

Definizione del danno chimico:

Un Protocollo Diagnostico e Profilo di Civili,
Lavoratori dell'Industria e Veterani della
Guerra del Golfo Danneggiati da Sostanze
Chimiche

Definizione del danno chimico: Un Protocollo Diagnostico e Profilo di Civili, Lavoratori dell'Industria e Veterani della Guerra del Golfo Danneggiati da Sostanze Chimiche
09 luglio 2011 G. Heuser, M.D., Ph.D. Axelrod E S. Heuser, M.A.

Corrispondenza a: G. Heuser, M.D., Ph. D 2824840 W. Agoura Road, Suite #203, Agoura Hills, California 91301, Fax (818) 865-8814, or P. Axelrod, 2601 N Street, No. 3, Sacramento, California 95816, (916) 441-4397. Volume 13; Pagine 1-16 (ISSN # 8755-5328)

GLI AUTORI

Il Dottore Gunnar Heuser esercita Tossicologia Clinica. Egli ha visto migliaia di pazienti dopo esposizioni chimiche tossiche e nel tempo ha sviluppato e utilizzato un protocollo diagnostico, che documenta obiettivamente il danno chimico e il danneggiamento. Heuser ha pubblicato molti articoli attentamente esaminati, ha contribuito con capitoli di libro ed è stato internazionalmente riconosciuto nel suo campo. E' stato invitato a presentare il suo Protocollo Diagnostico in Australia, di fronte al governo tedesco (Bundestag) a Bonn, all'Istituto Karolinska a Stoccolma (Svezia) e alla Conferenza Nazionale Annuale del Centro Ricerche della Guerra del Golfo (Annual Conference of the National Gulf War Resource Center). Patricia Axelrod dirige The Desert storm Think Tank and Veterans Advocate che è un'associazione di soldati in servizio attivo, in congedo e in pensione, scienziati e ricercatori che lavorano insieme per valutare gli impatti e le conseguenze della guerra con un'enfasi specifica sulla Guerra del Golfo. Il lavoro di Axelrod ha assistito le indagini governative e le riforme in America, in Germania e nel Regno Unito. Il suo lavoro ha ricevuto un Project Censored Award dalla Sonoma State University, Sonoma, California. Lei è anche beneficiaria di una fondazione di ricerca e Writing Grant 1990-91 John D. e Catherine T. MacArthur, che hanno aiutato a creare The Desert Storm Think Tank. Nel suo articolo di distruzione di base del 1993, "Guida di ricerca per la Sindrome Desert Storm (Prospettive internazionali di Salute Pubblica Vol. 10, 1994) è stato inserito negli archivi di molti comitati degli Stati Uniti finanziati per indagare sulla Malattia della Guerra del Golfo, compresi quelli condotti dal Senatore Donald Reigle, degli Istituti Nazionali della Salute e della Presidential Advisory e Oversight Committes. Per la preparazione di questo articolo Axelrod ha viaggiato avanti e indietro dalla Baghdad (Iraq) del dopo-guerra. Inoltre lei ha intervistato e interrogato centinaia di Veterani della Guerra del Golfo. Sia Heuser che Axelrod sono membri fondatori nello Stato della California, dell'Associazione Ufficiale in congedo comitato sulle Malattie della Guerra del Golfo. Sylvie Heuser è la presidentessa dell'EMRIC (Ricerca Medica Ambientale e Centri d'Informazioni) che è basato nell'ufficio del Dr. Heuser e sostiene tutti i suoi progetti di ricerca e di scrittura con opinioni, con studi di ricerca e di revisione degli archivi dei pazienti.

INTRODUZIONE

Il danno chimico può causare gravi spesso disabilitanti problemi multi-sistemici, che possono persistere per mesi e a volte per anni dopo che l'esposizione chimica è cessata. I medici che esaminano i pazienti danneggiati chimicamente, sono frequentemente sconcertati trovandosi ad affrontare un malato con sintomi che non rientrano in una categoria di diagnostica di malattia nota. Inoltre, le prove di laboratorio di routine (per esempio CBC, prove di funzionalità del fegato, tasso di sedimentazione, esame delle urine) sono spesso normali come lo è un esame fisico frettoloso.

L'esplorazione diagnostica di un paziente chimicamente danneggiato è un campo nuovo, che è difficile per il medico inesperto. I pazienti malati chimicamente spesso lamentano dei problemi alla funzione cognitiva e della memoria, confusione e disorientamento intermittente, cambiamento del comportamento e dell'umore, dislessia, disordini del sonno, crollo della libido e della potenza sessuale. Qualche volta lamentano attacchi simili all'epilessia. Spesso riportano ricorrenti sintomi simili all'influenza, fatica e spossatezza, malessere, mal di testa e dolore cronico.

Eruzioni epidermiche, problemi gastrointestinali e altri problemi di salute possono essere presenti. Differenti pazienti possono reagire diversamente a un dato medicinale o a un gruppo di medicinali.

Gli effetti tossici non possono essere valutati obiettivamente senza che ogni sistema implicato sia preso in considerazione e studiato con metodologia avanzata e sofisticata. Senza il beneficio di questo processo, un paziente chimicamente danneggiato sarà congedato con una diagnosi di disordine da stress post traumatico, disordine di somatizzazione e altre etichette che implicano che “è tutto nelle loro teste:” (Davidoff, e altri, 2000). La maggior parte della popolazione dei pazienti che hanno ricevuto una tale diagnosi è quella dei veterani della Guerra del Golfo.

Al momento in cui viene scritto questo articolo, nove anni dopo il conflitto armato, diverse centinaia di migliaia di veterani ancora soffrono di una moltitudine di sintomi chiamati “Malattia della Guerra del Golfo”, i quali potrebbero in larga parte essere dovuti a contaminazione chimica (Jamal, 1998; Everson e altri 1999).

Gli autori capiscono che nel periodo di guerra in Iraq le persone sono state esposte non solo ad agenti chimici, ma anche all'uranio 238, a.k.a. uranio impoverito, a radiazioni elettromagnetiche, vaccini sperimentali, bromuro di piridostigmina (N.d.T. una sostanza inibitrice usata nel trattamento della miastenia grave), agenti biologici da guerra, malattie e parassiti endemici del Medio Oriente per esempio Leishmaniosi (N.d.T. infezione causata da un protozoo parassita) e brucellosi. Ogni tossina e agente infettivo, individualmente o in combinazione può portare ad una moltitudine di problemi alla salute. L'intenzione di questo documento non è quello di archiviare questi impatti, ma piuttosto di offrire le tecniche diagnostiche attualmente disponibili, che se applicate correttamente, potranno aiutare sia il paziente che il medico a valutare come un ambiente tossico, da solo, può contribuire a malattie altrimenti classificate come psicosomatiche.

In questo documento guideremo il lettore attraverso un protocollo diagnostico che l'autore principale ha sviluppato e usato su migliaia dei suoi pazienti chimicamente danneggiati. Proponiamo test e consulti (da esperti nei loro rispettivi campi) i quali dalle nostre esperienze e ricerche sono più d'aiuto nel documentare e a volte nel quantificare gli effetti dell'esposizione ad agenti chimici tossici. Nel discutere il nostro approccio prenderemo un sistema d'organo alla volta, discuteremo e selezioneremo strumenti diagnostici e test appropriati alla valutazione di un dato sistema.

