB/SUB (Skala zur Erfassung von Umweltbesorgnis, n. Neuhann)
- SOZU, K-22 (Fragebogen zur sozialen Unterstützung, Kurzform, n. Sommer u. Fydrich)
- FPI-R (Freiburger Persönlichkeitsinventar, n. Fahrenberg)
- SWOP (Selbstwirksamkeit, Optimismus und Pessimismus, n. Jerusalem u. Schwarzer)
- LZI (Lebenszufriedenheits-Inventar, n. Muthny)

Näheres zu den Einzelinstrumenten des GesFB in Eis et al. (2003, S. 75-78; dort auch Literaturangaben). In der Erhebungsperiode 2003 kam ein korrigierter, nur unwesentlich veränderter Nachdruck der Ursprungsversion zum Einsatz (s. Anlagenband).

### 2.3.1.4 Ärztlicher Basisdokumentationsbogen (BDB)

Zu jedem Studienteilnehmer wurde vom zuständigen Ambulanzzarzt ein BDB ausgefüllt, wobei wesentliche Angaben zur diagnostischen Einstufung nach der regionalen Fallkonferenz zu ergänzen waren.

Gegenüber der 2000er Version wurde in der überarbeiteten Fassung von 2003 mehr Gewicht auf die Dokumentation expositionsbezogener Beschwerden gelegt (Frage 6). Bei der MCS-Einstufung wurde gegenüber der 2000er Version des BDB auf die Ebene 1 verzichtet, weil eine ärztliche Einschätzung auf „mittlerer Ebene“ (d.h. unmittelbar nach der Anamneseerhebung, also vor abgeschlossener Diagnostik) sich nach den Erfahrungen aus der ersten MCS-Verbundstudie als nicht besonders sinnvoll erwies. Damit ist Frage 55 entfallen. Die Einstufung auf Ebene 2 (Fallkonferenz), der im Jahr 2000 ein vornehmlich somatisch orientiertes MCS-Konzept zugrunde lag, wurde im Jahr 2003 um eine psychosomatische MCS-Konzeption ergänzt (Frage 56.2). Die Beurteilung anhand einer somatischen MCS-Konzeption blieb selbstverständlich erhalten (Frage 56.1). Über die Veränderungen zwischen den beiden BDB-Versionen informiert im Einzelnen der Anlagenband.

Der BDB enthält u. a. Fragen zu den folgenden Themen: Anliegen des Patienten, Symptome mit/ohne Expositionsbezug (gemäß den Angaben des Patienten), Selbsteinschätzung des Patienten bezüglich MCS (beim Erstkontakt), körperliche/seelische/soziale Beeinträchtigung des Patienten, Ursachenvermutungen des Patienten, Expositionsvermeidungsverhalten, Vorbefunde und aktuelle Befunde (in vereinfachter Dokumentation), ärztliche Einschätzung bezüglich früherer/aktueller Expositionsverhältnisse und deren klinische Relevanz, Diagnosen und Verdachtsdiagnosen, ärztliche Beurteilung hinsichtlich eines kausalen Zusammenhangs zwischen Umwelttoxinen und berichteten Gesundheitsbeschwerden, des Vorliegens einer umweltbedingten Erkrankung und des Vorliegens einer ärztlich bestätigten MCS-Störung.

Der BDB eröffnet zwar auch die Möglichkeit zur Angabe von Laborbefunden, doch wurde davon in den beteiligten umweltmedizinischen Zentren nur spärlich Gebrauch gemacht. Dies hatte seinen Grund in dem beträchtlichen Zeitbedarf, den solche Angaben erfordern (die zudem nicht an Hilfspersonal delegiert werden können). Eine möglichst vollständige Dokumentation der Originalbefunde im BDB konnte jedenfalls unter den Bedingungen des normalen

Ambulanzbetriebes nicht durchgängig realisiert werden. Die Datenauswertung stützte sich demnach fast ausschließlich auf die zusammenfassenden ambulanzärztlichen Beurteilungen und Einschätzungen (Symptomnennungen, Grad der gesundheitlichen Beeinträchtigung, durchgeführte Untersuchungen, Expositionseinschätzung, Diagnosen, ätiologische Beurteilung, MCS-Einstufung). Bei ihnen wurde ein hoher Dokumentationsgrad erreicht.

#### 2.3.1.5 Klinische Diagnostik

Patienten, die umweltmedizinische Einrichtungen aufsuchen, weisen sehr verschiedene gesundheitliche Probleme auf. Die diagnostischen Erfordernisse variieren daher von Patient zu Patient beträchtlich. So erfordert die medizinische Heterogenität der Umweltambulanzpatienten eine gezielte individuelle Diagnostik, während gruppendiagnostische Programme oder Screeninguntersuchungen nicht die gewünschte diagnostische Aufklärung liefern. Ihr Einsatz wäre allenfalls zusätzlich zu erwägen gewesen, hätte aber den verfügbaren finanziellen Rahmen gesprengt. Hinzu kommt, dass der diagnostische Nutzen solcher Untersuchungsprogramme umstritten ist. Einzig eine obligate allergologische Testung aller Probanden wäre wünschenswert gewesen. Sie war aber nur in einzelnen Zentren im Rahmen zusätzlicher (anderweitig finanzierter) Projekte realisierbar. Über die Ergebnisse wird in ergänzenden Publikationen aus den jeweiligen Zentren berichtet werden.

Bei all dem ist zu bedenken, dass die durchgeführte multizentrische MCS-Studie von ihrem methodischen Ansatz her ganz wesentlich auf klinische Ausschlussdiagnostik gründet. Entscheidend war somit die angemessene Würdigung der Vorbefunde und anamnestischen Angaben sowie des status präsens, die bei Bedarf durch weitere klinische Diagnostik ergänzt wurden. Am Ende der Untersuchungen und nach der Fallkonferenz im betreffenden regionalen Zentrum wurde eine diagnostische Gesamteinschätzung abgegeben und im BDB dokumentiert. Dies betraf insbesondere die folgenden Aspekte:

- Anhaltspunkte für frühere/aktuelle erhöhte Exposition von a) hygienisch-präventivmedizinischer Relevanz oder b) toxikologisch-klinischer Relevanz (BDB-Frage 28)
- Anhaltspunkte für Initialexposition (BDB-Frage 29)
- Anhaltspunkte für eine organische Erkrankung/funktionelle Störung/psychische Störung (BDB-Frage 31)
- Gestellte Diagnosen (BDB-Frage 34)
- Kausalitätsbeurteilung (BDB-Frage 38)
- Liegt eine umweltbedingte Erkrankung i. e. S. vor? (BDB-Frage 40)
- Liegt eine somatische MCS-Störung vor? (BDB-Frage 56.1)
- Liegt eine psychosomatische MCS-Störung vor? (BDB-Frage 56.2)

#### 2.3.1.6 Standardisiertes Psychiatrisches Interview (CIDI)

Zur Erfassung psychischer Störungen bei den UMA-Patienten wurde die computergestützte deutsche Version des *Composite International Diagnostic Interview (CIDI)* eingesetzt (Wittchen und Pfister 1997).

Bei diesem Instrument handelt es sich um ein standardisiertes Interview zur Erfassung psychischer Störungen, welches eine Diagnosestellung entsprechend der Definitionen und Kriterien der ICD 10 (10. Revision der International Classification of Diseases) sowie des DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der American Psychiatric Association) ermöglicht. Den Anforderungen des MCS-Forschungsvorhabens entsprechend, wurde das CIDI-Diagnosesystem 1999 von den Autoren der deutschen Version (damals am MPI für Psychiatrie in München) modifiziert und als Version "RKI, MCS-Forschungsverbund" dem Robert Koch-Institut für die MCS-Verbundstudie zur Verfügung gestellt.

Vor Beginn der Gesamtstudie war aus jedem umweltmedizinischen Zentrum ein Mitarbeiter am MPI in München geschult und zur Interviewführung als auch zur

Anleitung weiterer Interviewer befähigt worden. Jedes Zentrum erhielt eine Diskette mit der gültigen Interviewversion zur Installation.

Vor Beginn des zweiten Studienabschnitts 2003 wurde das Interview um den Abschnitt „Posttraumatische Belastungsstörungen“ erweitert. Außerdem wurde in der Sektion D (Phobien und Angststörungen) die 12-Monatsabfrage durch die Lebenszeitabfrage ersetzt.

Damit umfasst die Version des MCS-Forschungsverbundes folgende Sektionen:

Sektion A: Demographischer Teil

Sektion B: Störungen durch Tabak (Lebenszeitprävalenz; Minimalversion)

Sektion C: Somatoforme und dissoziative Störungen (Lebenszeitprävalenz)

Sektion D: Phobien und Angststörungen (2000: 12-Monats-Prävalenz, 2003: Lebenszeitprävalenz)

Sektion E: Depressive und dysthyme Störungen (12-Monats- und Lebenszeitprävalenz)

Sektion G: Schizophrenie und andere psychotische Störungen (Lebenszeitprävalenz)

Sektion I: Störungen durch Alkohol (Lebenszeitprävalenz; Minimalversion)

Sektion K: Zwangsstörungen (12-Monats-Prävalenz)

Sektion L: Störungen durch andere psychotrope Substanzen (Lebenszeitprävalenz; Minimalversion)

Sektion N: Posttraumatische Belastungsstörungen (nur 2003; Lebenszeitprävalenz)

Sektion Q: Abschlussfragen

Sektion P: Interviewerbeobachtungen

Sektion X: Interviewereinschätzungen

Die in den 12-Monats-Versionen der Sektionen D, E und K enthaltene Abfrage des genauen Beschwerdenbeginns (welcher möglicherweise länger als ein Jahr zurücklag) ermöglicht den Vergleich mit den entsprechenden Angaben aus den für die gesamte Lebenszeit abgefragten Sektionen.

Dadurch, dass die Sektionen F (Manie und Bipolare affektive Störungen), H (Essstörungen) und M (Organisch bedingte psychische Störungen) nicht enthalten sind und die Sektionen B, I und L in der Minimalversion abgefragt wurden, konnten keine Diagnosen aus diesen Störungsbereichen gestellt werden. Die Informationen aus den in der Minimalversion abgefragten Sektionen dienten als Zusatzangaben für andere Diagnosen.

In beiden Studienabschnitten war das CIDI fester Bestandteil des Untersuchungsprogramms und wurde nach Möglichkeit mit allen Studienteilnehmern in den beteiligten umweltmedizinischen Zentren durchgeführt.

Das Interview wurde entweder im Rahmen des ersten Umweltambulanztermins (Bredstedt, Freiburg, Gießen) oder an einem zweiten Termin nach der UMA-Konsultation (Aachen, Berlin, München) durchgeführt (vgl. Eis et al. 2003, Tab. 2-3, S.71). In der Regel wurde der Patient ohne Anwesenheit Dritter vom Untersucher interviewt. Bei der hier angewendeten computer-gestützten Version las der am PC sitzende Interviewer dem Patienten die auf dem Bildschirm erscheinenden Fragen wortwörtlich vor und kodierte die entsprechende Antwort. Das Programm ist so aufgebaut, dass die Fragenabfolge in den einzelnen Sektionen durch das Antwortverhalten des Patienten automatisch gesteuert wird. Dem Patienten lag während des Interviews das so genannte Listen- oder Ergänzungsheft vor. Dieses Heft enthält eine Sammlung von Symptomlisten und Beurteilungsaspekten zu den einzelnen Störungsbereichen, die der Patient entsprechend der Interviewerinstruktionen mitverfolgt und ggf. ausfüllt.

Alle Interviews wurden von einem externen Editor auf Plausibilität geprüft. Die vom Editor vorgenommenen Korrekturen wurden im Studienzentrum (RKI) in die Interviews eingearbeitet. Die korrigierten Interviewfiles wurden zur Auswertung mit Hilfe eines von den Autoren vorgegeben Datenbankmoduls in eine SPSS-Datei übertragen. Im numerischen Ausdruck des einzelnen Interviews wurde für die ermittelten Diagnosen als Maß für die diagnostische Wertigkeit eine Kodierung zwischen 1 und 5 vergeben:

Diagnostischer Code 1 = die Kriterien der jeweiligen Störung wurden nicht erfüllt.

Diagnostischer Code 2 = zur vollen Diagnose fehlt eines der erforderlichen Kriterien (= unterschwellige Diagnose), zumeist ist dies das Einschränkungskriterium.

Diagnostischer Code 3 = die Kriterien für die jeweilige Diagnose sind einschließlich der diagnostischen Ausschlusskriterien erfüllt.

Diagnostischer Code 4 = die Diagnose ist einschließlich der diagnostischen Ausschlusskriterien nur unterschwellig erfüllt (ein Kriterium fehlt!).

Diagnostischer Code 5 = die Diagnosekriterien sind voll erfüllt, mögliche bestehende diagnostische Ausschlusskriterien bleiben allerdings unberücksichtigt.

In die Auswertung einbezogen wurden alle Diagnosen mit der Kodierung 3. Wurde eine Diagnose mit 5 kodiert, so kamen die hierarchischen Regelungen der DSM IV zur Anwendung. Damit wird eine Rangfolge von in die Auswertung eingehenden Diagnosen festgelegt, wenn gleichzeitig verschiedene Störungen mit unterschiedlicher Ausprägung und Wertigkeit oder gegenseitiger Abhängigkeit festgestellt werden. Für die Diagnose F45.1 ergab sich folgende Besonderheit: Während auf dem Diagnosenprotokoll für den einzelnen Patienten die Diagnose F45.1 in jedem Fall in der Rubrik „Unterschwellige Diagnosen“ erschien und dort als „Unterschwellige“ Somatoforme Störung (SSI4/6 = Somatic Symptom Index, Escobar et al. 1989) bezeichnet wurde, wurde F45.1 vom statistischen Auswertungsprogramm als ‚undifferenzierte Somatisierungsstörung‘ ausgegeben und erhielt den diagnostischen Code 3. Sie ging somit als Hauptdiagnose automatisch in die Diagnosenauswertung ein.

Das CIDI bzw. die als DIA-X (Diagnostisches Expertensystem) vertriebene deutsche Version haben – nach Angabe der Autoren – eine hohe Interrater-Reliabilität, eine befriedigende Test-Retest-Reliabilität und eine für epidemiologische Zwecke ausreichende Validität (Wittchen und Pfister 1997).

Die Ergebnisse der Einzelinterviews wurden deskriptivstatistisch ausgewertet und zusammenfassend dargestellt sowie mit den CIDI-Daten aus dem Zusatzsurvey „Psychische Störungen“ des Bundes-Gesundheitssurveys von 1998 (BGS 98) verglichen (s. RKI 1998). Dazu wurde die BGS-Stichprobe (n = 4057) nach Alter und Geschlecht der Studienstichprobe angepasst.

Weitere Auswertungsansätze beziehen sich auf den Vergleich von Beschwerdedauern aus dem UmedFB mit Zeitangaben zu Auftreten und Dauer der CIDI-Diagnosen, um mögliche zeitliche Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von umweltbezogenen Beschwerden und psychischen Störungen aufzudecken (Kap. 3.5.5).

Darüber hinaus wurden die CIDI-Daten mit psychometrischen Ergebnissen, z.B. SCL-90-Scores verglichen (Kap. 3.5.6).

Ein Teil der Subgruppenauswertungen (differenziert nach Geschlecht und Alter sowie im Vergleich zu den Daten aus dem BGS 98) bezieht sich speziell auf den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten. Dieser Zeitraum passt relativ gut zu der meist mehrmonatigen Betreuungsphase der UMA-Patienten. Ein weiterer Grund für die Wahl dieses Zeitfensters liegt darin, dass sich die für den Zusatzsurvey „Psychische Störungen“ des BGS 98 beschriebenen Auswertungen (Jacobi et al. 2004) hauptsächlich auf den 12-Monats-Zeitraum beziehen.

Von 251 der 291 Patienten der GSP liegt ein verwertbares CIDI vor. Das entspricht einer Beteiligungsrate von 86,3%. Im Folgenden wird diese Gruppe als GSP<sub>CIDI</sub> bezeichnet.

Tabelle 2-5 zeigt die Anzahl und die relative Häufigkeit der in den verschiedenen Zentren durchgeführten Interviews.

*Tabelle 2-5: Anzahl der durchgeführten CIDI-Interviews*

<b>Gesamt</b>		<b>Aachen</b>		<b>Berlin</b>		<b>Bredstedt</b>		<b>Freiburg</b>		<b>Gießen</b>		<b>München</b>	
<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
251	100	18	7,2	76	30,3	68	27,1	4	1,6	48	19,1	37	14,7

Gründe für das Nichtvorliegen eines Interviews waren die Ablehnung oder der Abbruch von Seiten der Patienten oder ein Patientenalter über 69 Jahre, da das CIDI für die Altersgruppe der 70- bis 79-jährigen nicht ausreichend validiert ist. Tabelle 2-6 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung innerhalb der GSP<sub>CIDI</sub>.

Tabelle 2-6: Alters- und Geschlechtsverteilung innerhalb der CIDI-Stichprobe

Alter	Gesamt		männlich		weiblich	
	n	%	n	%	n	%
20 – 29 Jahre	15	6,0	6	2,4	9	3,6
30 – 39 Jahre	49	19,5	12	4,8	37	14,7
40 – 49 Jahre	66	26,3	15	6,0	51	20,3
50 – 59 Jahre	77	30,7	29	11,6	48	19,1
60 –69 Jahre	44	17,5	12	4,8	32	12,7
Gesamt	251	100,0	74	29,5	177	70,5

## 2.3.2 Untersuchungsmethoden im Teilprojekt „Suszeptibilität bei MCS“

### 2.3.2.1 Untersuchungsspektrum

Es wurden Polymorphismen in 17 Genen von Fremdstoffwechsellenzymen und Entzündungsparametern untersucht. Insgesamt waren 26 Genvarianten, vorwiegend Einzelnukleotid-Polymorphismen, aber auch einzelne Deletionen, an den DNA-Proben zu typisieren (s. Tabelle 2-7).

Anmerkungen zur Tabelle 2-7:

a) Spalte „Untersuchte Genpolymorphismen“: Sofern die hier untersuchten Polymorphismen zu Aminosäure-Substitutionen führen, sind hier die entsprechenden Aminosäure-Austausche genannt, vom 1. N-terminalen Methionin an gezählt. In allen anderen Fällen werden die Veränderungen soweit möglich an der Nukleotid-Sequenz gezählt. Dabei ist +1 das Adenin des ATG-Startcodons und das ihm vorangehende Nukleotid hat die Positionsbezeichnung -1. Um den Bezug zur Literatur zu erleichtern, sind häufig verwendete synonyme Bezeichnungen ebenfalls genannt.

b) Spalte „Differenzierte Genotypen“: Sämtliche hier untersuchten Genpolymorphismen sind autosomal lokalisiert, so dass es je Zelle 2 Chromosomen und entsprechend bei bi-allelischen Polymorphismen 3 denkbare Genotypen bzw. Allelkombinationen gibt. Bei multi-allelischen Polymorphismen wie dem UGT1A1 Polymorphismus und dem 5HTT 17-bp VNTR sind nicht alle denkbaren Genotypen aufgezählt.

Tabelle 2-7: Genpolymorphismen, die als mögliche MCS-Suszeptibilitätsfaktoren gelten (17 Gene, 26 Genvarianten)

Genprodukte	Gene	Untersuchte Genpolymorphismen	Zahl der getesteten Genvarianten	Differenzierte Genotypen
Cytochrom P450 1A1	<i>CYP1A1</i>	Ile462Val Synonym: m2, bzw. 2454 A>G (Ile = A)  3801 T>C, Synonym: m1, oder auch MspI-Polymorphismus	2	2454 AA 2454 AG 2454 GG  3801 TT 3801 TC 3801 CC
Myeloperoxidase	<i>MPO</i>	-463 Promotorvariante (G>A)	1	-463 GG -463 GA -463 AA
Paraoxonase 1	<i>PON1</i>	Gln192Arg 16342 A>G (Gln = A)	1	16342 AA 16342 AG 16342 GG
Paraoxonase 2	<i>PON2</i>	Cys311Ser 29488 C>G (G=Cys)	1	29488 CC 29488 CG 29488 GG
Glutathion-S-Transferase M1	<i>GSTM1</i>	Komplette Gendeletion Zugleich Unterscheidung einer Aminosäurevariante in der nicht-deletierten Form: Lys173Asp entspr. auf DNA 26436 G>C GSTM1A (Lys) und GSTM1B (Asp)	2	GSTM1*0/0, GSTM1*A/0, GSTM1*A/A, GSTM1*B/0, GSTM1*B/B, GSTM1*A/B
Glutathion-S-Transferase T1	<i>GSTT1</i>	Deletionsvariante *0 und aktive Variante *1	1	GSTT*1/*1, GSTT*1/*0 GSTT*0/*0
Arylamin-N-Acetyltransferase Typ 2	<i>NAT2</i>	282 C>T (Aminosäureposition 94, aber stumme Variante)  Ile114Thr 341 T > C (Ile = T)  481 C>T (Aminosäureposition 161, aber stumme Variante)  Arg197Gln (590 G>A) (Arg = G)  Lys268Arg (803 A>G) (Lys = A)	5	282 CC 282 CT 282 TT  341 TT 341 TC 341 CC  481 CC 481 CT 481 TT  590 GG 590 GA 590 AA  803 AA 803 AG 803 GG

Fortsetzung Tabelle 2-7

Genprodukte	Gene	Untersuchte Genpolymorphismen	Zahl der getesteten Genvarianten	Differenzierte Genotypen
UDP-Glucuronosyltransferase 1A1	<i>UGT1A1</i>	TA-Mikrosatellitenpolymorphismus in der so genannten TATA-Box -53 (TA) <sub>5-8</sub>	1	wt/wt wt/*28 *28/*28
IgE-Rezeptor FcεR1B	<i>FCER1B</i>	Glu237Gly (A>G) 6866 A>G (Glu = A)	1	6866 AA 6866 AG 6866 GG
Interleukin-4-Rezeptor	<i>IL4RA</i>	Ser478Pro (T>C) 22656 T>C (Ser = T)  Gln576Arg 22876 A>G (Gln = A)	2	22656 TT 22656 TC 22656 CC  22876 AA 22876 AG 22876 GG
Interleukin 10	<i>IL10</i>	-627 C>A (Promotorvariante). In anderer Zählung auch als -592 C>A bezeichnet	1	-627 CC -627 CA -627 AA
Interleukin 13	<i>IL13</i>	-1111 C>T (Promotorvariante)	1	-1111 CC -1111 CT -1111 TT
Toll-like-receptor 4	<i>TLR4</i>	Asp299Gly (8550 A>G) (Asp = A)	1	8550 AA 8550 AG 8550 GG
Tumor-Nekrosefaktor alpha	<i>TNFA</i>	-308 G>A (Promotorvariante)	1	-308 GG -308 GA -308 AA
Disintegrin And Metalloproteinase Domain ADAM33	<i>ADAM33</i>	11439 C>A Synonym: St+4 (C>A)  13511 C>G Synonym: V4 (C>G)	2	11439 CC 11439 CA 11439 AA  13511 CC 13511 CG 13511 GG
Serotonintransporter	<i>5HTT</i>	17bp-VNTR  44bp lange Variante (Ins) / kurze Variante (Del)	2	12 Wdh. 10 Wdh. 9 Wdh.  Ins/Ins Del/Ins Del/Del
Catechol-O-Methyltransferase	<i>COMT</i>	Val158Met 1072 G>A (Val = G)	1	1072 GG 1072 GA 1072 AA

Aus einer Reihe von Genen wurden also Genvarianten (-polymorphismen) ausgewählt, zu denen es aus der Literatur und auch aus vorangegangenen wissenschaftlichen Projekten der Arbeitsgruppe von J. Brockmöller Hinweise gibt, dass die untersuchten Varianten einen funktionellen Einfluss auf den Fremdstoffmetabolismus bzw. einen Effekt auf Entzündungsreaktionen haben könnten, also ggf. zu erhöhter Suszeptibilität führen. Bei den Fremdstoffwechsellenzymen verhält es sich im Einzelnen so, dass nur die untersuchten Varianten in den Genen für CYP1A1 und MPO mit einer erhöhten Enzymaktivität einhergehen und somit durch möglicherweise vermehrt ablaufende Toxifizierung von Stoffen das Risiko einer Erkrankung erhöhen. Die untersuchten Varianten der PON1, PON2, GSTM1, GSTT1, NAT2, UGT1A1 codieren hingegen entweder für ein vollständiges Fehlen des Enzyms (GSTM1- und GSTT1-Deletion) oder führen zu einer verringerten Enzymaktivität. Daraus resultiert die Annahme, dass heterozygote oder homozygote Träger der betreffenden Variante mit einer geringeren Detoxifikationskapazität ausgestattet sind als Personen, die diese Variante nicht tragen.

Die genetischen Besonderheiten des Fremdstoffmetabolismus bilden jedoch nur eine von mehreren möglichen pathogenetischen Komponenten im Hinblick auf Schadstoffwirkungen und die dabei bestehenden interindividuellen Suszeptibilitätsunterschiede. Erbliche Variationen von Fremdstoff-Rezeptoren und Entzündungsmediatoren können ebenfalls pathogenetisch relevant sein. Daher wurden auch Gene von ausgewählten Rezeptoren und Entzündungsmediatoren auf bestimmte Varianten hin untersucht, von denen bekannt war, dass sie die Reaktion des Körpers gegenüber chemischen und physikalischen Noxen beeinflussen. Statistisch gesprochen war die Beweisführung hier in der Regel zweiseitig zu führen, da vor Studienbeginn nicht sicher war, ob die Variante oder der „normale“ Genotyp (Wildtypallele) die Entzündungsreaktion verstärkt.

### 2.3.2.2 Untersuchungsmaterial

Für diesen Untersuchungsteil wurden 9 ml venöses Blut in EDTA-Röhrchen benötigt. Die Proben wurden mit einem eindeutig beschrifteten, gut haftenden Etikett versehen. Die Proben konnten, soweit aus logistischen Gründen erforderlich, bis zu 2 Tage bei Raumtemperatur gelagert oder versandt werden. Die Blutproben wurden bei  $-20^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren im RKI gelagert und vor der Analyse tiefgekühlt zum Labor nach Göttingen transportiert. Mehrmaliges Auftauen und Wiedereinfrieren wurde vermieden.

### 2.3.2.3 Molekulargenetische Analysen mittels PCR

Im Molekulargenetischen Labor der Abteilung Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Göttingen, wurde die Genotypisierung durchgeführt mittels DNA-Sequenzanalyse (Kettenabbruchverfahren nach Sanger mit fluoreszenzmarkierten Dideoxynukleotiden) sowie einer Fragmentanalyse teilweise ohne und teilweise nach Restriktionsenzymsspaltung sowie mittels Real-Time-PCR nach dem Taqman®-Verfahren (nähere Angaben in Brockmöller et al. 2003). Als Qualitätskontrolle wurden mindestens 20% der Proben doppelt bestimmt. Weniger als 1% aller doppelt bestimmten Proben zeigten diskrepante Ergebnisse; in allen diesen Fällen konnte durch weitere Analysen eine eindeutige Zuordnung erzielt werden. Die Häufigkeiten aller Genotypen in der Gruppe der Umweltambulanzpatienten entsprachen der Hardy-Weinberg-Verteilung (wenn Allele A und a gegeben und Frequenz (A) = p und Frequenz (a) = q, wobei  $p + q = 1$ , dann verteilen sich die Genotypen AA, Aa, aa nach  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ ). Alle molekulargenetischen Untersuchungen wurden nach den Regeln der Good Laboratory Practice (GLP) durchgeführt. In jeder Analysenserie wurden Kontrollproben, d.h. Proben mit bekannten Genotypen, zusätzlich zu den eigentlichen Analysenproben untersucht.

### **2.3.3 Untersuchungsmethoden im Teilprojekt „MCS und neurogene Entzündung“**

#### **2.3.3.1 Riechtest „Sniffin’ Sticks“**

Wegen der häufig berichteten Geruchsempfindlichkeit von Patienten mit MCS-Störungsbild wurde bei einer Teilstichprobe der MCS-Basisstudie durch die betreuenden Ärzte eine Testung mit den Sniffin’ Sticks (Riechstiften) nach Kobal (Kobal et al. 2000) durchgeführt.

Diese Riechstifte bieten die Möglichkeit einer mit Normwerten einer Eichstichprobe vergleichbaren Bestimmung der Riechfähigkeit von Patienten. Die Duftstoffe sind in handelsübliche Textmarker eingebracht. Bei der Testung wurden die Stifte nach Abnahme der Kappe dem Patienten im Abstand von ca. 2 cm für die Dauer von 3-4 Sekunden mittig vor die Nase gehalten. Absolviert wurden 3 verschiedene Testbatterien, die eine Schwellenbestimmung, einen Diskriminationstest und einen Identifikationstest umfassen. Bei der Schwellenbestimmung wurde N-Butanol in 16 verschiedenen Verdünnungsstufen verwendet. Beim Diskriminationstest musste der Patient bei 16 Triplets zwei gleiche Gerüche von einem dritten unterscheiden. In der Identifikationstestung wurden dem Patienten 16 verschiedene Alltagsgerüche (Orange, Schuhleder, Zimt, Pfefferminz, Banane, Zitrone, Lakritz, Terpentin, Knoblauch, Kaffee, Apfel, Gewürznelke, Ananas, Rose, Anis, Fisch) überschwellig angeboten, wobei der Patient jeweils aus vier genannten Geruchsbezeichnungen den zutreffenden auswählen sollte. Die Ergebnisse der drei Teiltests werden im Kap. 3.7.1 dargestellt.

Der zeitliche Aufwand für den Riechtest lag in der Regel bei rund einer Stunde und wurde bei entsprechender ärztlicher Führung gut toleriert, obwohl eine deutliche geruchliche Belastung gegeben war. Lediglich in einem Fall musste der Test wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden, in zwei weiteren Fällen wurde die vollständige Durchführung vom Patienten abgelehnt, ohne dass sichtbare klinische Beeinträchtigungen vorlagen.

#### **2.3.3.2 Auswahl und Bestimmung der Entzündungsmediatoren im Nasensekret**

In Zusammenhang mit MCS wird vermutet, dass es durch Stimulation chemosensitiver C-Fasern zur lokalen Freisetzung von Entzündungsmediatoren und damit zur Auslösung einer neurogenen Entzündung in der Nasenschleimhaut kommen könne (Meggs 1992, 1995, 1997). Ein geeigneter Kandidat für die Bestimmung von Entzündungsmediatoren im Nasensekret schien neben Substanz P auch das Prostaglandin E<sub>2</sub>, da dieser Mediator ebenso bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Hyperalgesie beteiligt sein

kann (Gold und Levine 1996; Lopshire und Nicol 1998). Diese Untersuchung wurde explorativ angegangen, d. h. es wurden keine gültigen Verifikationen/Falsifikationen der Hypothese angestrebt. Stattdessen sollten die besten Methoden herausgesucht werden, mit Hilfe derer die Bedeutung einer neurogenen Entzündung in der Pathophysiologie von MCS geklärt werden kann.

Die Untersuchungen wurden bei Patienten mit MCS-Verdacht und gesunden Kontrollprobanden vor und nach milder Irritation der Nasenschleimhaut mit riechschwennnaher Konzentration von 2-Propanol bzw. unter Placebo-bedingung (temperierte, angefeuchtete Raumluft) durchgeführt. Die Daten wurden an zwei aufeinander folgenden Tagen erhoben. Eine ausführliche Beschreibung befindet sich im Bericht zur MCS-Studie I (Eis et al. 2003).

Die Gewinnung der Proben erfolgte für jede Nasenseite getrennt vor und nach jeder Messung, also zwei Mal pro Untersuchungstag (4 Proben pro Messtag). Jede Nasenhöhle wurde mit 8 ml Ringer-Lactat-Lösung (Braun, Melsungen) von 37°C Temperatur gespült. Dabei beugte der Patient/Kontroll-Proband den Kopf etwa 45° nach hinten. Die Spüllösung wurde mit einer Einmalpipette (Transferpipette, Sarstedt, Nümbrecht, Art.-Nr. 86/1.174) eingetropfelt und nach 10 s durch Vorbeugen des Kopfes in einen Einmalbecher ausgetropft. Die Proben wurden anschließend 10 min bei 4°C mit 3000 Upm ( $\cong$  900 RCF[g]) zentrifugiert (Hettich, Universal 30 RT). Ca. 1 ml des Überstandes wurde in einem Reagenzgefäß (Fa. Sarstedt, Nümbrecht, Art.-Nr. 72/693) bis zur Analytik bei -75°C tiefgefroren.

Die Konzentration der Entzündungsmediatoren (Prostaglandin E<sub>2</sub>, Substanz P) im Nasensekret wurde mittels Inhibition Enzym Immunosorbent Assay (ELISA) bestimmt (Fa. Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI USA).

Die Proben wurden zur Bestimmung der Parameter nach dem Auftauen zusätzlich 1:2 bzw. 1:10 mit Ringer-Lactat-Lösung verdünnt. Danach wurden die Proben in doppeltem Ansatz in die Wells einer EIA-Mikrotiterplatte pipettiert. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Proben eines Patienten und des zugehörigen Kontroll-Probanden gemeinsam auf einer Platte verarbeitet wurden, um einen Interassayfehler zu vermeiden. Die Funktionsweise eines EIA wird im Folgenden am Beispiel des Prostaglandin-E<sub>2</sub>-Assay dargestellt:

Dieser Test basiert auf einer Konkurrenz zwischen dem zu bestimmenden Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) und einem PGE<sub>2</sub>-Acetylcholinesterase-Konjugat (PGE<sub>2</sub>-Tracer) um eine begrenzte Menge an PGE<sub>2</sub>-monoklonalem Antikörper. Da die Konzentration an PGE<sub>2</sub>-Tracer konstant gehalten wird, während sich die Konzentration an dem zu messenden PGE<sub>2</sub> ändert, ist die Menge an PGE<sub>2</sub>-Tracer, die sich an den PGE<sub>2</sub>-monoklonalen Antikörper bindet, umgekehrt proportional zur Ausgangskonzentration an PGE<sub>2</sub>. Dieser Antikörper-PGE<sub>2</sub>-Komplex bindet sich an einen Ziegen-Anti-Maus-polyklonalen Antikörper, der auf dem Boden der Reaktionsgefäße fixiert ist. Die Platte wurde gewaschen, um alle ungebundenen Reagenzien zu entfernen. Anschließend wurde Ellman's Reagenz (dieses beinhaltet das Substrat zur Acetylcholinesterase) zugegeben. Das Ergebnis dieser enzymatischen Reaktion zeigte eine charakteristische gelbe Farbe und absorbiert besonders Licht der Wellenlänge 412 nm. Die spektro-photometrisch bestimmte Intensität dieser Farbe ist proportional zur Menge des am Gefäßboden gebundenen PGE<sub>2</sub>-Tracers und indirekt proportional zur Menge an freiem PGE<sub>2</sub> im Gefäß während der Inkubation:  $Absorption \sim [gebundener\ PGE_2-Tracer] \sim 1/[PGE_2]$ .

Nach den abgelaufenen EIA-Reaktionen wurde die Platte in einen Microplate-Reader (MR2100, Firma Dynex Technologies, Denkendorf) gegeben. Anschließend wurde die Extinktion bei einer Wellenlänge von 405 nm und einer Referenzwellenlänge von 490 nm detektiert, gespeichert und zusammen mit der erstellten 3-fach-Standardkurve ausgedruckt. Nach Prüfung der gemittelten Werte (doppelter Probenansatz) auf Plausibilität wurden diese der weiteren Datenanalyse zugeführt. Werte außerhalb des validierten Messbereiches wurden nicht übernommen.

#### **2.3.4 Nacherhebung („follow-up“)**

Ziel des 3-Jahres-follow-up war es, von den Patienten zu erfahren, wie sich ihr Gesundheitszustand, die Expositionsbedingungen sowie die Lebensumstände verändert und in welchem Umfang sie medizinische Leistungen im Berichtszeitraum in Anspruch genommen hatten. Diese Informationen sollten mit Hilfe eines strukturierten Telefoninterviews erfasst werden. Als Befragungs- und Dokumentationsinstrument wurde von der Berliner Arbeitsgruppe in Abstimmung mit den beteiligten Zentren der „Nacherhebungsbogen für einen dreijährigen follow-up-Zeitraum/Telefoninterview“ (NE-FB) entwickelt. Das Instrument wurde so konstruiert, dass möglichst alle Angaben zu den beschriebenen Zielfragestellungen mit den Informationen aus den im Jahr 2000 eingesetzten Fragebögen vergleichbar sein sollten.

Der NE-FB besteht aus einem Vorblatt und einem 15-seitigen Hauptteil. Das Vorblatt enthält Patientenangaben (Name, Geburtsdatum, Adresse bzw. deren Änderungen, Telefon, sMCS-Status) sowie eine Tabelle, in die alle telefonischen Kontaktversuche chronologisch einzutragen waren. Dieses Vorblatt

wurde nach dem Interview vom Fragebogen abgetrennt und verblieb in den Patientenakten der Studienzentren. Der Fragebogenhauptteil enthält Fragen zum Gesundheitszustand und dessen Veränderungen, zur Attribuierung und zur Exposition, eine detaillierte Abfrage aller Kontakte zu Ärzten und medizinischen Einrichtungen, Fragen zur Inanspruchnahme von Diagnostik und Therapie, Angaben zu den aktuellen Lebensumständen sowie eine Beurteilung der damaligen Studienteilnahme. Die Angaben wurden ganz überwiegend in standardisierter Form erhoben. Lediglich die Beschwerdennennungen und Auslöser wurden in Freitextform erfasst und analog zu den Angaben aus dem Umed-FB (s. Kap. 2.4.1) vor der Auswertung kategorisiert.

Pro Zentrum waren 1-3 Interviewer zugelassen. Vor Beginn der Erhebungsphase erhielten die Interviewer eine detaillierte schriftliche Anweisung zur Vorbereitung, Durchführung und Dokumentation der Befragungen, um den Ablauf in den beteiligten Zentren soweit wie möglich zu standardisieren. In einem einheitlichen Anschreiben, welches jedes Zentrum an „seine“ Patienten verschickte, wurden die Studienteilnehmer über das Vorhaben informiert und um Teilnahme gebeten. Auf der beiliegenden Rückantwortkarte waren durch die Probanden Adressänderungen und aktuelle Telefonnummern sowie Angaben zur Erreichbarkeit zu notieren und an die umweltmedizinische Ambulanz zurückzuschicken. Nach Eingang dieser Karten wurden die Patienten dann vom jeweiligen, im Anschreiben bereits namentlich angekündigten Interviewer angerufen und interviewt bzw. ein Interviewtermin vereinbart und das Interview an diesem Termin durchgeführt.

Parallel zur Entwicklung des NE-FB wurde im Berliner Studienzentrum ein Access-Datenbankmodul entwickelt, in das die vom Untersucher während des Telefonats in den NE-FB eingetragenen Patientenangaben eingegeben werden konnten. Die anonymisierten Fragebögen erhielt das Berliner Studienzentrum, das Vorblatt verblieb in den Patientenakten der beteiligten Zentren.

Die Telefoninterviews mit den Patienten fanden in allen beteiligten Zentren zeitgleich zwischen März und Mai 2003 statt. Insgesamt umfasste das follow-up-Segment den Zeitraum von Januar 2003 (Beginn der NE-FB-Entwicklung) bis Oktober 2003 (Abschluss der Datenauswertung).

Ein Telefoninterview dauerte im Durchschnitt 32 Minuten. Die Mindestdauer betrug 10, die Höchstdauer 90 Minuten. Die kürzesten Gespräche wurden mit durchschnittlich 21 Minuten in Gießen, die längsten mit durchschnittlich 35 Minuten in München geführt.

Von den 38 nicht befragten Patienten waren 18 Personen trotz mehrerer (im Durchschnitt 7) telefonischer Kontaktversuche nicht erreicht worden,

11 Patienten waren unbekannt verzogen, 7 Patienten verweigerten die Interviewteilnahme, ein Patient war verstorben und ein Patient brach das Interview ab.

## **2.4 Kategorisierung von Freitextangaben**

### **2.4.1 Kategorisierung der Schadstoffe/Umweltfaktoren**

Patienten, die zur Abklärung ihrer gesundheitlichen Beschwerden die umweltmedizinische Ambulanz aufsuchten, vermuteten in der Regel die ursächliche Beteiligung von Umweltfaktoren an der Beschwerdentstehung oder -auslösung. In UmedFB-F32 wurden diese vermuteten Auslöser in Freitextform erfasst. Die dort von den Patienten eingetragenen Umweltfaktoren wurden den folgenden Kategorien zugeordnet:

1. Lösemittel, Industrie- und Haushaltschemikalien, VOC, Innenraum- und raumklimatische Faktoren, Zigarettenrauch
2. Außenraumfaktoren, allgemeine Umweltverschmutzung, Abgase, Smog, Ozon
3. Zahnmaterialien, (Schwer-)Metalle
4. Medikamente, Nahrungsmittel, -zusatzstoffe, Kosmetika, Duftstoffe, Waschmittel, Schmuck, Kleidung, Trink- und Badewasser („bei bestimmungsgemäßem Gebrauch unschädliche Substanzen, die oral oder dermal aufgenommen/aufgetragen werden“)
5. Schimmel, Pollen, Erreger, Staub, „natürliche Auslöser“
6. „physikalische Auslöser“, Strahlung, Lärm, meteorologische Faktoren
7. Holzschutzmittel, Biozide, Desinfektionsmittel

Bei fehlenden Angaben in UmedFB-F32 wurden die Arztangaben aus dem BDB zur Einordnung herangezogen (BDB-F10 bis F18 bzw. BDB-F6 in der Version 2003). Prinzipiell wurde jede Nennung nur einer Kategorie zugeordnet. Analog wurde verfahren im Rahmen des follow-up mit der Kategorisierung der Frage 6

des NacherhebungsFB (Frage 6\_2 „Umweltfaktoren oder Schadstoffe als Auslöser der derzeitigen Gesundheitsbeschwerden“ und Frage 6\_3 „neu dazugekommene Auslöser“), wobei hier für den Fall, dass unter Frage 6 keine Angaben gemacht wurden, keine Ersatzangaben aus anderen Bereichen zur Verfügung standen.

Bei der Kategorisierung der von den Patienten vermuteten Beschwerdeauslösern gab es einige Zuordnungsschwierigkeiten, zumal das Studienzentrum nicht über detailliertere Hintergrundinformationen verfügte. So konnte z.B. die Patientenangabe „Nickel“ primär nicht eindeutig zugeordnet werden, da sie sowohl der Gruppe 3 (Zahnmaterialien und Metalle) als auch der Gruppe 4 (... , Schmuck, ...) zugehören könnte. Unter der Beachtung des Kontextes und der bekannten Häufigkeit von Sensibilisierungen wurde Nickel schließlich der Gruppe 4 zugeschlagen. Auch die Angabe „Hausstaub“ als Beschwerdeauslöser kann von Patienten unterschiedlich gemeint sein: als Milbenträger würde er der Gruppe 5 (natürliche Auslöser) zufallen, man könnte ihn – besonders als Angabe „Staub“ ohne Bezug auf das Haus – aber auch der Gruppe 6 (physikalische Auslöser) zuschreiben. Unter Beachtung des Kontextes haben wir „Hausstaub“ der Gruppe 5 (Schimmel, Pollen, Erreger, „natürliche Auslöser“) zugeordnet.

Um eine statistische Auswertung mit ausreichender Zellenbesetzung zu ermöglichen, war eine weitere Zusammenfassung auf 5 Schadstoffkategorien erforderlich (ob inhaltlich zulässig, ist allerdings fraglich). Um dies zu erreichen, wurden die Kategorien „Zahnmaterialien, Metalle“ und „Medikamente, Nahrungsmittel, -zusatzstoffe, Kosmetika, Duftstoffe, Schmuck, Kleidung“ zusammengefasst. Des Weiteren wurde auf die Kategorie „Lösemittel, Industrie- und Haushaltschemikalien etc.“ verzichtet, da die zugehörigen Noxen von der überwiegenden Zahl (65%) der Patienten genannt wurden und daher statistisch nicht mehr zwischen einzelnen Gruppen diskriminieren. Im Folgenden sind die resultierenden 5 Noxenkategorien (N<sub>1-5</sub>) aufgelistet:

1. allgemeine Umweltverschmutzung, Abgase – Außenraum
2. Zahnmaterialien, (Schwer-) Metalle oder Medikamente, Nahrungsmittel, Nahrungsmittelzusatzstoffe, Kosmetika, Duftstoffe, Schmuck, Kleidung
3. „Natürliche Auslöser“, Schimmel, Pollen, Erreger, Staub
4. „Physikalische Auslöser“, Strahlung, Lärm, meteorologische Faktoren
5. Holzschutzmittel, Biozide, Desinfektionsmittel

### 2.4.2 Kategorisierung der von den Patienten angegebenen Beschwerden

Üblicherweise stellten sich in den beteiligten Studienzentren Patienten vor, die über eine Vielzahl von gesundheitlichen Beschwerden klagten. Die Patienten hatten im Umweltfragebogen (UmedFB-F10) die Gelegenheit, *bis zu drei Hauptbeschwerden* in freitextlicher Form anzugeben. Auf diese Hauptbeschwerden wird im Folgenden zurückgegriffen. Da die Vielzahl und Heterogenität der geklagten Symptome prima vista keine einheitlichen Beschwerdebilder erkennen ließ, wurden die im UmedFB-F10 verzeichneten Angaben der Patienten im Studienzentrum in ein aus sieben Symptomkategorien bestehendes Kategoriensystem überführt. Dieses im Wesentlichen an Organsystemen orientierte System ist nachfolgend angegeben:<sup>7</sup>

1. Beschwerden der Atmung/Atemwege
2. Beschwerden des Bewegungsapparates
3. Beschwerden des Herz-Kreislauf-Systems
4. Beschwerden des Magen-Darm- und Urogenitaltraktes
5. Beschwerden im Bereich der Haut und der Schleimhäute
6. Beschwerden im Bereich des Kopfes und der Sinnesorgane
7. Allgemeinsymptome

Sofern ein Patient bei Frage 10 des UmedFB *mehr als drei* Hauptbeschwerden angegeben hatte, was eigentlich nicht zulässig war, wurden dennoch *alle* vom Patienten angegebenen Hauptbeschwerden kodiert. Dadurch haben manche Patienten in der Auswertung der Hauptbeschwerden mehr als drei Kategorien

---

<sup>7</sup> Das Kategoriensystem basierte primär auf dem im Berichtsband zur MCS-Studie I vorgestellten 10-stufigen Kategoriensystem (Eis et al. 2003, Abschnitt 2.6.2.2), musste aber wegen der für die hier beabsichtigte multivariate Auswertung zu geringen Zellenbesetzung auf sieben Kategorien komprimiert werden. Es handelt sich dabei um eine nach einheitlichen Prinzipien ärztlicherseits im Studienzentrum vorgenommene Zuordnung der Hauptbeschwerdenangaben zu den genannten Kategorien (wobei jede einzelne Beschwerdenangabe nur *einer* Symptomkategorie zugeordnet wurde). Diese Zuordnung ist nicht zu verwechseln mit den in den regionalen Zentren von den Ambulanzärzten vorgenommenen Kategorisierung der Beschwerdenangaben mit bis zu 22 Symptombereichen im BDB-F7, wo Mehrfachzuordnungen möglich waren. Wegen dieser Mehrfachnennungen und der Vielzahl der einstufigen Ambulanzärzte wurde im gegebenen Zusammenhang nicht auf die BDB-Daten zurückgegriffen.

belegt. Wurde vom Patienten statt einer Beschwerdenangabe in UmedFB-F10 auf UmedFB-F9 verwiesen, wo der Patient bereits seine gesundheitlichen Probleme einschließlich der Symptomatik beschrieben hatte, so wurden diese Angaben der Kategorisierung zugrunde gelegt. Fehlten im UmedFB-F9-11 Angaben des Patienten zu gesundheitlichen Beschwerden gänzlich, wurde auf die ärztlichen Symptomangaben im Basisdokumentationsbogen (BDB-F6) zurückgegriffen. Analog wurde verfahren, falls die Patienten nicht Beschwerden sondern „Diagnosen“, denen keine eindeutige Symptomatik zugeordnet werden kann (z.B. Elektrosensibilität, MCS), in der Hauptbeschwerden-Rubrik des UmedFB angegeben hatten. Prinzipiell wurde jede Beschwerdenangabe nur einer Kategorie zugeordnet. Die von einem Studienarzt vorgenommene Kategorisierung wurde durch einen weiteren Arzt stichprobenartig überprüft. Strittige Fälle wurden besprochen und gegebenenfalls korrigiert.

Die Zuordnung der genannten Beschwerden in eine der gebildeten Symptomkategorien gestaltete sich dann besonders schwierig, wenn anatomische und funktionelle Aspekte einer Nennung nicht klar voneinander zu trennen waren oder der Pathomechanismus einer Beschwerde im Vordergrund stand. Das betrifft insbesondere Nennungen im Bereich der oberen Atemwege, für die seitens der Patienten zahlreiche unterschiedliche Angaben gemacht wurden. Der kategorisierende Arzt stand in diesen Fällen vor der Schwierigkeit, der Nennung einen `Schwerpunkt` zu entnehmen, der die Einordnung in eine der vorgegebenen Kategorien ermöglichte und dem sich die anderen Aspekte unterzuordnen hatten. Als Beispiele seien hier aufgeführt: Brennen der Nase, Jucken der Nase, Rhinokonjunktivitis allergica und Nasenbluten wurden der Kategorie „Schleimhautsymptome“ zugeordnet. Schnupfen, Niesen, allergischer Schnupfen, Heuschnupfen und verstopfte Nase zählten als Atemwegsbeschwerden. „Entzündung der Nasennebenhöhlen“ wurde dem Kopf zugeordnet, während „Missempfindungen im Bereich der Nase“ in die Kategorie Sinnesorgane aufgenommen wurden.

Analog wurde bei Beschwerdennennungen der Augen verfahren: Während Augenbrennen, -kribbeln, -jucken, Rhinokonjunktivitis allergica in die Kategorie Schleimhäute eingeordnet wurden, zählten Beschwerden wie Augenentzündung, Uveitis oder Augendruck zum Bereich der Sinnesorgane.

Besonders anschaulich lässt sich die Schwierigkeit der korrekten Kategorisierung am Beispiel der Allergie verdeutlichen. Die einfache Nennung der Beschwerde „Allergie“ führte zu einer Zuordnung zu den Allgemeinsymptomen, eine allergische Rhinokonjunktivitis wurde den Schleimhäuten zugeschlagen, aber ein allergischer Schnupfen oder Heuschnupfen zählten zu den Atemwegsbeschwerden.

Die Kategorie Allgemeinsymptome enthält neben leichter zuordenbaren Nennungen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schwäche, Leistungsminderung, Konzentrations- oder Gedächtnisstörungen, Schlafstörungen, Erschöpfung, Benommenheit, Schwitzen, Frieren auch Nennungen wie Depression, Niedergeschlagenheit, Panikattacken, Krampfanfälle, Schlafapnoe, Licht-, Lärm-, Geräuschempfindlichkeit, Allergie, Unverträglichkeiten, Infektanfälligkeit, Schwindel,

hormonelle Störungen, Übelkeit, Ganzkörperschmerz, Unruhe, Stoffwechselstörungen, Gefühlsschwankungen, Ängste, Alpträume. In dieser Kategorie finden sich all die Nennungen, die sich nicht zwanglos einem der oben aufgeführten Organsysteme zuordnen ließen. Ein Teil der Angaben hätte die Bildung einer weiteren Kategorie „Beschwerden des Nervensystems/psychische Beschwerden“ erfordert, was jedoch den statistischen Auswertungsanforderungen widersprach, so dass auf eine solche Ausweitung verzichtet werden musste.

Mit der Zuordnung aller Beschwerdennennungen zu den sieben beschriebenen Kategorien war aus ärztlicher Sicht eine Einteilung erreicht, die keine weitere Vereinfachung zuließ. Dennoch wurde – wie analog für die kategorisierten Freitextangaben der vermutlich auslösenden Schadstoffe – der Versuch unternommen, die Beschwerdekategorien nochmals zu reduzieren. Damit sollte sowohl für die Beschwerden als auch für die Noxen eine auf die 291 GSP-Patienten anwendbare überschaubare Zahl von Kombinationen erreicht werden. Es galt zu überprüfen, ob bestimmte Beschwerden- bzw. Noxenkombinationen überdurchschnittlich häufig vergeben worden waren und ob sich wechselseitige Abhängigkeiten feststellen ließen.

Durch das Zusammenfassen der Kategorien 1 (Atmung/Atemwege) und 3 (Herz-Kreislauf-System) einerseits sowie der Kategorien 4 (Magen-Darm-Trakt) und 5 (Haut/Schleimhäute) andererseits und durch zusätzlichen Verzicht auf die Kategorie Allgemeinsymptome, die sich wegen ihrer Häufigkeit (70,3% aller Patienten) nicht zur weiteren Differenzierung der Patienten eignete, entstand folgende Grobeinteilung aller Beschwerdennennungen:

1. Beschwerden an den Atemwegen oder am Herz-Kreislauf-System
2. Beschwerden am Bewegungsapparat
3. Beschwerden am Magen-Darm-Trakt oder der Haut oder Schleimhäute
4. Beschwerden am/im Kopf oder an den Sinnesorganen.

Durch die Reduktion aller Beschwerdenangaben auf diese vier Beschwerdekategorien ( $B_{1-4}$ ) ergaben sich rein rechnerisch 16 ( $2^4$ ) mögliche Beschwerdenkombinationen. Analog wurde mit den vermutlichen Auslösern verfahren, nur dass dort die Verdichtung zur Bildung von 5 Noxenkategorien mit 32 ( $2^5$ ) möglichen Noxenkombinationen führte.

Die mit derart groben Kategoriensystemen verbundene Validitäts- und Reliabilitätsproblematik ist den Autoren bewusst. Die angesichts der geringen Fallzahl gewählte Kategorisierung kann daher nur als Versuch einer Annäherung an das Problem der nachträglichen Beschwerden- und Noxenkategorisierung angesehen werden.

#### **2.4.3 Kategorisierung der Beschwerdendauer**

Die in Frage 10 des UmedFB enthaltenen freitextlichen Zeitangaben zur Dauer der einzelnen Beschwerden wurden zunächst vereinheitlicht, indem Kalenderjahr- und Kalendermonatsangaben auf Beschwerdezeiträume umgerechnet wurden. Bei den ca. 10% fehlenden Angaben wurde die Patientenakte zu Rate gezogen und anhand anderer Angaben (Anamnese, Diagnosen, in einzelnen Fällen auch nur Näherung z.B. über Eingangsfragen des SF-36) eine Abschätzung der Beschwerdendauer vorgenommen.

#### **2.5 Scoringssystem für $f_1$ MCS und $f_2$ MCS**

Da die Selbsteinstufung der Patienten bezüglich einer MCS-Störung sehr subjektiv geprägt und die ärztlichen MCS-Einstufungen auf den Ebenen 1 und 2 im ersten Teil der Studie beträchtliche Urteiler- bzw. Zentrumsunterschiede erkennen ließen, wurde der Versuch unternommen, den Einstufungsprozess stärker zu formalisieren. Zu diesem Zweck hat das Studienzentrum ein *Scoring-system zur formalisierten, computergestützten MCS-Einstufung* (Scoringssystem für  $f_1$ MCS und  $f_2$ MCS) entwickelt. Während bei  $f_1$  weitestgehend auf Patientenangaben zurückgegriffen wurde, so dass die Einstufung unabhängig vom Urteil des Arztes erfolgt (also eine gewisse Nähe zur sMCS-Kategorie besteht), fließen in das  $f_2$ -System zusätzliche Informationen aus dem ärztlichen Basisdokumentationsbogen ein, so dass das Scoringergebnis von ärztlichen Einschätzungen beeinflusst wird und damit der ehemaligen MCS2-Kategorie näher steht (die Abkürzung MCS2 wurde zugunsten von cMCS aufgegeben; dieses

steht für klinisch eingeschätzte MCS bzw. „clinically estimated MCS“, kurz „clinical MCS“ oder cMCS). Wir beginnen mit dem **Scoringsystem für f<sub>2</sub>MCS**:

In einem ersten Schritt wurden aus den verfügbaren Fragebögen (UmedFB, GesFB, BDB) diejenigen Fragen ausgewählt, die eine Nachbildung der MCS-Kriterien ermöglichten (s. Tabelle 2-8). In einem zweiten Schritt wurden die relevanten Antwortkategorien festgelegt und sodann in einem dritten Schritt einer jeden Kategorie nach fachlicher Abwägung eine bestimmte Punktzahl zugeordnet (je nach Wertigkeit entweder -2, -1, 0, +1 oder +2).<sup>8</sup> Insgesamt sind in das System 6 Fragen aus dem UmedFB, 2 Fragenkomplexe aus dem GesFB und 15 Fragen aus dem BDB, insgesamt also 23 Fragen eingegangen. Das System enthält 33 Punktnennungen. Der Summenscore betrifft theoretisch einen Wertebereich von -16 bis +20, empirisch wurde der Bereich von -13 bis +19 ausgeschöpft. Auf Itemebene sind pro Person bis zu zwei nicht verwertbare Angaben zulässig. Dabei kann es sich um fehlende Angaben („missings“) oder um nicht verwertbare Angaben („weiß nicht“ etc.) handeln.

Darüber hinaus war ein Schwellenwert („cut-off“, „cutpoint“) festzulegen, der die fMCS-Gruppe von der Nicht-fMCS-Gruppe trennt. Durch Einführung eines solchen cut-off-Wertes wandelt man die mittels Scoringverfahren erhaltenen Werte in Nominalkategorien um:

Summenwert < cut-off: fMCS liegt nicht vor

Summenwert ≥ cut-off: fMCS liegt vor

---

<sup>8</sup> Antwortkategorien, die in der Tabelle nicht explizit benannt sind, gehen nicht bzw. mit null Punkten in das Scoring ein.

Tabelle 2-8: Scoringssystem zur formalisierten, computergestützten Ermittlung einer MCS auf der Basis von Patientenangaben und ärztlichen Einschätzungen ( $f_2$ MCS)

<b>Frühere Exposition/Initialexposition</b>		
BDB-F25a oder 28.1a (frühere Exp., hyg.)	ja	+1
BDB-F25b oder 28.1b (frühere Exp., tox.)	ja	+2
BDB-F19 oder BDB-F29 (Initialexposition)	ja	+1
<b>Aktuelle Exposition/Auslöser</b>		
UmedFB-F16 (generelle Unverträglichkeit)	nein	-1
	ja	+1
UmedFB-F31 (Umweltfaktoren)	sicher/vermutlich verantwortlich	+1
BDB-F28.2a (aktuelle Exp., hygienisch)	ja	+1
BDB-F28.2b (aktuelle Exp., toxisch)	ja	+2
<b>Zahl der Noxen/Schadstoffe</b>		
UmedFB-F32 (Schadstoffe etc.)	0-1 Noxe	-2
	2 Noxen	-1
	3 Noxen	0
	4 Noxen	+1
	5 und mehr Noxen	+2
GesFB, MCS-FB (Noxen/Beschwerden)	Anzahl Stoffe < 5 (cut-off)	-1
	Anzahl Stoffe $\geq$ 5 (cut-off)	+1
<b>Beschwerdenbereiche (BB)</b>		
BDB-F7 (ohne Körperregionen)	0-1 Bb	-1
	2 Bb	0
	$\geq$ 3 Bb	+1
GesFB, MCS-FB (Beschwerden/Noxen)	Anzahl BB < 7	-1
	Anzahl BB $\geq$ 7	+1
<b>Expositionsvermeidungsverhalten</b>		
BDB-F17 (Expositionsvermeidung von 1 = gar nicht bis 6 = außerordentlich)	(1) und (2)	0
	(3) und (4)	+1
	(5) und (6)	+2
<b>Diagnostik</b>		
BDB-F38 (Kausalitätsbeurteilung)	unwahrscheinlich	-2
	möglich	-1
	wahrscheinlich	+1
	sehr wahrscheinlich	+2
BDB-F40 (umweltbedingte Erkrankung)	nein	-2
	ja	+1
	falls zusätzlich MCS	+1
<b>Negativkriterien</b>		
UmedFB-F37 (seelische Mitverursachung)	ja	-2
BDB-F35 (erklärende Diagnose*)	ja	-2
UmedFB-F124 (Rauchen)	„rauche zur Zeit“	-2
<b>Chronizität</b>		
Beschwerdendauer s. Ausschlusskriterium (< 6 Monate)		
<b>Ausschlusskriterium</b>		
UmedFB-F9 (Beschwerdendauer)	< 6 Monate $\rightarrow$ Ausschluss	
		<b>Summenscore:</b>

\*Dies gilt nicht für Patienten, bei denen eine „MCS“-Diagnose die Beschwerden erklärt.

Einstufung:  $f_2$ MCS, falls Summenscore  $\geq$  4; Nicht- $f_2$ MCS, falls Summenscore < 4

Um die Güte des MCS-Scorings einschätzen zu können, müsste das Scoringergebnis mit der wahren Diagnose („Goldstandard“) hinsichtlich diagnostischer Gütekriterien verglichen werden (s. Tabelle 2-9).

*Tabelle 2-9: Prinzipieller Zusammenhang zwischen dem Scoringergebnis (Testergebnis) und dem tatsächlichen Auftreten der MCS-Störung (gemäß „Goldstandard“)*

		MCS			
		vorhanden		nicht vorhanden	
Test	positiv	richtig positiv	a	b	falsch positiv
	negativ	falsch negativ	c	d	richtig negativ

Es gibt zwei Möglichkeiten für ein korrektes Scoringergebnis (richtig positiv und richtig negativ) und zwei Möglichkeiten für ein falsches Testergebnis (falsch positiv und falsch negativ). Da zur Feststellung einer MCS kein diagnostischer Goldstandard zur Verfügung stand (allenfalls aufwändige Expositionsversuche wären dazu geeignet gewesen), war eine zuverlässige Bewertung des vorgeschlagenen Screeningverfahrens nicht möglich. Solange überdies nicht klar ist, ob die bisherigen MCS-Einstufungen auf Ebene 0, 1 oder 2 des Zentrums 1, 2, 3, ... oder 6 der Realität am nächsten kommen, gibt es kein verlässliches Mittel zur Einschätzung des Validitätsstatus der verwendeten „Diagnoseverfahren“.

Es muss im Gegenteil damit gerechnet werden, dass ein paradoxes Resultat entsteht. Wenn nämlich ein neues Verfahren (hier das  $f_2$ MCS-Scoring) mit einem vorbestehenden, aber ungenaueren „Standardverfahren“ (etwa der auf die Cullen-Kriterien gestützten ärztlichen MCS-Einstufung) verglichen wird, kann das neue Verfahren schlechter abschneiden, obwohl es in Wirklichkeit das bessere Verfahren ist.

