



Handlungsorientierte Praxisleitlinie der Klinischen Umweltmedizin

Teil II Therapie



Herausgegeben vom
Deutscher Berufsverband Klinischer Umweltmediziner e. V.
www.dbu-online.de

Mit der freundlichen Unterstützung des Vereins zur Förderung der
Umweltmedizin der Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holstein
www.kvsh.de



Deutscher Berufsverband Klinischer Umweltmediziner e. V.
www.dbu-online.de



Handlungsorientierte Praxisleitlinie der Klinischen Umweltmedizin

Autoren: C.-H. Bückendorf, F. Bartram, A. Bauer, V. v. Baehr, V. Engelhardt, W. Huber, E. Schnakenberg, K. Müller
P. Ohnsorge, C. Mai, J.-M. Träder, O. Zais

Teil II. - Therapie

Inhaltsverzeichnis	Seite
II.1 Einleitung	2
II.1.1 Definitionen	2
II.1.2 Evidenzbasierung	3
II.2 Übersicht	4
II.3 Therapiemodule	5
II.3.A Expositionsminderung	5
II.3.A.1 Minderung der relevanten äußeren Exposition	5
II.3.A.2 Minderung der relevanten inneren Exposition	5
II.3.B Funktionsverbesserung	6
II.3.B.1 Symptomorientierte Behandlung akuter Symptome sowie chronischer Symptome und komplexer Syndrome	6
II.3.B.2 Optimierung der relevanten Stoffwechselwege und -funktionen	9
Referenzen	18

II.1 Einleitung

Das Kernelement der Therapie einer umweltmedizinischen Erkrankung (UME) stellt immer der schnelle Expositionsstopp bzw. die Expositions-minderung dar. Der Verlauf der UME ist dabei abhängig von der Möglichkeit, die Expositions-minderung bezüglich aller Umweltstressoren zügig herbeizuführen. Hierzu existiert eine Vielzahl von publizierten Verlaufsbeobachtungen, Follow-up-Studien und Reviews (siehe Teil I. Verlauf 5.3: **EVG= II-III, Referenzen:** siehe dort).

Viele Jahre nach den Anfängen der Umweltmedizin in Deutschland, folgen auch heute noch chronische und komplexe Syndrome mit Erschöpfung, Schmerzen, neurodegenerativen Erkrankungen und/oder Hypersensitivitäten auf Umwelttoxinen, die mit Gesundheitsstörungen assoziiert werden. Dies ist begründet durch die langen Expositions- und Krankheitszeiten, bei oft schleichendem Beginn, vor dem Erkennen der Ursachen der Symptome und vor Beginn einer geeigneten Therapie. So vergingen bei einem Kollektiv von Patienten mit chronischen UME im Mittel 12,8 Jahre mit vielen Arztbesuchen, Untersuchungen und Klinikaufenthalten bis zur richtigen Diagnosestellung. Die Wahrnehmung der nicht auf Klinische Umweltmedizin spezialisierten Ärzte und des medizinischen Personals in Praxen und Krankenhäusern für die Symptome und Intoleranzreaktionen der Betroffenen war gering. Zusammengefasst ergab sich das Bild einer erheblichen medizinischen Unterversorgung der Patienten mit UME (Bauer et al. 2009). Angaben zur Erkrankungsdauer anderer Autoren liegen bei 5 bis über 20 Jahren (Black et al. 2001, Eis et al. 2008).

Die Einschränkungen der Betroffenen liegen dabei nicht nur im körperlichen Bereich. Vielmehr sind sie auch im sozialen und beruflichen Umfeld sowie in vielen Aspekten des täglichen Lebens deutlich eingeschränkt. Mit der Expositionszeit und der Erkrankungsdauer bzw. der Zeit ohne geeignete Therapie steigen die Häufigkeit und Schwere von Symptomen sowie die Folgen wie soziale Isolation, psychische Reaktionen und Arbeitslosigkeit an (Miller und Prihoda 1999, Black et al. 2001, Caress et al. 2002 + 2009, Bauer et al. 2010). Die Dauer der Erkrankung beeinträchtigt bei den Patienten mit chronischen UME signifikant gesundheitsbezogene, seelische und soziale Parameter sowie den Erfolg der Behandlung (Bauer et al. 2010).

Es wird für diese komplexen Krankheitsbilder eine mehrdimensionale Therapie benötigt, welche alle Aspekte der Erkrankung angemessen berücksichtigt. Diese umfasst die Module:

A. Beratung zur Expositions-minderung

B. Funktionsverbesserung

C. Anleitung zu Copingstrategien und Rehabilitation

II.1.1 Definitionen

Aus: Handlungsorientierte umweltmedizinische Praxisleitlinie Teil I. (Bartram et al. 2011; Referenzen: siehe dort)

„Umweltmedizin ist dasjenige interdisziplinäre Fachgebiet, das sich mit der Erforschung, Erkennung, Behandlung und Prävention umweltbedingter und umweltassoziierter Gesundheitsstörungen befasst. Als zentraler Fachgegenstand gelten anthropogene Umweltbelastungen und deren gesundheitsbeeinträchtigende Auswirkungen. Üblicherweise wird zwischen einer mehr bevölkerungsorientierten, primär präventiv ausgerichteten Komponente der Umweltmedizin und einer patientenbezogenen, individualmedizinischen Ausrichtung unterschieden...“ „...Die klinische Umweltmedizin umfasst dabei die (individual)medizinische Betreuung von Einzelpersonen mit gesundheitlichen Beschwerden oder auffälligen Untersuchungsbefunden, die mit Umweltfaktoren ... in Verbindung gebracht werden...“ (BÄK 2006). Im Bereich der klinischen Umweltmedizin müssen sowohl die individuelle Empfindlichkeit des Betroffenen als auch die besonderen Eigenschaften komplexer Einflüsse berücksichtigt werden (Böse-O'Reilly et al. 2001).

Die exogenen Noxen als Verursacher umweltmedizinischer Krankheitsbilder sowie ihre Quellen können sehr vielfältig sein. Am häufigsten treten Erkrankungen und Gesundheitsstörungen auf, die mit Innenraumschad- und -reizstoffen assoziiert sind. Sie trafen bei ca. 70-80% der Patienten in der umweltmedizinischen Praxis zu (Alsen-Hinrichs et al. 1998) und werden daher hier in Hinsicht auf die Literaturverweise schwerpunktmäßig berücksichtigt. Neben den biologischen, chemischen und psycho-sozialen Triggern finden physikalische Trigger inzwischen zunehmende Beachtung.

Die Patientengruppe, auf die sich diese Leitlinie bezieht, wird im weiteren Text mit PUME bezeichnet. Umweltmedizinische Erkrankungen werden im weiteren Text mit UME abgekürzt.

II.1.2 Evidenzbasierung

Aus: Handlungsorientierte Praxisleitlinie der Klinischen Umweltmedizin Teil I. (Bartram et al. 2011; Referenzen: siehe dort).

Soweit vorhanden, wurde die zu den einzelnen Themenbereichen relevante Literatur anhand des Evidenzgrades eingeordnet und mit Empfehlungsgraden 1-5 bewertet. Die zugehörigen Evidenzgrade

(EVG) I-V (gemäß Oxford Centre of Evidence-Based Medicine) als auch die Stärke des Konsens in der Leitliniengruppe werden bei den Empfehlungen angegeben.