Le singole anomalie in un singolo sistema possono avere molte cause. Le anomalie in sistemi multipli possono avere molte cause eziologiche. Inoltre una attenta diagnosi differenziata (usando il protocollo suggerito) arriverà ad un'impressione diagnostica sostenibile di malattia chimica se anomalie oggettive multiple sono riconosciute e non possono essere spiegate in nessun altro modo. Così, una diagnosi di danno chimico è arrivata in parte con l'esclusione di altre malattie, che possono aver avuto origine dall'esposizione tossica.

Secondo l'esperienza degli autori, non c'è dubbio che ci sia stata esposizione chimica (solventi, insetticidi, armi chimiche, ecc...) durante la Guerra del Golfo. In questo senso i veterani della Guerra del Golfo hanno bisogno della stessa attenta valutazione che è indicata in pazienti che sono stati esposti a materiali chimici a casa, al lavoro o altrove (per esempio facendo i pendolari) negli USA.

Il protocollo comincia con una storia esaustiva del caso seguita da una visita accurata, test di laboratorio e consultazioni da specialisti. Il paziente e il dottore devono cercare consulenti che mostrino interesse piuttosto che indifferenza. Generalmente un entusiasta, curioso e interessato

specialista sarà un membro migliore del team di valutazione e porterà la sua metodologia a supporto nel capire il problema della diagnosi del danno chimico.

Il processo di valutazione finisce con la definizione del caso e una migliore comprensione dei problemi e delle necessità del paziente. Più importante è che questo processo creerà le fondamenta per un trattamento razionale e compassionevole.

Questo documento non è indirizzato a tossicologi clinici con esperienza. Piuttosto è inteso ad aiutare il medico di fiducia a seguire una mappa d'investigazione quando incontra un paziente che presenta una storia danno chimico.

Questo documento è inteso anche per aiutare il paziente ammalato chimicamente a cui è stato detto che non c'è niente che non va siccome si è trovato niente di anomalo (facendo solo i test minimali!).

Secondo la nostra esperienza, entrambi sia il medico che il paziente consapevole hanno bisogno di una guida da seguire quando provano a capire e valutare una situazione tossica. La funzione di questo documento è intesa come tale guida. Il bisogno di una guida è particolarmente urgente in quanto la società è pressata da alcuni suoi segmenti a etichettare una diagnosi psichiatrica ad alcuni pazienti e quindi ad ospedalizzarli con questa diagnosi.

ANAMNESI

Le anamnesi, così come gli esami fisici sono intesi a guidare il clinico nel processo della diagnosi differenziata, in cui certe condizioni sono sperimentalmente accettate o rifiutate. Quindi seguirà una verifica appropriata in base alle condizioni e ai disturbi di un dato paziente.

Una anamnesi individuale e familiare deve essere ottenuta attentamente da parte del paziente. Condizioni e disturbi passati e presenti (inclusi quelli dell'infanzia e quelli correlati all'occupazione) così come esposizioni chimiche passate e presenti occupazionali incidentali o accidentali dovranno essere evidenziate. La perdita di memoria a breve termine è presente in molti malati e quindi qualche volta si rendono dei narratori poveri. E' quindi auspicabile ingaggiare un supporto dai membri della famiglia e conoscenti significativi a partecipare alla storia che potrebbe quindi essere più corretta e completa.

I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a fare un elenco di quelle che sembrano essere reazioni "allergiche" o "sensibilizzazioni" a sostanze chimiche le quali non erano state notate precedentemente come nocive. Queste includono sostanze chimiche come: benzina, fumi e profumi, detersivi per la casa e altre sostanze chimiche in uso ogni giorno.

Le reazioni a queste sostanze chimiche possono includere eruzioni cutanee, orticaria, irritazione dell'occhio e della gola, problemi sinusali, nausea, vertigini e sintomi simili all'influenza. Questi possono essersi sviluppati durante l'esposizione chimica iniziale, ma anche recidivare quando un paziente è diventato sensibile chimicamente e ora reagisce anche a un basso dosaggio di queste sostanze chimiche e miscele. Questa reazione all'esposizione a bassi livelli è chiamata Sensibilità Chimica Multipla (MCS) (Cullen, 1987). Se non valutata attentamente i pazienti con MCS saranno facilmente diagnosticati erroneamente come sofferenti di disordine somatico, stress post traumatico o altre etichette psichiatriche.

I pazienti con un'anamnesi di malattia chimica possono sviluppare fatica cronica

(Behan,1996; Bel e altri, 1998; Buskila,1999; Dunstan e altri, 1995; Heuser,1993; Tirelli, 1998) (incluso Sindrome Disfunzione Immune Fatica Cronica (CFIDS)), dolore cronico (incluso emicranie e fibromialgia), vertigini intermittenti, debolezza (specialmente dopo essere rimasti molto in piedi) e altri significativi e a volte disabilitanti sintomi. Una storia completa dovrebbe enumerare tutti i problemi di cui sopra e tutti quelli supplementari che il paziente presenta.

Il malato dovrebbe inoltre ottenere tutte le cartelle cliniche civili esistenti e/o provenienti dal Dipartimento della Difesa e Affari dei Veterani per revisione.

Nel caso dei veterani della Guerra del Golfo, una considerazione speciale dovrebbe essere data ai periodi di guerra e alle esperienze che includono: la conoscenza o il sospetto dell'esposizione chimica, il numero di segnalazioni di zone a rischio malattia, il numero delle volte in cui ai veterani fu ordinato di indossare le protezioni nei confronti degli agenti chimici e il numero di inspiegabili avvistamenti di animali morti o umani deceduti.

Esame fisico

Un paziente danneggiato chimicamente merita specialmente un esame fisico e neurologico molto accurato. La pelle dovrebbe essere esaminata per irritazioni cutanee e segni di graffi. Rossore (suggerisce un disordine dei mastociti (N.d.T. cellule granulari basofili del connettivo) dovrebbero essere annotati se presenti durante l'esame fisico. L'ingrossamento sottomandibolare di un nodo linfatico e della ghiandola parotidea dovrebbero essere annotati. La pressione sanguigna dovrebbe essere esaminata per ipotensione ortostatica, se possibile dopo che si è stati in piedi per venti o trenta minuti (mentre si è assistiti da un osservatore competente). Un esame neurologico completo e dettagliato dovrebbe documentare l'equilibrio e l'oscillazione (spesso danneggiato), la rapidità e l'armonia di alternare rapidamente i movimenti (spesso deteriorata) e la coordinazione (spesso anche questa menomata). Se le anomalie sono sospettate o in effetti riscontrate, il paziente dovrebbe essere mandato da uno specialista per prove più obiettive.

SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Le sostanze neurotossiche possono raggiungere il cervello per mezzo del sangue attraverso l'inalazione, l'ingestione o tramite l'assorbimento cutaneo. Una diversa via d'entrata è per mezzo dei condotti nasali nella volta del naso, e quindi attraverso i nervi nella lamina cribrosa dell'osso etmoidale nel bulbo olfattivo e oltre (per esempio, il sistema limbico, sistema endocrino e altri).