In Anbetracht dieser unbefriedigenden Sachlage (fehlender Goldstandard) wurde der Schwellenwert beim  $f_2$ MCS-Scoring pragmatisch so gewählt, dass in allen Zentren MCS-Fälle zu verzeichnen waren ( $n > 0$ ) und insgesamt betrachtet der resultierende  $f_2$ MCS-Anteil zwischen dem cMCS- und dem  $f_1$ MCS-Anteil lag (s. Tabelle 2-10 und Abbildung 2-1). Danach kam am ehesten ein Schwellenwert von 4 oder von 5 in Betracht. Da die MCS2- (bzw. cMCS-) Anteile in Bredstedt und München im Studienjahr 2003 deutlich niedriger lagen

als im Studienjahr 2000, haben wir uns bei der Ableitung des cut-off-Wertes zusätzlich an den Zahlen von 2003 orientiert (s. Abbildung 2-1).<sup>9</sup> Da mit dem cut-off-Wert 4 ein etwas höherer f<sub>2</sub>MCS-Anteil verbunden ist als mit dem Wert 5, was wiederum die statistische Auswertung erleichtert, fiel die Wahl auf den cut-off-Wert 4 (statt 5).

Die aus der Literatur verfügbaren MCS-Falldefinitionen sind vorzugsweise mit „Positivkriterien“ ausgestattet, so dass auch deren Nachbildung mittels eines bipolaren Scoringsystems das Vorliegen von „MCS“ mit einem eindeutig positiven Summenscore anzeigen musste, hier also durch Werte von  $\geq 4$ .

*Tabelle 2-10: MCS-Anteile in den beteiligten Zentren (2000/03) auf verschiedenen diagnostischen Ebenen in Abhängigkeit von unterschiedlichen cut-off-Werten. Die sMCS- und cMCS-Kategorie wurden zum Vergleich mitaufgeführt. Auf die Angabe der Anteile der Nicht-MCS-Gruppen wurde in dieser Zusammenstellung verzichtet. Gesamtzahl der Patienten n = 291; davon 234 im Jahr 2000 und 57 im ersten Halbjahr 2003. Die Prozentangaben dienen in Anbetracht der geringen Zellenbesetzungen lediglich der Orientierung.*

MCS-Gruppen	cut-off	GSP		Aachen		Berlin		Bredstedt		Gießen		München	
		Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%
sMCS		109	40,1	9	33,3	28	31,8	35	50,0	11	21,6	26	72,2
f <sub>1</sub> MCS	3	102	38,8	4	15,4	28	33,7	38	54,3	10	21,7	22	57,9
f <sub>2</sub> MCS		99	40,4	3	13,6	17	21,3	52	78,8	6	15,4	21	55,3
f <sub>1</sub> MCS	4	76	28,9	3	11,5	21	25,3	30	42,9	6	13,0	16	42,1
f <sub>2</sub> MCS		83	33,9	3	13,6	12	15,0	48	72,7	4	10,3	16	42,1
f <sub>1</sub> MCS	5	56	21,3	3	11,5	14	16,9	22	31,4	4	8,7	13	34,2
f <sub>2</sub> MCS		74	30,2	3	13,6	9	11,3	45	68,2	3	7,7	14	36,8
cMCS		76	27,9	2	7,7	0	0	56	81,2	0	0	18	47,4

sMCS = selbstberichtete MCS

f<sub>1</sub>MCS = formal abgeleitete MCS – Scoringsystem f<sub>1</sub> (untersucherunabhängige Kurzform mit Negativ-Kriterien)

f<sub>2</sub>MCS = formal abgeleitete MCS – Scoringsystem f<sub>2</sub> (untersucherabhängige Langform)

cMCS = klinisch eingeschätzte MCS, abschließende ärztliche Beurteilung (anhand der Fallkriterien nach Cullen), entspricht im alten Schema der MCS2-Kategorie (Ebene 2).

<sup>9</sup> Hierbei ist zu beachten, dass zwischen der ersten und der zweiten Erhebungsphase eine gemeinsame Fallkonferenz in Berlin stattgefunden hatte. Die Studienleitung geht davon aus, dass dieser Erfahrungsaustausch sich positiv (vereinheitlichend) auf die umweltmedizinischen Fallbeurteilungen in 2003 ausgewirkt und somit zu einer Verminderung des Zentreneffektes beigetragen hat.

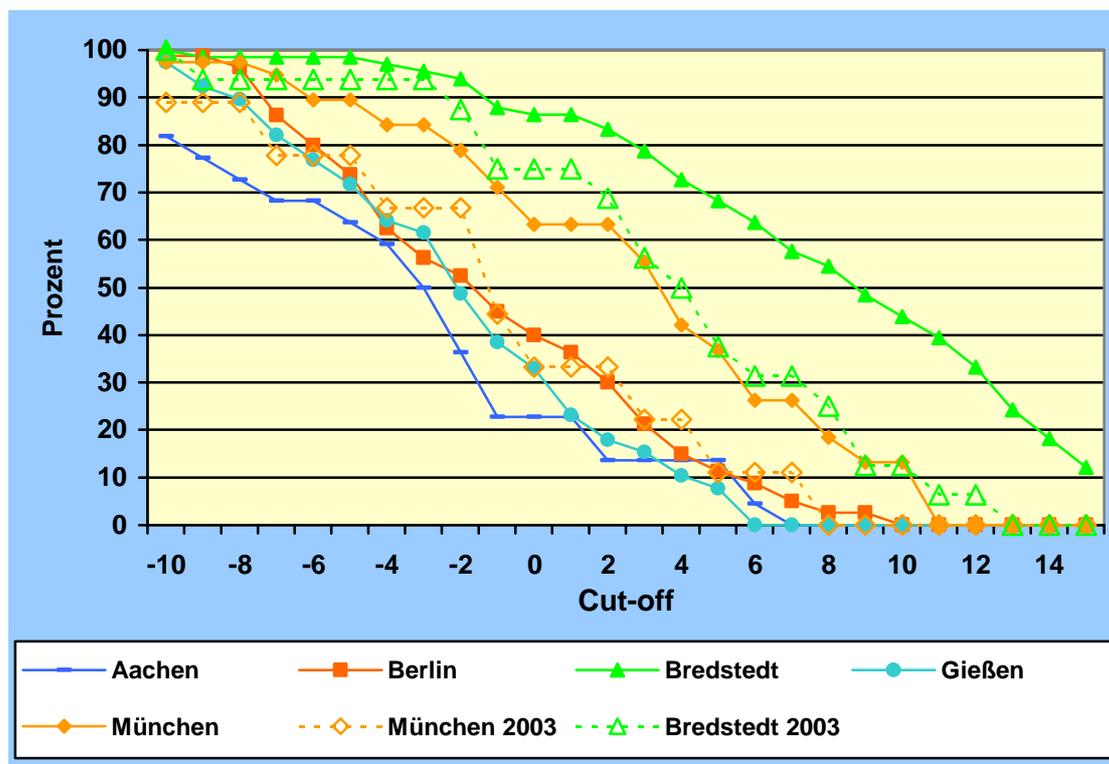


Abbildung 2-1:  $f_2$ MCS-Anteil in den Zentren in Abhängigkeit vom Cut-Off

Das vorstehende  $f_2$ -Scoringsystem stützt sich also sowohl auf Patientenangaben, als auch auf ärztliche Einschätzungen. Es ist daher immer noch von Urteilereinflüssen abhängig. Geht man noch einen Schritt weiter und entfernt die Kriterien, die von ärztlichen Einschätzungen abhängen, aus dem System, dann ergibt sich ein verkürztes Schema, das **Scoringsystem für  $f_1$ MCS** (Tabelle 2-11). Es besteht noch aus 8 Items und einem Ausschlusskriterium.

Durch den Wegfall mehrerer „Positivkriterien“, die an ärztliche Urteile gebunden waren, ist die Skala stärker in den negativen Bereich hinein verschoben (theoretisch  $-10$  bis  $+7$ , empirisch  $-8$  bis  $+7$ ). Das Scoringergebnis ergibt sich wiederum aus der Summe der Einzelwerte. Auf Itemebene ist maximal eine nicht verwertbare Angabe zugelassen. Auch im Falle des  $f_1$ -Systems gilt, dass vor allem die Positivkriterien ein „MCS“ definieren, so dass der Schwellenwert im positiven Bereich liegen muss.

Tabelle 2-11: Scoringsystem zur formalisierten, computergestützten Ermittlung einer MCS auf der Basis von Patientenangaben ( $f_1$ MCS)

<b>Aktuelle Exposition/Auslöser</b>		
UmedFB-F16 (generelle Unverträglichkeit)	nein	-1
	ja	+1
UmedFB-F31 (Umweltfaktoren)	sicher/vermutlich verantwortlich	+1
<b>Zahl der Noxen/Schadstoffe</b>		
UmedFB-F32 (Schadstoffe etc.)	0-1 Noxe	-2
	2 Noxen	-1
	3 Noxen	0
	4 Noxen	+1
	5 und mehr Noxen	+2
GesFB, MCS-FB (Noxen/Beschwerden)	Anzahl Stoffe < 5 (cut-off)	-1
	Anzahl Stoffe $\geq$ 5 (cut-off)	+1
<b>Beschwerdenbereiche (BB)</b>		
BDB-F7 (ohne Regionen)	0-1 Bb	-1
	2 Bb	0
	$\geq$ 3 Bb	+1
GesFB, MCS-FB (Beschwerden/Noxen)	Anzahl BB < 7	-1
	Anzahl BB $\geq$ 7	+1
<b>Negativkriterien</b>		
UmedFB-F37 (seelische Mitverursachung)	ja	-2
UmedFB-F124 (Rauchen)	„rauche zur Zeit“	-2
<b>Chronizität</b>		
Beschwerdendauer s. Ausschlusskriterium (< 6 Monate)		
<b>Ausschlusskriterium</b>		
UmedFB-F9 (Beschwerdendauer)	< 6 Monate $\rightarrow$ Ausschluss	
<b>Summenscore:</b>		

Einstufung:  $f_1$ MCS, falls Summenscore  $\geq$  4; Nicht- $f_1$ MCS, falls Summenscore < 4

Die Wahl des Schwellenwertes erfolgte wiederum nach pragmatischen Gesichtspunkten: Der insgesamt resultierende  $f_1$ MCS-Anteil sollte zwischen dem sMCS- und dem  $f_2$ MCS-Anteil liegen (s. Tabelle 2-10 und Abbildung 2-2). Dieses Ergebnis wird am ehesten durch einen Schwellenwert 4 oder 5 erzielt. Da der Wert 4 zu einem etwas höheren  $f_1$ MCS-Anteil führt und damit die statistische Auswertung erleichtert wird, fiel die Wahl auf diesen Wert. Begünstigend kommt hinzu, dass bei dieser Wahl die „cut-offs“ für beide Scoringsysteme  $f_1$  und  $f_2$  den gleichen Wert aufweisen.

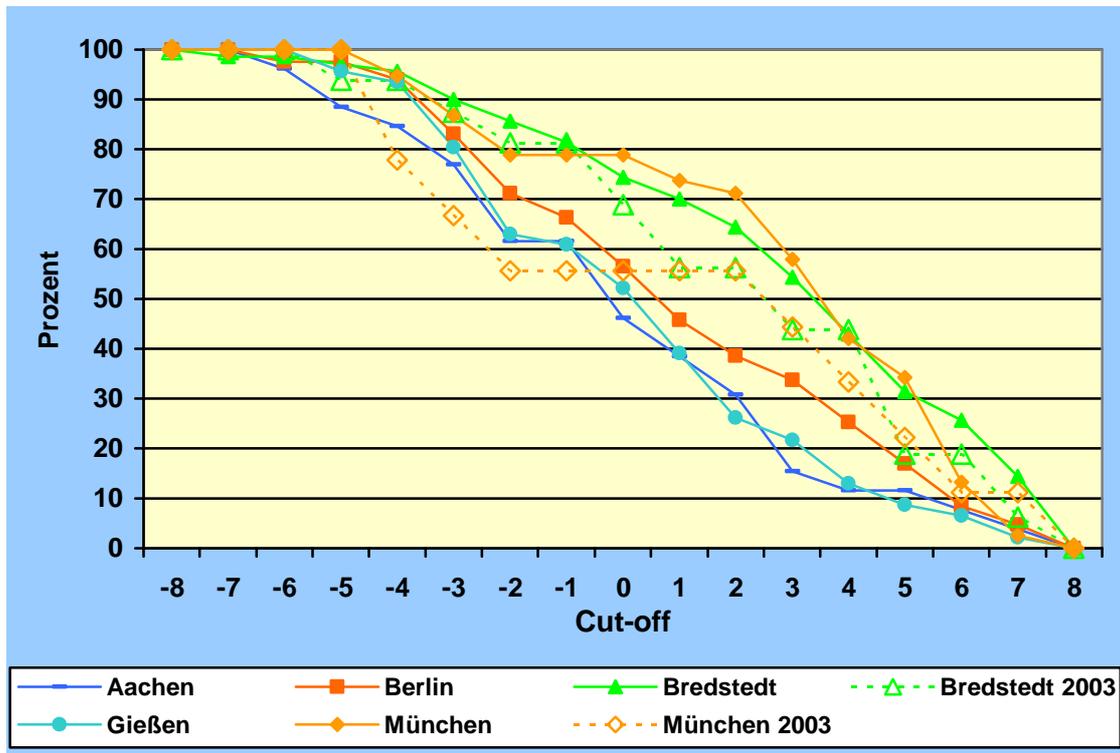


Abbildung 2-2:  $f_1$ MCS-Anteil in den Zentren in Abhängigkeit vom Cut-Off

## 2.6 Operationalisierung MCS-verwandter Syndrome (CFS, FMS)

Um zu überprüfen, wie groß die Anteile der Umweltambulanzstichprobe sind, die zumindest ein Teil der Kriterien für die Diagnose eines Chronic Fatigue Syndroms (CFS) oder eines Fibromyalgiesyndroms (FMS) erfüllen, wurden geeignete Items aus dem UmedFB und GesFB ausgewählt und kombiniert, um die Kriterien nachzubilden. Ein spezieller CFS/FMS-Fragebogen konnte in dieser Studie nicht eingesetzt werden, da die Probanden ohnehin schon eine umfangreiche Fragenbatterie bewältigen mussten.

### 2.6.1 CFS-Operationalisierung

Das Hauptkriterium des CFS, eine über 6 Monate anhaltende Müdigkeit, findet sich abgebildet in UmedFB-F21 („Leiden Sie seit mehr als 6 Monaten an starker, für Sie unerklärlicher Erschöpfbarkeit/Erschöpfung/Müdigkeit?“).

Hinsichtlich der Nebenkriterien konnten drei Themenkomplexe, nämlich Schlafstörungen, Konzentrations-/Gedächtnisschwierigkeiten und Reizbarkeit aus Items der SCL-90R bzw. der B-L nachgebildet werden.

Zum Komplex Schlafstörungen waren dies die Items 44 („Einschlafschwierigkeiten“) und 66 („unruhiger oder gestörter Schlaf“) der SCL-90R, jeweils in den Ausprägungen „stark“ und „sehr stark“, und Item 20 („Schlaflosigkeit“) der B-L in der Ausprägung „stark“ und „mäßig“, die sehr gute Interkorrelationen ( $0,65 < r < 0,74$ ) zeigen. Auch die Items 9 („Gedächtnisschwierigkeiten“) und 55 („Konzentrationsschwierigkeiten“) der SCL-90R korrelieren gut ( $r = 0,74$ ), ebenso das Item 11 der SCL-90R („Gefühl, leicht reizbar/verärgerbar zu sein“) mit dem Item 10 der B-L („Reizbarkeit“) mit  $r = 0,66$ ; sämtliche Korrelationen sind hochsignifikant ( $p < 0,001$  nach Pearson). Alle weiteren Korrelationen zwischen den genannten sieben Items liegen auf niedrigem Niveau ( $0,24 \leq r \leq 0,36$ ).

Um festzustellen, in welchen Konstellationen diese Nebenkriterien in der GSP auftreten, wurde über die sieben Items eine Faktorenanalyse gerechnet, die die Faktoren: Schlafprobleme (F1), kognitive Schwierigkeiten (F2) und Reizbarkeit (F3) mit einer Varianzaufklärung von 82,8% lieferte. Die auf Grundlage dieser drei Faktoren durchgeführte hierarchische Clusteranalyse lieferte eine deutliche 6-Cluster-Lösung. Zu den Ergebnissen siehe Kap. 3.9.1.

### **2.6.2 FMS-Operationalisierung**

Bei der Fibromyalgie (FMS) konnten nur Annäherungen an das Hauptkriterium für FMS, nämlich Schmerzen in mindestens drei Körperregionen mit einer Dauer von mindestens drei Monaten, gefunden werden. Die häufig beschriebenen assoziierten vegetativen Symptome, modifizierenden Faktoren und die Druckschmerzhaftigkeit der „tender-points“ konnten wegen der generell dem Studienzentrum nicht vorliegenden Untersuchungsbefunde nicht in die Operationalisierung eingehen. Für die Schmerzen wurden 10 der 14 Schmerzkategorien (unter Weglassung von (1) Kopfschmerzen, (7) Schmerzen im Brustkorb, (8) Schmerzen im Bauch oder im Magen, (10) Schmerzen im Unterleib und (14) Schmerzen in den Brüsten) aus UmedFB-F23 ausgewählt und jene Patienten als positiv gewertet, die das Vorliegen von mindestens drei der 10 Schmerzkategorien sowohl für die letzten 7 Tage als auch für die vergangenen 12 Monate bejaht hatten.

## **2.7 Auswertungskonzept und statistische Verfahren**

### **2.7.1 Vorbemerkungen**

Wie im Abschnitt „Studiendesign“ ausgeführt, handelt es sich beim Basisprojekt um eine ambulanzbasierte Studie, der primär ein Querschnittsdesign (mit implementiertem Fall-Kontroll-Konzept) zugrunde liegt. In die Auswertung einbezogen wurden all diejenigen Umweltambulanzpatienten, von denen ein umweltmedizinischer Fragebogen (UmedFB), ein Gesundheitsfragebogen (GesFB) und ein ärztlicher Basisdokumentationsbogen (BDB) – also je Patient ein kompletter Fragebogensatz – ausgefüllt im Studienzentrum vorlag. Die im Rahmen dieser Basisstudie verfügbaren Daten waren a) deskriptiv, b) konfirmatorisch (hypothesentestend) und c) explorativ auszuwerten, so dass die folgenden Auswertungsansätze unterschieden werden können:

a) Deskription. Wie schon der Bericht zur MCS-Studie I, so enthält auch dieser Bericht, wenn auch in geringeren Anteilen, deskriptive Elemente.<sup>10</sup>

b) Überprüfung von Hypothesen. Man geht von den auf einer vorbestehenden MCS-Falldefinition beruhenden Einteilungen der Umweltambulanzpatienten in eine MCS-Gruppe und in die dazu komplementäre Nicht-MCS-Gruppe aus. Damit liegt eine Schichtung des Datenmaterials vor oder – wenn man so will – die Gegenüberstellung einer Fallgruppe zu einer internen Vergleichsgruppe im Sinne eines Fall-Kontroll-Designs mit ambulanzbasierten Fällen und Kontrollen. Die Auswertung erfolgte dabei wie in einer Fall-Kontroll-Studie. Die zugehörigen inhaltlichen Hypothesen sind im Abschnitt 1.4 formuliert. Wie sich daraus unter den Rahmenbedingungen der Studie statistische Hypothesen ableiten lassen, ist ebenfalls unter 1.4 dargestellt (vgl. die Anmerkungen zu Punkt 1-6).

c) Explorative Datenanalyse. Hier wird auf eine vorausgehende (präjudizierende) MCS-/Non-MCS-Einteilung verzichtet. Das Hauptziel dieses Ansatzes besteht in der Suche nach Mustern/Strukturen/Typologien im Datensatz.

---

<sup>10</sup> Im Grunde kann man auch die unter Punkt c) behandelte exploratorische Datenanalyse der deskriptiven Statistik zurechnen.

### 2.7.2 Statistische Modelle und Verfahren

Neben der Deskription numerischer Daten in Form von absoluten ( $n$ ) und relativen [%] Häufigkeitsangaben und arithmetischen Mittelwerten (MW) werden dem Skalenniveau der Daten angepasste inferenzstatistische Verfahren zur Ermittlung des Alpha-Fehlerniveaus eingesetzt, wenn Parameter unterschiedlicher Stichproben auf die Zufälligkeit ihrer Unterschiede untersucht werden. Um sicherzustellen, dass Verteilungsvoraussetzungen nicht verletzt werden, wurden bevorzugt nonparametrische Tests durchgeführt.

Bei der Differenzierung der unterschiedlichen MCS-Einstufungskonzepte kommt für nominal und ordinal gestufte Merkmale der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zum Einsatz. Bei einem Anteil von über 20% erwarteter Zellenhäufigkeiten kleiner als 5 wurde Fishers exakter Test gerechnet. Zur Beurteilung von Abweichungen zwischen beobachteten und erwarteten Häufigkeiten einzelner Zellen wurden die standardisierten Residuen der betreffenden Zellen betrachtet. Der Mann-Whitney-Test bzw. der Kruskal-Wallis-Test wurde für ordinal- und intervallskalierte Daten angewendet. Mittelwertunterschiede wurden teilweise auch als Effektstärke ( $d$ ) nach (Cohen 1988) dargestellt.

Zur Darstellung von linearen Zusammenhängen zwischen einzelnen Merkmalen wurden Punkt-Moment-Korrelationen nach Pearson berechnet. Lineare Zusammenhänge zwischen mehreren Prädiktorvariablen und einer Kriteriumsvariablen wurde mittels multipler linearer Regressionen ermittelt.

Wenn für Prozentangaben Konfidenzintervalle zu bestimmen waren, erfolgte dies auf Grundlage einer Näherung von (Prigge 1937). Signifikanz zwischen zwei Prozentwerten wird dann festgestellt, wenn sich die Konfidenzintervalle aus beiden Stichproben nicht überlappen. Die nach Prigge geschätzten Intervalle sind nicht symmetrisch und überschätzen das  $(1-\alpha)$ -Niveau, wodurch dieses Verfahren Unterschiede konservativer testet.

Für den Vergleich von arithmetischen Mittelwerten der vorliegenden Stichprobe mit arithmetischen Mittelwerten aus der Literatur werden Einstichproben-t-Tests angewendet, die bei unseren Fallzahlen robust gegen Abweichungen von der

Normalverteilung sind. Zum Vergleich der Verteilungen einzelner Merkmale in der Gesamtstichprobe mit den Verteilungen dieser Merkmale in anderen Stichproben wurden Chi-Quadrat-Einzeltests durchgeführt. Mit diesem Verfahren wird auch überprüft, inwieweit die Alters-Geschlechts-Verteilungen unterschiedlicher Stichproben (z.B. GSP zu BGS 98) bzw. unterschiedlicher Stichprobenteile (z.B. GSP zu KSP) voneinander abweichen.

In einzelnen Fällen wurden Unterschiede zwischen Wiederholungsmessungen (2000 vs. 2003) statistisch mit dem McNemar-Test bzw. einer MANOVA (Multivariate Analysis of Variance, multivariate Varianzanalyse) überprüft.

Zur Identifikation von Patientengruppen, die sich hinsichtlich eines definierten Satzes von Merkmalen innerhalb der Gruppen möglichst ähneln und zwischen den Gruppen möglichst unähnlich sind, wurden hierarchische Clusteranalysen gerechnet. Zur Reduktion von umfangreichen Datensätzen wurden Faktorenanalysen mit der Hauptkomponentenanalyse und anschließender Rotation der Faktoren durchgeführt.

Statistische Signifikanzangaben im Prozentbereich wurden auf zwei Stellen nach dem Komma beschränkt und gerundet. Signifikanzwerte im Promillebereich wurden auf drei Stellen nach dem Komma in Bezug zum 1‰-Niveau dargestellt.

Bei Prozentangaben handelt es sich im Allgemeinen um „gültige Prozente“. Darunter werden Prozentsätze verstanden, die sich auf die Anzahl gültiger Fälle beziehen. Die Anzahl gültiger Fälle ist dabei die Anzahl aller Fälle abzüglich der Fälle ohne Angabe (Missing) und ggf. abzüglich der als ungültig deklarierten Fälle.

Zum Vergleich der Gesamtstichprobe mit dem Bevölkerungsquerschnitt wurden die Daten aus dem Bundes-Gesundheitssurvey von 1998 (BGS 98) herangezogen. Zur weiteren Auswertung wurden die BGS-98-Daten nach den ADM-Grundsätzen (ADM: Arbeitskreis deutscher Markt- und Sozialforschungsinstitute) hinsichtlich der Merkmale: Alter, Geschlecht, Bundesland und

Gemeindegröße umgewichtet, um so eine angenähert repräsentative Stichprobe der deutschen Wohnbevölkerung zu erhalten. Da es sich bei den Teilnehmern dieser MCS-Studie um umweltmedizinische Patienten und nicht um einen repräsentativen Bevölkerungsquerschnitt handelt, war zu erwarten, dass die Ambulanzpatienten in ihrer Altersverteilung und möglicherweise auch in der Geschlechtsverteilung von den Verteilungen in der Allgemeinbevölkerung abweichen.

Auswertungen von Freitextangaben erfolgten zum einen als einfache Häufigkeitsauszählungen über das Vorliegen von Patientenangaben. Zum anderen wurden bei inhaltlichen Analysen zunächst von unabhängig arbeitenden Ärzten Kategoriensysteme vorgeschlagen, die anschließend gemeinsam überarbeitet und beschlossen wurden. Auf dieser Basis erfolgen ebenfalls Auszählungen, die weiter statistisch abgesichert wurden.

Alle Auswertungen wurden mithilfe des Statistikprogramms SPSS Version 12.0 für Windows durchgeführt.

### **2.7.3 Mustererkennung und Analyse von Beschwerden-Noxen-Kombinationen**

Von zentraler Bedeutung in der MCS-Studie ist die Frage, ob zwischen den von den Patienten berichteten Beschwerden (B), resp. den daraus abgeleiteten Beschwerdekategorien, und den von den Patienten verantwortlich gemachten Schadstoffen/Umwelteinflüssen (N = Noxen), resp. den daraus abgeleiteten Schadstoffkategorien, statistische Zusammenhänge bestehen, denen möglicherweise Ursachen-Wirkungs-Beziehungen zugrunde liegen. Das mit der Studie realisierte Untersuchungsdesign ist zur Feststellung von Ursache-Wirkungs-Beziehungen nur bedingt geeignet. Sofern zwischen bestimmten Schadstoffen und Beschwerden Zusammenhänge bestehen, sollten sie sich in einer überzufällig erhöhten Häufigkeit bestimmter Beschwerden-Schadstoff-Kombinationen zeigen.

Nach der Codierung aller Freitextangaben lagen für jeden Patienten für Beschwerden und Schadstoffe getrennt je sieben dichotome Angaben vor, die das Vorliegen (1) bzw. Nicht-Vorliegen (0) einer Beschwerden- bzw. Schadstoffkategorie anzeigten. Diese Angaben konnten zu Beschwerden- und Schadstoffprofilen der Patienten zusammengefasst werden (z.B.: B0100001, ein Patient mit Beschwerden des Bewegungsapparates und mit Allgemeinsymptomen, wäre codiert mit B27, weil in diesen Beschwerdenkategorien Beschwerden vorliegen; hätte er als auslösende Ursachen Lösemittel und Biozide angegeben, N1000007 = N17, so fiel er in die Kategorie B27-N17).

Der Frage nach Zusammenhängen zwischen Beschwerden- und Noxen-Angaben der Patienten kann man mit Hilfe der Profile nachgehen, indem alle gefundenen Beschwerden-Kombinationen mit allen gefundenen Noxen-Kombinationen gekreuzt werden. Systematische Zusammenhänge zwischen beiden Bereichen sind dann dadurch gekennzeichnet, dass bestimmte Zellen dieser Kreuztabelle überzufällig häufig besetzt sind. Die Betrachtung aller möglichen Kombinationen ist deshalb erforderlich, weil Patienten in der Regel Beschwerden und Noxen aus mehreren Bereichen genannt haben (Beschwerdenkategorienanzahl: MW = 2,4; SD = 1,0; Noxenkategorienanzahl: MW = 2,1; SD = 1,2) und systematische Zusammenhänge in bestimmten Kombinations-Konstellationen bestehen können.

Unter Verwendung der aus den Patientenangaben abgeleiteten Kategoriensysteme ergibt sich theoretisch eine Kreuztabelle mit 128 Zeilen ( $2^7$  Beschwerdenkategorien-Kombinationen bzw. Beschwerdenprofile) und 128 Spalten ( $2^7$  Noxenprofile) mit insgesamt 16.384 ( $2^{14}$ ) Zellen, von denen ca. 1,8% mit der vorliegenden Stichprobe mit je einem Patienten besetzt werden könnten. Tatsächlich treten in der Gesamtstichprobe 69 unterschiedliche Beschwerdenprofile und 63 unterschiedliche Noxenprofile auf, wodurch 4.347 Zellen definiert werden, die zu 6,7% mit je einem Patienten der Studie besetzt werden könnten. Unter den 291 untersuchten Patienten wurden 257 unterschiedliche Beschwerden-Noxen-Profile gefunden, von denen die Profilkombination B17-N1 fünfmal vertreten war, sechs Profilkombinationen (B7-N17; B67-N1; B57-N17; B47-N5; B27-N3; B127-N1) traten dreimal und weitere 18 Kombinationen traten zweimal auf. Die restlichen 232 Beschwerden-Noxen-Kombinationen waren in der Stichprobe einmalig vertreten.

Diese Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit, bei der Suche nach systematischen Zusammenhängen zwischen Beschwerden und Noxen in der vorliegenden Stichprobe weitere Zusammenfassungen in beiden Bereichen vorzunehmen, damit jeweils weniger Profile und damit Kreuztabellen mit deutlich weniger, aber stärker besetzten Zellen resultieren.

**Clusteranalyse.** Ein formales Verfahren zur Reduktion der Anzahl von zu differenzierenden Profilen stellt die Clusteranalyse dar. Diese Methode sucht innerhalb von Stichproben Gruppen von Probanden, die – auf Grundlage bestimmter Merkmalsprofile – in sich möglichst ähnlich sind und sich untereinander hinsichtlich dieser Merkmale möglichst unterscheiden.

Dazu werden, ausgehend von allen Probanden, alle Profile verglichen und nach festzulegenden Kriterien diese sukzessive zu Gruppen (hier Cluster) zusammengefasst. Die Gruppenanzahl nimmt dabei von n (Stichprobenumfang) ausgehend stetig ab und der Gruppenumfang steigt von 1 ausgehend stetig an, bis zuletzt die gesamte Stichprobe ein Cluster bildet. Unter Berücksichtigung bestimmter Indikatoren wird dann eine Clusterlösung aus allen ermittelten Lösungen ausgewählt. Die gefundenen Cluster (Stichproben-Subgruppen) vereinen in sich ähnliche Profile.

Die sukzessiv ablaufende Clusterbildung erfolgt auf Grundlage formaler Kriterien durch die Anwendung mathematisch formulierter Algorithmen mit der Festlegung auf ein *Ähnlichkeitsmaß* (Maß mit dem die Ähnlichkeit zweier Profile quantifiziert wird) und eine *Fusionierungsmethode* (mathematische Formulierung dafür, wie die in einem Cluster vereinten Profile auf ein dieses Cluster repräsentierendes Profil verdichtet werden).

Diese Objektivität beim Prozess der Gruppenbildung/Clusterung ist mit dem vollständigen Ausblenden der inhaltlichen Dimension verbunden. In der vorliegenden Studie bleibt demnach bei Anwendung der Clusteranalyse der medizinische Hintergrund der verschiedenen Beschwerden- und Schadstoffprofile im Prozess der Clusterbildung vollkommen unberücksichtigt. Ob also Patienten mit Beschwerden der Kategorien 1 und 6 (B16) in die Gruppe der Patienten mit Beschwerden der Kategorie 1 (B1) oder in die Gruppe der Patienten mit Beschwerden der Kategorie 6 (B6) aufgenommen werden, wird bei der Clusteranalyse formal (und nicht fachlich fundiert) entschieden. Entscheidend aber war, dass sich das binäre Datenniveau der sieben Profilangaben bei der Anwendung der Clusteranalyse als so gering herausstellte, dass die angebotenen Cluster-Lösungen nicht stabil waren – sie veränderten sich je nach Reihenfolge der Daten. Aus diesen Gründen war für die Bearbeitung der Frage nach Zusammenhängen zwischen Beschwerden und Noxen der Einsatz der Clusteranalyse nicht möglich.

**Kreuztabellierung von Beschwerden-Noxen-Profilen auf der Grundlage von Freitextangaben.** Stattdessen wurden die vier Beschwerdekategorien mit ihren  $2^4 = 16$  Kombinationsmöglichkeiten und die fünf Noxenkategorien mit ihren  $2^5 = 32$  Kombinationsmöglichkeiten wie folgt näher untersucht: Nach Auswahl der am häufigsten auftretenden Kombinationen (8 Beschwerdenprofile und 9 Noxenprofile, die jeweils rund  $\frac{3}{4}$  aller auftretenden Beschwerden- bzw. Noxenprofile umfassten) wurden diese häufigsten Beschwerdenprofile und Noxenprofile in einer Kreuztabelle gegenüber gestellt. Mittels Haldane-Dawson-Test wurde geprüft, ob zwischen den Noxen- und Beschwerdenprofilen ein Zusammenhang besteht. Näheres dazu im Abschnitt 3.2.

#### 2.7.4 Auswertungsverfahren für die psychometrischen Daten

**Clusteranalyse.** Die Symptom-Checkliste von Derogatis (SCL-90-R, Deutsche Version) bietet mit ihren neun Subskalen, mit denen spezifische psychische Belastungen in den zurückliegenden sieben Tagen von den Patienten erfragt werden, gute Voraussetzungen, innerhalb der Gesamtstichprobe Patientengruppen zu identifizieren, in denen sich die Belastungsprofile der Patienten ähneln und zwischen den Gruppen grundlegend unterschiedliche Belastungsmuster bestehen. Zur Identifikation solcher Gruppen ist die Cluster-Analyse die Methode der Wahl.

Mit diesem Verfahren kann, basierend auf einem vorab festzulegenden Satz an Merkmalen, festgestellt werden, ob in der Stichprobe plausible Cluster, also Patientengruppen mit in sich ähnlichen Merkmalsausprägungen vorliegen, wie groß die Cluster-Anzahl ist und welche Patienten die Gruppen bilden. Nach erfolgter Cluster-Analyse können dann die Patientengruppen mit den erhobenen Daten beschrieben werden.

**Effektstärken.** Die Angaben im Gesundheitsfragebogen wurden für MCS-positive und für MCS-negative Patienten differenziert dargestellt. Zusätzlich wurde mit nonparametrischen Testverfahren festgestellt, inwieweit auf Item-, Subskalen- und Skalenebene gefundene Mittelwertunterschiede als zufällig bzw. überzufällig aufgetreten zu betrachten sind. Die tatsächlichen Beträge der bestehenden Unterschiede lassen sich anhand der Alpha-Fehler jedoch nicht vergleichen. Dazu wird die Effektstärke ( $d$ ) berechnet, die zur vereinheitlichten Beschreibung und zum Vergleich von Mittelwertunterschieden verschiedener Intervallskalen verwendet wird. Sie wird gebildet, indem die Mittelwertdifferenz an der gepoolten Streuung relativiert wird. Mittelwertunterschiede verschiedener Intervallskalen werden damit in Streuungseinheiten dargestellt und werden dadurch untereinander vergleichbar. Es besteht die Konvention, Mittelwertunterschiede mit Effektstärken zwischen 0,2 und 0,5 als schwache Effekte, Effektstärken zwischen 0,5 und 0,8 als mittelstarke Effekte und  $d$ -Werte größer als 0,8 als starke Effekte zu bewerten.

**Zusammenhangsanalyse anhand des MCS-Fragebogens.** Es bietet sich an, der Frage nach systematischen Zusammenhängen zwischen Noxen und Beschwerden auch auf Grundlage der im Gesundheitsfragebogen (S. 14-19) enthaltenen „MCS-Listen“ zu beschwerdenauslösenden Stoffen und zu Beschwerden und Symptomen nachzugehen. Dieser aus einer Beschwerden- und einer Stoffliste bestehende MCS-Fragebogen geht auf Hüppe et al. zurück (Hüppe et al. 2000). Im ersten Teil des Instruments wird die Beschwerdenintensität von 42 beschwerdenauslösenden Stoffen mit einer 6-stufigen Skala („keine Beschwerden“ bis „sehr starke Beschwerden“) erfasst. Im zweiten Teil des Instruments sind 48 Beschwerden hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit zu beurteilen, mit der sie als Reaktion auf Umweltstoffe auftreten. Erfasst werden die Antworten mit einer 5-stufigen Skala („gar nicht“ bis „sehr wahrscheinlich“). In den Instruktionen zum MCS-Fragebogen wird darauf hingewiesen, dass die Stoffe, die bei den befragten Patienten Beschwerden auslösen, in Konzentrationen vorliegen sollen, die von anderen Personen ohne Beschwerden ertragen werden.

Um Zusammenhänge zwischen beiden Item-Sets aufzudecken, wurden im ersten Schritt eine Faktorenanalyse über alle Beschwerden-Items gerechnet, wodurch die Vielzahl der Beschwerden auf eine überschaubare Anzahl Beschwerden-Gruppen mit in sich homogen beantworteten Beschwerden-Items reduziert wurde. Im zweiten Schritt wurde für jeden einzelnen Beschwerden-Faktor als Kriterium und den 42 Noxen-Items als Prädiktoren eine multiple lineare Regression mit schrittweiser Einschlussmethode gerechnet. Mit diesem Verfahren wird festgestellt, durch welche Noxen-Items sich die einzelnen Beschwerden-Faktoren am besten darstellen lassen. Zusammenhänge zwischen den Items beider Instrumente sollten sich darin zeigen, dass die einzelnen Faktoren durch jeweils unterschiedliche Gruppen der Noxen-Items gut vorhergesagt werden können bzw. ein hohes multiples  $R^2$  aufweisen.

### **2.7.5 Statistische Analysen im Teilprojekt „MCS und neurogene Entzündung“**

Die Auswertung wurde mit Hilfe der Software SPSS für Windows Version 11 vorgenommen. Alle Daten für die Patientengruppe wurden zunächst als absolute Werte einer Analyse nach dem allgemeinen linearen Modell für Messwiederholungen unterzogen. Als Innersubjektfaktoren dienten der Provokationstag (mit vs. ohne 2-Propanol), die Zeit (prae vs. post) und die Nasenseite während der Stimulation (stimulierte vs. nichtstimulierte Seite). Falls erforderlich wurden Differenzwerte zur „base line“ (post minus prae) gebildet, um die intraindividuellen Schwankungen über die Messtage hinweg auszugleichen. Die Hauptfaktoren wurden als signifikant angesehen, falls sie einen p-Wert von 0,05 oder geringer erreichten.

## **2.8 Datenschutz und Forschungsethik**

### **2.8.1 Datenschutz und Datensicherheit**

Von jedem Patienten (Studienteilnehmer) wurden zwei Fragebögen ausgefüllt, ein umweltmedizinischer Fragebogen und ein Gesundheitsfragebogen. Diese und der zu jedem Patienten/jeder Patientin erstellte ärztliche Basisdokumentationsbogen wurden in der Ambulanz durch Abtrennung der die Patientenstammdaten enthaltenden Vorblätter anonymisiert. Die anonymisierten Bögen wurden an das Studienzentrum (RKI) nach Berlin geschickt und dort in einer Datenbank erfasst. In dieser Datenbank sind nur anonymisierte Daten abgespeichert. Für die statistische Auswertung stehen demzufolge nur anonymisierte Daten zur Verfügung.

Um sicherzustellen, dass die Studiendaten nicht unerlaubt geändert werden können, war es notwendig, ein entsprechendes Sicherheitskonzept einzuführen. In Access bietet sich hierbei die Einrichtung von Benutzergruppen an, denen jeweils der Zugriff auf bestimmte Objekte der Datenbank erlaubt ist. Jeder Benutzer wird einer Gruppe zugeordnet und erhält ein persönliches Benutzerkonto, bestehend aus einem Namen und einem Kennwort. Als zusätzlicher Sicherheitsmechanismus wurde die Patientendatenbank durch ein Datenbankkennwort geschützt, welches nur den Anwendern mitgeteilt wurde.

Die für den Studienteilnehmer bestimmte „Erklärung im Datenschutz“ ist im Anlagenband enthalten. Dort ist auch die Einverständniserklärung abgedruckt.

Teilprojekt „Suszeptibilität bei MCS“. Die Abteilung Klinische Pharmakologie im Universitätsklinikum Göttingen erhielt die Einzel-Blutproben in anonymisierter Form mit Angabe einer Probennummer und dem zugehörigen Probenbegleitschein. Eine Identifizierung der Person war und ist damit nicht möglich. Das RKI übersandte die Proben mit Etiketten, die gut hafteten und feuchtigkeitsunempfindlich waren. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in strikt anonymisierter Form. Die Einverständniserklärung für die molekulargenetische Zusatzuntersuchung ist im Anlagenband enthalten.

### **2.8.2 Ethikkommission**

Die MCS-Studie I war am 17.01.2000 von der Ethikkommission der Charité genehmigt worden. Der Antrag zur ethischen Beurteilung des Anschlussprojektes (MCS-Studie II und Teilprojekt Suszeptibilität) wurde mit Datum vom 14.09.2001 von PD Dr. M. Worm bei der Ethikkommission der Charité eingereicht. Dem Antrag ist mit Schreiben vom 12.10.2001 von der Ethikkommission ohne Auflagen zugestimmt worden.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Symptom- und Schadstoffmuster

##### 3.1.1 Suche nach Symptommustern

In Kapitel 2.4.2 ist ausgeführt, wie die aus dem UmedFB entnommenen Symptommennungen der Patienten den sieben verfügbaren Beschwerdekategorien zugeordnet wurden. Wie in Tabelle 3-1 dargestellt, berichten ca. 70% der GSP-Patienten über Allgemeinsymptome. Auf die übrigen Kategorien entfallen jeweils rund 25-35% der Nennungen, während Beschwerden des Herz-Kreislauf-Systems mit etwa 11% deutlich seltener aufgeführt werden. Der Vergleich zwischen MCS-positiven und MCS-negativen Patienten ergibt vorwiegend bei Beschwerden des Magen-Darm-Trakts und den Allgemeinsymptomen signifikant häufigere Nennungen in den MCS-Gruppen (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Beschwerdekategorien und Häufigkeit des Auftretens in der Stichprobe insgesamt und im Vergleich MCS und Nicht-MCS

Beschwerdekategorie	Häufigkeit (%)			p*
	GSP	sMCS	Nicht-sMCS	
1 Atemwege	28,1	24,6	30,4	0,28
2 Bewegungsapparat	38,6	42,1	36,3	0,32
3 Herz-Kreislauf-System	11,6	14,9	9,4	0,15
4 Magen-Darm-Trakt	29,5	36,8	24,6	<b>0,03</b>
5 Haut oder Schleimhäute	24,9	21,9	26,9	0,34
6 Kopf oder Sinnesorgane	36,1	38,6	34,5	0,48
7 Allgemeinsymptome	69,1	72,8	66,7	0,27
	<b>GSP</b>	<b>f1MCS</b>	<b>Nicht-f1MCS</b>	<b>p*</b>
1 Atemwege	27,9	26,9	28,3	0,82
2 Bewegungsapparat	38,4	37,2	38,9	0,79
3 Herz-Kreislauf-System	11,6	12,8	11,1	0,69
4 Magen-Darm-Trakt	30,4	41,0	26,3	<b>0,02</b>
5 Haut oder Schleimhäute	25,7	24,4	26,3	0,75
6 Kopf oder Sinnesorgane	34,8	39,7	32,8	0,28
7 Allgemeinsymptome	70,3	82,1	65,7	<b>&lt; 0,01</b>

Fortsetzung Tabelle 3-1

Beschwerdenkategorie	Häufigkeit (%)			p*
	GSP	f2MCS	Nicht-f2MCS	
1 Atemwege	27,1	26,2	27,6	0,81
2 Bewegungsapparat	38,4	35,7	39,7	0,54
3 Herz-Kreislauf-System	10,9	11,9	10,3	0,71
4 Magen-Darm-Trakt	30,6	44,0	24,1	<b>0,001</b>
5 Haut oder Schleimhäute	26,4	23,8	27,6	0,52
6 Kopf oder Sinnesorgane	33,3	34,5	32,8	0,78
7 Allgemeinsymptome	70,2	78,6	66,1	<b>0,04</b>
	<b>GSP</b>	<b>cMCS</b>	<b>Nicht-cMCS</b>	<b>p*</b>
1 Atemwege	29,5	28,8	29,8	0,87
2 Bewegungsapparat	37,9	35,0	39,0	0,53
3 Herz-Kreislauf-System	11,9	13,8	11,2	0,55
4 Magen-Darm-Trakt	29,5	37,5	26,3	0,06
5 Haut oder Schleimhäute	25,3	23,8	25,9	0,71
6 Kopf oder Sinnesorgane	35,1	33,8	35,6	0,77
7 Allgemeinsymptome	69,5	73,8	67,8	0,33

\* Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Die Differenzierung der Beschwerdenkategorien nach unterschiedlichen MCS-Konstrukten hat somit keine wesentlichen Unterschiede zwischen MCS- und Nicht-MCS-Gruppen aufgedeckt. In den betrachteten Patientengruppen liegen eher ähnliche Beschwerdenspektren vor. Insgesamt wurden bei MCS-positiven Patienten im Mittel 0,4 Kategorien mehr gefunden ( $p < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test). Bei überwiegend ähnlichen Beschwerdenspektren gaben MCS-positive Patienten jedoch signifikant mehr Einzelbeschwerden an als MCS-negative Patienten (5,4 vs. 4,2; siehe Abschnitt 3.8).

Um herauszufinden, ob es unter den Umweltambulanzpatienten einzelne Subgruppen gibt, die ein von anderen Subgruppen abgrenzbares, eigenständiges Symptommuster besitzen (vgl. Hypothese 1 im Abschnitt 1.4), wurde eine Clusteranalyse über die 7 Beschwerdenkategorien gerechnet. Dabei stellte sich heraus, dass die angebotenen Clusterlösungen nicht stabil waren, sondern von der Reihenfolge abhängen, in der die Daten der Clusteranalyse zugeführt worden waren. Auf dieser Grundlage ließen sich also keine Subgruppen mit charakteristischen Symptommustern ermitteln. Die verfügbaren, auf Freitext-Symptomangaben der Patienten beruhenden Daten lieferten somit keine

Hinweise, die zu einer Stützung der unter 1.4 (Punkt 1) formulierten Hypothese herangezogen werden könnten. Ein anderer auf Kreuztabellierung basierender Auswertungsansatz ist im Kapitel 3.2 beschrieben.

### **3.1.2 Suche nach Schadstoffmustern**

Die Häufigkeitsverteilung der von den Umweltambulanzpatienten für ihre Beschwerden verantwortlich gemachten Schadstoffe zeigt Tabelle 3-2 in einer auf 7 Schadstoffkategorien reduzierten Form. Die Kategorie 1 (Innenraum-schadstoffe) überwiegt mit 64,5% der Nennungen. Die Kategorien 4 (Medikamente etc.), 3 (Zahnmaterialien), 7 (Holzschutzmittel, Biozide) und 2 (allg. Umweltverschmutzung, Außenraum) wurden jeweils von etwa jedem dritten bis vierten Patienten genannt. Seltener waren die Kategorien 5 („Natürliche Auslöser“) mit rund 20% und 6 („Physikalische Auslöser“) mit ca. 10% vertreten. Bei den Schadstoffen zeigen sich hochsignifikante Unterschiede in der  $f_1$ MCS-Differenzierung für alle Kategorien bis auf Kategorie 3 (Zahnmaterialien) und 6 („Physikalische Auslöser“), indem bei  $f_1$ MCS-Patienten alle Schadstoffkategorien häufiger gefunden wurden als bei Nicht- $f_1$ MCS-Patienten. Auch hier ist die  $f_2$ MCS-Differenzierung in den Verteilungen und Unterschieden ähnlich wie  $f_1$  und wird deshalb nicht dargestellt.

Die Angaben MCS-positiver Patienten decken im Mittel ein umfangreicheres Schadstoffkategorienspektrum ab als die Angaben MCS-negativer Patienten. Insgesamt wurden bei MCS-positiven Patienten annähernd doppelt so viele Schadstoffkategorien in ihren Angaben identifiziert als bei MCS-negativen Patienten (3,2 vs. 1,7;  $p < 0,001$ ; Mann-Whitney-Test).

Tabelle 3-2: Schadstoffkategorien und Häufigkeit der Angabe in der Stichprobe

Schadstoffkategorie	Häufigkeit (%)			p*
	GSP	f <sub>1</sub> MCS	Nicht-f <sub>1</sub> MCS	
1 Lösemittel, Industrie- und Haushaltschemikalien, VOC – Innenraum	64,5	89,7	54,5	< 0,001
2 allgemeine Umweltverschmutzung, Abgase – Außenraum	27,5	52,6	17,7	< 0,001
3 Zahnmaterialien, (Schwer-) Metalle	30,1	37,2	27,3	0,11
4 Medikamente, Nahrungsmittel, -zusatzstoffe, Kosmetika, Duftstoffe, Schmuck, Kleidung	30,1	53,8	20,7	< 0,001
5 "Natürliche Auslöser", Schimmel, Pollen, Erreger	21,0	32,1	16,7	< 0,01
6 "Physikalische Auslöser", Strahlung, Lärm, meteorologische Faktoren	10,5	12,8	9,6	0,43
7 Holzschutzmittel, Biozide, Desinfektionsmittel	30,4	43,6	25,3	< 0,01

\* Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Der Versuch einer Mustererkennung via Clusteranalyse schlug bei den aus den freitextlichen Angaben gebildeten Noxenkategorien in ähnlicher Weise wie bei den Beschwerdenbereichen fehl. Entscheidend war auch hier, dass sich das binäre Datenniveau der sieben Profil-Angaben bei der Anwendung der Clusteranalyse als so gering herausstellte, dass die angebotenen Cluster-Lösungen nicht stabil waren – sie veränderten sich je nach Reihenfolge der Daten. Aus diesen Gründen war eine Analyse von Assoziationen zwischen Beschwerden und Noxen auf der Grundlage der Clusteranalysen nicht möglich. Ein anderer auf Kreuztabellierung basierender Auswertungsansatz ist im Kapitel 3.2 beschrieben.

## **3.2 Zusammenhänge zwischen Schadstoff- und Symptommustern**

### **3.2.1 Versuch der Reduzierung der Beschwerden- und Noxenkategorien mit anschließender Kreuztabellierung**

Wie im Methodenkapitel unter 2.4.2 beschrieben, wurde der Versuch unternommen, die sieben Beschwerdenkategorien auf 4 Kategorien zu reduzieren, um zu einer überschaubaren Anzahl von Beschwerdenkombinationen zu kommen. Analog wurde mit den 7 Noxenkategorien verfahren

(Reduktion auf 5 Kategorien). Im Folgenden sind die Ergebnisse der Kategorienverdichtung und ihrer tabellarische Kreuzung dargestellt (vgl. dazu die Hypothese 2 im Abschnitt 1.4). Es muss jedoch vorweg deutlich darauf hingewiesen werden, dass es sich bei den so verdichteten Kategorien um rein theoretische Konstrukte handelt, die dem Versuch dienen, mögliche Assoziationen zwischen beiden Merkmalen – Beschwerden und Auslösern – aufzudecken. Aus ärztlicher Sicht ist besonders die enorme Verdichtung der Beschwerdenangaben kritisch zu bewerten, weil sie der Heterogenität der geklagten Symptome kaum mehr gerecht wird. Die Noxenklassifikation erscheint aus umweltmedizinischer Sicht nicht weniger problematisch. Im Folgenden sind die Ergebnisse dargestellt.

Alle 16 ( $2^4$ ) Beschwerdenprofile sind in der Stichprobe vertreten. Die Häufigkeitsauswertung (Tabelle 3-3) zeigt, dass acht Profile relativ häufig auftreten und ca. 72 % der Stichprobe beschreiben.

*Tabelle 3-3: Verdichtete Beschwerdenkategorien-Kombinationen in der Stichprobe*

	<b>Profil</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>kumulierte Prozent</b>
1	B <sub>4</sub> 3	33	11,3	11,3
2	B <sub>4</sub> 2	29	10,0	21,3
3	B <sub>4</sub> 0	28	9,6	30,9
4	B <sub>4</sub> 13	26	8,9	39,9
5	B <sub>4</sub> 34	26	8,9	48,8
6	B <sub>4</sub> 1	24	8,2	57,0
7	B <sub>4</sub> 4	23	7,9	64,9
8	B <sub>4</sub> 23	20	6,9	71,8
9	B <sub>4</sub> 12	15	5,2	77,0
10	B <sub>4</sub> 123	13	4,5	81,4
11	B <sub>4</sub> 134	13	4,5	85,9
12	B <sub>4</sub> 24	12	4,1	90,0
13	B <sub>4</sub> 234	12	4,1	94,2
14	B <sub>4</sub> 14	8	2,7	96,9
15	B <sub>4</sub> 124	7	2,4	99,3
16	B <sub>4</sub> 1234	2	0,7	100,0
		291	100,0	

Mit fünf Schadstoffkategorien lassen sich 32 ( $2^5$ ) Schadstoffkombinationen darstellen. In der Stichprobe wurden insgesamt 26 Kombinationen gefunden (Tabelle 3-4). Mit den neun am häufigsten vertretenen lassen sich ca. 81 % aller Fälle darstellen.

Tabelle 3-4: Verdichtete Noxenkategorien-Kombinationen in der Stichprobe

	<b>Profil</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>kumulierte Prozent</b>
1	N <sub>5</sub> 2	59	20,3	20,3
2	N <sub>5</sub> 0	45	15,5	35,7
3	N <sub>5</sub> 5	34	11,7	47,4
4	N <sub>5</sub> 12	22	7,6	55,0
5	N <sub>5</sub> 25	21	7,2	62,2
6	N <sub>5</sub> 1	18	6,2	68,4
7	N <sub>5</sub> 3	14	4,8	73,2
8	N <sub>5</sub> 4	12	4,1	77,3
9	N <sub>5</sub> 123	12	4,1	81,4
10	N <sub>5</sub> 23	8	2,8	84,2
11	N <sub>5</sub> 125	7	2,4	86,6
12	N <sub>5</sub> 35	5	1,7	88,3
13	N <sub>5</sub> 235	5	1,7	90,0
14	N <sub>5</sub> 15	4	1,4	91,4
15	N <sub>5</sub> 124	4	1,4	92,8
16	N <sub>5</sub> 1235	4	1,4	94,2
17	N <sub>5</sub> 234	3	1,0	95,2
18	N <sub>5</sub> 13	2	0,7	95,9
19	N <sub>5</sub> 45	2	0,7	96,6
20	N <sub>5</sub> 134	2	0,7	97,3
21	N <sub>5</sub> 245	2	0,7	97,9
22	N <sub>5</sub> 1234	2	0,7	98,6
23	N <sub>5</sub> 24	1	0,3	99,0
24	N <sub>5</sub> 135	1	0,3	99,3
25	N <sub>5</sub> 1245	1	0,3	99,7
26	N <sub>5</sub> 2345	1	0,3	100,0
		291	100,0	

Im nächsten Schritt wurde eine Kreuztabelle aus den acht am häufigsten vertretenen Beschwerdenbereichs- und den neun am häufigsten vertretenen Noxenkategorien-Kombinationen gebildet. Trotz der vorgenommenen Vergrößerung der Kategoriensysteme lag die mittlere Zellenbesetzung in dieser Kreuztabelle bei 2,4 Fälle pro Beschwerden-Noxen-Kategorien-Kombination. Damit geht einher, dass 67 Zellen (93,1%) eine erwartete Häufigkeit haben, die kleiner als 5 ist. Wegen der kleinen Erwartungswerte wurde der Haldane-

Dawson-Test (siehe Bortz et al. 1990, S. 137) zur globalen Überprüfung der Abhängigkeit beider Merkmale durchgeführt. Das Testergebnis zeigt ( $u = -1,06$ ;  $p = 0,85$ ), dass beide Merkmale in den untersuchten Stufen unabhängig voneinander auftreten. Bezogen auf die berücksichtigten Profile lässt sich also kein globaler Zusammenhang zwischen beiden Merkmalen feststellen.

Neben dem globalen Auswertungsansatz könnten spezifische Zusammenhänge, also theoriegeleitete Hypothesen überprüft werden, die sich als Ausschnitte der Kreuztabelle darstellen. Dieser Auswertungsansatz kann jedoch nicht verfolgt werden, da aufgrund der inhaltlich extrem weit gefassten Kategorien keine umweltmedizinisch qualifizierten Hypothesen formuliert werden können.

Weiterhin lässt sich auf der Ebene der einzelnen Zellen der Kreuztabelle prüfen, ob die Zellen überzufällig häufig besetzt sind, d.h. ob ein signifikanter Unterschied zwischen beobachteter und von den Randsummen her zu erwartender Zellenhäufigkeit vorliegt. Die Zellenhäufigkeit weicht signifikant vom Erwartungswert ab, wenn eine z-standardisierte Differenz (das standardisierte Residuum) zwischen beobachteter und erwarteter Häufigkeit einen Betrag von  $\geq 2$  aufweist und die erwartete Zellenhäufigkeit mindestens 5 ist. Da in der vorliegenden Kreuztabelle (Tabelle 3-5) kein solcher Wert existiert, weist sie keine überzufällig besetzte Zelle auf. Zwischen den beobachteten Beschwerdenkategorien- und Noxenkategorien-Kombinationen lassen sich also keine Kombinationen finden, die überzufällig auftreten und auf einen Zusammenhang zwischen Noxen und Beschwerden hinweisen würden.

Tabelle 3-5: Kreuztabelle der verdichteten Beschwerden- und Noxenkategorien

		Beschwerdenkategorien-Kombinationen B <sub>4</sub>								
		0	1	2	3	4	13	23	34	ge- samt
Noxenkategorienkombinationen N <sub>5</sub>	0	2 11,1% ,8	8 34,8% 1,6	5 20,0% ,0	4 15,4% -,5	5 25,0% ,5	4 19,0% -,1	2 11,8% -,7	4 17,4% -,2	34 19,7%
	1	2 11,1% ,6	1 4,3% -,6	3 12,0% ,8	0 ,0% -1,4	1 5,0% -,4	1 4,8% -,5	3 17,6% 1,5	2 8,7% ,2	13 7,5%
	2	5 27,8% ,5	6 26,1% ,4	3 12,0% -1,1	9 34,6% 1,3	5 25,0% ,2	3 14,3% -,8	1 5,9% -1,4	7 30,4% ,8	39 22,5%
	3	0 ,0% -1,0	1 4,3% -,3	1 4,0% -,4	3 11,5% 1,2	1 5,0% -,1	2 9,5% ,7	1 5,9% ,0	1 4,3% -,3	10 5,8%
	4	1 5,6% ,1	0 ,0% -1,1	1 4,0% -,3	1 3,8% -,3	1 5,0% ,0	2 9,5% ,9	2 11,8% 1,2	1 4,3% -,2	9 5,2%
	5	3 16,7% ,0	5 21,7% ,6	3 12,0% -,6	6 23,1% ,8	3 15,0% -,2	3 14,3% -,3	4 23,5% ,7	2 8,7% -,9	29 16,8%
	12	2 11,1% ,6	1 4,3% -,6	4 16,0% 1,5	0 ,0% -1,4	1 5,0% -,4	3 14,3% 1,1	0 ,0% -1,1	2 8,7% ,2	13 7,5%
	25	0 ,0% -1,3	1 4,3% -,8	3 12,0% ,5	3 11,5% ,4	2 10,0% ,1	2 9,5% ,0	2 11,8% ,3	3 13,0% ,6	16 9,2%
	123	3 16,7% 1,9	0 ,0% -1,2	2 8,0% ,5	0 ,0% -1,2	1 5,0% -,1	1 4,8% -,2	2 11,8% 1,0	1 4,3% -,3	10 5,8%
	ge- samt	18 100%	23 100%	25 100%	26 100%	20 100%	21 100%	17 100%	23 100%	173 100%

1. Zellenwert: beobachtete Häufigkeit

2. Zellenwert: relative Häufigkeit innerhalb einer Beschwerdenkategorien-Kombination in Prozent

3. Zellenwert: Standardisiertes Residuum (z-standardisierte Differenz)

Damit lassen sich die Ergebnisse dieser Auswertungen folgendermaßen zusammenfassen: Unter Verwendung der subjektiven Patientenangaben zu Beschwerden und Noxen ist in der untersuchten Stichprobe kein Hinweis auf statistische Zusammenhänge zwischen den geäußerten Beschwerden und den von den Patienten dafür verantwortlich gemachten Noxen gefunden worden. Bei den untersuchten Patienten lassen sich also keine charakteristischen Noxen-Beschwerden-Muster nachweisen. Die Hypothese 2 wird demnach durch die vorstehende Auswertung nicht gestützt.

### 3.2.2 Zusammenhänge zwischen Noxen- und Beschwerdenangaben aus dem MCS-Fragebogen

Die Suche nach systematischen Zusammenhängen zwischen subjektiven Beschwerden- und Noxenangaben kann, wie oben geschehen, auf den diesbezüglichen Freitextangaben der Umweltambulanzpatienten beruhen (was sich nicht als fruchtbar erwiesen hat), sie kann aber auch auf Daten basieren, die mittels „geschlossener Fragen“ gewonnen worden sind. Solche Beschwerden- und Noxenabfragen enthält der in den GesFB integrierte MCS-Fragebogen, der von Hüppe et al. entwickelt worden ist (Hüppe et al. 2000). Er besteht aus einer Beschwerdenliste und einer Stoffliste (vgl. den GesFB S. 14-19 im Anlagenband).

Zunächst wurde eine Faktorenanalyse über alle 48 Items der MCS-Beschwerdenliste gerechnet. Die Hauptkomponentenanalyse lieferte eine neun-Faktoren-Lösung mit einer Varianzaufklärung von 65,8%. Die ersten sechs rotierten Faktoren ließen sich inhaltlich gut interpretieren: Negatives psychisches Befinden (F1), Magen-/Darmbeschwerden (F2), Neurologische Leistungs- und Funktionsstörungen (F3), Schleimhautreizungen der oberen Atemwege (F4), gestörte Wahrnehmungen (F5) und Atembeschwerden (F6). Eine Tabelle mit den Faktorladungen der Beschwerden-Items befindet sich im Anlagenband.