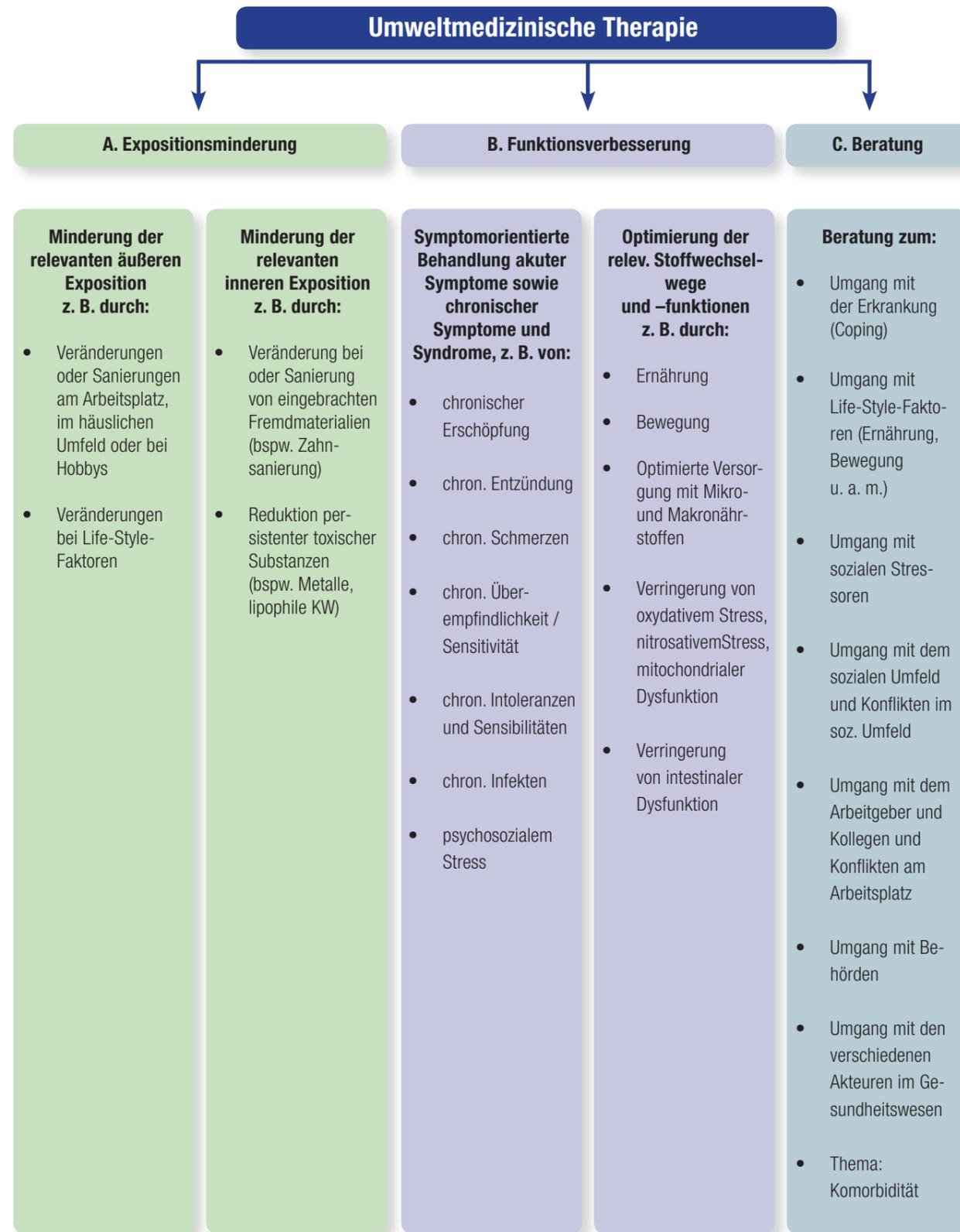
Liegt keine ausreichende Datenlage vor (Evidenzgrade 4-5), wurde unter Berücksichtigung des „Konsens“ eine Empfehlung festgelegt.

Tabelle 1-1: Einordnung in Evidenzgrade I bis V in der evidenzbasierten Medizin

Evidenzgrad	Kriterien
Ia:	„Evidenz“ aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib:	„Evidenz“ aufgrund von mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
Ila:	„Evidenz“ aufgrund von mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung, systematischer Review u.Ä.
Ilb:	„Evidenz“ aufgrund von mindestens einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie, retrospektive Kohortenstudie, explorative Kohortenstudie
III:	„Evidenz“ aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien (z.B. Beobachtungsstudien (vorher-nachher), Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontrollstudien)
IV:	„Evidenz“ aufgrund von Fall-Serien, Berichte von Expertengruppen, Konsensuskonferenzen
V:	Expertenmeinungen und -aussagen bzw. klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten

Quelle: Leitlinien-Manual der AWMF und der Ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung (ÄZQ), siehe auch <http://leitlinien.net/>

Übersicht - Anamnese und Diagnostik (Teil I.) gefolgt durch:



II.3.A Expositionsminderung

Das Kernelement bei UME stellt der zügige Expositionsstopp bzw. die Verminderung der Exposition auf ein verträgliches Maß dar. (vgl. I. Punkt 5.3.).

II.3.A.1 Minderung der relevanten äußeren Exposition

II.3.A.1.1 Veränderungen oder Sanierungen am Arbeitsplatz, im häuslichen Umfeld oder beim Nachgehen von Freizeitbeschäftigungen

Es wird empfohlen, durch Veränderungen oder Sanierungen am Arbeitsplatz, im häuslichen Umfeld oder bei Hobbys und ähnlichen Beschäftigungen die äußere Exposition auf ein individuell verträgliches Maß zu reduzieren.

Die exogenen Noxen als Verursacher umweltmedizinischer Krankheitsbilder sowie ihre Quellen können sehr vielfältig sein. Am häufigsten traten bisher Erkrankungen und Gesundheitsstörungen auf, die mit Innenraumschad- und -reizstoffen assoziiert sind. In stärkerem Maß müssen physikalische Trigger reduziert werden. Die Verringerung der Exposition führt bei einem Großteil der Patienten zu signifikanten Verbesserungen des Gesundheitszustandes bis hin zur vollständigen Wiederherstellung.

(hier verweisen wir auf die umfangreichen Referenzen des Teil I. der Leitlinie Punkt 5, weitere Referenzen sind: Shoemaker et al. 2005, Charpin-Kardouch et al. 2007, van Valen et al. 2009, Norbäck 2009, Belyaev et al. 2016) **(EVG= II, Konsens A – 100%)**.

Folgende Faktoren wirken sich ungünstig auf die Prognose aus:

- hohe Exposition(en) und / oder lange Expositionszeiten
- Mehrfachexposition
- lange Erkrankungszeiten (Gefahr der Chronifizierung)
- Komorbidität / Vulnerabilität / Suszeptibilität
- Fehler bei der Sanierung (bspw. unvollständige Sanierung, hohe Konzentration an Noxen während der Sanierung oder Einbringen neuer Noxen durch die Sanierungsmaßnahmen / Ersatzmaterialien)

(hier verweisen wir auf die umfangreichen Referenzen des Teil I. der Leitlinie Punkt 5, weitere Referenzen sind: Edvardsson et al. 2008, van Valen et al. 2009, Zhang et al. 2012, Karvala et al. 2014, Vuokko et al. 2014) **(EVG= II, Konsens A – 100%)**.

II.3.A.1.2 Veränderungen bei Life-Style-Faktoren

Persönliche Life-Style-Faktoren, die zu einer allgemeinen Exposition beitragen, wie bspw. Tabakkonsum / Passivrauchen, wirken sich ungünstig sowohl auf die Schwere der Erkrankung als auch die Prognose aus. Es wird empfohlen, den Patienten bzw. das soziale Umfeld des Patienten zu einer Veränderung des diesbezüglichen Verhaltens zu bewegen (Tabakkonsum / Passivrauchen: Bornehag et al. 2004, Sahlberg et al. 2009. **(EVG= II, Konsens A - 92%)** Neben Tabakrauch betrifft dies den Konsum von Alkohol und anderen psychoaktiven Substanzen

Verringerung, Vermeidung und Optimierung:

- Vermeidung bzw. weitestgehende Verringerung von Produkten, aus denen in erhöhtem Maße volatile organische Substanzen freigesetzt werden (z. B. Mittel zur Körperpflege, Raumpflege, Desinfektion, zur Innenraumausstattung wie Anstriche, Bodenbeläge, Wandverkleidungen, Einrichtungsgegenstände, Kleidung; Spielzeug, Hobbybereich u.a.m.)
- Optimierung der Ernährung und der Nahrungsmittelqualität (Gibson et al. 2003, Bauer et al. 2003, Schwarz et al. 2006). **(EVG= II, Konsens A – 100%)**

II.3.A.2 Minderung der relevanten inneren Exposition

II.3.A.2.1 Veränderung bei oder Sanierung von eingebrachten Fremdmaterialien

Es wird empfohlen, inkorporierte Fremdmaterialien ggf. zu entfernen bzw. durch verträgliche Materialien zu ersetzen, wenn sie in relevanter Weise die Gesundheit des Patienten beeinträchtigen. Die Verträglichkeit der Ersatzmaterialien soll vor dem Einbringen in geeigneter Weise untersucht werden.

Folgende Faktoren wirken sich auch hier ungünstig auf die Prognose aus:

- hohe Exposition(en) und / oder lange Expositionszeiten
- lange Erkrankungszeiten (Gefahr der Chronifizierung)
- Komorbidität / Vulnerabilität / Suszeptibilität

Der überwiegende Teil der diesbezüglichen Literatur liegt zum Thema Dentalmaterialien vor (hier vor allem: Metalle). Aus diversen Studien geht weiterhin hervor, dass Fehler bei der Zahnsanierung (bspw. unvollständigen Sanierung) zu keinen oder nur teilweisen Verbesserungen führen (hier verweisen wir auf die umfangreichen Referenzen des Teil I. der Leitlinie Punkt 5, weitere Referenzen: Lygre et al. 2005, Valentine-Thon et al. 2006, Lygre et al. 2013, Rajjineesh et al. 2015). **(EVG= II, Konsens A – 100%)**

II.3.A.2.2 Reduktion persistenter toxischer Substanzen

Wir alle sind einer ständigen diffusen Hintergrundexposition gegenüber Umwelttoxinen ausgesetzt. Einige dieser Noxen werden im Körper angereichert und in ggf. nur geringerem Maße wieder ausgeschieden als sie aufgenommen werden. Dies gilt vor allem für persistente organische Kohlenwasserstoffe und einige toxische Metalle. Bei hohen oder häufiger: langandauernden akkumulierenden Expositionen oder aber erhöhter Vulnerabilität, z.B. durch Sensibilisierungen oder definierte Enzym polymorphismen der entgiftenden Systeme, ist es sinnvoll, diese Körperlast zu senken (Marquardt und Schäfer 2004).