Ogni paziente che lamenta danni cognitivi, di memoria e di altre funzioni del Sistema Nervoso Centrale merita una valutazione neurologica dettagliata. Così come il paziente che si lamenta di problemi all'equilibrio, alla coordinazione, alla parola, sensoriali e/o motori. Infine, una valutazione neurologica è indicata anche in pazienti che soffrono di tremore, cefalea cronica, dolore cronico e indebolimento intermittente della coscienza. Si dovrebbe notare che alcuni pazienti sono inconsapevoli dei loro deficit.

Quindi ogni persona danneggiata chimicamente merita una completa valutazione neurologica e neuropsicologica.

Nessun singolo test, nemmeno una valutazione neuropsicologica, può raccontare l'intera storia. Questa è la ragione per cui si deve contare sulla storia ottenuta dal paziente e dai testimoni, dalla revisione dei dati, dalla osservazione durante le visite in studio, da un esame neurologico e da una valutazione dei test di funzionalità cerebrale, aggiunte alla valutazione neuropsicologica. La scelta di questi esami aggiuntivi (per esempio Tomografia a Emissione di Fotoni Singoli – Single Photon

Emission Computed Tomography (SPECT), della Tomografia a Emissione di Positroni -Positron Emission Tomography (PET), di studi di risposta evocati) non solo dipende dalle indicazioni cliniche, ma anche dalla disponibilità della tecnologia avanzata e dai medici competenti interessati e bene informati (Heuser, 1992).

Le funzioni neurologiche e neuropsicologiche possono oscillare, rendendo auspicabili test di sfida ogni qualvolta sia possibile. Provare a risolvere problemi matematici o altri problemi può costituire tale sfida.

L'effetto strutturale sul cervello è stimato dalla Risonanza Magnetica produzione d'immagine - Magnetic Resonance Imaging (MRI). In alcuni casi (per esempio in sospetto di sclerosi multipla e di tumore al cervello e del tumore pituitario) una valutazione più sensibile si ottiene dalla MRI dopo l'iniezione di un mezzo di contrasto (per esempio gadolinium) che "illumina" la parte interessata del cervello.

Le lesioni che assomigliano a quelle viste nella sclerosi multipla e malattia vascolare (ischemia) sono frequentemente ritrovate in pazienti dopo il danno chimico. MRI (scansione del cervello) dovrebbe essere fatto in ogni paziente con problemi neurologici. MRI è preferibile alla Tomografia Computerizzata - Computed Tomography (CT) poiché MRI vede il tessuto molle (per esempio cervello) meglio di CT ed evita anche l'esposizione alla radiazione.

Nella nostra esperienza, SPECT e/o PET sono sovente anormali, mentre MRI è più spesso all'interno dei limiti normali. Certamente l'indebolimento funzionale supera di gran lunga quello strutturale nei pazienti chimicamente danneggiati.

Si presume comunemente che la funzione del cervello sia influenzata simmetricamente dall'esposizione chimica. Nella nostra esperienza questo non è vero. Quindi più frequentemente che non, le anomalie sono asimmetriche nella distribuzione (Heuser e Mena, 1998).

La funzione del cervello può essere stimata da una varietà di prove. La scelta di questi esami è dettata molte volte dalla loro disponibilità in una data comunità e da VA, DOD o dalla copertura dell'assicurazione civile.

Segue una breve discussione di esami funzionali disponibili:

Una valutazione neuropsicologica (Hartman,1995) è obbligatoria in ogni paziente dopo l'esposizione neurotossica. Un neuropsicologo competente sarà in grado di provare se c'è simulazione di malattia e un disordine psichiatrico. Inoltre lui o lei sarà in grado di predire quale aree del cervello sono molto probabilmente interessate. Questo pronostico può essere quindi correlato con altri test di funzione.

L'EEG registra solo l'attività degli strati corticali del cervello. Quindi non è in grado di rilevare le anomalie profonde interne al cervello. Il tempo di registrazione dovrebbe essere almeno di trenta minuti e dovrebbe estendersi ad un'ora o anche più a lungo. Di solito la registrazione si fa mentre il paziente è vigile, durante il sonno spontaneo, e prima, durante e dopo l'iperventilazione e la stimolazione luminosa intermittente. Tutte queste condizioni e misurazioni possono rivelare le anomalie che non possono essere viste durante un EEG a riposo. Mentre il tracciato è soggettivamente controllato a vista dall'esaminatore, si ottiene sopra un intervallo di tempo considerevole e può scoprire anomalie che non sono viste durante le altre prove.

Un EEG ben eseguito darà informazioni preziose sulle differenze dell'emisfero sinistro e destro, frequenze normali contro quelle anormali e scariche episodiche (ad esempio attività convulsive). Le anomalie dell'EEG possono essere asimmetriche dopo l'esposizione chimica, che può causare rallentamento, aritmia e anche occasionalmente attività convulsive. Gli effetti a lunga scadenza sono stati prima descritti da Duffy e altri nel 1979. Se si sospetta attività convulsiva, un EEG insieme a una PET scansionata è l'approccio ottimale. L'autore ha trovato ipermetabolismo, che raggiunge la suggestione dell'attività convulsiva nelle aree corticali profonde (per esempio amigdala) del cervello dopo esposizione chimica (Heuser, 1999; Heuser e Wu, 1999, 2000).

EEG, PET e anche livelli di prolattina dovrebbero essere fatti il più presto possibile in seguito ad un attacco convulsivo o sospetto tale. I livelli di prolattina sono stati descritti come elevati subito dopo un attacco (Bauner, 1996).

Studi dell'EEG durante il sonno sono necessari se si sospetta un disturbo del sonno (esempio apnea nel sonno). Questo può accadere dopo l'esposizione chimica (Ulfberg e altri, 1997) e può causare aumento della pressione sanguigna, fatica cronica, emicranie e altri sintomi.

Un EEG quantitativo (qEEG) analizza una breve epoca di un dato tracciato EEG con il computer. Pochissimi investigatori sono sufficientemente addestrati nell'analisi di un qEEG. Inoltre, non è disponibile nessun dato pubblicato dopo l'esposizione tossica.

Gli studi sulla risposta evocata misurano la velocità di conduzione elettrica di un dato stimolo (per esempio una luce improvvisa o un suono secco o uno stimolo elettrico) nella parte appropriata del cervello. L'attività elettrica risultante nell'area bersaglio del cervello crea una forma d'onda che ha picchi positivi e negativi. Questo normalmente si verifica dopo un dato numero di millisecondi. Le anomalie possono essere viste dopo l'esposizione neurotossica quando sopravvengono ritardi simmetrici o asimmetrici dei picchi o cambiamenti delle forme d'onda.

Una valutazione diversa della risposta evocata è lo studio P300 i cui scatti ad intermittenza regolare sono interrotti da uno scatto casuale. La deviazione positiva della curva – che normalmente si verifica 300 millisecondi dopo un suono uditivo – quindi diviene una misura della funzione del Sistema Nervoso Centrale. Questa è una risposta ben studiata, che si sa essere in correlazione alla funzione cognitiva. La disfunzione può essere trovata dopo l'esposizione neurotossica (Morrow e altri 1992).