Für jeden der sechs Beschwerden-Faktoren wurde anschließend eine multiple lineare Regression mit schrittweiser Einschlußmethode gerechnet, wobei die einzelnen Faktoren als Kriterium auf Grundlage der 42 Stoff-Items vorhergesagt werden sollten. Nur die Faktoren F2 (Magen-/Darmbeschwerden) und F4 (Schleimhautreizungen der oberen Atemwege) erreichten eine Varianzaufklärung von über 30%. Die zur Darstellung von F2 (Magen-/Darmbeschwerden) ins Modell aufgenommenen Items lauten: Innenraum neuer Autos (0,29), Raumerfrischer (0,28), Alkohol (0,27), unbekannte Stoffe (0,27), Nüsse (0,24), Mottenkugel (0,24), Tierhaare (-0,23), Weichmacher (-0,28) und Reinigungsmittel (-0,52) ( $R^2 = 42,1\%$ ). Schleimhautreizungen der oberen Atem-

wege (F4) stehen danach in einem schwachen korrelativen Zusammenhang zur Intensität, mit der Hausstaub/Hausstaubmilben (0,26), unbekannte Stoffe (0,20), Reinigungsmittel (0,19), Pollen (0,17) und der Duft frischen Kaffees (-0,16) Beschwerden auslösen ( $R^2 = 32,5\%$ ).<sup>11</sup> Die Varianzen der restlichen Faktoren wurden zu 15,6% bis 24,0% durch die schrittweise in die Modelle aufgenommenen Prädiktoren aufgeklärt. Ähnlich wie in der Bearbeitung der Freitextangaben festgestellt, ergibt auch die hier vorgestellte Auswertung des MCS-Fragebogens insgesamt keinen deutlichen Anhalt für Zusammenhänge zwischen Beschwerden und Auslösern.

Zur Überprüfung der zweiten Hypothese, wonach beim MCS-Syndrom Zusammenhänge zwischen Schadstoffexpositionen und gesundheitlichen Beschwerden bestehen sollen, wurde das o. g. Verfahren auf die Gruppe der f<sub>1</sub>MCS-positiven Patienten begrenzt angewendet. Die Hauptkomponentenanalyse errechnete eine 13-Faktorenlösung mit einer Varianzaufklärung von 75,7%. Von den ersten sechs rotierten Faktoren sind fünf inhaltlich gut interpretierbar und stimmen inhaltlich weitgehend mit den rotierten Faktoren in der GSP überein. Eine Tabelle mit den Faktorladungen der Beschwerden-Items der zweiten Faktorenanalyse befindet sich im Anlagenband. Die Varianzaufklärung der sechs linearen multiplen Regressionen variiert innerhalb der Teilstichprobe der f<sub>1</sub>MCS-positiven Patienten stärker als in der GSP. Die höchste Varianzaufklärung mit  $R^2 = 0,75$  findet sich bei dem inhaltlich schlecht interpretierbaren Faktor (F3). Dieser Faktor entspricht weitgehend F2 der ersten Faktorenanalyse (Magen-/Darmbeschwerden), enthält aber zusätzlich das Item Gelenk-/Muskelschmerzen, und zwar mit der höchsten Ladung auf diesem Faktor. Bei kleinen Stichproben und vielen Prädiktoren wird der tatsächliche multiple Zusammenhang überschätzt, was mit der „Schrumpfungskorrektur“ kompensiert werden kann (Carter 1979, zitiert nach Bortz 1999). Nach deren Anwendung fällt das maximale  $R^2$  von 0,75 auf 0,48. Das andere Extrem ist, dass sich ein Faktor (F5) durch keine Prädiktorenkombination hinreichend

---

<sup>11</sup> Die den Stoff-Items in runden Klammern angefügten Werte sind die standardisierten Betakoeffizienten.

sicher darstellen lässt. Die restlichen vier Faktoren erreichen eine Varianzaufklärung von 25,0% bis 41,9%.

In beiden Auswertungsansätzen (GSP und  $f_1$ MCS-positive Patienten) lassen sich gut interpretierbare Beschwerdefaktoren finden. Jedoch zeichneten sich zwischen den einzelnen Beschwerdefaktoren und den 42 abgefragten Stoff-Items keine deutlichen korrelativen Zusammenhänge ab. Dies spricht abermals gegen die im Abschnitt 1.4 unter Punkt 2 formulierte Hypothese.

### **3.3 Umweltmedizinische Beurteilung**

Bei etwa 10% der Umweltambulanzpatienten<sup>12</sup> haben die Ambulanzärzte hinreichende Anhaltspunkte für eine frühere, *erhöhte Schadstoffbelastung im Sinne einer Initialexposition* gesehen (vgl. BDB-F29), wobei dieser Anteil im Bredstedter Zentrum mit ca. 20% und im Münchener Zentrum mit ca. 28% signifikant herausgehoben war (siehe Abbildung 3-1).

---

<sup>12</sup> Es handelt sich um 9 gültige Prozent und 13% bezogen auf alle in die Studie einbezogenen UMA-Patienten. Die Frage nach einer Initialexposition (BDB-F29) konnte ärztlicherseits bei fast einem Drittel der Patienten nicht eindeutig beantwortet werden, war also mit „unklar“ angegeben.

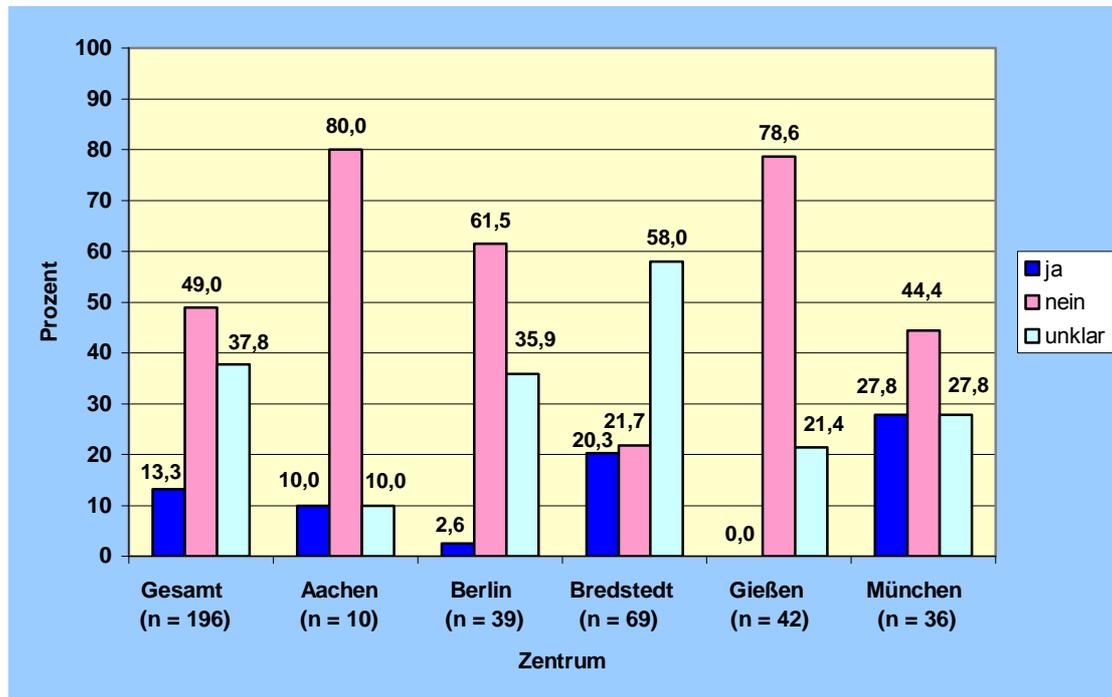


Abbildung 3-1: Anteile der GSP-Patienten gemäß Initialexpositionsbewertung (BDB-F29) insgesamt und nach Zentren getrennt

Betrachtet man nun die Anteile der initial Exponierten in den diversen MCS-Gruppen ( $f_1$ MCS,  $f_2$ MCS, cMCS) im Vergleich zu den jeweiligen Nicht-MCS-Gruppen, so zeigt sich, dass zwischen  $f_1$ MCS- und Nicht- $f_1$ MCS-Gruppe mit Anteilen von jeweils 14% keine signifikanten Unterschiede bestehen, während in der vom ärztlichen Urteil abhängigen  $f_2$ MCS-Gruppe 24% der Patienten initial exponiert waren gegenüber 6% der Nicht- $f_2$ MCS-Patienten. Noch deutlicher fallen die Unterschiede zwischen cMCS- und Nicht-cMCS-Patienten aus (28% vs. 4%). Die initial Exponierten in den MCS-Gruppen stammen zu einem erheblichen Teil aus Bredstedt (10 von 17 Pat. bei  $f_2$ MCS und 12 von 21 Pat. bei cMCS).

Somit ist die Hypothese 3a, wonach der MCS-Beginn mit Initialexpositionen assoziiert ist, anhand der verfügbaren Daten für  $f_1$ MCS nicht zu bestätigen, während sich für  $f_2$ MCS und cMCS Diskussionsbedarf abzeichnet (s. Kap. 4).

Die Anzahl derjenigen Patienten, bei denen nach ärztlicher Einschätzung (BDB-F28) eine hygienisch-präventivmedizinische Belastung vorlag, war naturgemäß größer als die Zahl der Patienten mit toxikologisch-klinisch bedeutsamen Expositionen (Tabelle 3-6). In beiden Fällen handelte es sich überwiegend um zeitlich zurückliegende Expositionen, die meist nur über die Expositionsanamnese abgeschätzt werden konnten. Überdies ergaben sich erhebliche Zentrenunterschiede mit maximalen Anteilen in Bredstedt.

Tabelle 3-6: Angaben zu früher/aktuell erhöhter Exposition nach Zentren.

Expositions-einschätzung	GSP		Aachen		Berlin		Bredstedt		Gießen		München	
	n/N	%Ja	n/N	%Ja	n/N	%Ja	n/N	%Ja	n/N	%Ja	n/N	%Ja
Frühere Expos. hyg.-präiv.*	93/268	35	<u>1/27</u>	<u>4</u>	<u>18/87</u>	<u>21</u>	<u>56/66</u>	<u>85</u>	<u>5/48</u>	<u>10</u>	13/40	33
toxikol.-klin.*	40/273	15	1/26	4	<u>2/87</u>	<u>2</u>	<u>35/72</u>	<u>49</u>	<u>0/48</u>	<u>0</u>	2/40	5
Aktuelle Expos. hyg.-präiv.*	58/267	22	<u>1/27</u>	<u>4</u>	16/87	18	<u>38/66</u>	<u>58</u>	<u>1/47</u>	<u>2</u>	<u>2/40</u>	<u>5</u>
toxikol.-klin.*	13/267	5	0/25	0	<u>0/87</u>	<u>0</u>	<u>13/68</u>	<u>19</u>	0/47	0	0/40	0

\* Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,001$  in allen 4 Merkmalen. **Hervorgehobene Zellen** weichen deutlich vom Erwartungswert ab. Das standardisierte Residuum liegt jenseits des Intervalls (-2;+2)

Differenziert man nun nach den unterschiedlichen MCS-Kategorien, ergibt sich für die GSP hinsichtlich der ärztlichen Expositionseinschätzung das folgende Bild (Abbildung 3-2): Abgesehen von der sMCS-Gruppe werden in den meisten Vergleichen die Patienten der jeweiligen MCS-Kategorie häufiger als belastet eingestuft als die der korrespondierenden Nicht-MCS-Kategorie. Diese Unterschiede nehmen bei allen abgefragten Expositionsformen (aktuell und früher, toxikologisch-klinisch und hygienisch-präventivmedizinisch) von  $f_1$ MCS nach cMCS beständig zu. Für die  $f_2$ MCS-Differenzierung, die ja von der ärztlichen Einschätzung mit beeinflusst ist (siehe Kap. 2.5), lässt sich durch Berechnung der Einflussfaktoren mittels multipler Regression zeigen, dass neben dem dominierenden Zentrumsfaktor (Bredstedt vs. Nicht-Bredstedt) der  $f_2$ MCS-Faktor (pos. vs. neg.) einen deutlichen Beitrag zur Varianzaufklärung leistet. Wird die multiple Regression mit den Prädiktoren „cMCS“ (statt  $f_2$ MCS) und „umweltmedizinisches Zentrum“ durchgeführt, bleibt der Zentrumsfaktor weiterhin bestimmend, während der cMCS-Faktor einen uneinheitlich starken

Einfluss auf die Kriteriumsvariable „ärztliche Expositionseinschätzung“ hat. Hier ist somit der Bredstedter Zentrumseffekt dominierend.

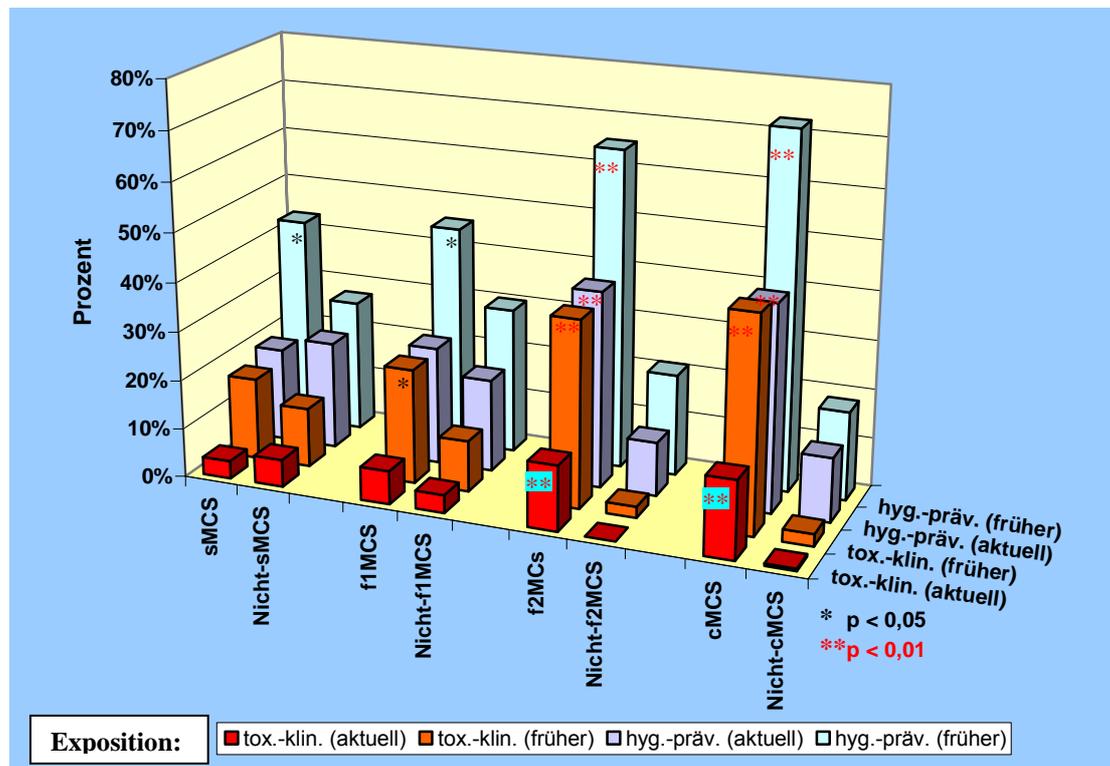


Abbildung 3-2: Ärztliche Einschätzungen der toxikologisch-klinischen und hygienisch-präventivmedizinischen Expositionen aktuell und früher nach MCS-Differenzierung

Zusammenfassend kann man sagen, dass in allen MCS-Gruppierungen ärztlicherseits häufiger eine erhöhte Exposition (sowohl eine aktuelle wie insbesondere auch eine frühere Exposition)<sup>13</sup> festgestellt worden ist, wobei ein zunehmender Trend von sMCS über f<sub>1</sub>- und f<sub>2</sub>MCS nach cMCS bestand. Dieses Ergebnis kann durch vielfältige Einflüsse bedingt sein.

Vordergründig scheint damit eine Stützung der dritten Hypothese („erhöhte Exposition bei MCS“) verbunden. Da Personen mit vermuteter Exposition jedoch aufgrund der MCS-Falldefinition eine höhere Chance haben, in eine der

<sup>13</sup> Die „frühere Exposition“ ist nicht gleichbedeutend mit der „Initialexposition“.

MCS-Gruppen zu gelangen, müssen diese Gruppen zwangsläufig vermehrt „Exponierte“ enthalten (vgl. die Diskussion im Kap. 4).

Betrachtet man die ärztliche Beurteilung des *kausalen Zusammenhangs* zwischen Umwelttoxinen und Patientenbeschwerden bzw. den gestellten Diagnosen (BDB-F38), zeigt sich ein ähnliches Bild wie vorher: Die Kategorien „sehr wahrscheinlich“ und „wahrscheinlich“ nehmen von sMCS nach cMCS zu, während die Kategorien „unwahrscheinlich“ und „möglich, aber wenig wahrscheinlich“ abnehmen (Abbildung 3-3). Auch hier zeigt die multiple Regression, dass neben dem Zentrumsfaktor (Bredstedt vs. Nicht-Bredstedt), der die Kausalitätsbeurteilung bestimmt, der  $f_2$ MCS-Faktor (pos. vs. neg.) einen deutlichen Beitrag zur Erklärung der ärztlichen Einschätzung leistet. Wiederum ist im Vergleich die Kategorie cMCS stärker durch den Faktor „Zentrum“ bestimmt, während der Faktor „cMCS“ schwächer wirkt.

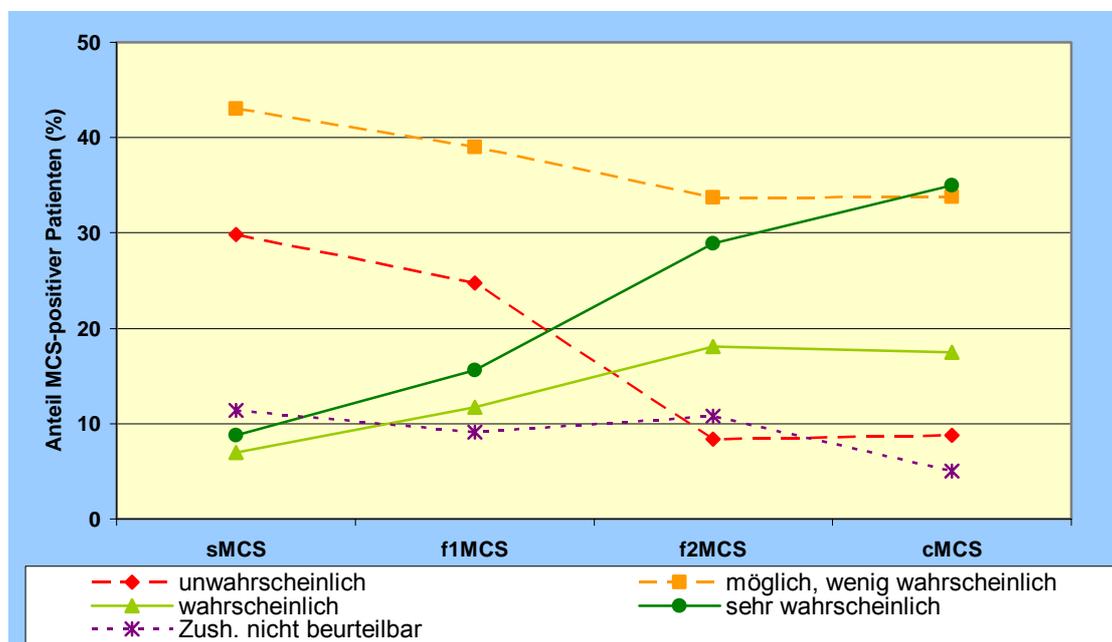


Abbildung 3-3: Ärztliche Beurteilung des Zusammenhangs von Umwelttoxinen und Beschwerden bzw. Diagnosen nach MCS-Differenzierungen

### **3.4 Psychometrische Befunde**

Bevor die sechste Hypothese näher untersucht werden kann („Psychische Störungen sind eine Folge der MCS-Erkrankung“), ist zunächst zu prüfen, ob MCS-Patienten deutlich häufiger als andere Personen bzw. Patienten psychische Auffälligkeiten und/oder psychische Störungen aufweisen.

#### **3.4.1 Differenzierung der SCL-90-Scores nach MCS-Status**

Die Patienten der GSP haben im Vorfeld des Untersuchungstermins u.a. die deutsche Version der Symptom-Checkliste von Derogatis (SCL-90-R) ausgefüllt, in der sie angeben sollten, inwieweit sie in den letzten sieben Tagen unter bestimmten Beschwerden litten. Aus diesen Angaben wurden neun Subskalen-Scores ermittelt.

Im Folgenden wird dargestellt, wie sich die Patienten der verschiedenen MCS-Gruppen untereinander und von den jeweiligen Nicht-MCS-Gruppen hinsichtlich der Subskalen-Scores des SCL-90-R unterscheiden. Wesentliche Unterschiede ergeben sich weder zwischen den verschiedenen MCS-Gruppen (sMCS, f<sub>1</sub>MCS, f<sub>2</sub>MCS) noch zwischen diesen und der jeweils zugehörigen Nicht-MCS-Gruppe (Abbildung 3-4). Patienten, die sich selbst als an MCS erkrankt bezeichnen (sMCS), berichten auf acht der neun Dimensionen stärkere Beschwerden als Nicht-sMCS-Patienten. Ein sehr ähnliches Bild zeigt sich auch, wenn die SCL-90-R-Skalenwerte nach der f<sub>1</sub>MCS-Einteilung differenziert werden. sMCS- bzw. f<sub>1</sub>MCS-Positive weisen besonders auf der Skala ‘Somatisierung’ höhere Werte auf als die entsprechende Negativ-Gruppe.

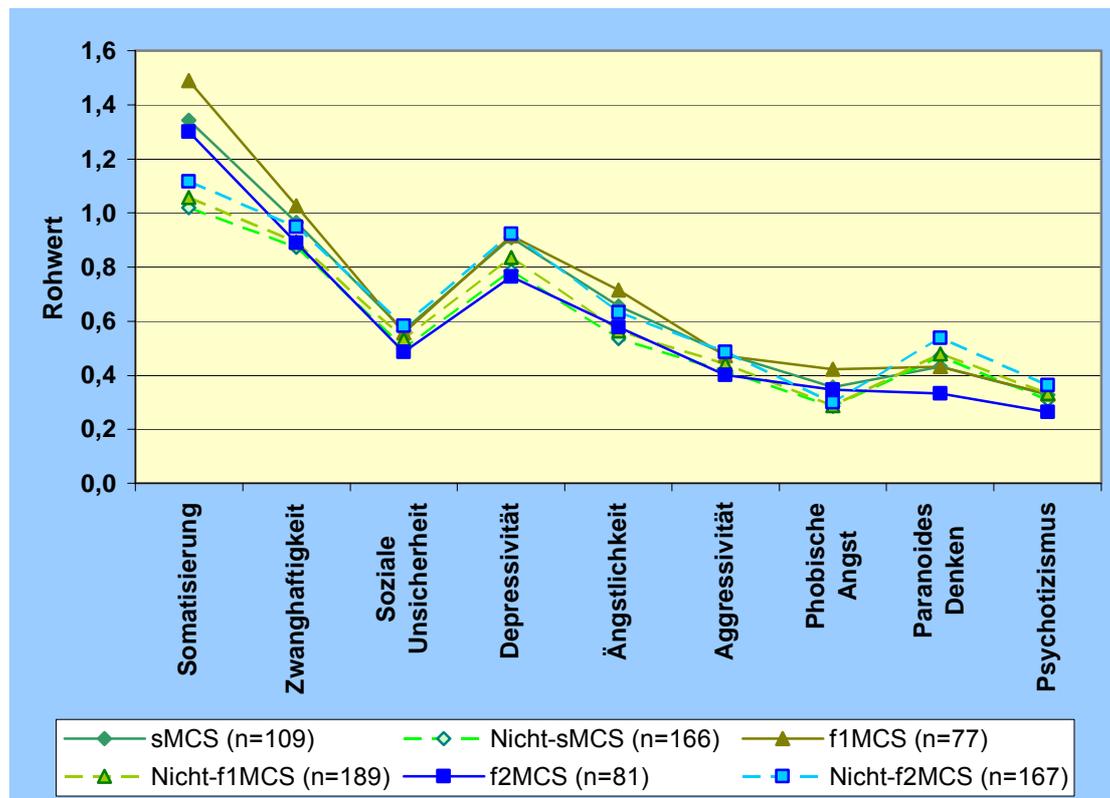


Abbildung 3-4: SCL-90-R-Rohwertprofile, getrennt für MCS-positive und MCS-negative GSP-Patienten unterschiedlicher MCS-Einteilungskonzepte

Von den ausschließlich auf Patientenangaben basierenden MCS-Einteilungskonzepten (sMCS, f<sub>1</sub>MCS) weichen die Profile der f<sub>2</sub>MCS-Einteilung insofern ab, als hier die f<sub>2</sub>MCS-negativen Patienten auf sieben der neun Dimensionen der SCL-90-R stärkere Beschwerden zeigen als die f<sub>2</sub>MCS-positiven Patienten (Abbildung 3-4). Besonders deutlich tritt dieser Unterschied bei den Skalen 'Depressivität' (0,92 vs. 0,77;  $p = 0,17$ ) und 'Paranoides Denken' (0,54 vs. 0,33;  $p = 0,001$ ) auf.<sup>14</sup> Dieser Befund kann damit erklärt werden, dass Patienten mit hohen psychischen Belastungen von den Ärzten eher nicht in die Gruppe der an MCS erkrankten Patienten eingeordnet wurden.

Wegen der extrem ungleichen Verteilungen der cMCS-Zuordnungen über die Studienzentren wird auf die Darstellung der cMCS-differenzierten SCL-90-R-Rohwertprofile verzichtet (72% der cMCS-positiven Patienten kommen aus

Bredstedt und 71% der cMCS-negativen Patienten sind Patienten aus Berlin und Gießen).

Für die Umweltambulanzpatienten insgesamt werden Zentreffekte deutlich, wenn die SCL-90-R-Angaben von Patienten aus Bredstedt mit den Angaben von Patienten aus Aachen, Berlin, Gießen und München<sup>15</sup> verglichen werden (Abbildung 3-5). Der Vergleich zeigt, dass die Patienten aus Bredstedt im Vergleich zu den Patienten der übrigen umweltmedizinischen Ambulanzen auf sechs von neun SCL-90-Skalen höhere Werte aufweisen.

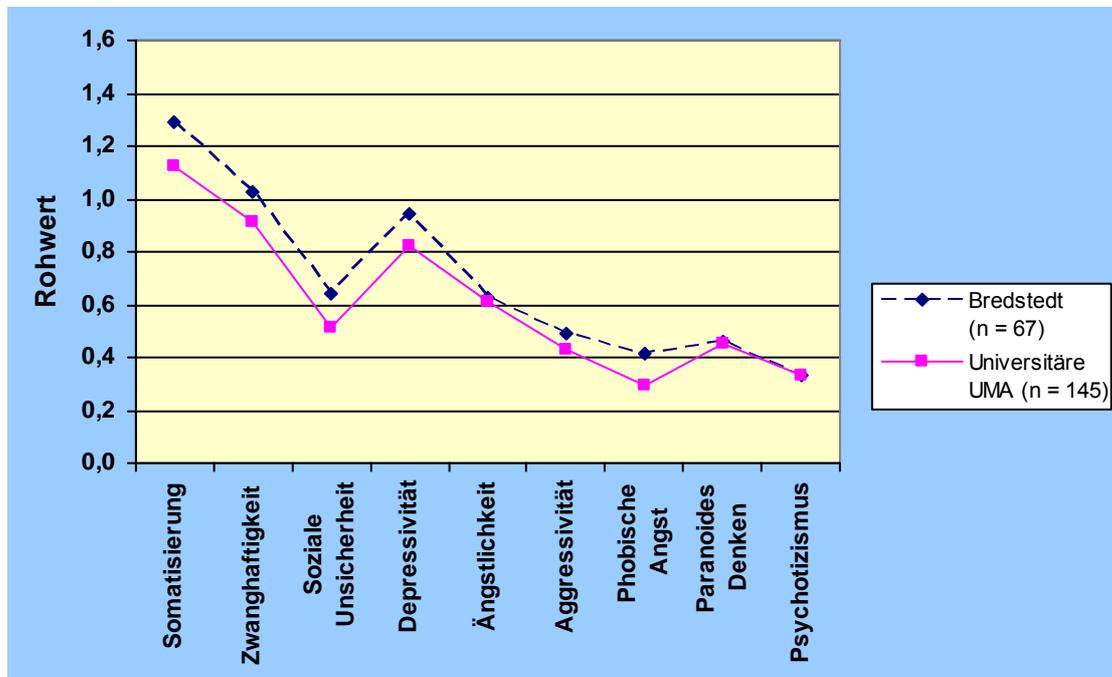


Abbildung 3-5: SCL-90-R-Rohwertprofile, getrennt für Patienten aus Bredstedt und Patienten aus den universitären Zentren Aachen, Berlin, Gießen und München-2003

Insgesamt unterscheiden sich die Rohwertprofile für die SCL-90-Scores nur unwesentlich zwischen den MCS-Subgruppen. Bredstedter Patienten sind dem

<sup>14</sup> Mann-Whitney U-Test.

<sup>15</sup> In München nur im Jahr 2003 untersuchte Patienten.

SCL-90-Profil zufolge psychisch stärker belastet als die Patienten der anderen umweltmedizinischen Zentren.

### 3.4.2 Effektstärken für die Scores der psychometrischen Instrumente

Für 60 Skalen-, Subskalen- und Item-Scores wurden, sofern sie in den Instrumenten einzeln auszuwerten waren, die Effektstärken getrennt für die Gruppen sMCS,  $f_1$ MCS und  $f_2$ MCS berechnet (zur Methodik vgl. Kap. 2.7.4). Wegen des Zentrumseffekts wurde die cMCS-Einteilung hier nicht untersucht. Zur Darstellung der Effektstärken wurde die  $f_1$ MCS-Einteilung herangezogen, da sie insgesamt die höchsten und am stärksten streuenden Effektstärken erzeugte, verglichen mit der sMCS- und  $f_2$ MCS-Einteilung. In Abbildung 3-6 sind die 26 Skalen mit mindestens schwachem Effekt dargestellt, die eine höhere Beeinträchtigung der  $f_1$ MCS-positiven Patienten im Vergleich zu den  $f_1$ MCS-negativen Patienten anzeigen.

Unter allen untersuchten Skalen des GesFB tritt einzig bei der MCS-Liste für die Beschwerdenbereiche ein starker Effekt ( $d = 1,06$ ) auf. Er besagt, dass  $f_1$ MCS-positive im Vergleich zu  $f_1$ MCS-negativen Patienten nach subjektiver Angabe eher auf verschiedene Stoffe der Umwelt mit körperlichen und psychischen Beschwerden reagieren. Bei der Beantwortung der Items dieser Liste hatten die Patienten zu berücksichtigen, dass die aufgeführten und zu beurteilenden Beschwerden von so geringen Stoffkonzentrationen ausgelöst werden, dass sie von den meisten anderen Menschen ohne Beschwerden ertragen werden.

Die Ergebnisse entsprechen den Erwartungen, da das eingesetzte Instrument diejenigen Personen, die vermehrt entsprechende Angaben auf der Beschwerden- und der Schadstoffliste machen, der MCS-Kategorie zuordnet, sobald der cut-off-Wert überschritten wird.

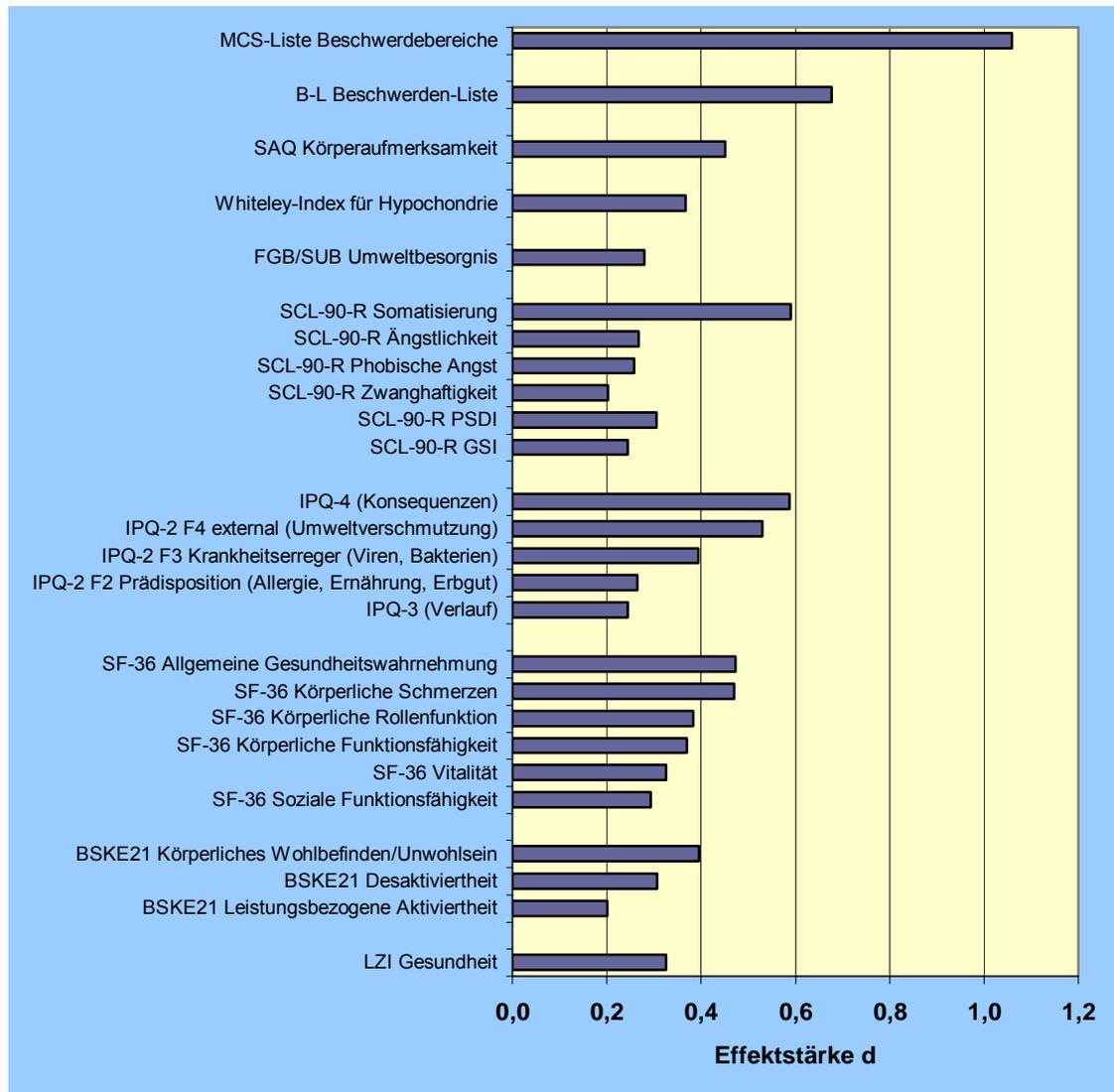


Abbildung 3-6: Skalen aus dem GesFB mit mindestens schwachem Effekt, die höhere Beeinträchtigungen für  $f_1$ MCS-positive Patienten im Vergleich zu  $f_1$ MCS-negativen Patienten anzeigen

Weiterhin werden vier mittelstarke Effekte aufgedeckt: MCS-positive Patienten haben im  $f_1$ -Scoring, gemessen mit der Beschwerden-Liste (B-L), stärkere Beschwerden als  $f_1$ MCS-negative Patienten ( $d = 0,68$ ), neigen deutlich stärker zur „Somatisierung“ (SCL-90-R) und leiden stärker unter den Konsequenzen ihrer Erkrankung (IPQ-4). Außerdem führen sie ihre Beschwerden in stärkerem Maße als  $f_1$ MCS-negative Patienten auf Umweltverschmutzung (IPQ-2, Faktor 4) zurück.

Schwache Effekte wurden bei 21 Skalen gefunden. Bei Betrachtung der eindimensionalen Instrumente zeigt sich für  $f_1$ MCS-positive Patienten eine erhöhte Körperaufmerksamkeit (SAQ) sowie eine stärker ausgeprägte Neigung zur Hypochondrie (Whiteley-Index) und zur Umweltbesorgnis (FGB/SUB). Unter den mehrdimensionalen Instrumenten deckt der SF-36 auf sechs Skalen stärkere subjektive Beeinträchtigungen bei den  $f_1$ MCS-positiven Patienten auf. Sie bewerten sechs Dimensionen ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität negativer als  $f_1$ MCS-negative Patienten. Bezogen auf den aktuellen Status zeigt sich auf drei BSKE21-Skalen stärkeres körperliches Unwohlsein, ausgeprägtere Desaktiviertheit und geringere leistungsbezogene Aktiviertheit. Mit dem SCL-90-R werden zusätzlich stärker ausgeprägte Ängstlichkeit, phobische Angst und Zwanghaftigkeit gemessen. Diese Unterschiede schlagen sich auf zwei der drei globalen Kennwerte des SCL-90-R nieder. Sowohl die Intensität der Beschwerden (PSDI) als auch das mittlere Beschwerdenniveau insgesamt (GSI) liegen bei  $f_1$ MCS-positiven Patienten höher als bei  $f_1$ MCS-negativen Patienten. Unter den mit dem IPQ erfassten Komponenten der kognitiven Repräsentation von Krankheit fallen wiederum die in dieser Studie identifizierten Ursachenfaktoren auf. Danach führen  $f_1$ MCS-positive Patienten ihre Beschwerden verstärkt auf Viren und Bakterien (Faktor 3) und ihre Prädisposition (Faktor 2) zurück. Außerdem schätzen sie den Verlauf ihrer Erkrankung als langwieriger ein als  $f_1$ MCS-negative Patienten. Schließlich sind  $f_1$ MCS-positive Patienten mit ihrem augenblicklichen Gesundheitszustand (LZI) unzufriedener als  $f_1$ MCS-negative Patienten.

Unter den 60 untersuchten Skalen fanden sich 18, bei denen  $f_1$ MCS-positive Patienten geringere Beschwerden bzw. Skalenscores aufwiesen als  $f_1$ MCS-negative Patienten (Abbildung 3-7). Unter den sonst geringen Effekten finden sich zwei schwache Effekte. Zum einen äußerten  $f_1$ MCS-positive Patienten ein stärker ausgeprägtes Gesundheitsbewusstsein als  $f_1$ MCS-negative Patienten ( $d = -0,34$ ). Zum anderen zeigten sich  $f_1$ MCS-positive Patienten stärker als  $f_1$ MCS-negative Patienten davon überzeugt, den Heilungsverlauf ihrer Erkrankung positiv beeinflussen zu können ( $d = -0,28$ ).

Die Darstellung der Effektstärken für ausgewählte psychometrische Skalen (exemplarisch für die  $f_1$ MCS-Subgruppen) zeigt eindrücklich, dass  $f_1$ MCS-positive Patienten

- vergleichsweise hohe Symptomscores aufweisen (und dabei auf Somatisierungsskalen entsprechend hoch scoren),
- ihre Beschwerden bevorzugt auf Umwelteinflüsse zurückführen,
- relativ stark unter ihrer Erkrankung leiden,
- subjektiv auf Umweltstoffe in geringsten Konzentrationen mit gesundheitlichen Beschwerden reagieren.

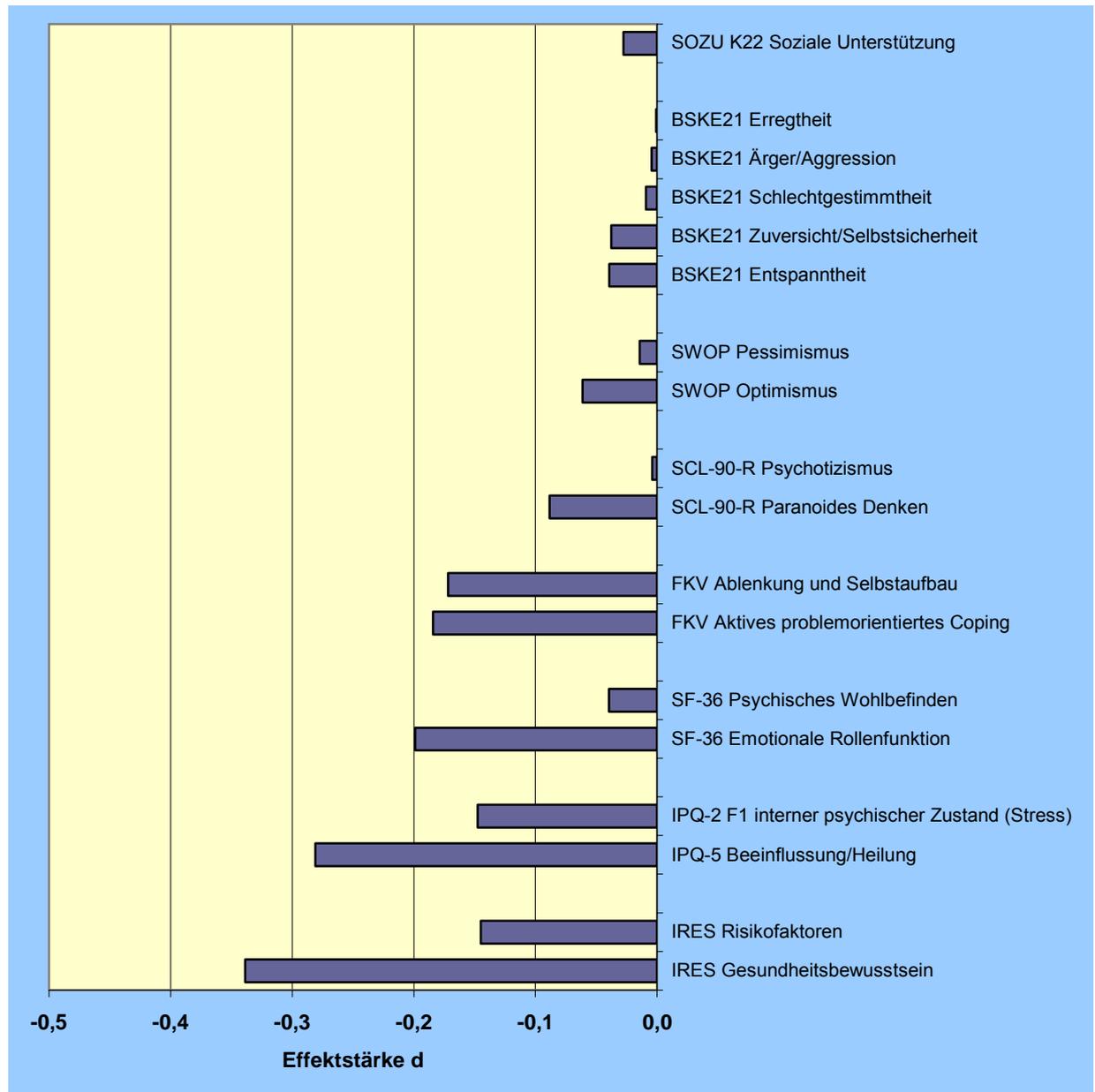


Abbildung 3-7: Skalen aus dem GesFB mit Effekten, die geringere Beeinträchtigungen für  $f_1$ MCS-positive Patienten im Vergleich zu  $f_1$ MCS-negativen Patienten anzeigen

### 3.4.3 Psychometrisch auffällige Subgruppen (Clusteranalyse)

Die Datenbasis für die Cluster-Analyse bilden hier die neun Subskalenscores der SCL-90-R in der Gesamtstichprobe.

Die Analyse erfolgte in zwei Schritten für die 281 Patienten, für die alle neun SCL-90-R-Scores vorlagen. In der ersten Cluster-Analyse fielen 10 Patienten auf, deren Skalenwerte sich deutlich durch deren Einzigartigkeit von den restlichen Patienten abhoben und im zweiten Analyseschritt nicht mehr berücksichtigt wurden. Die zweite Cluster-Analyse über 271 Patienten lieferte eine 8-Clusterlösung. Damit liegen acht Patientengruppen vor, die in sich ähnliche SCL-90-R-Rohwertprofile aufweisen und sich untereinander deutlich unterscheiden (siehe Abbildung 3-8).

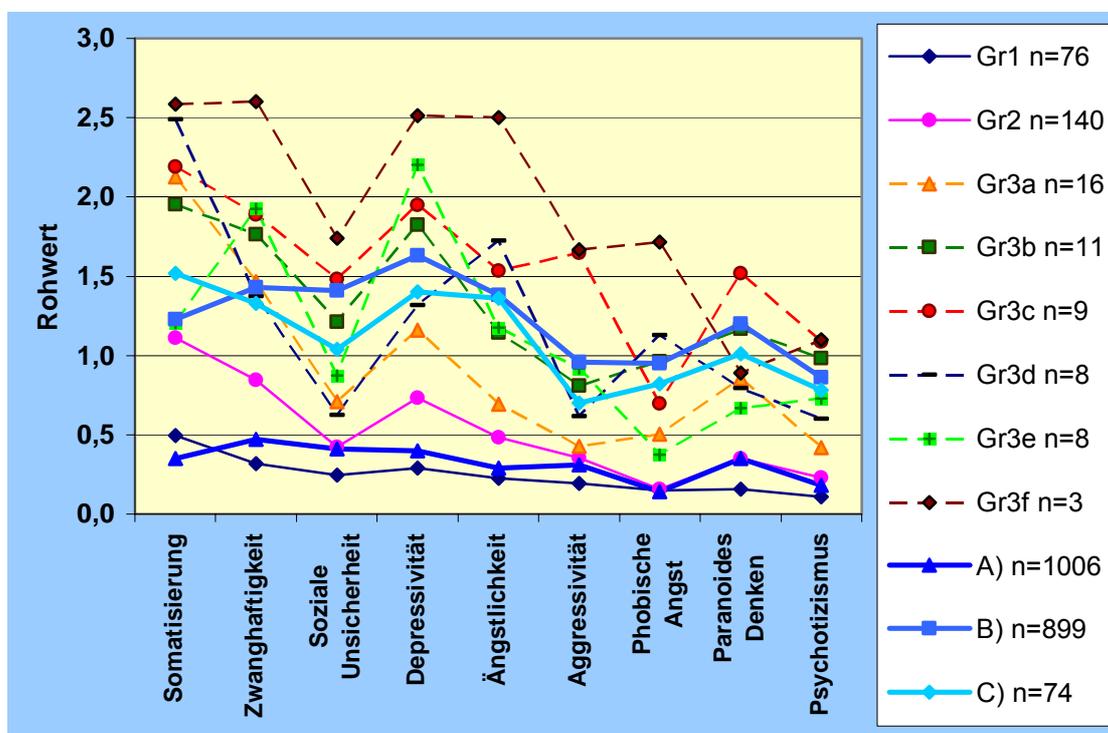


Abbildung 3-8: SCL-90-R-Rohwertprofile, getrennt für die acht innerhalb der Gesamtstichprobe gefundenen Cluster, und Rohwertprofile von Vergleichsstichproben A) Standardisierungsstichprobe, B) Psychosomatische Patienten und C) Patienten mit somatoformen Störungen

Innerhalb der Gesamtstichprobe gibt es eine Gruppe von 76 Patienten (27% von 281 Patienten, Gruppe 1), die sich durch besonders wenige und gering ausgeprägte psychische Belastungen in der SCL-90-R auszeichnet. Die mit 140 Patienten (50% von 281 Patienten) umfangreichste Gruppe 2 hebt sich von

Gruppe 1 deutlich durch höhere Werte für Somatisierung, Zwanghaftigkeit und Depressivität ab. Die restlichen kleineren Gruppen beschreiben Patienten mit ausgeprägteren psychischen Beschwerden. Sie zeigen spezifische Beschwerdemuster, die sich voneinander mehr oder minder unterscheiden, deren Profile aber sämtlich über dem Profil der Gruppe 2 liegen. In den weiteren Auswertungen werden die Patienten der sechs Cluster-Gruppen mit stärker ausgeprägten Beschwerdenprofilen zu einer Gruppe 3 der psychisch höher belasteten Patienten zusammengefasst ( $n = 55$ ). Die Unterschiedlichkeit und Spezifität der einzelnen Patientengruppen wird damit nicht in Frage gestellt. Die Bündelung dient ausschließlich der vereinfachten Darstellung für einen orientierenden Überblick, zumal wegen der kleinen Zahlen differenzierte Darstellungen wenig aussagekräftig wären.

Innerhalb der drei betrachteten Patientengruppen sind die MCS-Anteile bei den verschiedenen Einteilungsansätzen ( $sMCS$ ,  $f_1MCS$ ,  $f_2MCS$  und  $cMCS$ ) ausgeglichen vertreten ( $p_i > 0,25$ ; Chi-Quadrat-Test nach Pearson). Dafür ist der Anteil männlicher Patienten in Gruppe 1 mit 41% signifikant höher als in den anderen beiden Gruppen mit jeweils 26% und 24% ( $p = 0,05$ ; Chi-Quadrat-Test nach Pearson). Weiterhin sind die Patienten der Extremgruppe im Mittel um ca. 4 Jahre älter als die Patienten der anderen beiden Gruppen (51,4 vs. 47,7;  $p = 0,05$ ; Mann-Whitney-Test). Die Zentren sind in den drei Clustergruppen wiederum ausgeglichen vertreten ( $p = 0,48$ ; Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

Zum Vergleich der in den einzelnen Clustern festgestellten Beschwerdenprofile werden in Abbildung 3-8 dargestellt: A) die Referenzkurve der Standardisierungsstichprobe (Franke 1992), sowie B) das Profil von Patienten einer psychosomatischen Klinik (Rief et al. 1991) und C) das Profil von Patienten mit somatoformen Störungen (Faltermajer-Temizel und Zaudig 2002).

Im Vergleich mit den Referenzprofilen zeigt sich, dass in Gruppe 1 überwiegend weniger psychische Belastungen auftraten als in der Standardisierungsstichprobe und dass die Patienten der Gruppe 2 partiell höhere psychische Belastungen in den Bereichen Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Depressivität

und Ängstlichkeit aufweisen als Probanden der Standardisierungsstichprobe. Weiterhin zeigt sich, dass die Belastungsprofile der Cluster 3a bis 3f überwiegend den Profilen der beiden psychosomatischen Vergleichsgruppen ähneln oder sogar höhere Werte zeigen.

Im Folgenden werden die aus der Clusteranalyse erhaltenen Patientengruppierungen (Gruppe 1, 2 und 3) zu anderen psychometrischen Maßen in Beziehung gesetzt.

Werden die drei Gruppen der Cluster-Analyse auf die Test-Ergebnisse der Beschwerden-Liste (B-L) angewendet, so zeigen sich erwartungskonforme statistisch bedeutsame Unterschiede ( $p < 0,001$ ; Kruskal-Wallis-Test). In Abbildung 3-9 sind die Verteilungen der B-L-Scores und in Abbildung 3-10 die Mittelwerte in den drei Gruppen dargestellt.

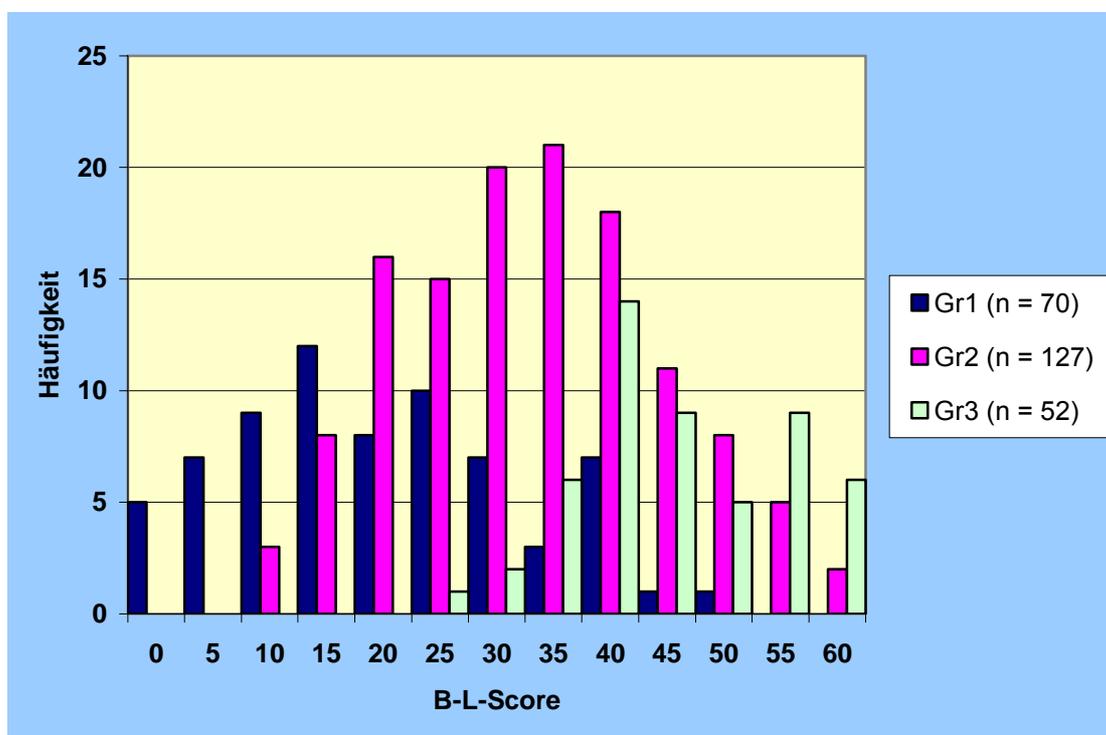


Abbildung 3-9: Häufigkeitsverteilungen der B-L-Scores getrennt für die drei Patientengruppen der SCL-90-R-Cluster

Die Patienten der Gruppe 1 mit den geringsten Beschwerden auf den Subskalen der SCL-90-R äußerten auch in der Beschwerden-Liste (B-L) die geringsten Beschwerden. Patienten des mittleren SCL-90-R-Clusters (Gruppe 2) kommen auch auf ein mittleres Beschwerdenniveau mit der Beschwerden-Liste (B-L). Die Extremgruppe in der Cluster-Analyse (Gruppe 3) weist auch die höchsten Scores auf der Beschwerden-Liste (B-L) auf (Abbildung 3-10).

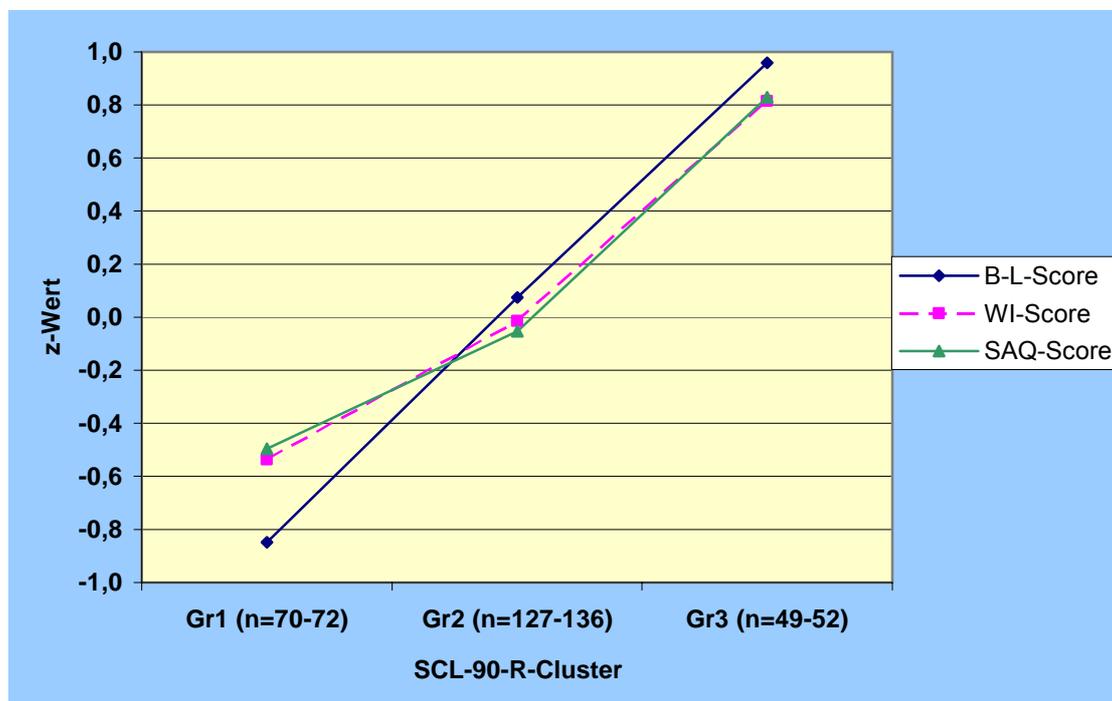


Abbildung 3-10: Mittelwerte der z-standardisierten Scores der Beschwerden-Liste (B-L), des Whiteley-Index (WI) und der Somatosensory Amplification Scale (SSAS, SAQ), getrennt für die drei SCL-90-R-Cluster

Die Patienten in den drei SCL-90-R-Clustern unterscheiden sich zudem gemessen am Whiteley-Index (WI) systematisch hinsichtlich ihrer Neigung zur Hypochondrie (siehe Abbildung 3-10). In der Gesamtstichprobe liegt der WI im Mittel bei 6,5 (SD = 3,1). In Gruppe 1 liegt der Mittelwert mit 4,9 (SD = 2,7) deutlich unter dem Gesamtmittelwert und in Gruppe 3 mit 9,0 (SD = 2,5) deutlich über dem Gesamtmittelwert, der wiederum mit dem Mittelwert in

Gruppe 2 übereinstimmt,  $MW = 6,5$  ( $SD = 2,8$ ). Die Gruppenmittelwerte unterscheiden sich signifikant ( $p < 0,001$ , Kruskal-Wallis-Test).

Patienten, deren Whiteley-Index den Schwellenwert von 8 erreicht oder überschreitet, können als hypochondrisch eingestuft werden (vgl. Rief et al. 1994). Auch unter Anwendung dieser Schwelle zeigt sich das Muster, wonach der Anteil hypochondrischer Patienten in Gruppe 1 am geringsten (15,5%) und in Gruppe 3 am höchsten ausfällt (71,4%) und in Gruppe 2 der Anteil mit 35,6% sich vom Anteil in der Gesamtstichprobe (36,9%) nur unwesentlich unterscheidet. Insgesamt unterscheiden sich die Anteile in den Gruppen signifikant ( $p < 0,001$ ; Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

Die Übereinstimmungen zwischen den Clustergruppen und den bisher dargestellten psychometrischen Test-Werten setzt sich auch bei der Körperaufmerksamkeit fort, die mit der Somatosensory Amplification Scale, SSAS (Barsky et al. 1990) gemessen wurde. Auch hier liegt ein monoton steigender Trend zwischen den Gruppen 1, 2 und 3 vor (siehe Abbildung 3-10). Die Mittelwerte unterscheiden sich signifikant ( $p < 0,001$ ; Kruskal-Wallis-Test). Je stärker in den drei Gruppen die mit dem SCL-90-R erfassten psychischen Belastungen ausfallen, desto stärker ist die Körperaufmerksamkeit bei den Patienten ausgeprägt.

Mit dem Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung, FKV-LIS wurde ermittelt, wie Patienten auf kognitiver, emotionaler und Verhaltensebene mit ihren Beschwerden umgehen. Im Einzelnen wurde gemessen, inwieweit sie als Reaktion auf ihre Erkrankung zu depressiver Verarbeitung (Skala 1), zu aktivem problemorientierten Coping (Skala 2) und zu Anerkennung und Selbstaufbau (Skala 3) neigen. Bei der depressiven Verarbeitung ist ein monotoner Trend zwischen den Gruppen festzustellen, wonach in den zunehmend psychisch belasteten Gruppen (Gruppe 1, 2 und 3) auch die depressive Verarbeitung zunimmt (siehe Abbildung 3-11). Die Mittelwerte unterscheiden sich signifikant ( $p < 0,001$ ; Kruskal-Wallis-Test). Auf den anderen beiden Skalen lassen sich

vergleichbare Tendenzen erkennen, die in der Globalanalyse (Kruskal-Wallis-Test) aber nicht bedeutsam ausfallen.

Die Detailanalyse (Einzelvergleich) deckt auf, dass alle Extremgruppen-Patienten zusammengenommen (Gruppe 3) ein signifikant höheres Copingverhalten zeigen als die Patienten der restlichen beiden Gruppen zusammen (3,28 vs. 2,92;  $p = 0,03$ ; einfaktorielle ANOVA mit linearen Kontrasten). Anerkennung und Selbstaufbau findet in den drei Gruppen in vergleichbarem Ausmaß statt (2,83 vs. 2,87 vs. 3,10;  $p = 0,20$ ; Kruskal-Wallis-Test).

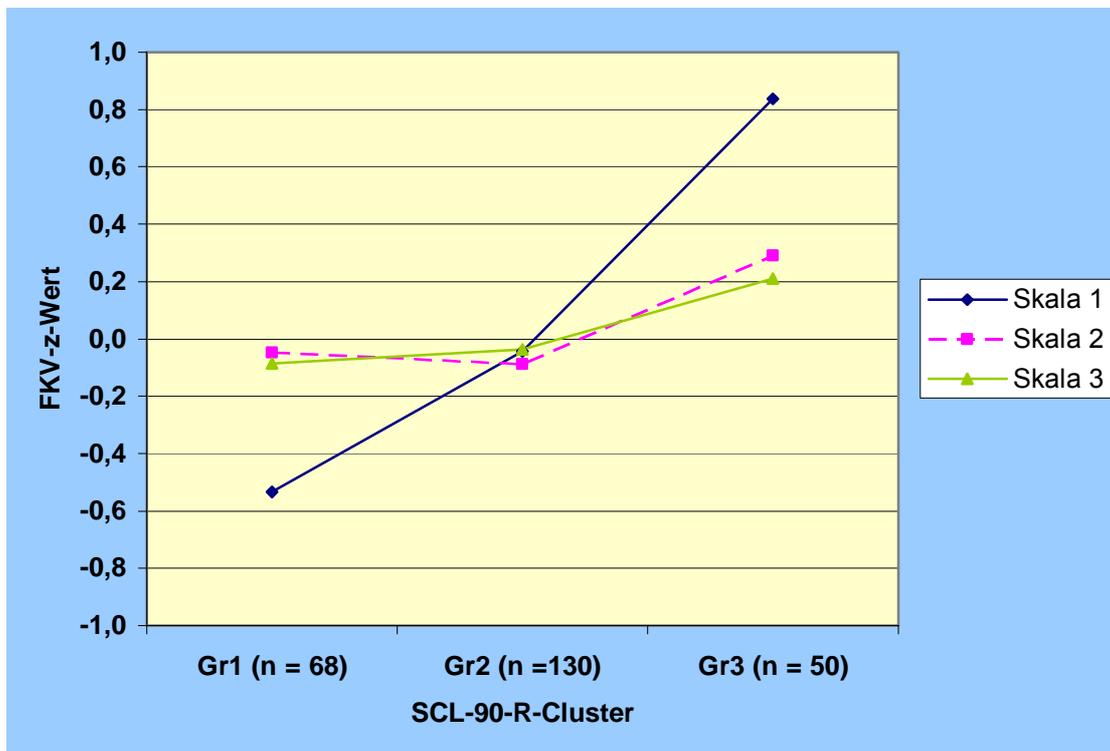


Abbildung 3-11: Mittelwerte der z-standardisierten FKV-Skalen depressiver Verarbeitung (Skala 1), aktives problemorientiertes Coping (Skala 2) und Anerkennung und Selbstaufbau (Skala 3), getrennt für die drei SCL-90-R-Cluster

Der Vergleich der Gruppenmittelwerte mit den Skalenmittelwerten eines klinischen Kollektivs von Patienten mit Somatisierungsstörungen (Rose et al. 1999) deckt auf, dass alle Patienten in der Gesamtstichprobe und die in den betrachteten Clustern gruppierten Patienten deutlich weniger zur depressiven

Verarbeitung ihrer Beschwerden neigen als Patienten der Vergleichsstichprobe (siehe Tabelle 3-7). Im Vergleich dazu praktizieren nur die Extremgruppen-Patienten stärkeres Copingverhalten, die sich im Ausmaß, wie sie Anerkennung und Selbstaufbau betreiben, nicht vom Vergleichskollektiv unterscheiden. In den restlichen beiden Gruppen sind dagegen Anerkennung und Selbstaufbau signifikant geringer ausgeprägt.