Ggf. sollte dieser Schritt erst nach Optimierung der Funktionen (Abschnitt B) erfolgen.

Mögliche Maßnahmen sind:

- Unterstützung und Optimierung des Metabolismus
- Funktionsoptimierung der ausscheidenden Organe: Darm, Niere, Haut, Lunge
- Gabe von Komplexbildnern
- therapeutische Apherese

Hierbei ist mit äußerster Vorsicht vorzugehen, da es unter den Maßnahmen aufgrund von Mobilisierung der Noxen aus den Speicherorganen zu vorübergehenden Expositionsspitzen kommen kann. Eine allgemeine standardisierte Empfehlung sollte aufgrund der Komplexität der Erkrankungen nicht gegeben werden.

(EVG= II, Konsens A – 100%)

Der überwiegende Teil der diesbezüglichen Literatur liegt zur Gabe von Komplexbildnern zur Reduktion von toxischen Metallen vor, z. B. Dimercaptopropansulfonsäure (DMPS) bei Quecksilber und weiteren Metallen. (Stenmann und Grans 1997, Bernhoft 2012): Nach dem ausführlichen Review von Bernhoft (2012) ist die Höhe der Ausscheidung von Quecksilber nach der Gabe von DMPS korreliert

mit der Exposition (z. B. Anzahl der Amalgamfüllungen, sonstige Expositionen am Arbeitsplatz oder Verzehr von quecksilberbelastetem Fisch) sowie auch mit der Verbesserung von Symptomen. Bei Patienten mit Enzym polymorphismen der Glutathion-S-Transferasen (GST) ist die Ausscheidung als auch die Verbesserung verzögert. Die Indikation für die Gabe von DMPS ist nach dem klinischen Bild des Patienten und der Anamnese zu stellen, eine internationale Übereinkunft zur Indikation existiert nicht. Weitere Komplexbildner sind Ethylendiamintetraazetat (EDTA) und Dimercaptosuccinicacid (DSMA) und weitere. (Übersicht bei YE et al. 2016). Die gleichzeitige Anwendung von zwei Komplexbildnern oder einer Hämodialyse bzw. einer Plasmapherese verringert nach dem Review von YE et al. (2016) die notwendigen Einzeldosen des Komplexbildners und verbessert die Wirkung der Einzelmaßnahmen.

II.3.B Funktionsverbesserung

II.3.B.1 Symptomorientierte Behandlung akuter und chronischer Symptome sowie komplexer Syndrome

II.3.B.1.1 Akute Symptome

Die **akuten Symptome** einer relevanten Exposition gegenüber Umwelttoxinen können je nach Disposition des Patienten und Art der Exposition sehr unterschiedlich ausfallen. Überhäufig sind es Reizerscheinungen an Augen, Atemwegen, Haut und Schleimhäuten sowie unspezifische Symptome wie z. B. Kopfschmerzen, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, allgemeines Krankheitsgefühl wie bei einem Infekt. Nur ein Expositionsstopp bzw. eine relevante Verringerung der Exposition führen hier zu Verbesserungen (vgl. Punkt A). Die erforderlichen Maßnahmen benötigen häufig Zeit. Die akuten Symptome umweltmedizinischer Erkrankungen bedürfen auch allgemein-medizinischer Maßnahmen, unter Beachtung der individuellen Verträglichkeit. Dies sollte solange erfolgen, bis die Elimination bzw. Minimierung der Noxen und die klinisch-umweltmedizinische Therapie ausreichende Effekte zeigen (vgl. Teil I. 4.3 bis 4.6). **(EVG= II-IV, EVG= II, Konsens A – 100%)**

Leichtere und einfach einzuordnende UME sind in der Regel nach Expositionsstopp schnell reversibel. Ursachen der chronischen Erkrankung werden oft erst viele Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome erkannt. Aufgrund der fehlenden Wahrnehmung von Mehrfachbelastungen sowie der Nichtbeachtung der aktuellen Vulnerabilität und individueller Suszeptibilität, kommt es jedoch zunehmend zu chronischen Krankheitsverläufen. (vgl. Teil I. 4.3 bis 4.6 und 5.3, Referenzen: siehe dort).

II.3.B.1.2 Chronische Symptome

Leichtere und einfach einzuordnende UME sind in der Regel nach Expositionsstopp schnell reversibel. Ursachen der komplexen chronischen Erkrankung werden oft erst viele Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome erkannt. Aufgrund der fehlenden Wahrnehmung von Mehrfachbelastungen sowie der Nichtbeachtung der aktuellen Vulnerabilität und individueller Suszeptibilität, kommt es häufig zu chronischen Krankheitsverläufen. (vgl. Teil I. 4.3 bis 4.6 und 5.3, Referenzen: siehe dort). **(EVG – II-III, Konsens A – 92%)**

Dabei sind ggf. die Empfehlungen und Leitlinien anderer Fachgesellschaften insofern zu beachten, als sie mit der umweltmedizinischen Therapie interferieren. **(EVG= II-III, Konsens A- 100%)**

Als Konsens geben wir im weiteren Verlauf Referenzen an und nennen Stichworte. Ersatzweise nennen wir Konsensberichte, Reviews oder Studien, die das therapeutische Vorgehen bei den Syndromen zum Thema haben. Die vollständige Abhandlung aller Maßnahmen beim Vorliegen von chronischen multifaktoriellen Syndromen geht über den Rahmen dieser Leitlinie hinaus. Es wird empfohlen, bei der Behandlung der chronischen Symptome umweltmedizinischer Erkrankungen, die Vulnerabilität, die Suszeptibilität und die Machbarkeit in der Reihenfolge der therapeutischen Schritte zu berücksichtigen. **(EVG= V, Konsens= A – 100%)**

Tabelle B1-2: Chronische Multisystemerkrankungen auf der Basis chronischer UME und mögliche Komorbiditäten, Therapiebausteine und ihre Evidenzgrade

Chronische Multisystemerkrankungen auf der Basis chronischer UME	Therapiebausteine	Referenzen
chronische Entzündung	<p>Antiinflammatorische Therapie</p> <p>Spezifische antimikrobielle Therapie</p> <p>Abbau von oxidativem und nitrosativem Stress durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antiinflammatorische Ernährung • Supplementierung von Mikro- oder Makronährstoffen bei Bedarf <p>Hinweis: Eine Therapie mit Antioxidantien sollte nicht „auf Verdacht“, sondern nur bei „Bedarf“, d.h. nach Nachweis von Mangelzuständen oder erhöhtem Verbrauch (Oxidativer Stress) erfolgen, da ein „Normalmaß“ an oxidativem Stress physiologisch sinnvoll und notwendig ist (Borut et al. 2014). (EVG= II-IV, Konsens A – 92%)</p>	<p>Keine Leitlinie, sehr umfassende Reviews:</p> <p>Gomez-Mejiba et al. (2009) Borut et al. (2014)</p> <p>Weitere:</p> <p>Blanco-Ayala et al. (2014) Flora et al. (2013 und 2008) Rusetskaya et al. (2015) Chen et al. (2016)</p>
mit chronische Infektanfälligkeit	spezifische Therapien nach Erreger und klinischem Bild (z.B. Borreliose)	jeweilige fachspezifische Leitlinie

Konsiliarische Empfehlungen sollten die Grundregeln der Klinischen Umweltmedizin berücksichtigen. Chronische multifaktorielle Syndrome und komplexe chronische Multisystemerkrankungen welche häufig mit UME assoziiert sind, wurden in Tabelle B1-1 aufgeführt. Alle unten genannten Syndrome können in Kombination miteinander oder isoliert auftreten. Es ist zu berücksichtigen, dass unterschiedliche Ursachen für die Entwicklung der Syndrome bestehen oder mitverantwortlich sein können. Dieses ist bei der Therapie zu beachten. Evidenz besteht im Wesentlichen für die in Tabelle B1-2 genannten Syndrome. Es schließt nicht aus, dass es weitere gibt (siehe Referenzen in Tabelle B1-2).