La SPECT consiste nell'inalazione e/o successiva somministrazione endovenosa di un composto radioattivo. Quando il composto circola attraverso il cervello, il computer costruisce un'immagine a colori, nella quale i colori sono stati calibrati per rappresentare i flussi variabili del sangue (perfusione) attraverso la regione di interesse. Una tipica scoperta dopo l'esposizione neurotossica può essere ipoperfusione nelle aree frontali, temporali e parietali del cervello, di solito in una distribuzione asimmetrica (Heuser e Mena, 1998). Questa scoperta è indicativa che nei pazienti chimicamente danneggiati la circolazione del sangue è danneggiata e la distribuzione d'ossigeno ad una determinata parte del cervello. L'ipoperfusione dei lobi temporali può essere correlata con l'indebolimento della memoria a breve termine che si sa deposta nei lobi temporali. Di particolare interesse sui veterani della Guerra del Golfo è il lavoro del Dr. John Vento che ha trovato un'alta percentuale di anomalie SPECT fra la memoria e la cognizione indebolita nella popolazione dei veterani della Guerra del Golfo (Vento e altri, 1997).

La PET raccoglie una misura supplementare della funzione del cervello. Fornisce una scala di colore di un composto radioattivo iniettato per endovena (comunemente un derivato del glucosio). Dato che il cervello richiede glucosio per la sua attività, il suo accumulo in diverse parti è una

misura della funzionalità del cervello. Un calo dell'attività è visto spesso nelle aree corticali, mentre l'incremento dell'attività può essere osservata nelle aree profonde subcorticali nei pazienti chimicamente danneggiati (Heuser, 1999; Heuser e Wu, 1999, 2000).

La Risonanza Magnetica è una procedura sviluppata per mostrare la presenza di neurotrasmettitori nel cervello (Ross e altri, 1992). Questa è una specialità in evoluzione con grandi promesse. Recentemente anomalie definite ancora inedite sono state riscontrate nei veterani della Guerra del Golfo. (Haley e altri, 2000). La RM funzionale è uno strumento di ricerca che non richiede la somministrazione di un composto radioattivo. Finora nessun dato è disponibile sugli effetti dell'esposizione neurotossica. Prima di qualsiasi test funzionale, al paziente dovrebbe essere nuovamente chiesto quali farmaci/droghe o altre preparazioni assume. Poiché esse possono influire sui test funzionali, dovrebbero essere sospese del tutto, se questo è possibile. La maggior parte degli investigatori sarà soddisfatto quando un paziente non ha preso nessun farmaco, non essenziale, per una settimana. Idealmente il malato dovrebbe essere in sospensione da farmaci non essenziali per più di un mese prima di qualsiasi prova funzionale.

SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

Disturbi frequenti dopo l'esposizione sono intorpidimento, parestesie, sensazioni di bruciore e brividi, debolezza e dolore.

Il normale approccio è un test periferico per esaminare la funzione nervosa facendo l'Elettromiogramma – ElettroMyoGram (EMG) e studi di conduzione nervosa. Tuttavia noi abbiamo trovato che studi di Soglia di Percezione della Corrente – Current Perception Threshold (CPT) costituiscono un approccio più comprensivo. Mentre la letteratura sull'uso del CPT dopo le esposizioni neurotossiche è ancora scarsa (Bleecker e altri, 1997), CPT è ben riconosciuto come un test per la funzione sensoriale nervosa periferica (Katims,1998). A nostro giudizio, CPT è una prova più sensibile per la funzione nervosa periferica, poiché esamina anche le piccole fibre (esempio C) che non possono essere ispezionate da studi della velocità della conduzione nervosa. La più recente apparecchiatura CPT impiega un approccio in doppio cieco ed è diventata quindi sempre più oggettiva.

La biopsia del nervo surale può fornire ulteriori informazioni.

SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Il Sistema Nervoso Autonomo controlla funzioni quali la temperatura, la traspirazione, il tono vascolare (incluso la pressione del sangue), la frequenza del battito cardiaco, la tonicità del muscolo liscio (incluso quello intestinale e della vescica) e altri.

L'ipotalamo (cioè il sistema neuro-endocrino) interagisce con il Sistema Nervoso Autonomo. Le sostanze chimiche possono danneggiare sia l'ipotalamo che le funzioni del sistema nervoso autonomo.

Il test della tavola basculante (Rowe e Calkins,1998) è diventata una prova riconosciuta per la valutazione della funzione del sistema nervoso autonomo, specialmente nei pazienti con CFIDS, che sovente si sviluppa a seguito del danno chimico.

OCCHI

Un esame dell'occhio è raccomandato per ogni paziente con una storia di danno chimico.

I pazienti si lamentano frequentemente di irritazione all'occhio dopo l'esposizione chimica tossica. Mentre questo può essere semplicemente a causa di una risposta infiammatoria alla sostanza chimica irritante, può anche essere dato da secchezza.

La visione offuscata intermittente è un altro frequente disturbo che può esserci a causa di una sindrome da occhio secco. Nella nostra popolazione di pazienti, la sindrome di Sjögren, è molto rara, mentre la sindrome dell'occhio secco dopo l'esposizione chimica è frequente.

Dopo aver studiato (dati inediti) molte centinaia di pazienti, abbiamo trovato che la quantità e la qualità delle lacrime sono compromesse in più di metà dei pazienti chimicamente danneggiati.

Le lacrime di qualità sono prodotte dalle cellule caliciformi. La loro quantità può essere valutata dal test di Schirmer, la loro qualità esaminando il tempo di rottura della lacrima (Franck e Boge, 1993; Sommer e altri, 1994; Bulbulia e altri, 1995).

Le secrezioni di mucosa della cellula caliciforme migliorano la qualità delle lacrime dandole viscosità e lubrificazione dell'occhio indipendentemente dalla ghiandola lacrimale, che fornisce le lacrime per piangere. Quindi un paziente può ancora piangere copiose lacrime anche con una sindrome dell'occhio secco.

Dovrebbe essere compreso che nella nostra esperienza (Sadun e Heuser, dati inediti) che la sindrome dell'occhio secco, può continuare per anni, forse per tutta la vita, e può essere alleviata con l'uso di lacrime artificiali. La sindrome dell'occhio secco non dovrebbe essere confusa con la sindrome di Sjögren che causa secchezza agli occhi, e può essere esclusa con test adatti (Bell e altri, 1999; Monoussakis e Moutsopoulos, 1999; Rice, 1999).

L'esame di routine per l'occhio non include un test per la sindrome dell'occhio secco che quindi è spesso non diagnosticata. Di solito, la quantità di lacrime è misurata dal test di Schirmer in cui una carta da filtro viene messa tra il globo oculare e la palpebra inferiore. Un liquido giallo (una soluzione oftalmica di sodio di fluorescina e idrocloruro di benossinato) viene fatto cadere nell'occhio e il suo avanzamento sulla carta da filtro è misurato dopo 5 minuti di intervallo. Un avanzamento minore di 10 millimetri indica una produzione di lacrime insufficiente.

Anche la visione a colori è molte volte intaccata dopo l'esposizione chimica.

Questa comunque deve essere esaminata utilizzando il Lanthony D-15 (Mergler e altri, 1987; Mergler, 1994) piuttosto che le solite prove per la cecità del colore.

Difetti del campo visivo, aumentata sensibilità alla luce elettrica e solare, inerzia di accomodamento e altre anomalie sono state descritte e perciò dovrebbero sempre essere esaminate.