*Tabelle 3-7: Mittelwerte einer klinischen Vergleichsstichprobe von Patienten mit Somatisierungsstörungen (Rose et al. 1999) im Vergleich mit den Cluster-Mittelwerten*

Kollektiv	Verarbeitungsmodus					
	depressiv		aktiv		Ablenkung	
	MW	p*	MW	p*	MW	p*
Somatisierungsstörungen (n = 275)	2,9		3,0		3,1	
Gr1 (n = 68)	1,4	< 0,001	3,0	0,70	2,8	0,02
Gr2 (n = 130)	1,8	< 0,001	2,9	0,32	2,9	< 0,01
Gr3 (n = 50)	2,5	0,001	3,3	< 0,01	3,1	0,96

\* Einstichproben-t-Test

Die kognitive Repräsentation der Krankheit wurde im Gesundheitsfragebogen mit den Skalen: Verlauf, Konsequenzen und Beeinflussung/Heilung des Illness Perception Questionnaire (IPQ, deutsche Version) erfasst. Zusätzlich wurde die Überzeugung der Patienten über die Krankheitsursachen mit den 11 im IPQ formulierten Ursachen-Items gemessen. Für diese einzelnen Angaben ist keine Verdichtung auf einen Score vorgesehen.

Bei Betrachtung der drei Gruppen (Abbildung 3-12) zeichnen sich auf den drei erfassten IPQ-Skalen systematische Mittelwertunterschiede ab, die einzig für die Skala Konsequenzen (IPQ-4) signifikant ausfallen ( $p < 0,001$ ; Kruskal-Wallis-Test). Danach nehmen die mit der Krankheit verbundenen Konsequenzen an Stärke zu, je höher die psychischen Belastungen in den betrachteten Gruppen waren.

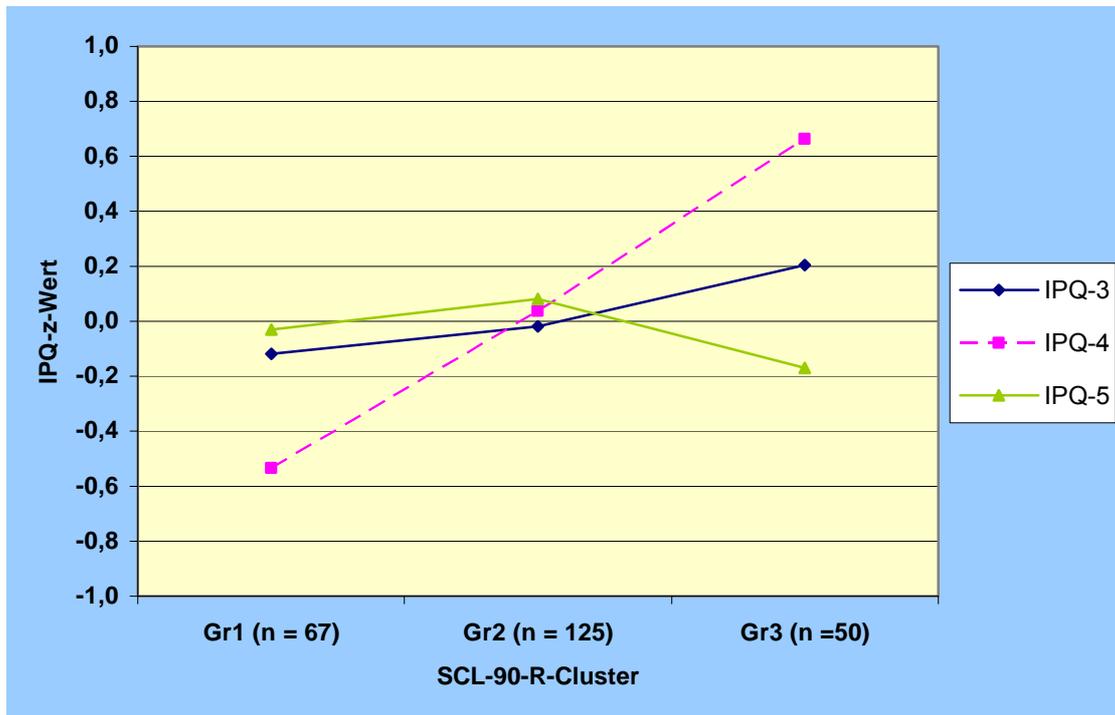


Abbildung 3-12: Mittelwerte der z-standardisierten IPQ-Skalen Verlauf (IPQ-3), Konsequenzen (IPQ-4) und Beeinflussung / Heilung (IPQ-5), getrennt für die drei SCL-90-R-Cluster

Von den Testkonstrukturen des IPQ ist vorgesehen, die abgefragten Krankheitsursachen einzeln auszuwerten. Um eine Einzelauswertung zu umgehen, wurde eine Faktorenanalyse über die 11 Ursachen-Items gerechnet, die nach Hauptkomponentenanalyse und anschließender Varimax-Rotation eine 4-Faktoren-Lösung mit gut interpretierbaren Faktoren und einer Varianzaufklärung von 56% findet (siehe Tabelle 3-8). Der erste rotierte Faktor F1 beschreibt den psychischen Belastungszustand als Krankheitsursache, F2 die Prädisposition der Patienten, F3 Krankheitserreger und F4 andere externe Einflüsse als Ursache für bestehende Krankheiten.

Tabelle 3-8: Faktorladungen der vier rotierten Faktoren der 11 berücksichtigten Items des IPQ, Faktorladungen < 0,4 sind nicht dargestellt

Item	Komponente			
	1	2	3	4
Seelischer Zustand für Verursachung der Krankheit sehr bedeutsam	,802			
Stress ist ein Hauptfaktor, der die Krankheit verursachte	,768			
Krankheit entstand vor allem durch mein Verhalten	,674			
Eine Allergie verursacht meine Krankheit		,770		
Ernährung ist wichtige Ursache meiner Krankheit		,605		
Es war Zufall, dass ich krank wurde		-,508		
Krankheit ist vererbt – liegt in Familie		,428		
Viren oder Bakterien verursachen meine Krankheit			,803	
Krankheit wurde durch ungenügende med. Versorgung verursacht			,698	,434
Umweltverschmutzung verursacht meine Krankheit				,754
Andere spielen wichtige Rolle bei Verursachung der Krankheit	,402			,570

Aus den Faktorladungen der vier rotierten Faktoren und den Item-Scores der 11 in die Faktorenanalyse eingeflossenen Items wurden die vier gefundenen latenten Faktoren aggregiert, mit denen jeder Patient hinsichtlich seines Attributionsstils individuell beschrieben werden kann. Unter den vier latenten Ursachenfaktoren finden sich drei mit signifikanten Mittelwertsunterschieden ( $p_i < 0,01$ ; Kruskal-Wallis-Test), wenn zwischen den drei Patientengruppen der Cluster-Analyse differenziert wird (siehe Abbildung 3-13).

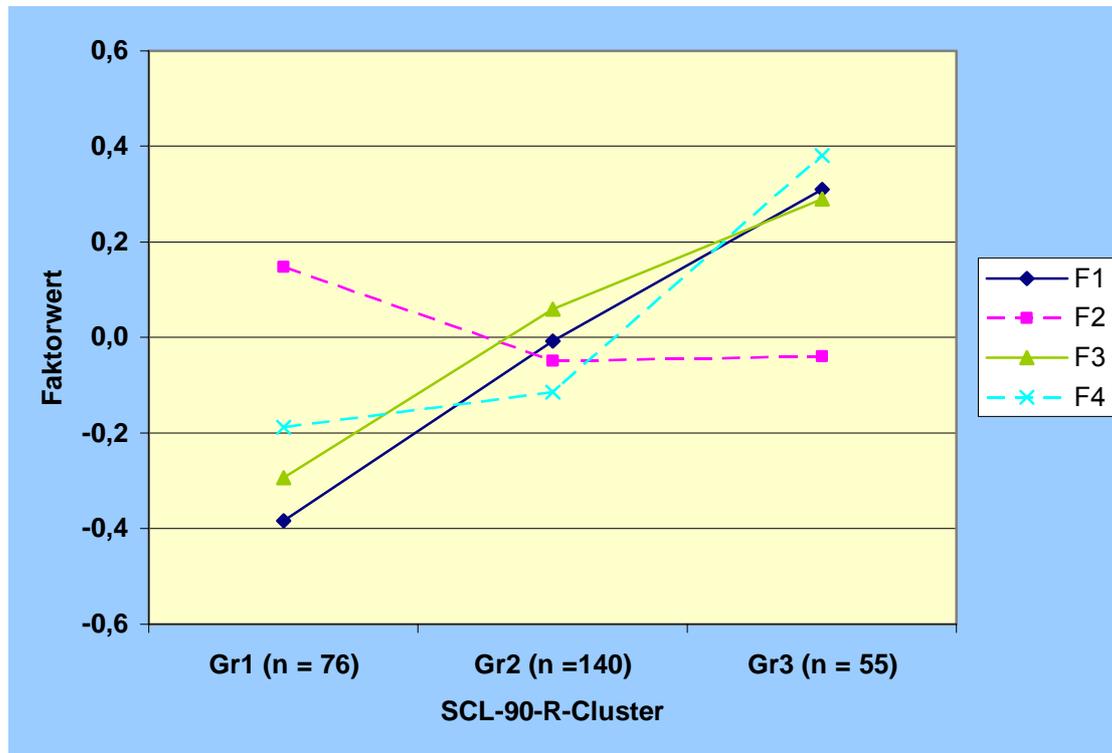


Abbildung 3-13: Mittelwerte der vier Ursachenfaktoren, getrennt für die drei SCL-90-R-Cluster

Die Ursachen-Faktoren psychische Belastungszustand (F1), Krankheitserreger (F3) und andere externe Einflüsse (F4) wurden in den drei Gruppen relativ einheitlich so beantwortet, dass ihnen mit zunehmender psychischer Belastung in den Gruppen zunehmend mehr Gewicht gegeben wurde. Die Prädisposition der Patienten (F2) wird dagegen in allen drei Gruppen im Vergleich zu den anderen Faktoren unterschiedlich beurteilt. Für Patienten der Gruppe 1 hat diese Dimension einen vergleichsweise hohen Stellenwert. In Gruppe 2 liegt dieser Faktor gemeinsam mit den anderen Faktoren auf einem mittleren Niveau und in Gruppe 3 wird dieser Ursachenklasse eine relativ geringe Bedeutung beigemessen.

Die Auswertung der acht SF-36-Skalen zeigt bei Differenzierung der drei Patientengruppen überaus einheitliche Mittelwertmuster (siehe Abbildung 3-14), wonach sich die unterschiedlichen Aspekte der körperlichen und psychischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität nahezu linear in 20%-Schritten

verschlechtern, ausgehend von der Patientengruppe 1 mit den geringsten psychischen Beschwerden über die moderate Gruppe 2 und endend bei der Gruppe 3 psychisch extrem belasteter Patienten. Die Ausgangsniveaus (Maxima) schwanken dabei zwischen 95% und 52% (MW = 69,1%). Die Mittelwertunterschiede fallen durchweg sehr signifikant aus ( $p_i < 0,001$ ; Kruskal-Wallis-Test).

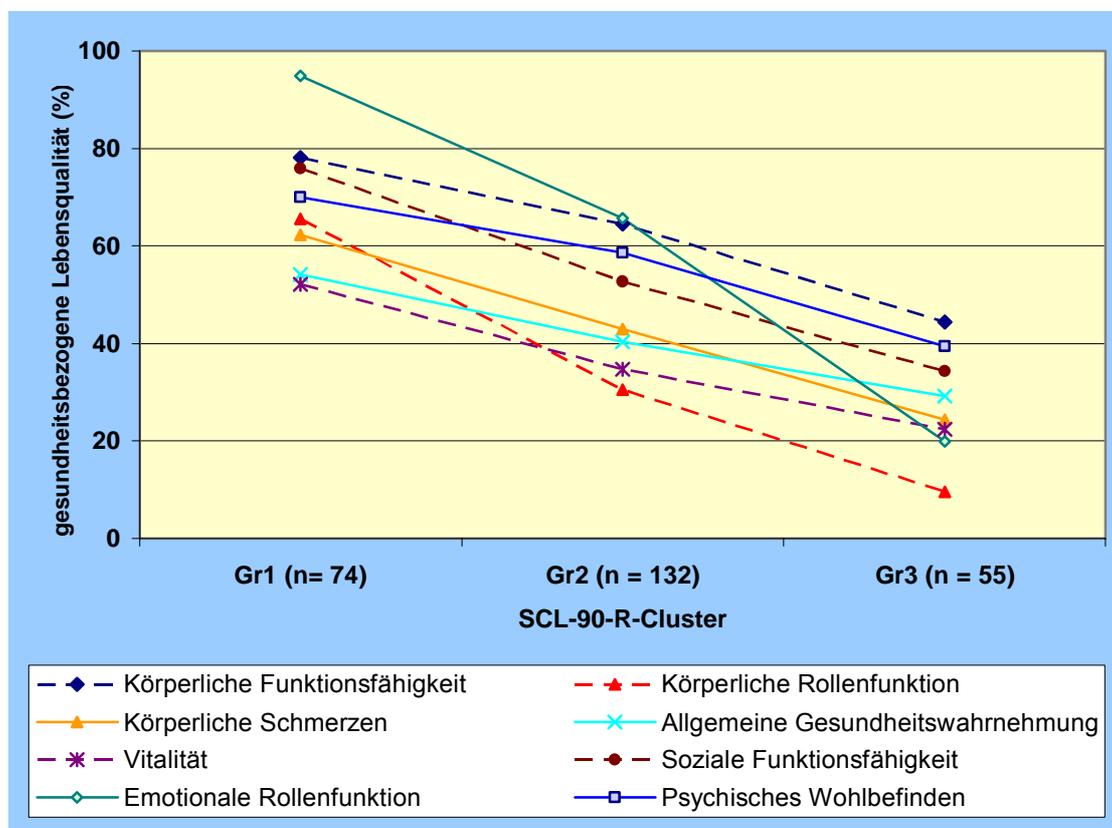


Abbildung 3-14: Mittelwerte der SF-36-Skalenscores, getrennt für die drei SCL-90-R-Cluster

Die auf Grundlage der Cluster-Analyse vorgeschlagene Einteilung der GSP-Patienten wurde weiter auf die als Ergebnisse der CIDI-Interviews gewonnenen Diagnosen angewendet. In Beziehung gesetzt werden die SCL-90-R-Clustergruppen mit den Häufigkeiten der CIDI-Hauptstörungsgruppen Depressive Störung, Angststörung und Somatoforme Störung. Insgesamt konnten 231 Patienten in diese Auswertung einbezogen werden. Die Auswertung zeigt, dass

mit Zunahme der mittleren psychischen Belastung in den drei Gruppen auch der Anteil von Patienten mit CIDI-Diagnosen anstieg. Dieser Trend war unabhängig vom Zeitfenster (4-Wochen, 1 Jahr, Lebenszeit), in dem die Diagnosen begründet waren (siehe Abbildung 3-15). In allen Auswertungsvarianten unterschieden sich die Diagnoseanteile in den drei Patientengruppen signifikant ( $p_i < 0,01$ ; Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

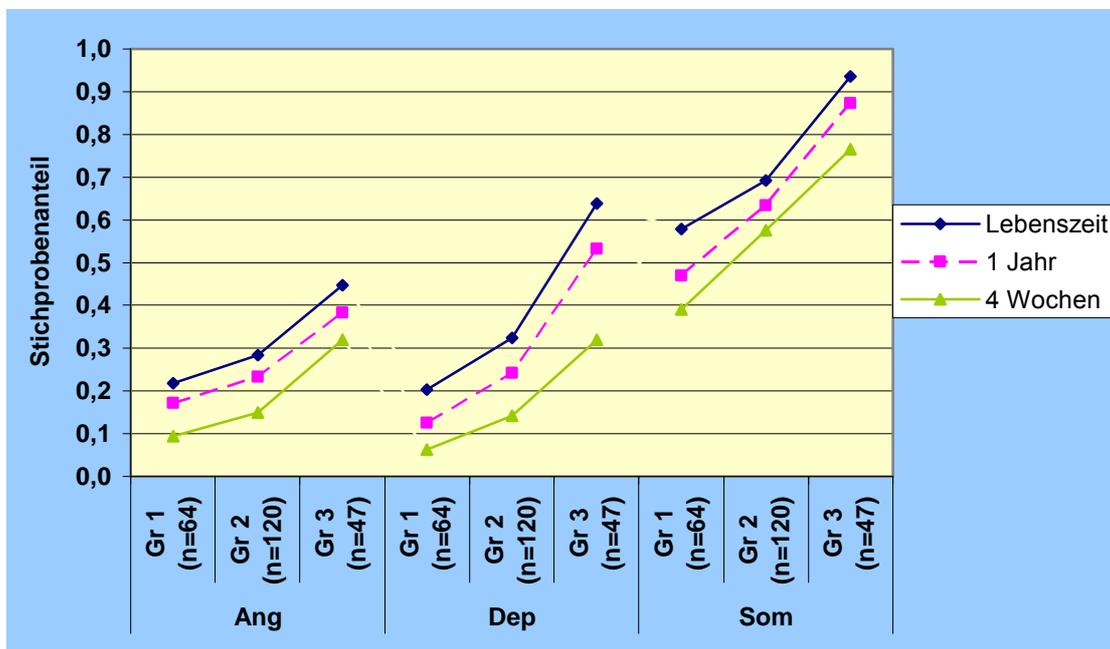


Abbildung 3-15: Anteile diagnostizierter Angststörungen (Ang), depressiver Störungen (Dep) und Somatoformer Störungen (Som) in der GSP, getrennt nach der Prävalenz-Periode und der Clustergruppe

### 3.5 Computergestützte psychiatrische Diagnostik (CIDI)

#### 3.5.1 Diagnosenhäufigkeit im Überblick

Zur standardisierten Erfassung psychischer Störungen bei den Umweltambulanzpatienten wurde das CIDI in seiner computergestützten Version durchgeführt (vgl. Kap. 2.3.1.6). Mit diesem Instrument wurden 251 der 291 GSP-Patienten untersucht, das entspricht einer Beteiligungsrate von 86,3%.

210 Patienten der GSP<sub>CIDI</sub> (83,7%) erfüllten irgendwann in ihrem Leben vollständig die Diagnosekriterien für mindestens eine psychische Störung, 41 Patienten (16,3%) erhielten über die Lebenszeit betrachtet keine CIDI-Diagnose. Die 12-Monats-Prävalenz für eine oder mehrere psychische Störungen beträgt 76,5%, die 4-Wochen-Prävalenz 64,5%.

In der alters- und geschlechtsadjustierten Stichprobe des Bundes-Gesundheits-surveys von 1998 (BGS 98) lagen die relativen Häufigkeiten für mindestens eine CIDI-Diagnose dagegen hochsignifikant niedriger, für die letzten 12 Monate beispielsweise nur etwa halb so hoch (siehe Abbildung 3-16).

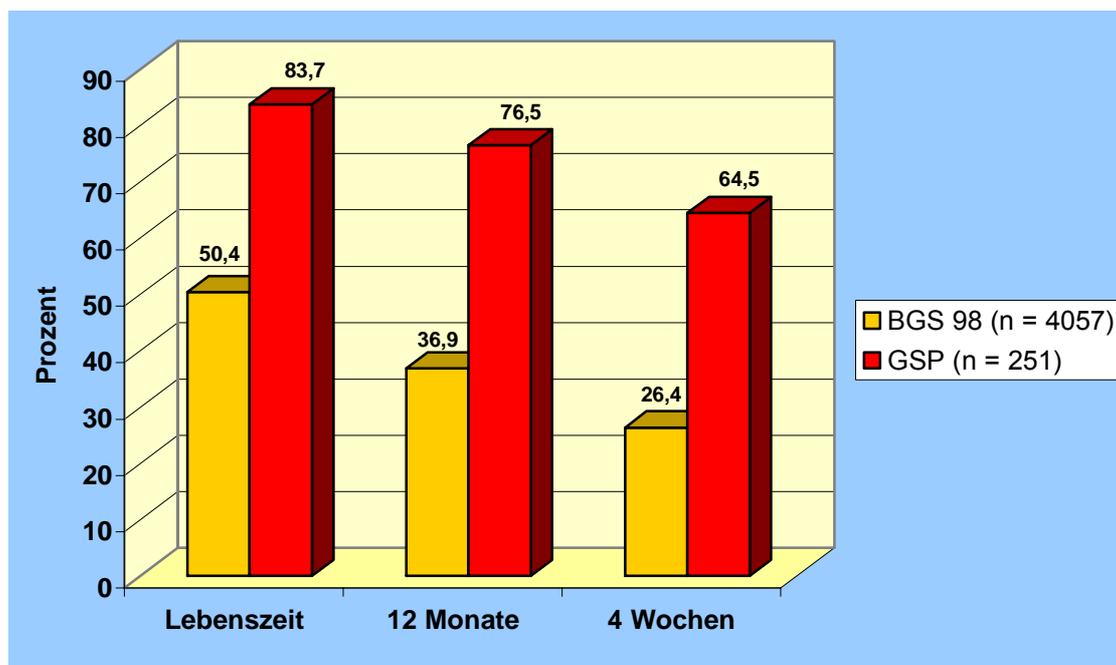


Abbildung 3-16: Anteil der Patienten mit mindestens einer CIDI-Diagnose, Vergleich BGS 98 vs. GSP<sub>CIDI</sub>

In der GSP<sub>CIDI</sub> erhielt im Mittel jeder Patient 1,9 Diagnosen, maximal wurden 9 Diagnosen für einen Patienten gestellt. Im Vergleich dazu hatte im BGS 98 jeder Proband im Mittel 1,0 Diagnosen, maximal wurden hier 14 Diagnosen für einen Probanden vergeben.

Abbildung 3-17 gibt einen Überblick über den Anteil der Patienten mit mindestens einer Diagnose in den verschiedenen Zentren. Der Anteil schwankt demnach zwischen 72,9% in Gießen und 91,9% in München. Die Unterschiede sind insgesamt nicht signifikant ( $p = 0,15$ ; exakter Test nach Fisher).

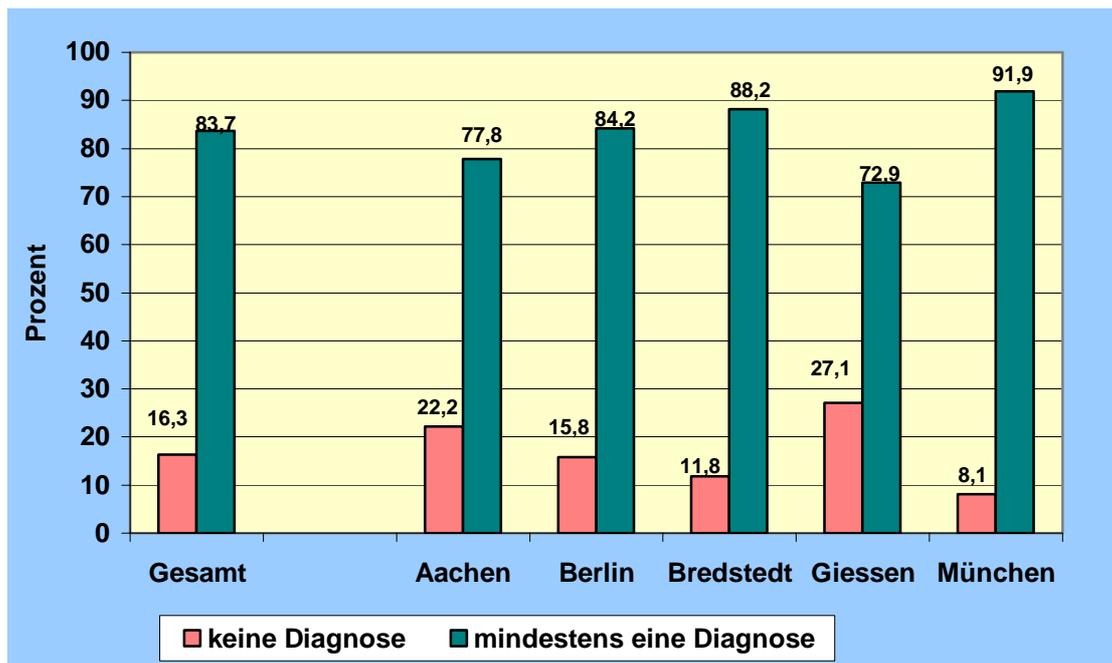


Abbildung 3-17: Anteil der Patienten mit mindestens einer Diagnose, Zentrenvergleich (Lebenszeit-Prävalenz)

Die am häufigsten gestellte Einzeldiagnose ist die F45.1 (Undifferenzierte Somatisierungsstörung bzw. „Unterschwellige“ Somatoforme Störung = SSI 4/6) mit einer Lebenszeit-Prävalenz von 51,8%, einer 12-Monats-Prävalenz von 49,0% sowie einer 4-Wochen-Prävalenz von 47,0%, gefolgt von der „Anhaltenden Somatoformen Schmerzstörung“ (F45.4; Lebenszeit-Prävalenz 18,3 %) und der „Schweren depressiven Episode ohne psychotische Symptome“ (F32.2; Lebenszeit-Prävalenz 13,9%).

Bei 29 Patienten (11,6%) wurde die Diagnose F2 „Mögliche psychotische Störung“ gestellt. Laut DIA-X-Instruktionsmanual sollte diese Diagnose klinisch überprüft werden. Da dies im Rahmen der Studie nicht in allen Zentren möglich

war, kann keine Aussage darüber getroffen werden, wie viele der UMA-Patienten tatsächlich an einer psychotischen Störung litten.

Sektion N (Posttraumatische Belastungsstörung) wurde erst im zweiten Studienabschnitt 2003 abgefragt. Von den 40 damit untersuchten Patienten erhielten 3 die Diagnose F43.1 (PTSD), das entspricht 7,5%. Aufgrund der geringen Fallzahl wird diese Diagnose bei der weiteren Darstellung jedoch nicht berücksichtigt.

Die mit dem CID-I gestellten Diagnosen werden im Folgenden in drei Hauptstörungsgruppen zusammengefasst. Dabei handelt es sich um

- **depressive und dysthyme Störungen**, die gemäß der ICD-10-Klassifikation die Diagnosen F32, F33 und F34.1 umfassen,
- **Phobien, Angst- und Zwangsstörungen** (F40, F41, F42), sowie
- **Somatoforme Störungen** (F45).

Weiterhin wird unterschieden, ob die Patienten Diagnosen aus einer, zwei oder aus allen drei Hauptstörungsgruppen haben, so dass sich folgende Störungs-Subgruppen ergeben:

- **keineD:** Patienten ohne Diagnose;
- **Dep:** Patienten mit ausschließlich depressiven oder dysthymen Störungen;
- **Ang:** Patienten mit ausschließlich Phobien, Angst- oder Zwangsstörungen;
- **Som:** Patienten mit ausschließlich einer somatoformen Störung;
- **DepAng:** Patienten mit mindestens einer depressiven/dysthymen Störung und mindestens einer Phobie/Angst-/Zwangsstörung;
- **DepSom:** Patienten mit mindestens einer depressiven/dysthymen und einer somatoformen Störung;
- **AngSom:** Patienten mit mindestens einer Phobie/Angst-/Zwangsstörung und einer somatoformen Störung;

- **DepAngSom:** Patienten mit mindestens je einer Störung aus allen drei Hauptstörungsgruppen;
- **andereD:** Patienten mit mindestens einer Diagnose außerhalb der drei Hauptstörungsgruppen; die Fallzahlen dieser Gruppe sind sehr klein (n = 9 (Lebenszeit), n = 4 (12 Monate), n = 2 (4 Wochen)), sie wird im Folgenden nicht weiter berücksichtigt;

Abbildung 3-18 gibt einen Überblick über die Häufigkeit von Diagnosen aus den drei Hauptstörungsgruppen in der GSP<sub>CIDI</sub> im Vergleich zu den nach Alter und Geschlecht adjustierten Daten aus dem BGS 98. Hierbei wird nicht unterschieden, ob eine Störung isoliert oder in Kombination mit einer anderen Störung vorliegt.

Sowohl in der Lebenszeit- als auch in der 12-Monats- und der 4-Wochen-Prävalenz erhielten die Patienten der GSP<sub>CIDI</sub> signifikant häufiger Diagnosen aus den drei Hauptstörungsgruppen als die Probanden im BGS 98. In keinem Fall liegen die relativen Häufigkeiten der GSP innerhalb der Konfidenzintervalle der BGS 98.

In der Gruppe der somatoformen Störungen ist der Unterschied zwischen beiden Stichproben besonders auffällig: 71,7% der Umweltpatienten erfüllten irgendwann in ihrem Leben die Kriterien für eine somatoforme Störung vollständig, im Vergleich dazu waren es nur 19,6% bei der angepassten Stichprobe aus dem BGS 98. Der Anteil aller GSP<sub>CIDI</sub>-Patienten mit einer depressiven Störung liegt in der Lebenszeitprävalenz mit 36,7% fast doppelt so hoch wie der vergleichbare Anteil von 20,9% bei den BGS-Probanden. In der Gruppe der Angsterkrankungen liegt der Anteil der über die Lebenszeit positiv diagnostizierten GSP<sub>CIDI</sub>-Patienten bei 31,9%, während in der vergleichbaren BGS-Stichprobe nur 17,7% eine entsprechende Diagnose erhielten.

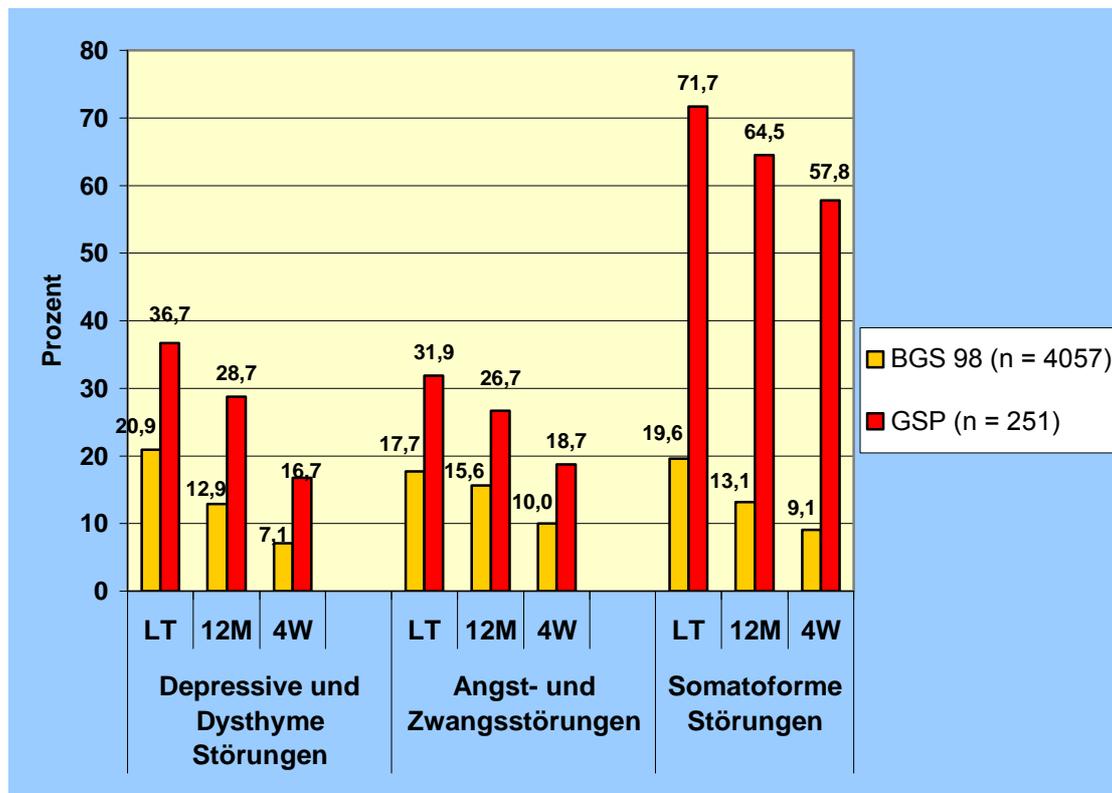


Abbildung 3-18: Anteil der GSP<sub>CIDI</sub>-Patienten mit depressiven/dysthymen, Angst-/Zwangs- oder somatoformen Störungen im Vergleich zu den adjustierten Daten aus dem BGS 98 (LT = Lebenszeit, 12M = 12 Monate, 4W = 4 Wochen)

Auch bei der Unterteilung in die Störungs-Subgruppen (12-Monats-Prävalenz) sind die Unterschiede hoch signifikant ( $p < 0,001$ ; Chi-Quadrat-Anpassungstest). Es wird deutlich, dass die hohen Prävalenzraten in den Hauptstörungsbereichen zu einem beträchtlichen Teil durch komorbide Patienten, welche Diagnosen aus verschiedenen Störungsgruppen aufweisen, verursacht werden (siehe Abbildung 3-19). Vor allem für die Somatisierungsstörungen in Verbindung mit depressiven und/oder Angststörungen (DepSom, AngSom, DepAngSom) sind die Unterschiede zur BGS 98-Stichprobe groß, ebenso wie für die isolierte Somatisierungsstörung (Som). Zwar traten *isolierte* depressive und Angststörungen (Dep, Ang) als auch depressive Störungen in Kombination mit Angststörungen (DepAng) – auf allerdings geringem Prävalenzniveau – bei den BGS-98-Probanden vergleichsweise häufiger auf als bei den GSP<sub>CIDI</sub>-Patienten. Dennoch leiden Umweltpatienten insgesamt deutlich häufiger unter

Depressionen und Angststörungen (siehe Abbildung 3-18), nur treten diese meist gemeinsam mit einer – in dieser Gruppe überproportional gehäuften – somatoformen Störung auf.

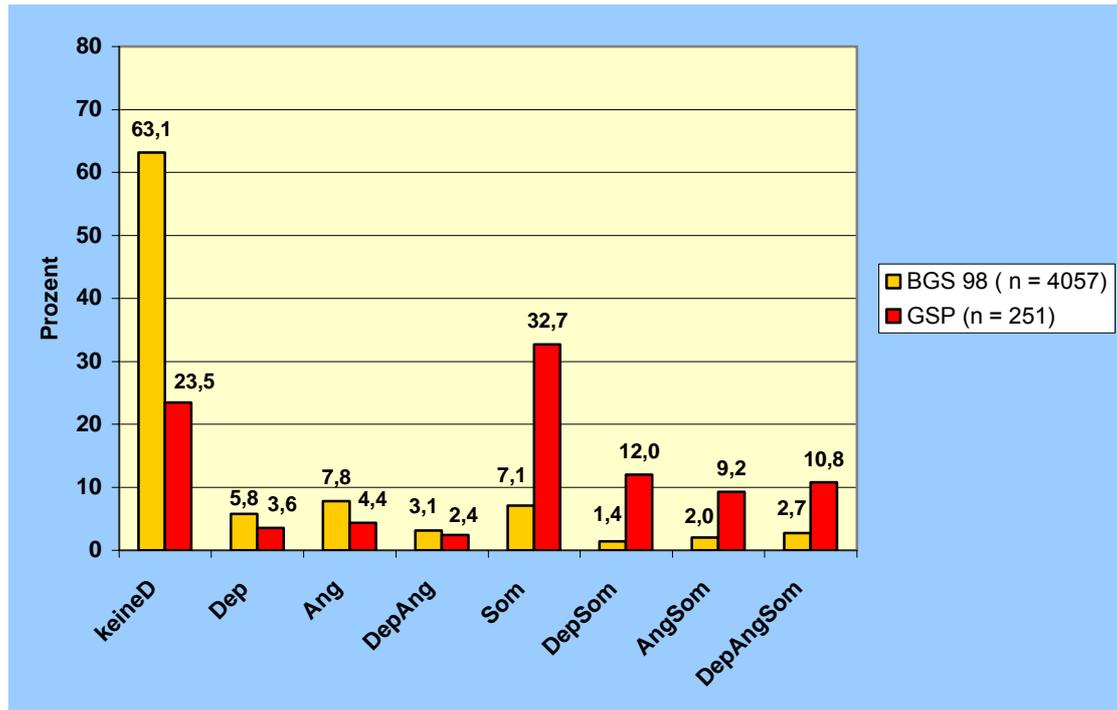


Abbildung 3-19: 12-Monats-Prävalenz für das Vorliegen der einzelnen Störungs-Subgruppen  
keineD = keine Diagnose, Dep = Depression/Dysthymie, Ang = Angst-/Zwangsstörung, Som = Somatisierungsstörung; außerdem die jeweiligen komorbiden Störungen

### 3.5.2 CIDI-Diagnosen nach Alter und Geschlecht

In der GSP<sub>CIDI</sub> waren Frauen in den letzten 12 Monaten häufiger als Männer von zumindest einer Störung betroffen (79,7% der Frauen und 68,9% der Männer). Auffällig ist, dass bei Männern sowohl mehr isolierte depressive Störungen als auch mehr depressive Störungen in Kombination mit einer somatoformen oder einer Angststörung diagnostiziert wurden (siehe Abbildung 3-20 und Abbildung 3-21).

Im Vergleich zum BGS 98 (Abbildung 3-22) fällt auf, dass bei Frauen und Männern der GSP<sub>CIDI</sub> isolierte Angststörungen seltener auftraten als in der

Normalbevölkerung. Für isolierte depressive Störungen sowie Depressionen in Kombination mit Angststörungen ergibt sich folgendes Bild: Während die männlichen Studienteilnehmer in diesen beiden Diagnosesubgruppen im Vergleich zu den männlichen BGS-Probanden überwiegen, sind weibliche Studienteilnehmerinnen in diesen Störungsgruppen im Vergleich zu den BGS 98-Frauen seltener vertreten. Die Unterschiede in den aufgeführten Subgruppen sind jedoch marginal im Vergleich zum deutlichen Übergewicht männlicher Studienteilnehmer mit mindestens einer CIDI-Diagnose mit 68,9% gegenüber 28,7% psychisch auffälligen Männern der BGS-Stichprobe. Bei den Frauen stehen 79,7% der Studienteilnehmerinnen mit mindestens einer CIDI-Diagnose 40,3% der entsprechenden BGS-Probandinnen gegenüber.

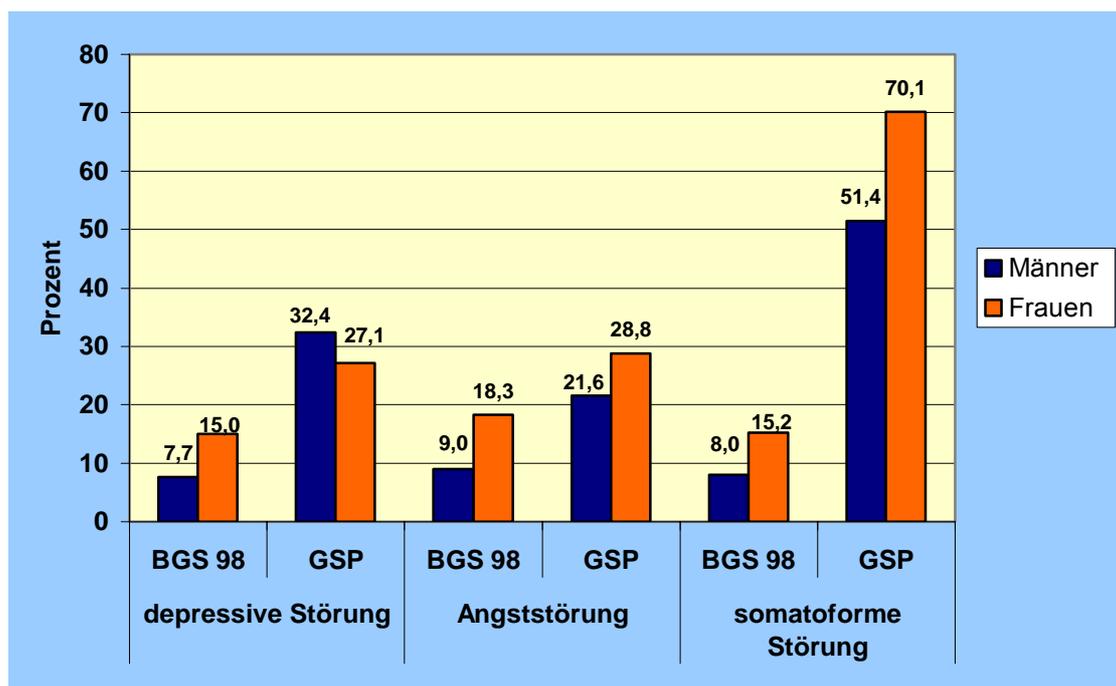


Abbildung 3-20: 12-Monats-Prävalenz depressiver, Angst- oder somatoformer Störungen nach Geschlecht getrennt; BGS 98 vs. GSP<sub>CIDI</sub>

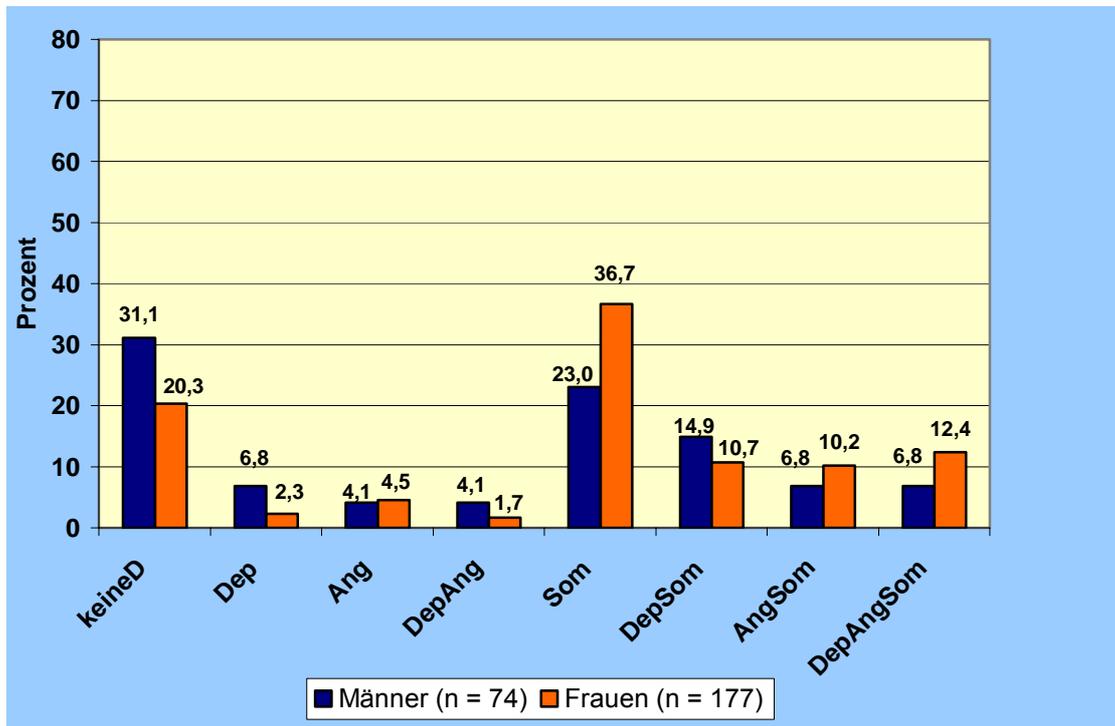


Abbildung 3-21: 12-Monats-Prävalenz der Störungs-Subgruppen nach Geschlecht getrennt; GSP<sub>CIDI</sub>; keineD = keine Diagnose, Dep = Depression/Dysthymie, Ang = Angst-/Zwangsstörung, Som = Somatisierungsstörung; außerdem die jeweiligen komorbiden Störungen

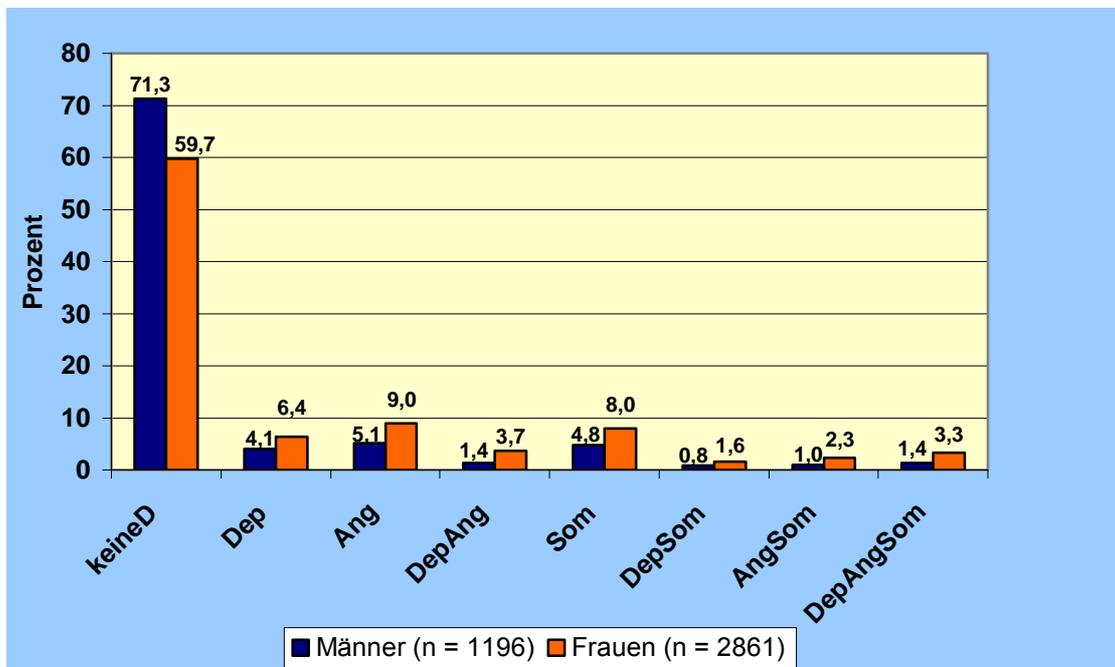


Abbildung 3-22: 12-Monats-Prävalenz der Störungs-Subgruppen nach Geschlecht getrennt; BGS 98; keineD = keine Diagnose, Dep = Depression/Dysthymie, Ang = Angst-/Zwangsstörung, Som = Somatisierungsstörung; außerdem die jeweiligen komorbiden Störungen

Abbildung 3-23 zeigt, dass psychische Störungen bei Patienten der GSP<sub>CIDI</sub> in höherem Alter in den letzten 12 Monaten seltener auftraten als im BGS 98, der in Abbildung 3-24 dargestellt ist: bei 45,5% der 60- bis 69-jährigen der UMA-Patienten wurden für die letzten 12 Monate gar keine Diagnose gestellt, was sich v.a. durch deutlich weniger auftretende somatoforme Störungen erklärt. Am häufigsten sind somatoforme Störungen, isoliert oder in Kombination mit anderen Störungen, in der Gruppe der 20- bis 29-jährigen UMA-Patienten vertreten.

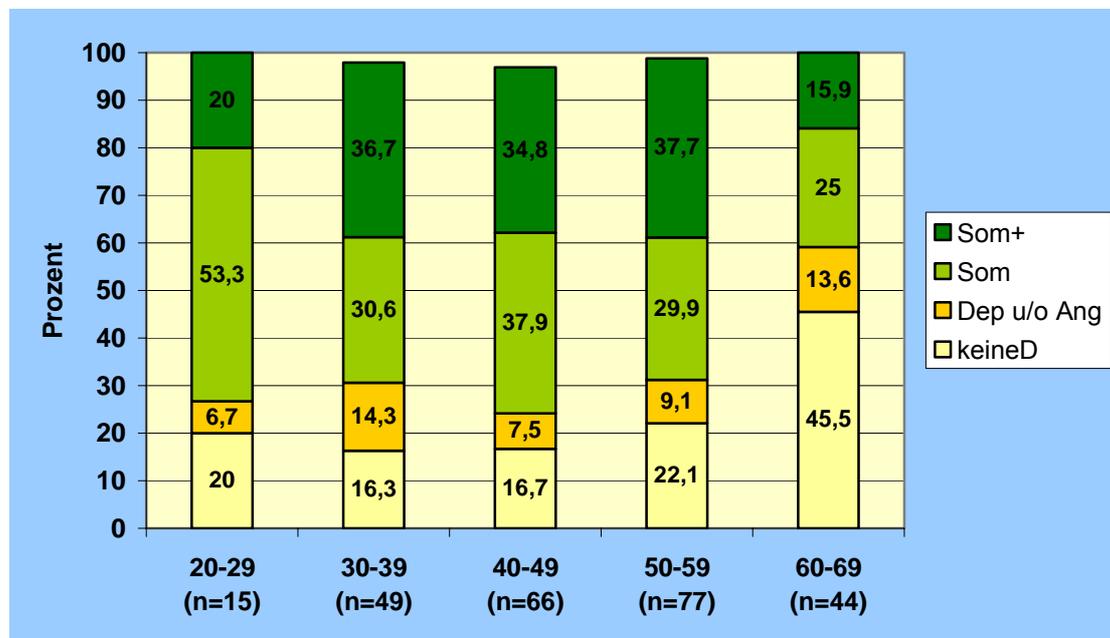


Abbildung 3-23: Prävalenz depressiver, Angst- oder somatoformer Störungen in den letzten 12 Monaten nach Altersgruppen getrennt; GSP<sub>CIDI</sub>  
 Som+ = somatoforme Störung und mind. eine weitere affektive oder Angststörung, Som = nur somatoforme Störung, Dep u/o Ang = depressive und/oder Angststörung, keineD = keine Diagnose

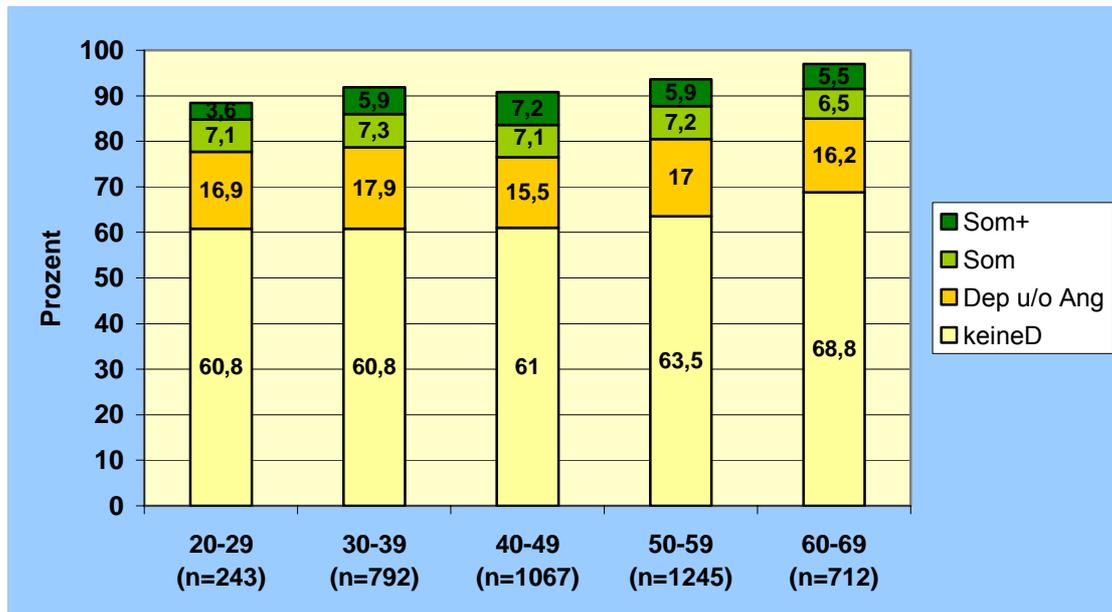


Abbildung 3-24: Prävalenz depressiver, Angst- oder somatoformer Störungen in den letzten 12 Monaten nach Altersgruppen getrennt; BGS 98

Som+ = somatoforme Störung und mind. eine weitere affektive oder Angststörung, Som = nur somatoforme Störung, Dep u/o Ang = depressive und/oder Angststörung, keineD = keine Diagnose

### 3.5.3 Fehlzeiten

Zum Abschluss des CIDIs wurden die Patienten gefragt, an wie vielen Tagen in den letzten 4 Wochen sie wegen seelischer, psychosomatischer oder psychischer Probleme „überhaupt nicht in der Lage“ bzw. „zumindest leicht eingeschränkt“ waren, ihre normalen Alltagsaktivitäten (Schule, Arbeit, Haushalt, Studium) auszuführen und an wie vielen Tagen sie wegen körperlicher Probleme oder Erkrankungen „überhaupt nicht in der Lage“ dazu waren.

Sowohl wegen körperlicher als auch wegen psychischer Probleme gaben die UMA-Patienten insgesamt mehr Tage mit vollständig oder teilweise eingeschränkter Arbeitsproduktivität an als die entsprechende BGS-Vergleichsgruppe (siehe Abbildung 3-25).

Besonders bei Patienten mit somatoformer Störung sind die Unterschiede teilweise hoch signifikant:  $p < 0,01$  für die Angaben zu eingeschränkter

Arbeitsproduktivität wegen psychischer Probleme und  $p = 0,001$  für die Angaben zur Arbeitsunfähigkeit aus körperlichen Gründen (Einstichproben-t-Test).

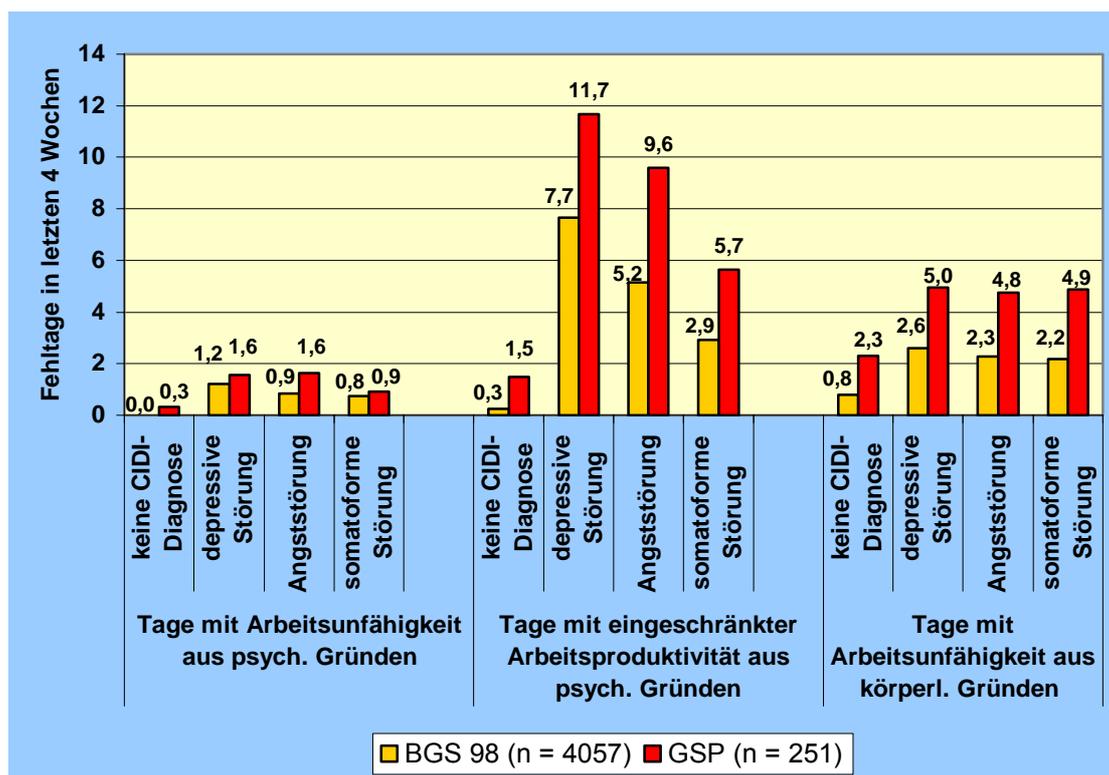


Abbildung 3-25: Anzahl der Tage mit vollständig oder teilweise eingeschränkter Arbeitsproduktivität; BGS 98 vs.  $GSP_{CIDI}$

### 3.5.4 Subgruppenanalyse (sMCS, fMCS, cMCS)

Patienten mit selbstberichteter MCS (sMCS+) litten in den 12 Monaten vor dem Untersuchungstermin häufiger an zumindest einer Störung aus dem Bereich der drei Hauptstörungsgruppen als Patienten ohne selbstberichteter MCS (sMCS-; siehe Abbildung 3-26). Dabei wurden für Patienten mit MCS-Selbstattribution signifikant mehr somatoforme Störungen diagnostiziert ( $p = 0,03$ ; Chi-Quadrat-Test), ebenso mehr depressive Störungen, jedoch weniger Angststörungen.

Bei der formalisierten Einteilung ( $f_1$ MCS und  $f_2$ MCS) wurden für die MCS-positiv eingestuften Patienten sowohl weniger depressive Störungen als auch weniger

Angststörungen, aber mehr somatoforme Störungen diagnostiziert. Signifikante Unterschiede bestehen innerhalb der  $f_2$ MCS-Subgruppe im Bereich der Angststörungen ( $p = 0,01$ ; Chi-Quadrat-Test) sowie bei den somatoformen Störungen ( $p = 0,04$  für  $f_1$  und  $p = 0,03$  für  $f_2$ , Chi-Quadrat-Test). Die Unterschiede zwischen  $f_1$ MCS (Einteilung beruht nur auf Patientenangaben) und  $f_2$ MCS (zusätzlich ärztliche Angaben) sind insgesamt gering.

Bei der klinischen MCS-Einschätzung (cMCS) wurden für die MCS-positiven Patienten ebenfalls seltener depressive Störungen und Angststörungen, und mehr somatoforme Störungen diagnostiziert, keiner der Unterschiede ist dabei jedoch signifikant. Insgesamt litten Patienten mit der klinischen Einschätzung ‚nicht MCS‘ sogar etwas häufiger an zumindest einer Störung aus den drei Hauptstörungsbereichen. Bei den Ergebnissen für cMCS muss der starke Zentrumseffekt dieser Kategorie berücksichtigt werden: Während in Aachen, Berlin und Gießen insgesamt nur zwei Patienten von 142 klinisch als MCS-krank eingestuft wurden (1,4%), sind es in Bredstedt 52 Patienten von 68 (76,5%).

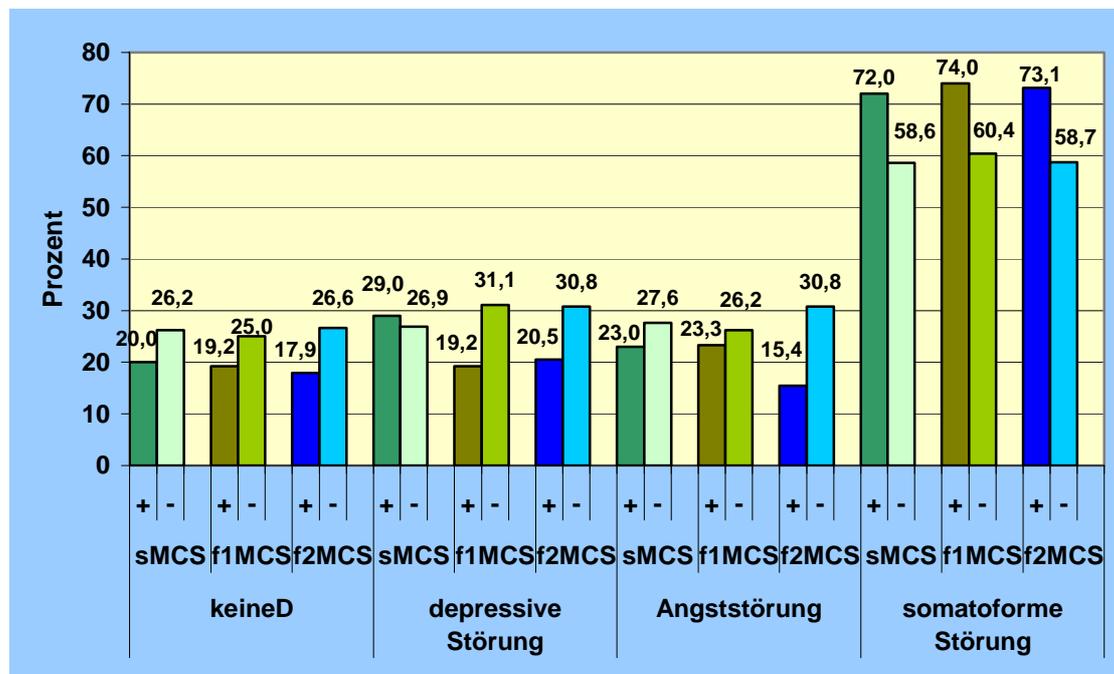


Abbildung 3-26: 12-Monats-Prävalenz der Hauptstörungen für die MCS-Subgruppen

### **3.5.5 Zeitlicher Zusammenhang von psychischer Störung und umweltmedizinischer Problematik**

Zur Untersuchung der Hypothese, dass die beobachteten psychischen Störungen häufig eine Folge der MCS-Erkrankung sind (siehe Abschnitt 1.4), wurden die Angaben aus dem CIDI zum Beginn der frühesten psychischen Störung mit der Zeitdauer der am längsten bestehenden Umweltbeschwerde (Angaben aus dem UmedFB) verglichen. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen den Beschwerden vermuten zu können, wurde zur Bedingung gemacht, dass eine zeitliche Überschneidung zwischen CIDI-Diagnose und Umweltbeschwerde bestand. Für 196 Patienten mit mindestens einer affektiven, Angst- oder somatoformen Störung war dies der Fall.

Im Mittel lag der Beginn der jeweils ersten psychischen Störung 25,0 Jahre zurück. Bei 188 dieser Patienten (95,9%) bestand diese Störung bis zum Tag des Interviews, die mittlere Erkrankungsdauer betrug 24,5 Jahre.

