

Sensibilità Chimica Multipla: Meccanismi Tossicologici e di Sensibilizzazione

Martin L. Pall

Professore Emerito di Biochimica e di Scienze Mediche di Base,
Washington State University e
Direttore della Ricerca del The Tenth Paradigm Research Group
638 NE 41st Ave. Portland, OR 97232-3312 USA - 503-232-3883
martin_pall@wsu.edu

Traduzione di Francesca Romana Orlando per A.M.I.C.A.
Associazione Malattie da Intossicazione Cronica e/o Ambientale (www.infoamica.it)

Abstract

Vengono riportate sette classi di sostanze chimiche in grado di scatenare la Sensibilità Chimica Multipla (MCS), ognuna delle quali, seguendo uno specifico schema, produce indirettamente un aumento dell'attività del NMDA nel corpo dei mammiferi. Le risposte tossiche a queste sette classi sono diminuite con l'assunzione di antagonisti del NMDA, dimostrando il ruolo importante del NMDA nelle azioni tossiche di queste sostanze. L'azione al pari di tossine di queste sostanze chimiche è stata confermata in casi iniziali di MCS dalle prove genetiche secondo le quali sei geni, che influenzano il metabolismo di queste sostanze chimiche, sono tutti coinvolti nella predisposizione alla MCS. È probabile che sostanze chimiche agiscano lungo gli stessi schemi quando conducono ad un aumento dell'attività di NMDA e provocano risposte di sensibilità in pazienti con MCS.

Si pensa che la natura cronica della MCS ed anche delle malattie multisistemiche correlate sia prodotta dal circolo vizioso biochimico NO/ONOO-, che è innescato da vari fattori di stress che aumentano i livelli di ossido nitrico e di perossinitrito (alcuni, ma non tutti, agiscono attraverso la stimolazione del NMDA). Il circolo NO/ONOO- è basato su meccanismi individuali ben documentati. L'interazione di questo circolo con altri meccanismi della MCS già dimostrati, come la sensibilizzazione neuronale e l'infiammazione neurogenica, rivela molte delle proprietà della MCS prima non spiegate. L'intero meccanismo è sostenuto anche da correlazioni fisiologiche riscontrate nella MCS e nelle malattie multisistemiche correlate, ovvero da risposte obiettivamente misurabili a bassi livelli di esposizione chimica nei malati di MCS e da molti studi evidenti su modelli animali con MCS, nonché dall'evidenza derivante dalle prove terapeutiche nelle malattie correlate alla MCS. Alcuni hanno affermato che la MCS è una malattia psichica, ma questa opinione è completamente incoerente con questi diversi dati sulla MCS e sulle malattie correlate; la letteratura che sostiene l'origine psichiatrica della MCS è profondamente imprecisa.

Due rari fattori che possono essere usati come test per un'origine psichiatrica della malattia, inoltre, conducono entrambi alla negazione di tale ipotesi. Sebbene il meccanismo del circolo NO/ONOO- per la MCS sia comprovato da molte osservazioni, ci sono anche diverse aree di conoscenza che richiedono ulteriori studi.

Parole chiave: Perossinitrito; stress ossidativo; eccitotossicità (eccesso di stimolazione); disfunzioni del mitocondrio; potenziamento a lungo termine; sindrome da fatica cronica o encefalomielite mialgica; fibromialgia

Sommario

Abstract	1
Introduzione	3
Quali composti chimici causano la MCS e qual è la loro azione tossica?	4
Esistono altri elementi che provano che i composti chimici che causano la malattia hanno un'azione tossica nella MCS?	5
La MCS è una reazione a composti chimici o agli odori?	8
Perché la MCS è cronica?	8
I fattori scatenanti	10
Cinque principi	10
Definizioni di caso	10
Stime di incidenza	11
Meccanismi che possono spiegare i segni e i sintomi comuni	12
Sensibilizzazione neuronale e modello di fusione della MCS	13
Meccanismi di sensibilità periferica	16
Riassunto dei dati desunti dai modelli animali	17
Ricerche di biomarker specifici: risposte oggettivamente misurabili ad un'esposizione chimica	18
Schema della prova	18
Esposizione chimica sul posto di lavoro e MCS	18
Trattamento/Terapia	19
La tesi sull'origine psicogena della malattia	20
Riassunto degli errori della teoria dell'origine psicosomatica della MCS	30
Riassunto generale e ambiti che richiedono maggiore ricerca	31
Bibliografia	34

Introduzione

La MCS,(1) nota anche come Intolleranza Chimica, Sensibilità Chimica Multipla, Sensibilità Chimica o Tossicità da Perdita di Tolleranza (TILT) è una malattia in cui le esposizioni chimiche avute in precedenza sembrano condurre ad un ampio range di sensibilità che la caratterizzano. L'indicazione che i casi di MCS siano causati da un'esposizione chimica precedente è implicita nel nome TILT (2).

Che l'inizio della malattia fosse associato ad un'esposizione chimica precedente era anche un requisito richiesto dalla definizione di caso di Cullen (3) e il suo ruolo è stato ampiamente discusso nel prestigioso volume di revisione degli studi sulla MCS di Ashford e Miller (4). Almeno 50 studi hanno dimostrato che un'esposizione chimica precedente la malattia è caratteristica e compare come inizio della stessa nella maggior parte dei casi di MCS (passati in rassegna nelle voci 1,4-6).

Alcuni hanno affermato che la MCS fosse una malattia psichiatrica e hanno promosso la definizione di Intolleranza Ambientale Idiopatica (IAI). Questo nome afferma, in sostanza, che l'esposizione chimica non è determinante nella causa di questa sensibilità e che non si ha idea di quale possa essere questa causa, cioè che è idiopatica. Entrambe le affermazioni sono state vigorosamente messe alla prova (1). Questo articolo è uno scritto separato e una versione molto più breve dell'articolo al punto 1 della bibliografia e, quindi, il lettore si riferisca a quello studio per una documentazione più estesa delle osservazioni contenute qui di seguito.

Quali tipi di sostanze chimiche danno inizio a casi di MCS e come si comportano da sostanze tossiche?

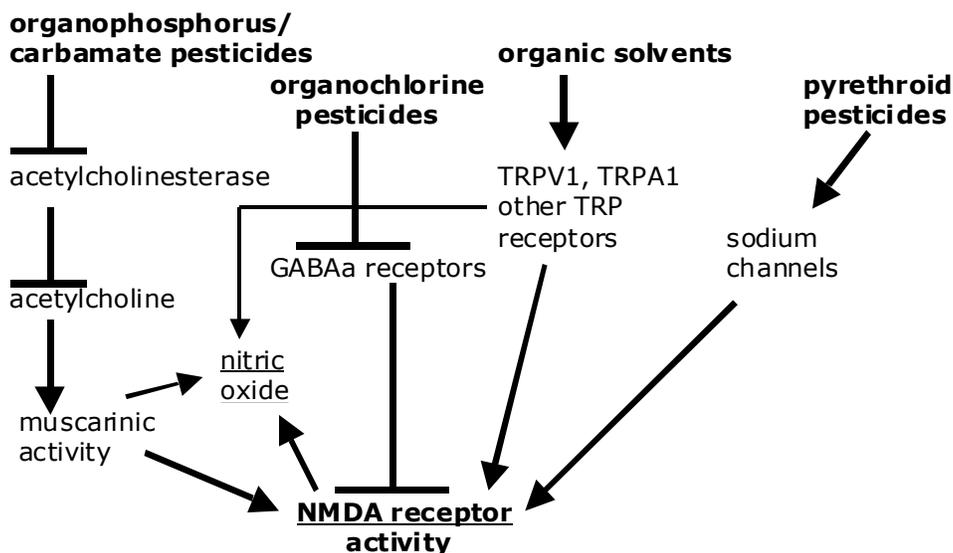
Forse la più grande sfida nella comprensione della MCS è capire come i diversi composti chimici coinvolti nel dare inizio alla malattia e nello scatenare le reazioni in coloro che già sono sensibilizzati possano produrre una risposta comune nel corpo. Uno scettico riguardo la MCS, Ronald Gots, ha contestato le scoperte sulla MCS, sostenendo che i diversi tipi di composti chimici coinvolti nelle ricerche non possono produrre una risposta comune nell'organismo (7).

Per sviluppare un modello interpretativo inconfutabile della MCS, dobbiamo accettare questa sfida (Fig. 1).

Figura 1

Modo di azione dei pesticidi e dei solventi organici nella MCS

Pesticide and Organic Solvent Action in MCS



Ciascuna freccia rappresenta un meccanismo per cui un elemento della figura influenza un altro. La "T" rovesciata rappresenta dei meccanismi inibitori. Si può osservare che ognuna delle quattro classi di composti chimici porta ad un aumento dell'attività del recettore NMDA attraverso il diagramma dei percorsi qui sopra descritti. I diagrammi dei meccanismi specifici in questa figura sono discussi in dettaglio nei punti 1 e 5. I gruppi principali di composti chimici che causano la MCS sono: i tre grandi gruppi dei solventi organici e dei loro composti correlati e quello di tre gruppi di pesticidi (1,4,5,68). I pesticidi comprendono i gruppi degli organofosforati, dei carbammati (1,4,58), delle organoclorurati (14) e dei piretroidi (14). Queste quattro classi di composti chimici possono produrre una risposta comune nell'organismo, aumentando l'attività dei recettori NMDA (Fig. 1 e nelle voci bibliografiche 1,5).

Gli altri tipi di composti chimici riportati come cause della MCS comprendono il mercurio, il solfuro di idrogeno e il monossido di carbonio (bibliografia 1). Anche questi tre (con il mercurio che agisce attraverso il metilmercurio, suo derivato) producono tutti un aumento dell'attività del NMDA (1).

Ci sono, inoltre, dati derivanti da modelli animali secondo i quali sarebbe possibile abbassare l'effetto tossico dei composti appartenenti a queste sette classi usando gli antagonisti del NMDA (1). Questo dimostra non solo che i composti di questi gruppi possono produrre un aumento dell'attività del NMDA, ma anche che l'aumento ha un ruolo importante, probabilmente il ruolo principale nella risposta tossica a questi composti chimici.

C'è quindi una risposta incontestabile alla grande domanda sul meccanismo della MCS, cioè che tutti e sette i gruppi di composti chimici individuati agiscono producendo una risposta comune nell'organismo, ovvero un aumento dell'attività dei recettori del NMDA.

Ci sono sei tipi di prove che implicano un aumento dell'attività del NMDA nella MCS (1,5,9,10). Queste comprendono osservazioni cliniche ovvero che l'antagonista del NMDA, il destrometorfano, può abbassare sostanzialmente le reazioni all'esposizione chimica nei casi di MCS (1,9,10). Questa specifica osservazione suggerisce che nelle persone divenute chimicamente sensibili, le sostanze chimiche che provocano tali reazioni di sensibilità agiscono aumentando l'attività del NMDA. In altre parole, i composti chimici che danno inizio alla MCS e che provocano le reazioni di sensibilità possono agire esattamente nello stesso modo. Nei pazienti con MCS (9,10), la sensibilità al glutammato di sodio, che è un agonista del NMDA, suggerisce anche una sensibilità elevata ad agenti che agiscono lungo i percorsi dei recettori del NMDA, nella fase cronica della MCS.

Ci sono altre prove che i composti chimici scatenanti le reazioni agiscono come tossine nella MCS?

Abbiamo anche la prova inconfutabile che gli stessi composti chimici che causano la MCS e producono una risposta comune nell'organismo caratterizzata da un aumento dell'attività del NMDA.

Tabella 1. Polimorfismi genetici che influenzano la predisposizione alla MCS

Gene	Studio	Funzione- metabolismo chimico	Commenti
PON1	H,M	Disintossicazione delle tossine organofosforose compresi i pesticidi	
CYP2D6	M	Idrossilazione di composti chimici idrofobici	Ci si può aspettare che aumenti l'attività dei solventi strettamente idrofobici sul recettore TRPV1
NAT2	M,S	Acetilazione	Può produrre una maggiore o minore attività, a seconda del substrato
GSTM1	S	Fornisce il glutatione ridotto per la coniugazione	Dovrebbe aumentare la disintossicazione e l'escrezione
GSTT1	S	Coniugazione del Glutatione	Dovrebbe aumentare la disintossicazione e l'escrezione
UGT1A1	M&S	Glucuronidazione, porta ad un aumento dell'escrezione	

H=Haley et al, 1999 (11);

M=McKeown-Eyssen et al, 2004 (12);

S=Schnakenberg et al, 2007 (13);

M&S=Müller and Schnakenberg, 2008 (14).

Il ruolo dei composti chimici che agiscono come tossine nella MCS è stato confermato da una serie di studi genetici convincenti che dimostrano come i geni che aiutano a determinare il metabolismo di tali sostanze influiscano sulla predisposizione alla MCS (Bibliografia N. 1), vedere la Tabella 1.

In questi quattro studi (11 -14), sei geni che hanno un ruolo nel metabolismo dei solventi organici e dei composti correlati e, in alcuni casi, nel metabolismo degli insetticidi, influenzano la suscettibilità alla MCS (Tabella 1). Nello studio di Schnakenberg e Müller and Schnakenberg (13,14) i dati mostrano che quattro di questi geni contribuiscono a determinare la sensibilità e hanno un alto livello di significato statistico, provando con forza che queste associazioni non sono un colpo di fortuna statistico. Anche i dati degli altri due studi che riguardano tre geni sono statisticamente significativi (Tabella 1).

C'è solamente un'interpretazione compatibile con tale ruolo per tutti questi sei geni. È che i composti chimici si comportano come tossine nello scatenare la MCS e, di conseguenza, gli enzimi che influenzano il metabolismo di questi composti, convertendoli in composti più o meno attivi, determinano la suscettibilità a sviluppare la MCS (1,4). Sembrano esserci interazioni tra un certo gene e l'ambiente così che il ruolo dei polimorfismi genetici dipende dall'esposizione chimica in certe specifiche popolazioni. Di conseguenza, non dovremmo aspettarci che tutte le popolazioni mostrino gli stessi modelli di suscettibilità genetica perché questi differiscono l'uno dall'altro per quanto riguarda l'esposizione chimica.

Sin dagli studi che hanno fatto vincere il premio Nobel a Beadle e a Tatum negli anni '40 è stato chiaro che la genetica è l'approccio più forte nella determinazione dei meccanismi biologici. Si evince, dagli studi genetici riassunti nella Tabella 1 e dall'azione comune delle sostanze che producono una risposta tossica (attraverso l'aumento dell'attività di NMDA), che sia innegabile il ruolo dei composti chimici che agiscono come tossine nella MCS.