ORECCHI, NASO E GOLA

I pazienti frequentemente si lamentano di emorragie nasali intermittenti, di gole irritate, di secchezza, di cambiamento del senso dell'olfatto, di congestione, di tosse intermittente, di abbassamento della voce (raucedine), di problemi di sinusite, e altri sintomi ENT, anche le vertigini e i capogiri sono disturbi frequenti. Quando i disturbi persistono, una valutazione competente ENT è obbligatoria. Inoltre, alcuni pazienti sono inconsapevoli dei loro deficit. Così, ogni paziente dovrebbe in teoria essere esaminato dopo l'esposizione tossica. Questo implicherà:

Una ispezione della mucosa nasale che è spesso atrofica, fragile, asciutta e mostra una struttura a ciottolato (Meggs e altri, 1996).

Uno striscio nasale, specialmente per eosinofili (N.d.T. leucociti). Queste cellule sono tipiche dell'allergia e non sono di solito trovate dopo l'esposizione chimica.

La biopsia della mucosa del turbinato medio.

Questo distinguerà tra un cambiamento allergico e uno da una sostanza chimica.

Un'alterazione occasionalmente notata nella biopsia della mucosa nasale è la presenza di metaplasia squamosa.

Questa non è sicuramente un segno di allergia, ma un segnale di esposizione chimica. I pazienti con questa patologia meritano di essere seguiti da vicino poiché metaplasia squamosa può evolversi potenzialmente in cancro.

Videolaringoscopia. Questa esaminerà l'aspetto e la funzione delle corde vocali. Entrambi possono essere danneggiati dall'esposizione chimica e/o reflusso, ma anche a causa della funzione alterata dei nervi che provvedono alle corde vocali.

Platformography e altri test sofisticati per una valutare il paziente riguardo problemi di equilibrio e capogiri.

Elettronistagmografia – ElectroNystagmoGram (ENG) e altre prove di valutazione specializzate nelle vertigini.

Disfunzione vestibolare è stata recentemente descritta nella sindrome della Guerra del Golfo (Roland e altri, 2000).

CT scansione dei seni sinusali se si sospetta una sinusite.

IgA contenute nella saliva. Una funzione del rivestimento interno del naso, della gola, dei polmoni, dell'intestino e della vescica è di difendere il corpo da intrusi. IgA (un anticorpo immune) è uno di questi meccanismi di difesa. Di solito un campione di saliva è rappresentativo nel senso che i livelli delle IgA nella saliva si possono presumere che siano simili a tutto il sistema mucoso. I livelli delle IgA della saliva sono spesso diminuite dopo l'esposizione chimica (Ewers e altri, 1982). Questo abbassamento può spiegare una bassa difesa dell'individuo contro intrusi esterni.

Un test della saccarina, in cui questa sostanza è messa dentro il naso e oltre il turbinato medio.

Poi si chiede al paziente quando nota il sapore dolce. Il tempo trascorso tra la collocazione di un cristallo di saccarina e il sentire del gusto dolce è un indicatore della funzione mucociliare sovente danneggiata dopo l'esposizione chimica (Andersen e altri, 1974; Cpellier e altri, 1997; Schfer e altri, 1999).

CONDOTTI NASALI E POLMONARI

I pazienti si lamentano frequentemente di: brevità di respiro, dispnea da sforzo che può essere causata da congestione nasale con una Reactive Upper Airway Dysfunction Syndrome (RUADS), Vocal Cord Dysfunction (VCD) con Reactive Laryngeal Dysfunction Syndrome (RLDS), e con vie

aeree iperattive (incluso Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS), e naturalmente altre condizioni che contribuiscono alla brevità di respiro (per esempio anemia, malattie del cuore e altre).

La tosse (intermittente) può essere anche dovuta a RLDS, bronchite e asma (incluso RADS) e altre condizioni. Di nuovo qui è obbligatoria una attenta diagnosi differenziata.

La funzione polmonare può essere danneggiata a seguito di una esposizione chimica.

Sono spesso riscontrate vie aeree iperattive con anomalie significative di danneggiamento ostruttivo. L'indicatore più sensibile è la misurazione 25-75% del Flusso Forzato Espiratorio – Forced Expiratory Flow (FEF) che è parte di una prova polmonare funzionale completa. Questa misurazione è spesso diminuita dopo l'esposizione chimica irritante e ha il vantaggio aggiuntivo di essere generalmente indipendente dallo sforzo che il paziente fa. Questo indicatore è chiaramente solo una misura necessaria di prova funzionale polmonare completa. La prova con Metacolina molte volte aiuterà a diagnosticare vie aeree iperattive.

Le vie aeree ristrette da indebolimento dell'elasticità dei condotti polmonari in modo da ridurre la possibilità di fare un profondo respiro sono spesso riscontrate anche dopo l'esposizione chimica irritante. L'Abestosi è una malattia che di solito causa restrizione e anche ostruzione delle vie aeree.

Raggi X al torace faranno parte del processo di diagnosi differenziale.

Una scansione CT dei polmoni è indicata ogni volta che è sospettata una patologia restrittiva.

Negli anni '80 un numero di pazienti furono notati per aver sofferto d'esposizioni molto brevi a sostanze chimiche irritanti inalate e di aver quindi sviluppato in seguito condizioni simili all'asma per anni. Questo è stato definito RADS (Brooks e altri, 1985, Brooks 1995). In alcuni casi, si è trovato che RADS si prolungava per più di 10 anni dopo l'esposizione a breve termine (Piiirila e altri, 1996).

Quando le vie aeree nasali superiori sono diventate reattive da una passata esposizione chimica, viene introdotto il termine RUDS (Meggs, 1994; Meggs et al. 1996).

Quando la brevità di respiro è causata da problemi all'interno dell'area delle corde vocali (disfunzione delle corde vocali) si applica il termine RLDS (Reactive Laryngeal Dysfunction Syndrome). Questo termine è stato introdotto dall'autore (Heuser e altri, 1998) per descrivere i pazienti che hanno problemi di voce dopo una iniziale esposizione chimica irritante e quindi continuano, talvolta per anni, ad avere problemi della voce se sono esposti a piccole quantità di sostanze chimiche irritanti. Inoltre questi malati possono sviluppare brevità di respiro.

Una delle funzioni dei polmoni è lo scambio dell'ossigeno. Il risultante livello di saturazione d'ossigeno nel sangue può essere misurato dall'oximetria. Questa può essere bassa quando la funzione polmonare è danneggiata (e anche per altre ragioni). Quindi, l'oximetria è di routine nel nostro studio, in tutti i pazienti che hanno una storia d'inalazione tossica.

SISTEMA GASTROINTESTINALE

I pazienti hanno sovente indigestione acida incluso la Malattia da Reflusso Gastrico Esofageo

(Gastroesophageal Reflux Disease (GERD), intestini irritabili tra cui la Sindrome dell'Intestino Irritabile (Irritable Bowel Syndrome (IBS) e allergie del cibo. Queste condizioni sono frequentemente diagnosticate, ma non sono specifiche per l'esposizione chimica.

Lamentele supplementari includono crampi addominali, stitichezza intermittente e/o diarrea e anche nausea e vomito intermittente. Sfortunatamente, una data sostanza chimica tossica non lascia nessun carattere diagnostico preciso nel sistema gastrointestinale. Quindi le summenzionate lamentele sono di solito considerate non specifiche. Tuttavia, il termine Sindrome Reattiva da Disfunzione Intestinale (Reactive Intestinal Dysfunction Syndrome (RIDS) è stato introdotto recentemente (Lieberman e Craven, 1998).