Betrachtet man für jeden einzelnen Patienten diejenige Umweltbeschwerde, deren Beginn am längsten zurücklag (Angaben aus dem UmedFB), so ergibt sich für alle Patienten zusammen eine mittlere Beschwerdendauer von 7,9 Jahren.

Bei 81,2% der Patienten bestanden die psychischen Störungen länger als die Umweltbeschwerden, bei 8,1% bestanden die Umweltbeschwerden genauso lange und bei 10,7% bestanden die Umweltbeschwerden länger als die psychischen Probleme (siehe Abbildung 3-27).

Zwischen den einzelnen Zentren ergaben sich dabei nur marginale Unterschiede.

Im Mittel ergab sich zwischen dem Beginn der psychischen Probleme und dem Beginn der Umweltbeschwerden eine Zeitdifferenz von 17,2 Jahren. Insgesamt gehen die psychischen Beschwerden also den umweltbezogenen Beschwerden ganz überwiegend zeitlich voraus (siehe Abbildung 3-28).

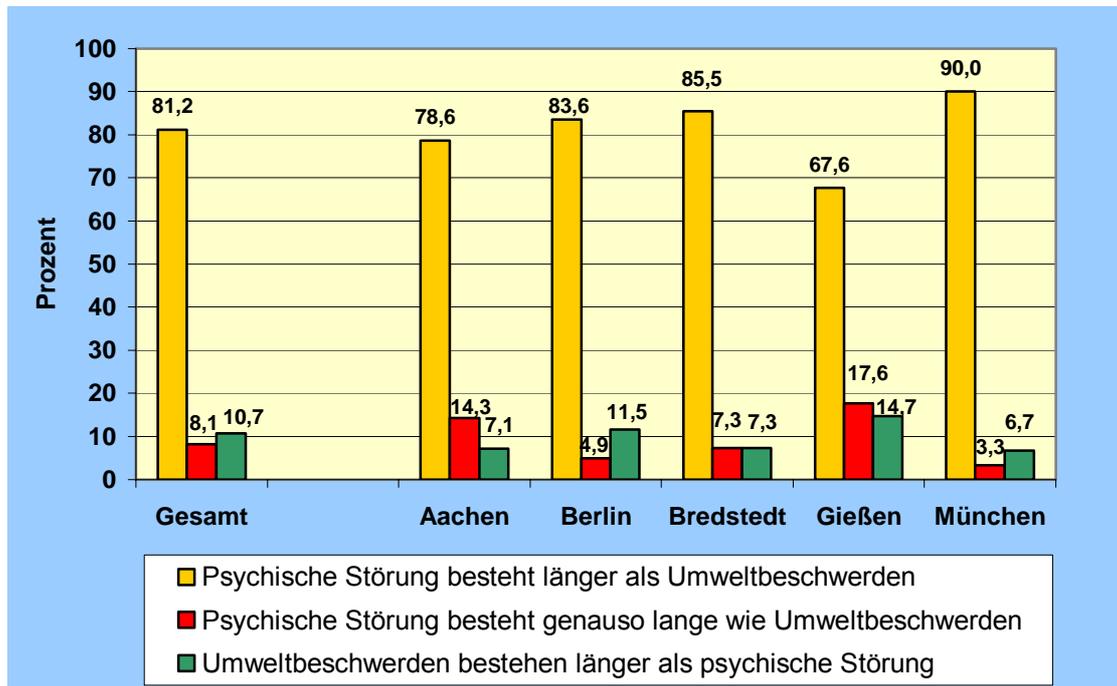


Abbildung 3-27: Vergleich der Beschwerdedauer von Umweltbeschwerden und psychischen Störungen

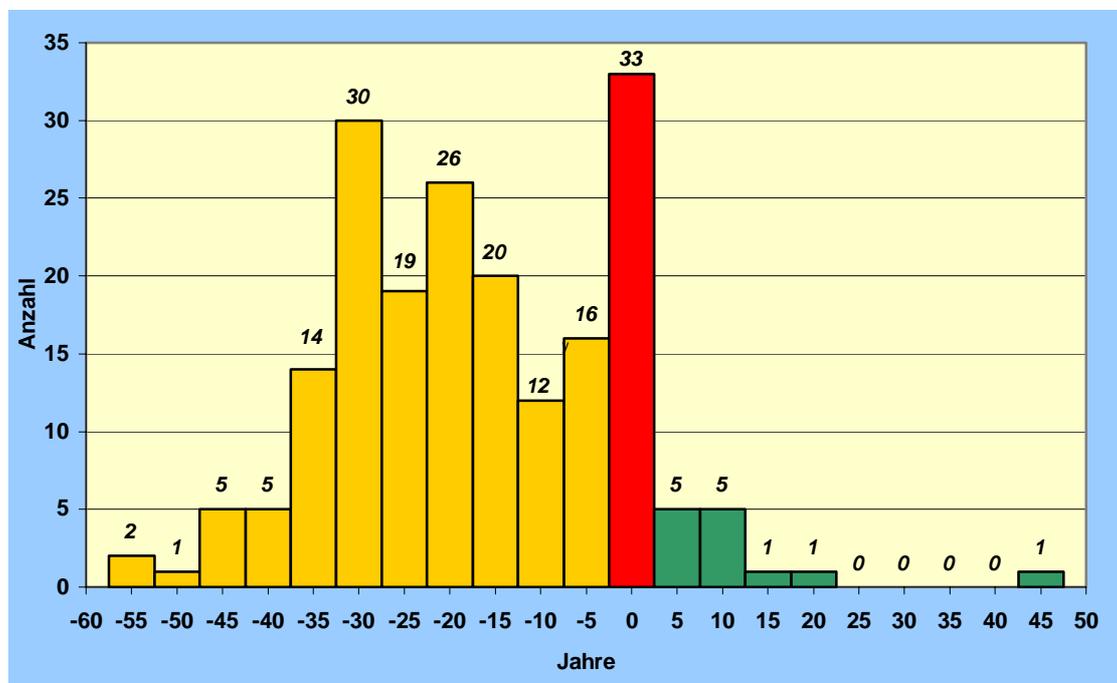


Abbildung 3-28: Zeitdifferenz zwischen Beginn der Umweltbeschwerden und Beginn der psychischen Störung; negative Werte bedeuten, dass die psychische Störung länger bestand, positive Werte bedeuten, dass die Umweltbeschwerde länger bestand

### 3.5.6 CIDI und SCL-90-R

Zum Vergleich der CIDI-Daten mit den Ergebnissen aus dem SCL-90-R (Fragen nach Beschwerden in den letzten sieben Tagen) wurde die 4-Wochen-Prävalenz als Zeitfenster gewählt. Zunächst wurden die acht Störungs-Subgruppen des CIDI den Subskalen-Scores des SCL-90-R differenziert gegenübergestellt (siehe Abbildung 3-29).

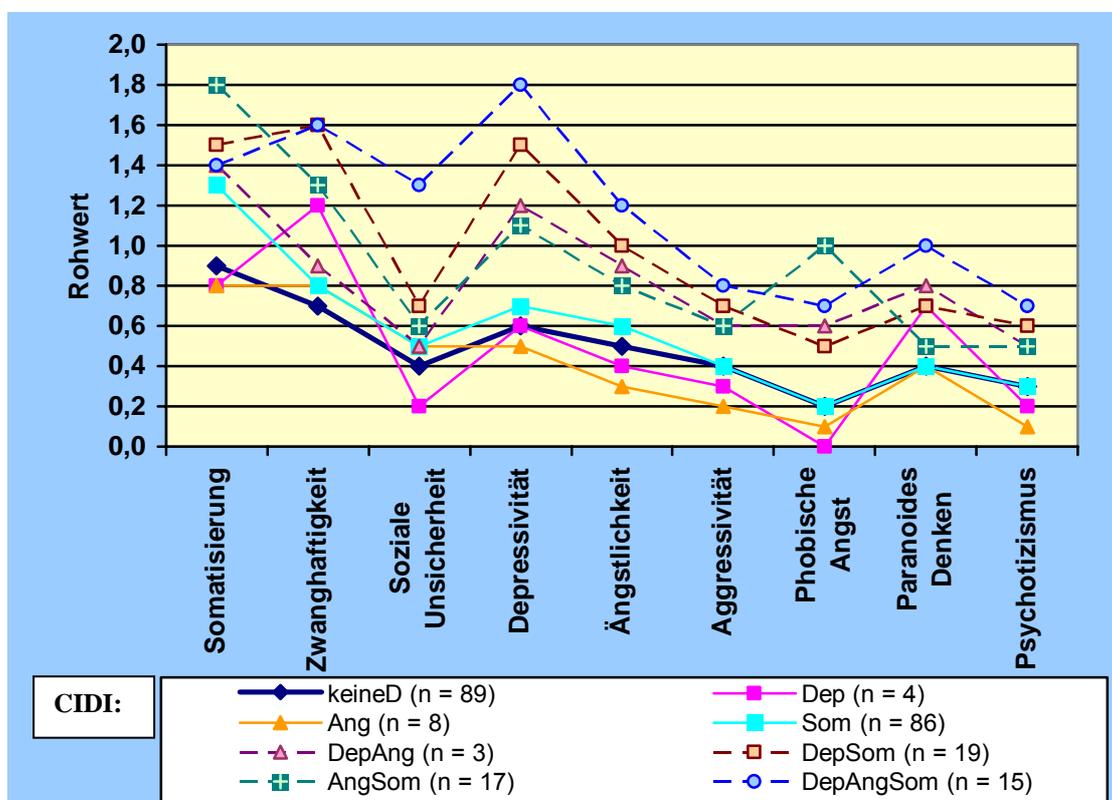


Abbildung 3-29: SCL-90-R-Rohwertprofile, getrennt für Patienten mit unterschiedlichen CIDI-Diagnosen-Kombinationen (4-Wochen-Prävalenz)

Es zeigt sich, global betrachtet, eine Bündelung der SCL-90-R-Rohwertprofile nach der Anzahl der vorliegenden CIDI-Diagnosen. Diese Bündelung stellt sich als unabhängig von der Art der Diagnosen dar. Danach bilden Patienten mit keiner oder einer Diagnose eine Gruppe, die sich von der mit zwei Diagnosen deutlich abhebt. Von diesen beiden Gruppen lassen sich wiederum Patienten mit drei Diagnosen hinsichtlich ihres Rohwerteprofiles gut von den anderen

Patienten unterscheiden. Tendenziell ergeben sich mit steigender Anzahl von CIDI-Diagnosen pro Patient höhere Werte auf den SCL-90-R-Skalen. Die nach Anzahl der vorliegenden Diagnosen differenzierten SCL-90-R-Profile werden in Abbildung 3-30 dargestellt.

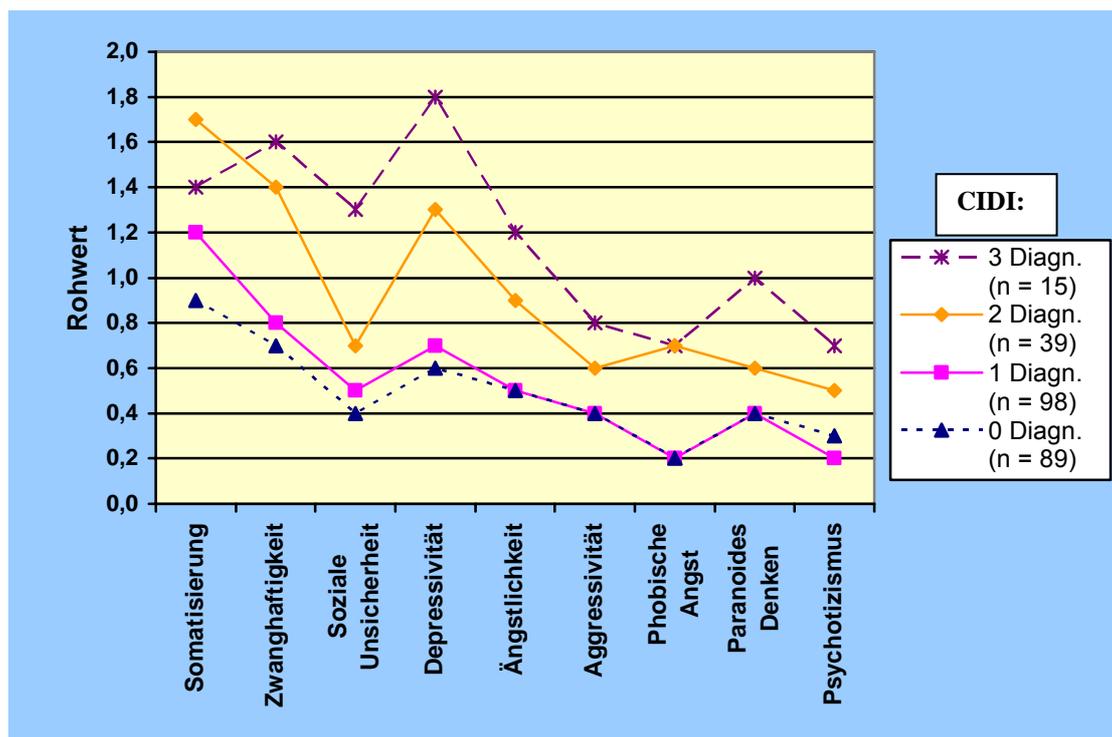


Abbildung 3-30: SCL-90-R-Rohwertprofile, getrennt nach der CIDI-Diagnosen-Anzahl (4-Wochen-Prävalenz)

Auch zwischen den Patientengruppen ohne Diagnose bzw. mit einer Diagnose ergeben sich teilweise deutliche Unterschiede, z.B. im Ausmaß der Somatisierung (0,85 vs. 1,22;  $p < 0,001$ ; Mann-Whitney-Test). Patienten ohne CIDI-Diagnose haben außer auf der Psychotizismus-Skala die geringsten Scores im Vergleich mit den restlichen betrachteten Gruppen und äußern somit konsistent mit den CIDI-Ergebnissen auch auf den Items des SCL-90-R die geringsten Beschwerden. Das Profil der Patienten mit zwei Diagnosen zeigt in allen Punkten deutlich erhöhte Werte gegenüber den Patienten mit weniger als zwei CIDI-Diagnosen ( $p_i < 0,01$ ; Mann-Whitney-Test). Bei Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Depressivität und phobischer Angst treten die Unterschiede besonders hervor ( $0,42 \leq \Delta_i \leq 0,61$ ;  $p_i < 0,001$ ; Mann-Whitney-Test). Noch stärker belastet stellen sich Patienten mit drei CIDI-Diagnosen im SCL-90-R dar, wobei ihre phobische Angst nahezu gleich stark ausgeprägt ist wie bei Patienten mit zwei CIDI-Diagnosen. Besonders auffällig ist, dass mit der Patientengruppe mit drei CIDI-Diagnosen die bis dahin kontinuierlich zunehmende Tendenz der Somatisierungs-Scores über die betrachteten Gruppen unterbrochen wird und in dieser Extremgruppe ein Mittelwert erzielt wird, der zwischen dem von Patienten mit einer CIDI-Diagnose und dem mit zwei CIDI-Diagnosen liegt.

Werden für den Vergleich der CIDI-Diagnosen mit den SCL-90-R-Scores statt der 4-Wochen-Prävalenzen die Lebenszeitprävalenzen herangezogen, ergeben sich ähnliche, wenn auch nicht ganz so ausgeprägte Unterschiede. Die Diskontinuität im Bereich der Somatisierung findet sich hier nicht, Patienten mit drei Diagnosen weisen in allen Subskalen die höchsten Scores auf (siehe Abbildung 3-31).

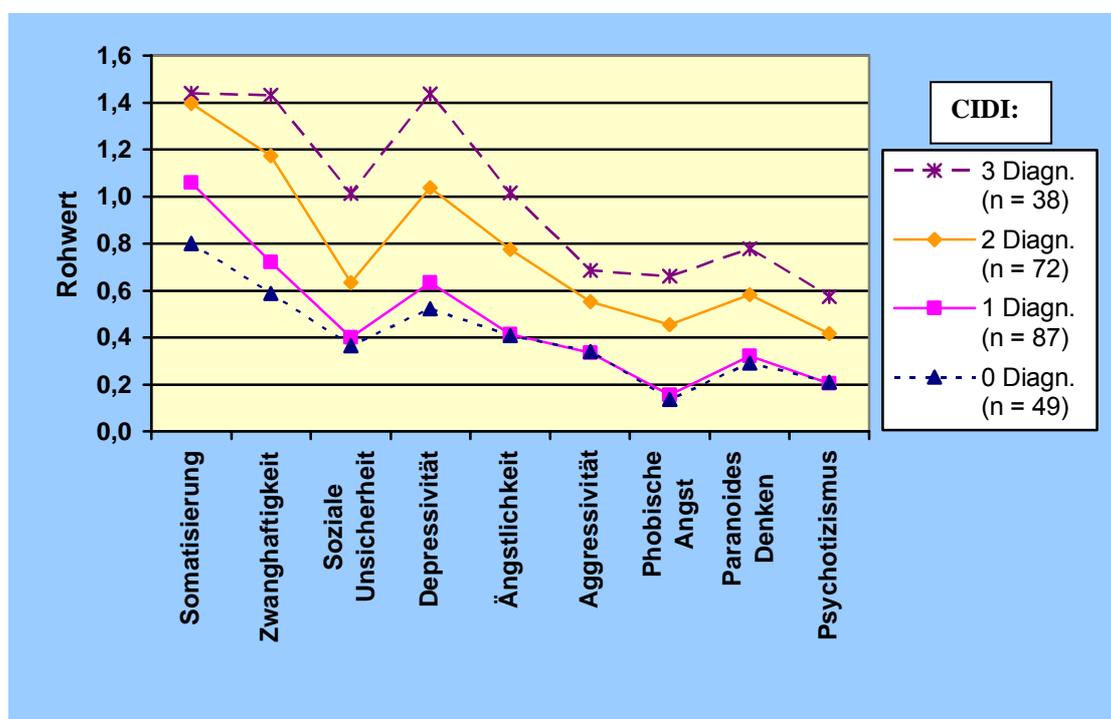


Abbildung 3-31: SCL-90-R-Rohwertprofile, getrennt nach der CIDI-Diagnosen-Anzahl (Lebenszeitprävalenz)

### 3.6 Suszeptibilitätsuntersuchungen

#### 3.6.1 Zusammenfassende Darstellung der Häufigkeit verschiedener Genpolymorphismen

Im Tabelle 3-9 sind die Ergebnisse der einzelnen Genpolymorphismen tabellarisch dargestellt: Für eine Zusammenfassung zu allen getesteten Varianten, einschließlich einer Darstellung, wie jeweils die Nukleotidvarianten, die molekulargenetisch analysiert wurden, mit den Aminosäureveränderungen

zusammenhängen, sei auf Tabelle 2-7 verwiesen. In der ersten Tabellenspalte finden sich Allelkombinationen, die die unterschiedlichen Genotypen bilden, in der zweiten die Häufigkeiten der gefundenen Genotypen in der gesamten Stichprobe (absolut und prozentual). In den beiden folgenden Spalten sind die Häufigkeiten der nach dem sMCS-Merkmal unterschiedenen Untergruppen aufgeführt. Zu beachten ist, dass die beiden Gruppen addiert nicht genau die Anzahl der Gesamtgruppe ergeben, weil bei einigen wenigen Patienten die Zuordnung zu einer der beiden Gruppen nicht vorlag. Außerdem konnte die Gesamtzahl der Probanden von Parameter zu Parameter schwanken, da fehlende Analyseergebnisse je nach Parameter unterschiedlich häufig vorkamen.

*Tabelle 3-9: Zusammenstellung der Einzelergebnisse für die Genotyp-Häufigkeiten der unterschiedlichen Polymorphismen*

Genotyp	Genotyp-Häufigkeit		sMCS		Nicht-sMCS	
	n	%	n*	%	n*	%
CYP1A1 2454 A/A	188	91,7	61	95,3	121	89,6
CYP1A1 2454 A/G	16	7,8	3	4,7	13	9,6
CYP1A1 2454 G/G	1	0,5	0	0,0	1	0,7
CYP1A1 3801 T/T	170	82,9	55	85,9	109	80,7
CYP1A1 3801 T/C	34	16,6	9	14,1	25	18,5
CYP1A1 3801 C/C	1	0,5	0	0,0	1	0,7
MPO-463 G/G	125	61,0	40	62,5	82	60,7
MPO-463 G/A	68	33,2	21	32,8	44	32,6
MPO-463 A/A	12	5,9	3	4,7	9	6,7
PON1 16342 AA	120	58,5	39	60,9	76	56,3
PON1 16342 AG	70	34,1	23	35,9	47	34,8
PON1 16342 GG	15	7,3	2	3,1	12	8,9
PON2 29488 CC	130	63,4	40	62,5	85	63,0
PON2 29488 CG	69	33,7	23	35,9	45	33,3
PON2 29488 GG	6	2,9	1	1,6	5	3,7
GSTM1*A/*A	11	5,5	1	1,6	10	7,6
GSTM1*B/*B	1	0,5	1	1,6	0	0,0
GSTM1*A/*B	3	1,5	0	0,0	3	2,3
GSTM1*A/*0	52	26,0	18	28,1	32	24,4
GSTM1*B/*0	35	17,5	12	18,8	22	16,8
GSTM1*0/*0	98	49,0	32	50,0	64	48,9
GSTT1*1/*1 (Akt/Akt)	68	33,5	19	30,2	47	35,1
GSTT1*0/*1 (Del/Akt)	107	52,7	35	55,6	68	50,7
GSTT1*0/*0 (Del/Del)	28	13,8	9	14,3	19	14,2

Fortsetzung Tabelle 3-9

Genotyp	Genotyp-Häufigkeit		sMCS		Nicht-sMCS	
	n	%	n*	%	n*	%
NAT2 282 C/C	86	42,0	23	35,9	62	45,9
NAT2 282 C/T	98	47,8	35	54,7	58	43,0
NAT2 282 T/T	21	10,2	6	9,4	15	11,1
NAT2 341 T/T	63	30,7	21	32,8	39	28,9
NAT2 341 T/C	102	49,8	31	48,4	68	50,4
NAT2 341 C/C	40	19,5	12	18,8	28	20,7
NAT2 481 C/C	65	31,7	22	34,4	40	29,6
NAT2 481 C/T	105	51,2	31	48,4	71	52,6
NAT2 481 T/T	35	17,1	11	17,2	24	17,8
NAT2 590 G/G	94	45,9	27	42,2	66	48,9
NAT2 590 G/A	92	44,9	31	48,4	56	41,5
NAT2 590 A/A	19	9,3	6	9,4	13	9,6
NAT2 803 A/A	66	32,2	20	31,3	43	31,9
NAT2 803 A/G	103	50,2	34	53,1	66	48,9
NAT2 803 G/G	36	17,6	10	15,6	26	19,3
UGT1A1 TATA 6/6 Wh.	113	55,1	35	54,7	76	56,3
UGT1A1 TATA 6/7 Wh.	75	36,6	26	40,6	45	33,3
UGT1A1 TATA 7/7 Wh.	17	8,3	3	4,7	14	10,4
FCER1B 6866 A/A	198	96,6	60	93,8	132	97,8
FCER1B 6866 A/G	7	3,4	4	6,3	3	2,2
FCER1B 6866 G/G	0	0,0	0	0,0	0	0,0
IL4RA 22656 T/T	148	72,2	44	68,8	100	74,1
IL4RA 22656 T/C	53	25,9	18	28,1	33	24,4
IL4RA 22656 C/C	4	2,0	2	3,1	2	1,5
IL4RA 22876 A/A	128	62,4	38	59,4	86	63,7
IL4RA 22876 A/G	65	31,7	22	34,4	41	30,4
IL4RA 22876 G/G	12	5,9	4	6,3	8	5,9
IL10 -627 C/C	123	60,0	33	51,6	86	63,7
IL10 -627 C/A	75	36,6	28	43,8	45	33,3
IL10 -627 A/A	7	3,4	3	4,7	4	3,0
IL13 -1111 C/C	124	60,5	41	64,1	78	57,8
IL13 -1111 C/T	72	35,1	21	32,8	50	37,0
IL13 -1111 T/T	9	4,4	2	3,1	7	5,2
TLR4 8550 A/A	187	91,2	59	92,2	124	91,9
TLR4 8550 A/G	18	8,8	5	7,8	11	8,1
TLR4 8550 G/G	0	0,0	0	0,0	0	0,0
TNFA -308 G/G	146	71,2	49	76,6	93	68,9
TNFA -308 G/A	57	27,8	14	21,9	41	30,4
TNFA -308 A/A	2	1,0	1	1,6	1	0,7
ADAM33 11439 C/C	42	20,5	15	23,4	25	18,5
ADAM33 11439 C/A	99	48,3	26	40,6	69	51,1
ADAM33 11439 A/A	64	31,2	23	35,9	41	30,4
ADAM33 13511 C/C	124	60,5	45	70,3	77	57,0
ADAM33 13511 C/G	73	35,6	16	25,0	53	39,3
ADAM33 13511 G/G	8	3,9	3	4,7	5	3,7

Fortsetzung Tabelle 3-9

Genotyp	Genotyp-Häufigkeit		sMCS		Nicht-sMCS	
	n	%	n*	%	n*	%
5-HTT 17bp-VNTR 12/12 Wh.	80	39,0	28	43,8	50	37,0
5-HTT 17bp-VNTR 12/10 Wh.	92	44,9	30	46,9	59	43,7
5-HTT 17bp-VNTR 12/9 Wh.	6	2,9	1	1,6	5	3,7
5-HTT 17bp-VNTR 10/10 Wh.	26	12,7	5	7,8	20	14,8
5-HTT 17bp-VNTR 10/9 Wh.	1	0,5	0	0,0	1	0,7
5-HTT 44bp Ins/Del long/long	64	31,8	20	32,3	43	32,3
5-HTT 44bp Ins/Del long/short	110	54,7	32	51,6	73	54,9
5-HTT 44bp Ins/Del short/short	27	13,4	10	16,1	17	12,8
COMT 1972 G/G	46	22,4	10	15,6	35	25,9
COMT 1972 G/A	109	53,2	38	59,4	69	51,1
COMT 1972 A/A	50	24,4	16	25,0	31	23,0

\* Für die einzelnen Polymorphismen betrug die Probenanzahl i.d.R. n = 205 mit 6 Missings bei der sMCS-/Nicht-sMCS-Zuordnung. Außerdem waren die Probenanzahlen bei folgenden Parametern verringert: GSTM1 n = 200 mit 5 Missings bei der sMCS-/Nicht-sMCS-Zuordnung; 5-HTT 44bp Ins/Del n = 201 mit 6 Missings bei der sMCS-/Nicht-sMCS-Zuordnung.

Die vorstehenden Verteilungsunterschiede wurden mittels Fishers exaktem Test auf Signifikanz geprüft: Für keinen einzigen der untersuchten Polymorphismen ergab der Vergleich zwischen sMCS- und Nicht-sMCS-Gruppe einen signifikanten Unterschied in der Verteilung ( $p$ -Werte  $> 0,14$  bis  $> 0,99$ ; Fishers exakter Test für sMCS vs. Nicht-sMCS). Das bedeutet, dass entgegen allen Hypothesen keiner der untersuchten Parameter bei den sMCS-Patienten signifikant häufiger auftrat als bei Nicht-sMCS-Patienten, die gefundenen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in diesen Merkmalen sind rein zufällig.

Wegen der Kritik an der MCS-Selbsteinschätzung als zu subjektiv wurden andere Kriterien für die Unterscheidung einer MCS-Gruppe und einer Nicht-MCS-Gruppe entwickelt (siehe Kap. 2.5). Aus Platzgründen werden die Ergebnisse dieser Aufteilung nach anderen MCS-Merkmalen ( $f_1$ MCS,  $f_2$ MCS, cMCS), die sich nicht bedeutsam von den oben dargestellten unterscheiden,

nicht tabellarisch dargestellt. Unter dem adjustierten Signifikanzniveau für Mehrfachtestungen von  $p = 0,001$  ist lediglich der Parameter UGT1A1 der  $f_2$ MCS-Merkmalaufteilung unterhalb dieser Grenze, indem in der  $f_2$ MCS-positiven Gruppe diese Variante seltener auftritt, so dass diese MCS-Patienten auch seltener über eine erniedrigte UDP-Glucuronosyltransferase-Aktivität verfügen. Dieses Ergebnis ist nicht hypothesenkonform.

Insgesamt ergeben sich somit nach Korrektur für multiple Testung keine genetischen Auffälligkeiten in der bezüglich MCS erwarteten Richtung.

### 3.6.2 Darstellung spezieller Kombinationen von Genpolymorphismen

Tabelle 3-10 zeigt die Kombination der beiden CYP1A1-Einzelnukleotid-Polymorphismen, welche zusammen das Merkmal Cyp1A1\*2B darstellen. Weil in den Untersuchungen keine Einzel-Allele, sondern Genotypen bestimmt wurden, lassen sich nur Aussagen über die homozygoten Merkmalsträger machen, so dass für diese Analyse die Anzahl der Patienten um die Zahl der heterozygoten Merkmalsträger reduziert ist. Der statistische Vergleich zwischen der sMCS- und der Nicht-sMCS-Gruppe ist wegen zu geringer Zellenbesetzung hier nicht möglich, augenscheinlich bestehen aber keine bedeutsamen Unterschiede in den Verteilungen. Dies gilt auch für die – hier nicht tabellarisch gezeigten – anderen MCS-Differenzierungen.

Tabelle 3-10: Auswertung zu kombinierten CYP1A1 2454 A>G und 3801 T>C Genotypen

Genotyp	Genotyp-Häufigkeit		sMCS		Nicht-sMCS	
	n	%	n*	%	n*	%
2454A/3801T	170	99,4	55	100,0	109	99,1
2454A/3801C	0	0,0	0	0,0	0	0,0
2454G/3801T	0	0,0	0	0,0	0	0,0
2454G/3801C	1	0,6	0	0,0	1	0,9
Gesamt	171	100	55	100	110	100

Zwischen den Häufigkeitsverteilungen bei sMCS- und Nicht-sMCS-Patienten kann wegen der überwiegend unbesetzten Zellen kein Anpassungstest gerechnet werden. Augenscheinlich handelt es sich aber um gleiche Verteilungen.

\* 6 Missings bei der sMCS-/Nicht-sMCS-Zuordnung und weitere Missings, weil jeweils nur homozygote Genotypen bewertbar sind.

Bei der NAT2 lässt sich die SNP-Konstellation an den fünf polymorphen Positionen eindeutig bestimmten Allelen zuordnen. Dies ist möglich, da nicht alle kombinatorisch denkbaren Konstellationen an den fünf Positionen auftreten. Die entsprechenden Kombinationen von fünf SNP auf einem Allel werden auch als Haplotypen bezeichnet, die Kombination zweier Allele als Allelkombination bzw. als Genotyp. Es ergab sich in unserer Stichprobe folgende Aufteilung der Genotypen (Tabelle 3-11):

Tabelle 3-11: Zusammenstellung aller NAT2-Genotypen und deren Häufigkeit

Genotyp	Genotyp-Häufigkeit		sMCS		Nicht-sMCS	
	n	%	n*	%	n*	%
*4/*4	9	4,4	2	3,1	6	4,4
*4/*5A	2	1,0	0	0,0	2	1,4
*4/*5B	34	16,6	8	12,5	26	19,3
*4/*5C	1	0,5	1	1,6	0	0,0
*4/*6A	30	14,6	11	17,2	17	12,6
*4/*7B	1	0,5	0	0,0	1	0,7
*5A/*6A	3	1,5	1	1,6	2	1,5
*5A/*5B	4	2,0	2	3,1	2	1,5
*5B/*5B	31	15,1	9	14,1	22	16,3
*5B/*6A	55	26,8	18	28,1	34	25,2
*5B/*14A	6	2,9	3	4,7	3	2,2
*5C/*5C	5	2,4	1	1,6	4	3,0
*5C/*6A	1	0,5	0	0,0	1	0,7
*6A/*6A	19	9,3	6	9,4	13	9,6
*6A/*12A	1	0,5	1	1,6	0	0,0
*6A/*14B	2	1,0	0	0,0	2	1,5
*12A/*14B	1	0,5	1	1,6	0	0,0
Gesamt	205	100	64	100	135	100

p = 0,74; Fishers exakter Test für sMCS vs. Nicht-sMCS.

\* 6 Missings bei der sMCS-/Nicht-sMCS-Zuordnung.

Die Häufigkeit der einzelnen Allele in allen MCS-Aufteilungen entspricht dem, was für die europäische Bevölkerung üblich ist, es zeigen sich keinerlei Besonderheiten.

Auch lässt sich entsprechend der Genotypen die Enzymaktivität voraussagen. Es lassen sich die so genannten langsamen Acetylierer (slow acetylators) mit einer nur sehr geringen Aktivität von den schnellen Acetylierern (rapid

acetylators) mit einer hohen Aktivität unterscheiden. Innerhalb der schnellen Acetylierer kann man auch noch die Gruppe der homozygot schnellen Acetylierer differenzieren. (Tabelle 3-12) Im Falle unserer Stichprobe waren dies 9 Personen mit dem Genotyp NAT2\*4/\*4. Die Relation von langsamen Acetylierern, schnellen und sehr schnellen Acetylierern entspricht dem Hardy-Weinberg-Gesetz<sup>16</sup> und die Häufigkeit von 60% langsamen Acetylierern entspricht dem, was auch in gesunden Bevölkerungsstichproben gefunden wird.

Tabelle 3-12: NAT2-Aktivität gemäß Genotyp

Vorausgesagte Acetylierungsgeschwindigkeit	Gesamt		sMCS		Nicht-sMCS	
	n	%	n*	%	n*	%
sehr hoch	9	4,4	2	3,1	6	4,4
hoch	70	34,1	22	34,4	46	34,1
niedrig	126	61,5	40	62,5	83	61,5
Gesamt	205	100,0	64	100,0	135	100,0

p > 0,99; Fishers exakter Test für sMCS vs. Nicht-sMCS.

\* 6 Missings bei der sMCS-/Nicht-sMCS-Zuordnung.

In einem weiteren Auswertungsschritt wurde geprüft, ob die Kombination dreier „ungünstiger Merkmale“, nämlich *GST-M1/T1-Nulltyp plus langsamer Acetylierer* häufiger in einer der MCS-Gruppen als in der jeweils zugehörigen Nicht-MCS-Gruppe vorkommt. In der hier vorgestellten Studie ergab sich für keine der vier untersuchten MCS-Gruppierungen eine statistisch signifikante Häufung der oben genannten Dreierkombination.

### 3.6.3 Vergleich zu externen, „historischen“ Kontrollen

Um die Möglichkeit auszuschließen, dass die Gesamtheit der Umweltambulanzpatienten – ungeachtet der Aufteilung nach MCS-Merkmalen – im Vergleich zur Normalbevölkerung auffällige Enzymmuster aufweist, wurden die Merkmale der Umweltambulanzpatienten mit denen gesunder externer Kontrollgruppen ähnlicher ethnischer Herkunft verglichen. Dazu wurden, so vorhanden, Daten

<sup>16</sup> Zum Hardy-Weinberg-Gesetz: Wenn Allele A und a gegeben und Frequenz (A) = p und Frequenz (a) = q, wobei p + q = 1, dann verteilen sich die Genotypen AA, Aa, aa nach  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ .

der mit dem Projekt betrauten Göttinger Arbeitsgruppe herangezogen und, wo nötig, um Literaturdaten ergänzt. Die Ergebnisse sind im Detail in Tabelle 3-13 dargestellt. In der letzten Tabellenspalte sind die Publikationen, an denen die Arbeitsgruppe von J. Brockmöller beteiligt war, mit einem Stern (\*) gekennzeichnet (eigene Daten).

Gen	Polymorphismus	Häufigkeiten in der UWA-Gruppe (%)			Häufigkeiten in Vergleichsgruppen (%)			Land/Ethnizität	Autor	Jahr	
		n	wt/wt	wt/var	wt/wt	wf/wt	var/var				
Cytochrom P450 1A1	2454A>G (Ile462Val)	205	91,7	7,8	0,5	880	94,7	5,2	0,1	Cascorbi et al.*	1996
Cytochrom P450 1A1	3801T>C	205	82,9	16,6	0,5	880	85,2	14,3	0,6	Garte et al.*	2001
Myeloperoxidase	-463 Promotorvariante G>A	205	61,0	33,2	5,9	4453	82,4	16,4	1,2	Garte et al.*	2001
Paraoxonase 1	16342A>G (Gln192Arg)	205	58,5	34,1	7,3	270	61,1	34,8	4,1	Cascorbi et al.*	2000
Paraoxonase 2	29488C>G (Cys311Ser)	205	63,4	33,7	2,9	696	60,8	37,0	2,1	Cascorbi et al.*	2000
Glutathion S Transferase M 1	GSTM1*A,*B,*O	200	7,5	43,5	49,0	1083	65,9	31,4	2,7	Meisel et al.	2002
Glutathion S Transferase T 1	Deletionsvariante *O und aktive Variante *1	203	33,5	52,7	13,8	459	61,0	31,2	7,8	London et al.	1997
N-Acetyltransferase 2	282C>T	205	42,0	47,8	10,2	118	42,4	52,5	5,1	Voetsch et al.	2002
N-Acetyltransferase 2	341T>C (Ile114Thr)	205	30,7	49,8	19,5	589	49,7	41,6	8,7	Chen et al.	2003
N-Acetyltransferase 2	481C>T	205	31,7	51,2	17,1	589	58,2	35,7	6,1	Chen et al.	2003
N-Acetyltransferase 2	590G>C (Arg197Gln)	205	45,9	44,9	9,3	182	48,0		52,0	Tefre et al.	1991
N-Acetyltransferase 2	803A>G (Lys268Arg)	205	32,2	50,2	17,6	10514	46,9		53,1	Garte et al.*	2001
UDP-Glucuronosyltransferase 1A1	TA-Mikrosatellitenpolymorphismus 53(TA) <sub>6</sub> >(TA) <sub>7</sub>	205	55,1	36,6	8,3	108	7,4	43,5	49,1	Kerb et al.*	2002
IgE-receptor FcεR1B	6866A>G (Glu237Gly)	205	96,6	3,4	0,0	5577	80,3		19,7	Garte et al.*	2001
Interleukin 4 Receptor α	22656T>C (Ser478Pro)	205	72,2	25,9	2,0	110	25,5	49,1	25,5	Kerb et al.*	2002
Interleukin 4 Receptor α	22876A>G (Gln576Arg)	205	62,4	31,7	5,9	180	34,0	46,0	20,0	Sprenger et al.*	2000
Interleukin 10	-627C>A Promotorvariante	205	60,0	36,6	3,4	180	48,2	42,5	9,4	Cascorbi et al.*	1999
Interleukin 13	-1111C>T Promotorvariante	205	60,5	35,1	4,4	1088	29,3	49,7	21,1	Cascorbi et al.*	1999
Toll like receptor 4	8550A>G (Asp299Gly)	205	91,2	8,8	0,0	1088	32,0	49,1	18,8	Cascorbi et al.*	1999
Tumornekrosefaktor α	-308G>A Promotorvariante	205	71,2	27,8	1,0	1088	51,3	40,7	8,1	Cascorbi et al.*	1999
Disintegrin and Metalloproteinase 33	11439C>A (St+4)	205	20,5	48,3	31,2	1088	31,8	49,2	19,0	Cascorbi et al.*	1999
Disintegrin and Metalloproteinase 33	13511C>G (V4)	205	60,5	35,6	3,9	39	44,0	46,0	10,0	Raijmakers et al.	2000
5-Hydroxytryptamin T	17bp-VNTR	205	39,0	47,8	13,2	266	43,0	45,0	12,0	Borlak et al.	2000
5-Hydroxytryptamin T	44bp Del/ins	201	31,8	54,7	13,4	1004	94,7	5,3		Hill u. Cookson	1996
Catechol-O-Methyltransferase	1072G>A (Val158Met)	205	22,4	53,2	24,4	304	72,3	27,2	2,6	Bohnert et al.	2002

Hinweis zu den hell markierten Literaturoberflächen: Es handelt sich um Genotyp-Häufigkeiten, die aus Angaben zu Allelhäufigkeiten nach dem Hardy-Weinberg-Gesetz extrapoliert wurden.

Zum großen Teil sind die in der Tabelle dargestellten Ergebnisse der beiden Gruppen fast identisch; die Unterschiede, die bestehen, sind bei Adjustierung des Alphafehlerniveaus für Mehrfachtestungen statistisch nicht bedeutsam. So muss konstatiert werden, dass die hier untersuchten genetischen Marker entgegen anders lautender Vermutungen für die Erklärung der umwelt-assoziierten Beschwerden beim gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse nicht hilfreich sind.

### **3.7 Untersuchungen des olfaktorischen Systems**

#### **3.7.1 Riechtest „Sniffin’ Sticks“**

Bei 47 Patienten der GSP wurde ein Riechtest durchgeführt. 39 Patienten dieser Teilstichprobe (83,0%) gaben an, gegenüber Gerüchen „sehr empfindlich“ zu sein (UmedFB-F13). Unmittelbar vor Durchführung des Riechtests bezeichneten 26 Patienten (61,9%) die eigene Geruchssensibilität als „erhöht“, während 11 Patienten (26,2%) diese als „unauffällig“ und 5 Patienten (11,9%) als „vermindert“ beschrieben (Riechtestprotokoll).

Bei den Patienten der Teilstichprobe wurde eine mittlere Riechschwelle für n-Butanol von 8,0 bei 16 Konzentrationsstufen festgestellt (Min = 3,0; Max = 12,8; SD = 2,4). Übereinstimmend mit der altersangepassten Normverteilung lagen 10,6% der Teilstichprobenpatienten mit ihren Schwellenwerten auf oder unter der 10. Perzentile und 12,8% der Teilstichprobe auf oder über der 90. Perzentile. Die Diskriminationsleistung lag im Mittel bei 12,5 korrekten Antworten von 16 Einzeltests (Min = 8, Max = 16, SD = 2,1). Bezogen auf die Normverteilung lagen 8,5% aller Testwerte auf oder unter der 10. Perzentile und 23,4% [KI 95%: UG - OG = 7,7 - 52,9%] auf oder über der 90. Perzentile. Die Identifikation von Gerüchen lag im Mittel bei 13,5 korrekten Angaben (Min = 9, Max = 16, SD = 1,5) das bedeutet, dass im Vergleich zur Normstichprobe 17,0% auf oder unter der 10. Perzentile und 8,5% auf oder über der 90. Perzentile lagen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Teilstichprobe der Umweltambulanzpatienten im Vergleich zur Normstichprobe bezüglich der Riechschwelle kaum Unterschiede aufweist, wobei der Anteil derer, die Gerüche gut unterscheiden können höher, aber der Anteil derer, die Gerüche korrekt identifizieren, niedriger war als in der Normstichprobe.

Werden die drei Testwerte nach den MCS-Einteilungen sMCS, f<sub>1</sub>MCS und f<sub>2</sub>MCS differenziert, so zeigen sich einzig bei der Identifikationsleistung

signifikante Mittelwertunterschiede ( $p \leq 0,01$ ; Mann-Whitney-Test), d.h. MCS-positive Patienten identifizieren von 16 Geruchsstiften im Durchschnitt einen Geruchsstift mehr als MCS-negative Patienten (siehe Abbildung 3-32).

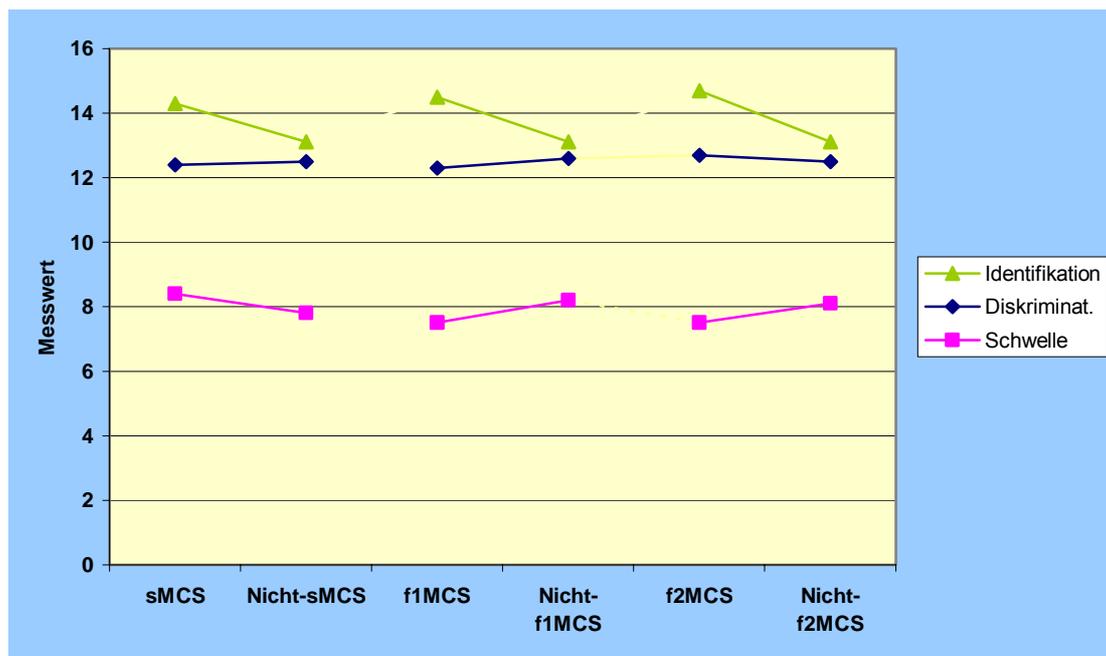


Abbildung 3-32: Mittlere Identifikations-, Diskriminations- und Schwellenwerte im Sniffin' Sticks-Riechtest, getrennt für unterschiedliche MCS-Einteilungskonzepte

Werden die Testwerte, nach den MCS-Konzepten differenziert, mit den Normverteilungen verglichen, fällt auf, dass bei MCS-positiven Patienten vermehrt extreme Schwellenwerte auftreten. 15,5 bis 27,3% ihrer Werte lagen auf oder unter der 10. Perzentile und 14,3 bis 26,3% lagen auf oder über der 90. Perzentile der Normverteilung. Die Schwellenwerte der MCS-negativen Patienten lagen dagegen zum Teil signifikant niedriger. Die Diskriminationsleistungen MCS-positiver und MCS-negativer Patienten waren gleich verteilt unter Verwendung der Normwerte für die 10. und 90. Perzentile ( $p > 0,99$ ; Fishers exakter Test). Betrachtet man einmal nur die Identifikationsleistung, differenziert nach dem MCS-Status, zeigt sich, dass MCS-positive Patienten häufiger (14,3 bis 27,3%) Werte erzielten, die auf oder über der 90. Perzentile lagen, und dass die Testwerte MCS-negativer Patienten einheitlich (24,2 bis 25,0%) häufiger auf oder unter der 10. Perzentile lagen ( $0,06 \geq p \geq 0,01$ ; Fishers exakter Test). Die Differenzierung der Riechtestergebnisse nach der eingangs selbst eingeschätzten Geruchssensibilität lieferte einzig für die Identifikationsleistung einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,04$ ; Kruskal-Wallis-Test), und zwar in erwarteter Richtung: Patienten, die ihre Geruchssensibilität als „vermindert“ einstufen, zeigten im Mittel die geringste Identifikationsleistung (MW = 12,2). War die Selbstbeurteilung „unauffällig“, lag die Identifikation mit MW = 13,0 im mittleren Bereich. Patienten mit „erhöhter“ Sensibilität zeigten auch die höchste Identifikationsleistung. Sie identifizierten im Mittel 14,0 von 16 Proben korrekt. Dieser Effekt ist überwiegend mit einer systematischen MCS-Verteilung über die drei Sensibilitätsstufen zu erklären. Je nach

MCS-Konzept stufen 90 bis 100% der MCS-positiven Patienten ihre Geruchssensibilität als „erhöht“ ein. Bei MCS-negativen Patienten steigen die Anteile dagegen kontinuierlich über die drei Stufen von 16,1% (für „vermindert“) bis 54,8% (für „erhöht“) an.

Man kann also feststellen, dass die MCS-positiven Patienten dieser Teilstichprobe keine einheitlich höhere Riechleistung aufwiesen und sich lediglich bei der Identifikation sicher von den MCS-negativen Patienten unterschieden (Abbildung 3-32, wobei allerdings zu beachten ist, dass die gesamte Teilstichgruppe in genau jenem Punkt schlechter war als die Normstichprobe). Die MCS-positiven Patienten zeigten aber eine höhere „Bandbreite“ in den unterschiedlichen Riechdisziplinen, mit besonders vielen überdurchschnittlichen, aber auch unterdurchschnittlichen Werten im Vergleich zur Normstichprobe. Entgegen der in Kap. 1.4 beschriebenen Hypothese 5 lässt sich also ein überdurchschnittliches Riechvermögen (Hyperosmie) bei der überwiegenden Zahl der MCS-Patienten nicht feststellen. Eine kleine Teilgruppe der MCS-Patienten scheint jedoch ein erhöhtes Riechvermögen aufzuweisen.

### **3.7.2 Neurogene Entzündung – Untersuchung von Entzündungsmediatoren aus der Nasenlavage**

Die hier beschriebenen Daten wurden in der Studie „Untersuchungen von Reaktionen der Nasenschleimhaut und des sensorischen Apparates nach niedrigdosierter chemischer Stimulation bei Patienten mit MCS“ erhoben. Zur ausführlichen Darstellung von Hintergrund und Versuchsablauf sowie zu den Ergebnissen der olfaktometrischen Untersuchung sei hier auf den Abschlussbericht zur MCS-Studie I verwiesen (Eis et al. 2003, Berichtsband 2, Anlage 4).

Im Folgenden wird auf die Ergebnisse der Bestimmung von Entzündungsmediatoren aus der Nasenlavage der 19 untersuchten Studienpatienten und ihrer alters- und geschlechtsgematchten Kontrollgruppe eingegangen.

### 3.7.2.1 Bestimmung von Substanz P im Gruppenvergleich

Zur Bestimmung von Substanz P aus der Nasenlavage wurden insgesamt 288 Proben von 18 Studienpatienten und 18 Kontroll-Probanden analysiert. Zusätzlich wurden 3 Nachmessungen mit insgesamt 48 Proben durchgeführt. Aufgrund von fehlenden Werten konnten von den Daten der 18 Patienten/ Probanden lediglich 15 in die Auswertung eingeschlossen werden.

Aus den Daten im Gruppenvergleich wurde deutlich, dass bei den Studienpatienten insgesamt der Gehalt an Substanz P im Mittel höher lag, verglichen mit den Proben der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Aufgrund der längeren Lagerung der Proben der Studienpatienten würde man hier niedrigere Werte erwarten. Im Zeitverlauf konnte eine signifikante Abnahme der Substanz P in der Nasenlavage beobachtet werden (Faktor „Zeit“:  $p = 0,005$ ;  $F = 4,98$ ;  $df = 3,42$ ), die unabhängig von der Provokation über die beiden Untersuchungstage bei beiden Gruppen auftrat (siehe Abbildung 3-33).

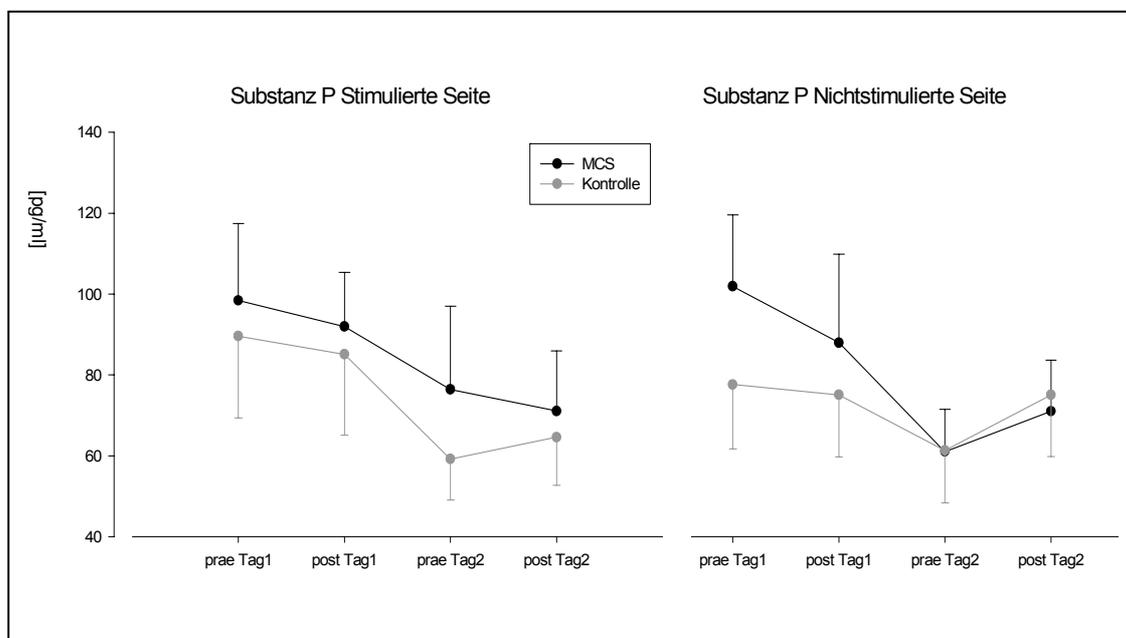


Abbildung 3-33: Substanz P im Zeitverlauf über die beiden Messtage getrennt nach stimulierter und nichtstimulierter Nasenseite unabhängig vom Provokationstag d.h. ohne Berücksichtigung von Placebo oder Verum ( $n = 15$ , MW, und SE). MCS = Studienpatienten der MCS-Studie

Unter Berücksichtigung des Provokationstags ergaben sich weder für den Faktor „Gruppe“ noch für den Faktor „Stimulationsseite“ signifikante Unterschiede. Die entsprechenden Mittelwerte und deren Streuung getrennt nach provozierte Nasenseite und Untersuchungstag sind in Abbildung 3-34 als Änderung zur base line dargestellt.

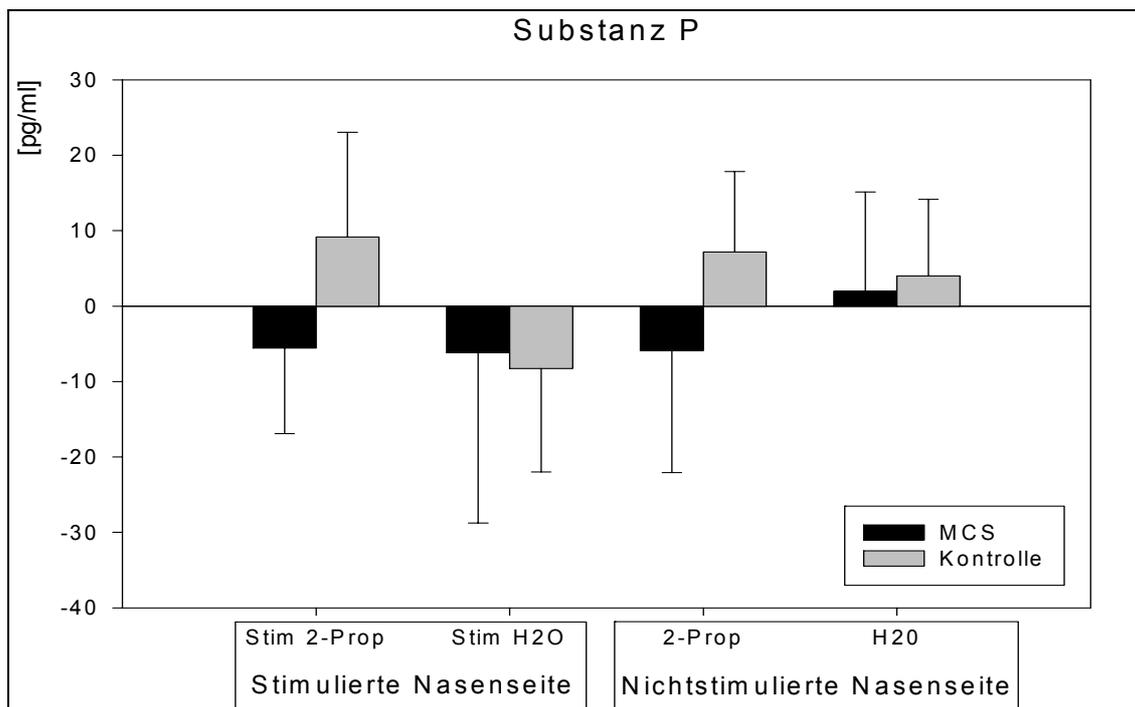


Abbildung 3-34: Differenzwerte (post minus prae) für den Gehalt an Substanz P seitengetreunt nach Provokation mit 2-Propanol (Verum) bzw. H<sub>2</sub>O (Placebo) (n = 15, MW und SE). MCS = Studienpatienten der MCS-Studie

### 3.7.2.2 Bestimmung von Prostaglandin E<sub>2</sub> im Gruppenvergleich

Zur Bestimmung von PGE<sub>2</sub> aus der Nasenlavage wurden insgesamt 256 Proben von 16 Studienpatienten und 16 Kontroll-Probanden analysiert. Zusätzlich wurde 1 Nachmessung mit 16 Proben durchgeführt. Aufgrund von fehlenden Werten konnten von den Daten der 16 Patienten/Probanden lediglich 15 in die Auswertung eingeschlossen werden.

Aus den Daten im Gruppenvergleich wurde deutlich, dass bei den Studienpatienten insgesamt der Gehalt an PGE<sub>2</sub> im Mittel höher lag, verglichen mit den

Proben der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied erreichte, im Gegensatz zu Substanz P, eine hohe Signifikanz (Faktor „Gruppe“:  $p < 0,001$ ;  $F = 24,43$ ;  $df = 1,14$ ).

Im Zeitverlauf konnte eine signifikante Abnahme von Prostaglandin  $E_2$  in der Nasenlavage beobachtet werden (Faktor „Zeit“:  $p = 0,023$ ;  $F = 4,14$ ;  $df = 2,31$ ), die unabhängig von der Provokation über die beiden Untersuchungstage bei beiden Gruppen auftrat (siehe Abbildung 3-35).

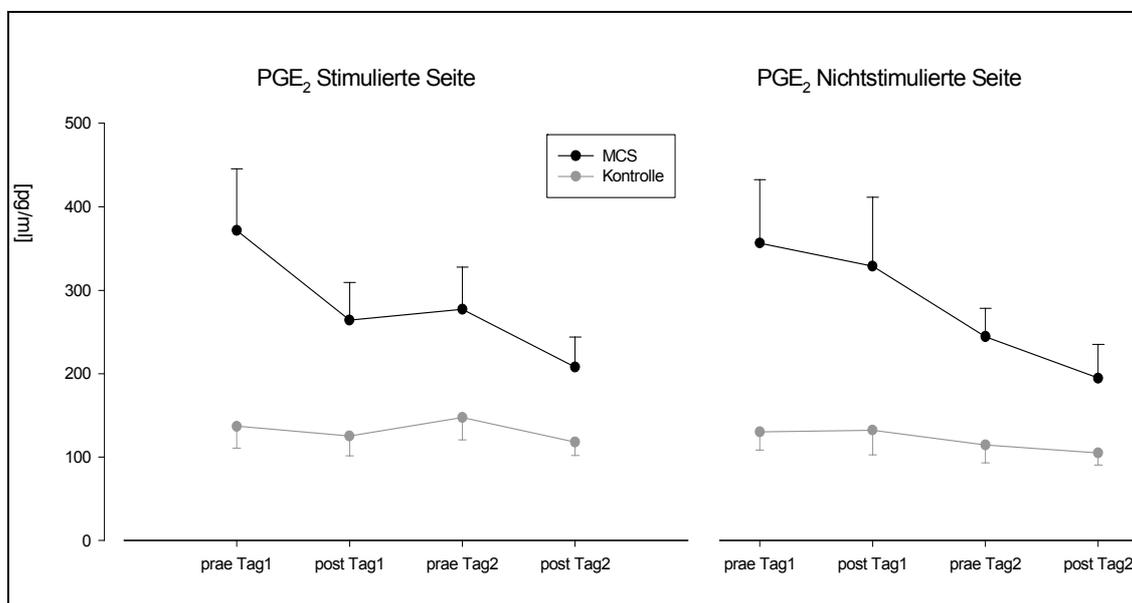


Abbildung 3-35: Prostaglandin  $E_2$  im Zeitverlauf über die beiden Messtage getrennt nach stimulierter und nichtstimulierter Nasenseite unabhängig vom Provokationstag d.h. ohne Berücksichtigung von Placebo oder Verum ( $n = 15$ , MW und SE). MCS = Studienpatienten der MCS-Studie

Unter Berücksichtigung des Provokationstags ergaben sich weder für den Faktor Provokation noch für den Faktor Stimulationsseite signifikante Unterschiede. Für die beiden Gruppen wurden auch nach Differenzbildung (post minus prae) signifikante Unterschiede beobachtet (Faktor „Gruppe“:  $p < 0,015$ ;  $F = 7,61$ ;  $df = 1,14$ ). Die entsprechenden Mittelwerte und deren Streuung getrennt nach provozierte Nasenseite und Untersuchungstag sind in Abbildung 3-36 als Änderung zur base line dargestellt.