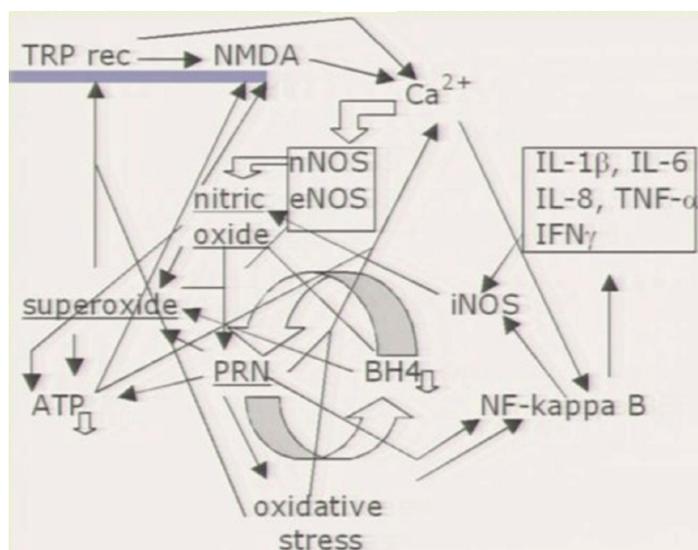
La MCS è una reazione alle sostanze chimiche, non agli odori

Dovrebbe essere chiaro, da quanto sopra esposto, che i composti chimici che agiscono nella MCS non agiscono sui classici recettori olfattivi (15,16), ma piuttosto si comportano come tossine. Questo va contro i dati pubblicati, ma non documentati, secondo i quali la MCS sarebbe una risposta agli odori. C'è una dimostrazione ulteriore contro l'opinione che la MCS sia una reazione agli odori. I malati di MCS anosmici, non avendo alcun odorato e l'epitelio nasale bloccato con mollette sul naso, possono essere lo stesso altamente sensibili alle sostanze chimiche (1,4). Questo non vuole dire necessariamente che la MCS non abbia mai un impatto sul sistema olfattivo, ma significa semplicemente che non è primariamente una risposta olfattiva. Un recente studio ha confermato questa opinione, dimostrando che il centro olfattivo nel cervello delle persone con MCS è meno sensibile, invece che più sensibile, all'attivazione attraverso un'esposizione chimica rispetto ai casi di controllo (17).

Cosa provoca la natura cronica della MCS?

L'inizio di casi di MCS a seguito dell'esposizione a composti chimici che agiscono aumentando troppo l'attività del NMDA è fondamentale e pone due ulteriori importanti domande. Perché la MCS è cronica? Come questa malattia cronica genera i sintomi, compresa la sensibilità estremamente alta a questo gruppo di composti chimici? Consideriamo innanzitutto la prima domanda.

Figura 2. Versione aggiornata del circolo NO/ONOO-



Ciascuna freccia rappresenta uno o più meccanismi nei quali la variabile alla base della freccia può aumentare il livello della variabile situata alla punta della freccia. Si può vedere che queste frecce formano una serie di anse che potenzialmente possono incentivarsi l'un l'altra. Un esempio è l'ossido nitrico che può aumentare il perossinitrito (abbreviato in PRN) e che può incentivare lo stress ossidativo, il quale, a sua volta, può incentivare l'NF-k B che può aumentare la produzione di iNOS, che può, a sua volta, aumentare l'ossido nitrico. Questa catena costituisce un circolo vizioso potenziale e ci sono altre catene, nel diagramma della figura, che possono costituire insieme un circolo vizioso molto più grande. Si nota che il circolo non solo comprende la combinazione di ossido nitrico, superossido e perossinitrito, ma anche una serie di altri elementi, cioè il fattore di trascrizione NF-Kappa B, lo stress ossidativo, le citochine infiammatorie (nel riquadro superiore a destra), le tre forme diverse degli enzimi che producono l'ossido nitrico (l'iNOS di sintasi dell'ossido nitrico, nNOS ed eNOS) e due tipi di recettori neurologici, alcuni del gruppo dei recettori di TRP e dei recettori di NMDA. Al centro della figura ci sono le interazioni reciproche tra perossinitrito, abbreviato come PRN, e l'esaurimento di tetraidrobiopterina (BH4). È indicativo anche l'esaurimento di ATP (energia) prodotto dalle conseguenze di perossinitrito, superossido ed ossido nitrico sulla funzione del mitocondrio.

È noto che l'aumento dell'attività di NMDA produca un incremento dell'afflusso di calcio nelle cellule, conducendo all'aumento dell'attività di due sintasi di ossido nitrico calcio-dipendenti, nNOS ed eNOS che producono a loro volta un aumento dell'ossido nitrico (1,18,19). L'ossido nitrico reagisce col superossido per formare perossinitrito, un potente ossidante (1,18,19). Si pensa che il perossinitrito dia inizio ad un complesso circolo biochimico vizioso, noto come il circolo NO/ONOO- (Fig. 2) che non solo è responsabile dell'eziologia della MCS, ma è anche correlato a malattie con una comune

comorbilità come la Sindrome da Fatica Cronica, la Fibromialgia e il Disturbo da Stress Post-Traumatico (1,5,20,21).

Questo circolo prende nome dalle strutture dell'ossido nitrico (NO) e del perossinitrito (ONOO⁻) ma suona come "no, oh no!" perché questo è come si sentono i malati che soffrono di queste malattie croniche. L'ultima versione del circolo è descritto nel diagramma della Fig.2 (1,21). Si può vedere che il circolo NO/ONOO⁻ è davvero una serie interagente di circoli e si pensa che la combinazione di tutti questi circoli renda difficile normalizzare il circolo NO/ONOO⁻, creando così una sfida per una terapia che punti a ridurre la causa alla base.

Il concetto di base qui è piuttosto semplice. I fattori di stress che danno inizio alla malattia, agendo principalmente attraverso il perossinitrito, danno il via al circolo vizioso e, una volta che questo si è innescato, diventa la causa della malattia. Questo spiega perché queste malattie prodotte dal circolo NO/ONOO⁻ tipicamente durano per decenni e spesso per tutta la vita anche se il fattore di stress che ha dato inizio alla malattia è lontano nel tempo. Anche se ci sono dei fattori di stress cronici responsabili dello scatenamento di queste malattie, la maggior parte sono fattori di stress a breve termine che hanno un ruolo di innesco del circolo.

I vari elementi del circolo sono collegati l'uno all'altro da frecce, con ogni freccia che rappresenta uno o più meccanismi per i quali un elemento del circolo ne aumenta un altro. Ognuno di questi meccanismi, di cui 30 sono rappresentati nella Fig. 2 (1,5,21) è ben documentato ed è stato dimostrato che la maggior parte di questi meccanismi ha un ruolo misurabile in condizioni di fisiopatologia normale. Non c'è, perciò, nulla di nuovo per quanto riguarda ciascun singolo meccanismo del nel circolo NO/ONOO⁻, ciò che è nuovo sono le solo i risultati delle loro varie interazioni.

Fattori di innesco della malattia

Nella Tabella 2 viene elencata una serie di fattori di stress che innescano la MCS e anche le altre tre malattie multisistemiche. Queste quattro malattie - la Sindrome da Fatica Cronica o Encefalomielite Mialgica, la MCS, la Fibromialgia e la Sindrome da Stress Post-Traumatico - hanno molti sintomi in comune, presentano una comorbilità e condividono il modello comune di innesco della malattia, con molti casi attivati da fattori di stress a breve termine che producono poi una conseguente malattia cronica. Molti scienziati hanno suggerito che due, tre o tutte le quattro patologie possono avere un'eziologia comune (1,5) ed è discusso qui ed altrove (1,5,20,21) che quello che noi chiamiamo il circolo NO/ONOO⁻ ne è il meccanismo eziologico.

Tabella 2: Fattori di stress coinvolti nell'attivazione di queste malattie in letteratura

Malattia	Fattori di stress coinvolti nell'attivazione della malattia
Fatica cronica/ encefalomielite mialgica (CFS /ME)	Infezione virale, infezione batterica, esposizione a insetticida organofosforico , esposizione a monossido di carbonio, avvelenamento da ciguatossina, trauma fisico, stress psicologico acuto, infezione da toxoplasmosi (protozoo), esposizione a radiazione ionizzante.
Sensibilità Chimica Multipla (MCS)	Esposizione a solventi organici volatili, esposizione a insetticidi organofosforici/carbammati , esposizione a insetticidi organoclorurati, esposizione a piretroidi; solfuro di idrogeno; monossido di carbonio; mercurio.
Fibromialgia (FM)	Trauma fisico (particolarmente testa e trauma del collo), infezione virale , infezione batterica, stress psicologico acuto, preesistete malattia autoimmune.
Sindrome da Stress Post-Traumatico	Stress psicologico acuto , trauma fisico (alla testa)

I fattori di stress indicati in neretto sono quelli più comunemente riscontrati per quella specifica malattia. Bisogna notare che la maggioranza di tale fattori è presente nell'attivazione di più di una malattia.

È già noto che tutte le sostanze chimiche coinvolte nell'attivazione della MCS agiscono aumentando il livello di ossido nitrico e l'attività del NMDA. Comunque, molti fattori di attivazione della CFS e della fibromialgia non agiscono aumentando l'attività del NMDA. Più precisamente le infezioni, che sono coinvolte comunemente nell'attivazione dei casi di CFS/ME ed anche della fibromialgia, agiscono mediante l'induzione della sintasi inducibile di ossido nitrico (iNOS) (5). Radiazioni ionizzanti attivano anche i casi di CFS/ME attraverso l'induzione di iNOS (20). Ne consegue che l'aumento dell'attività di NMDA non sembra essere necessaria per attivare il circolo NO/ONOO-, ma può servire un aumento dell'ossido nitrico e specialmente del suo sottoprodotto, ovvero il perossinitrito.

Questo modello suggerisce che potrebbe essere necessario uno specifico aumento dell'attività del NMDA per l'attivazione della MCS, diversamente dall'attivazione della CFS/ME o della fibromialgia. Ritourneremo sulle cause di questa osservazione nei capitoli successivi.

Cinque principi

Ci sono cinque principi esplicativi alla base del circolo NO/ONOO-:

1. I fattori di stress a breve termine che causano patologie croniche elevando l'ossido nitrico e/o gli altri elementi del circolo.
2. La fase iniziale dello scatenamento lascia il posto alla malattia cronica attraverso l'azione di meccanismi del circolo vizioso attraverso i quali si produce e si mantiene l'aumento cronico di perossinitrito e di altri elementi del circolo. Questo principio indica che vari elementi del circolo NO/ONOO- risulteranno elevati nella fase cronica della malattia.
3. Sintomi e segnali di queste malattie sono generati da livelli elevati di ossido nitrico e/o da altre importanti conseguenze del meccanismo proposto: livelli elevati di perossinitrito, di citochine infiammatorie, di parametri dello stress ossidativo, di NMDA, dell'attività del recettore di TRPV1, carenza di ATP e di BH4 e di altri fattori.
4. Poiché i composti coinvolti (l'ossido nitrico, il superossido e il perossinitrito) hanno un ambito di diffusione piuttosto limitato nei tessuti biologici e poiché i meccanismi coinvolti nel circolo agiscono su cellule individuali, i meccanismi fondamentali sono locali.¹ Le conseguenze di questo meccanismo essenzialmente locale si manifestano nelle malattie multisistemiche con variazioni enormi nei sintomi e nei segni tra un paziente e l'altro. Si ritiene che l'impatto del circolo NO/ONOO- diverso sui tessuti sia causa delle variazioni nei sintomi e nei segni.

Si veda anche la prova di questo quarto principio nella MCS e nelle malattie multisistemiche correlate negli studi pubblicati basati sulla PET-SCAN del cervello (17,22 -26) attraverso i quali si può osservare direttamente la distribuzione dei diversi tessuti nel cervello dei pazienti con MCS o con una di queste malattie correlate (1,5,20). Questo principio spiega anche l'incredibile variazione di gravità, di sintomi e di segni riportati da chi soffre di queste malattie (1,4, 27).

5. La terapia dovrebbe concentrarsi sulla regolazione, in alto o in basso, della biochimica del circolo NO/ONOO-. In altre parole, dovremmo trattare la causa, non solo i sintomi.

Si può osservare che questi cinque principi producono insieme un modello esplicativo e quasi completo delle malattie del circolo NO/ONOO-. Noi abbiamo già discusso in precedenza delle prove riguardo la corrispondenza della MCS a questo primo principio. L'evidenza di una corrispondenza della MCS a tutti i cinque principi è offerta nei riferimenti bibliografici 1,9,10,28 ed anche nel Capitolo 7, rif. 5. Tale evidenza sarà discussa poco più avanti.

Per far rientrare una malattia in ciascuno di questi cinque principi, bisogna dimostrare con prove specifiche che è causata dal circolo NO/ONOO-. A tale scopo ognuno dei cinque principi funziona da criterio per decidere se una specifica malattia sia una buona candidata per l'inclusione nel meccanismo di malattia del circolo NO/ONOO-. In questo modo i cinque principi servono da modello per le malattie del circolo NO/ONOO-, in modo simile a quanto fa Koch per le malattie infettive.

¹ Ci sono alcuni effetti sistemici oltre ai meccanismi locali, tra cui la riduzione di antiossidanti, l'azione di citochine infiammatorie, le disfunzioni neuroendocrine e, potenzialmente, una diminuzione di BH4.

Definizioni di caso

C'è stato molto interesse per le definizioni di caso della MCS perché ci si preoccupa se studi diversi sulla MCS stiano osservando effettivamente lo stesso tipo di pazienti. In una revisione delle diverse definizioni di caso (29), è sembrato che la migliore definizione di caso disponibile fosse quella del Consenso del 1999 (30), ma potrebbe essere migliorata con due piccoli cambiamenti (1). A parte questo, l'aspetto più importante riguardo gli studi di standardizzazione dei pazienti può essere limitare in tali studi la vasta gamma di livelli della gravità tra i casi di MCS e possibilmente anche la variazione dell'impatto sui tessuti delle reazioni di sensibilità. Si può discutere che gli studi dovrebbero concentrarsi sul segmento di pazienti di MCS più sensibili perché sarebbe più difficile misurare le differenze tra i pazienti meno gravi e il gruppo di controllo di soggetti sani (1).

Stime di prevalenza

Ci sono diverse stime di incidenza della MCS per le quali è stata fatta una rassegna altrove (1,5,27). La prevalenza della MCS severa negli Stati Uniti è approssimativamente del 3.5% della popolazione, con percentuali maggiori, probabilmente dal 12 al 25%, della popolazione colpita a livello moderato (1,5). Il più esteso di tali studi è stato pubblicato in una serie di articoli da Caress e Steinemann (31). Studi in Canada, Germania, Danimarca e Svezia hanno stimato percentuali simili un po' più basse, circa il 50-100% di quelle statunitensi (1). Secondo questi studi, la MCS sembra avere un'incidenza molto alta, persino maggiore di quella del diabete. Quattro studi riportano una comorbilità significativa tra la MCS e importanti malattie croniche (32 -35), fornendo la prova che l'impatto della MCS in termini di salute pubblica sia immenso.

Alcuni possibili meccanismi per i sintomi e i segnali comuni

Anche se i sintomi della MCS, della CFS/ME, della Fibromialgia e della Sindrome da Stress Post-Traumatico sono estremamente variabili da un paziente all'altro, queste quattro malattie condividono una serie di sintomi e segnali dei quali è stata fatta una rassegna precedentemente (5). Ognuno di questi può essere spiegato come una conseguenza degli elementi del circolo NO/ONOO-, in molti casi come conseguenza del loro impatto su certe regioni dell'organismo (la Tabella 3).