Beim „Chronic-Fatigue-Syndrom (CFS)“ bzw. Myalgischer Encephalomyelitis (ME) konnten beispielsweise eine ganze Anzahl pathologischer Immun-/Entzündungsparameter nachgewiesen werden (Carruthers et al. 2011). Diese Patienten weisen häufig vergleichbare Befunde auf, so wie sie bei Patienten mit chemischer Sensitivität sowie anderen Intoleranzen und Schmerzsyndromen gefunden werden.

chronische Überempfindlichkeit / Sensitivität gegenüber Stressoren / Trigger (physikalisch, chemisch, biologisch)	<p>Konsens:</p> <ul style="list-style-type: none"> multimodale Therapie siehe II.2 Übersicht bei aktuell anhaltender Exposition (äußerer, innerer): Verminderung: s. Teil A. sowie Anpassung von Life-Style-Faktoren Beratung zum Umgang mit der Erkrankung siehe II. 2 C <p>(EVG= I-II, Konsens A – 100%)</p>	<p>Keine Leitlinie, kein internationaler Konsens, umfassender Report:</p> <p>NICNAS et al. (2010)</p> <p>Weitere:</p> <p>Patientenbefragung (Gibson et al. 2003)</p> <p>Verlaufsstudie</p> <p>(Bauer et al. 2003, Schwarz et al. 2006)</p> <p>zum Thema EMS:</p> <p>siehe Guideline bei Belyaev et al. 2016</p>
chronische Intoleranzen und Sensibilitäten	spezifische Therapien in Abhängigkeit von den Auslösern und immunologischen Mechanismen	Jeweilige fachspezifische Leitlinie
chronische Intoleranzen und Sensibilitäten	mit Nachweis mittels geeigneter Verfahren: spezifische Therapien nach Auslösern und klinischem Bild: bspw. Asthma, Allergien, Nahrungsmittelintoleranzen.	Jeweilige fachspezifische Leitlinie
chronische Erschöpfung, Myalgische Encephalomyelitis (ME / CFS)*	<ul style="list-style-type: none"> Aufklärung individueller Behandlungsplan Priorisierung der schwersten Symptome und Beeinträchtigungen Therapiemodule: siehe II.2 Übersicht individuelle symptomatische medikamentöse Therapie (Verträglichkeit beachten!: Behandlung nach individueller Toleranz <p>(EVG= II-IV, Konsens= 100%)</p>	<p>Konsensus-Bericht:</p> <p>Carruthers et al. (2011), Carruthers et al. (2012)</p> <p>AWMF Leitlinie „chronische Müdigkeit“</p>
chronische Schmerzen	<ul style="list-style-type: none"> Aufklärung individueller Behandlungsplan strukturierte Patientenführung spezifische medikamentöse Therapie (individuelle Verträglichkeit beachten! s.o.) nicht-medikamentös: <ul style="list-style-type: none"> z. B. Physiotherapie, Physikalische Therapie, aktivierende Maßnahmen, Entspannungsverfahren, Verhaltenstherapie, Beratung zu weitergeh. Hilfen <p>(EVG= I-II, Konsens= 100%).</p>	<p>AWMF Leitlinie 053-036k (2013)</p> <p>(in Überarbeitung), gültig bis 30.09.2018</p> <p>Neufassung liegt nicht vor</p>
psychosozialer Stress	siehe Punkt C.	siehe Punkt C.

(Referenzen: Siehe auch: I. 4.3 bis 4.6, 5.3).

Da das individuelle klinische Bild des Patienten mit einer chronischen UME den oben beschriebenen Syndromen oft nur teilweise zuzuordnen ist, Mischformen häufig sind und die Symptome auch ohne Beteiligung (bzw. mit noch nicht bekannten) umweltmedizinischer Faktoren auftreten können und die Therapiemodule sich ähneln, **empfehlen wir vorzugsweise den Begriff „Umweltassoziierte Multisystemerkrankung“ an der Stelle einzelner Syndromnennungen zu verwenden. (EVG= V, Konsens= A - 100 %)**

In der Regel ist ein multimodales mehrstufiges Vorgehen notwendig. (EVG= II, Konsens= A – 92%)

II.3.B.2 Optimierung der relevanten Stoffwechselwege und -funktionen

Es ist notwendig, die für die Entgiftung von Noxen relevanten Stoffwechselwege und -funktionen durch die optimierte Versorgung (Ernährung / Supplementierung) mit Mikro- und Makronährstoffen nach Bedarf **zu unterstützen.**

Wichtige Cofaktoren von entgiftenden Systemen sind:

- wasserlösliche Vitamine:**
B1, B2, B3, B6, Folsäure, B12, C
- fettlösliche Vitamine:**
E, D und beta-Carotine
- Mineralstoffe / Spurenelemente:**
Magnesium, Eisen, Selen, Zink, Kupfer, Mangan
- Vitamine:**
Coenzym Q10, Alpha-Liponsäure
- Essentielle Fettsäuren:**
Omega-3-Fettsäuren
- Aminosäuren:**
N-Acetyl-Cystein, L-Tryptophan, Taurine

Beispiele:

Wichtige antioxidative Enzyme zum Abfangen freier Radikale und ihre Cofaktoren sind die Glutathion-Peroxidase, Glutathionreduktase, Katalasen und die Superoxid-Dismutasen. Nicht enzymatische Antioxidanzien sind u. a. : Selen, Zink, Mangan, Kupfer, Eisen, Coenzym Q10, NAC, β-Carotin, Retinoide, Flavonoide, Polyphenole, Vitamin C und Vitamin E

Es wird empfohlen, die Stoffwechselwege und -funktionen zu unterstützen, die bei umweltmedizinischen Erkrankungen besonderen Belastungen / Gefährdungen ausgesetzt sind:

Dazu zählt die optimierte Versorgung (Ernährung / Supplementierung) mit Mikro- und Makronährstoffen nach Bedarf sowie die Verminderung von auslösenden / unterhaltenden Faktoren (siehe Punkt A) und die Verringerung von chronischer Entzündung / von oxydativem Stress (und deren Folgen, bspw. Lipidperoxidation, nitrosativer Stress, mitochondriale Dysfunktion).

EVG= II, Konsens= A – 100%, beispielsweise durch:

- Antientzündlich wirksame Nahrungsmittel / Ernährung **(EVG= II)** (Beispiele und alle Referenzen siehe Tab. B2-2)
- Polyphenole / Flavonoide **(EVG= II)**
- Omega-3-Fettsäuren **(EVG= II)**
- Vit C, γ-, δ-Tocopherol **(EVG= II)**
- Zink, Selen **(EVG= II)**
- N-Acetylcystein, alpha-Liponsäure, Lycopene, Melatonin, Lutein, Seleno-Methionin **(EVG= II)**
- Glutathion (GSH), Superoxid-Dismutase (SOD), Katalase

Hierbei ist zu beachten:

Ziel einer Antioxidantientherapie muss die Wiederherstellung des Oxidativen - Antioxidativen - Gleichgewichts sein. Wenn es ausreichend, sind hierbei Nahrungsmittel, die reich an antioxidativ wirkenden Substanzen sind, einer Gabe von synthetischen Antioxidantien vorzuziehen. Vor der Gabe von synthetischen Antioxidantien wird empfohlen, den Nachweis von erhöhtem oxidativen Stress, bzw. einem oxidativen Ungleichgewicht, labordiagnostisch zu überprüfen. (Mustata et al. 2005, Borut et al. 2013, Borut und Rok 2014).

Tabelle B 2-1 gibt eine Literaturübersicht über Studien, vorzugsweise Reviews und Metaanalysen zu der Thematik:

Beeinträchtigung und Unterstützung im umweltmedizinischen Sinn relevanter Stoffwechselwege und -funktionen (v.a. Hinweise auf: chronische Entzündungsprozesse, Autoimmunität, oxidative / antioxidative Effekte, Antioxidantien, Supplementierung von Mikro- und Makro-nährstoffen im weiteren Sinne).

Tabelle B 2-1: Beeinträchtigung bei und Unterstützung von relevanten Stoffwechselwegen und -funktionen und ihre Evidenzgrade bei UME

Beispiele von Expositionsfaktoren, multifaktorielles Syndrom	Stoffwechselwege und -funktionen	Referenz
Expositionsfaktoren verursachen oxidativen Stress / nitrosativen Stress / Inflammation (EVG= I)		
Chemische, physikalische und mikrobiologische Stressoren:	<ul style="list-style-type: none"> induzieren Chemokine, aktivieren Immunzellen, lösen inflammatorische Reaktionen und oxidativen Stress in den Atemwegen aus die Reaktionen sind nicht auf die Atemwege beschränkt, sondern können weitere Organe mit einbeziehen (systemische Inflammation) genetische Polymorphismen, die eine verminderte Funktion entgiftender Enzyme zur Folge haben, sind u.a. assoziiert mit „Airway Hyperresponsiveness“ und Asthma (hier: GSTP1 und GSTM1 Varianten) können Autoimmunreaktionen bei genetischer Suszeptibilität verstärken / induzieren / triggern sind assoziiert mit neurodegenerativen Erkrankungen 	Gomez-Mejiba et al. 2009
Luftschadstoffe (Feinstaub, SOx, NOx, Dieselverbrennungsrückstände, Tabakrauch u.a.)	Risiko für Autoimmunerkrankungen (AIE) steigt mit Exposition, Beginn von AIE ist mit Expositionsperioden assoziiert...	Farhat et al. 2011
Cadmium, PCB (chronisch, low-level)	oxidativer Stress durch Verbrauch an antioxidativen Ressourcen	Jacquet et al. 2016
Die Supplementierung von Antioxidantien verringert oxidativen Stress / nitrosativen Stress / Inflammation bei exponierten Personen (EVG= I)		
Luftschadstoffe (Feinstaub, SOx, NOx, Schwermetalle, Dioxine u.a.)	<p>Belastetes Kollektiv:</p> <p>erhöht: Lipidperoxidation, Proteincarbonyle</p> <p>erniedrigt: Glutathion, γ- bzw. δ-Tocopherol, GPx, Superoxid-Dismutasen, Katalasen</p> <ul style="list-style-type: none"> Intervention mit Vit C und Vit E: <p>Normalisierung von: Lipidperoxidation, Proteincarbonyle, GSH, Alpha-Tocopherol, SOD, KAT</p> <p>GPx: bei Untergruppe</p>	Wilhelm et al. 2010