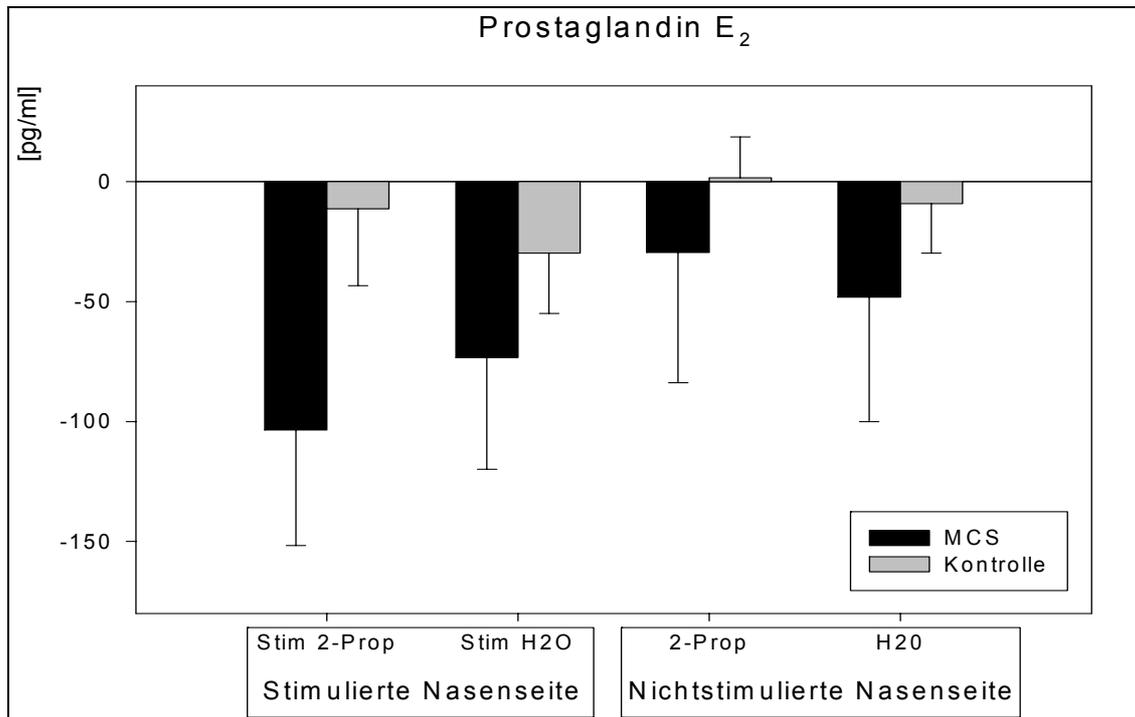


Abbildung 3-36: Differenzwerte (post minus prae) für den Gehalt an Prostaglandin E<sub>2</sub> seitengetreunt nach Provokation mit 2-Propanol (Verum) bzw. H<sub>2</sub>O (Placebo) (n = 15, MW und SE). MCS = Studienpatienten der MCS-Studie

### 3.8 MCS-Kategorien

In Tabelle 3-14 sind die MCS-Anteile für die beiden Erhebungszeiträume (2000 und erstes Halbjahr 2003) sowie für den Gesamtzeitraum für die Ebenen E0, E1 und E2 zusammengestellt. Trotz der geringeren Fallzahlen im zweiten Erhebungsabschnitt ist sehr eindrücklich zu erkennen, dass sich über die Zeit ein deutlicher Wandel ereignet hat:

Die prozentualen Anteile der sMCS-Patienten an den Umweltambulanzpatienten des Jahres 2000 und des ersten Halbjahres 2003 haben in Aachen und München<sup>17</sup> während des genannten Zeitraumes deutlich abgenommen, während sich in Berlin keine Veränderungen ergeben haben und sowohl in

<sup>17</sup> Die starke Verminderung des sMCS-Anteils in München hängt mit der veränderten Rekrutierungspraxis zusammen. Während im Jahr 2000 im Münchner Zentrum (abweichend von den übrigen Zentren des Forschungsverbundes) bevorzugt sMCS-Patienten in die Studie einbezogen worden waren, hat man diese Bevorzugung im Jahr 2003 aufgegeben und – wie in den anderen Zentren – möglichst alle Umweltambulanzpatienten einbezogen.

Bredstedt wie auch in Gießen eine relative Zunahme der sMCS-Patienten zu verzeichnen war.

Bei der ärztlichen Beurteilung hat sich das Bild insoweit gewandelt, als nunmehr alle universitären Zentren keinen MCS-Fall mehr bestätigt haben (0% MCS2, das jetzt als cMCS bezeichnet wird). In Bredstedt ging der Anteil von 86% auf 64% zurück.

*Tabelle 3-14: MCS-Anteile in den beteiligten Zentren (2000/03) auf den Ebenen E<sub>0</sub>, E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>. Auf die Angabe der Anteile der Nicht-MCS-Gruppen wurde in dieser Zusammenstellung verzichtet. Gesamtzahl der Patienten n = 291; davon 234 im Jahr 2000 und 57 im ersten Halbjahr 2003. Die Prozentangaben dienen in Anbetracht der geringen Zellenbesetzungen lediglich der Orientierung.*

MCS-Kategorie	Jahr	GSP		Aachen		Berlin		Bredstedt		Gießen		München	
		Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%
sMCS	2000	88	39,8	6	37,5	24	31,6	26	47,3	8	18,6	24	77,4
	2003	21	41,2	3	27,3	4	33,3	9	60,0	3	37,5	2	40,0
	2000/03	109	40,1	9	33,3	28	31,8	35	50,0	11	21,6	26	72,2
MCS1	2000	117	52,7	3	17,6	18	23,7	48	87,3	29	67,4	19	61,3
	2003*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2000/03*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
f <sub>1</sub> MCS (4)	2000/03	76	28,9	3	11,5	21	25,3	30	42,9	6	13,0	16	42,1
f <sub>2</sub> MCS (4)	2000/03	83	33,9	3	13,6	12	15,0	48	72,7	4	10,3	16	42,1
cMCS	2000	67	30,3	2	12,5	0	0,0	47	85,5	0	0,0	18	58,1
	2003	9	17,6	0	0,0	0	0,0	9	64,3	0	0,0	0	0,0
	2003/03	76	27,9	2	7,7	0	0,0	56	81,2	0	0,0	18	47,4

sMCS = selbstberichtete MCS

f<sub>1</sub>MCS = formal abgeleitete MCS (untersucherunabh. Kurzform), (4) = cut-off

f<sub>2</sub>MCS = formal abgeleitete MCS (untersucherabh. Langform), (4) = cut-off

cMCS = klinisch eingeschätzte MCS, nach abschließender ärztlicher Beurteilung (anhand der Fallkriterien n. Cullen), entspricht im alten Schema der MCS2-Kategorie (Ebene 2).

\*Die MCS1-Kategorie kam nur im Jahr 2000 zur Anwendung.

### 3.9 Überlappungen mit anderen Syndromen (CFS, FMS)

#### 3.9.1 CFS bei Umweltambulanzpatienten

Die Operationalisierung des Chronic Fatigue Syndroms (CFS) bei Umweltambulanzpatienten findet sich im Kapitel 2.6.1 des Methodenteils. Das Hauptkriterium der CFS, eine über 6 Monate anhaltende Müdigkeit, bejahten 76,0% der Gesamtstichprobe und mit 88,2% signifikant mehr f<sub>1</sub>MCS-Patienten als Nicht-f<sub>1</sub>MCS-Patienten mit 74,0% (p = 0,01; exakter Test nach Fisher). Die Kombination der unterschiedlichen Nebenkriterien (Schlafstörungen, Konzentrations-/Gedächtnisschwierigkeiten und Reizbarkeit) in Verbindung mit

dem Hauptkriterium erfüllte jedoch nur ein kleiner Teil der Gesamtstichprobe (8,8% von 249 GSP-Patienten). Betrachtet man alle GSP-Patienten ohne Berücksichtigung von UmedFB-F21, so erfüllten 33,2% keinen der drei Nebenkriterien-Faktoren im Gegensatz zu 9,8%, die alle drei Faktoren aufwiesen. Die restlichen vier Beschwerdenkombinationen waren mit 12,1% bis 17,2% in relativ ähnlichem Umfang in der GSP vertreten.

Die mit der Clusteranalyse gefundenen Nebenkriterien-Kombinationen sowie die Verteilung der Patienten unter Berücksichtigung des Eingangskriteriums sind in Tabelle 3-15 zusammengestellt.

*Tabelle 3-15: Verteilung und Anteile der GSP-Patienten, die das Eingangskriterium erfüllen bzw. nicht erfüllen, getrennt für die mit der Clusteranalyse gefundenen sechs Nebenkriterien-Kombinationen*

F1  Schlaf- probleme	F2  kognitive Schwierig- keiten	F3  Reizbarkeit	UmedFB-F21			
			chronische Müdigkeit über 6 Monate			
			ja		nein	
			n	%	n	%
positiv	positiv	positiv	22	88,0	3	12,0
positiv	positiv	negativ	26	83,9	5	16,1
positiv	negativ	positiv	36	85,5	6	14,3
positiv	negativ	negativ	26	74,3	9	25,7
negativ	positiv	positiv	32	91,4	3	8,6
negativ	negativ	negativ	44	54,3	47	45,7
Gesamt			186	74,7	63	25,3

Ein großer Teil der Umweltambulanzpatienten genügt also dem **Eingangskriterium** für CFS (chronische Müdigkeit über 6 Monate), die beschriebenen psychovegetativen bzw. zentralnervösen Begleitsymptome in Kombination werden jedoch nur von einem kleinen Teil der Umweltambulanzpatienten komplett erfüllt. Wegen der in absoluten Zahlen nur geringen Unterschiede zwischen f<sub>1</sub>MCS-Patienten und Nicht-f<sub>1</sub>MCS-Patienten sind außerdem diese CFS-Merkmale nicht geeignet, zwischen diesen Patienten zu unterscheiden.

### **3.9.2 FMS bei Umweltambulanzpatienten**

Bei den Umweltambulanzpatienten erfüllten 61,9% der Patienten die Hauptkriterien für das Fibromyalgiesyndrom (FMS), wie sie im Kapitel 2.6.2 dargelegt sind. Unter den f<sub>1</sub>MCS-Patienten war dieser Anteil mit 76,9% signifikant höher ( $p < 0,01$ ; Chi-Quadrat nach Pearson) als unter den Nicht-f<sub>1</sub>MCS-Patienten mit 59,1%. Im Vergleich zum CFS ist also das FMS etwas stärker mit dem MCS-Phänomen verbunden. Das Hauptkriterium für FMS ist aber insgesamt etwas seltener erfüllt als das für CFS.

### **3.10 Zentrenunterschiede**

Im Folgenden wird der Frage nachgegangen, inwieweit zwischen den Patientengruppen der beteiligten Studienzentren Unterschiede bestehen. Sämtliche Zentrenvergleiche erfolgen ohne Freiburg.

Das Patientenalter variiert zwischen 44,4 Jahren (SD = 12,0) in Aachen und 50,2 Jahren (SD = 12,0) in Berlin ( $p = 0,21$ ; Kruskal-Wallis-Test) und die Frauenanteile liegen relativ stabil bei 70% mit Ausnahme von Gießen mit 58,8% ( $p = 0,61$ ; Chi-Quadrat-Test). Die Alters-Geschlechts-Verteilungen von Berlin, Bredstedt und München weichen nicht bedeutsam von der um die entsprechende Teilstichprobe reduzierte Gesamtstichprobe ab. Die Patientengruppen aus Aachen und Gießen weichen dagegen signifikant von den entsprechend reduzierten Gesamtstichproben ab ( $p_i < 0,03$ ; Chi-Quadrat-Einzeltest).

Die Anteile MCS-positiver Patienten unterscheiden sich zwischen den betrachteten Zentren unabhängig vom MCS-Konzept hoch signifikant voneinander (siehe Abbildung 3-37).

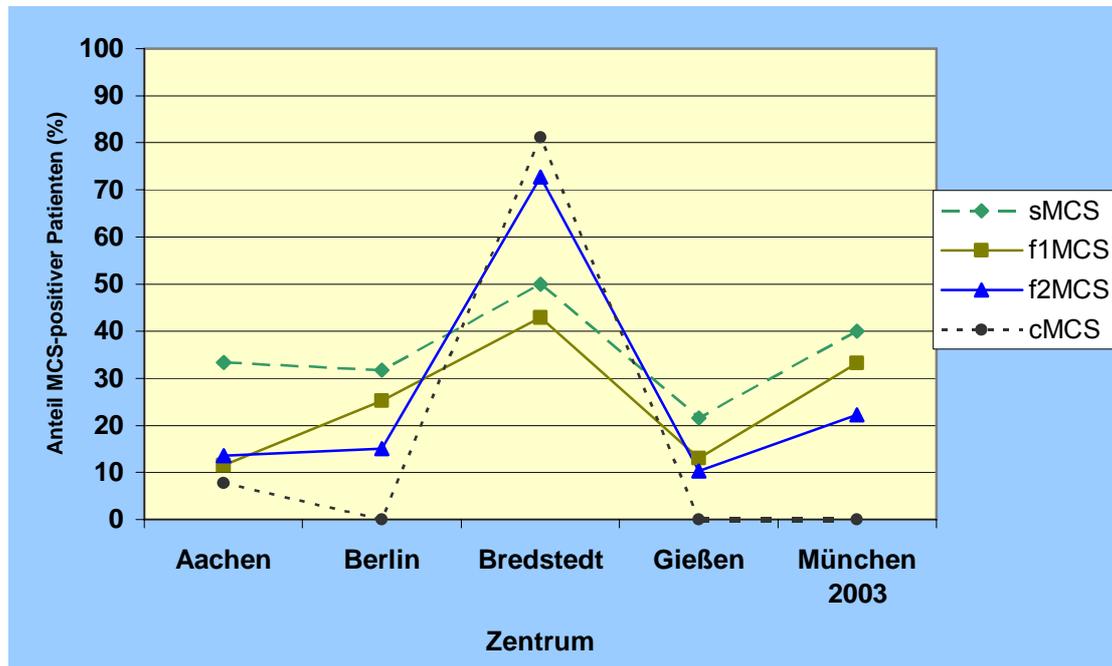


Abbildung 3-37: Anteile MCS-positiver Patienten, getrennt nach MCS-Konzept und Studienzentrum

In Bredstedt ist der Anteil MCS-positiver Patienten stets am höchsten. Die bei Anwendung der formalisierten MCS-Scoringssysteme resultierenden Anteile liegen mit einer Ausnahme (Bredstedt) zwischen den sMCS- und cMCS-Anteilen.

Unter den im Gesundheitsfragebogen erhobenen psychometrischen Instrumenten treten Zentrenunterschiede auf, die teilweise signifikant werden. Zur Vereinheitlichung der Darstellung wurden die unterschiedlichen Scores einer z-Transformation unterzogen. Dazu wurde für jeden individuellen Testwert ein z-Wert durch Relativieren der Differenz von Test- und Gesamtmittelwert an der Standardabweichung berechnet.

Das mit dem BSKE 21 erfasste aktuelle Befinden der Patienten war ebenfalls zwischen den Zentren unterschiedlich (siehe Abbildung 3-38). In den Dimensionen „Positives Befinden“ und „Negatives Befinden“ traten signifikante Unterschiede auf ( $p = 0,03$  bzw.  $p = 0,01$ ; Kruskal-Wallis-Test). In Aachen, Gießen und München überwog das positive Befinden deutlich im Vergleich zum

negativen Befinden. In Berlin sind beide Zustände nahezu gleich stark ausgeprägt und in Bredstedt dominiert das negative Befinden mit dem größten Abstand aller Zentren zur komplementären positiven Dimension.

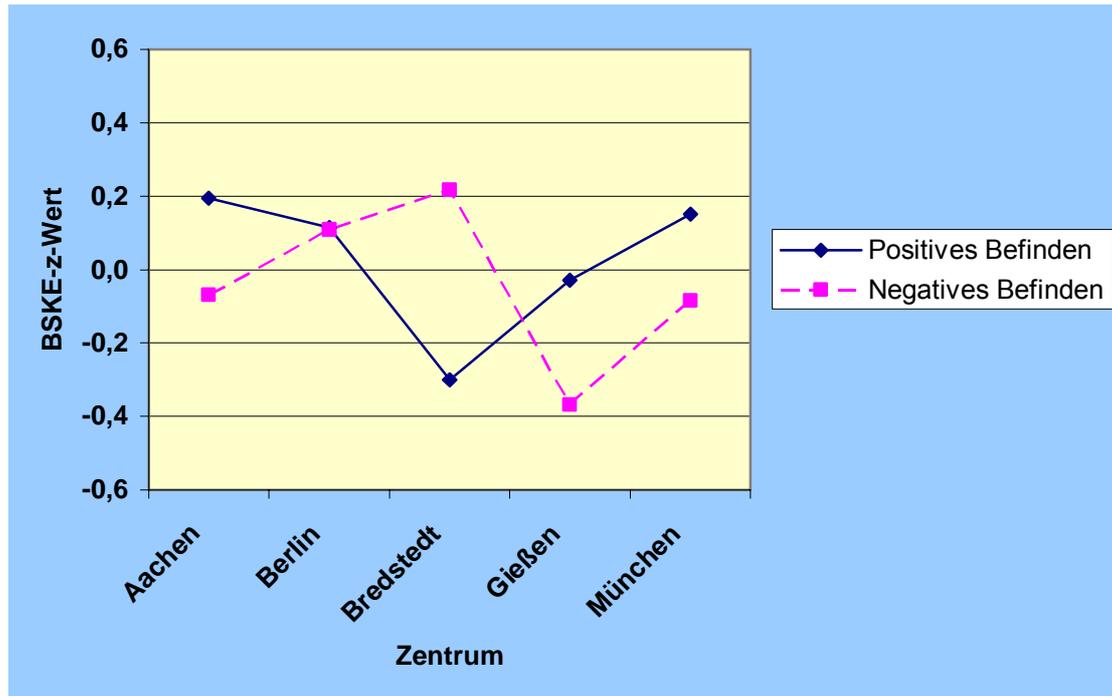


Abbildung 3-38: Mittelwerte der z-standardisierten Subskalenscores der positiven und der negativen Dimension des BSKE 21 nach Zentren getrennt

Signifikante Unterschiede zwischen den Zentren werden auch mit der Beschwerden-Liste (B-L) festgestellt (siehe Abbildung 3-39).

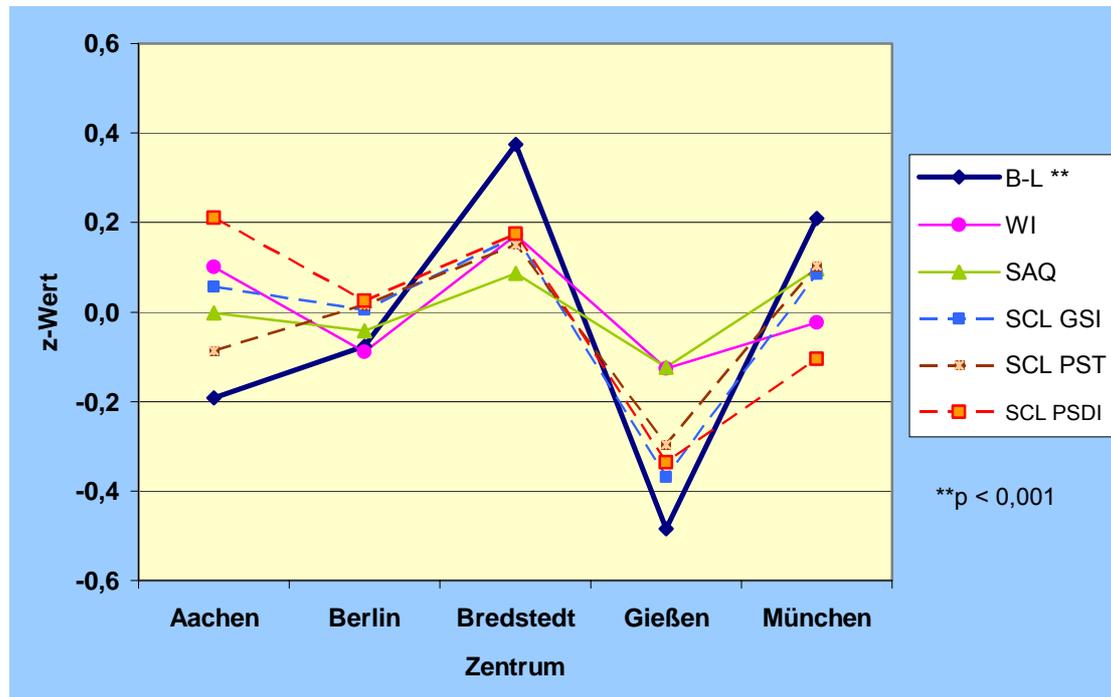


Abbildung 3-39: Mittelwerte der z-standardisierten Scores der Beschwerden-Liste (B-L), des Whiteley-Index (WI) der Somatosensory Amplification Scale (SAQ) und der globalen Kennwerte der Symptom-Checkliste von Derogatis (SCL-90-R: GSI, PST, PSDI) nach Zentren getrennt

Patienten aus Bredstedt und München leiden danach am stärksten und Patienten aus Gießen am wenigsten unter den 24 in der Beschwerden-Liste abgefragten Beschwerden ( $p < 0,001$ ; Kruskal-Wallis-Test). Ein ähnliches Mittelwertmuster zeigt sich bei zwei der globalen Kennwerte des SCL-90-R, nämlich bei der grundsätzlichen psychischen Belastung (GSI) und bei der Intensität der psychischen Beschwerden (PSDI) ( $p = 0,07$  bzw.  $p = 0,06$ ; Kruskal-Wallis-Test).

In Abbildung 3-40 werden die z-standardisierten Mittelwerte der acht Subskalen des SF-36 nach Zentren getrennt dargestellt. Unter den acht Subskalen des SF-36 ruft einzig die „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ signifikante Zentrenunterschiede hervor ( $p = 0,04$ ; Kruskal-Wallis-Test). Patienten aus Bredstedt fallen hier mit besonders niedrigen Werten auf. Gleichzeitig heben sie sich von den restlichen Patienten durch die besonders positive Bewertung ihrer „Emotionalen Rollenfunktion“ ab.

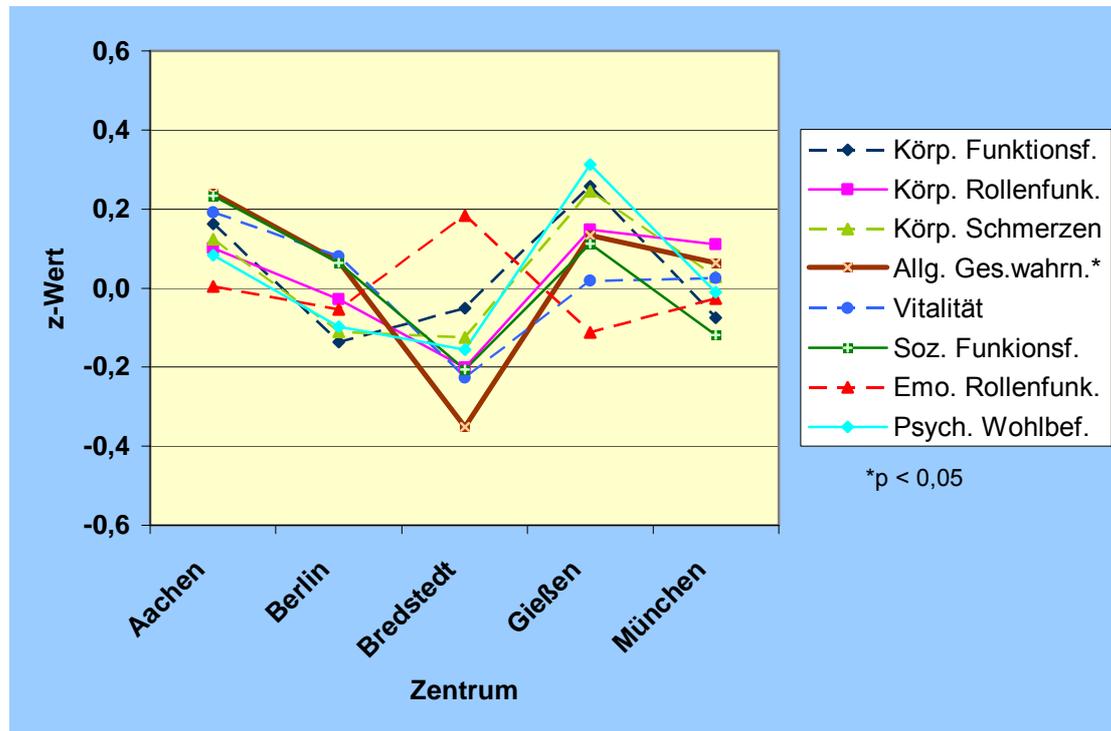


Abbildung 3-40: Mittelwerte der z-standardisierten Subskalenscores des SF-36 nach Zentren getrennt – Die SF-36-Subskalenscores sind entgegengesetzt zu den Testscores der anderen Instrumente gepolt

Sowohl bei den erhobenen Subskalenscores des Illness Perception Questionnaire (IPQ) als auch des Freiburger Fragebogens zur Krankheitsverarbeitung (FKV) treten keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Zentren auf (siehe Abbildung 3-41).

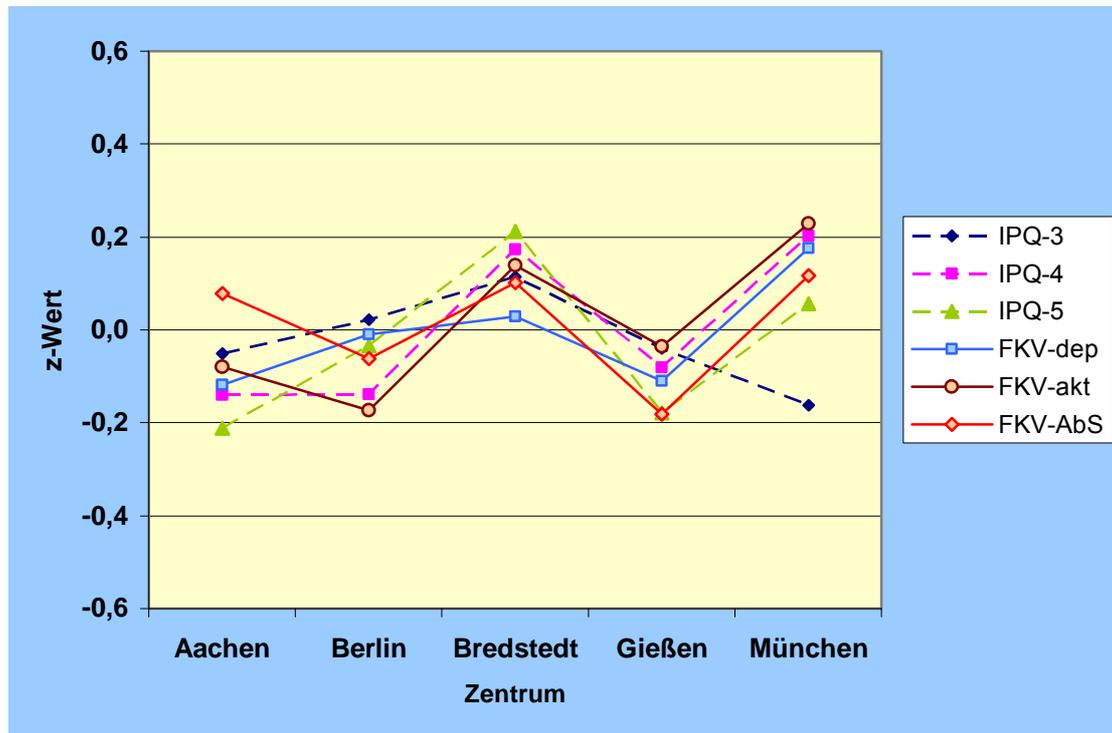


Abbildung 3-41: Mittelwerte der Subskalenscores des Illness Perception Questionnaire (IPQ) und des Freiburger Fragebogens zur Krankheitsverarbeitung (FKV) nach Zentren getrennt

Mit dem Lebenszufriedenheits-Inventar (LZI) wurde die augenblickliche Zufriedenheit mit den Lebensbereichen „Gesundheit“ „Familie“ sowie die „Generelle Zufriedenheit“ gemessen. Zwischen den Zentren wurden signifikante Unterschiede auf den Skalen „Gesundheit“ und „Familie“ gefunden ( $p = 0,001$  bzw.  $p = 0,05$ ; Kruskal-Wallis-Test), wobei die Mittelwertverläufe beider Subskalen sich gegenläufig darstellten (siehe Abbildung 3-42). Danach waren die Berliner Patienten besonders zufrieden und die Patienten aus Bredstedt besonders unzufrieden mit ihrer Gesundheit. Das genau entgegengesetzte Bild wurde in den Patientenangaben dieser Zentren zur Partnerschaft und zum Familienleben festgestellt.

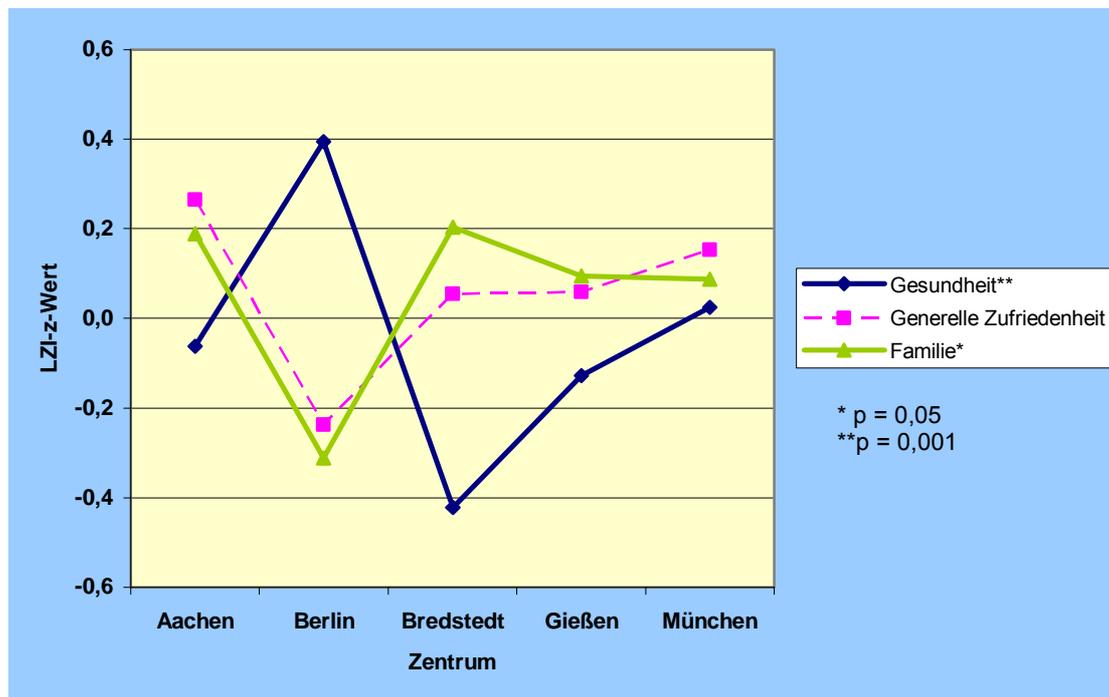


Abbildung 3-42: Mittelwerte der z-standardisierten Subskalenscores des LZI nach Zentren getrennt

Beim Vergleich der dargestellten z-standardisierten Scores (Abbildung 3-38 bis Abbildung 3-42) heben sich die Patienten aus Bredstedt dadurch ab, dass sie mit wenigen Ausnahmen die stärksten Leiden in den psychometrischen Instrumenten gezeigt haben. Das annähernd umgekehrte Bild findet sich bei den Patienten aus Gießen, deren Scores zumeist unter bzw. beim SF-36 über den jeweiligen Gesamtmittelwerten lagen.

### 3.11 Ergebnisse der Nacherhebung („follow-up“)

Im Jahr 2003 wurden 183 (82,8%) der 221 Kernstichprobenpatienten des Untersuchungsjahres 2000 (234 Pat. der KSP abzüglich Freiburg) telefonisch zum Erkrankungsverlauf interviewt. Diese Nacherhebungsstichprobe (KSP<sub>NE</sub>) unterscheidet sich hinsichtlich Alter und Geschlecht nicht von der KSP aus dem Jahr 2000 (vgl. Stichprobenbeschreibung im Kap. 2.2.6). Aus Tabelle 3-16 wird ersichtlich, dass sich die KSP<sub>NE</sub> auch im Hinblick auf die Anteile MCS-positiver

und MCS-negativer Patienten in allen vier beschriebenen MCS-Kategorien nicht statistisch signifikant von der Ausgangsstichprobe unterscheidet.

*Tabelle 3-16: MCS-Verteilungen in der Netto- und der Brutto-Stichprobe der Nacherhebung, getrennt für unterschiedliche MCS-Konzepte*

MCS-Konzept	KSP n = 221				KSP <sub>NE</sub> n = 183				p*
	positiv		negativ		positiv		negativ		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
sMCS	88	39,8	133	60,2	78	42,6	105	57,4	0,44
f <sub>1</sub> MCS	58	27,9	150	72,1	52	29,7	123	70,3	0,59
f <sub>2</sub> MCS	72	37,3	121	62,7	58	35,8	104	64,2	0,69
cMCS	67	30,3	154	69,7	54	29,5	129	70,5	0,81

\* Chi-Quadrat-Einzeltest

Am Beginn des Nacherhebungsinterviews stand die Frage, wie die Patienten ihren Gesundheitszustand im Vergleich zum Jahr 2000 einschätzten. Aus Abbildung 3-43 wird deutlich, dass über die Hälfte der Befragten (56,2%) ihren Gesundheitszustand als unverändert oder schlechter beschrieben, während 43,9% Beschwerdefreiheit oder Besserung angaben. Von den 55 Patienten, deren Gesundheitszustand sich nicht verändert hatte, klagten 88,0% über die gleichen Beschwerden wie im Jahr 2000. Von den 41 Probanden mit verschlechterter Gesundheit gaben 63,6% sowohl stärkere alte als auch neu hinzugekommene Beschwerden an. Differenziert man die subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes nach dem MCS-Status, so finden sich die Nicht-f<sub>1</sub>MCS-Patienten häufiger in den Gruppen mit verbessertem Gesundheitszustand bzw. Beschwerdefreiheit, während die f<sub>1</sub>MCS-positiven Patienten in den Gruppen mit unverändertem bzw. verschlechtertem Gesundheitszustand überwiegen.

Vergleicht man die Patientengruppen mit unterschiedlichem Beschwerdenverlauf (beschwerdefrei/besser/unverändert/schlechter) hinsichtlich Geschlecht und Zentrumseinfluss, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (Chi-Quadrat-Test; Geschlechtseffekt:  $p = 0,52$ ; Zentrumseffekt:  $p = 0,22$ ). In den verschiedenen 10-Jahres-Altersklassen wird der Verlauf der Beschwerden von 2000 nach 2003 unterschiedlich bewertet ( $p = 0,01$ ; Chi-Quadrat-Test). Danach geht es 40-49Jährigen häufiger besser und 50-59Jährigen häufiger schlechter, als zu erwarten wäre. Bei 60-69jährigen Patienten ist der Gesundheitszustand überzufällig häufig unverändert geblieben.

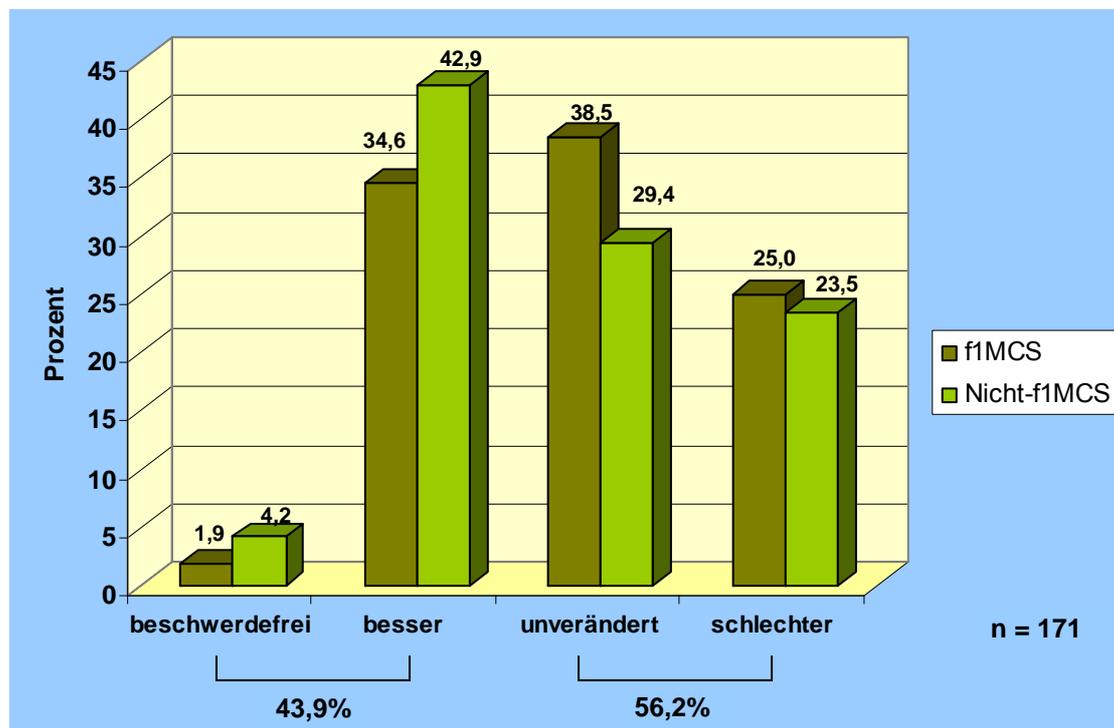


Abbildung 3-43: Subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes 2000 vs.2003

Im Mittel wurden von den Patienten aktuell 3,1 Beschwerden angegeben. Im Vergleich zum Jahr 2000 nannten die Patienten im Durchschnitt 2,8 Beschwerden weniger, was einer signifikanten Abnahme der mittleren Beschwerdenanzahl entspricht ( $p < 0,001$ ; MANOVA). Allerdings muss bei diesem Ergebnis berücksichtigt werden, dass die aktuellen Beschwerden telefonisch erfragt wurden im Gegensatz zu den Beschwerdenangaben aus 2000, die dem UmedFB entnommen wurden, den die Patienten damals zu Hause ausfüllten. Außerdem wurde im Nacherhebungsinterview gefragt, welche Beschwerden die Patienten *in den letzten 14 Tagen* hatten, während im UmedFB 2000 nach Beschwerden gefragt wurde, die die Patienten *zur Zeit/in letzter Zeit* hatten.

f<sub>1</sub>MCS-Positive gaben im Mittel signifikant mehr Beschwerden an als f<sub>1</sub>MCS-Negative (5,4 vs. 4,2;  $p < 0,01$ ; MANOVA). Die Beschwerdenabnahme fällt bei den f<sub>1</sub>MCS-Patienten (2000: MW = 7,0; 2003: MW = 3,8) deutlicher aus als bei den Nicht-f<sub>1</sub>MCS-Patienten (2000: MW = 5,5; 2003: MW = 2,9;  $p = 0,05$ ; MANOVA).

Die in Freitextform erfassten Beschwerden wurden von den Ärzten des Berliner Studienzentrums analog den Beschwerdennennungen aus dem UmedFB nach anatomischen bzw. funktionellen Gesichtspunkten kategorisiert (vgl. Kap. 2.4). Dabei waren in allen sieben Beschwerdenkategorien die Nennungen von 2000 nach 2003 rückläufig. Besonders deutlich fällt dieser Rückgang bei den Allgemeinsymptomen sowie bei den Beschwerden des Magen-Darm-Traktes und Bewegungsapparates aus. (Abbildung 3-44)

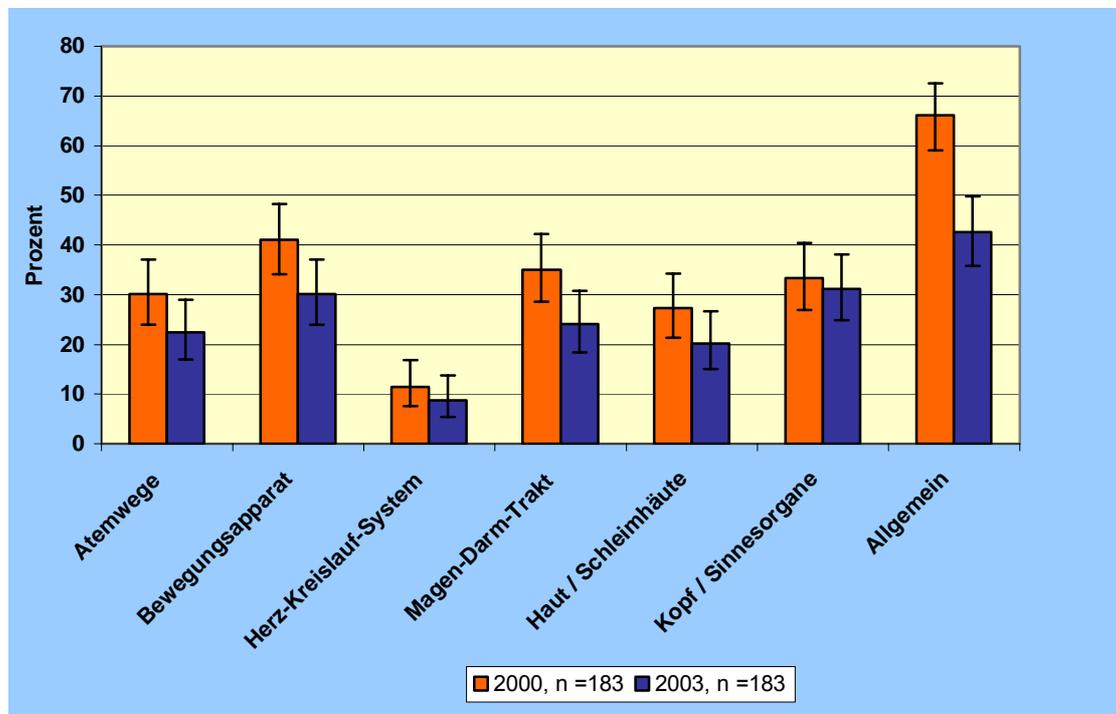


Abbildung 3-44: Beschwerdenkategorien im Vergleich (2000 vs. 2003)

Während im Jahr 2000 42,4% aller befragten Patienten (n = 183) sicher davon überzeugt waren, dass ihre körperlichen Beschwerden durch Umweltfaktoren oder Schadstoffe ausgelöst würden, betrug dieser Anteil 2003 noch 37,8% (n = 178). Differenziert man diesen Sachverhalt nach dem MCS-Status der Kategorie  $f_1$ , so wird deutlich, dass dieser Rückgang im Wesentlichen in der erheblichen Abnahme der sicheren Überzeugung der  $f_1$ MCS-positiven Probanden begründet liegt, während die  $f_1$ MCS-negativen Patienten in ihrer

Überzeugung relativ stabil bleiben (Abbildung 3-45). f<sub>1</sub>MCS-Positive weisen zu beiden Zeitpunkten signifikant höhere Werte auf als f<sub>1</sub>MCS-Negative ( $p < 0,001$  für 2000,  $p < 0,01$  für 2003; Chi-Quadrat nach Pearson).

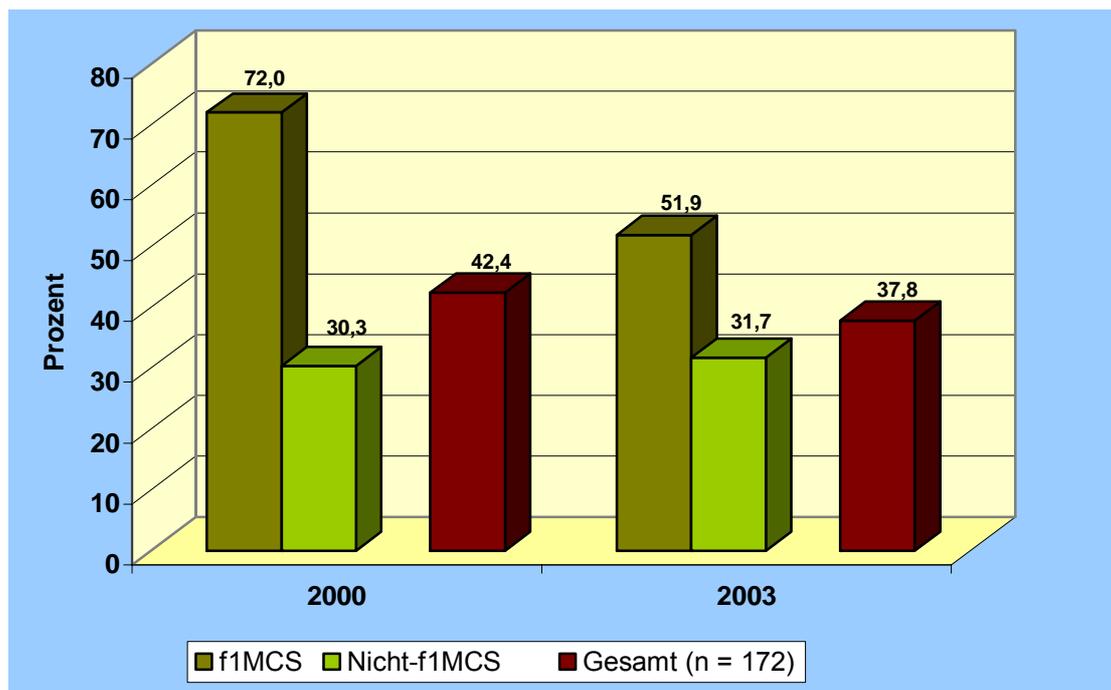


Abbildung 3-45: Überzeugung, dass Gesundheitsbeschwerden sicher durch Umweltfaktoren oder Schadstoffe ausgelöst werden (2000 vs. 2003)

Von den 130 Patienten, die zu beiden Zeitpunkten Umweltschadstoffe ursächlich mit ihren Beschwerden in Verbindung brachten, gaben 2003 84,6% überwiegend die gleichen Auslöser wie vor 3 Jahren an, 11,5% machten teils alte und teils neue Auslöser verantwortlich und 3,8% vermuteten überwiegend neue Auslöser als Ursache ihrer Beschwerden. Das Expositionsvermeidungsverhalten reduzierte sich von 91,2% schadstoffmeidender Patienten in 2000 (n = 159) auf 83,4% in 2003 (n = 181). Die Differenzierung nach dem f<sub>1</sub>-MCS-Status ergibt ein deutlich ausgeprägteres Expositionsvermeidungsverhalten bei den f<sub>1</sub>MCS-Positiven (97,9% in 2000; 92,3% in 2003) gegenüber den f<sub>1</sub>MCS-Negativen (87,5% in 2000; 80,2% in 2003) mit Abnahme der Expositionsmeidung in beiden Gruppen im Berichtszeitraum.

Das Nacherhebungsinterview beinhaltete eine detaillierte Abfrage aller im Berichtszeitraum aufgesuchten Ärzte und medizinischen Einrichtungen, unterteilt in umweltmedizinische und nicht-umweltmedizinische Konsultationen. Im Mittel gaben die Patienten der KSP<sub>NE</sub> 48 Arztkontakte in den letzten drei Jahren an, mindestens wurden 1, maximal 436 Konsultationen genannt. Von den durchschnittlich 48 Arztkontakten entfielen 25 auf die Umweltmedizin (Min = 1; Max = 200) und 40 auf andere Fachrichtungen (Min = 1; Max = 376).<sup>18</sup> Abbildung 3-46 zeigt, dass die f<sub>1</sub>MCS-positiven Patienten sowohl insgesamt häufiger als die f<sub>1</sub>MCS-negativen Personen zum Arzt gingen als auch in den umwelt- und nicht-umweltmedizinischen Konsultationen jeweils überwogen.

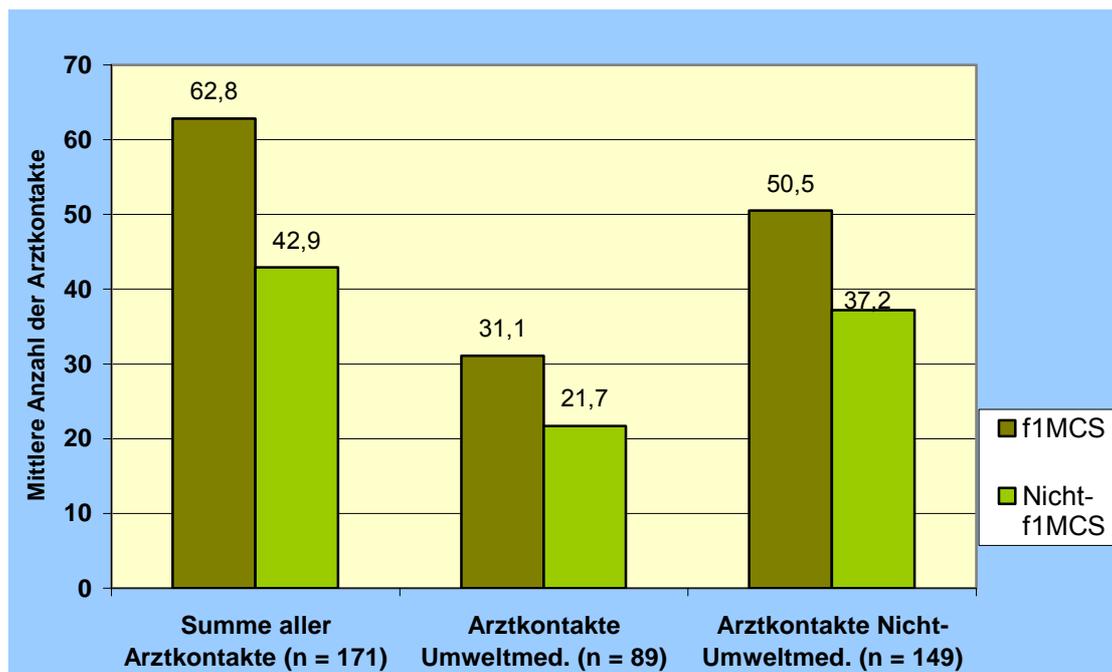


Abbildung 3-46: Inanspruchnahmefrequenz von f<sub>1</sub>MCS- und Nicht-f<sub>1</sub>MCS-Patienten im Vergleich (2000 bis 2003)

Die von den Patienten im follow-up-Zeitraum in Anspruch genommenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen wurden strukturiert abgefragt,

<sup>18</sup> Die einzelnen Inanspruchnahmefrequenzen addieren sich nicht zum Gesamtwert (Summe aller Arztkontakte) wegen der Überlappung der Einzelgruppen

wobei bewusst auch eine Reihe alternativmedizinischer Methoden aufgenommen wurde. Die Abbildung 3-47 und Abbildung 3-48 geben einen Überblick über die Häufigkeit der Inanspruchnahme einzelner Untersuchungen und Behandlungen durch die KSP<sub>NE</sub>-Patienten. Demnach ist bei den diagnostischen Methoden die Allergiediagnostik, die bei 41,2% der befragten Patienten im Berichtszeitraum durchgeführt wurde, das am häufigsten genannte Untersuchungsverfahren, während Schadstoffmessungen am Arbeitsplatz (6,1%), in der Wohnung (6,0%) und Schimmelpilzuntersuchungen in der Wohnung (3,3%) eher selten angegeben wurden.

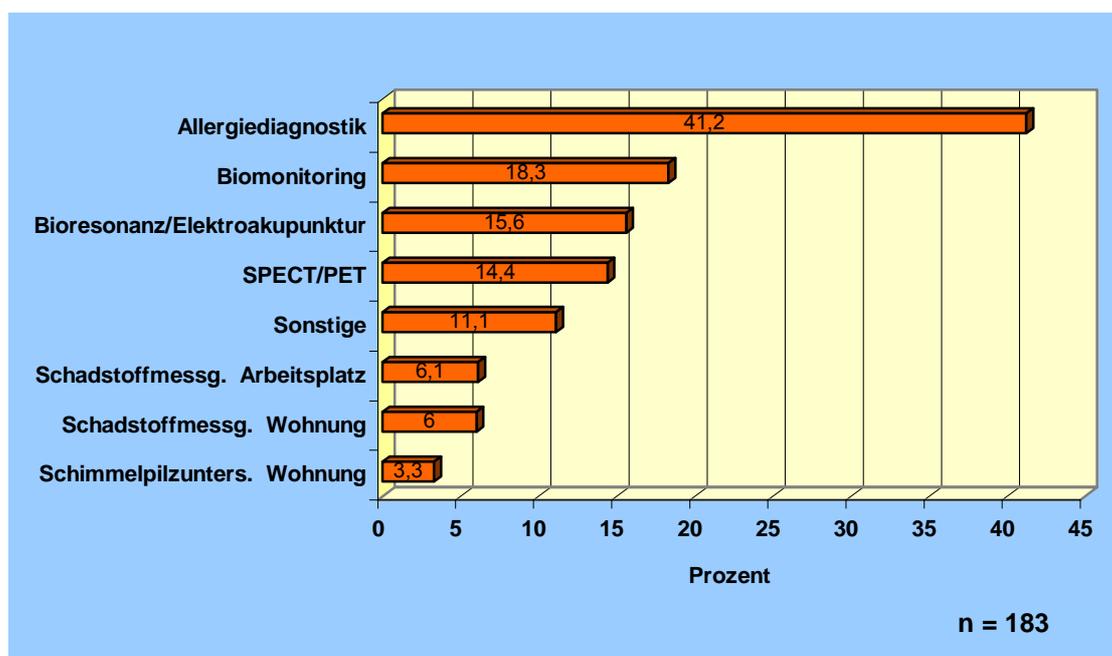


Abbildung 3-47: Diagnostik umweltbezogener Gesundheitsprobleme 2000 bis 2003

Durchschnittlich die Hälfte der Patienten, die eines der in Abbildung 3-48 dargestellten Therapieverfahren genannt hatten, profitierte von dessen Anwendung, wobei sich die Angabe einer dauerhaften Verbesserung zwischen 35,5% (Akupunktur) und 65,7% (spezielle Diäten) bewegt.

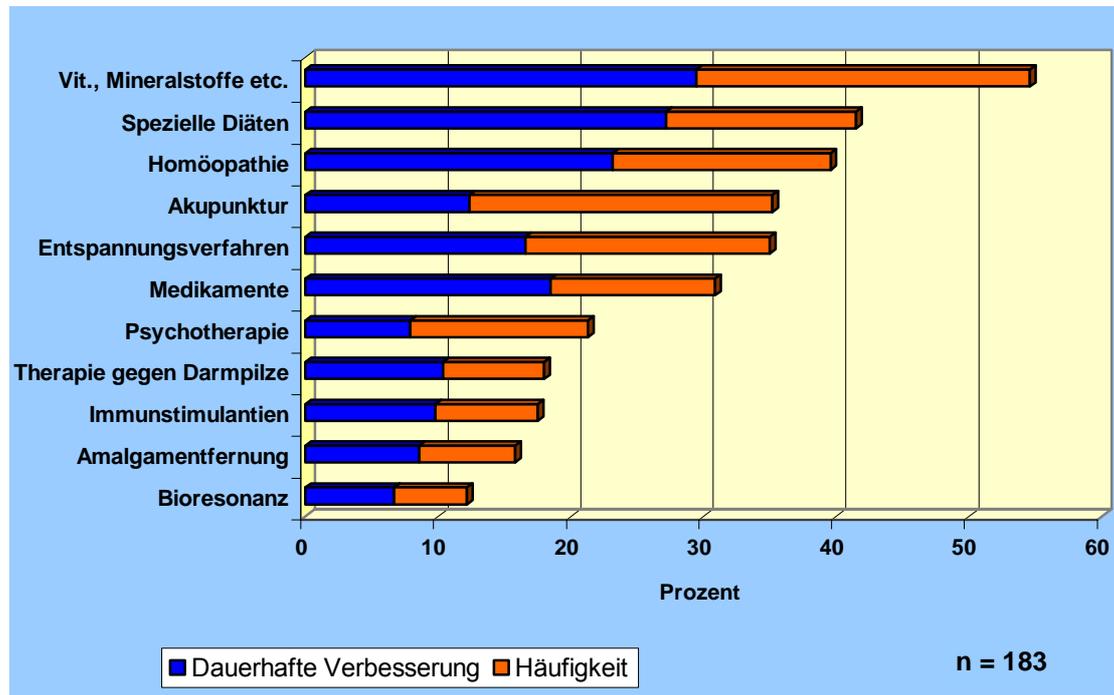


Abbildung 3-48: Therapie umweltbezogener Gesundheitsprobleme 2000 bis 2003

Da im Jahr 2000 47,9% der KSP-Patienten ihre gesundheitlichen Beschwerden mit schädigenden Einflüssen im Wohnbereich in Verbindung brachten, enthielt das follow-up-Interview einen Fragenkomplex, der Veränderungen im Wohnbereich erfassen sollte. Abbildung 3-49 veranschaulicht, dass von den 32 Patienten der KSP<sub>NE</sub>, die in den letzten 3 Jahren umzogen, dieser Umzug bei  $\frac{2}{3}$  umweltmotiviert war und sich wiederum bei rund  $\frac{2}{3}$  dieser Patienten der Gesundheitszustand dadurch subjektiv verbesserte, während er bei knapp einem Drittel der Patienten unverändert blieb.

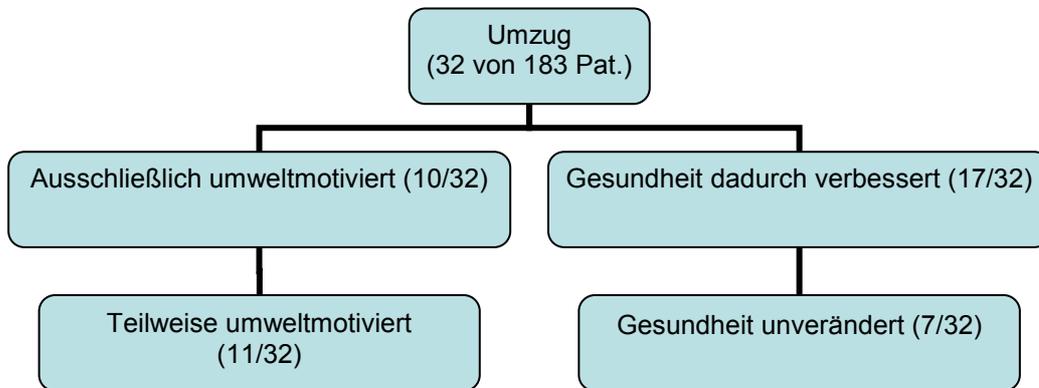


Abbildung 3-49: Veränderungen im Wohnbereich (I) 2000 bis 2003

Aus Abbildung 3-50 wird im Vergleich dazu deutlich, dass mehr Patienten ( $n = 51$ ) im Wohnbereich sanierten; diese Veränderung erfolgte in etwa der Hälfte der Fälle umweltmotiviert. Die Sanierung hat lediglich bei einem Drittel der Patienten nach eigener Einschätzung den Gesundheitszustand positiv beeinflusst.

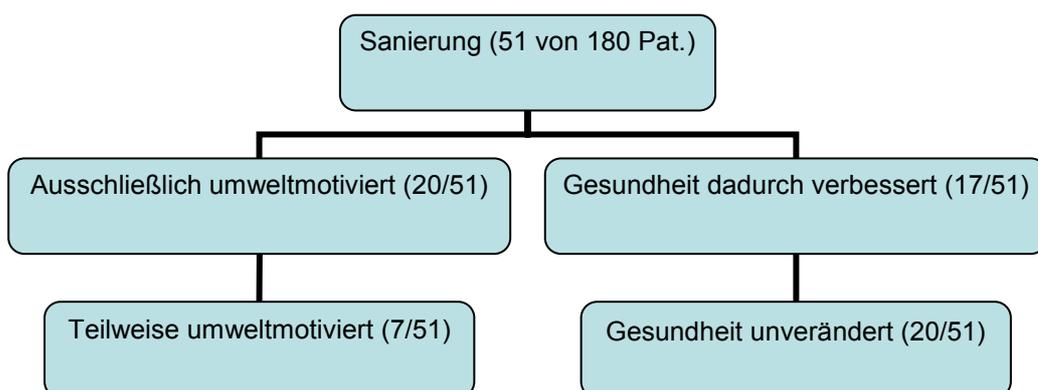


Abbildung 3-50: Veränderungen im Wohnbereich (II) 2000 bis 2003

Um eine Aussage darüber treffen zu können, in welchem Maße sich eine umweltattribuierte Erkrankung auf die Erwerbsfähigkeit der Patienten auswirkt, wurden die Angaben zur Erwerbssituation der UMA-Patienten aus 2000 und 2003 verglichen mit entsprechenden Daten aus dem BGS 98. Wie Abbildung 3-51 zeigt, waren die UMA-Patienten der KSP aus 2000 schon zu einem wesentlich geringeren Prozentsatz erwerbstätig als die nach Alter und Geschlecht an die Nacherhebungsstichprobe adjustierte BGS-Stichprobe. Der Anteil erwerbstätiger Patienten ist im Berichtszeitraum weiter zurückgegangen ( $p = 0,07$ ; McNemar), wobei der Rückgang bei den  $f_1$ MCS-Patienten deutlicher ist als bei den Nicht- $f_1$ MCS-Patienten ( $p_{f_1MCS} < p_{\text{Nicht-}f_1MCS}$ ; McNemar).

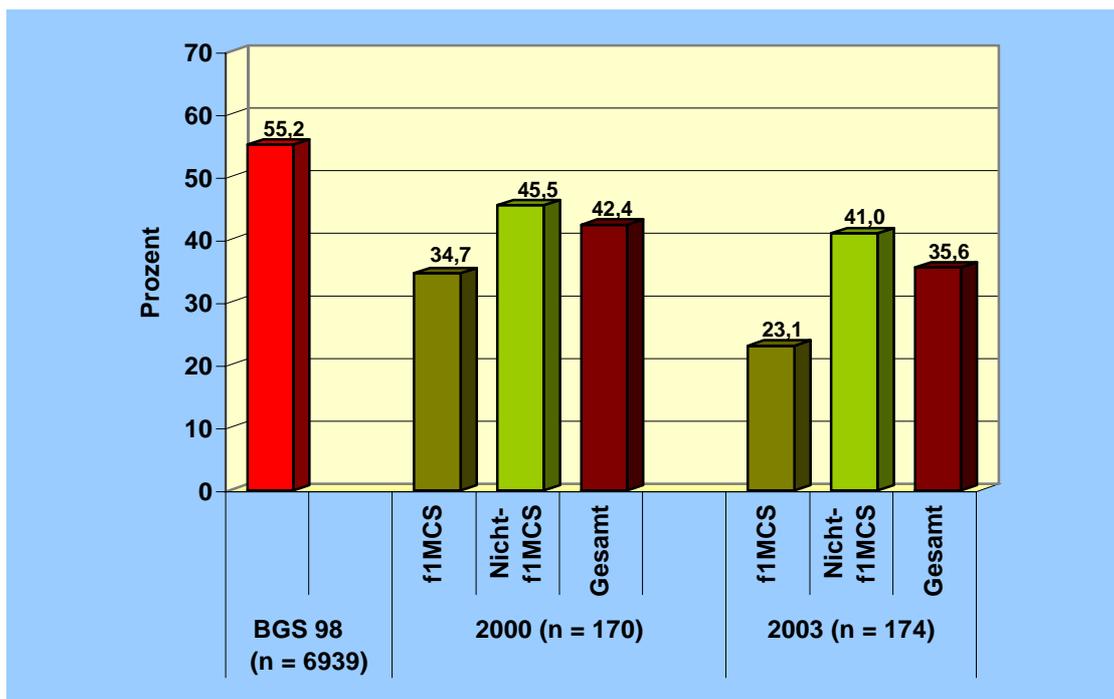


Abbildung 3-51: Erwerbstätigkeit von UMA-Patienten, differenziert nach  $f_1$ MCS-Status (2000 vs. 2003) im Vergleich mit dem BGS 98

Aus der Gruppe der 22  $KSP_{NE}$ -Patienten, die im Jahr 2000 noch arbeiteten, dann aber in 2003 nicht mehr erwerbstätig waren, sind 13 Personen inzwischen berentet, wobei es sich in keinem Fall um Altersrente handelt; 3 Patienten sind

arbeitslos, ein Patient ist arbeitsunfähig auf Zeit und die 5 übrigen Personen sind Studenten, Hausfrauen oder Eltern im Erziehungsurlaub. Bei den 13 inzwischen berenteten Patienten überwiegen die  $f_1$ MCS-Patienten ( $n = 8$ ) gegenüber den Nicht- $f_1$ MCS-Patienten ( $n = 5$ ) deutlich, wenn man bedenkt, dass der  $f_1$ MCS-Anteil in der Nacherhebungsstichprobe nur 29,7% betrug.