Tabella 3

Spiegazioni dei Sintomi e dei Segni

Sintomi e segni	Spiegazioni basate sulla teoria dell'aumento dell'ossido nitrico e del perossinitrito
Metabolismo dell'energia / disfunzione del mitocondrio	Inattivazione di molte proteine nel mitocondrio a causa del perossinitrito; inibizione di alcuni enzimi mitocondriali da parte dell'ossido nitrico e del superossido; diminuzione di NAD/NADH; ossidazione della cardiolipina
Stress ossidativo	Perossinitrito, superossido altri fattori ossidanti
Cambiamenti alla PET SCAN (tomografia ad emissione di positroni)	Disfunzione del metabolismo dell'energia che porta ad un cambiamento del trasporto di sonda; cambiamenti nella perfusione causati dall'ossido nitrico, dal perossinitrito e dagli isoprostani; aumentata attività neuronale in risposta ad un'esposizione chimica di breve termine
Cambiamenti nella gammatografia (SPECT)	Diminuzione del glutatione ridotto a causa dello stress ossidativo; cambiamenti della perfusione simili a quelli osservati con la PET SCAN
Bassa funzione delle cellule NK	Il superossido e gli altri agenti ossidanti agiscono abbassando la funzione delle cellule NK
Altre disfunzioni immunitarie	Sensibilità allo stress ossidativo; aumento cronico delle citochine infiammatorie
Citochine elevate	La NF-kappaB stimola l'attività dei geni che controllano le citochine infiammatorie
Ansia	Un eccesso di attività del NMDA nell'amigdala
Depressione	L'aumento dell'ossido nitrico conduce a depressione; l'aumento delle citochine, del NMDA sono responsabili in parte o del tutto dell'ossido nitrico
Collera	Un aumento dell'attività del NMDA nella regione del grigio centrale del mesencefalo
Disfunzioni cognitive e della memoria	Metabolismo basso dell'energia cerebrale che è molto suscettibile a tali cambiamenti; l'attività eccessiva del NMDA e dell'ossido nitrico esercitano i loro effetti sull'apprendimento e sulla memoria
Dolore multiorgano	Tutti i componenti del circolo biochimico svolgono un ruolo, agendo in parte tramite un aumento dell'ossido nitrico e del GMP ciclico
Stanchezza	Disfunzione del metabolismo dell'energia

Disturbi del sonno	Impatto sul sonno delle citochine infiammatorie, dell'attività di NF-KappaB e dell'ossido nitrico
Intolleranza ortostatica	Due meccanismi: la vasodilatazione causata dall'ossido nitrico porta il sangue nella parte più bassa dell'organismo, l'ossido nitrico porta a disfunzioni del sistema nervoso simpatico
Sindrome dell'intestino irritabile	La sensibilità e gli altri cambiamenti sono prodotti da un'eccessiva attività dei recettori vanilloidi e del NMDA, nonché dall'aumento dell'ossido nitrico
Permeabilità intestinale che porta ad allergie alimentari	Permeabilità prodotta da un aumento dell'ossido nitrico, delle citochine infiammatorie, dell'attività del NF-KB e del perossinitrito; tutto questo agisce in parte incentivando, poi, l'attività del Poli (ADP)-polimerasi del ribosio

Bisogna notare che, anche se ognuno di questi è un meccanismo plausibile, e nella maggior parte dei casi ben documentato, in alcune circostanze fisiopatologiche, spesso non è stabilito, invece, il ruolo di questi meccanismi nei sintomi di queste malattie multisistemiche.

I meccanismi delineati nella Tabella 3 non sono stabiliti come meccanismi per *queste malattie*. Ciononostante, offrono l'evidenza che ci sono meccanismi plausibili in grado di spiegare la produzione di questi sintomi e segnali coerenti con il meccanismo del circolo NO/ONOO-.

La sensibilizzazione neuronale ed un modello di fusione della MCS

La dr.ssa Iris Bell ed i suoi colleghi (36-39) ed anche altri (27,40,41) hanno proposto la sensibilizzazione neuronale, in risposta ad esposizione chimica, come possibile meccanismo centrale della sensibilità chimica che avviene nel cervello, agendo specialmente nel sistema limbico. Le dieci "somiglianze impressionanti" tra la sensibilizzazione neuronale e la MCS sono discusse nel libro di Ashford e Miller (4) e possono essere il migliore riassunto delle prove a sostegno di questa tesi.

E' noto che il probabile meccanismo di tale sensibilizzazione neuronale, definito "potenziamento di lungo termine", comporti un aumento dell'attività del NMDA, così come molte altre conseguenze di tale aumento, che sono elementi del ciclo NO/ONOO-, compresi elevati livelli di calcio intracellulare, di ossido nitrico e di perossinitrito (bibliografia punto 1). Si può discutere del fatto che non sia una coincidenza che molti elementi chiave del circolo NO/ONOO- svolgano un ruolo molto importante nel potenziamento di lungo termine, ma piuttosto che ci sia un modello di fusione tra il meccanismo del circolo NO/ONOO- e il meccanismo della sensibilizzazione neuronale, che spiegherebbe le proprietà della sensibilizzazione centrale molto meglio di uno solo dei due modelli (1,9,10).

E' stato riportato un aumento della sensibilità chimica in certe regioni del sistema limbico in un recente studio basato sulla SPECT che analizza pazienti di MCS rispetto a controlli sani (17).

Il ruolo chiave dell'aumento del NMDA nel potenziamento di lungo termine e la capacità di varie classi di sostanze chimiche di causare la MCS, attraverso l'aumento dell'attività dei recettori NMDA, devono essere visti come un concetto unificante centrale nella MCS.

Si sospetta che un'esposizione chimica di forte intensità possa produrre un aumento notevole dell'attività del NMDA in certe regioni del cervello, così come causare una reazione con un aumento notevole di calcio intracellulare, di ossido nitrico e di perossinitrito che tutte insieme causano una stimolazione massiccia del potenziamento a lungo termine. Anche se la stimolazione del potenziamento di lungo termine agisce molto selettivamente nell'aumentare la sensibilità di specifiche sinapsi nell'imparare a memoria, si sospetta che la stimolazione così massiccia da parte di un'esposizione chimica produca risposte fisiopatologiche. Poiché risposte così massicce avvengono direttamente e unicamente nelle regioni del cervello dove l'esposizione chimica può produrre una stimolazione del NMDA, si produrrà un tale livello alto di sensibilità chimica perché certe regioni del cervello sono stimulate da una seguente esposizione chimica in chi è già sensibilizzato. Secondo questo modello si suppone che ci debba essere una sovrapposizione sostanziale nelle regioni del cervello simulate da diverse classi chimiche che agiscono lungo percorsi biochimici diversi per produrre un aumento dell'attività di NMDA.

Ci si attende che la carenza di energia prodotta dalla disfunzione mitocondriale, in conseguenza dei livelli elevati di perossinitrito, di superossido e di ossido nitrico (1,5,9,20), abbia un ruolo chiave nella sensibilizzazione neuronale correlata alla MCS, mentre potrebbe avere effetti minori nel potenziamento di lungo termine normale in cui agisce come diminuzione della capacità di apprendimento e di memoria. Quando regioni intere del cervello subiscono l'impatto del circolo NO/ONOO-, l'aumento massiccio e combinato di questi meccanismi su tali regioni del cervello produce una carenza di energia molto sostanziale. La carenza di energia produce un aumento della sensibilità legata al NMDA attraverso due meccanismi ben stabiliti. Quando le cellule che contengono i recettori NMDA hanno una carenza di energia, la membrana abbassa il potenziale della cellula e produce un notevole aumento del NMDA (9,42-44).

Il glutammato, che è il maggiore agonista fisiologico del NMDA, si abbassa a livello extracellulare dopo il rilascio del neurotrasmettitore attraverso il trasporto nelle cellule gliali, un processo che richiede energia (45,46). Ne consegue che anche la carenza di energia produce un aumento e una stimolazione prolungata del NMDA. Sembra, perciò, che il ruolo della carenza di energia possa avere un significato principale nella MCS, mentre ha un ruolo minimo o assente nel potenziamento di lungo termine.

Le confluenze di questi elementi del circolo NO/ONOO-, quali importanti influenze sul potenziamento di lungo termine, producono quello che è stato chiamato un modello di fusione della MCS (9,10). Questo modello di fusione fornisce la migliore comprensione su come si produca la sensibilità chimica correlata al sistema nervoso centrale.

I pazienti affetti da MCS riferiscono spesso una sensibilità chimica maggiore di 1000 volte rispetto alla sensibilità dei soggetti normali (5,9) e tale alto livello di sensibilità è stato riportato anche da uno studio che misurava le reazioni di sensibilità (47). Come può un tale livello alto di sensibilità essere prodotto da questo modello di fusione? È stato proposto che il circolo agisca a vari livelli diversi per produrre un tale livello alto di sensibilità centrale, coinvolgendo probabilmente i seguenti meccanismi (1,5):

1. L'esposizione chimica stimolerà le regioni del cervello con una pre-esistente sensibilizzazione neuronale, con quella sensibilizzazione neuronale attivata da entrambi i meccanismi del potenziamento di lungo termine e dell'aumento locale del circolo NO/ONOO-. Tale combinazione può essere esacerbata da una serie di meccanismi ognuno dei quali coinvolge elementi del circolo NO/ ONOO come segue.
2. L'ossido nitrico agisce come un messaggero retrogrado che stimolerà una ulteriore liberazione di glutammato dai neuroni presinaptici.
3. La disfunzione del metabolismo dell'energia prodotta dal perossinitrito, dal superossido e dall'ossido nitrico renderanno i recettori del NMDA ipersensibili alla stimolazione. È noto che la disfunzione del metabolismo dell'energia produce una diminuzione del potenziale della membrana che, di conseguenza, rende i recettori del NMDA in queste cellule ipersensibile alla stimolazione (9,42-44).
4. La disfunzione del metabolismo dell'energia agisce anche sulle cellule gliali che normalmente abbassano rapidamente il glutammato extracellulare grazie al trasporto di glutammato che richiede energia. Un metabolismo basso dell'energia porterà poi ad un aumento del glutammato extracellulare, causando, di conseguenza, un aumento della stimolazione del NMDA (45,46).
5. Il perossinitrito porta ad una rottura parziale della barriera ematoencefalica, favorendo un aumento dell'ingresso di sostanze chimiche nel cervello (9,10,48). Kuklinski ed altri (49) hanno riportato un danno alla barriera ematoencefalica nei pazienti con MCS ed esiste anche un modello animale di MCS nel quale è stato osservato un danno simile (50 -52).
6. Molte delle sostanze chimiche coinvolte nella MCS sono metabolizzate dal citocromo P450 e questi enzimi sono noti per la loro inibizione dell'ossido nitrico, portando possibilmente ad un aumento dell'accumulo delle forme attive di queste sostanze chimiche (9).
7. Il TRPV1, TRPA1 e altri recettori del TRP sono attivati attraverso l'azione dei composti ossidanti, come discusso sopra; i solventi organici e altri agenti che agiscono per mezzo di questi recettori TRP, come le tossine delle muffe, potrebbero avere un'azione aumentata a causa dell'attivazione di questo recettore TRP (162).

Questi sono tutti i meccanismi noti, ma qui devono essere considerati come ipotetici, perché il loro ruolo come importanti meccanismi causali nella MCS non sono stati dimostrati.

Si noti, tuttavia, che questi meccanismi dovrebbero avere un effetto moltiplicativo, così che cambiamenti relativamente modesti a ciascun livello (forse nell'ordine di un aumento da due a cinque volte ad ogni livello), quando stimolati l'un l'altro, produrranno un aumento della sensibilità di 1000 volte. Per esempio, un aumento di tre volte di ognuno produrrà una sensibilità aumentata di $3^7=2187$, cioè maggiore di 1000 volte.

Si osservano, inoltre, diversità enormi nella sensibilità dei pazienti con MCS, che possono essere spiegate come derivanti da differenze relativamente modeste nelle attività del circolo NO/ONOO-. Gli esperti di medicina ambientale hanno enfatizzato per molti anni l'importanza dell'evitamento dell'esposizione chimica per cercare di non sovrastimolare il meccanismo della MCS e, attraverso la natura moltiplicativa di questi presunti meccanismi, si può presumere perché anche una piccola attivazione del circolo NO/ONOO- potrebbe produrre notevoli aumenti della sensibilità.

Meccanismi della sensibilità periferica

Il quarto principio alla base del meccanismo del circolo NO/ONOO-, sopra descritto, è che il meccanismo di base è locale, ma la sovra-regolazione del circolo colpisce tessuti diversi nei vari soggetti. Nel caso della MCS pazienti diversi spesso mostrano differenti schemi di sensibilità. Sorg, per esempio, stabilisce nel suo studio (27) che "Pazienti con MCS generalmente esprimono una costellazione di sintomi riproducibili, ma ogni paziente può avere un insieme diverso di sintomi in risposta alla stessa sostanza chimica." Oltre alla sensibilità centrale, discussa nella sezione precedente, si manifesta una sensibilità periferica che coinvolge il tratto alto del sistema respiratorio, sintomi di tipo asmatico, sensibilità al tratto gastrointestinale, la sensibilità dermica e alcune volte una sensibilità ad altri organi. La sensibilità nel tratto respiratorio alle sostanze chimiche e ad altri agenti viene spesso associata alla sindrome delle vie aeree iper-reattive. Questi sembrano tutti dei meccanismi locali ed i meccanismi di sensibilità periferiche di questo tipo sono stati studiati soprattutto da Meggs e dai suoi collaboratori (53-57).

Meggs ha riportato un ruolo dell'infiammazione neurogenica nella sensibilità periferica (53-57). Tale infiammazione neurogenica può rappresentare una parte sostanziale del meccanismo del circolo NO/ONOO- e può essere scatenata da elementi del circolo NO/ONOO-, compresi i recettori NMDA e TRPV1 (58 -63). Dato che produce risposte infiammatorie, si sospetta che regoli, aumentandolo, anche il circolo vizioso (1,5). La stimolazione dell'infiammazione neurogenica da parte dei recettori del NMDA può spiegare il ruolo dell'aumento dell'attività del NMDA prodotto delle sostanze chimiche nel dare inizio a casi che comportano una sensibilità periferica. Tale stimolazione del NMDA è forse in grado di aumentare l'infiammazione neurogenica, provocando così un aumento del circolo NO/ONOO- nei tessuti periferici.

La Sensibilità chimica periferica e forse anche la sensibilità centrale possono comportare l'attivazione di mastociti (64 -66), cioè un processo stimolato da due elementi del circolo NO/ONOO-, l'attivazione di TRPV1 e la stimolazione di NF-kappaB (67 -69).

In generale, quando si guarda ai possibili meccanismi che conducono ad un alto livello di sensibilità periferica, ci si aspetta che possano essere coinvolti molti dei meccanismi sopra descritti per la sensibilità centrale. Comunque chiaramente la barriera ematoencefalica non ha ruolo nella sensibilità periferica ed è improbabile che l'azione dell'ossido nitrico come messaggero retrogrado abbia un ruolo. Tuttavia, l'infiammazione neurogenica e l'attivazione dei mastociti possono avere dei ruoli sostanziali. Così di nuovo, i meccanismi di sensibilità che agiscono esponenzialmente a livelli multipli possono risultare responsabili della evidente alta sensibilità associata con i tessuti periferici.