Il cattivo assorbimento con perdita di peso può verificarsi in alcuni pazienti dopo l'esposizione chimica. In questo contesto i pazienti dovrebbero essere valutati per sprue non tropicale (N.d.T. Sindrome da malassorbimento del cibo, dei minerali e dell'acqua che porta a deficienze nutrizionali e alterata attività intestinale) (Murray, 1999).

Le prove di funzionalità epatica dovrebbero sempre essere fatte in ogni paziente che abbia una storia d'esposizione chimica passata o in corso. Anche in questo caso le sostanze chimiche tossiche solitamente non lasciano un segno, che sarebbe diagnostico per l'esposizione chimica.

I livelli salivari bassi di IgA possono essere rappresentativi di un danneggiamento del meccanismo di difesa della mucosa intestinale dopo l'esposizione chimica.

RENI E SISTEMA URINARIO

I pazienti dopo l'esposizione chimica riferiscono spesso di frequenza urinaria e decoloramento urinario. Il primo non è causato da diabete insipido o da infezione urinaria e quindi rimane a oggi inspiegato in questi malati.

Le sostanze chimiche possono causare ematuria, spesso microscopica (Gun e altri, 1998).

La funzione renale può essere danneggiata dopo l'esposizione chimica (Lauwerys e Bernard, 1987; Mutti e altri 1992; Fowler, 1993; Hook e Goldstein, 1993) e in casi estremi può provocare insufficienza renale.

Prova di clearance della creatinina e la raccolta dell'urina delle ventiquattro ore per le proteine (incluso frazioni di globuline) può divenire necessaria per seguire i pazienti con indebolimento significativo.

CUTE

Le eruzioni cutanee ricorrenti (con o senza prurito) l'orticaria, le piaghe, "vescicole ematiche" e altri cambiamenti della pelle (incluso visibile rossore) sono disturbi frequenti dopo l'esposizione chimica e possono continuare per molto tempo dopo che questa è cessata.

Ancora una volta, l'ispezione non rivela alcun segno che sarebbe specifico dell'esposizione tossica.

Molti dei nostri pazienti riportano una diagnosi di rosacea. Di solito si pensa che sia di origine ignota. Se chimicamente indotta o aggravata rosacea in ogni caso esiste, ma non ha caratteristiche peculiari dal un punto di vista diagnostico.

Da notare che secondo le nostre osservazioni, l'esposizione chimica della pelle sembra che in alcuni casi acceleri l'invecchiamento della pelle stessa.

Oltre all'ispezione, i nostri dermatologi consulenti si procureranno anche una biopsia della pelle delle aree non interessate. Questa mostra frequentemente dermatite perivascolare e la presenza di mastociti. Quest'ultima può essere indicativa di un disturbo dei mastociti che si può svilupparsi dopo l'esposizione chimica e quindi spiegare le allergie, la sensibilità a sostanze chimiche, le reazioni all'esposizione della luce del sole e di quella ultravioletta e altre reazioni (incluso il rossore) che possono essere trovate nel nostro gruppo di pazienti (Heuser e Kant 1996; Heuser, 2000).

La dermatite da contatto e altre, dovrebbero essere valutate con test appropriati (Marks e DeLeo, 1997; O'Malley, 1997).

L'assorbimento cutaneo di solventi è stato studiato da Brooke e altri (1998).

Sofisticati cambiamenti dermatologici dopo l'esposizione sono stati descritti dal gruppo del Prof. Johansson (Gangi e Johansson, 1997; Liang e Alrei, 1998; Rossi e Johansson, 1998).

Funzione immunitaria

La sensibilità ad allergeni (incluso il cibo) e/o sostanze chimiche (incluso le medicine) è una lamentela frequente della nostra popolazione di pazienti. Questo può essere ulteriormente analizzato con test appropriati. Tuttavia, i cambiamenti della funzione immunitaria spesso non sono chiaramente correlati a sintomi e a segnali specifici e comunque possono essere così profondi che dovrebbero essere sempre esaminati.

Quando i pazienti sviluppano allergie dopo l'esposizione chimica, dovrebbero essere valutati da un allergologo, con un test della cute e altri test appropriati.

Noi prescriviamo di routine IgE totali e la ricerca di eosinofili. Se nel sangue sono elevati (IgE, Eosinofili) come nello striscio del naso e/o nei campioni di biopsia (eosinofili) allora una diagnosi di allergia è giustificata.

Il sistema immunitario è costituito da molte cellule che possono essere contate in un campione di sangue. La funzione di queste cellule (per esempio la mitogenesi, la naturale funzione della cellula killer) può essere esaminata solo in laboratori specializzati.

Un aumento rapido di cellule TA1 (CD3+, CD26+) T3 positive (CD3) può essere un indicatore molto significativo dell'esposizione chimica. Mentre l'aumento delle cellule TA1 può essere notato in una malattia autoimmune (per esempio sclerosi multipla), esse mostrano più frequentemente un aumento provvisorio dopo l'esposizione in particolare se il paziente è sensibile alle sostanze chimiche (Heuser e altri, 1992).

Dovrebbe essere affermato a questo punto che i vari sistemi d'organo possono avere una sensibilità diversa all'esposizione chimica.

Per esempio il sistema immunitario può reagire molto più del cervello e altri organi (o viceversa).

Tra le prove per la funzionalità immunitaria, il test per la funzionalità della cellula killer è particolarmente importante.

Questa funzione è misurata portando in contatto le cellule killer con le cellule umane della leucemia. Le cellule killer normalmente aggressive si legheranno a queste cellule della leucemia e le dissolveranno. Il risultato è espresso in unità litiche e mostra spesso l'indebolimento di questa funzione dopo l'esposizione chimica. Il danneggiamento a lungo termine aumenta il pericolo di cancro. Per questa ragione esaminiamo di routine la funzionalità della cellula killer. Se è presente un indebolimento, può essere corretto con vitamina C (Heuser e Voidani, 1997).

Il sistema immunitario rilascia certe citochine e altri fattori, che possono diventare indicatori dell'esposizione chimica. Nella nostra esperienza e in quella di altri (Blackwell, 1999; Luster e altri, 1999; Scheumann e Tiegs, 1999) questo è un vero Fattore di Necrosi del Tumore – Tumor Necrosis Factor (TNF- α) che è elevato in molti pazienti dopo l'esposizione tossica.

Quando le sostanze chimiche si legano ad alcune proteine del corpo, la risposta immunitaria può diventare confusa e trasformarsi in una risposta autoimmune.

Questo è frequentemente trovato dopo l'esposizione immunotossica (Bigazzi 1997, Rich, 1996).

Un titolo ANA positivo, un fattore reumatoide positivo, anticorpi del tessuto positivi (esempio la tiroide, la mielina, il muscolo liscio, le cellule parietali e altro) sono l'esempio di quella risposta (Gard e Heuser, 1990; Heuser e altri, 1992). È importante rendersi conto che gli anticorpi possono apparire dopo l'esposizione chimica, ma possono andare via una volta che l'esposizione è cessata (dati inediti, Heuser).