Bei der aktuellen Frage nach dem Familienstand ergaben sich im Vergleich zu den Angaben aus 2000 keine wesentlichen Änderungen.

63,4% der KSP<sub>NE</sub>-Patienten gaben an, in den letzten 3 Jahren besondere Belastungen (sozial, familiär, finanziell) erlebt zu haben.  $f_1$ MCS- und Nicht- $f_1$ MCS-Patienten unterscheiden sich in der Beantwortung dieser Frage ebenso wenig (65,4% zu 62,6%) wie in der Angabe aus 2000 (UmedFB-F146), ob es bei Krankheitsbeginn besondere seelisch belastende Situationen gegeben habe (25,5% zu 25,0%). Betrachtet man die Antwort auf die Frage nach besonderen Belastungen zu beiden Zeitpunkten, so findet sich eine Gruppe von 77 Patienten (44,0%), die seelische Belastungen zu Krankheitsbeginn zwar negierten, bei denen sich aber in den letzten drei Jahren erwähnenswerte Belastungen (z.B. Trennung/Scheidung, Todesfälle, soziale oder finanzielle Verlusterlebnisse) eingestellt haben. 31,4% der Patienten hingegen gaben zu keinem der beiden Zeitpunkte irgendwelche Belastungen an und 18,3% bejahten beide Fragen (2000 und 2003).

Die Frage, ob ihre umweltbezogenen Gesundheitsprobleme in den vergangenen drei Jahren zu stärkeren Einschränkungen in verschiedenen Lebensbereichen geführt hätten, beantworteten die Patienten wie in Abbildung 3-52 dargestellt. Speziell für die Einschränkungen im Sozialkontakt ergab sich die Möglichkeit, die aktuellen Angaben mit den entsprechenden Daten aus dem GesFB (SF-36) aus 2000 zu vergleichen. Zu beiden Zeitpunkten überwiegen die Einschränkungen bei den  $f_1$ MCS-Patienten gegenüber denen bei Nicht- $f_1$ MCS-Patienten, wobei bei den  $f_1$ MCS-Positiven die Einschränkungen im Sozialkontakt von 55,8% im Jahr 2000 auf 67,3% in 2003 ansteigen. Bei den Nicht- $f_1$ MCS-Patienten dagegen fällt der Anteil beschwerdenbedingt sozial

eingeschränkter Patienten von 45,8% in 2000 auf 31,7% in 2003 ab, so dass sich für 2003 ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ergibt ( $p < 0,001$ ; Chi-Quadrat nach Pearson).

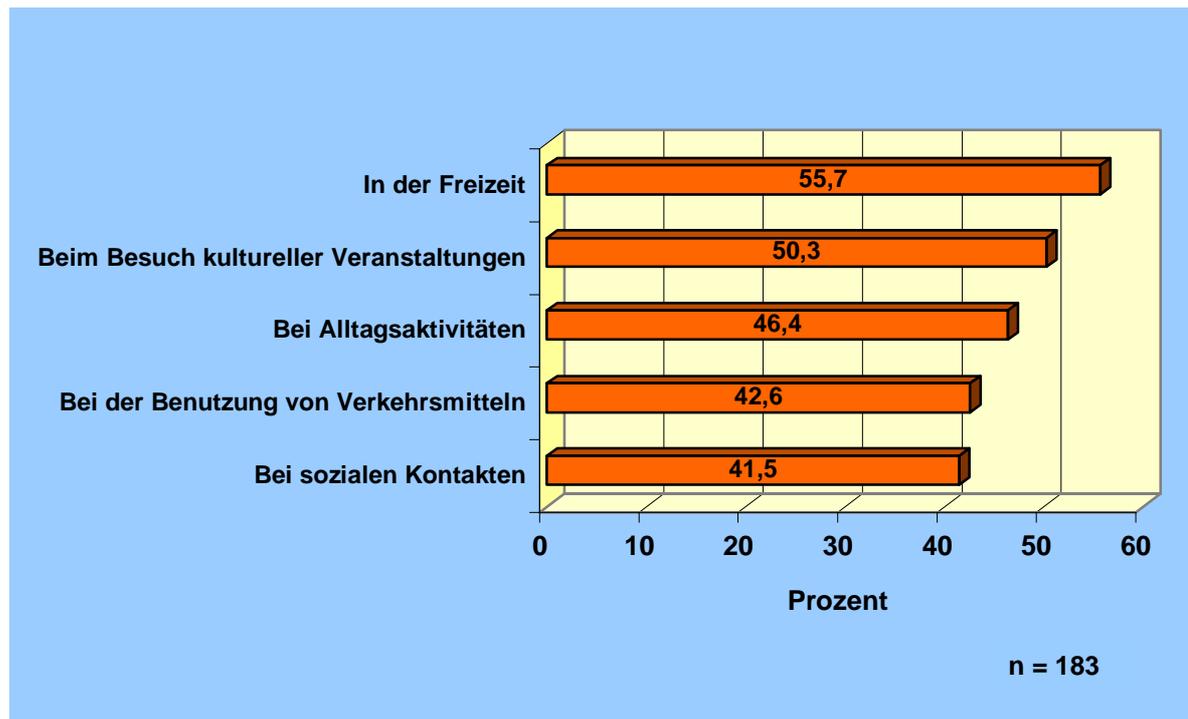


Abbildung 3-52: Einschränkungen wegen umweltbezogener Gesundheitsprobleme 2000 bis 2003

Zum Schluss des Telefoninterviews wurden die Patienten gebeten, die im Rahmen der MCS-Studie 2000 im jeweiligen Zentrum durchgeführten Untersuchungen zu beurteilen. Dabei sollten folgende Aspekte mit Schulnoten zwischen 1 und 6 bewertet werden:

- das Untersuchungsspektrum,
- das Untersuchungsergebnis,
- die ärztliche Beratung,
- das Gefühl, mit ihrem Anliegen ernst genommen worden zu sein,
- Hilfe durch die Studienteilnahme,
- das CIDI.

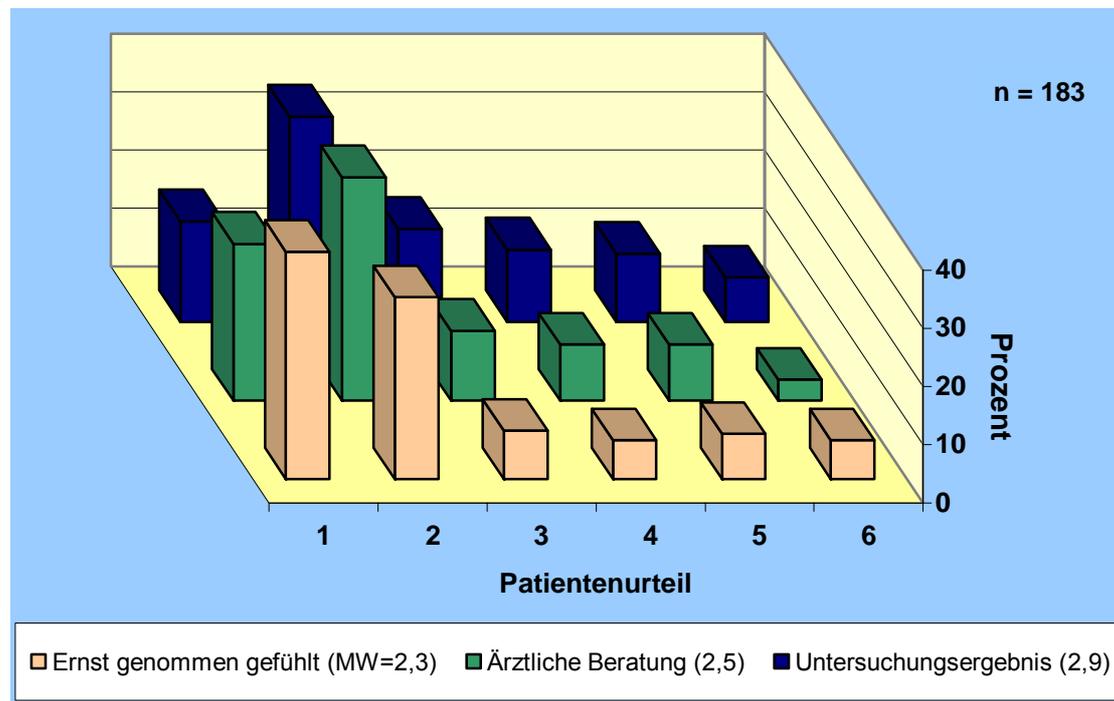


Abbildung 3-53: Patientenbeurteilung der Studienteilnahme im Jahr 2000 (Auswahl)

In Abbildung 3-53 sind drei wesentliche Aspekte dargestellt, die die Patienten mit Durchschnittsnoten zwischen 2,3 und 2,9 überwiegend positiv beurteilten. Mit einem Durchschnitt von 2,3 fühlten sich die Patienten überwiegend sehr gut bis gut mit ihrem Anliegen ernst genommen, allerdings unterscheiden sich die Einschätzungen der Patienten erheblich zwischen den Zentren. Während Bredstedter und Münchener Patienten mit einem Mittelwert von 1,8 bzw. 1,9 diese Frage besonders gut bewerteten, gaben die Gießener Patienten mit einem Mittel bei 3,3 ein wesentlich schlechteres Urteil ab. Zentrenunterschiede bestehen ebenfalls in der Beurteilung der ärztlichen Beratung, des Untersuchungsergebnisses, der Beurteilung des CIDI-Interviews (MW = 2,9) und der Frage, ob den Patienten die Studienteilnahme geholfen hat (MW = 3,5). Die Zufriedenheit der Patienten mit dem angebotenen Untersuchungsspektrum erzielte einen Mittelwert von 2,6 und differierte zwischen den Zentren erheblich (München: MW = 2,1; Gießen: MW = 3,6).

Vergleicht man die Zentren im Hinblick auf ein mittleres Urteil über alle sechs Bewertungsaspekte (GMW = 2,8), so ergibt sich das in Abbildung 3-54 dargestellte Bild, nach dem die Bredstedter und Münchener Patienten ihre Studienteilnahme überdurchschnittlich positiv, die Gießener Probanden dagegen überdurchschnittlich negativ beurteilten ( $p = 0,001$ ; Kruskal-Wallis-Test).

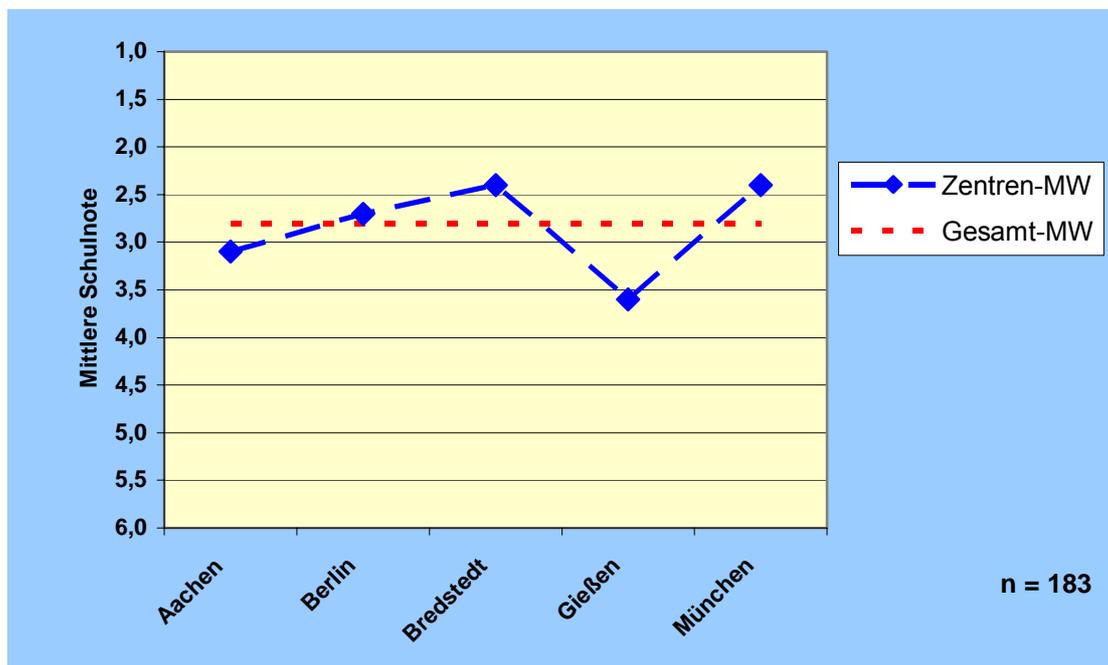


Abbildung 3-54: Mittleres Urteil über alle Beurteilungsaspekte, nach Zentren differenziert

Auf die Beurteilung der einzelnen Studienaspekte folgte im Interview abschließend die Frage, was die Patienten damals bei der Untersuchung vermisst hätten. Von 183 Patienten hatten 72 (39,3%) nichts vermisst und 3 Probanden (1,6%) antworteten mit „weiß nicht“. Die in Freitextform erfassten Antworten lassen sich im Wesentlichen vier Kategorien zuordnen:

1. Wunsch nach Therapie und Therapieempfehlungen, nach Hilfe und Unterstützung, nach abschließender Beratung, genauerer Aufklärung, weitergehender Betreuung nach Studienabschluss;

2. Wunsch nach weiterführenden, spezielleren, genaueren Untersuchungen, nach ganzheitlicher, umfassender Diagnostik unter Einbeziehung alternativmedizinischer Methoden;
3. Konkrete, klare, allgemeinverständliche Ergebnisse;
4. Kritik an einzelnen Studienbestandteilen (Riechtest, CIDI, Fragebögen).

Auf Kategorie 1 entfallen 59 von insgesamt 143 Nennungen (41,2%; Mehrfachangaben möglich), Kategorie 2 wird 54 mal genannt (37,7%). 11 Nennungen (7,7%) entfallen auf Kategorie 3 und 15 Nennungen (10,5%) auf Kategorie 4.



## 4 Diskussion

### 4.1 Studiendesign und retrospektive Expositionsermittlung

Den Empfehlungen der internationalen MCS-Konferenz von 1996 (IPCS 1996) und den anschließend vom Umweltbundesamt eingesetzten Expertengruppen (Eikmann et al. 1997; Eis et al. 1997; Gieler et al. 1998; Roscher und Kobal 1997) folgend, war die nationale MCS-Verbundstudie klinisch-epidemiologisch ausgerichtet. Mit dieser Vorgabe waren einerseits verschiedene Vorteile, andererseits aber auch Nachteile aufgrund der inhärenten methodischen Beschränkungen solcher Studien verbunden, zumal die Rahmenbedingungen primär nur eine *Querschnittsstudie* zuließen. Die Unterteilung der Umweltambulanzpatienten-Stichprobe in eine MCS-Gruppe und eine Nicht-MCS-Gruppe (wobei verschiedene MCS-Konstrukte verwendet wurden) kann gleichwohl als ein implementiertes *Fall-Kontroll-Segment* mit interner, ambulanzbasierter „Kontrollgruppe“ aufgefasst werden. Zudem wurde im Rahmen des Erlanger Projektes ein experimentelles Design an einer Unterstichprobe realisiert, das aber nur Pilotcharakter hatte.

In Anbetracht des in den 1990er Jahren noch wenig erforschten und pathophysiologisch wie klinisch relativ komplex erscheinenden MCS-Phänomens war zunächst eine genauere Beschreibung der verschiedenen Aspekte dieser umweltbezogenen Gesundheitsstörung(en) erforderlich. Die anstehenden Fragestellungen waren zahlreich und sie zielten in verschiedenste Richtungen. Dementsprechend kam zuallererst eine relativ breit angelegte epidemiologische Studie als Basisvorhaben in Betracht, das ggf. durch weitere Vorhaben mit gezielterer Fragestellung und darauf zugeschnittenem Studiendesign ergänzt werden sollte. Neben diesen fachlichen Gesichtspunkten mussten selbstverständlich der verfügbare finanzielle Rahmen und die Laufzeitvorgaben sowie weitere Erfordernisse beachtet werden, etwa die Vorgabe, dass sechs (in Phase II nur noch fünf) klinisch-umweltmedizinische Zentren bzw. Ambulanzen, darunter das Fachkrankenhaus Bredstedt, in die Studie einbezogen werden

sollten, wobei die Studienteilnehmer aus dem Kreis der Umweltambulanzpatienten gewonnen werden sollten. Damit war das Studiendesign des Basisvorhabens der deutschen MCS-Verbundstudie in wesentlichen Punkten festgelegt. Im Rückblick betrachtet, hat sich der vorgegebene Studienansatz in Bezug auf die Hauptzielstellungen der MCS-Verbundstudie bewährt (Entwicklung geeigneter Instrumente, Deskription des MCS-Phänomens, Überprüfung bestimmter Hypothesen, explorative Datenanalyse).

Kritisch anzumerken ist, dass die neu entwickelten Erhebungsinstrumente und der gesamte Untersuchungsablauf einschließlich der ärztlichen Beurteilungen (Beurteilervergleiche) nicht in einer *Pilotstudie* getestet und verbessert werden konnten.<sup>19</sup> Eine solche Vorstudie hätte einen Zeitraum von ca. 2 Jahren erfordert, also jenen Zeitraum, der förderpolitisch bereits für die gesamte MCS-Studie I vorgesehen war. Dies hatte zur Konsequenz, dass die MCS-Verbundstudie notgedrungen in Teilen den Charakter einer Pilotstudie annahm. Da größere Veränderungen der Instrumente und des Untersuchungsablaufs von Phase I nach Phase II aus Kontinuitätsgründen nicht möglich waren, zog sich dieser Pilotcharakter in mancherlei Hinsicht bis zum Ende durch. In künftigen Vorhaben zu komplexen umweltassoziierten Gesundheitsstörungen sollte eine ausreichende Pilotphase (je nach Projekt etwa 1-2 Jahre) von Antragstellern und Projektträgern übereinstimmend zur Bedingung gemacht werden.

Ein weiteres Problem ergibt sich durch das Fehlen einer *externen Kontrollgruppe*. Die Bezugnahme auf „interne Kontrollen“ (Nicht-MCS-Patienten) hat den entscheidenden Nachteil, dass es sich hierbei ebenfalls um Umweltambulanzpatienten handelt. Es ist anzunehmen, dass sich diese von den Patienten der (komplementären) MCS-Gruppen in etlichen Merkmalen weniger unterscheiden als von einer externen Kontrollgruppe. Für welche Merkmale diese Annahme zutrifft, lässt sich mit der hier vorgestellten Studie (wegen des Fehlens externer Kontrollgruppen) nicht beantworten. Welche Veränderungen

---

<sup>19</sup> Innerhalb des Projektes bestanden diesbezüglich gegenläufige Zielstellungen, die methodisch nur schlecht zu vereinbaren waren.

beim Vergleich mit externen Kontrollgruppen zustande kämen, lässt sich – in Abhängigkeit von der Art der Kontrollgruppe – nur vermuten. Wählt man beispielsweise eine Kontrollgruppe aus der Allgemeinbevölkerung, dann dürften sich sMCS-Patienten zum Beispiel bezüglich der Beschwerdennennungen (Anzahl, ggf. auch Art/Spektrum) und den subjektiven Expositionsvermutungen (Art und Anzahl) sehr viel deutlicher von der externen als von der internen Kontrollgruppe unterscheiden. Bei der Verwendung klinischer Kontrollgruppen würde man in erster Linie auf ambulante Patientengruppen (Ambulanzen, Polikliniken, Arztpraxen) zurückgreifen. Dabei könnte es sich entweder um heterogene (z.B. allgemeinmedizinische) oder homogene Patientengruppen (z.B. Melanom, Diabetes-Typ I, allergische Erkrankungen) handeln. Diese Gruppen werden sich u. a. in den Symptomspektren unterscheiden. In verschiedenen Kontrollgruppen werden überdies Patienten mit psychischen/psychosomatischen Störungen unterschiedlich stark vertreten sein.

Das in der MCS-Verbundstudie im Basisteil zugrunde gelegte Querschnittsdesign führt zu klaren Einschränkungen in Bezug auf die *retrospektive Erfassung von Merkmalen*, etwa der zurückliegenden Exposition, der bereits durchgeführten Untersuchungen oder der früheren Beschwerden und Erkrankungen. Neben der Subjektivität in den Patientenangaben kommt zumindest im Falle der *Expositionseinschätzung* noch eine ärztliche Beurteilungskomponente hinzu, über deren Validität und Reliabilität nichts Näheres bekannt ist, da geeignete Studien zur Evaluation von Expositionsangaben und -einschätzungen nicht vorliegen. Die Erfahrungen, die im Rahmen dieser Studie auf der gemeinsamen Fallkonferenz gemacht wurden, zeigten jedoch, dass gravierende Einschätzungsunterschiede zwischen den verschiedenen ärztlichen Beurteilern bestehen, was vor allem auf die Zugehörigkeit zu bestimmten Zentren oder Umweltmedizin-Richtungen zurückgeführt werden kann. Selbst im Falle von nur kurze Zeit zurückliegenden Expositionsphasen kann eine nachträgliche Quantifizierung unmöglich sein. So kommt es immer wieder vor, dass Patienten wegen eines „aktuellen“ Expositionsproblems in die umweltmedizinische Ambulanz kommen, die Expositionsquelle bzw. die darauf beruhende

Exposition aber schon beseitigt ist (z.B. durch Wohnungswechsel oder Sanierung) und die näheren Umstände eine Messung nicht mehr zulassen oder nicht mehr sinnvoll erscheinen lassen.

Die deutsche MCS-Verbundstudie beruht also in erster Linie auf einem Querschnittsdesign (mit zum Teil interner Vergleichsgruppenbildungen durch Nicht-MCS-Umweltambulanzpatienten). Für bestimmte Variablen konnte darüber hinaus ein Vergleich mit einer alters- und geschlechtsadjustierten Allgemeinbevölkerungsstichprobe auf der Basis des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 (BGS 98) vorgenommen werden. Im Teilvorhaben „MCS und Suszeptibilität“ wurde ein Vergleich mit Literaturdaten, die hier als Quasireferenzwerte fungieren, vorgenommen. Beim olfaktorischen Teilvorhaben konnten wir schließlich auf ein experimentelles Design, wenn auch nur im Rahmen einer Pilotstudie mit geringer Fallzahl unter Einbeziehung einer ebenso großen Kontrollgruppe, zurückgreifen. Zum Schluss sei noch auf das „follow-up“-Design respektive die telefonische Nachbefragung verwiesen.

Demgegenüber hätte eine primär experimentelle Studie (selbst eine ausschließlich analytisch-epidemiologische Studie) einen sehr viel engeren Fokus erfordert. Man hätte zwar nur *eine bestimmte* Fragestellung bearbeiten können, diese allerdings mit größerer Eindringlichkeit. Es ist ferner zu beachten, dass für experimentelle Studien, im gegebenen Kontext also vorzugsweise Expositionsversuche (Provokationstests, „challenge tests“), die erforderliche Untersuchungstechnik seinerzeit in keinem umweltmedizinischen Zentrum zur Verfügung stand. Außerdem standen aufgrund der Sachverständigenempfehlung nur Mittel für eine klinisch-epidemiologische Multicenterstudie und nicht für Expositionstests zur Verfügung. Im übrigen sind Expositionstests im Rahmen der MCS-Forschung mit erheblichen Akzeptanzproblemen belastet.

Neben dem hier favorisierten klinisch-epidemiologischen Ansatz (oder der Patientengewinnung über Arztpraxen) hätte man auch einen populationsbezogenen Zugang wählen können. Solche Studien sind aber entweder als einfache Befragungsprojekte ohne klinisch-medizinischen Anspruch konzipiert,

etwa zur Prävalenzermittlung von Chemikalienunverträglichkeiten, oder sie sind, wie im Falle von medizinisch ambitionierten Populationsstudien, extrem aufwändig und kostenträchtig. Hierbei ist zu beachten, dass klinisch relevante MCS-Störungen in der Bevölkerung eher selten sein dürften (Hausteiner et al. 2004; RKI 2004), während eine weiter gefasste subjektive Chemikalienempfindlichkeit von ca. 9% - 16% der Erwachsenen berichtet wird (Caress und Steinemann 2004; Hausteiner et al. 2004; Kreutzer und Neutra 1999).

Grundsätzlich dürfen die verschiedenen Studienansätze aber nicht gegeneinander ausgespielt werden. Vielmehr hat ein jeder von ihnen seine speziellen Vor- und Nachteile, so dass sie sich allesamt auf die eine oder andere Weise ergänzen. Erst die kritische Zusammenschau der Einzelergebnisse erlaubt eine vernünftige Bewertung der MCS-Problematik.

#### **4.2 Erhebungsinstrumente, Untersuchungsverfahren, Diagnostik**

Der im Rahmen der Studie von den Umweltambulanzpatienten vor der ärztlichen Untersuchung ausgefüllte *Umweltmedizinische Fragebogen (UmedFB)* wurde in der ersten Projektphase 1999 entwickelt. Aus Zeitgründen konnte die erste Version des Fragebogens nur in einem „kleinen Pretest“ an wenigen Patienten überprüft und im Anschluss daran revidiert werden (wie oben dargestellt, war die Durchführung einer regulären Pilotstudie nicht möglich). Obwohl der UmedFB von den Patienten gut angenommen worden war (s. Eis et al. 2003, S. 272), traten beim Einsatz des Bogens in der Erhebungsphase 2000 weitere Probleme in Bezug auf einzelne Fragen zutage. Diese Schwachstellen, die zu Veränderungen in der Erhebungsphase 2003 und zu gewissen Einschränkungen bei der Auswertung geführt haben, wären durch eine angemessene Pilotstudie zu vermeiden gewesen. Der Fragebogen erscheint in seiner jetzigen Form auch für künftige klinisch-epidemiologische Studien zu umweltbezogenen Gesundheitsstörungen geeignet. Je nach Schwerpunktsetzung einer Studie wird man jedoch auf manche Teile verzichten und bestimmte Themenfelder möglicherweise um weitere Fragen ergänzen müssen.

Eine grundsätzliche Schwierigkeit bleibt allerdings erhalten. Sie betrifft die Abfrage von Gesundheitsbeschwerden und von Umweltnoxen. Die standardisierten Abfragen haben den Nachteil, dass den Patienten Antwortmöglichkeiten präsentiert werden, so dass nicht mehr von einer spontanen, unbeeinflussten Äußerung ausgegangen werden kann. Daher wurden im UmedFB Freitextangaben zu den Beschwerden und den assoziierten Noxen ermöglicht. Diese Herangehensweise ist jedoch ebenfalls nicht frei von Untersuchereinflüssen, da sowohl die Wahl eines Kategoriensystems erforderlich ist als auch die Einordnung der Patientenangaben in das System. Je mehr Kategorien ein System aufweist, desto feiner gestaltet sich die Abbildung der Einzelangaben auf die jeweiligen Kategorien, desto schwächer werden jedoch die Einzelkategorien besetzt sein, was wiederum die statistische Auswertung erschwert, so dass Kategorien zusammengefasst oder primär ein System mit weniger (breiteren) Kategorien verwendet werden muss. Bei kleineren Stichprobenumfängen, wie im Falle unserer Studie, gerät man hier schnell an Grenzen. So wurde aus Auswertungsgründen die Zahl der Beschwerdenkategorien auf sieben (und dann nochmals auf vier) reduziert, was einem relativ hohen Aggregationsniveau entspricht. Bei den Noxen wurden ebenfalls sieben (und in einem nächsten Schritt fünf) Kategorien gebildet. Die damit eingegangenen Vergrößerungen liegen an der Grenze des noch Vertretbaren. Mit der schlichten Forderung nach einem größeren Stichprobenumfang und nach Verwendung eines differenzierteren Kategoriensystems ließe sich die Problematik freilich nur teilweise bewältigen, denn das eigentliche Problem liegt tiefer, wie hier am Beispiel der fragebogenbasierten Beschwerdenangaben dargelegt wird:

Die geschlossenen Beschwerdenabfragen und selbst die offenen Abfragen zwingen oder veranlassen die Patienten zu einfachen und eindeutig erscheinenden Angaben. Dies gilt selbst im Falle von Freitextangaben, denn auch hier sind die Patienten gehalten, sich kurz zu fassen und zunächst die Hauptbeschwerden zu nennen. Es bleibt also kein Raum für nähere Charakterisierungen der Symptome und der Begleitumstände.<sup>20</sup> Falls die Patienten sich über

---

<sup>20</sup> Eine solche ausgiebige Beschwerdencharakterisierung ist allenfalls in einer gezielt der Symptomatologie gewidmeten Untersuchung möglich, nicht aber in einer breit gefächerten Studie, die noch zahlreiche andere Aspekte zum Gegenstand hat und daher die einzelnen Themenfelder nicht beliebig ausführlich erfassen kann. So bewegte sich der Umfang der Patientenfragebögen in der MCS-Verbundstudie am Rande des für die Studienteilnehmer Zumutbaren.

die einengenden Vorgaben des Fragebogens hinwegsetzen und ausführliche Beschwerdenberichte anfügten, bestand das Problem, dass diese zwar bei der individuellen Diagnosefindung, nicht aber bei der statistischen Auswertung der nämlichen Beschwerdenfrage berücksichtigt werden konnten. Hier stoßen wir offenbar an die Grenzen des quantifizierenden Forschungsansatzes. In die gleiche Richtung weist eine Beobachtung der Berliner Ambulanzärzte, wonach die Beschwerdenschilderung im Rahmen der ärztlichen Anamneseerhebung bei vielen Patienten deutlich komplexer (teils auch unbestimmter) ausfällt, als dies die Beschwerdenangaben in den Patientenfragebögen erkennen lassen. Hier besteht offenkundig ein methodisches Problem, das in der künftigen symptomatologischen Forschung größere Beachtung verdient. Auch zeigt sich, dass sich kasuistische und statistische Analysen ergänzen müssen. Freilich ist damit noch nicht gesagt, dass im Falle der umweltbezogenen Gesundheitsbeschwerden die eingehendere Symptomanalyse (so aufschlussreich sie in mancher Hinsicht sein mag) bedeutende Erkenntnisfortschritte brächte, denn möglicherweise – so eine geläufige Hypothese aus dem Bereich der psychosomatischen Medizin – handelt es sich bei den geschilderten Beschwerden nur um eine bunte Palette von Alltagsbeschwerden, wie sie auch bei Menschen ohne umweltbezogene Gesundheitsstörungen vorkommen, von diesen aber nicht so bedeutungsträchtig wahrgenommen und nicht mit dem gleichen Kausalitätsbedürfnis auf Umwelttoxinen attribuiert werden (s. unten). Bezüglich der Beschwerdenangaben umweltmedizinischer Patienten haben wir somit ein Messproblem und ein Deutungsproblem (letzteres im engeren pathophysiologischen wie im weiteren pathogenetischen Sinn).

Der *Gesundheitsfragebogen (GesFB)* wurde 1999 von einem Expertenkreis für die MCS-Verbundstudie zusammengestellt, wobei auf bewährte Instrumente zurückgegriffen worden war, mit denen bestimmte Aspekte der psychosozialen Gesundheit sowie eine subjektive Chemikalienempfindlichkeit der Patienten (MCS-Fragebogen) und ihre Meinungen zu Umweltbelastungen erfasst werden sollten. Dabei ist zweierlei kritisch anzumerken: Zum einen hat sich die Auswahl der Instrumente, obwohl im Großen und Ganzen bewährt, als defizitär im Hinblick auf die – nach klinischer Einschätzung wie auch im Ergebnis der formalisierten, computergestützten psychiatrischen Diagnostik (CIDI) – häufig vorkommenden somatoformen Störungen erwiesen. Der seinerzeit bei der Zusammenstellung des GesFB beschlossene Verzicht auf ein spezielles Instrument zur Erfassung somatoformer Störungen hat sich im Nachhinein als unzweckmäßig erwiesen. Der damals prinzipiell in Frage kommende SOMS (in seiner ersten Version) wurde zwar – vermutlich mangels eines geeigneteren Instruments – in zahlreichen, auch klinisch-umweltmedizinischen Studien eingesetzt, doch war die Mehrheit der an der Zusammenstellung des GesFB beteiligten Fachleute nicht von einer ausreichenden Qualität des SOMS überzeugt und überdies der Auffassung, dass man den betreffenden Aspekt hinlänglich über den SCL-90-R und das CIDI abbilden könne. Trotz aller

offenkundigen Unzulänglichkeiten des SOMS hätte seine Verwendung doch hilfreiche zusätzliche Informationen für die Einschätzung der Somatisierungsproblematik gebracht, zumal das CID-I in dieser Hinsicht deutliche Schwächen aufweist (s. unten) und eine kompetente klinische Diagnostik im Hinblick auf psychische/psychosomatische Störungen nicht in allen Zentren/Fällen im wünschenswerten Umfang möglich war, sei es, weil Patienten eine ergänzende psychodiagnostische Abklärung verweigerten oder weil psychosomatische oder psychiatrische Konsiliaruntersuchungen aus Personal- und Kostengründen nicht durchgängig realisiert werden konnten (entsprechende Mittel standen dafür im Rahmen der Studie nicht zur Verfügung). Zum anderen hätte die Verwendung des SOMS den unmittelbaren Vergleich mit den SOMS-Ergebnissen anderer Umweltambulanzstudien ermöglicht. In künftigen einschlägigen Studien sollte beim psychometrischen Inventar der Erfassung von Somatisierungsaspekten größere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Im gegebenen Zusammenhang erhebt sich die Frage, inwieweit „Somatisierungsinventare“, die ganz oder überwiegend aus Symptomlisten bestehen, zum Nachweis einer Somatisierung geeignet sind. Nach Einschätzung der Bredstedter Kooperationspartner „führt hier einfach die hohe Symptomlast der schwer und chronisch erkrankten Patienten dazu, dass über die Symptome psychiatrische Diagnosen zuhauf vergeben werden, die eigentlich keine Berechtigung haben. Dies gilt insbesondere für alle Skalen, die mit Somatisierung im weitesten Sinne zu tun haben, da diese sich insbesondere auf die Symptomlast stützen.“ (pers. Mitteilung der Bredstedter Kooperationspartner vom 17.01.2005).

Generell muss an dieser Stelle betont werden, dass die Resultate psychometrischer Tests in aller Regel nur Hinweise auf psychische und psychosomatische Auffälligkeiten (im Sinne von Befunden), nicht aber auf Diagnosen im engeren Sinne liefern. Der oben zitierte Bredstedter Einwand müsste in unabhängigen Evaluationsstudien geprüft werden. Gegen die zitierte Auffassung spricht, dass Patienten mit schweren chronischen Krankheiten auf

„Somatisierungsskalen“ keineswegs hohe Werte erzielen und dass die Symptomauswahl in den betreffenden Instrumenten nicht so beliebig ist, wie es vordergründig den Anschein haben mag.

Die eingesetzten Instrumente sind nicht auf Querempfindlichkeiten bezüglich neurotoxischer Einwirkungen geprüft. Allerdings ist dieser Vorbehalt, der vom Bredstedter Zentrum bereits während der ersten Studienphase in die Diskussion eingebracht worden war, aus Sicht der übrigen Zentren und der Studienleitung kaum tragfähig. So gibt es – von seltenen Ausnahmen abgesehen – keine wissenschaftlich belastbaren Anhaltspunkte für neurotoxikologisch relevante Expositionen bei den untersuchten Umweltambulanzpatienten. Außerdem ist die These, wonach bei einem Teil dieser Patienten eine besondere Suszeptibilität oder Sensitivierung vorliegt, aufgrund derer neurotoxisch wirksame Schadstoffe bereits im Niedrigdosisbereich zentralnervöse Effekte verursachen, die sich in auffälligen psychometrischen Befunden oder gar im gehäuften Auftreten psychischer Störungen manifestieren, für die Gruppe der Umweltambulanzpatienten in keiner Weise wissenschaftlich belegt. Auch fanden sich für eine derartige Hypothese nach Auffassung der Ärzte an den universitären Zentren keine Hinweise auf der Ebene der Einzelfälle, also bei den individuellen Expositions-Symptom-Beurteilungen. Während sich also klinisch bei den allermeisten Patienten keine validen Hinweise auf neurotoxische Effekte ergaben, bestanden bei vielen Patienten aber sehr wohl deutliche Hinweise auf psychosoziale Problemlagen, psychische Auffälligkeiten und oft auch auf durchaus regelhaft ausgebildete psychische/psychosomatische Störungen (wobei die starke Kausalattribution auf Umweltnoxen allerdings eine Besonderheit darstellt). Die Autoren dieses Berichtes sehen somit keinen ernstzunehmenden Anhalt für die These, dass die in der Studie mit einzelnen Instrumenten des GesFB erfassten psychischen Auffälligkeiten eine Folge neurotoxischer Beeinträchtigungen der betreffenden Umweltambulanzpatienten sein könnten.

Wie bereits erwähnt, war eine kompetente *klinisch-psychodiagnostische Einschätzung* nur bei einem kleineren Teil der Studienteilnehmer möglich. Immerhin konnte bei 86% der Gesamtstichprobe (also bei 251 von 291 Umweltambulanzpatienten) ein *computergestütztes standardisiertes psychiatrisches Interview (CIDI/DIA-X)* von geschulten Ärzten/Psychologen durchgeführt werden. Die deutsche(n) Version(en) des CIDI eignen sich offenbar als Screeningverfahren für den Einsatz in epidemiologischen Studien und zur Unterstützung der klinischen Diagnostik, wobei nach Angabe der Befürworter eine ausreichende bis gute diagnostische Güte erzielt wird (Wittchen 1994; Wittchen und Pfister 1997). Dagegen bestehen unter Klinikern nicht selten Vorbehalte gegenüber dieser Art der formalisierten, computergestützten Diagnostik. Problematisch erscheint, dass die Diagnosen aus einem einzigen, reglementierten Interview abgeleitet werden. Die Ergebnisse dieser Glossardiagnostik kontrastieren bei einem Teil der Patienten mit den klinischen Einschätzungen in den kooperierenden umweltmedizinischen Zentren, so dass in einzelnen Fällen begründete Zweifel an der Validität der mittels CIDI generierten „Diagnosen“ bestehen. Dies mag teilweise auf den Besonderheiten der umweltmedizinischen Studienpopulation beruhen, für die das Instrument nicht validiert ist. Darüber hinaus muss auf die besonders aus psychodynamischer<sup>21</sup> und phänomenologischer<sup>22</sup> Richtung stammenden Vorbehalte gegenüber den vorzugsweise der deskriptiv-klassifikatorischen Ebene und der psychiatrischen Erfahrungswelt verpflichteten Diagnoseschemata, die sich international in der ICD (derzeit 10. Revision) und dem US-amerikanischen DSM (derzeit in der Version IV-TR) niedergeschlagen haben (Dilling et al. 2004; Saß et al. 2003), verwiesen werden.

---

<sup>21</sup> Die deskriptiven (phänomenalen) DSM- oder ICD-Diagnosen können beispielsweise durch die „Operationalisierte Psychodynamische Diagnostik“ (OPD) ergänzt werden (Arbeitskreis OPD 2004).

<sup>22</sup> Kraus (1999) stellt der „symptomatologisch-kriteriologischen Diagnostik“ die „phänomenologische Diagnostik“ gegenüber, in der die hermeneutische Natur des diagnostischen Prozesses viel eher zum Ausdruck komme (vgl. auch Kraus 1991). Zur Kritik der derzeit international gebräuchlichen operationalen Diagnostik psychischer Störungen vgl. auch (Dilling 1999).

Während sich das CIDI-System also für die psychosomatische/psychiatrische Individualdiagnostik in der klinischen Umweltmedizin nur sehr bedingt eignet, wird dessen Brauchbarkeit für epidemiologische Zwecke und als Screeninginstrument (wie in anderen Studien belegt, s. oben) nicht grundsätzlich in Frage gestellt.

Die einzelfallbezogenen *medizinischen Einschätzungen* sind im *ärztlichen Basisdokumentationsbogen (BDB)* niedergelegt. Oft handelt es sich dabei um aggregierte Informationen, summarische Angaben, Gesamteinschätzungen. Die Einzelbefunde (z. B. Laborbefunde) verblieben in den regionalen umweltmedizinischen Zentren, während das Studienzentrum zum Zwecke der Datenauswertung nur auf die im BDB enthaltenen ambulanzärztlichen Angaben zurückgreifen konnte. Dieses Vorgehen ist dem multizentrischen Design der Studie und den begrenzten Ressourcen geschuldet. Die Auswertung stützte sich somit auf die ärztlichen Einschätzungen (bezüglich Schadstoffexpositionen und anderer Risikofaktoren, adverser Effekte, kausaler Zusammenhänge zwischen Umweltnoxen und gesundheitlichen Beschwerden, Diagnosen, MCS-Einstufung u. dgl. mehr), die in entscheidenden Punkten durch ein Expertenurteil im Anschluss an regionale Fallkonferenzen gefestigt waren. Neben den subjektiven Angaben der Patienten stützt sich die Studie somit zwangsläufig auf die, zwar um Objektivierung bemühten, doch letztlich ebenfalls subjektiven Angaben der betreuenden Ärzte. Das diagnostische Urteil der Ärzte orientiert sich in Universitätskliniken im Allgemeinen an dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft. Ein Großteil der ärztlichen Aktivitäten in umweltmedizinischen Ambulanzen ist zwangsläufig der so genannten Ausschlussdiagnostik gewidmet, da eindeutige Diagnosekriterien und diagnostische Verfahren für die „positive Diagnose“ einer MCS oder ähnlicher umweltbezogener Gesundheitsstörungen nicht existieren (s. unten).

Alle bisher zum Nachweis von MCS vorgeschlagenen Untersuchungsverfahren haben (mit Ausnahme der doppelblind-placebokontrollierten Expositions-

kammertests) keine gesicherte diagnostische Grundlage.<sup>23</sup> Ihr Einsatz hat bestenfalls Forschungscharakter. Dies gilt beispielsweise auch für die Bestimmung hypothetischer Suszeptibilitätsmarker (vgl. Kap. 3.6), für die Analyse einer breiten Palette immunologischer Parameter oder für SPECT/PET-Untersuchungen in methodisch angreifbaren Praxisstudien (Bartenstein et al. 1999; RKI-Kommission "Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin" 2002a, 2002b, 2004a, 2004b). Die Ergebnisse der einschlägigen „Praxisstudien“ werden oft überinterpretiert. Dies kann wiederum die wissenschaftliche Gemeinde dazu veranlassen, die produzierten Untersuchungsergebnisse und die damit oft verbundenen weit reichenden Schlussfolgerungen zu überprüfen (s. Enzympolymorphismen; s. neurogene Entzündung). Man hätte aus diesem Grund ebenso eine Reihe immunologischer Parameter oder das SPECT-Verfahren in die MCS-Verbundstudie mit einbeziehen können, wenn nicht, wie bei PET/SPECT, ethische Gründe und bei den immunologischen Parametern finanzielle Gründe dagegen gestanden hätten. Genau genommen können jedoch auch *wissenschaftliche Gründe* gegen solche Untersuchungen ins Feld geführt werden, wenn man nämlich voraussetzt, dass eine aufwändige und kostenintensive Studie (die womöglich sogar mit einer nicht geringen Strahlenbelastung verbunden ist, wie bei den nuklearmedizinischen Verfahren SPECT und PET) auf nachvollziehbaren Hypothesen beruhen sollte.

Im Rahmen der MCS-Verbundstudie mussten wir einen Kompromiss finden zwischen dem verfügbaren finanziellen Rahmen, dem vorgezeichneten Studiendesign und den damit verknüpften Hauptfragestellungen, dem Erwartungsdruck im Hinblick auf angeblich „innovative Untersuchungsverfahren“ und dem aus wissenschaftlicher Sicht gegenläufigen Anspruch nach fundierten Hypothesen und geprüften Verfahren.

---

<sup>23</sup> Auch im Falle der „Challenge“-Versuche ist die diagnostische Wertigkeit bisher nur indirekt gegeben, da die im Sinne von MCS behaupteten Auswirkungen multipler Expositionen noch nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden konnten und das Verfahren sich daher nur theoretisch, nämlich unter der Voraussetzung, dass MCS existiert, zum MCS-Nachweis eignet oder aber zu dessen Ausschluss eingesetzt werden kann.

### 4.3 Ergebnisdiskussion

**Symptommuster.** Krankheiten werden durch bestimmte Symptom- und Befundmuster charakterisiert. Auch die bei Syndromen 3. Ordnung (nach Spranger 1996) vorliegenden Symptomenkomplexe bestehen aus einem jeweils eigenständigen Muster klinisch spezifizierbarer Symptome. Für MCS müsste sich, je nach Erkrankungsstadium, ebenfalls ein charakteristischer Symptommusterkomplex abzeichnen, unbeschadet einer gewissen interindividuellen Variabilität. Nur so lässt sich sinnvoll von einer symptomatologischen Einheit reden. Die Frage, ob sich unter den Umweltambulanzpatienten einzelne Subgruppen mit bestimmten, voneinander abgrenzbaren Symptommustern befinden und ob diese dann mit einzelnen MCS-Gruppen (sMCS, f<sub>1</sub>MCS, f<sub>2</sub>MCS oder cMCS) zur Deckung zu bringen sind, ist leicht gestellt und schwer zu beantworten, weil

- das Spektrum der gesundheitlichen Beschwerden eminent vielgestaltig ist (selbst wenn man sich bei der Auswertung auf die „Hauptbeschwerden“ beschränkt),
- die notwendige Kategorisierung der Beschwerdenangaben mit einem (je nach Kategorienanzahl und Güte des Kategoriensystems unterschiedlich ausgeprägten) Informationsverlust verbunden ist,
- bei kleiner werdender Stichprobe die Kategorienzahl abnehmen und die die Kategorienbreite zunehmen muss, damit noch statistisch ausreichende Zellenbesetzungen erreicht werden.

Auch in dieser Studie war aufgrund der kleinen Stichprobe eine sukzessive Symptomaggregation erforderlich. Die mit 7 Symptombereichen gerechneten Clusteranalysen waren jedoch nicht stabil. Auf diesem Wege ließen sich also keine Subgruppen mit charakteristischen Symptommustern darstellen. Hier gerät man methodisch an Grenzen der explorativen Datenanalyse bei kleinem Stichprobenumfang. Die vorgenommenen Analysen schließen nicht aus, dass man bei größerem Stichprobenumfang möglicherweise doch Anhaltspunkte für bestimmte Symptommuster bei Untergruppen der Umweltambulanzpatienten

fände. Ein charakteristischer MCS-Symptomkomplex hätte aber, so er existieren würde, bereits in der kleinen Stichprobe erkennbar sein müssen.

Interessanterweise unterschieden sich die diversen MCS-Gruppen bezüglich des Beschwerdenspektrums nicht wesentlich von den jeweiligen Nicht-MCS-Gruppen. Auch hier hätte man deutlichere Unterschiede erwartet, wenn es sich beim „MCS-Syndrom“ um ein symptomatologisch abgrenzbares Syndrom handeln würde. Der vorgebliche Syndromcharakter des MCS-Phänomens scheint sich demnach nicht am Beschwerdenspektrum festzumachen, sondern er beruht offenbar allein auf den in den Falldefinitionen genannten Kriterien (expositionabhängige Symptome; multiple Symptomatik; multiple Exposition; geringes Expositionsniveau), letztlich also lediglich auf den subjektiv empfundenen und entsprechend von den Patienten berichteten Zusammenhängen zwischen Expositionen und Beschwerden, wobei die Beschwerden nicht weiter spezifiziert sind.

**Zusammenhänge zwischen den subjektiv angeschuldigten Schadstoffexpositionen und den subjektiv geklagten gesundheitlichen Beschwerden (im Sinne von bestimmten Noxen-Beschwerden-Kombinationen).** Zwischen den von den Patienten angeschuldigten Noxen und den berichteten gesundheitlichen Beschwerden sollten systematische Zusammenhänge bestehen, die sich in einer überzufälligen Häufung bestimmter Beschwerden-Noxen-Kombinationen ausdrücken müssten. Die diesbezügliche statistische Analyse, die wegen der Vielzahl möglicher Kombinationen auf 5 Noxen- und 4 Beschwerdenkategorien reduziert werden musste, ergab keine Hinweise auf statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den Symptom- und den Noxenkategorien, ein charakteristisches Noxen-Beschwerden-Muster war also nicht nachweisbar. Kritisch anzumerken ist, dass die vorangegangene Reduktion auf 5 bzw. 4 Kategorien die Grenze des umweltmedizinisch Vertretbaren möglicherweise überschreitet, da man auf der Basis einer solchen Einschränkung kaum mehr in der Lage sein dürfte, umwelttoxikologisch sinnvolle Zusammenhangshypothesen zu formulieren, so dass man einer rein statistisch

motivierten Zusammenhangsanalyse, die sich auf derart hochaggregierte Kategorien stützt, mit der nötigen Skepsis begegnen sollte.

Mögliche systematische Zusammenhänge zwischen Noxen- und Beschwerdenprofilen lassen sich jedoch auch mit den Daten des „MCS-Fragebogens“ prüfen (s. 3.2.2). Doch ergibt auch diese multivariate Datenanalyse keinen Anhalt für entsprechende Zusammenhänge zwischen Beschwerden und Noxen, weder für die Gesamtgruppe der Umweltambulanzpatienten noch für die MCS-Patienten.

Bei dieser Noxen-Beschwerden-Kreuzung ist zu berücksichtigen, dass eine Balance zwischen dem Differenzierungsgrad der Patientenangaben und den Auswertungserfordernissen gefunden werden musste. Für beide Auswertungsaspekte konnte beim gegebenen Stichprobenumfang kein völlig befriedigender Stand verwirklicht werden. Auf der anderen Seite kann jedoch davon ausgegangen werden, dass vorhandene Systematiken mit dieser Auswertung in der Studienpopulation entdeckt worden wären.

**Wird MCS durch auffällig (nachweislich) erhöhte Schadstoffbelastungen induziert oder ausgelöst?** Die meisten MCS-Definitionen enthalten ein Kriterium, wonach das Leiden erworben sei. Dabei ist das Vorhandensein einer Initialexposition keine notwendige Bedingung und damit als rein fakultatives Kriterium nicht zielführend. Der Umstand, dass in der MCS-Verbundstudie nur bei etwa 10% der Umweltambulanzpatienten eine Initialexposition ärztlicherseits bejaht worden ist (mit einem überproportional hohen Anteil in Bredstedt und München), relativiert die Bedeutung dieses Kriteriums zusätzlich, zumal die Einschätzungen ganz überwiegend und nahezu zwangsläufig auf anamnestischen Angaben beruhten. Zwar wurden Initialexpositionen 24% der  $f_2$ MCS-Patienten und nur 6% der Nicht- $f_2$ MCS-Patienten attestiert (wiederum besonders häufig in Bredstedt), doch entfällt dieser Unterschied bereits, wenn man die nicht vom Arzturteil abhängige  $f_1$ -Kategorie betrachtet (mit jeweils 14% in der  $f_1$ MCS- und Nicht- $f_1$ MCS-Gruppe).

Wir richten nun unsere Aufmerksamkeit auf die (aktuellen) symptomauslösenden Faktoren, die sogenannten Trigger. Diesbezüglich sollte schon eher als bei den zurückliegenden Expositionen die Chance zu einer Expositionserfassung und -quantifizierung bestehen. Doch ist auch diese Forderung leichter gestellt als erfüllt. Denn teils handelt es sich um kurzfristige „geruchliche Einflüsse“ (im außerhäusigen Aufenthaltsbereich der Probanden), die analytisch kaum zu erfassen sind, teils um vermutete Expositionen, die zum Zeitpunkt des Ambulanztermins mitunter schon nicht mehr nachzuweisen (nach Wohnungswechsel, Quellenbeseitigung etc.) oder die aus messtechnischen Gründen schwer von der „Hintergrundbelastung“ abzugrenzen sind. Andererseits könnten theoretisch langfristig erhöhte Expositionen eine Rolle spielen, etwa Quecksilberfreisetzungen aus Amalgamfüllungen, die keinen typischen Triggercharakter haben. Schließlich besteht nach Auffassung der Bredstedter Kooperationspartner das Problem der Chronifizierung, wonach der kurzzeitige Einfluss von Schadstoffen infolge des Erkrankungsprozesses möglicherweise maskiert sei. Insgesamt bestehen demnach bei der Abschätzung und Beurteilung von aktuellen Schadstoffexpositionen erhebliche Unschärfen, die sich von Arzt zu Arzt, von Zentrum zu Zentrum unterschiedlich stark auf die umweltmedizinische Einschätzung auswirken können. Wie sehr bezüglich der Expositionserfassung und -bewertung die Auffassungen auseinander gehen, hat die gemeinsame Fallkonferenz im Rahmen der MCS-Verbundstudie (Berlin, Juni 2003) deutlich gemacht.

In welchem Umfang die ärztlicherseits attestierten aktuellen Expositionserhöhungen tatsächlich bestanden haben, ließ sich im Detail mit der hier beschriebenen Studie nicht prüfen, da die einzelnen Daten, auf denen die individuelle Expositionabschätzung beruhte, dem Studienzentrum zur Auswertung nicht zur Verfügung standen. Die Studie stützt sich in diesem Punkt (wie auch bei den Diagnosen und Kausalitätseinschätzungen) auf das ärztliche Urteil in den beteiligten umweltmedizinischen Zentren. Sie liefert damit ein Abbild der diagnostischen Ergebnisse der einzelnen Zentren.

Die Hypothese, wonach MCS durch auffällig bzw. nachweislich erhöhte Schadstoffexpositionen bedingt/ausgelöst sei, lässt sich nur schwer prüfen, da die betreffende Fragestellung nicht unabhängig von den MCS-Fallkriterien ist, die ihrerseits die Formierung der Fallgruppe bestimmen. Mit anderen Worten: Patienten, bei denen die Ärzte im BDB (Frage 28) eine erhöhte Exposition konstatieren, haben vermutlich eine höhere Chance, in die MCS-Gruppe zu gelangen, in der man dann wiederum die (von der Falldefinition präjudizierte) „erhöhte Exposition“ findet. Dieses Problem ist methodisch nicht ohne weiteres auflösbar. Man könnte allenfalls prüfen, ob der ärztlicherseits als erhöht eingeschätzten Exposition tatsächlich eine nachweisliche Exposition zugrunde liegt. Dies ist mit den Daten der vorliegenden Studie jedoch im Einzelnen nicht möglich. Es hat sich immerhin gezeigt, dass erhöhte Expositionen bei MCS-Patienten besonders im Hinblick auf die schwer nachweisbaren „früheren Expositionen“ ärztlich bestätigt wurden und dass der Bestätigungsgrad in der Reihenfolge  $f_1$ -,  $f_2$ -, cMCS zunahm, was wiederum für einen Beurteilereinfluss spricht, zumal dies zugleich mit einem Zentreinfluss verbunden war, der besonders bei der cMCS-Kategorie zu Buche schlug. Insgesamt haben sich somit keine stichhaltigen Belege dafür ergeben, dass MCS durch auffällig erhöhte Schadstoffbelastungen induziert wird. Nimmt man dennoch temporär erhöhte, schwer nachweisbare Expositionen an, so bestünde grundsätzlich die Frage, ob diese unmittelbare „somatische Reaktionen“ bewirken oder über Sinnessysteme zentralnervös vermittelte Effekte zeitigen, die einer kognitiven oder emotiven Bewertungskomponente unterliegen.

**Finden sich Anzeichen für eine genetisch bedingte Suszeptibilität bei MCS-Patienten?** Die herkömmlichen MCS-Falldefinitionen gehen davon aus, dass Beschwerden bereits durch sehr geringe Schadstoffexpositionen (die bei anderen Personen keine Beschwerden auslösen) hervorgerufen werden. Dies erklärt man sich durch eine besondere Suszeptibilität der MCS-Patienten. Wiederholt wurde die Vermutung oder Behauptung geäußert, dass Genvarianten, die mit bestimmten Enzym polymorphismen im Bereich des

Fremdstoffmetabolismus einhergehen, als Risikofaktor (bzw. Suszeptibilitätsfaktor) für MCS fungieren könnten. Die MCS-Verbundstudie hat jedoch keine signifikante Häufung derartiger Genvarianten bei Umweltambulanzpatienten oder speziell bei MCS-Patienten (sMCS, f<sub>1</sub>MCS, f<sub>2</sub>MCS, cMCS) ergeben, so dass die von einigen Autoren (Fabig 1999, 2002, 2003; Kuklinski 1999; Waschütza et al. 1998; Waschütza 2000) vertretene Auffassung, wonach die betreffenden Genvarianten als Suszeptibilitätsmarker für MCS gelten können, durch die Studie nicht gestützt wird. Diese Aussage gilt mit ausreichender statistischer Teststärke („power“) bezüglich des in umweltmedizinischen Ambulanzen, Praxen und Kliniken bestehenden individualmedizinischen bzw. einzelfalldiagnostischen Anliegens. Sie gilt selbstverständlich nicht für geringe relative Risikoerhöhungen oder Odds Ratios, deren Nachweis sehr viel umfänglichere Studienpopulationen erfordern würde.

Die Frage, ob bei MCS-Patienten eine bestimmte „ungünstige“ Genotyp-Kombination gehäuft auftritt, nämlich „GST-M1/T1-Nulltyp plus langsame Acetylierer (NAT2)“, wurde in einer Studie aus einer umweltmedizinischen Arztpraxis (Fabig 1999, 2002; 2003) bejaht, während in der hier vorgestellten MCS-Studie keine diesbezüglichen Unterschiede erkennbar waren (vgl. 3.6.2). Die Gründe dieser Diskrepanz in den Untersuchungsergebnisse sehen wir in methodischen Schwächen der Fabig-Studie (vgl. RKI-Kommission "Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin" 2004a).

**Ist Hyperosmie ein Risikofaktor bezüglich MCS?** MCS-Patienten reagieren nach subjektivem Bekunden auf eine Vielzahl chemischer Einflussfaktoren, zu denen nicht zuletzt Geruchsstoffe gehören. Nach Davidoff u. Keyl (1996) klagen über 85% der MCS-Patienten über Geruchsintoleranzen. In unserer Studie berichteten 93% der sMCS-Patienten (97% der f<sub>1</sub>MCS; 93% f<sub>2</sub>MCS; 94% cMCS) über eine besondere Geruchsempfindlichkeit, allerdings auch gut 2/3 der übrigen Umweltambulanzpatienten (Nicht-MCS-Gruppierungen). Umweltmedizinische Patienten, insbesondere solche mit MCS-Verdacht, könnten demnach eine gesteigerte oder qualitativ veränderte Geruchswahrnehmung aufweisen.

Mit dem validierten „Sniffin´Sticks“-Riechtest fanden sich im Rahmen der MCS-Verbundstudie bei Umweltambulanzpatienten und speziell bei MCS-Patienten gegenüber einer Normstichprobe keine bedeutsam erhöhten Riechleistungen, die zu einer Stützung der diesbezüglichen Hypothese herangezogen werden könnten. Die beobachtete geringfügig bessere Identifikationsleistung von MCS-Patienten gegenüber Nicht-MCS-Patienten kann sehr wohl durch eine Hochregulierung der sensorischen Aufmerksamkeit bedingt sein. Auch in anderen Studien wurde kein Hinweis auf eine überdurchschnittliche Riechleistung bzw. erhöhte Geruchsempfindlichkeit bei „MCS-Patienten“ gefunden (Caccappolo et al. 2000; Dalton und Hummel 2000; Doty et al. 1988; Hummel 1996).

Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass nach Stimulation primärer nociceptiver Afferenzen CGRP, Substanz P und Prostaglandin E<sub>2</sub> freigesetzt werden und dass diese Neuropeptide bzw. Entzündungsmediatoren bei der Entstehung einer neurogenen Entzündung beteiligt sein können (Averbeck und Reeh 2001; Kress et al. 1999; Sauer et al. 1998). So kann beispielsweise PGE<sub>2</sub> nicht nur eine Verbindung zwischen der neurogenen Entzündung und einer generellen Entzündung herstellen, sondern auch selbst die mechanische und chemische Empfindlichkeit von Nociceptoren erhöhen (Ferreira et al. 1978; Ho et al. 2000; Lee und Morton 1995; Pateromichelakis und Rood 1981; Sauer et al. 1999).

In einer aktuellen Studie am Menschen konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten mit MCS-Symptomatik nach Provokation möglicherweise zu einer Erhöhung von Substanz P im Plasma kommt. In dieser Studie wurden die Provokationstage nicht randomisiert verteilt, so dass zunächst alle Kontrollpersonen und Patienten unter Verumbedingungen untersucht wurden und eine Verblindung der Studienteilnehmer bzw. Untersucher nicht möglich war (Kimata 2004). Damit sind die Ergebnisse nicht abschließend zu bewerten.

Die Hypothese der neurogenen Entzündung wurde in dieser Studie an einem Kollektiv von MCS-Patienten und entsprechenden Kontrollprobanden untersucht. Die milde Provokation mit 2-Propanol erfolgte randomisiert an einem der

beiden Untersuchungstage. Die Proben wurden an beiden Tagen seitengetreunt vor und nach Provokation nach einer bereits etablierten Methode zur Gewinnung von Nasenlavageflüssigkeit abgenommen (Mohammadian et al. 1999).

In der Voruntersuchung zeigten die ersten Daten nach Bestimmung von CGRP als wichtigem Marker für die Hypothese der neurogenen Entzündung Werte unterhalb der Nachweisgrenze. Daher wurde mit der Bestimmung von Substanz P (SP) und Prostaglandin E<sub>2</sub> begonnen und wegen der begrenzten Anzahl von Proben schließlich auf die Analytik von Peptidleukotrienen und Thromboxan B<sub>2</sub> verzichtet.

Die statistische Auswertung für SP und PGE<sub>2</sub> konnte an 15 Probanden und den entsprechenden Kontrollpersonen durchgeführt werden. Im Gruppenvergleich konnten bei der Gruppe der MCS-Patienten im Mittel höhere Werte für SP und insbesondere für PGE<sub>2</sub> gemessen werden. Dieser Unterschied war für PGE<sub>2</sub> deutlich signifikant. Da die Proben der MCS-Patienten zu einem früheren Zeitpunkt gewonnen worden waren, würde man hier, bedingt durch Abbauprozesse, eher niedrigere Werte erwarten. So wurden mit dem gleichen Lavagemodell in früheren Untersuchungen bei trainierten gesunden Probanden und bei einem Lavagevolumen von 6 ml im Mittel deutlich höhere Konzentrationen von PGE<sub>2</sub> (etwa 3000 pg/ml) gemessen (Hoffmann 2001; Mohammadian et al. 1999). Selbst nach Volumenkorrektur (6 ml versus 2x8 ml Lavagevolumen in der aktuellen Studie) sind die aktuellen PGE<sub>2</sub> Werte (etwa 150 bis 350 pg/ml) noch deutlich unterhalb der Werte aus früheren Studien. Dies spricht für eine Abnahme von PGE<sub>2</sub> bedingt durch Lagerung der Proben in der vorliegenden Untersuchung. Da über die Abbaukinetik keine validen Daten vorliegen, lässt der Gruppenunterschied aus der aktuellen Studie zwei mögliche Schlussfolgerungen zu: Eine primär erhöhte Entzündungsbereitschaft im Nasen-Rachenraum bei der MCS-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollpersonen oder ein verminderter Abbau von Entzündungsmediatoren (evtl. auch von SP). Eine neurogene Entzündung lässt sich damit aber keineswegs bestätigen.