Riassunto dei dati provenienti da modelli su animali

Il punto 1 in bibliografia fa la rassegna di 39 studi diversi su modelli animali di MCS. In questi è stato coinvolto un numero notevole di elementi del circolo NO/ONOO-, come proposti nella MCS. E' stato riportato che elementi del circolo NO/ONOO-, così come le loro interazioni con la sensibilizzazione neuronale e i meccanismi della infiammazione neurogenica, sono coinvolti in uno o più di questi modelli animali:

1. La sensibilizzazione neuronale e la sensibilizzazione incrociata (in cui la sensibilizzazione ad una sostanza chimica produce anche una sensibilizzazione ad una seconda sostanza chimica).
2. La sensibilizzazione progressiva, in cui la sensibilità avanza con l'aumento del numero delle esposizioni chimiche.
3. Gli agenti chimici che agiscono attraverso una diminuzione dell'acetilcolinesterasi o dell'attività di GABA_A o attraverso l'aumento dell'attività di TRPV1 o dell'attività dei canali di sodio (Fig. 1).
4. Lo stress ossidativo.
5. L'aumento dell'attività del NMDA.
6. L'aumento dell'ossido nitrico.
7. L'aumento del perossinitrito.
8. L'aumento dei livelli di citochine infiammatorie o dei livelli di altri marcatori infiammatori.
9. Livelli elevati di calcio intracellulare.
10. La rottura della barriera ematoencefalica.
11. L'infiammazione neurogenica.
12. La sensibilità delle vie aeree (sindrome delle vie aeree iper-reattive).
13. Il collegamento chimico alla risposta di irritazione sensoriale (si ritiene che comporti un numero dei recettori di TRP compreso il TRPV1)

Anche se solo un numero limitato di questi è stato misurato in ciascun modello animale, così che non si può determinare se tutti questi possano essere coinvolti in ogni modello animale, è sorprendente quanti aspetti del circolo NO/ONOO- (così come si ipotizzano coinvolti nella MCS) sono coinvolti in uno o più modelli animali. Il solo ruolo principale del circolo che non è coinvolto in uno o più modelli animali è la carenza di BH4 che non è mai stata misurata.

Si può, perciò, desumere che il circolo NO/ONOO- sia un meccanismo della MCS soltanto a partire da dati su modelli animali.

Biomarker specifici della malattia esaminati attraverso le risposte obiettivamente misurabili all'esposizione chimica

Esiste un certo numero di studi nei quali le risposte obiettivamente misurabili all'esposizione chimica differiscono tra pazienti di MCS e controlli. Nella maggior parte dei casi, questi studi comportano test di risposta a bassi livelli di esposizione chimica. Chiaramente c'è bisogno di sviluppare specifici test di biomarcatori per la MCS, così che le diagnosi provvisorie basate sui sintomi auto riportati possano essere confermate obiettivamente attraverso uno o più esami misurabili. Per questo la letteratura sulle risposte obiettivamente misurabili ad un'esposizione chimica, in cui i pazienti con MCS differiscono dai controlli normali, è di grande importanza, perché tali risposte possono essere viste come specifici test di biomarcatori.

La Tabella 3, sotto riportata, elenca alcuni di tali studi. Viene fornita una sola citazione per ogni tipo di studio e le altre citazioni attinenti si trovano nello studio al punto 1 della bibliografia.

Tabella 3. Possibili test specifici di biomarcatori

Test Specifici	Commenti e Citazioni
Risposta con tosse a test di provocazione con basse dosi di capsicina	Alcuni percorsi biochimici proposti come coinvolti nella risposta ad esposizione di solventi organici, TRPV1 che porta ad una risposta del NMDA (70,71). Un studio ha dimostrato anche una risposta infiammatoria. Studi di Millqvist e colleghi (72).
Studio del cervello con PET SCAN	Risposte significative di alcune parti della regione limbica (17).
Cambiamenti dell'EEG dopo l'esposizione chimica	Presumibilmente correlate ad una risposta alla sensibilizzazione neuronale (73).
Cambiamenti della conducibilità dermica dopo l'esposizione chimica	Simile al test del poligrafo (detto anche "test della verità"); presumibilmente causata da cambiamenti nella sensibilizzazione neuronale (74).
Cambiamenti nel sangue dei livelli di istamina, fattore di crescita nervoso, e altri marcatori infiammatori	Un solo studio di Kimata (66); evidente risposta infiammatoria.
Studi su lavaggio nasale	Numerosi studi di risposte infiammatorie negli epitelii nasali (75); si possono collegare ad una risposta con rinite.
Aumento di sensibilità in globuli bianchi isolati	Unico studio in cui il paziente con MCS non veniva esposto a sostanze chimiche e perciò riguardante il rischio di regolazione verso l'alto della sensibilità (76).

Tra questi tests la tosse in risposta al test della capsicina, l'istamina nel sangue, il fattore di crescita nervosa e altri marker di risposta infiammatoria trovati da Kimata (66) e le prove di lavaggio nasale possono essere i più facili da applicare in ambito clinico e, perciò, possono essere migliori come test pratici specifici di biomarcatori. Sia il test che misura la risposta con tosse che il test del lavaggio nasale possono interessare solamente pazienti di MCS con interessamento del tratto respiratorio e non possono essere utili per esaminare la piccola parte dei pazienti di MCS che non hanno tali problemi. L'approccio di Kimata (66) sebbene promettente è stato studiato solamente in uno studio pubblicato e, quindi, chiaramente c'è bisogno di ulteriori informazioni per stabilire la sua riproducibilità.

I possibili diversi specifici test di biomarcatori elencati nella Tabella , sembrano essere tutti inerenti al meccanismo di circolo NO/ONOO- per la MCS, come accennato altrove in questo studio. Molti di loro sono coerenti con gli aspetti infiammatori di quel meccanismo, molti sembrano essere coerenti con la sensibilizzazione neuronale ed uno manifesta lo schema di azione già detto per l'azione dei solventi organici nella MCS.

Lo schema della prova

Nella prova (1) sono riassunti i vari aspetti a supporto del circolo NO/ONOO- ovvero come si ritiene che agiscano nella MCS. Per ognuno dei seguenti casi viene fornito un riscontro:

1. Eccesso dell'attività del NMDA
2. Livelli elevati di ossido nitrico
3. Induzione elevata di iNOS
4. Perossinitrito elevato
5. Rottura della barriera ematoencefalica
6. Livelli elevati di citochine infiammatorie
7. Elevata attività di TRPV1
8. Disfunzione del metabolismo mitocondriale/energetico
9. Sensibilizzazione neuronale

In totale ci sono 51 tipi distinti di prove del coinvolgimento di ognuno di questi meccanismi. Sebbene ci siano diverse aree in cui c'è bisogno di maggiore ricerca, il totale delle prove che sostengono questo modello per la MCS è piuttosto impressionante.

Esposizione chimica occupazionale e MCS

Ci sono stati pochi studi sull'esposizione chimica in ambito professionale e la MCS. Questo non dovrebbe sorprendere perché le aziende si sono spesso opposte a studi sui loro impiegati in quanto è probabile che tali studi avrebbero documentato la loro potenziale responsabilità. Nonostante ciò, esiste un numero limitato di studi pubblicati di questo tipo.

Morrow e altri (77) hanno riportato che circa il 60% dei lavoratori esposti a solventi organici riporta sintomi simili alla MCS. In un importante studio di Toronto, pazienti del reparto di medicina del lavoro hanno dato risposte diverse al questionario diagnostico della MCS rispetto ai pazienti del reparto di medicina generale e lo stesso hanno fatto i pazienti con MCS autoriportata, benché con minore rilevanza, (78), suggerendo che quell'esposizione chimica nell'ambiente di lavoro poteva dare il via ad un numero consistente di casi di MCS. Zibrowski e Robertson (79) hanno riportato un generale aumento di sintomi simili a quelli della MCS fra tecnici di laboratorio esposti a solventi organici, rispetto a tecnici di laboratorio senza esposizione evidente.

Un studio epidemiologico sulla valutazione dell'incidenza di casi di MCS in varie occupazioni, incluse quelle in cui si riscontrava un'esposizione durante il lavoro a varie sostanze chimiche coinvolte nella MCS, riportava un aumento della percentuale di caso MCS nelle occupazioni che comportavano proprio tale esposizione chimica, suggerendo di nuovo un ruolo causale della esposizione chimica (80,81). Yu e altri (82) hanno trovato alte percentuali di sintomi come quelli della MCS fra lavoratori esposti ai solventi delle stampanti, rispetto a controlli non esposti a sostanze chimiche. Moen ed altri (83) hanno riportato alte percentuali di sintomi neurologici, inclusi sintomi come quelli della MCS, fra odontotecnici esposti a mercurio.

C'è almeno una dozzina di studi che riportano alte evidenze di malattia delle vie aeree reattive, un aspetto comune della MCS, fra lavoratori professionalmente esposti a solventi organici.

Terapia

Ci sono molti più studi sulle terapie per le malattie correlate, come CFS/ME e fibromialgia piuttosto che per la MCS. All'interno del gruppo delle malattie CFS/Fibromialgia c'è un riscontro, negli studi clinici, del ruolo di ognuno dei seguenti meccanismi basati sui probabili meccanismi d'azione di singoli agenti (1,5,20):

- Stress ossidativo
- Disfunzione del mitocondrio
- Biochimica infiammatoria
- Livelli elevati di ossido nitrico
- Attività eccessiva del NMDA
- Abbassamento di Tetraidrobiopterina

Ne consegue che gran parte del meccanismo del circolo NO/ONOO- è comprovato soltanto dai dati delle prove cliniche. Cinque protocolli di trattamento vengono discussi nel Capitolo 15, bibl. 5, che sembrano essere considerevolmente più efficaci dei singoli agenti. Ognuno di questi coinvolge dai 14 ai 18 agenti indicati come causa della regolazione verso il basso del circolo NO/ONOO-. Uno di questi, il cui autore ha lavorato con la Dott.ssa Grace Ziem nel Maryland, è l'unico studiato su pazienti chimicamente sensibili (5). In seguito, l'autore ha sviluppato un protocollo completo di supporto nutrizionale preconfezionato con l'Allergy Research Group in California. Quest'ultimo sembra produrre una risposta favorevole in almeno l'80-85% dei pazienti con tutte e tre le malattie, benché con risposte variabili da un paziente all'altro (120). In generale questi complessi protocolli di trattamento producono miglioramenti sostanziali, ma basandosi sulle informazioni pubblicate al riguardo, nessun protocollo produce numeri sostanziali di cure risolutive. Un "miglior suggerimento" su come cominciare a realizzare un numero considerevole di cure è discusso in uno studio (20), ma attualmente non si è certi se questo funzionerà in pratica.

Tesi sull'origine psicogena

Nota: Questa sezione del documento usa numerose informazioni in bibliografia 1 e 5, Cap. 13.

Ci sono state una dozzina di pubblicazioni che affermano che la MCS è una sorta di malattia psicogena generata da un meccanismo psicologico mal definito, piuttosto che una vera malattia fisica. Ci sono state, inoltre, affermazioni simili riguardo la psicogenesi delle malattie correlate, come CFS e fibromialgia.

Tali posizioni su tutte e tre le malattie sono state revisionate precedentemente (Capitolo 13, bibl. 5) e quelle sulla MCS sono state riviste in una rassegna molto recente (1). Da una prospettiva tossicologica, dire che la MCS è una malattia psicogena chiaramente è sbagliato, perché nessuno dei fautori della psicogenesi ha tenuto in considerazione come le sostanze chimiche scatenanti la MCS possano intossicare il corpo. In alcuni casi i fautori della tesi psicogena rigettano che le sostanze chimiche possano avere un ruolo di tossine nella MCS, fornendo scarse o nessuna prova per sostenere il loro studio. Per esempio, Binder e Campbell (84) affermano che le sostanze chimiche coinvolte nella MCS non sono neurotossine, citando un solo documento irrilevante di un sostenitore della tesi psicogena come unico sostegno a questa loro affermazione. Avrebbero voluto far credere ai loro lettori che non esiste nessuno delle centinaia di studi che mostrano come i solventi organici e i pesticidi sono neurotossici, come quelli citati, per esempio, da Kilburne (85), Feldman (86), Marrs e Ballantyne (87). Bibl. 1.

Tale teoria sull'origine psicologica della MCS è debole anche perché evidentemente è incompatibile coi ruoli dell'attività eccessiva di NMDA, dello stress ossidativo, della sensibilizzazione neuronale, dell'infiammazione neurogenica, della biochimica infiammatoria, dell'elevato perossinitrito e di molti altri aspetti dell'evidente meccanismo della MCS. E' incompatibile con i vari cambiamenti fisiologici dimostrati dagli studi su modelli animali, nonché con i vari studi sui cambiamenti oggettivamente misurabili della risposta ad un'esposizione chimica. Sono incompatibili, soprattutto, con gli inconfutabili dati genetici secondo i quali i geni che controllano il metabolismo delle sostanze chimiche, comunque coinvolte nella MCS, influenzano la suscettibilità alla MCS. I fautori dell'origine psicogena semplicemente ignorano l'esistenza di tutti questi studi e, quando ci sono dati che chiaramente contraddicono le loro opinioni, fingono semplicemente che non ci siano.

La mancata considerazione delle informazioni ovviamente rilevanti e facilmente accessibili presenti nella letteratura scientifica può essere visto come una ragione più che sufficiente per rifiutare le tesi sull'origine psicogena della MCS. Chiaramente non si può affermare di agire in modo scientifico ignorando contemporaneamente la maggior parte della letteratura scientifica in questione. Esiste comunque anche un numero di seri, in molti casi fatali, errori pubblicati (bibl. 1, Cap. 13, bibl. 5), che sono interni alla struttura creata dai sostenitori della tesi psicogena. Consideriamo quella struttura e come evidentemente risulta funzionale nella letteratura che sostiene la tesi psicogena per la MCS.

I sostenitori della origine psicogena sostengono che la MCS sia semplicemente una suggestione di chi ne soffre. Dicono che questa credenza è sostenuta anche da altri, come i genitori, chi somministra cure mediche sbagliate, i gruppi di sostegno, ecc. Per esempio Staudenmayer (88) ha scritto nel suo libro che "Dal mio punto di vista, la IA (cioè la "Intolleranza Ambientale", il termine che lui usa per la MCS) è un disturbo frutto di una falsa credenza." Altrove afferma che (bibl. 88) "Il dato fondamentale che dà forza alla teoria psicogena è che i fattori psicologici sono necessari e sufficienti a spiegare le storie cliniche dei pazienti con Intolleranza Ambientale. La teoria psicogena enfatizza le credenze, la

somatizzazione, lo stress psicofisico e le risposte con ansia e l'eziologia psicogena." Non è raro per i sostenitori della tesi psicogena mantenere il punto di vista che la MCS sia causata da una falsa credenza promossa da altri fattori, compresi molti "fatti" non supportati dalla letteratura scientifica.

Per esempio, Staudenmayer (89) scrive che "credere che le esposizioni a sostanze chimiche a basse dosi siano la causa di sintomi fisici e psicologici si instilla nella mente e si rafforza per colpa di una serie di fattori tra cui: speculare sulla causa tossicologica, su un'influenza iatrogenica mediata da diagnosi senza fondamento e sulle pratiche terapeutiche, sulle reti di supporto e difesa dei pazienti e sul contagio sociale. I fattori intrapsichici rinforzano anche questo percorso attraverso il meccanismo motivazionale di simulazione fittizia, o primario inconscio o secondario acquisito, mediato da difese psicologiche, in particolare dalla proiezione di una causa di malattia derivante dall'ambiente fisico. In questo modo lui sostiene che i nove fattori seguenti abbiano un ruolo causale nella MCS: la credenza, la speculazione di una causa tossicologica, influenza iatrogenica, diagnosi senza fondamento e pratiche terapeutiche, reti di supporto e di difesa dei pazienti e contagio sociale simulazione di malattia, guadagno inconscio, difese psicologiche compresa la proiezione.

Sostiene, perciò, di sapere che nove fattori distinti, ma presumibilmente interagenti, hanno un ruolo causale nella MCS. Se questi nove fattori fossero fattori fisiologici/biochimici misurabili, servirebbero studi accurati e multipli riguardo ciascuno dei nove per stabilire di ognuno il nesso di causalità. Con fattori fisiologici/biochimici del genere sarebbe possibile manipolarli direttamente con mezzi farmacologici, nutrizionali e genetici in modelli umani e/o animali, permettendo di costituire argomenti inconfutabili sul nesso causale. Quindi dove sono le prove che coinvolgono questi nove come cause della MCS? Non esistono. In generale, i fautori dell'origine psicogena della MCS si sentono a loro agio nel fare affermazioni che non hanno alcun sostegno scientifico.