Ozon, NOx, SOx, Tabakrauch, Feinstaub, Asbest, Pestizide, Organochlor-Verbindungen, Formaldehyd u.a.m.	<p>Alle erhöhen oxidativen Stress, Antioxidantien wirken protektiv:</p> <p>Ozon: Vit C, und β-Carotin, uneinheitlich: Vit E</p> <p>SOx: Vit C und E, GSH, Sanddornsaamenöl</p> <p>Tabakrauch: Vit C, Vit E, Coffein, Polyphenole aus Grünem Tee, Tomaten-Gemüsesaft</p> <p>uneinheitlich: Grüner Tee, negativ: β-Carotin</p> <p>NOx: Vit C, Vit E, Lycopene</p> <p>Feinstaub: Vit C, Vit E, N-Acetylcystein, Deferoxamin</p> <p>Asbest: Grünteeextrakt, SOD, negativ: β-Carotin</p> <p>Paraquat: Vit C und Vit E, Melatonin, Vitamin A, Zink, negativ: Eisen, Kupfer</p> <p>Aldrin und Dieldrin: Vit C und E</p> <p>DDT: N-Acetylcystein</p> <p>Dioxine: Vit A, Vit E, Quercetin, Curcumin, β-Myrcene, 1,8-Cineol, Resveratrol, Tee-Farbstoffe, uneinheitlich: Vit E</p> <p>PCB: Vit C, Vit E, N-Acetylcystein, SOD, Katalase Flavonoide (Polyphenole aus Grünem Tee, Quercetin), Roter Ginseng, Melatonin, Lycopene</p> <p>Formaldehyd: Rosenöl, Melatonin</p> <p>Tetrachlor-Kohlenstoff: Vit E, Lutein, Melatonin, Pinolin, Curcuma, Capsaicin, Schwarze Johannisbeeren (Extrakt), Aprikosen, Propolis, Schwarzer Tee, Grüner Tee</p> <p>ionisierende Strahlung: Vit C, Vit E, N-Acetylcystein, α-Liponsäure, Seleno-Methionin, Succinate, Curcumin, Melatonin, Quercetin, Lycopene, Propolis, Sesamöl, Polyphenole aus Grünem Tee</p> <p>nicht-ionisierende Strahlung: Vit C und E, N-Acetylcystein, Polyphenole aus Grünem Tee, Melatonin, Polyphenole aus Propolis, Selen</p> <p>z.T. negative Effekte, wenn kein erhöhter oxidativer Stress vorliegt: Polyphenole aus Grünem Tee, Melatonin</p>	Borut und Rok 2014
Stadtbewohner in Korea (n=683)	Je höher die Antioxidantienaufnahme (Vit C und E) mit der Nahrung, desto niedriger sind die Bleikonzentrationen im Blut	Hong et al. 2013
Luftschadstoffe (Feinstaub, SOx, NOx, Dieselverbrennungsrückstände, Tabakrauch u.a.)	<p>Patienten mit Asthma, COPD: bei Exposition:</p> <ul style="list-style-type: none"> verschlechterte Lungenfunktion Marker oxidativer Stress erhöht veränderte Enzymaktivitäten: GSH, SOD Vit C erniedrigt 	Holguin et al. 2013

organische Lösemittel, Pestizide	<ul style="list-style-type: none"> oxidativer Stress, nitrosativer Stress, Inflammation (Stickstoffoxid (NO)-/Peroxynitrit (ONOO)-Zyklus) verschiedene organische Lösemittel, die eine chemische Sensibilisierung auslösen (Formaldehyd, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff) und verschiedene Organochlor-Pestizide triggern die Bildung von NO Organophosphat- und Carbamat-Insektizide inaktivieren die Acetylcholinesterase, aktivieren dadurch den „Muscarinic Response“, dies wiederum erhöht NO. Organische Lösemittel induzieren erhöhte Zytokinwerte durch Aktivierung von NOS2 	Pall and Satterlee 2001
----------------------------------	--	-------------------------

Die Supplementierung von Antioxidantien verringert Symptome / verbessert das Behandlungsergebnis bei exponierten Personen (EVG= I)

Ozon, NOx, SOx, Tabakrauch, Feinstaub, Asbest, Pestizide, Organochlor-Verbindungen, Formaldehyd u.a.m.	siehe oben	Borut und Rok 2014
Paraquat	Supplementierung von Antioxidantien (hier: Alpha-Liponsäure, Vit C und Selen) verbessern Behandlungsergebnis, verringern toxische Effekte	Blanco-Ayala et al. 2014
Quecksilber (HG), Methyl-HG	u. a. verringertes GSH, oxidativer Stress, Lipidperoxidation, Neurodegeneration, Mitochondriopathie Schutzfaktoren: Metallothioneine und GSH erhöhen, Selen und Omega-3-Fettsäuren supplementieren	Carocci et al. 2014
Schwermetalle	Die Gabe organischer Selenverbindungen verringert Toxizität durch antioxidative Effekte	Rusetskaya und Borodulin 2015
Schwermetalle	Supplementierung von Antioxidantien (hier: Alpha-Liponsäure, Quercetin, NAC u.a.m.) verringern toxische Effekte, regenerieren körpereigene antioxidative Systeme (GSH, Vit C, Vit E), das Therapieergebnis ist bei Supplementierung besser als bei der alleinigen Gabe von Chelatbildnern	Flora et al. 2013 Flora et al. 2008

Tabelle B 2-2:

Beeinträchtigung bei und Unterstützung von relevanten Stoffwechselwegen und –funktionen und ihre Evidenzgrade bei chronischen Multisystemerkrankungen

Bei chronischen Multisystemerkrankungen sind Marker für oxidativen Stress / nitrosativen Stress / Inflammation verändert (EVG= I)

MCS, EMS und MCS+EMS (n=727)	<ul style="list-style-type: none"> Marker für oxidativen Stress, nitrosativen Stress, Inflammation und Autoimmunprozesse sind auffällig: 40% haben erhöhte Histaminwerte 28% haben erhöhtes Nitrotyrosin (Peroxynitritmarker) 15 % S100B (Hinweis auf Störung der Blut-Hirn-Schranke) 23 % weisen Autoantikörper gegen O-Myelin auf 33 % haben erhöhte HSP27, HSP70-Werte (Hinweis auf biochemischen Stress, induziert bspw. NF-κB und Glutathion) 100 % gestörter Melatoninstoffwechsel bei Untergruppe mit Fatigue/Schlafstörungen überhäufige Hypoperfusion im Limbischen System und im Thalamus (Hinweis auf Inflammation in diesen Gehirnregionen) Patienten mit MCS und EMS wiesen besonders häufig abweichende Werte bzw. besonders hohe Abweichungen auf 	Belpomme et al. 2015
MCS	<p>Tierversuch: Feinstaub erhöht oxidativen Stress und Inflammation: NF-κB, Interferon-gamma (IFN-γ), Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α, Interleukin-6 (IL6))</p> <ul style="list-style-type: none"> Belastungstest bei MCS-Patienten (n=40): erhöhter oxidativer Stress und Inflammation, erniedrigte anti-inflammatorische Aktivität: gestörtes Oxidatives-Antioxidatives-Gleichgewicht, gestörte Blut-Hirn-Schranke: vor dem Test im Vergleich mit Kontrollen: erniedrigte IL10-Werte (anti-inflammatorisch), erhöhte IFN-γ-Werte (proinflammatorisch), erhöhte NF-κB-Synthese <p>Nach dem Belastungstest: IL10 unverändert, IFN-γ-Werte noch weiter erhöht</p> <p>Fallbeispiele: IFN-γ, NF-κB, S100-Protein erhöht durch häusliche Schimmelpilze, Alkylphosphate (Pestizide)</p>	Bartram et al. 2005

Bei chronischen Multisystemerkrankungen treten genetische Polymorphismen, die eine verminderte / geänderte Funktion entgiftender Enzyme zur Folge haben, häufiger auf, dies ist assoziiert mit erhöhtem oxidativen Stress (EVG= II)