Im zeitlichen Verlauf der Untersuchung konnte eine kontinuierliche (nicht provokationsbedingte) Abnahme von SP und PGE<sub>2</sub> über die beiden Messtage beobachtet werden, die bei beiden Mediatoren signifikante Werte erreichte. Dies ist vermutlich einerseits durch die Spülflüssigkeit bei der Nasenlavage bedingt (Verdünnungseffekt), aber auch durch die Einleitung von feuchter, temperierter Luft in die Nasenhöhle erklärbar, die während der Stimulation mit dem Olfaktometer erfolgte. Die protrahierte Abnahme (etwa 15 Stunden zwischen Wert Tag1 post und Tag2 prae) wurde in früheren Studien nicht beobachtet und sollten bei weiteren Untersuchungen berücksichtigt werden.

Dieser Zeiteffekt erklärt zum Teil auch, warum die relativ milde Provokation mit 2-Propanol weder im Seitenvergleich noch getrennt nach Provokationstag signifikante Effekte bei den beiden Gruppen verursachte. Hier müsste, wie zunächst geplant, eine trigeminale Stimulation mit CO<sub>2</sub> oder aber mit trockener Luft erfolgen. Eine Kombination mit olfaktorischer Stimulation ist bei Patienten mit MCS-Symptomatik in einer Untersuchung nicht möglich, da die Untersuchungsdauer nicht mehr akzeptabel ist, wie die Messung der ersten Patienten zeigte. Eine möglichst verblindete Provokation mit einer anderen Substanz als 2-Propanol könnte jedoch weiter eingebaut werden, da diese Art der Stimulation weniger Zeit in Anspruch nimmt und von einem Großteil der MCS-Patienten toleriert wird.

Inwieweit die äußere Haut, die Augenbindehaut und die Schleimhäute der oberen Atemwege in ihrer Eigenschaft als *Sinnesflächen* für die MCS, das Sick Building Syndrom (SBS) und asthma-ähnliche Symptome pathogenetisch von Bedeutung sind, wird derzeit ebenfalls diskutiert. Hierbei gilt die Aufmerksamkeit besonders dem „allgemeinen chemischen Sinn“ („common chemical sense“, CCS), also demjenigen Bereich der Chemorezeption, der außerhalb der spezifischen Geruchs- und Geschmacksorgane lokalisiert ist, vorwiegend an der oralen und nasalen Körpereintrittspforte bzw. den oberen Atemwegen. Als rezeptive Strukturen fungieren sensible freie Nervenendigungen. Die zugehörigen afferenten Nervenfasern gehören überwiegend dem N. trigeminus an. Die wesentliche Funktion des CCS dürfte die Schmerzwahrnehmung betreffen. Durch schmerzhafte und aversive chemische Reizung der trigeminalen freien Nervenendigungen im Nasen- und Rachenbereich kommt es zu Schutzreflexen und vegetativen Reaktionen. Allerdings können CCS-Rezeptoren auch durch geringere Reizstärken

aktiviert werden, wodurch ein Frischegefühl, Prickeln oder Kribbeln ausgelöst wird (zusammenfassend als „pungency“ bezeichnet). Die dafür erforderlichen Schwellenreize liegen allerdings ein bis drei Größenordnungen über den bei der Geruchswahrnehmung üblichen Schwellen.

Es wurde darüber hinaus postuliert, dass Geruchsstoffe bzw. Schadstoffe, die eine Reizung der Nervenfasereindigungen in der Schleimhaut des Respirationstraktes bewirken, möglicherweise zu weitergehenden Funktionsänderungen in der Mucosa in Form einer sog. *neurogenen Entzündung* führen (Bascom 1992; Bascom et al. 1997; Meggs 1997). Im Einzelnen lässt sich das Konzept der neurogenen Entzündung wie folgt beschreiben: Von nozizeptiven afferenten Neuronen ist bekannt, dass sie neben ihrer sensorischen Funktion (Vermittlung des Schmerzes) noch eine effektorische Funktion haben, durch die lokale Abwehr- und Heilungsprozesse gefördert werden. Tierexperimentell hat sich gezeigt, dass bei Aktivierung (nozizeptiver) afferenter Neurone aus ihren peripheren Endigungen Neuropeptide, wie z. B. Substanz P (SP) und Calcitonin gene-related peptide (CGRP), freigesetzt werden. Dadurch kommt es zu einer Vasodilatation, einem Ausstrom von Blutplasma aus den Kapillaren, einer Histaminfreisetzung aus Mastzellen; die genannten Neuropeptide wirken demnach entzündungsfördernd. SP regt außerdem lokale immunologische und trophische Funktionen an. Die neurogene Entzündungskomponente trägt zur gesamten lokalen Entzündungsreaktion bei, die sich als Antwort auf eine noxische Reizung einstellt. Die Wirkung der Neuropeptide auf das Entladungsverhalten afferenter Neurone, d. h. deren Sensibilisierung (Schwellenabsenkung) und/oder Erregung, ist allerdings deutlich geringer als die Wirkung der lokalen Entzündungsmediatoren. Im Hinblick auf MCS sind neurogene Entzündungsprozesse im Bereich der Schleimhaut des oberen Atemtraktes postuliert worden. Hierbei sollen vor allem C-Faser-Neurone beteiligt sein. Die unmyelinisierten C-Fasern sind in der Schleimhaut der (oberen) Atmungsorgane weit verbreitet. Die respiratorische Schleimhaut ist außerdem bekanntlich zur Freisetzung immunregulatorischer Substanzen in der Lage (z. B. Akut-Phase-Antwort auf Irritanzen). Die Bestimmung von Substanz P und Prostaglandin E<sub>2</sub> aus der Nasenlavageflüssigkeit lieferte im Rahmen des in die MCS-Verbundstudie integrierten Erlanger Pilotprojektes lediglich für PGE<sub>2</sub> in der „MCS-Gruppe“ signifikant höhere Konzentrationen als in der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis sollte im Rahmen einer größeren Studie überprüft und auf mögliche Störgrößeneinflüsse untersucht werden (z.B. entzündliche Nasennebenhöhlenaffektionen, Atopie, Allergie, sonstige entzündliche Krankheitsprozesse). So könnte beispielsweise bei Verwendung klinischer Kontrollgruppen der gefundene Unterschied wieder hinfällig werden.

**Sind die bei „MCS-Patienten“ beobachteten psychischen Störungen eine Folge der MCS-Erkrankung oder treten sie meist schon vor den umweltbezogenen Beschwerden auf?** Neben der hier vorgestellten MCS-Verbundstudie haben auch andere Studien gezeigt, dass umweltmedizinische Patienten und speziell „IEI/MCS-Patienten“ gehäuft an psychischen Störungen leiden (Black 1993; Bornschein et al. 2001; Fiedler 1996; Simon et al. 1993; Tarlo et al. 2002; Terr 1989), s. auch die Übersicht von (Black 2000). Danach weisen zwischen 40-100% der IEI/MCS-Patienten psychische Störungen auf. In unserer Studie betrug dieser Anteil, per CIDI ermittelt, bei allen Umweltambulanzpatienten ca. 76% (bei MCS-positiven Patienten ca. 80%) gegenüber 37% in einer alters- und geschlechtsadjustierten Stichprobe der Allgemeinbevölkerung (12-Monats-Prävalenzraten).

Strittig ist, ob die psychischen Störungen eher eine Folge des MCS-Leidens sind oder ob umgekehrt psychische Störungen der MCS-Problematik vorausgehen und diese letztlich als Ausdruck einer psychischen/psychosomatischen Störung aufgefasst werden kann (vgl. Henningsen 2002).<sup>24</sup> Fragen dieser Art lassen sich nur in prospektiven Studien zuverlässig klären. Die retrospektive Ermittlung des Erkrankungsbeginns ist demgegenüber anfällig für Erinnerungsfehler. Diese dürften jedoch bezüglich psychischer Beschwerden und umweltbezogener Beschwerden nicht übermäßig differieren. Derartige Fehler fallen umso weniger ins Gewicht, je größer die Zeitdifferenz zwischen dem Beginn psychischer und dem Beginn umweltbezogenen Beschwerden ist. Wie sich in der vorliegenden Studie zeigte, gehen bei rund 80% der Umweltambulanzpatienten die psychischen Probleme den in Verbindung mit der umweltmedizinischen Untersuchung berichteten Symptomen weit voraus (im Mittel 17 Jahre!), so dass der Beobachtungsfehler hier kaum von Bedeutung sein dürfte.

---

<sup>24</sup> Der Fall einer bloßen Komorbidität (d.h. beide Störungen bestehen unabhängig, also ohne Kausalbezug nebeneinander) ist hier mit Bezug auf den einzelnen Patienten zwar zu erwägen, scheidet aber für die *Gruppe* der Umweltambulanzpatienten aufgrund der erhöhten Prävalenz psychischer Störungen und der obligat bestehenden umweltbezogenen Gesundheitsstörungen als Erklärungsmodell aus.

Sollten Patienten nicht nur die Dauer von *umweltbezogenen* Beschwerden im UmedFB (Frage 10) angegeben haben, sondern vereinzelt auch die wegen chronischer Erkrankungen bzw. Grunderkrankungen bestehenden Beschwerden mit aufgeführt haben, dann würde dieser Bias die mittlere Beschwerdendauer der als umweltbezogen betrachteten Beschwerden erhöhen und damit die zu berechnende Differenz verringern (hypothesenstützendes Verhalten).

Die erzielten Ergebnisse sprechen eindeutig gegen die Hypothese, dass die psychischen Störungen lediglich eine Begleiterscheinung oder Folge der „Umwelterkrankung“ seien.

Eine am Fachkrankenhaus Nordfriesland in Bredstedt durchgeführten Studie (Bauer et al. 2003) ergab bei ca. 30% der Patienten, bei denen eine MCS-Störung festgestellt worden war, eine der Exposition vorausgegangene psychiatrische oder psychosomatische Erkrankung. Nach Auffassung der Bredstedter Arbeitsgruppe stellt eine derartige Vorbelastung einen „Vulnerabilitätsfaktor“ für die Entwicklung von MCS dar, wenn zusätzlich Schadstoffbelastungen auftreten (pers. Mitteilung der Bredstedter Kooperationspartner vom 17.1.2005).

**Das MCS-Scoring: Versuch einer computergestützten formalisierten MCS-Gruppenbildung (fMCS).** Die MCS-Basisstudie hatte ergeben, dass die Anwendung der relativ weit gefassten MCS1-Fallkriterien, wie auch der enger gefassten MCS2-Kriterien von Zentrum zu Zentrum (und möglicherweise auch von Ambulanzzentrum zu Ambulanzzentrum) trotz der im Vorfeld gemeinsam vereinbarten Fallkriterien anscheinend recht unterschiedlich gehandhabt worden waren. Jedenfalls haben sich sowohl bei MCS1 als auch bei MCS2 erhebliche Zentrenunterschiede ergeben. Näheres dazu im Bericht zur Basisstudie (Eis et al. 2003, S. 63-68, 96-98, 268-272, 314-316). Der Betrachtung lag das folgende Stufenschema zugrunde:

Ebene 0:	Selbstbeurteilung des Patienten bezüglich einer „eigenen MCS“ (sMCS versus Nicht-sMCS)
Ebene 1:	Ärztliche Einschätzung anhand der relativ weit gefassten MCS1-Fallkriterien unmittelbar nach der Anamneseerhebung
Ebene 2:	Ärztliche Einschätzung anhand der enger gefassten MCS2-Fallkriterien (in Anlehnung an CULLEN) nach abgeschlossener Diagnostik bzw. nach der regionalen Fallkonferenz

Aufgrund der besagten Zentrenunterschiede in den MCS1- und den MCS2-Einstufungen waren diese Daten zur Auswertung über alle Zentren nicht geeignet. Eine nach Zentren getrennte Auswertung war aufgrund der kleinen Fallzahlen ebenfalls nicht sinnvoll. Dies zeigte sich besonders bei der Kategorie MCS2, die im Berliner und im Gießener Zentrum gar nicht vorkam. Die MCS1-Anteile variierten über die Zentren ebenfalls beträchtlich. Aufgrund der geschilderten Verhältnisse sah man sich im Rahmen der Basisstudie genötigt, auf die weniger stark variierenden sMCS-Anteile zurückzugreifen. Dieser Zugang genügt den Belangen der umweltmedizinischen Forschung jedoch nur sehr bedingt. Zwar wird damit der Forderung nach stärkerer Berücksichtigung der Patientenauffassungen vermehrt Rechnung getragen, doch ist andererseits kaum zu übersehen, dass die MCS-Selbsteinstufung des Patienten nicht nur Ausdruck eines subjektiv empfundenen Expositions-Wirkungsgeschehens ist (und in soweit umweltmedizinische Aufmerksamkeit erfordert), sondern sicherlich auch von diversen Randbedingungen, wie etwa dem Informationsstand der betreffenden Person in Sachen „MCS“ abhängt. Manche Patienten werden von diesem „neuartigen Syndrom“ noch nichts gehört haben und sie können sich deshalb auch nicht explizit als „MCS-krank“ bezeichnen.

So interessant die sMCS-Kategorie also in mancher Hinsicht (etwa bezüglich der subjektiven Krankheitstheorien der Patienten) sein mag, so sicher ist doch auch, dass sie zur Fallcharakterisierung unter klinischen Gesichtspunkten nur sehr eingeschränkt taugt. Dass hierzu objektivere Kriterien erforderlich sind, ist in der medizinischen Wissenschaft unstrittig. Bei einem in vielfältiger Hinsicht noch unbestimmten Phänomen, wie der multiplen Chemikaliensensitivität, ist diese Forderung nach objektiven, validen und reliablen Fallkriterien jedoch nur ansatzweise einzulösen. Was sind hier objektive Fallkriterien, wie lässt sich ein „MCS-Fall“ zuverlässig charakterisieren? Befriedigende Antworten können derzeit auf diese Frage noch nicht gegeben werden. Die auf klinischen Vorerfahrungen bzw. Experteneinschätzungen beruhenden, als vorläufig anzusehenden Falldefinitionen (z. B. von Cullen 1987b) bieten immerhin einen ersten Zugang. Da hierbei – wie in unserer Studie zu sehen war – offenbar ein

beträchtlicher Beurteiler- bzw. Zentrumseffekt zu Buche schlägt, wurde der Versuch gemacht, die MCS-Einstufung anhand der im Studienzentrum verfügbaren Fragebogenangaben mittels eines Scoringsystems per Computer vorzunehmen. Das Scoringssystem ist im Abschnitt „Instrumente“ unter Punkt 2.3.4 in seiner Kurzform  $f_1$  und seiner Langform  $f_2$  dargestellt.

Es handelt sich dabei um Systeme, die sich auf die geläufigen Fallkriterien stützen und diese über dazu passende Fragen der im Projekt eingesetzten Erhebungsinstrumente abbilden. Bei diesem MCS-Scoring sind Patienten wie Ärzte nicht unmittelbar beteiligt. Das  $f_1$ -Scoring nimmt Bezug auf Patientenangaben, während das  $f_2$ -Scoring zusätzlich auf Arztangaben aus dem BDB zurückgreift. Beide Scoringssysteme sind mit ihrem jeweiligen „cut off“ so tarziert, dass die erhaltenen  $f_1$ MCS- bzw.  $f_2$ MCS-Anteile ihrer Größe nach zwischen den sMCS- und den cMCS-Anteilen liegen, wobei  $f_1$ -MCS näher zu sMCS und  $f_2$ MCS näher zu cMCS liegt.

Mit diesem Scoring wird nicht das „wahre“ MCS-Syndrom erfasst, sondern lediglich ein pragmatischer Mittelweg zwischen der reinen Selbsteinschätzung der Patienten („ich habe MCS/habe kein MCS“) und der reinen Arzteinschätzung („der Patient hat MCS/hat kein MCS“). Ein Goldstandard zur Validierung des  $f_1$ - oder des  $f_2$ -Systems existiert zur Zeit nicht. Dazu müsste man zunächst wissen, ob MCS wirklich existiert und wenn ja, in welcher Form (toxikogenes/psychogenes/„sonstiges“ MCS?) und wie dieses MCS verlässlich diagnostiziert werden kann. Diese Voraussetzungen sind aber gegenwärtig noch nicht erfüllt.

Die genannten  $f_1$ MCS- und  $f_2$ MCS-Scoringssysteme sind unter der Vorstellung eines toxikogenen (somatischen) MCS-Syndroms entwickelt worden, wobei – wie erwähnt – die verfügbaren Falldefinitionen zur Anwendung kamen. Diese haben aber einen entscheidenden Nachteil: Sie sind empirisch nicht abgesichert. Nach wie vor konkurrieren drei Arten von IEI/MCS-Theorien, die ihrerseits aus mannigfachen Varianten bestehen, miteinander (Eis 2002; Staudenmayer et al. 2003a, 2003b):

1. Toxikogene MCS-Theorien (toxikogen-somatische MCS-Konzepte)
2. Psychogene MCS-Theorien (psychosomatische MCS-Konzepte)
3. Integrative MCS-Theorien

Die Ergebnisse der MCS-Verbundstudie sprechen *nicht* für die sechs im Abschnitt 1.4 mit Bezug auf ein toxikogen-somatologisches MCS-Konzept formulierten Hypothesen. Dagegen fanden sich zahlreiche Indizien, die zur Stützung einer psychosomatischen MCS-Theorie herangezogen werden können. Für die Annahme, dass beide Anteile, nämlich der toxikogene und der psychogene mehr oder minder gleichgewichtig im Sinne einer „integrativen Theorie“ zusammenwirken, fanden sich ebenfalls keine deutlichen Anhaltspunkte, da die den Punkt (1) unterstützenden Hypothesen nicht bestätigt werden konnten und somit wenig für ein ausgewogenes Verhältnis von (1) und (2) spricht. Dennoch gibt es gute Gründe, sich einer im erweiterten Sinne „psychosomatischen“ bzw. integrativmedizinischen Theorie von IEI (oder spezieller, von MCS) zuzuwenden, die dann als eine besondere Form der Klasse-2-Theorien oder als eine Klasse-3-Theorie aufgefasst werden kann.<sup>25</sup> Wir plädieren hier für die Variante (3), da ätiologische Präjudizierungen, wie die der „Psychogenese“ angesichts der noch bruchstückhaften Erkenntnislage noch nicht genügend abgesichert sind.

---

<sup>25</sup> Dies ist abhängig davon, was unter „psychosomatisch“ verstanden werden soll. Folgt man einigen Psychosomatikern und begreift die Psychosomatische Medizin als eine Art „Ganzheitsmedizin“, dann wären die unter (3) aufgeführten integrativen Theorien ggf. auch unter (2) einzuordnen.



## 5 Literatur

Altenkirch H (1995) Multiple Chemical Sensitivity (MCS)-Syndrom. *Gesundh Wes* 57, 661-666

American Academy of Allergy (1981) Position statements: controversial techniques. *J Allergy Clin Immunol* 67, 333

American Academy of Allergy and Immunology (1986) Position statements: Clinical ecology. *J Allergy Clin Immunol* 78, 269-271

American College of Physicians (ACP) (1989) Clinical ecology: position statement. *Ann Intern Med* 111, 168-179

Arbeitskreis OPD (2004) Operationalisierte Psychodynamische Diagnostik. Grundlagen und Manual. Hans Huber, Bern

Averbeck B, Reeh PW (2001) Interactions of inflammatory mediators stimulating release of calcitonin gene-related peptide, substance P and prostaglandin E(2) from isolated rat skin. *Neuropharmacology* 40, 416-423

Barsky AJ, Wyshak G, Klerman GL (1990) The somatosensory amplification scale and its relationship to hypochondriasis. *J Psychiatr Res* 24 (4), 323-334

Bartenstein P, Grunwald F, Herholz K, Kuwert T, Tatsch K, Sabri O, Weiller C (1999) Rolle der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT) bei der sogenannten "Multiple Chemical Sensitivity" (MCS). *Nuklearmedizin* 38 (7), 297-301

Bascom R (1992) Multiple chemical sensitivity: a respiratory disorder? *Toxicol Ind Health* 8 (4), 221-228

Bascom R, Meggs WJ, Frampton MW, Hudnell K, Killburn K, Kobal G, Medinsky M, Rea WJ (1997) Neurogenic inflammation: with additional discussion of central and perceptual integration of nonneurogenic inflammation. *Environ Health Perspect* 105 (Suppl 2), 531-537

Bauer A, Schwarz E, Martens U, Buck U, Bobrowski D, Hauf O, Leister J, Mai C, Tönnies R (2003) 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). Bredstedt, 2003

Bednarczuk T, Placha G, Jazdzewski K, Kurylowicz A, Kloza M, Makowska U, Hiromatsu Y, Nauman J (2003) Interleukin-13 gene polymorphisms in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59 (4), 519-525

Beghe B, Barton S, Rorke S, Peng Q, Sayers I, Gaunt T, Keith TP, Clough JB, Holgate ST, Holloway JW (2003) Polymorphisms in the interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha chain genes confer susceptibility to asthma and atopy in a Caucasian population. *Clin Exp Allergy* 33 (8), 1111-1117

Bell IR (1982) *Clinical ecology: A new medical approach to environmental illness*. Common Knowledge Press, Bolinas, California

Black DW (1993) Measures of distress in 26 'environmentally ill' subjects. *Psychosomatics* 34, 131-138

Black DW (2000) The relationship of mental disorders and idiopathic environmental intolerance. *Occup Med* 15, 557-570

Bohnert A, Schurmann M, Hartung A, Hackstein H, Muller-Quernheim J, Bein G (2002) No linkage of the interleukin-4 receptor locus on chromosome 16p11.2-12.1 with sarcoidosis in German multiplex families. *Eur J Immunogenet* 29 (3), 269-272

Borlak J, Thum T, Landt O, Erb K, Hermann R (2000) Molecular diagnosis of a familial nonhemolytic hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) in healthy subjects. *Hepatology* 32 (4), 792-795

Bornschein S, Forstl H, Zilker T (2001) Idiopathic environmental intolerances (formerly multiple chemical sensitivity): psychiatric perspectives. *J Intern Med* 250 (4), 309-321

Bortz J, Lienert GA, Boehnke K (1990) *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik*. Springer, Berlin - Heidelberg - New York

Bortz J (1999) *Statistik für Sozialwissenschaftler*. 5. Auflage. Springer, Berlin - Heidelberg - New York

Brockmüller J, Eis D, Mühlinghaus T, Meineke C, Birkner N (2003) Untersuchungen zur Suszeptibilität und Differentialdiagnose bei multipler Chemikalienüberempfindlichkeit (MCS). Abschlussbericht zu einem FuE-Vorhaben im Auftrag des UBA (FKZ 200 61 218/02). Robert Koch-Institut, Berlin

Caccappolo E, Kipen H, Kelly-McNeil K, Knasko S, Hamer RM, Natelson B, Fiedler N (2000) Odor perception: multiple chemical sensitivities, chronic fatigue, and asthma. *J Occup Environ Med* 42 (6), 629-638

Caress SM, Steinemann AC (2004) Prevalence of multiple chemical sensitivities: a population-based study in the southeastern United States. *Am J Public Health* 94, 746-747

Cascorbi I, Brockmüller J, Roots I (1996) A C4887A polymorphism in exon 7 of human CYP1A1: population frequency, mutation linkages, and impact on lung cancer susceptibility. *Cancer Res* 56 (21), 4965-4969

Cascorbi I, Brockmüller J, Mrozikiewicz PM, Müller A, Roots I (1999) Arylamine N-acetyltransferase activity in man. *Drug Metab Rev* 31 (2), 489-502

Cascorbi I, Henning S, Brockmöller J, Gephart J, Meisel C, Muller JM, Loddenkemper R, Roots I (2000) Substantially reduced risk of cancer of the aerodigestive tract in subjects with variant -463A of the myeloperoxidase gene. *Cancer Res* 60 (3), 644-649

Chen Q, Reis SE, Kammerer CM, McNamara DM, Holubkov R, Sharaf BL, Sopko G, Pauly DF, Merz CN, Kamboh MI (2003) Association between the severity of angiographic coronary artery disease and paraoxonase gene polymorphisms in the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Am J Hum Genet* 72 (1), 13-22

Cohen J (1988) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Erlbaum, New York

Council on Scientific Affairs - American Medical Association (1992) Clinical ecology. *JAMA* 268 (24), 3465-3467

Cullen MR (ed) (1987a) *Workers with Multiple Chemical Sensitivities. Occupational Medicine: State of the Art Reviews*. Hanley & Belfus, Philadelphia

Cullen MR (1987b) The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. In: Cullen MR (ed) *Workers with Multiple Chemical Sensitivities. Occupational Medicine: State of the Art Reviews*, 2, 655-659. Hanley & Belfus, Philadelphia

Dalton P, Hummel T (2000) Chemosensory Function and Response in Idiopathic Environmental Intolerance. *Occup Med* 15 (3), 539-556

Davidoff AL, Fogarty L (1994) Psychogenic origins of multiple chemical sensitivities syndrome: a critical review of the research literature. *Arch Environ Health* 49 (5), 316-325

Davidoff AL, Keyl PM (1996) Symptoms and health status in individuals with multiple chemical sensitivities syndrome from four reported sensitizing exposures and a general population comparison group. *Arch Environ Health* 51 (3), 201-213

Dickey LD (ed) (1976) *Clinical Ecology*. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois

Dilling H (1999) Psychiatrische Klassifikation. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (Hrsg) *Psychiatrie der Gegenwart*, Bd. 2, Kap. 2. Springer, Berlin - Heidelberg - New York

Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg) (2004) *Weltgesundheitsorganisation: Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien*. 5. Auflage. Hans Huber, Bern - Göttingen - Toronto - Seattle

Doty RL, Deems DA, Frye RE, Pelberg R, Shapiro A (1988) Olfactory sensitivity, nasal resistance, and autonomic function in patients with multiple chemical sensitivities. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 114, 1422-1427

Dürkop J, Englert N (2003) Untersuchungen zu den Ursachen des MCS-Syndroms unter besonderer Berücksichtigung des Beitrages von Umweltchemikalien. *UMID* (1/2003), 18-21

Eikmann T, Herr C, Gieler U, Drexler H, Küchenhoff J, Pause B, Petereit-Wolf G, Letzel S, Fischer AB, Sigloch E (1997) Forschungsstrategien zur Pathogenese der Multiple Chemical Sensitivity (MCS): Forschungsansatz auf der Basis klinischer Befunde und Diagnosen. *Umweltmed Forsch Prax* 2 (2), 101-105

Eis D, Altenkirch H, Beyer A, Eikmann T, Herr C, Heinzow B, Hüppe M, Nix WA, Kobal G, Paulini I, et al. (1997) Methodische Ansätze und Verfahren zur MCS-Diagnostik: Diagnosekriterien und Studiendesign. *Umweltmed Forsch Prax* 2 (3), 148-156

Eis D (2002) Multiple Chemikalien-Sensitivität (MCS) und ähnliche Symptomkomplexe. In: Beyer A, Eis D (Hrsg) *Praktische Umweltmedizin*, Sektion 03.21, 1-38. Springer, Berlin - Heidelberg - New York

Eis D (2003) Klinische Ökologie. In: Beyer A, Eis D (Hrsg) *Praktische Umweltmedizin*, Sektion 06.04, 1-35. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

Eis D, Beckel T, Birkner N, Renner B, et al. (2003) Multizentrische MCS-Studie: Untersuchungen zur Aufklärung der Ursachen des MCS-Syndroms (Multiple Chemikalien-überempfindlichkeit) bzw. der IEI (idiopathische umweltbezogene Unverträglichkeiten) unter besonderer Berücksichtigung des Beitrages von Umweltchemikalien. In: Umweltbundesamt (Hrsg) *WaBoLu-Hefte*, Heft 02/03. Umweltbundesamt, Berlin

Escobar JI, Rubio-Stipec M, Canino G, Karno M (1989) Somatic symptom index (SSI): a new and abridged somatization construct. Prevalence and epidemiological correlates in two large community samples. *J Nerv Ment Dis* 177, 140-146

Fabig KR (1999) Glutathion-S-Transferase T1 und Multiple Chemikalien Sensitivität (MCS). *Umwelt Med Ges* 12 (3), 226-232

Fabig KR (2002) Umweltgifte ohne genetische Antwort. *Umwelt Med Ges* 15 (4), 293-300

Fabig KR (2003) Polymorphismen in der Umweltmedizin: Erfahrungen und Indikationen. *Umwelt Med Ges* 16 (2), 103-111

Faltermaier-Temizel M, Zaudig M. Aktuelle Daten in Tabellenform (pers. Mitteilung). 2002.

Ferreira SH, Nakamura M, de Abreu Castro MS (1978) The hyperalgesic effects of prostacyclin and prostaglandin E2. *Prostaglandins* 16, 31-37

Fiedler N (1996) A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 58, 38-49

Franke GH (1992) Eine weitere Überprüfung der Symptom-Check-Liste (SCL-90-R) als Forschungsinstrument. *Diagnostica* 38, 160-167

Garte S, Gaspari L, Alexandria AK, Ambrosone C, Autrup H, Autrup JL, Baranova H, Bathum L, Benhamou S, Boffetta P, et al. (2001) Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10 (12), 1239-1248

Gieler U, Bullinger M, Behrendt H, Eikmann T, Herr C, Ring J, Schwarz E, Suchenwirth R, Tretter F (1998) Therapeutische Aspekte des Multiple Chemical Sensitivity Syndroms. *Umwelt Forsch Prax* 3 (1), 3-10

Gold MS, Levine JD (1996) DAMGO inhibits prostaglandin E<sub>2</sub>-induced potentiation of a TTX-resistant Na<sup>+</sup> current in rat sensory neurons in vitro. *Neurosci Lett* 212, 83-86

Grove J, Daly AK, Bassendine MF, Gilvarry E, Day CP (2000) Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease. *Gut* 46 (4), 540-545

Hausteiner C, Bornschein S, Hansen J, Förstl H, Zilker T (2004) Multiple Chemical Sensitivity und subjektive Chemikalienempfindlichkeit in Deutschland - Ergebnisse einer bevölkerungsbasierten Befragung. *Umweltmed Forsch Prax* 9, 281-286

Henningsen P (2002) Umweltbezogene Körperbeschwerden. In: Henningsen P, Hartkamp N, Loew T, Sack M, Scheidt CE, Rudolf G (Hrsg) *Somatoforme Störungen. Leitlinien und Quellentexte*, Kap. 9, 237-258. Schattauer, Stuttgart - New York

Hill MR, Cookson WO (1996) A new variant of the beta subunit of the high-affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI-beta E237G): associations with measures of atopy and bronchial hyper-responsiveness. *Hum Mol Genet* 5 (7), 959-962

Ho CY, Gu Q, Hong JL, Lee LY (2000) Prostaglandin E<sub>2</sub> enhances chemical and mechanical sensitivities of pulmonary C fibers in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 162 (2 Pt 1), 528-533

Hoffmann A (2001) Untersuchung der Wirkung von etherischen Ölen auf die Nasenschleimhaut: proinflammatorische Effekte. Erlangen-Nürnberg, Univ. Diss.

Hong CC, Thompson HJ, Jiang C, Hammond GL, Trichtler D, Yaffe M, Boyd NF (2003) Val158Met Polymorphism in catechol-O-methyltransferase gene associated with risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12 (9), 838-847

Howard TD, Postma DS, Jongepier H, Moore WC, Koppelman GH, Zheng SL, Xu J, Bleecker ER, Meyers DA (2003) Association of a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) gene with asthma in ethnically diverse populations. *J Allergy Clin Immunol* 112 (4), 717-722

Howell WM, Turner SJ, Collins A, Bateman AC, Theaker JM (2002) Influence of TNFalpha and LTalpha single nucleotide polymorphisms on susceptibility to and prognosis in cutaneous malignant melanoma in the British population. *Eur J Immunogenet* 29 (1), 17-23

Hummel T (1996) Intranasal chemoreception in patients with multiple chemical sensitivities: a double-blind investigation. *Regul Toxicol Pharmacol* 24, 79-86

Hüppe M, Ohnsorge P, Krauß B, Schmucker P (2000) Der MCS-Fragebogen: Erste Befunde eines neuen Verfahrens zur Beschreibung MCS-auslösender Stoffe und Symptome. *Umweltmed Forsch Prax* 5 (3), 143-153

IPCS (1996) Report of the workshop on Multiple Chemical Sensitivities (MCS), Berlin, Germany, 21-23 February 1996. ICPS/WHO, Geneva, Switzerland

Jacobi F, Wittchen HU, Höltling C, Höfler M, Pfister H, Müller N, Lieb R (2004) Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* 34 (4), 597-611

Kaiser R, Tremblay PB, Schmider J, Henneken M, Dettling M, Müller-Oerlinghausen B, Uebelhack R, Roots I, Brockmüller J (2001) Serotonin transporter polymorphisms: no association with response to antipsychotic treatment, but associations with the schizoparoid and residual subtypes of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 6 (2), 179-185

Kerb R, Brockmüller J, Schlagenhauer R, Sprenger R, Roots I, Brinkmann U (2002) Influence of GSTT1 and GSTM1 genotypes on sunburn sensitivity. *Am J Pharmacogenomics* 2 (2), 147-154

Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, Wiedermann CJ, Oberhollenzer F, Bonora E, Willeit J, Schwartz DA (2002) Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med* 347 (3), 185-192

Kimata H (2004) Effect of exposure to volatile organic compounds on plasma levels of neuropeptides, nerve growth factor and histamine in patients with self-reported multiple chemical sensitivity. *Int J Hyg Environ Health* 207, 159-163

Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T (2000) Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257, 205-211

Kraus A (1991) Phänomenologische und symptomatologisch-kriteriologische Diagnostik. *Fundam Psychiatr* 5, 102-109

Kraus A (1999) Phänomenologisch-anthropologische Psychiatrie. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (Hrsg) *Psychiatrie der Gegenwart*, Bd. 1. Springer, Berlin - Heidelberg - New York

Kress M, Guthmann C, Averbek B, Reeh PW (1999) Calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E2 but not substance P release induced by antidromic nerve stimulation from rat skin in vitro. *Neuroscience* 89, 303-310

Kreutzer R, Neutra RR (1999) Prevalence of people reporting sensitivities to chemicals in a population-based survey. *Am J Epidemiol* 150 (1), 1-12

Kuklinski B (1999) Glutathion-Transferasen und Krankheit. *Ztg Umweltmed* 7 (1), 39-45

Lee LY, Morton RF (1995) Pulmonary chemoreflex sensitivity is enhanced by prostaglandin E2 in anesthetized rats. *J Appl Physiol* 79, 1679-1686

- London SJ, Lehman TA, Taylor JA (1997) Myeloperoxidase genetic polymorphism and lung cancer risk. *Cancer Res* 57 (22), 5001-5003
- Lopshire JC, Nicol GD (1998) The cAMP transduction cascade mediates the prostaglandin E2 enhancement of the capsaicin-elicited current in rat sensory neurons: whole-cell and single-channel studies. *J Neurosci* 18, 6081-6092
- McGrath M, Hankinson SE, Arbeitman L, Colditz GA, Hunter DJ, De Vivo I (2004) Cytochrome P450 1B1 and catechol-O-methyltransferase polymorphisms and endometrial cancer susceptibility. *Carcinogenesis* 25 (4), 559-565
- Meggs WJ (1992) Immunological mechanisms of disease and the multiple chemical sensitivity syndrome. In: National Research Council (ed) *Multiple Chemical Sensitivities*, 155-168. National Academy Press, Washington, D.C.
- Meggs WJ (1995) Neurogenic switching: a hypothesis for a mechanism for shifting the site of inflammation in allergy and chemical sensitivity. *Environ Health Perspect* 103 (1), 54-56
- Meggs WJ (1997) Hypothesis for induction and propagation of chemical sensitivity based on biopsy studies. *Environ Health Perspect* 105 (Suppl 2), 473-478
- Meisel P, Krause T, Cascorbi I, Schroeder W, Herrmann F, John U, Kocher T (2002) Gender and smoking-related risk reduction of periodontal disease with variant myeloperoxidase alleles. *Genes Immun* 3 (2), 102-106
- Miller CS (1996) Chemical sensitivity: symptom, syndrome or mechanism for disease? *Toxicology* 111, 69-86
- Mohammadian P, Schaefer D, Hummel T, Kobal G (1999) Experimentally induced nasal irritation. *Rhinology* 37, 175-178
- Pateromichelakis S, Rood JP (1981) Prostaglandin E2 increases mechanically evoked potentials in the peripheral nerve. *Experientia* 37, 282-284
- Prigge R (1937) Fehlerrechnung bei biologischen Messungen. *Naturwissenschaften* 25 (11), 169-170
- Raijmakers MT, Jansen PL, Steegers EA, Peters WH (2000) Association of human liver bilirubin UDP-glucuronyltransferase activity with a polymorphism in the promoter region of the UGT1A1 gene. *J Hepatol* 33 (3), 348-351
- Randolph TG (1962) *Human Ecology and Susceptibility to the Chemical Environment*. 7. ed. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois
- Rea WJ (1992) *Chemical Sensitivity: Principles and mechanisms*. CRC Press, Boca Raton

Reich K, Westphal G, Schulz T, Müller M, Zipprich S, Fuchs T, Hallier E, Neumann C (1999) Combined analysis of polymorphisms of the tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter regions and polymorphic xenobiotic metabolizing enzymes in psoriasis. *J Invest Dermatol* 113 (2), 214-220

Rief W, Greitemeyer M, Fichter MM (1991) Kurzberichte über neue diagnostische Verfahren. Die Symptom Check List SCL-90-R: Überprüfung an 900 psychosomatischen Patienten. *Diagnostica* 37(1), 58-65

Rief W, Hiller W, Geissner E, Fichter MM (1994) Hypochondrie: Erfassung und erste klinische Ergebnisse. *Z Klin Psychol* 23 (1), 34-42

RKI (1998) Bundes-Gesundheitssurvey BGS 1998 [RKI-eigene Daten].

RKI (2004) Telephonischer Bundes-Gesundheitssurvey BGS-Tel [RKI-eigene Daten, noch nicht publiziert].

RKI-Kommission "Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin" (2002a) Einsatz immunologischer Untersuchungsverfahren in der Umweltmedizin - Eine Einführung. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 45, 740-744

RKI-Kommission "Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin" (2002b) Diagnostische Relevanz des Lymphozytentransformationstestes in der Umweltmedizin. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 45, 745-749

RKI-Kommission "Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin" (2004a) Genetische Polymorphismen (Sequenzvariationen) von Fremdstoff-metabolisierenden Enzymen und ihre Bedeutung in der Umweltmedizin. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 47, 1115-1123

RKI-Kommission "Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin" (2004b) Bedeutung von Zytokinbestimmungen in der umweltmedizinischen Praxis. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 47, 73-79

Roscher S, Kobal G (1997) Forschungsansatz Klinische Ökologie: Experimentelle Überprüfung der Hypothesen der Klinischen Ökologie. *Umweltmed Forsch Prax* 2 (2), 107-112

Rose M, Hess V, Hörhold M, Brähler E, Klapp BF (1999) Mobile computergestützte psychometrische Diagnostik. Ökonomische Vorteile und Ergebnisse zur Teststabilität. *Psychother Psychosom Med Psychol* 49 (6), 202-207

Salvaggio JE, Terr AI (1996) Multiple chemical sensitivity multiorgan dysesthesia, multiple symptom complex, and multiple confusion: problems in diagnosing the patient presenting with unexplained multisystemic symptoms. *Crit Rev Toxicol* 26 (6), 617-631

Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I (Hrsg) (2003) Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen - Textrevision, DSM-IV-TR (Deutsche Ausgabe). Hogrefe, Göttingen

Sauer SK, Schafer D, Kress M, Reeh PW (1998) Stimulated prostaglandin E2 release from rat skin, in vitro. *Life Sci* 62, 2045-2055

Sauer SK, Bove GM, Averbek B, Reeh PW (1999) Rat peripheral nerve components release calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E2 in response to noxious stimuli: evidence that nervi nervorum are nociceptors. *Neuroscience* 92, 319-325

Simon GE, Daniell W, Stockbridge H, Claypoole K, Rosenstock L (1993) Immunologic, psychological, and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity: a controlled study. *Ann Intern Med* 19 (2), 97-103

Sparks PJ, Daniell W, Black DW, Kipen HM, Altman LC, Simon GE, Terr AI (1994) Multiple chemical sensitivity syndrome: a clinical perspective. 1. Case definition, theories of pathogenesis, and research needs; 2. Evaluation, diagnostic testing, treatment, and social considerations. *J Occup Med* 36 (7), 718-737

Spranger J (1996) Der Syndrom-Begriff. In: Adler G, et al. (Hrsg) Leiber - Die klinischen Syndrome, S. XXV-XXXI. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore

Sprenger R, Schlagenhauser R, Kerb R, Bruhn C, Brockmüller J, Roots I, Brinkmann U (2000) Characterization of the glutathione S-transferase GSTT1 deletion: discrimination of all genotypes by polymerase chain reaction indicates a trimodular genotype-phenotype correlation. *Pharmacogenetics* 10 (6), 557-565

Staudenmayer H, Binkley KE, Leznoff A, Phillips S (2003a) Idiopathic environmental intolerance: Part 2: A causation analysis applying Bradford Hill's criteria to the psychogenic theory. *Toxicol Rev* 22, 247-261

Staudenmayer H, Binkley KE, Leznoff A, Phillips S (2003b) Idiopathic environmental intolerance: Part 1: A causation analysis applying Bradford Hill's criteria to the toxicogenic theory. *Toxicol Rev* 22, 235-246

Tarlo SM, Poonai N, Binkley K, Antony MM, Swinson RP (2002) Responses to panic induction procedures in subjects with multiple chemical sensitivity/idiopathic environmental intolerance: understanding the relationship with panic disorder. *Environ Health Perspect* 110 (Suppl 4), 669-671

Tefre T, Ryberg D, Haugen A, Nebert DW, Skaug V, Brogger A, Borresen AL (1991) Human CYP1A1 (cytochrome P(1)450) gene: lack of association between the Msp I restriction fragment length polymorphism and incidence of lung cancer in a Norwegian population. *Pharmacogenetics* 1 (1), 20-25

Terr AI (1989) Clinical ecology in the workplace. *J Occup Med* 31 (3), 257-261

Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, Torrey D, Pandit S, McKenny J, Braunschweiger K, et al. (2002) Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 418 (6896), 426-430

Voetsch B, Benke KS, Damasceno BP, Siqueira LH, Loscalzo J (2002) Paraoxonase 192 Gln-->Arg polymorphism: an independent risk factor for nonfatal arterial ischemic stroke among young adults. *Stroke* 33 (6), 1459-1464

Waschütza S, Meyn T, Runow K, Kuklinski B, Waschütza G (1998) Erbliche Faktoren im Entgiftungsprozeß von Xenobiotika beeinflussen die Entwicklung umweltbedingter Erkrankungen. *Ztg Umweltmed* 6 (2), 98-103

Waschütza S (2000) Chancen in der Diagnostik von Umweltkrankheiten - Polymorphismen in den Genen der "Drug Metabolizing Enzymes". *Umwelt Med Ges* 13 (2), 134-137

Wittchen HU (1994) Reliability and validity studies of the WHO-Composite International Diagnostic Interview (CIDI): a critical review. *J Psychiatr Res* 28, 57-84

Wittchen HU, Pfister H (1997) DIA-X: Expertensystem zur Diagnostik Psychischer Störungen. Swets Test Services, Frankfurt a.M.

Wolf C (1994) Multiple chemical sensitivities: Is there a scientific basis? *Int Arch Occup Environ Health* 66, 213-216

Yang IA, Barton SJ, Rorke S, Cakebread JA, Keith TP, Clough JB, Holgate ST, Holloway JW (2004) Toll-like receptor 4 polymorphism and severity of atopy in asthmatics. *Genes Immun* 5 (1), 41-45

## 6 Verzeichnisse

### 6.1 Erläuterung der Abkürzungen, Maßeinheiten, Symbole

ADM	Arbeitskreis deutscher Markt- und Sozialforschungsinstitute
ANOVA	Analysis of variance, Varianzanalyse
BX	Beschwerde X
BDB	Ärztlicher Basisdokumentationsbogen
BGS 98	Bundes-Gesundheitssurvey 1998 des Robert Koch-Instituts
B-L	Beschwerden-Liste
BMU	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
BSKE21	Befindlichkeitsskalierung durch Kategorien und Eigenschaftswörter
CE	Clinical Ecology
CFS	Chronic Fatigue Syndrom, chronisches Müdigkeits-Syndrom
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CIDI	Composite International Diagnostic Interview (computergestütztes psychiatrisches Interview)
cMCS	clinical estimated MCS, ärztlich-klinisch eingeschätztes MCS
DIA-X	siehe CIDI
d	Mittelwertdifferenz, auch: Effektstärke nach Cohen
DNA	deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association
EDTA	ethylene diamine tetraacetic acid, Äthylendiamintetraessigsäure
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay, enzymgebundener Immunosorbenttest
F	Frage
FB	Fragebogen
FG	Fachgebiet
FGB/SUB	Fragebogen zur Umweltbesorgnis/Skala zur Erfassung von Umweltbesorgnis
FKV-LIS	Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung (Kurzform)
f <sub>1</sub> MCS	formalisierte computergestützte MCS-Einstufung (Kurzform, beurteilerunabhängig)
f <sub>2</sub> MCS	formalisierte computergestützte MCS-Einstufung (Langform)
FMS	Fibromyalgiesyndrom
GesFB	Fragebogen zur Gesundheit für umweltmedizinische Patientinnen und Patienten
GMW	Gesamtmittelwert
GSI	global severity index

GSP	Gesamtstichprobe, d.h. aufgestockte Stichprobe dieses Abschlussberichts
H <sub>2</sub> O	Wasser
H <sub>2</sub> S	Schwefelwasserstoff
ICD	International Classification of Diseases, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICD-10 (F)	ICD, 10. Revision, Kapitel V (F), Internationale Klassifikation psychischer Störungen
IEI	Idiopathic Environmental Intolerances - idiopathische Umweltunverträglichkeiten
IPQ	Illness Perception Questionnaire, Fragebogen zur Krankheitswahrnehmung
IRES	Indikatoren des Reha-Status
KI	Konfidenzintervall
KSP	Kernstichprobe; Stichprobe der ersten MCS-Studie aus dem Studienbericht 2003
KSP <sub>NE</sub>	teilnehmende Kernstichprobenpatienten der Nacherhebung 2003
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität (München)
LZI	Lebenszufriedenheits-Inventar
m, MW	arithmetischer Mittelwert
MANOVA	multivariate analysis of variance, multivariate Varianzanalyse
Max	Maximum
MCS	Multiple Chemical Sensitivity, multiple Chemikalienunverträglichkeit
MCS1	ärztliche MCS-Einstufung auf der Untersuchungsebene 1, (vorläufige und weitgefaste Falldefinition); im Untersuchungsjahr 2003 nicht mehr verwendet
MCS2	siehe cMCS
Min	Minimum
min	Minute
MPI	Max-Planck-Institut
n	Stichprobenumfang
NX	Noxe X
NE-FB	Nacherhebungs-Fragebogen
Nicht-sMCS	Patient schätzt sich zu Studienbeginn nicht als MCS-Betroffener ein
OG	obere Grenze
p	statistische Irrtumswahrscheinlichkeit
PC	Personal Computer
PCR	polymerase chain reaction, Polymerasekettenreaktion
PEA	Phenylethylalkohol
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E <sub>2</sub>
PSDI	positive symptom distress index

PST	positive symptom total
RCF	relative centrifugal force, relative Zentrifugalkraft
RKI	Robert Koch-Institut (Berlin)
RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (Aachen)
s	Sekunden
s.	siehe
SAQ	Somatosensory Amplification Questionnaire, Fragebogen zur Körperaufmerksamkeit
SCL-90-R	Symptom-Checklist-Revised mit 90 Items
SD	standard deviation, Standardabweichung
SDI	Schwelle, Diskrimination und Identifikation
SF-36	Short Form 36, Fragebogen zum Gesundheitszustand
sMCS	selbstberichtete MCS (Selbsteinschätzung eines Patienten, an MCS erkrankt zu sein)
SOMS	Screening für Somatoforme Störungen
SOZU K-22	Fragebogen zur sozialen Unterstützung
SP	Substanz P
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computed-Tomography
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Statistiksoftwareprogramm)
SWOP	Selbstwirksamkeit, Optimismus und Pessimismus
UFOPLAN	Umweltforschungsplan
UG	untere Grenze
UBA	Umweltbundesamt
UMA	Umweltmedizinische Ambulanz
UmedFB	Fragebogen für Patientinnen und Patienten der Umweltmedizinischen Ambulanz
Upm	Umdrehungen pro Minute
VOC	volatile organic compound, flüchtige organische Verbindung
vs.	versus
WaBoLu	Wasser-Boden-Luft-Hygiene, vgl. WaBoLu-Hefte
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
WI	Whiteley-Index für Hypochondrie

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1-1: Studien des MCS-Forschungsverbundes zur multiplen Chemikalienunverträglichkeit (mit Angabe der Projekt-Kurztitel) .....	37
Tabelle 2-1: Zahl der Patienten nach Zentrum und Jahr. ....	47
Tabelle 2-2: Verteilung der Patienten (Proben) über die an der Studie beteiligten Zentren .....	49
Tabelle 2-3: Beteiligung nach Zentren .....	51
Tabelle 2-4: Fragebogen-Instrumente (Versionen 2003) in der MCS-Studie .....	52
Tabelle 2-5: Anzahl der durchgeführten CIDI-Interviews .....	59
Tabelle 2-6: Alters- und Geschlechtsverteilung innerhalb der CIDI-Stichprobe .....	60
Tabelle 2-7: Genpolymorphismen, die als mögliche MCS-Suszeptibilitätsfaktoren gelten (17 Gene, 26 Genvarianten).....	61
Tabelle 2-8: Scoringsystem zur formalisierten, computergestützten Ermittlung einer MCS auf der Basis von Patientenangaben und ärztlichen Einschätzungen ( $f_2$ MCS).....	76
Tabelle 2-9: Prinzipieller Zusammenhang zwischen dem Scoringergebnis (Testergebnis) und dem tatsächlichen Auftreten der MCS-Störung (gemäß „Goldstandard“) .....	77
Tabelle 2-10: MCS-Anteile in den beteiligten Zentren (2000/03) auf verschiedenen diagnostischen Ebenen in Abhängigkeit von unterschiedlichen cut-off-Werten.....	78
Tabelle 2-11: Scoringsystem zur formalisierten, computergestützten Ermittlung einer MCS auf der Basis von Patientenangaben ( $f_1$ MCS) .....	80
Tabelle 3-1: Beschwerdekategorien und Häufigkeit des Auftretens in der Stichprobe insgesamt und im Vergleich MCS und Nicht-MCS .....	93
Tabelle 3-2: Schadstoffkategorien und Häufigkeit der Angabe in der Stichprobe .....	96
Tabelle 3-3: Verdichtete Beschwerdekategorien-Kombinationen in der Stichprobe... ..	97
Tabelle 3-4: Verdichtete Noxenkategorien-Kombinationen in der Stichprobe.....	98
Tabelle 3-5: Kreuztabelle der verdichteten Beschwerden- und Noxenkategorien.....	100
Tabelle 3-6: Angaben zu früher/aktuell erhöhter Exposition nach Zentren. ....	105
Tabelle 3-7: Mittelwerte einer klinischen Vergleichsstichprobe von Patienten mit Somatisierungsstörungen (Rose et al. 1999) im Vergleich mit den Cluster-Mittelwerten.....	121
Tabelle 3-8: Faktorladungen der vier rotierten Faktoren der 11 berücksichtigten Items des IPQ.....	123
Tabelle 3-9: Zusammenstellung der Einzelergebnisse für die Genotyp-Häufigkeiten der unterschiedlichen Polymorphismen .....	144
Tabelle 3-10: Auswertung zu kombinierten CYP1A1 2454 A>G und 3801 T>C Genotypen.....	147
Tabelle 3-11: Zusammenstellung aller NAT2-Genotypen und deren Häufigkeit .....	148
Tabelle 3-12: NAT2-Aktivität gemäß Genotyp.....	149
Tabelle 3-13: Genotyp-Häufigkeiten .....	151
Tabelle 3-14: MCS-Anteile in den beteiligten Zentren (2000/03) auf den Ebenen $E_0$ , $E_1$ , $E_2$ . ....	159
Tabelle 3-15: Verteilung und Anteile der GSP-Patienten, die das Eingangskriterium erfüllen bzw. nicht erfüllen, getrennt für die mit der Clusteranalyse gefundenen sechs Nebenkriterien-Kombinationen.....	160
Tabelle 3-16: MCS-Verteilungen in der Netto- und der Brutto-Stichprobe der Nacherhebung, getrennt für unterschiedliche MCS-Konzepte.....	168

## 6.2 *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 2-1: $f_2$ MCS-Anteil in den Zentren in Abhängigkeit vom Cut-Off.....	79
Abbildung 2-2: $f_1$ MCS-Anteil in den Zentren in Abhängigkeit vom Cut-Off.....	81
Abbildung 3-1: Anteile der GSP-Patienten gemäß Initialexpositionsbewertung (BDB-F29) insgesamt und nach Zentren getrennt .....	104
Abbildung 3-2: Ärztliche Einschätzungen der toxikologisch-klinischen und hygienisch-präventivmedizinischen Expositionen aktuell und früher nach MCS-Differenzierung .....	106
Abbildung 3-3: Ärztliche Beurteilung des Zusammenhangs von Umweltnoxen und Beschwerden bzw. Diagnosen nach MCS-Differenzierungen.....	107
Abbildung 3-4: SCL-90-R-Rohwertprofile, getrennt für MCS-positive und MCS-ne- gative GSP-Patienten unterschiedlicher MCS-Einteilungskonzepte ..	109
Abbildung 3-5: SCL-90-R-Rohwertprofile, getrennt für Patienten aus Bredstedt und Patienten aus den universitären Zentren Aachen, Berlin, Gießen und München-2003.....	110
Abbildung 3-6: Skalen aus dem GesFB mit mindestens schwachem Effekt, die höhere Beeinträchtigungen für $f_1$ MCS-positive Patienten im Vergleich zu $f_1$ MCS-negativen Patienten anzeigen .....	112
Abbildung 3-7: Skalen aus dem GesFB mit Effekten, die geringere Beeinträchtigungen für $f_1$ MCS-positive Patienten im Vergleich zu $f_1$ MCS-negativen Patienten anzeigen.....	114
Abbildung 3-8: SCL-90-R-Rohwertprofile, getrennt für die acht innerhalb der Gesamtstichprobe gefundenen Cluster, und Rohwertprofile von Vergleichsstichproben A) Standardisierungsstichprobe, B) Psychosomatische Patienten und C) Patienten mit somatoformen Störungen .....	115
Abbildung 3-9: Häufigkeitsverteilungen der B-L-Scores, getrennt für die drei Patientengruppen der SCL-90-R-Cluster.....	117
Abbildung 3-10: Mittelwerte der z-standardisierten Scores der Beschwerden-Liste (B-L), des Whiteley-Index (WI) und der Somatosensory Amplification Scale (SSAS, SAQ), getrennt für die drei SCL-90-R-Cluster .....	118
Abbildung 3-11: Mittelwerte der z-standardisierten FKV-Skalen depressiver Ver- arbeitung (Skala 1), aktives problemorientiertes Coping (Skala 2) und Anerkennung und Selbstaufbau (Skala 3), getrennt für die drei SCL-90-R-Cluster .....	120
Abbildung 3-12: Mittelwerte der z-standardisierten IPQ-Skalen Verlauf (IPQ-3), Konsequenzen (IPQ-4) und Beeinflussung / Heilung (IPQ-5) getrennt für die drei SCL-90-R-Cluster.....	122
Abbildung 3-13: Mittelwerte der vier Ursachenfaktoren, getrennt für die drei SCL-90-R-Cluster .....	124
Abbildung 3-14: Mittelwerte der SF-36-Skalenscores, getrennt für die drei SCL-90-R-Cluster .....	125
Abbildung 3-15: Anteile diagnostizierter Angststörungen (Ang), depressiver Störungen (Dep) und Somatoformer Störungen (Som) in der GSP, getrennt nach der Prävalenz-Periode und der Clustergruppe.....	126
Abbildung 3-16: Anteil der Patienten mit mindestens einer CIDI-Diagnose, Vergleich BGS 98 vs. GSP <sub>CIDI</sub> .....	127
Abbildung 3-17: Anteil der Patienten mit mindestens einer Diagnose, Zentrenvergleich (Lebenszeit-Prävalenz).....	128

Abbildung 3-18: Anteil der GSP <sub>CIDI</sub> -Patienten mit depressiven/dysthymen, Angst-/Zwangs- oder somatoformen Störungen im Vergleich zu den adjustierten Daten aus dem BGS 98 .....	131
Abbildung 3-19: 12-Monats-Prävalenz für das Vorliegen der einzelnen Störungs-Subgruppen .....	132
Abbildung 3-20: 12-Monats-Prävalenz depressiver, Angst- oder somatoformer Störungen nach Geschlecht getrennt; BGS 98 vs. GSP <sub>CIDI</sub> .....	133
Abbildung 3-21: 12-Monats-Prävalenz der Störungs-Subgruppen nach Geschlecht getrennt; GSP <sub>CIDI</sub> .....	134
Abbildung 3-22: 12-Monats-Prävalenz der Störungs-Subgruppen nach Geschlecht getrennt; BGS 98 .....	134
Abbildung 3-23: Prävalenz depressiver, Angst- oder somatoformer Störungen in den letzten 12 Monaten nach Altersgruppen getrennt; GSP <sub>CIDI</sub> .....	135
Abbildung 3-24: Prävalenz depressiver, Angst- oder somatoformer Störungen in den letzten 12 Monaten nach Altersgruppen getrennt; BGS 98 .....	136
Abbildung 3-25: Anzahl der Tage mit vollständig oder teilweise eingeschränkter Arbeitsproduktivität; BGS 98 vs. GSP <sub>CIDI</sub> .....	137
Abbildung 3-26: 12-Monats-Prävalenz der Hauptstörungen für die MCS-Subgruppen .....	138
Abbildung 3-27: Vergleich der Beschwerdendauer von Umweltbeschwerden und psychischen Störungen .....	140
Abbildung 3-28: Zeitdifferenz zwischen Beginn der Umweltbeschwerden und Beginn der psychischen Störung .....	140
Abbildung 3-29: SCL-90-R-Rohwertprofile, getrennt für Patienten mit unterschiedlichen CIDI-Diagnosen-Kombinationen (4-Wochen-Prävalenz) .....	141
Abbildung 3-30: SCL-90-R-Rohwertprofile, getrennt nach der CIDI-Diagnosen-Anzahl (4-Wochen-Prävalenz) .....	142
Abbildung 3-31: SCL-90-R-Rohwertprofile, getrennt nach der CIDI-Diagnosen-Anzahl (Lebenszeitprävalenz) .....	143
Abbildung 3-32: Mittlere Identifikations-, Diskriminations- und Schwellenwerte im Sniffin' Sticks-Riechtest, getrennt für unterschiedliche MCS-Einteilungskonzepte .....	153
Abbildung 3-33: Substanz P im Zeitverlauf über die beiden Messtage .....	155
Abbildung 3-34: Differenzwerte (post minus prae) für den Gehalt an Substanz P .....	156
Abbildung 3-35: Prostaglandin E <sub>2</sub> im Zeitverlauf über die beiden Messtage .....	157
Abbildung 3-36: Differenzwerte (post minus prae) für den Gehalt an Prostaglandin E <sub>2</sub> .....	158
Abbildung 3-37: Anteile MCS-positiver Patienten, getrennt nach MCS-Konzept und Studienzentrum .....	162
Abbildung 3-38: Mittelwerte der z-standardisierten Subskalenscores der positiven und der negativen Dimension des BSKE 21 nach Zentren getrennt ..	163
Abbildung 3-39: Mittelwerte der z-standardisierten Scores der Beschwerden-Liste (B-L), des Whiteley-Index (WI) der Somatosensory Amplification Scale (SAQ) und der globalen Kennwerte der Symptom-Checkliste von Derogatis (SCL-90-R: GSI, PST, PSDI) nach Zentren getrennt ..	164
Abbildung 3-40: Mittelwerte der z-standardisierten Subskalenscores des SF-36 nach Zentren getrennt .....	165
Abbildung 3-41: Mittelwerte der Subskalenscores des Illness Perception Questionnaire (IPQ) und des Freiburger Fragebogens zur Krankheitsverarbeitung (FKV) nach Zentren getrennt .....	166

Abbildung 3-42: Mittelwerte der z-standardisierten Subskalenscores des LZI nach Zentren getrennt .....	167
Abbildung 3-43: Subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes 2000 vs.2003	169
Abbildung 3-44: Beschwerdekategorien im Vergleich (2000 vs. 2003).....	170
Abbildung 3-45: Überzeugung, dass Gesundheitsbeschwerden sicher durch Umweltfaktoren oder Schadstoffe ausgelöst werden (2000 vs. 2003)	171
Abbildung 3-46: Inanspruchnahmefrequenz von f <sub>1</sub> MCS- und Nicht-f <sub>1</sub> MCS-Patienten im Vergleich (2000 bis 2003).....	172
Abbildung 3-47: Diagnostik umweltbezogener Gesundheitsprobleme 2000 bis 2003	173
Abbildung 3-48: Therapie umweltbezogener Gesundheitsprobleme 2000 bis 2003..	174
Abbildung 3-49: Veränderungen im Wohnbereich (I) 2000 bis 2003 .....	175
Abbildung 3-50: Veränderungen im Wohnbereich (II) 2000 bis 2003 .....	175
Abbildung 3-51: Erwerbstätigkeit von UMA-Patienten, differenziert nach f <sub>1</sub> MCS-Status (2000 vs. 2003) im Vergleich mit dem BGS 98.....	176
Abbildung 3-52: Einschränkungen wegen umweltbezogener Gesundheitsprobleme 2000 bis 2003 .....	178
Abbildung 3-53: Patientenbeurteilung der Studienteilnahme im Jahr 2000 (Auswahl)	179
Abbildung 3-54: Mittleres Urteil über alle Beurteilungsaspekte, nach Zentren differenziert .....	180