Vorrei riportare il resoconto di un'interazione personale con i promotori della causa psicogena, in questo caso sulla CFS/ME piuttosto che sulla MCS. Tre psichiatri nel Regno Unito, Stanley, Salmone e Peters hanno scritto un editoriale sul *British Journal of General Practice* (90), affermando che la CFS/ME è una "epidemia sociale" con sintomi generati da meccanismi psicogenici. Hanno sostenuto che questi problemi devono "essere interpretati all'interno di una struttura scientifica rigida".

Ho scritto una lettera all'editore (91), elencando otto diverse variazioni fisiologiche oggettivamente misurabili che si ripetono nella CFS/ME: disfunzione immunologica (cellule NK), livelli elevati di citochine infiammatorie, livelli elevati di neopterin, livelli elevati di ossidanti, intolleranza ortostatica, livelli elevati dei 37 kD RNase L, disfunzione del metabolismo energetico/mitocondriale e disfunzione neuroendocrina. Bisogna notare che, ad eccezione del 37 kD RNase L, mai osservato nella MCS, esiste una prova pubblicata che suggerisce che gli altri sette sono certamente fattori presenti anche nella MCS. Ho sfidato Stanley, Salmone e Peters a dimostrare che ognuno di questi otto fattori risulti compatibile con la loro interpretazione all'interno di una "struttura scientifica rigida".

La loro risposta è stata piuttosto interessante. Hanno affermato (92) che "non c'è bisogno di mettere in dubbio la validità delle scoperte fisiologiche: *se ci sono correlazioni o sono conseguenze secondarie, questo sono completamente compatibili con le origini sociali dei sintomi fisici persistenti ed non spiegati*" (corsivo aggiunto). Fondamentalmente loro partono dal presupposto di avere ragione e che le eventuali mutazioni fisiologiche riscontrate possono essere conseguenza indiretta di quella che chiamano "epidemia sociale".

Basandosi su questa posizione, non hanno scrupoli a concludere che ognuna di queste mutazioni fisiologiche è prodotta in qualche modo da fattori psicologici di questa epidemia sociale, senza uno straccio di prova che colleghi uno degli otto mutamenti ad un presunto meccanismo psicogenico.

Dovrebbe essere chiaro da questo che alcuni fautori della tesi sulle origini psicogeniche della MCS possono costruire conclusioni basate su nessuna evidenza anche se affermano di agire all'interno di una "struttura rigorosamente scientifica."

La maggior parte dei sostenitori della tesi psicogena è convinta che la MCS e le malattie multisistemiche correlate siano causate da una falsa credenza e giustificano il loro punto di vista sostenendo che la MCS e le altre malattie multisistemiche correlate comportano disturbi somatoformi che coinvolgono presumibilmente un processo chiamato "somatizzazione". Diamo uno sguardo alla definizione di questo termine secondo Smith (93).

Somatoforme: Un gruppo di disturbi con sintomi somatici che suggeriscono un disturbo fisico, per il quale non può essere dimostrata alcuna eziologia organica. Si presume l'esistenza di una base psicologica per il disturbo.

Somatizzazione: Un processo in cui l'angoscia psicologica è espressa con sintomi fisici.

Disturbo da somatizzazione: una malattia cronica, con ricaduta psichiatrica caratterizzata da almeno 13 sintomi medici non spiegati, in un elenco di 37 criteri con almeno uno di tali sintomi mostratosi prima dei 30 anni.

Ciò che ne consegue, quindi, è che la MCS e le malattie multisistemiche correlate sarebbero un disturbo somatoforme con somatizzazione derivata da un processo per il quale l'"angoscia psicologica" è espressa con sintomi fisici. Ci sono molti aspetti problematici in questo principio.

Il primo è ci si basa sfortunatamente su una struttura dualistica. L'origine presunta si trova sul lato "psicologico/psichiatrico" di tale dualità e da questa, in qualche modo, si arriva con il processo di somatizzazione a produrre i veri sintomi fisici. Questo dualismo è stato rigettato dalla scienza moderna.

Per esempio, l'Associazione Psichiatrica americana afferma nel DSM-IV (29, p xxi) che "il termine disturbo mentale, implica sfortunatamente una distinzione fra 'disturbo mentale' e 'fisico,' che è un anacronismo riduttivo della dualità mente/corpo. Una letteratura importante documenta che c'è molto 'fisico' nel disturbo 'mentale' e molto 'mentale' nel disturbo fisico'. Nonostante il rifiuto da parte della scienza moderna, il ragionamento dualistico ha dominato molta della letteratura sulla base psicogena, provocando molti problemi (si veda sotto).

Ci sono altri problemi ugualmente seri. La definizione di disturbi somatoformi porta a concludere che "non si può dimostrare alcuna eziologia organica". Anche se non è stata dimostrata tale eziologia per una certa malattia specifica, la definizione richiede di dimostrare che nessuna eziologia organica potrà essere dimostrata in futuro. In particolare i sostenitori dell'origine psicogena sostengono che tale eziologia non è stata dimostrata da nessuno, che è una cosa molto diversa. C'è un problema analogo con l'assunzione della definizione di disturbo somatoforme, per la quale ci devono essere "13 sintomi medici inspiegati" per soddisfarla. I sostenitori della tesi psicogena parlano di ciò che definiscono "sintomi inspiegati" o "sintomi non spiegati dalla medicina" senza sottoporci uno straccio di prova su ciò che non hanno saputo spiegare.

La dichiarazione che un evidente disturbo da somatizzazione presenti diversi sintomi non spiegati genera un interessante paradosso, così come l'affermazione che una condizione sia un disturbo somatoforme per come è stata trattato in pratica. Sono entrambe affermazioni basate sull'ignoranza, piuttosto che sull'attuale stato delle conoscenze.

La classificazione basata sull'ignoranza odierna è molto diversa dalla situazione basata sui vari paradigmi codificati di malattia umana (Capitolo 14, Ref. 5). Se oggi una condizione è classificata come malattia infettiva, malattia da disfunzione ormonale, malattia da deficienza nutrizionale o malattia cancro (fondamentalmente una patologia da mutazione/selezione somatica di serie), per esempio, verrà ancora classificata così domani, malgrado le nuove informazioni che si otterranno su di essa. Tali nuove informazioni possono condurre alla classificazione di una malattia sotto una seconda categoria, ma non viene cancellata dalla sua categoria iniziale. Per esempio, il diabete di tipo 1 originariamente venne definito come malattia da disfunzione ormonale e questo non cambiò quando più tardi si scoprì era anche una malattia autoimmune. È discutibile il fatto che qualsiasi struttura intellettuale basata sulle attuali e potenzialmente mutabili incertezze, sia ben costruita.

Naturalmente sto sfidando l'affermazione che non abbiamo qui un meccanismo eziologico o delle spiegazioni dei sintomi. Abbiamo, invece, un particolareggiato e generalmente ben supportato modello per l'intero gruppo delle malattie multisistemiche, il modello di circolo NO/ONOO-, e anche spiegazioni per molti dei sintomi e segnali di queste malattie (15). Il titolo del mio libro (5) è evidentemente una chiara sfida per quelli che sostengono che questi siano inspiegati. I fautori della tesi psicogena chiaramente sono liberi di criticare il meccanismo di circolo NO/ONOO- o le spiegazioni dei sintomi e segnali che ne derivano. Ad oggi, la loro risposta è fingere che queste spiegazioni non esistano. L'ignoranza artificiosa non è mai la base di una buona scienza.

Questi e altri errori teorici e pratici nei concetti alla base dei disturbi somatoformi e al processo di somatizzazione hanno portato altri a mettere in dubbio il concetto di base dei disturbi somatoformi (95-98).

Il dualismo assunto dai sostenitori della tesi psicogena, ma rifiutato dalla scienza moderna, li ha portati spesso a commettere seri errori logici nelle loro argomentazioni. Vediamo degli esempi al riguardo.

Black (99) ha riferito la scoperta di una donna, presunta paziente con MCS, che aveva reagito bene al trattamento con una medicina usata per curare le malattie psichiatriche, la paroxetina. Con ciò ha affermato (99) che "Questo caso si associa ad altri due (fornisce due citazioni) che mostrano che alcuni pazienti diagnosticati con sindrome di sensibilità chimica multipla hanno un disturbo psichiatrico fondamentale che, quando identificato, risponde alla terapia medica." Black suppone che questa medicina, che si usa per trattare un disturbo psichiatrico, possa agire solamente su disturbi psichiatrici.

Black sembra aver dimenticato il fatto che tutte le medicine agiscono modificando la biochimica e la fisiologia del corpo e che nessuna influisca magicamente nella sfera psichica. Black è stato evidentemente così immerso in una finta dualità che non può evidentemente immaginare che i cambiamenti biochimico/fisiologici prodotti da questa medicina possano agire sulla MCS attraverso un meccanismo indipendente da qualsiasi disturbo psichiatrico. Infatti è stato dimostrato che la paroxetina è una medicina che abbassa il livello di ossido nitrico (Capitolo 6, arbitro. 5) e questo può suggerire un meccanismo d'azione connesso al circolo NO-ONOO-.

Uno scritto di Gots (7) sulla MCS è pieno di ragionamenti dualistici. Egli scrive: "In risposta allo stimolo si verifica una stimolazione di un neurotrasmettitore o la liberazione di un ormone. Il risultato di risposta allo stress o alla fobia, come mutazioni nell' EEG o con elevati livelli di cortisolo, ci aiuta a descrivere parte dell'interfaccia organica tra stimolo e risposta e sostiene la nostra conoscenza di come la mente produca i sintomi. Comunque, *queste risposte non sono indicative della disfunzione organica e non eliminano il ruolo della mente in risposta allo stress o alle fobie*" (corsivo aggiunto). L'autore ha notato (Capitolo 13, bibl. 5) che "Gots vorrebbe farci credere che, poiché questi sono risposte ad uno stress psicologico, le modifiche del cortisolo o dell'EEG non hanno alcuna conseguenza organica e sarebbero incapaci di produrre disfunzioni organiche.

Portato alla sua conclusione ultima, questo stesso ragionamento vorrebbe farci credere che se una persona risponde allo stress psicologico commettendo suicidio, lui o lei non sarebbe "fisicamente morto", Gots (7) e gli altri sostenitori dell'origine psicogena della MCS suggeriscono da dove derivano alcune delle loro affermazioni su questo dualismo. Gots (7) scrive che "gli industriali non possono essere ritenuti responsabili di reazioni che dipendono da processi psicologici." Il tema della possibile responsabilità legale di fronte ai giudici delle cause che scatenano i casi di MCS sono spesso discussi negli articoli dei sostenitori dell'origine psicogena e questi sostengono fortemente che non ci sia alcuna responsabilità. Il loro ruolo è influenzato dal loro stesso essere "consulenti testimoni" nei processi di questo tipo?

Uno dei più strani errori logici che emergono da questo presunto dualismo è la completa negazione dei segnali obiettivamente misurabili in queste malattie multisistemiche, quando invece segnali simili compaiono in una o più malattie classificate come psichiatriche. Binder e Campbell, (84) per esempio, rigettano l'importanza biologica delle anomalie neuroendocrine nella fibromialgia perché cambiamenti piuttosto simili si verificano in persone con "problemi emotivi".

Liquidano gli studi sulla SPECT scan che dimostrano cambiamenti nel flusso sanguigno nei pazienti con fibromialgia perché "problemi simili non sono specifici ed accadono anche in pazienti psichiatrici." Liquidano le caratteristiche anomale nella SPECT scan nei pazienti con CFS perché "tali anomalie sono aspecifiche e simili a quelle trovate in gruppi di pazienti psichiatrici." Bisogna osservare che sono state riscontrate anomalie nella PET scan e nella SPECT scan in pazienti con MCS (1) e bisogna dedurre che Binder e Campbell rigetterebbero anche questi studi. Il dato che cambiamenti oggettivamente misurabili siano importanti indizi fisiopatologici di queste malattie, sia che essi siano specifici o aspecifici e sia che le malattie siano classificate come psichiatriche o meno, sembra essersi perso completamente negli studi di Binder e Campbell (84). Piuttosto, essi sostengono, in effetti, per una sorta di difetto di associazione, che un segno associato ad una malattia psichiatrica è sempre spogliato del suo significato fisiologico, ovunque esso si possa verificare.

Un simile difetto di associazione fu proposto da Das-Munshi e altri (100) che minimizzarono le scoperte della riduzione dei linfociti nelle persone con MCS in un studio di Baines e altri (101) perché "è noto che questa condizione avvenga anche in uno stato di notevole depressione, probabilmente per effetto della ipercortisolemia e che sono state dimostrate differenze immunologiche molto diffuse anche in persone con disturbi di somatizzazione". Le affermazioni di Das-Munshi (100) e altri avevano due errori ulteriori: affermavano che c'era solamente un trend non-significativo dell'abbassamento dei linfociti, ma Baines e altri (101) hanno dimostrato che il risultato era estremamente significativo ($p < 0.001$). La loro incapacità di discutere i cambiamenti oggettivamente misurabili nella MCS, inoltre, ci suggerisce che questo sia l'unico cambiamento possibile per loro, cosa che chiaramente è insensata.

Una delle sfide che affrontano i sostenitori dell'origine psicogena della MCS è la lunga storia della falsa attribuzione di cause psicologiche a vari malattie nella storia della medicina. Nel Capitolo 13 del mio libro (5), ho rivisto le affermazioni sulla falsa attribuzione psicogena per nove malattie diverse:

1. Sclerosi multipla
2. Parkinson
3. Lupus
4. Cistite interstiziale
5. Emicrania
6. Artrite Reumatoide
7. Asma
8. Ulcere gastriche e duodenali
9. Colite Ulcerativa

E' stato dimostrato che ognuna di queste, naturalmente, è una vera malattia fisica, causata da reali meccanismi fisiopatologici dimostrabili. L'ultima attribuzione di causa psicogena a malattie di quell'elenco, recentemente revisionata, era l'ulcera, per la quale due medici australiani, Warren Robin e Barry Marshall, hanno vinto il premio Nobel in fisiologia e medicina nel 2005, dimostrando che il batterio *Helicobacter pylori* ha un ruolo chiave nello sviluppo di entrambi i tipi di ulcere. Le ulcere sono una malattia infiammatoria e batterica e le ulcere si producono quando si aggrava l'infiammazione causata da un'infezione di *Helicobacter*.

I sostenitori dell'origine psicogena dovrebbero chiaramente considerare gli errori che hanno generato inizialmente queste affermazioni psicogene per stabilire se stiano similmente producendo false argomentazioni ma, per quanto di mia conoscenza, nessuno lo sta facendo.

Quando si guarda alla storia di queste false affermazioni sulle cause psicogeniche delle malattie, si nota che, man mano che diviene più chiara la prova oggettiva di mutazioni fisiologiche in queste malattie, spesso cambiano le loro affermazioni in quello che ora viene definito "modello biopsicosociale". C'è la prova che vari sostenitori della tesi psicogena della MCS e di altre malattie multisistemiche stiamo facendo proprio questo.