<p>Multiple Chemical Sensitivity (MCS) Diskrepanz der wissenschaftlichen Bezeichnung von chronischen umweltmedizinischen Syndromen (hier: MCS / IEI = „Idiopathic Environmental Illness“ oder SRI: environmental „Sensitivity Related Illness“)</p>	<p>Häufig auftretend sind bei Patienten mit MCS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polymorphismen der Fremdstoff-metabolisierenden Enzymsysteme u. gestörte Aktivitäten der Systeme • Hinweise auf oxydativen Stress • chronische Inflammation • erhöhte Nitrit-/Nitrat-Plasma-Konzentrationen (assoziiert mit Cytokinen, Lipidperoxydation, Inflammation) • allergische und inflammatorische Symptome 	<p>Cullen MR (ed.): Workers with multiple chemical sensitivities. <i>Oc-cup Med: State Art Reviews</i> 2, 1987; 655-806.</p> <p>Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus. <i>Arch Environ Health</i> 1999; 54(3): 147-9.</p> <p>De Luca et al. 2010 De Luca et al. 2015 weitere Referenzen: Prang et al. 2003</p>
<p>MCS/IEI/SRI (s.o.)</p>	<p>Genvarianten von GST und CYP Isoformen, v.a. GSTP1, GSTM1, GSTT1, UGT1A1, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2D6*4, und CYP2D6*41 sind bei den SRI-Patienten überhäufig verändert</p>	<p>De Luca et al. 2011</p> <p>weitere Referenzen: Schnakenberg et al. 2007, Schnakenberg 2007 Müller K. E., Schnakenberg E., 2008;</p>
<p>MCS/IEI/SRI (s.o.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • erhöhte Nitrit-/Nitrat-Plasma-Konzentrationen im Vergleich mit gesunden Kontrollen • kein Unterschied bei folgenden genetischen Polymorphismen (NOS=Nitric Oxide Synthase): NOS2A C2087T (Ser608Leu) und NOS3 -786T>C bei SRI im Vergleich mit gesunden Kontrollen <p>Aber: SRI-Patienten mit NOS3 -786TT Wildtyp Genotyp hatten signifikant erhöhte Nitrit-/Nitrat-Plasma-Konzentrationen im Vergleich mit anderen SRI-Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • das (CCTTT)8 Allel reduzierte das Risiko für MCS, SMCS und FM/CFS jeweils um das dreifache, sechsfache bzw. achtfache • dagegen erhöhte das „11-Repeat Allel“ das Risiko für FM/CFS signifikant 	<p>De Luca et al. 2015</p>

Die Supplementierung von Antioxidantien verringert Symptome / verbessert das Behandlungsergebnis bei MCS (EVG= V- Konsens A – 83%)

<p>MCS</p>	<p>Siehe oben: Verschiedene organische Lösemittel und Pestizide triggern oxidativen Stress, nitrosativen Stress, Inflammation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antioxidantien-Therapie verbessert IEI Symptome • Die Verschlechterung der Symptome nach Expositionen kann durch die proinflammatorischen Wirkungen von NO und Peroxynitrit sowie der Ausschüttung proinflammatorischer Cytokine erklärt werden • MCS-Patienten berichten über positive Wirkungen von Vit B12, das in der Form von Hydroxocobalamin, insbesondere nitrosativen Stress entgegenwirkt (in vitro and in vivo). 	<p>Pall and Satterlee 2001</p>
<p>MCS: Patientenbefragung (n=917)</p>	<p>Folgende Aspekte wurden von MCS-Patienten am häufigsten als „sehr hilfreich“ oder „etwas hilfreich“ beschrieben: Expositionsverminderung (94%) Ernährungsumstellung (72%)</p> <p>Eher keinen Effekt hatten: Antioxidantien, Vitamine, Mineralien, Glutathion (Keine Prüfung, ob tatsächlich oxidativer Stress / Inflammation vorliegt)</p>	<p>Gibson et al. 2003</p>
<p>MCS: Patientenbefragung mit Verlaufskontrollen (n=105, n=224)</p>	<p>Deutlich positive Effekte von Maßnahmen zur Expositionsverminderung sowie einer Ernährungsumstellung auch nach 12 und 24 Monaten.</p> <p>Die orale oder parenterale Supplementierung von Mikro- und Makronährstoffen wird von vielen Patienten kurzfristig als symptomlindernd erlebt. Der Effekt war über einen längeren Zeitraum (12 Monate und 24 Monate) nicht nachweisbar. (Keine Prüfung, ob tatsächlich oxidativer Stress / Inflammation vorliegt)</p>	<p>Bauer et al. 2003, Schwarz et al. 2006 und 2007</p>

II.3.C Anleitung zu Copingstrategien und Rehabilitation

Das dritte Standbein der Therapie umweltmedizinischer Erkrankungen stellt die „Anleitung zur Rehabilitation“ dar.

Liegen **akute Symptome** einer aktuellen Exposition gegenüber Umwelttoxinen vor, ist hierzu eine Beratung erforderlich. Diese ist Thema des Teil I. dieser Leitlinie (vgl. I. Umweltmedizinische Diagnostik), ggf. unter Einbezug eines Umweltingenieurs oder Baubiologen, der eine Begehung der unter Verdacht stehenden Räumlichkeiten durchführen, Proben nehmen, Analysen veranlassen und hinsichtlich erforderlicher Maßnahmen beraten kann. Die Hinweise hierfür ergibt die umweltmedizinische Anamnese (vgl. Teil I.). Ein Expositionsstopp bzw. eine relevante Verringerung der Exposition ist Voraussetzung für gesundheitliche Verbesserungen (vgl. Teil II.A. und Teil I. 4.3 bis 4.6) **EVG= II-IV, Konsens= A – 100%**. Empfehlungen und Referenzen: siehe dort)

Liegt eine **chronische Verlaufsform** vor, ist eine umfangreiche Beratung erforderlich, da langjährige chronische Krankheitsbilder oft komplexe körperliche, soziale und seelische Folgen haben, die in die Therapie einbezogen werden müssen. Dies gilt auch für das Vorliegen einer chronischen Multisystemerkrankung mit Hypersensitivitäten gegenüber Umwelttoxinen.

Wir empfehlen bei chronischen Verlaufsformen eine Beratung der Patienten, die folgende Bereiche berücksichtigen sollte:

- Umgang mit der Erkrankung (Coping)
- Management von Stressoren / Trigger (biologisch, chemisch, physikalisch, psychosozial)

Ziel ist die Wiedereingliederung in alle Bereiche des privaten, beruflichen und sozialen Umfeldes.

Eine Übersicht über Studien, die „Beratung“ und multimodale Therapie als Intervention bei chronischen umweltmedizinischen Erkrankungen zum Thema haben, gibt Tabelle C1-1. Zusammenfassend unterstützen die Studienergebnisse folgende Punkte:

- Beratung allein reicht nicht aus.
- Nach Expositions-minderungsmaßnahmen haben solche Maßnahmen die beste Wirksamkeit, welche das Coping unterstützen, d. h. den Umgang mit der Erkrankung im täglichen Leben.
- Unterstützende psychotherapeutische Maßnahmen wirken sich dann positiv aus, wenn die Maßnahmen in ein umweltmedizinisches Behandlungskonzept eingebettet sind.
- Psychotherapeutische Maßnahmen ohne Einbezug der Umweltmedizin zeigen keinen oder nur geringen therapeutischen Erfolg.
- Eine komplexe multimodale Therapie stellt sich zur Zeit als die effektivste Behandlung bei Multisystemerkrankungen dar. **(EVG Ib - III, Konsens= 92%)**

Tabelle C 1-1: Übersicht über Studien, die „Beratung“ als (eine) Intervention bei chronischen umweltmedizinischen Erkrankungen zum Thema haben und ihre Evidenzgrade

chronische umweltmedizinische Erkrankung, Multi-systemerkrankungen	Intervention	Referenz
Sick Building Syndrome (SBS) / Building Related Illness	n=55, Interventionsgruppe: Beratung zu und Förderung von gesundem Lebensstil: (EVG= II)	Vuokko et al. 2015
Multiple Chemical Sensitivity (MCS)	n=37, Randomisierte klinische Studie: Interventionsgruppe durchlief über 8 Wochen ein „Mindfulnessbased Cognitive Therapy Program (MBCT)“ (=Verhaltenstherapie (VT) mit Achtsamkeitstraining): Kein Effekt der VT in standardisierten psychometrischen Instrumenten, aber die Interventionsgruppe berichtete über verbessertes Coping und dadurch erlebte Erleichterung im täglichen Leben. (EVG= II)	Skovbjerg et al. 2012
Multiple Chemical Sensitivity (MCS)	n=917, Telefonbefragung von Patienten zu ihren Therapieerfahrungen: Hilfreich fanden: 94% von n=875 Expositions-minderung, 65% von n=362 psychotherapeutische Unterstützung mit dem Ziel, das Coping zu verbessern. 62% Bewegung, nur 20% von n=200 Psychotherapie mit dem Ziel, MCS zu heilen (EVG=III)	Gibson 2003
Multiple Chemical Sensitivity (MCS)	N=36, randomisierte, geblindete, prospektive und kontrollierte (2 Kontrollgruppen) Therapiestudie: „Evaluation eines Ansatzes zur Behandlung toxisch belasteter Personen: Eine kontrollierte Therapiestudie“, Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung, im Rahmen des Aktionsprogramms „Umwelt und Gesundheit, Aktenzeichen 122-1720/48 (EVG=Ib)	Hüppe, Ohnsorge 2009
chronische umweltmedizinische Erkrankung	n=105, Beobachtungsstudie von Patienten einer Klinik mit multimodalem Therapiekonzept, Nachbefragung nach 6 und 12 Monaten: Prognostische Faktoren für einen positiven Verlauf waren u.a.: ein multifaktorielles Krankheitsmodell des Patienten, gute Anbindung an die Klinik, Expositions-minderung, das Therapiemodul „Schulung zum Coping“ sowie gute Compliance mit Therapieempfehlungen. (EVG=III)	Bauer et al. 2003, Schwarz et al. 2005
chronische umweltmedizinische Erkrankung	n=224, Beobachtungsstudie (Weiterführung von Bauer et al. 2003) von Patienten einer Klinik mit multimodalem Therapiekonzept: Nachbefragung nach 6, 12 und 24 Monaten: Insgesamt: mit dem Beratungsmodul „Schulung zum Coping“ konnte die Compliance der Patienten hinsichtlich der therapeutischen Empfehlungen deutlich verbessert werden.	Schwarz et al. 2006, Schwarz und Bauer 2006, Bauer et al. 2006 und 2010