In modo interessante, malattia in pieno decorso autoimmune (per esempio Lupus Eritematoso Sistemico e Sclerosi Multipla) è stata trovata raramente nei nostri pazienti dopo l'esposizione chimica, comunque sembra spingervi i pazienti nella direzione di tale malattia.

Dopo l'esposizione chimica, le gamma globuline possono essere basse. Questa è la ragione per cui otteniamo spesso sottoclassi di IgG. Se anormali, il paziente può trarre benefici da infusioni endovenose di gamma globuline.

Di solito il tasso di sedimentazione (ESR) è normale o anche sotto al normale dopo l'esposizione chimica, a meno che infezioni o problemi di malattia autoimmune siano i risultati.

Gli anticorpi per certe sostanze chimiche possono essere cercati e possono, se positivi, costituire un riferimento su quale esposizione ha indotto la reazione del sistema immunitario (Thrasher e altri, 1987).

A nostro giudizio, test del sistema immunologico e test per l'autoimmunità dovrebbero essere una routine in tutti i pazienti dopo l'esposizione tossica.

SISTEMA ENDOCRINO

L'esposizione chimica può causare significativa, a volte disabilitante, fatica cronica. Mentre di solito questi pazienti finiscono con una diagnosi di CFIDS, si dovrebbero considerare in ogni caso altre cause di fatica cronica. In questo contesto, l'ipotiroidismo deve essere escluso con test appropriati (esempio TSH, gli anticorpi tiroidei) che potrebbero essere ripetuti.

Mentre l'ipotiroidismo sembra essere un evento relativamente frequente dopo l'esposizione chimica, l'insufficienza di adrenalina è rara. Comunque, abbiamo visto casi di sensibilità chimica che potrebbero essere spiegati con uno sguardo retrospettivo, sulla base di una ben documentata insufficienza adrenalinica. Quando questa è stata trattata adeguatamente, la sensibilità chimica è scomparsa. Una buona prova di selezione sono i livelli di cortisolo di prima mattina, come anche una raccolta di urina delle ventiquattro ore per questo composto. Una verifica più dettagliata e le consultazioni da endocrinologi potrebbero essere necessari, in particolare se il paziente si lamenta non solo di fatica e di esaurimento e debolezza, ma anche allergia, nausea e emicrania.

Le donne si lamentano sovente di perdita del desiderio sessuale e di mestruazioni irregolari. Queste ultime possono essere spiegate talvolta dagli effetti simili all'estrogeno di molte sostanze chimiche (solventi, insetticidi) (Colborn e altri, 1997; Barnard e Heuser, 1998).

I livelli di Deidroepiandrosterone – DeHydro-Epi-Androsterone (DHEA) sono frequentemente bassi in pazienti che soffrono di fatica cronica. Questo spesso viene risolto con terapie appropriate di sostituzione.

Gli uomini si lamentano frequentemente di perdita della libido e della potenza.

La scoperta più impressionante nella nostra popolazione maschile è un'alta percentuale di strutture anomale nell'esame dello sperma nella eiaculazione. La morfologia abnorme è più frequente della bassa quantità di sperma (Heuser, e Marik, 1996). Un numero di autori ha indirizzato cambiamenti nello sperma in questo contesto (Auger e altri, 1995; Bujan, 1998; Indulski e Sitarek, 1997; Tielemans e altri, 1999; Autori vari, 1995).

I livelli di prolattina possono essere aumentati poco dopo convulsioni (Bauer, 1996). Possono essere aumentati cronicamente anche in pazienti con tumori pituitari e ipotiroidismo.

La ghiandola principale pituitaria governa la maggior parte delle ghiandole endocrine. Questo a sua volta dipende dall'ipotalamo per la sua funzione. L'ipotalamo ha collegamenti con tutte le parti del cervello ed è quindi soggetto a danni della funzione dopo l'esposizione neurotossica.

Le vie nervose nasali trasportano uno stimolo neurotossico e/o una sostanza tossica nel bulbo olfattivo e poi fino al sistema limbico e all'ipotalamo e dando luogo a problemi neuro-endocrini dopo l'esposizione neurotossica.

STUDI REGOLARI DI LABORATORIO

Un clinico astuto sceglierà con attenzione i test necessari per arrivare a una diagnosi differenziata dalle lamentele del paziente. Di particolare importanza sono le condizioni e le malattie che possono causare disturbi multi-sistemici simili a quelli dei pazienti esposti tossicamente. Alcune infezioni si verificano indipendentemente dall'esposizione tossica (per esempio malattia di Lyme e HIV e altre). Altre (esempio virale, funghi) sono state postulate essere il risultato di una esposizione chimica, come le infezioni da Mycoplasma (Baseman e Tully, 1997; Vojdani e altri, 1998). L'anemia, il diabete mellito, l'epatite e altre condizioni possono causare la fatica cronica. L'insufficienza di vitamine B12 può causare problemi neurologici.

Mentre porfiria è molto raro nella nostra popolazione di pazienti, le anomalie del metabolismo porfirinico sono relativamente frequenti, ma di solito non sufficientemente gravi per spiegarne i sintomi. Uno studio del metabolismo porfirinico è a nostro giudizio più significativo se è fatto più volte e in relazione del tempo rispetto all'esposizione.

Quanto sopra, sono solo alcune delle condizioni e delle malattie che devono essere considerate ed escluse per arrivare a una corretta diagnosi. Una valutazione di laboratorio completa è una parte necessaria della diagnosi differenziata e quindi obbligatoria nella nostra popolazione di malati.

I tecnici di laboratorio dovrebbero essere informati su possibili risposte allergiche ad alcool, al nastro del cerotto, al metallo e/o gomme impiegate nei prelievi di sangue e altre tecniche.

CONSIDERAZIONI TOSSICOLOGICHE

Vie d'entrata. Le sostanze chimiche possono essere assorbite per inalazione, per ingestione e attraverso la pelle. Dovrebbe essere sottolineato che le sostanze chimiche possono irritare e/o immettersi nel cervello per via endonasale al bulbo olfattivo e alle altre strutture tra cui il sistema limbico e l'ipotalamo.

La dose-risposta. La maggior parte dei tossicologi puri sottolineano la dose mentre, come clinici noi accertiamo la parte di risposta della curva dose-risposta. Le agenzie regolatrici (per esempio OSHA) suggeriscono certi limiti d'esposizione. Questi limiti si applicano a maschi adulti sani che lavorano una giornata media di otto ore per cinque giorni la settimana. Non si applicano a donne, bambini, anziani e nessun individuo già indebolito. Ne si applicano ad individui che trascorrono la maggior parte dei loro giorni e ogni notte a casa dove sarebbero esposti.

In prospettiva di quanto sopra, una dose bassa anche sotto i limiti suggeriti dal governo può causare significative malattie della salute in qualche persona.

Quando c'è l'esposizione chimica tossica in corso, la misurazione nel sangue, nell'urina o nei tessuti adiposi delle sostanze chimiche sospettate o dei loro metaboliti nel sangue, sono in ordine. Una volta che il tempo è trascorso, queste misurazioni possono perdere il loro significato. Certamente si possono sviluppare condizioni disabilitanti a lungo termine e possono continuare anche dopo che la sostanza chimica innescante è scomparsa da molto tempo dai fluidi e dai tessuti del corpo.