Wessely ed i suoi colleghi nel Regno Unito mantengono un atteggiamento simile (102) seguendo i nuovi argomenti di Barsky e Borus (103). Hanno proposto il concetto di "sindromi somatiche e funzionali", affermando che "da solo questo termine non ci dice nulla sulla eziologia - in particolare non c'è alcuna implicazione che questi sintomi si manifestino attraverso un ipotetico processo di somatizzazione. Suppongono semplicemente che questi sono sintomi fisici che si manifestano insieme per i quali non è stata trovata alcuna spiegazione medica adeguata". Chiaramente, la mia opinione è che quest'ultima posizione sia estremamente discutibile. Il gruppo di malattie che propongono sotto la definizione di "sindromi somatiche e funzionali" possono essere spiegate, per la maggior parte o tutte, dal meccanismo del circolo NO/ONOO-. In seguito quei medici si domandano se queste patologie siano tutte psicosomatiche (102), rispondendo "no" ma aggiungendo che, "anche se, come sembra probabile, l'aspetto psicosociale sembra essere rilevante nella eziologia, nella fisiopatologica e nella gestione delle 'sindromi somatiche e funzionali'".

C'è un'area in cui Wessely ed i suoi colleghi sono d'accordo con i tanti che difendono i meccanismi fisiologici della CFS, della MCS, della fibromialgia e probabilmente di un certo numero di altre malattie (104). Concordano nel dire che queste diverse malattie probabilmente hanno un'eziologia comune (bibl. 5, Capitolo 1).

Ci sono due chiavi di lettura sbagliate che impediscono di prendere seriamente sia l'approccio biopsicosociale sia quello della "sindromi somatiche e funzionali" (sono la stessa cosa?). La più importante delle due è che nessuno ci fornisce chiari strumenti dimostrabili applicando i quali uno specifico tipo di malattia possa essere classificato distintamente come biopsicosociale e/o "sindromi somatiche e funzionali" piuttosto che una malattia con un meccanismo strettamente fisiologico. La struttura della malattia somatoforme e di un disturbo da somatizzazione deve almeno offrire tali risposte prevedibili, anche se queste raramente o mai sono state analizzate in pratica. Così il punto di vista di malattia biopsicosociale/"sindromi somatiche e funzionali" dovrebbe essere classificato attualmente come mitologico piuttosto che come un'ipotesi scientifica verificabile.

La seconda ragione è che spesso i sintomi sono interpretati dalla comunità medica come di natura psicologica/psichiatrica, ma per qualche ragione non possono essere esaurientemente documentati come tali. La verità è che spesso sono trattati visti "con una strizzatina d'occhio e un cenno del capo".

Questa interpretazione è spesso incoraggiata dai loro sostenitori. Per esempio, Binder e Campbell (84) intraprendono il loro studio argomentando in favore di un "meccanismo" biopsicosociale, ma proseguono scrivendo il resto dello studio come se le malattie discusse fossero assolutamente psicologiche/psichiatriche. La valutazione dei due paragrafi su esposti suggerisce un'interpretazione simile da parte di Wessely e colleghi per le "sindromi somatiche e funzionali". Non si può contribuire alla discussione se la critica di Staudenmayer contro chi propendeva per un meccanismo fisiologico della MCS (p. 39, bibl. 88) sia più importante per l'approccio biopsicosociale o quello delle "sindromi somatiche e funzionali". Egli asserisce che "nelle pseudoscienze, in particolare, la confutazione genera nuove ipotesi e persino ipotesi meno verificabili".

Uno degli obblighi più importanti che abbiamo noi scienziati, è stimare obiettivamente la letteratura scientifica nelle nostre pubblicazioni. Avendo visto i molti esempi sopra riportati, nei quali i sostenitori della causa psicogena avevano ignorato un'ampia gamma di evidenze che avrebbero dovuto portarli alla negazione delle loro affermazioni, non sorprenderà il fatto che abbiano costantemente evitato di confrontarsi con la letteratura pubblicata. Prima di lasciare questi argomenti, è utile considerare ancora un altro esempio.

Forse il fallimento più serio nella valutazione obiettiva della letteratura scientifica da parte di chi sostiene la tesi della causa psicogena della MCS è il documento di Staudenmayer e altri (105) (revisionato al punto della bibl. 1 e 5, capitolo 13) che pretende di cercare l'evidenza per sostenere i criteri di Hill (106) dell'esposizione chimica nella MCS. I criteri di Hill sono un set di nove concetti sviluppati per valutare il problema della causa ambientale di una possibile malattia causata dall'ambiente. Per la MCS, il problema è, se è probabile che l'esposizione chimica dia inizio a casi di MCS. Questo problema è stato valutato per la prima volta da Ashford e Miller (bibl. 4 pp. 273-275) che, nel loro libro ampiamente citato e prestigioso, arrivarono alla conclusione che c'erano buoni riscontri di sei dei nove criteri di Hill per la causa chimica della MCS. Staudenmayer e altri (105), nella loro "revisione basata su evidenze", evidentemente non sapevano nulla della precedente analisi di Ashford e Miller (4) e non sapevano neanche di alcuni degli studi citati da Ashford e Miller in appoggio alle loro conclusioni. Staudenmayer e altri (105) hanno concluso che (p.244) quella teoria "tossicogenica" non rientra in alcuno dei nove criteri di Hill."

Probabilmente il più eclatante fallimento di Staudenmayer e altri (105) nel valutare obiettivamente la letteratura scientifica si riscontra nella loro discussione sul quarto criterio di Hill (106). E' il criterio della temporalità: l'esposizione chimica precede o segue lo scatenarsi della MCS? Come detto in precedenza, ci sono almeno 50 studi che riportano che l'esposizione chimica precede tipicamente il manifestarsi della MCS. Ciononostante, ciò Staudenmayer e altri nella loro "revisione di studi scientifici" (105) non sono stati capaci evidentemente di trovare neanche un caso.

Molti di questi studi sono stati molto citati e sono ovviamente rilevanti. Per esempio, Miller e Mitzel nel loro studio (8) hanno confrontato dei pazienti con MCS apparentemente causata da una esposizione a solventi organici derivante da edifici ristrutturati di recente con pazienti con MCS causata da esposizione a pesticidi, soprattutto organofosforosi.

L'attinenza di questo documento al quarto criterio di Hill è ovvia già dal suo titolo, ma Staudenmayer e altri (105) non sono stati evidentemente capaci di trovarla, nonostante quello studio fosse stato citato almeno 50 volte (bibl.5 Capitolo 13) prima che lo studio di Staudenmayer e altri(105) fosse pubblicato.

C'è un riscontro di risposta agli altri otto criteri di Hill sulla causalità chimica della MCS, che varia da perfettamente calzante a relativamente debole (Capitolo 13, bibl. 5), ma il lavoro di Staudenmayer e altri (105) non è in grado di trovare alcuna evidenza di quella che loro chiamano una "revisione della letteratura basata sulle evidenze scientifiche."

Ci sono dozzine di studi facilmente accessibili ed evidentemente attinenti, che sostengono la risposta ad uno o più degli altri otto criteri di Hill per la causalità chimica della MCS, ma Staudenmayer (105) e altri non li riescono a trovare. Questo avviene nonostante sia stata trovata una sostanziale prova per la maggior parte di questi criteri antecedentemente, nel prestigioso libro di Ashford e Miller (4).

Noi scienziati siamo abituati a cercare di citare nei nostri scritti tutta la letteratura attinente e siamo abituati a cercare di valutare tale rilevante letteratura nel modo più obiettivo possibile. Nonostante i nostri migliori sforzi, qualche volta dimentichiamo una o due citazioni rilevanti. È opinione di questo autore che questo studio (105) probabilmente sia il fallimento più egregio nel valutare obiettivamente la letteratura scientifica che io abbia mai visto in decenni di lavoro come scienziato. Quella pubblicazione documenta solo l'inaccettabile pregiudizio dei suoi autori.

Gli scienziati sono addestrati anche ad evitare una retorica carica di emozione. La scienza dovrebbe essere basata su una teoria ben strutturata, su prove disponibili e su una solida logica. Ci sono, tuttavia, molti esempi di retorica carica di emozione nella letteratura sulla causa psicogena della MCS, alcuni dei quali avete letto sopra ed altri sono riportati nel riferimento bibl. 5, Capitolo 13. Non mi soffermerò oltre su questa critica.

I sostenitori della teoria psicogena hanno notato che nei pazienti con MCS sono comuni dei sintomi psichiatrici e hanno usato questa osservazione per dare sostegno ad una eziologia psicogena della MCS. Tali argomenti sono, tuttavia, profondamente sbagliati e si basano su tre criteri:

1. In primo luogo, tali sintomi sono stati trovati solo in alcuni pazienti di MCS e non in altri e molti di tali pazienti non hanno una storia passata o attuale di malattia psichiatrica (107,108), così che non si può sostenere un'eziologia psicogena su questa base per molti pazienti di MCS.
2. In secondo luogo, è intellettualmente scorretto focalizzarsi su tali sintomi senza tener conto del gran numero di sintomi e segnali fisici della MCS, sopra citati, che non si possono descrivere come derivanti da un "meccanismo" psicogeno e inoltre ignorare il gran numero di malattie organiche che mostrano una relazione sostanziale con la MCS. Tali evidenti malattie fisiologiche come le malattie cardiovascolari, l'intolleranza ortostatica, il tinnito, l'asma e l'emigrania hanno una relazione sostanziale con la MCS ed anche con le altre malattie multisistemiche correlate (5,38).
3. In terzo luogo, molte serie malattie fisiologiche croniche sono caratterizzate da una corposa mole di sintomi psichiatrici ed è chiaramente una falsa logica dichiarare la malattia come conseguenza dell'aumento del sintomo psichiatrico è che queste malattie sono psicogeniche. Per esempio, è noto che l'ansia e la depressione sono molto comuni in persone che soffrono di cancro (109 -111) o di artrite reumatoide (112,113) ma il cancro non è una malattia psicogena.

Abbiamo ancora, quindi, un ulteriore argomento della tesi psicogena che si basa su una scelta estremamente selettiva di prove, così come su una logica errata.

Qualsiasi ipotesi scientifica deve fare supposizioni verificabili da poter usare per avvalorarla e smentirla. La possibile smentita deve esistere per distinguere un'ipotesi scientifica da una storia mitologica. Comunque, è straordinariamente difficile trovare delle supposizioni verificabili nella letteratura che supporta la tesi psicogena della MCS.

Una rara, quasi unica, eccezione è l'asserzione a pagina 20 del libro di Staudenmayer (88), citato sopra, che dice: "La supposizione più rimarchevole della teoria psicogena è che i fattori psicologici *sono necessari e sufficienti* a spiegare le presentazioni cliniche dei pazienti di Intolleranza Ambientale. La teoria psicogena enfatizza la presupposizione della somatizzazione, dello stress psicofisiologico, delle risposte di ansia e della eziologia psicogena" (corsivo aggiunto). Staudenmayer, come è noto, si riferisce alla MCS nel suo libro come ad una malattia ambientale o Intolleranza Ambientale.

Quindi come si sostengono queste previsioni? Chiaramente l'assunto che fattori psicologici sono sufficienti a spiegare la MCS viene contraddetto con forza dal ruolo delle sostanze chimiche che agiscono nel produrre, attraverso risposte tossicologiche, l'aumento dell'attività di NMDA, contraddetto anche dai 51 tipi di prove a supporto dei vari aspetti del meccanismo del circolo NO/ONOO-, da tutti i dati su modelli animali che implicano anche 13 aspetti diversi del modello di circolo NO/ONOO-, tutti eccetto probabilmente uno degli studi su risposte oggettivamente misurabili a bassi livelli di esposizione chimica nella MCS e, soprattutto, contraddetto dai dati genetici che mostrano che le sostanze chimiche si comportano come sostanze tossiche nello scatenamento della MCS. Quindi è chiaro che i fattori psicologici *non* sono sufficienti.

I fattori psicologici sono una condizione necessaria? Qui tutti i risultati migliori della ricerca confermano che non lo sono. Nello specifico, il modello di circolo NO/ONOO- fornisce un particolareggiato e generalmente ben sostenuto modello esplicativo della MCS. Oltre a ciò, molti dei pazienti con MCS non hanno alcuna anomalia psicologica/psichiatrica e dove questi segnali sono presenti, nella maggior parte dei casi sono spesso causati dalla malattia piuttosto che esserne la causa. In conclusione poi, l'assunto che i fattori psicologici sarebbero sufficienti è chiaramente falso e ci sono anche motivazioni consistenti che la teoria che li vede necessari sia falsata. Chiaramente poi, l'ipotesi della causa psicogena basata sulle due previsioni di Staudenmayer dovrebbe essere rigettata.

C'è una seconda previsione implicita che Staudenmayer fa a pagina 14 del suo libro (88) quando afferma che "Siccome non tutti sono (ugualmente) suscettibili a contrarre la Intolleranza Ambientale, le differenze individuali richiedono delle spiegazioni. La manifestazione di sensibilità come struttura biologica è una verità evidente. Ma è ragionevole circoscrivere i fattori eziologici conosciuti di malattie da sensibilità mediata da meccanismi tossicogeni per i quali non c'è evidenza?" (il termine "ugualmente" non appariva nella citazione originale e fu aggiunto per rendere l'asserzione di Staudenmayer più difendibile). Staudenmayer, in effetti, sta dicendo che non si troverà alcun meccanismo di sensibilità genetica che avvalori un meccanismo di tossicogenesi per la MCS. Noi ora abbiamo quattro studi che analizzano, in totale, sei geni ognuno dei quali con ruoli nel metabolismo delle sostanze chimiche coinvolte nella MCS (11 -14). Questi ci forniscono delle risposte pertinenti, come avete già visto, per cui le sostanze chimiche agiscono come sostanze tossiche in grado di scatenare la MCS.

Nella terminologia di Staudenmayer, questi studi dimostrano che la MCS è una malattia tossicogena, non psicogena. A difesa di Staudenmayer, va detto che nessuno di questi studi genetici era stato completato quando stava scrivendo il suo libro. Perciò, basandoci solo su questo criterio la sua posizione in quella data era difendibile. Oggi (2009), tuttavia, è chiaro che la sua posizione è completamente insostenibile e che l'evidenza genetica offre la prova inequivocabile che le teorie psicogene della MCS dovrebbero essere rifiutate basandosi sulle previsioni verificabili.

In conclusione, i fautori della teoria psicogena raramente fanno previsioni chiare che possano essere usate per esaminare e potenzialmente obiettare le loro ipotesi. Questo deve essere visto come un difetto notevole della psicogenesi, perché qualsiasi ipotesi scientifica deve poter fare tali chiare previsioni. Due rare asserzioni profetiche dal libro di Staudenmayer (88) possono essere esaminate comunque. L'evidenza estesa mostra che la psicogenesi è falsificata da prove di entrambe queste asserzioni. La teoria della psicogenesi della MCS, difesa da Staudenmayer, deve essere perciò rifiutata.