- AWMF (2013): S1-Leitlinie Chronischer Schmerz (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-036_S1_Chronischer_Schmerz_2013-10.pdf).
- Bartram F, Bauer A, v. Baehr V, Bückendorf C-H, Donat H-P, Engelhardt V, Huber W, Klehmet M, Müller K, Ohnsorge P, Mai C, Träder J-M (2011): Handlungsorientierte umweltmedizinische Praxisleitlinie. Langfassung. Deutscher Berufsverband der Umweltmediziner e.V. (Hrsg.) Berlin, 2011.
- Bartram F (2005). Immuninduzierte Entzündungsprozesse durch chronische Chemikalienbelastung. *Umwelt-Medizin-Gesellschaft* 18 (3): 202-208.
- Bauer A, Mai C, Hauf FO (2010): Follow-Up-Studie zum Einfluss der Erkrankungsdauer auf gesundheitsbezogene und soziale Parameter bei Multiple Chemical Sensitivity (MCS). *Umwelt Medizin Gesellschaft* 23 (1): 23-35.
- Bauer A, Schwarz E, Mai C (2009): Pilotstudie zur medizinischen Versorgungslage chronisch kranker Patienten mit MCS (Multiple Chemical Sensitivity). *Umwelt Medizin Gesellschaft* 22 (3): 31-37.
- Bauer A, Schwarz E, Mai C, Hauf O (2006). Long time follow-up of patients with environmental illness or multiple chemical sensitivity (MCS). 1. Jahrestagung der DG-EPI in Greifswald 21.9 bis 23.9.2006: Tagungsband S. 272.
- Bauer A, Schwarz E, Martens U, et al. (2003): Untersuchung über die Prädiktoren von Krankheitsentstehung und Langzeitverlauf bei ambulanten und stationären Patienten der Umweltmedizin am Fachkrankenhaus Nordfriesland. Forschungsbericht-Nr. F297 des BMG, Berlin (Bezug über: anke.bauer@diako.de).
- Belpomme D, Campagnac C, Irigaray P (2015): Reliable disease biomarkers characterizing and identifying electrohypersensitivity and multiple chemical sensitivity as two etiopathogenic aspects of a unique pathological disorder. *Reviews on Environmental Health*, 30(4): 251-271.
- Belyaev I, Dean A, Eger H, Hubmann G, Jandrisovits R, Kern M, Kundl M, Moshammer H, Lercher P, Müller K, Oberfeld G, Ohnsorge P, Pelzmann P, Scheingraber C and Thill R (2016): EUROPEAN EMF Guideline 2016 for the prevention, diagnosis and treatment of EMF-related health problems and illnesses. *Rev Environ Health* 2016; 31(3): 363-397.
- Bernhoft RA (2012): Mercury toxicity and treatment: a review of the literature. *Journal of environmental and public health*. 2012:460-508.
- Black DW, Okishi C, Schlosser S (2001). The IOWA follow-up of chemical sensitive persons. *Ann N Y Acad Sci* 933:48-56.
- Blanco-Ayala T, Andérica-Romero AC, Pedraza-Chaverri J (2014): New insights into antioxidant strategies against paraquat toxicity. *Free radical research*, 48(6):623-640.
- Biswas SK, Rahman I (2009). Environmental toxicity, redox signaling and lung inflammation: the role of glutathione. *Mol Aspects Med* 30: 60-76.
- Bornehag CG, Sundell J, Sigsgaard T (2004): Dampness in buildings and health (DBH): Report from an ongoing epidemiological investigation on the association between indoor environmental factors and health effects among children in Sweden. *Indoor Air*, 14, Suppl 7:59-66.
- Borut P, Rok F (2014): The Protective Role of Antioxidants in the Defence against ROS/RNS-Mediated Environmental Pollution, *Oxid Med Cell Longev*. 2014: 671539. Published online 2014 Jul 20. doi: 10.1155/2014/671539.
- Borut P, Dušan Š, Milisavljević I (2013): Achieving the Balance between ROS and Antioxidants: When to Use the Synthetic Antioxidants. *Oxid Med Cell Longev*, 2013: 956792. Published online 2013 Apr 29. doi: 10.1155/2013/956792.
- Buchwald D, Garrity D (1994). Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med* 154:2049-2053.
- Caress SM, Steinemann AC (2009). Prevalence of fragrance sensitivity in the American population. *J Environ Health* 71:46-50.
- Caress SM, Steinemann AC, Waddick C (2002). Symptomatology and etiology of multiple chemical sensitivities in the southeastern United States. *Arch Environ Health* 57:429-436.
- Carocci A, Rovito N, Sinicropi MS, Genchi G (2014): Mercury toxicity and neurodegenerative effects. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 229:1-18.
- Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. (2011): Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Medicine*, 270(4):327-338. Published online, doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x, PMID: PMC3427890.
- Carruthers BM, van de Sande MI, eds (2012): Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Primer for Medical Practitioners. International Consensus Panel: Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, Staines D, Powles ACP, Speight N, Vallings R, Bateman L, Bell DS, Carlo-Stella N, Chia J, Darragh A, Gerken A, Jo D, Lewis D, Light AR, Light K, Marshall-Gradsnik S, McLaren-Howard J, Mena I, Miwa K, Murovska M, Steven S.
- Charpin-Kadouch C, Mouche J-M, Quéral J, et al. (2007): Housing and health counselling: preliminary results of a new medical referral system in France. *Environmental research*, 103(2): 149-153.
- Chen L, Mo H, Zhao L et al. (2016): Therapeutic properties of green tea against environmental insults. *The Journal of nutritional biochemistry*, 40:1-13.
- Cullen MR (ed.): Workers with multiple chemical sensitivities. *Occup Med: State Art Reviews* 2 (1987)655-806.
- De Luca C, Gugliandolo A, Calabrò C, Curro M, Lentile R, Raskovic D, Korkina L, Caccamo D (2015): Role of polymorphisms of inducible nitric oxide synthase and endothelial nitric oxide synthase in idiopathic environmental intolerances. *Mediators of inflammation*, 2015:245-308.
- De Luca C, Scordo G, Cesario E, Raskovic D, Genovesi G, Korkina L (2010): Idiopathic environmental intolerances (IEI): from molecular epidemiology to molecular medicine. *Indian journal of experimental biology*, 48(7):625-635.
- De Luca C, Raskovic D, Pacifico V, Thai JCS, Korkina L (2011): The search for reliable biomarkers of disease in multiple chemical sensitivity and other environmental intolerances. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 1;8(7):2770-2797. doi: 10.3390/ijerph8072770.
- Edvardsson B, Stenberg B, Bergdahl J, Eriksson N, Lindén G, Widman L (2008): Medical and social prognoses of non-specific building-related symptoms (Sick Building Syndrome): a follow-up study of patients previously referred to hospital. *International archives of occupational and environmental health*, 81(7):805-812.
- Eis D, Helm D, Mühlinghaus T, et al. (2008). The German Multicentre Study on Multiple Chemical Sensitivity (MCS). *Int. J Hyg Environ Health* 211(5-6):658-681.
- Farhat SC, Silva CA, Orione MA, Campos LM, Sallum AM, Braga AL (2011): Air pollution in autoimmune rheumatic diseases: a review. *Autoimmun Reviews*. 11(1):14-21. doi: 10.1016/j.autrev.2011.06.008.
- Farver-Vestergaard I, Jacobsen D, Zachariae R (2015): Efficacy of psychosocial interventions on psychosocial and physical health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychotherapy and psychosomatics*, 84 (1): 37-50.
- Flora SJS, Mittal M, Mehta A (2008): Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *The Indian Journal of Medical Research*, 128(4):501-523.
- Flora SJS, Shrivastava R, Mittal M (2013): Chemistry and pharmacological properties of some natural and synthetic antioxidants for heavy metal toxicity. *Current Medicinal Chemistry*, 20(36): 4540-4574.
- Gibson PR, Elms AN, Ruding LA (2003): Perceived treatment efficacy for conventional and alternative therapies reported by persons with multiple chemical sensitivity. *Environ Health Perspect* 111: 1498-1504.
- Gomez-Mejiba SE, Zhai Z, Akram H, et al. (2009). Inhalation of environmental stressors & chronic inflammation: Autoimmunity and neurodegeneration. *Mutation research* 674:62-72.
- Holguin F (2013): Oxidative stress in airway diseases. *Annals of the American Thoracic Society*, 10 Suppl: 150-157.
- Hong YC, Oh SY, Kwon SO, Park MS, Kim H, Leem JH, Ha EH (2013): Blood lead level modifies the association between dietary antioxidants and oxidative stress in an urban adult population. *The British Journal of Nutrition*, 109(1):148-154.
- Hüppe M, Müller J, Schulze J, Wernze H, Ohnsorge P (2009): Treatment of patients burdened with lipo-philic toxicants: A randomized controlled trial. *Acta Nerv Reiviva*, 51(3-4):133-141
- Jacquet A, Ounnas F, Lénon M, Arnaud J, Demeilliers C, Moulis, J-M (2016): Chronic Exposure to Low-Level Cadmium in Diabetes: Role of Oxidative Stress and Comparison with Polychlorinated Biphenyls. *Current Drug Targets*, 17(12):1385-1413.
- Jepson RG, Harris FM, Platt S, Tannahill C (2010): The effectiveness of interventions to change six health behaviours: a review of reviews. *BMC public health*, 10:538.
- Karvala K, Nordman H, Luukkonen R, Uitti J (2014): Asthma related to workplace dampness and impaired work ability. *International archives of occupational and environmental health*, 87(1): 1-11.
- Kivelä K, Elo S, Kyngäs H, Kääriäinen M (2014): The effects of health coaching on adult patients with chronic diseases: a systematic review. *Patient education and counseling*, 97 (2): 147-157.
- Kowluru RA, Mishra M (2015): Oxidative stress, mitochondrial damage and diabetic retinopathy. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1852(11):2474-2483.
- Laumbach R, Kipen J, Howard M (2005). Bioaerosols and sick building syndrome: particles, inflammation, and allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 5:135-139.
- Lygre GB, Sjursen TT, Svahn J, Helland V, Lundekvam BF, Dalen K, Björkman L (2013): Characterization of health complaints before and after removal of amalgam fillings--3-year follow-up. *Acta odontologica Scandinavica*, 71(3-4):560-569.
- Lygre GB, Gjerdet NR, Björkman L (2005): A follow-up study of patients with subjective symptoms related to dental materials. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 33:227-234.
- Miller CS, Prihoda TJ (1999). A controlled comparison of symptoms and chemical intolerances reported by Gulf War veterans, implant recipients and persons with multiple chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health* 15:386-397.
- 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
- Mustata GT, Rosca M, Biemel KM, et al. (2005): Paradoxical effects of green tea (*Camellia sinensis*) and antioxidant vitamins in diabetic rats: improved retinopathy and renal mitochondrial defects but deterioration of collagen matrix glycoxidation and cross-linking. *Diabetes*, 54(2):517-526.
- NICNAS et al. (2010): National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) and the Office of Chemical Safety and Environmental Health (OCSEH) A Scientific Review of Multiple Chemical Sensitivity: Identifying Key Research Needs (2010) accessed online at http://www.nicnas.gov.au/___data/assets/word_doc/0015/17223/MCS-Final-Report-for-publication-November-2010-hardcopy-version.docx
- Norbäck D (2009). An update on sick building syndrome. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 9: 55-59.
- Pall M, Satterlee JD (2001). Elevated Nitric Oxide/Peroxyntrite Mechanism for the common etiology of Multiple Chemical Sensitivity, Chronic Fatigue Syndrome and Posttraumatic Stress Disorder. *Ann New York Acad Sci* 933:323-329.
- Pall ML, Anderson JH (2004). The Vanilloid Receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health* 2004, 59: 363-375.
- Patrick L (2002): Mercury toxicity and antioxidants: Part 1: role of glutathione and alpha-lipoic acid in the treatment of mercury toxicity. *Alternative Medicine Review*, Volume 7(6):456-471.
- Prahalathan C, Selvakumar E, Varalakshmi P (2005) Lipoic acid ameliorates adriamycin-induced testicular mitochondriopathy. *Reproductive Toxicology*, 20(1)111-116.
- Prang N, Mayer WR, Bartram F, Bieger WP (2003). MCS – Ein NF-kB getriggertter Entzündungsprozess. *Zeitschrift für Umweltmedizin* 11/2:80-86.
- Rajneesh S, Sanjeev H, Dipankar D, Bishan DR, Vidya R (2015): Role of dental restoration materials in oral mucosal lichenoid lesions. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, Vol 81, (5), Pp 478-484.
- Rusetskaya NY, Borodulin VB (2015): Biological activity of seleno-organic compounds at heavy metal salts intoxication. *Biomeditsinskaja khimiia*, 61(4):449-461.
- Sahlberg B, Mi YH, Norbäck D (2009): Indoor environment in dwellings, asthma, allergies, and sick building syndrome in the Swedish population: a longitudinal cohort study from 1989 to 1997. *International archives of occupational and environmental health*, 82(10):1211-1218.
- Santos JM, Kowluru R (2011): Role of mitochondrial biogenesis in the metabolic memory associated with the continued progression of diabetic retinopathy and its regulation by lipoic acid. *An Investigative ophthalmology & visual science*, 52(12):8791-8798.
- Schnakenberg E, Fabig KR, Stanulla M, et al. (2007). A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes. *Environmental Health* 6:6.
- Schnakenberg E (2007). Möglichkeiten der molekulargenetischen Diagnostik in der Umweltmedizin - eine Übersicht. *Umwelt Medizin Gesellschaft* 20:265.
- Schwarz E, Bauer A (2007): Medizinische Rehabilitation als weiterführender therapeutischer Ansatz bei „Multiple Chemical Sensitivity (MCS)“ und anderen chronischen umweltmedizinischen Gesundheitsstörungen. *Umwelt Medizin Gesellschaft* 20 (2): 126-131.
- Schwarz E, Bauer A, Mai C, Hauf O, Bobrowski D (2006): Langzeit-Verlaufskontrolle bei umweltmedizinischen Patienten einer Fachklinik - unter der besonderen Berücksichtigung der Patienten mit chemischen Intoleranzen bzw. Multiple Chemical Sensitivity (MCS) Forschungsbericht 2006: Bezug über: an-ke.bauer@diako.de)
- Schwarz E, Bauer A (2006): Therapeutische Optionen bei Patienten mit Multiple Chemical Sensitivity (MCS) und anderen chronischen umweltmedizinischen Erkrankungen. *Umwelt Medizin Gesellschaft* 19, Heft 2: 29-34.
- Schwarz E, Bauer A, Martens U (2005): Behandlungsverlauf von Patienten mit Multiple Chemical Sensitivity (MCS) und anderen chronischen umweltmedizinischen Erkrankungen. *Umwelt & Gesundheit* 3:97-100
- Shoemaker, Ritchie C / House, Dennis E (2005): A time-series study of sick building syndrome: chronic, biotoxin-associated illness from exposure to water-damaged buildings. *Neurotoxicology and Teratology*, 27(1): 29-46.
- Skovbjerg S, Hauge CR, Rasmussen A, Winkel P, Elberling J (2012): Mindfulness-based cognitive therapy to treat multiple chemical sensitivities: a randomized pilot trial. *Scandinavian journal of psychology*, 53 (3): 233-238.
- Valentine-Thon E, Müller K, Guzzi G, Kreisler S, Ohnsorge P, Sandkamp M (2006): LTT-MELISA is clinically relevant for detecting and monitoring metal sensitivity. *Neuro Endocrinology Letters*, 27, Suppl 1:17-24.
- Vuokko A, Selinheimo S, Sainio M, Suojalehto H, Järnefelt H, Virtanen M, Kallio E, Hublin C, Karvala K (2015): Decreased work ability associated to indoor air problems--An intervention (RCT) to promote health behavior. *Neurotoxicology*, 49: 59-67.
- Wilhelm F, Avila S Jr, Possamai FP, Parisotto EB, Moratelli AM, Garlet TR, Inácio DB, Torres MA, Colepicolo P, Dal-Pizzol F (2010). Antioxidant therapy attenuates oxidative stress in the blood of subjects exposed to occupational airborne contamination from coal mining extraction and incineration of hospital residues. *Ecotoxicology*. 2010 Oct;19(7):1193-1200. doi: 10.1007/s10646-010-0503-2. Epub 2010 Jun 10.
- Ye BJ, Kim BG, Jeon MJ, Kim SY, Kim HC, Jang TW et al. (2016): Evaluation of mercury exposure level, clinical diagnosis and treatment for mercury intoxication. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 28:5.
- Zhang X, Sahlberg B, Wieslander G, Janson C, Gislason T, Norbäck D (2012): Dampness and moulds in workplace buildings: Associations with incidence and remission of sick building syndrome (SBS) and biomarkers of inflammation in a 10-year follow-up study. *Science of the total environment*. 15:430.



www.dbu-online.de



Deutscher Berufsverband Klinischer Umweltmediziner e. V.
www.dbu-online.de

Handlungsorientierte Praxisleitlinie der Klinischen Umweltmedizin
Teil II