RIEPILOGO DEGLI ERRORI DELLA TESI PSICOGENA

I fautori della tesi psicogena della MCS e delle malattie correlate hanno:

1. Ignorato un gran numero di evidenze su: le azioni tossicologiche delle sostanze chimiche coinvolte comunque nella MCS, le modificazioni fisiologiche che si riscontrano in pazienti con MCS e con malattie correlate, la suscettibilità genetica della sensibilità nella MCS, le risposte all'esposizione a bassi livelli di sostanze chimiche misurabili obiettivamente nei pazienti con MCS e con le altre malattie correlate, i modelli animali della MCS e gli studi di trial clinici sulla MCS e sulle malattie correlate.
2. Fatto generiche affermazioni basate su dati scarsi o su assenza di dati.
3. Basato le loro ipotesi sui concetti di “disturbi somatoformi” e “somatizzazione”, concetti che comportano errori sostanziali in teoria e in pratica e che sono stati sempre più messi in discussione nella letteratura scientifica.
4. Basato il loro punto di vista su un presunto dualismo fra lo psicologico/psichiatrico/mentale, da una parte, e il fisico/fisiologico/biologico dall'altra. Questo dualismo è stato rifiutato dalla scienza moderna.
5. Riportato ripetutamente argomenti errati dal punto di vista logico.
6. Ignorato la lunga storia della falsa attribuzione psicogena a certe malattie nella storia della medicina, una storia che solleva il problema se stiano facendo gli stessi errori che hanno portato a false attribuzioni psicogene in passato.
7. Basato molte delle loro pubblicazioni su una cospicua mole di retorica volta a suscitare emozioni, piuttosto che sulla buona pratica scientifica di dare voce alla struttura teoretica, alle prove e al percorso logico delle loro argomentazioni.
8. Messo da parte una gran parte della letteratura contraria sulla base di scarse o assenti evidenze.
9. Più precisamente non sono riusciti a fornire previsioni verificabili, previsioni che possono essere usate per comproavare e potenzialmente negare le loro ipotesi. Due rare eccezioni a questo aspetto fanno previsioni che sono state falsificate e hanno portato, perciò, al rifiuto delle loro ipotesi.

Ognuno di questi è un errore molto serio. Alcuni di loro da soli, in particolare i numeri 1, 2 ,5, 8 e 9 rappresentano a mio giudizio, una ragione più che sufficiente per rifiutare la causa psicogena della MCS. La combinazione di tutti e nove deve essere considerata come devastante per qualsiasi tesi psicogena.

Riassunto delle aree in cui serve di più la ricerca

La maggior parte della documentazione e delle discussioni di molti problemi esaminati in questo studio possono essere trovati nella bibl. 1. Ci sono due problemi scientifici principali sviluppati all'interno di questo studio.

Il primo è concentrato sul ruolo delle sostanze chimiche che agiscono come tossiche nella MCS. Questo ruolo è chiaramente stabilito basandoci su quattro tipi di riscontri:

1. Ognuna delle sette classi di sostanze chimiche coinvolte nell'inizio della MCS può agire aumentando l'attività del NMDA nel corpo. Per cinque delle sette classi di sostanze chimiche sono ben conosciuti i percorsi di azione che conducono all'aumento dell'attività del NMDA. Per gli altri due, idrogeno solforoso e monossido di carbonio, i percorsi sono incerti ma la risposta è ben documentata.
2. Negli studi su modelli animali è stato dimostrato che gli antagonisti del NMDA possono abbassare in modo significativo la risposta tossica ai componenti di tutte e sette queste classi. Questo dimostra che non solo si verifica un aumento del NMDA in risposta a queste sostanze chimiche, ma che questo aumento è molto importante nel produrre le risposte tossiche a queste sostanze chimiche.
3. Ci sono sei ulteriori tipi di evidenze coinvolte nella eccessiva attività del NMDA nella MCS, le quali suggeriscono che sia le sostanze chimiche scatenanti che le risposte provocate dalle sostanze chimiche in quelli già sensibili sembrano agire attraverso l'aumento dell'attività di NMDA. Così abbiamo l'evidenza eclatante che questa risposta tossica comune alle sostanze chimiche sia centrale nel meccanismo della MCS.
4. Quattro studi genetici hanno considerato insieme sei geni per stabilire la suscettibilità alla MCS, con tutti e sei questi geni che agiscono influenzando il metabolismo delle sostanze chimiche coinvolte nella MCS. Questo ci fornisce una conferma sostanziale che le sostanze chimiche si comportano come tossiche nella MCS.

Questi quattro tipi di evidenze stabiliscono che le sostanze chimiche agiscono come sostanze tossiche nella MCS. Anche se la conclusione non è in alcun modo dipendente dal meccanismo eziologico della MCS, gli offre però un supporto sostanziale.

Questo studio descrive, inoltre, un evidente meccanismo particolareggiato della MCS, chiamato circolo NO/ONOO-. Questo circolo biochimico vizioso spiega, quando si fonde con la sensibilizzazione neuronale, l'infiammazione neurogenica e gli altri meccanismi, i molti aspetti difficili di questa malattia che non erano mai stati spiegati prima. Poiché, come ha detto chiaramente Kuhn (114), nuovi paradigmi scientifici sono stati esaminati, spesso largamente, per la loro capacità di spiegare i molti aspetti prima inspiegati di un campo scientifico, il potere del circolo NO/ONOO- come modello esplicativo è di grande importanza. È mia opinione che il potere del meccanismo di fusione del circolo NO/ONOO- come modello esplicativo della MCS, ed i vari aspetti del modello ben sostenuti sperimentalmente, sostengano la teoria per cui è probabile che il modello complessivo sia fondamentalmente corretto. Comunque, potrebbe essere certamente sbagliato in uno o più dettagli ed è quasi certamente incompleto.

Questo meccanismo proposto è sostenuto da meccanismi tossici ben stabiliti di azione delle sette classi di sostanze chimiche coinvolte nello scatenamento della MCS. Tutte queste sette classi possono agire aumentando l'attività del NMDA e producendo risposte tossiche nel corpo umano tramite tale aumento. Il modello di fusione del circolo NO/ONOO- genera meccanismi di sviluppo dei sintomi nei pazienti

con MCS, molti dei quali sono condivisi con le altre malattie correlate come la CFS, FM e PTSD ed anche sintomi di sensibilità chimica riscontrati come specifici nella MCS.

Il modello è supportato da osservazioni che riguardano un'attività eccessiva del NMDA, dell'ossido nitrico e dello stress ossidativo, una sensibilizzazione neuronale, un'elevata attività del recettore TRP, livelli elevati di perossinitrito e livelli elevati di calcio intracellulare nelle persone affette da MCS, anche in modelli animali. Anche se ci sono pochi studi pubblicati sulle terapie per la MCS, dati clinici sulle malattie correlate, CFS e FM, provano che alcuni aspetti - come l'eccesso di stress ossidativo, dell'ossido nitrico, attività di NMDA, la disfunzione mitocondriale, l'infiammazione e l'abbassamento di tetraidrobiopterina - abbiano un importante ruolo causale nell'insorgenza di questo gruppo di malattie. Disponiamo di osservazioni cliniche che suggeriscono che protocolli complessi progettati per normalizzare questi diversi parametri possono portare ad un miglioramento rapido e sostanziale in molti pazienti con MCS che evitano anche l'esposizione chimica e perfino fra pazienti che sono malati da decenni.

Premesso questo, ci sono molti aspetti di questo proposto meccanismo per la MCS che devono essere studiati di più. Questo non deve sorprendere, visti i pochi fondi disponibili per questi studi. È stato valutato (9) che, sebbene la MCS abbia una incidenza presumibilmente più alta del diabete negli U.S.A., i fondi disponibili per la ricerca sulla MCS sono di circa 1/1000 dei fondi per il diabete. C'è un tale basso livello di fondi nonostante i dati sulle malattie di comorbilità per la MCS (5,32-35) e il consistente impatto lavorativo dei pazienti con MCS suggeriscano che l'incidenza associata alla MCS e alle malattie con associata comorbilità, possa essere comparabile a quello trovato come conseguenza del diabete.

Le sei aree che richiedono uno studio più approfondito, a mio giudizio, sono:

1. Studi su modelli animali che testano i vari aspetti del meccanismo del circolo NO/ONOO- che non sono stati o almeno non sono stati adeguatamente esaminati.

Per esempio, non abbiamo dati diretti che i solventi organici agiscano nella MCS attraverso il gruppo di recettori TRP, e questo può essere esaminato meglio in studi su modelli animali.

2. Studi per stabilire uno o più test basati su bassi livelli di esposizione chimica da usare come specifici biomarker per la MCS. Abbiamo un numero promettente di questi test ed è tragico che questi studi non siano stati portati ulteriormente avanti per stabilire se questi possano essere specifici biomarker.

3. Servono studi clinici sugli agenti e sui gruppi di agenti che regolano vari aspetti del meccanismo proposto, come potenziali protocolli terapeutici per il trattamento di pazienti con MCS. Di nuovo, il meccanismo del circolo vizioso NO/ONOO- fa molte previsioni utili riguardo la terapia e alcune di queste sono state confermate, particolarmente nelle malattie correlate come CFS / ME e FM. Ora abbiamo bisogno di studi su come le combinazioni di questi agenti possano produrre miglioramenti sostanziali e possibilmente anche alcune guarigioni.

4. Analisi di alcuni di questi stessi agenti in studi con placebo e controlli per determinare se possono abbassare le risposte a bassi livelli di esposizione chimica nei pazienti con MCS. È probabile che vadano fatti in congiunzione con lo specifico biomarker vedi rif.2.

5. Uso delle valutazioni biologiche sopra descritte per accertare la presenza delle possibili sostanze chimiche nell'aria che inquinano gli "edifici malati", per determinare quali micotossine sono presenti e ciò che le produce in condizioni di coltura. Questa è un'area di preoccupazione che è stata discussa nella bibl. 1, ma non in questo documento. Sono stati riportati molti esempi di "edifici malati" quali cause importanti dello sviluppo di casi multipli di MCS negli abitanti degli stessi. Non sappiamo, tuttavia, ancora molto su questi meccanismi e abbiamo bisogno di sapere specificamente quali micotossine sono coinvolte.

Metodi promettenti sono stati sviluppati per tali valutazioni biologiche (76,115116) che possono essere usati per scoprire tali micotossine, ma il modo in cui queste agiscono in pratica è ancora incerto. Ancora oggi ci sono molti esempi di "edifici malati" a causa della nostra profonda ignoranza sulle micotossine coinvolte e sui loro meccanismi di azione.

6. Abbiamo bisogno di studi estesi sulle malattie che presentano comorbilità con la MCS, perché l'intero spettro della fisiopatologia associata alla MCS è stato poco esplorato. Nello specifico prevedo che malattie come Parkinson, sclerosi laterale amiotrofica e sclerosi multipla possono avere una comorbilità con la MCS, ma questa non è mai stata studiata. E' stata riportata una comorbilità del cancro con la CFS, ma non è stata mai studiata per la MCS. Ci sono molte altre malattie che dovrebbero essere studiate, tra cui molte di cui già abbiamo una certa evidenza di comorbilità.

Bibliografia

1. Pall ML (2009) Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms. Chapter XX in General and Applied Toxicology, Bryan Ballantyne, Timothy C. Marrs, Tore Syversen, Eds., John Wiley & Sons, London.
2. Miller CS (1997) Toxicant-induced loss of tolerance—an emerging theory of disease? *Environmental Health Perspectives* 105, 445–453.
3. Cullen MR (1987) The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med* 2,655-661.
4. Ashford N, Miller C (1998) *Chemical Exposures: Low Levels and High Stakes*, 2nd edition. John Wiley & Sons, New York.
5. Pall ML (2007) Explaining “Unexplained Illnesses”: Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others. Harrington Park (Haworth) Press, New York.
6. Miller CS (2000) Mechanisms of action of addictive stimuli. *Addiction* 96, 115–139.
7. Gots RE 1996 Multiple chemical sensitivities: distinguishing between psychogenic and toxicodynamic. *Regul Toxicol Pharmacol* 24,S8-S15.
8. Miller CS, Mitzel HC (1995) Chemical sensitivity attributed to pesticide exposure versus remodeling. *Arch Environ Health* 50,398-402.
9. Pall ML (2002) NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide and organic solvents at the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB J* 16,1407-1417.
10. Pall ML (2003) Elevated nitric oxide/peroxynitrite theory of multiple chemical sensitivity: central role of N-methyl-D-aspartate receptors in the sensitivity mechanism. *Environ Health Perspect* 111,1461-1464.
11. Haley RW, Billecke S, La Du BN (1999) Association of low PON1 type Q (type A) arylesterase activity with neurologic symptom complexes in Gulf War veterans. *Toxicol Appl Pharmacol* 157,227-233.
12. McKeown-Eyssen G, Baines C, Cole DE, Riley N, Tyndale RF, Marshall L, Jazmaji V (2004) Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. *Int J Epidemiol* 33,971-978.
13. Schnakenberg E, Fabig KR, Stanulla M, Strobl N, Lustig M, Fabig N, Schloot W (2007) A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes. *Environ Health*. 6,6-16.
14. Müller KE, Schnakenberg E (2008) Die Bedeutung der Glukuronidierung bei umweltmedizinischen Erkrankungen am Beispiel der UDP-Glukuronosyltransferase 1A1. *Umwelt Medizin Gesellschaft* 21(4): 295-300
15. Axel R 2005 Scents and sensibility: a molecular logic of olfactory perception (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl* 44,6110-6127.
16. Buck L.B. (2005) Unraveling the sense of smell (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl* 44,6128-6140.
17. Hillert L, Musabasic V, Berglund H, Ciumas C, Savic I. 2007 Odor processing in multiple chemical sensitivity. *Hum Brain Mapp* 28,172-182.
18. Forder JP, Tymianski M (2009) Postsynaptic mechanisms of excitotoxicity: Involvement of postsynaptic density proteins, radicals, and oxidant molecules. *Neuroscience* 158, 293-300.
19. Dawson VL, Dawson TM (2004) Deadly conversations: nuclear-mitochondrial cross-talk. *J Bioenerg Biomembr* 36, 287-294.
20. Pall ML 2009 The NO/ONOO- Vicious Cycle Mechanism as the Cause of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. In: *Chronic Fatigue Syndrome: Symptoms, Causes and Prevention*, Svoboda and Kristof Zelenjick, Eds. Nova Biomedical Publishers, New York, in press.
21. Pall ML (2007) Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOO- cycle. *Med Hypotheses* 69, 821-825.
22. Heuser G, Mena I, Alamos F (1994) NeuroSPECT findings in patients exposed to neurotoxic chemicals. *Toxicol Ind Health* 10,561-571.
23. Simon TR, Hickey DC, Fincher CE, Johnson AR, Ross GH, Rea WJ (1994) Single photon emission computed tomography of the brain in patients with chemical sensitivities. *Toxicol Ind Health* 10,573-577.
24. Fincher CE, Chang TS, Harrell EH, Kettelhut MC, Rea WJ, Johnson A, Hickey DC, Simon TR (1997) Comparison of single photon emission computed tomography findings in cases of healthy adults and solvent-exposed adults. *Am J Ind Med* 31,4-14.
25. Fincher CE, Chang TS, Harrell EH, Kettelhut MC, Rea WJ, Johnson A, Hickey DC, Simon TR (1997) Comparison of single photon emission computed tomography findings in cases of healthy adults and solvent-exposed adults: Correction of previous results. *Am J Ind Med* 32,693-694.

26. Heuser G, Wu JC (2001) Deep subcortical (including limbic) hypermetabolism in patients with chemical intolerance: human PET studies. *Ann N Y Acad Sci* 933,319-322.
27. Sorg BA 1999 Multiple chemical sensitivity: potential role for neural sensitization. *Crit Rev Neurobiol* 13,283-316.
28. Pall ML 2005 Multiple chemical sensitivity: towards the end of controversy. *Townsend Lett Doctors Patients* Aug/Sept 2005, 52-56.
29. McKeown-Eyssen GE, Baines CJ, Marshall LM, Jazmaji V, Sokoloff ER (2001) Multiple chemical sensitivity: discriminant validity of case definitions. *Arch Environ Health* 56,406-412.
30. MCS Consensus Conference 1999 Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus. *Arch Environ Health* 54,147-149.
31. Caress SM, Steinemann AC (2004) A national population study of the prevalence of multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health* 59,300-305.
32. Baldwin CM, Bell IR (1998) Increased cardiopulmonary disease risk in a community-based sample with chemical odor intolerance: implications for women's health and health-care utilization. *Arch Environ Health* 53,347-353.
33. Bell IR, Peterson JM, Schwartz GE (1995) Medical histories and psychological profiles of middle-aged women with and without self-reported chemical intolerance. *J Clin Psychiatry* 56,151-160.
34. Baldwin CM, Bell IR, O'Rourke MK, Lebowitz MD (1997) The association of respiratory problems in a community sample with self-reported chemical intolerance. *Eur J Epidemiol* 13,547-552.
35. Baldwin CM, Bell IR, O'Rourke MK (1999) Odor sensitivity and respiratory complaint profiles in a community-based sample with asthma, hay fever, and chemical odor intolerance. *Toxicol Ind Health* 15,403-409.
36. Bell IR, Schwartz GE, Baldwin CM, Hardin EE (1996) Neural sensitization and physiological markers in multiple chemical sensitivity. *Regul Toxicol Pharmacol* 24(1 Pt 2),S39-S47.
37. Bell IR, Baldwin CM, Russek LG, Schwartz GE, Hardin EE (1998) Early life stress, negative paternal relationships, and chemical intolerance in middle-aged women: support for a neural sensitization model. *J Womens Health* 7,1135-1147.
38. Bell IR, Baldwin CM, Fernandez M, Schwartz GE (1999) Neural sensitization model for multiple chemical sensitivity: overview of theory and empirical evidence. *Toxicol Ind Health* 15,295-304.
39. Bell IR, Baldwin CM, Schwartz GE (2001) Sensitization studies in chemically intolerant individuals: implications for individual difference research. *Ann N Y Acad Sci* 933,38-47.
40. Antelman SM (1994) Time-dependent sensitization in animals: a possible model of multiple chemical sensitivity in humans. *Toxicol Ind Health* 10,335-342.
41. Rossi J 3rd (1996) Sensitization induced by kindling and kindling-related phenomena as a model for multiple chemical sensitivity. *Toxicology* 111,87-100.
42. Novelli A, Reilly JA, Lysko PG, Henneberry RC (1988) Glutamate becomes neurotoxic via the N-methyl-D-aspartate receptor when intracellular energy levels are reduced. *Brain Res* 451,205-212.
43. Schulz JB, Matthews RT, Klockgether T, Dichgans J, Beal MF (1997) The role of mitochondrial dysfunction and neuronal nitric oxide in animal models of neurodegenerative diseases. *Mol Cell Biochem* 174,193-197.
44. Turski L, Turski WA (1993) Towards an understanding of the role of glutamate in neurodegenerative disorders: energy metabolism and neuropathology. *Experientia* 49,1064-1072.
45. Gadea A, Lopez-Colome AM (2001) Glial transporters for glutamate, glycine and GABA I. Glutamate transporters. *J Neurosci Res* 63,456-460.
46. Bliss TM, Ip M, Cheng E, et al. 2004 Dual-gene, dual-cell therapy against excitotoxic insult by bolstering neuroenergetics. *J Neurosci* 24,6202-6208.
47. Fiedler N, Kipen HM (2001) Controlled exposures to volatile organic compounds in sensitive groups. *Ann N Y Acad Sci* 933:24-37.
48. Phares TW, Fabis MJ, Brimer CM, Kean RB, Hooper DC (2007) A peroxynitrite-dependent pathway is responsible for blood-brain barrier permeability changes during a central nervous system inflammatory response: TNF-alpha is neither necessary nor sufficient. *J Immunol* 178,7334-7343.
49. Kuklinski B, Scheifer R, Bleyer H (2003) Hirnschrankenprotein S-100 und xenobiotica-susceptibilitat. *Umwelt Medizin Gesellschaft* 16,112-120.
50. Abdel-Rahman A, Shetty AK, Abou-Donia MB (2002) Disruption of the blood-brain barrier and neuronal cell death in cingulate cortex, dentate gyrus, thalamus, and hypothalamus in a rat model of Gulf-War syndrome. *Neurobiol Dis* 10,306-326.
51. Abu-Qare AW, Abou-Donia MB (2003) Combined exposure to DEET (N,N-diethyl-m-toluamide) and permethrin: pharmacokinetics and toxicological effects. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 6,41-53.
52. Abou-Donia MB, Dechkovskaia AM, Goldstein LB, Bullman SL, Khan WA (2002) Sensorimotor deficit and cholinergic changes following coexposure with pyridostigmine bromide and sarin in rats. *Toxicol Sci* 66,148-158.
53. Meggs WJ (1993) Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals. *Environ Health Perspect* 101,234-238.
54. Meggs WJ (1994) RADS and RUDS--the toxic induction of asthma and rhinitis. *J Toxicol Clin Toxicol* 32,487-501.

55. Meggs WJ (1997) Hypothesis for induction and propagation of chemical sensitivity based on biopsy studies. *Environ Health Perspect* 105 Suppl 2,473-478.
56. Meggs WJ, Elsheit T, Metzger WJ, Albernaz M, Bloch RM (1996) Nasal pathology and ultrastructure in patients with chronic airway inflammation (RADS and RUDS) following an irritant exposure. *J Toxicol Clin Toxicol* 34,383-396.
57. Bascom R, Meggs WJ, Frampton M, Hudnell K, Kilburn K, Kobal G, Medinsky M, Rea W (1997) Neurogenic inflammation: with additional discussion of central and perceptual integration of nonneurogenic inflammation. *Environ Health Perspect* 105 Suppl 2:531-537.
58. Leffler A, Fischer MJ, Rehner D, Kienel S, Kistner K, Sauer SK, et al. (2008) The vanilloid receptor TRPV1 is activated and sensitized by local anesthetics in rodent sensory neurons. *J Clin Invest* 118,763-776.
59. Kajekar R, Moore PK, Brain SD (1995) Essential role for nitric oxide in neurogenic inflammation in rat cutaneous microcirculation. Evidence for an endothelium-independent mechanism. *Circ Res* 76,441-447.
60. Yonehara N, Yoshimura M (1999) Effect of nitric oxide on substance P release from the peripheral endings of primary afferent neurons. *Neurosci Lett* 271,199-201.
61. Ruocco I, Cuello AC, Shigemoto R, Ribeiro-da-Silva A (2001) Light and electron microscopic study of the distribution of substance P-immunoreactive fibers and neurokinin-1 receptors in the skin of the rat lower lip. *J Comp Neurol* 432,466-480.
62. Pall ML, Anderson JH (2004) The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health* 59,363-372.
63. Lieb K, Fiebich BL, Berger M, Bauer J, Schulze-Osthoff K (1997) The neuropeptide substance P activates transcription factor NF-kappa B and kappa B-dependent gene expression in human astrocytoma cells. *J Immunol* 159,4952-4958.
64. Heuser G (2000) Letter to the editor regarding "mast cell disorder to be ruled out in MCS". *Arch Environ Health* 55,284-285.
65. Heuser G (2001) The role of the brain and mast cells in MCS. *Townsend Lett Doctors Patients* 210,74-75.
66. 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.
67. Hu CL, Xiang JZ, Hu FF (2008) Vanilloid receptor TRPV1, sensory C-fibers, and activation of adventitial mast cells. A novel mechanism involved in adventitial inflammation. *Med Hypotheses* 71,102-103.
68. Kempuraj D, Huang M, Kandere-Grzybowska K, Basu S, Boucher W, Letourneau R, Athanassiou A, Theoharides TC (2003) Azelastine inhibits secretion of IL-6, TNF-alpha and IL-8 as well as NF-kappaB activation and intracellular calcium ion levels in normal human mast cells. *Int Arch Allergy Immunol* 132,231-239.
69. Lee SH, Park HH, Kim JE, Kim JA, Kim YH, Jun CD, Kim SH (2007) Allose gallates suppress expression of pro-inflammatory cytokines through attenuation of NF-kappaB in human mast cells. *Planta Med* 73,769-773.
70. Kamei J, Tanihara H, Igarashi H, Kasuya Y (1989) Effects of N-methyl-D-aspartate antagonists on the cough reflex. *Eur J Pharmacol* 168,153-158.
71. Chung KF (2005) Pathophysiology and therapy of chronic cough. *Minerva Med* 96,29-40.
72. Johansson A, Millqvist E, Nordin S, Bende M (2006) Relationship between self-reported odor intolerance and sensitivity to inhaled capsaicin: proposed definition of airway sensory hyperreactivity and estimation of its prevalence. *Chest* 129,1623-1628.
73. Schwartz GE, Bell IR, Dikman ZV, Fernandez M, Kline JP, Peterson JM, Wright KP (1994) EEG responses to low-level chemicals in normals and cacosmics. *Toxicol Ind Health* 10,633-643.
74. Joffres MR, Sampalli T, Fox RA (2005) Physiologic and symptomatic responses to low-level substances in individuals with and without chemical sensitivities: a randomized controlled blinded pilot booth study. *Environ Health Perspect* 113,1178-1183.
75. Peden DB (1996) The use of nasal lavage for objective measurement of irritant-induced nasal inflammation. *Regul Toxicol Pharmacol* 24(1 Pt 2):S76-S78.
76. Hirvonen MR, Nevalainen A, Makkonen N, Mönkkönen J, Savolainen K (1997) Induced production of nitric oxide, tumor necrosis factor, and interleukin-6 in RAW 264.7 macrophages by streptomycetes from indoor air of moldy houses. *Arch Environ Health* 52,426-432.
77. Morrow LA, Ryan CM, Hodgson MJ, Robin N (1990) Alterations in cognitive and psychological functioning after organic solvent exposure. *J Occup Med* 32:444-450.
78. McKeown-Eyssen GE, Baines CJ, Marshall LM, Jazmaji V, Sokoloff ER (2001) Multiple chemical sensitivity: discriminant validity of case definitions. *Arch Environ Health* 56,406-412.
79. Zibrowski EM, Robertson JM (2006) Olfactory sensitivity in medical laboratory workers occupationally exposed to organic solvent mixtures. *Occup Med (Lond)* 56,51-54.
80. Maschewsky W (1996) *Handbuch Chemikalien-Unverträglichkeit (MCS)*. MediVerlag, Hamburg.
81. Maschewsky W. (2002) <http://www.elc.org.uk/papers/2002maschewsky.doc>

82. Yu IT, Lee NL, Zhang XH, Chen WQ, Lam YT, Wong TW (2004) Occupational exposure to mixtures of organic solvents increases the risk of neurological symptoms among printing workers in Hong Kong. *J Occup Environ Med* 46,323-330.
83. Moen B, Hollund B, Riise T (2008) Neurological symptoms among dental assistants: a cross-sectional study. *J Occup Med Toxicol* 18,10.
84. Binder LM, Campbell KA (2004) Medically unexplained symptoms and neuropsychological assessment. *J Clin Exp Neuropsychol* 26,369-392.
85. Kilburn, KH (1998) *Chemical brain injury*. New York : Van Nostrand Reinhold.
86. Feldman RG (1999) *Occupational & Environmental Neurotoxicology*. Lippincott-Raven, Philadelphia.
87. Marrs, TC, Ballantyne, B, Eds (2004) *Pesticide Toxicology and International Regulation*. John Wiley and Sons, London.
88. Staudenmayer H. *Environmental Illness: Myth and Reality*. (1999) Lewis Publishers, Boca Raton, FL.
89. Staudenmayer H. (1996) Clinical consequences of the EI/MCS "diagnosis": two paths. *Regul Toxicol Pharmacol* 24,S96-S110.
90. Stanley I, Salmon P, Peters S (2002) Doctors and social epidemics: the problem of persistent unexplained physical symptoms, including chronic fatigue. *Br J Gen Pract* 52,355-356.
91. Pall ML (2002) Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Br J Gen Pract* 52,762.
92. Stanley I, Salmon P, Peters S (2002) Authors' response. *Br J Gen Pract* 52,763-764.
93. Smith GR (1990) Somatization disorder in the medical setting. U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD.
94. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition, DSM-IV, American Psychiatric Press, Washington D.C., 1994.
95. Janca A (2005) Rethinking somatoform disorders. *Curr Opin Psychiatry* 18,65-71.
96. Epstein RM, Quill TE, McWhinney IR (1999) Somatization reconsidered: Incorporating the patients experience of illness. *Arch Intern Med* 159,215-222.
97. Deary V (2005) Explaining the unexplained? Overcoming the distortions of a dualist understanding of medically unexplained illness. *J Mental Health* 14,213-221.
98. Mayou R, Kirmayer IJ, Simon G, Kroenke K, Sharpe M (2005) Somatoform disorders: time for a new approach in DSM-V. *Am J Psychiatry* 162,847-855.
99. Black DW (2002) Paroxetine for multiple chemical sensitivity. *Am J Psychiatry* 159,1436-1437.
100. Das-Munshi J, Rubin GJ, Wessely S (2007) Multiple chemical sensitivities: review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 15,274-280.
101. Baines CJ, McKeown-Eyssen GE, Riley N, Cole DE, Marshall L, Loescher B, Jazmaji V (2004) Case-control study of multiple chemical sensitivity, comparing haematology, biochemistry, vitamins and serum volatile organic compound measures. *Occup Med (Lond)* 54,408-418.
102. Kanaan RA, Lepine JP, Wessely SC. (2007) The association or otherwise of the functional somatic syndromes. *Psychosom Med* 69,855-859.
103. Barsky AJ, Borus JF (1999) Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med* 130,910-921.
104. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. (1999) Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet* 354,936-939.
105. Staudenmayer H., Binkley K.E., Leznoff A., Phillips S. (2003) Idiopathic environmental intolerance Part 1: A causation analysis applying Bradford Hill's criteria to the toxicogenic theory. *Toxicol Rev* 22,235-246.
106. Hill AB (1965) The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 58:295-300.
107. Simon GE, Daniell W, Stockbridge H, Claypool K, Rosenstock L (1993) Immunologic, psychological and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity: A controlled study. *Am J Psychiatry* 41, 97-103.
108. Fiedler N, Kipen HM, Deluca J, Kelly-McNeil K, Natelson B (1996) A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 58, 38-49.
109. Epping-Jordan JE, Compas BE, Osowiecki G et al. (1999) Psychological adjustment to breast cancer: processes of emotional distress. *Health Psychol* 18, 315-326.
110. Sheard T, Maguire P (1999) The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients. results of two meta-analyses. *Brit J Cancer* 80, 1770-1780.
111. Moorey S, Greer S, Watson M, Gorman C, Rowden L, Tunmore R, Robertson B, Bliss J (1991) The factor structure and factor stability of the hospital anxiety and depression scale in patients with cancer. *Br J Psychiatry* 158,255-259.
112. Hawley DJ, Wolfe F (1988) Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study of 400 patients. *J Rheumatol* 15, 932-941.
113. Pincus T, Griffith J, Cantor S, Torresin W. Prevalence of self-reported depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 5, 147-150.
114. Kuhn, TS (1996) *The Structure of Scientific Revolutions*, 3rd edition. University of Chicago Press, Chicago.

115. Hirvonen MR, Nevalainen A, Makkonen N, Mönkkönen J, Savolainen K (1997) Induced production of nitric oxide, tumor necrosis factor, and interleukin-6 in RAW 264.7 macrophages by streptomycetes from indoor air of moldy houses. *Arch Environ Health* 52,426-432.
116. Ruotsalainen M, Hyvärinen A, Nevalainen A, Savolainen KM (1995) Production of reactive oxygen metabolites by opsonized fungi and bacteria isolated from indoor air, and their interactions with soluble stimuli, fMLP or PMA. *Environ Res* 69,122-131.