Sensibilità chimica (incluso MCS) e intolleranza è definita come un danneggiamento provvisorio ricorrente della funzione dopo l'esposizione chimica a una bassa concentrazione di sostanze chimiche (così minimale che non colpisce la normale popolazione).

Sensibilizzazione e progressiva facilitazione della corteccia alla soglia convulsiva.

Alcune sostanze chimiche sono sensibilizzatori noti e diventano dannosi in dosi anche molto piccole. La ricerca neuropsicologica ha mostrato che i sentieri del dolore possono essere sensibilizzati (Wills e Westlund,1997). Di conseguenza un paziente può percepire un dolore anche quando lo stimolo è molto piccolo.

La progressiva facilitazione della corteccia (Bell e altri,1997) si riferisce al fatto che la stimolazione ripetuta con corrente elettrica sottosoglia può alla fine portare un disordine convulsivo nei modelli animali. Certe sostanze chimiche possono dare effetti simili quando sono ripetutamente somministrate nella parte estesa della amigdala in animali da esperimento in dosi sottosoglia (Albertson e altri, 1985; Gilbert,1995).

Le nostre scoperte PET possono sostenere un meccanismo di progressiva facilitazione della corteccia (Heuser e Wu, 1999, 2000) e anche spiegare i cambiamenti emotivi riscontrati nei pazienti con danno chimico (Aggleton, 1992). Considerando queste scoperte, si dovrebbe fare molta più

attenzione nel diagnosticare disordini funzionali (Barsky e Borus, 1999) in pazienti chimicamente danneggiati. Inoltre, citochine sono rilasciate dopo l'esposizione chimica e possono causare a loro volta cambiamenti di comportamento (Anisman e Merali, 1999).

Quanto sopra, sono solo alcuni esempi del fatto che bassi dosaggi d'esposizione possono causare effetti significativi sulla salute in alcuni pazienti. Questi pazienti meritano un protocollo completo, anche se la dose che ha causato effetti sulla salute viene considerata essere troppo bassa per aver potuto causare danni alla salute.

Danno chimico contro la sensibilità chimica. Nella nostra esperienza quasi tutti i pazienti che lamentano MCS hanno prove oggettive di danno chimico ad uno o più sistemi organici. Questa è la ragione per cui di solito il nostro protocollo rileverà le anomalie oggettive in questi malati. Il danno chimico è definito come un lungo indebolimento duraturo di una data funzione durante e/o dopo esposizione chimica tossica. Mentre MCS deve essere documentato utilizzando test di sfida, l'evidenza del danno chimico è quasi sempre presente in questi pazienti e può essere documentata in qualsiasi momento utilizzando il protocollo sviluppato dall'autore.

Miscele chimiche. In situazioni di vita reali la maggior parte dei pazienti è esposta a miscele di sostanze chimiche piuttosto che a una singola sostanza chimica. In questo caso è possibile che le direttive date da OSHA, NIOSH e altre agenzie non si applichino poiché l'interazione tra le sostanze chimiche nella miscela può avere effetti inattesi o eccessivi (Feldman e altri, 1999; Pollak, 1993; Yang 1994).

CONCLUSIONI

I pazienti che hanno sofferto di un danno chimico possono sviluppare lunghe e durevoli, a volte disabilitanti, condizioni. Se l'esame è limitato e frettoloso, un paziente chimicamente danneggiato sarà erroneamente diagnosticato come sofferente di un disordine da somatizzazione, di reazione di conversione, di malattia psicosomatica o psichiatrica. Questo è un tragico errore e una diagnosi errata.

Frequentemente i pazienti con una storia di esposizioni tossiche e sintomi continuativi sviluppano un indebolimento multi-sistemico. E' la costellazione risultante dai sintomi e dall'indebolimento, che nell'opinione dell'autore è tipica dell'esposizione tossica (incluso la Malattia della guerra del Golfo).

Una diagnosi di danno chimico può essere fatta se:

L'indebolimento si è sviluppato durante e dopo l'esposizione e/o le esposizioni tossiche.

Una costellazione tipica di danni multi-sistemici è stabilita da prove oggettive.

Raramente (per esempio in RADS) è interessato un solo sistema.

Che siano state escluse altre malattie e condizioni che si conosce causano un indebolimento multisistemico.

Il protocollo presentato in questo documento, utilizzando una valutazione completa, proverà o confuterà, con prove oggettive e riconosciute, la presenza di danno fisico dopo l'esposizione chimica tossica.

SOMMARIO

In questo documento, è descritto un protocollo completo per la valutazione clinica di un paziente chimicamente danneggiato. E' noto che una valutazione profonda mostra spesso una evidenza obiettiva di danno fisico mentre non lo può fare un esame frettoloso limitato. E' sottolineato che l'esposizione a sostanze chimiche tossiche può causare danneggiamento funzionale grave in molti sistemi d'organo mentre la struttura dell'organo può rimanere intatta. Questo indebolimento può continuare per mesi o per anni dopo che l'esposizione è cessata.

RINGRAZIAMENTI

Ringraziamo tutti i pazienti (incluso i veterani della Guerra del Golfo) la cui malattia ha contribuito alla stesura di questo documento.

Ringraziamo anche il Dr. O. Aguilera e il personale affezionato dell'ufficio del

Dr. Heuser: Carol Rogowski, Karen Amoun e Diane Rodelander.

Infine, ringraziamo per il suo inesauribile incoraggiamento il Capitano Jerry Kromrey della Riserva dell'Aeronautica Militare dello Stato della California Associazione Comitato Riserva Ufficiale sulla Guerra del Golfo.

BIBLIOGRAFIA

Aggleton, J.P. ed. *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*. A John Wiley & Sons, Inc. Publishers, New York. 1992.

Albertson, T.E.; Joy, R.M.; Stark, L.G. Chlorinated Hydrocarbon Pesticides and Amygdaloid Kindling. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 7:233-238. 1985.

Andersen, I.; Cammer, P.; Jensen, P.L.; Philipson, K.; Proctor, D.F. Nasal Clearance in Monozygotic Twins. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 110: 301-305. 1974.

Anisman, H.; Merali, Z. Anhedonic and Anxiogenic Effects of Cytokine Exposure. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 461:19. 1999.

Auger, J.; Kunstmann, J.; Czyglik, F.; Jouannet, P. Decline in Semen Quality Among Fertile Men in Paris During the Past 20 Years. *N Engl J Med*, 332: 281-285. 1995.

Axelrod, P. *A Research Guide to Desert Storm Syndrome*. *International Perspectives of Public Health*, 10: 11-16, ISSN: 8755-5328. 1994.

Barnard R. J.; Heuser, G. The Estrogen-like Effect of Herbicides: A Case Report. *Clin. Pediatrics*, 37: 633-634. 1998.

Barsky, A.J.; Borus, J.F. Functional Somatic Syndromes. *Annals of Internal Medicine*, 130:910-921. 1999.

Baseman, J.B.; Tully, J.G. Mycoplasmas: Sophisticated, Reemerging, and Burdened by Their Notoriety. *Emerging Infectious Diseases*, 3: 21-32. 1997.

- Bauer, J.; Epilepsy and Prolactin in Adults: A Clinical Review. *Epilepsy Research*, 24:1-7. 1996.
- Behan, P.O. Chronic Fatigue Syndrome as a Delayed Reaction to Chronic Low-dose Organophosphate Exposure. *J Nutritional & Environmental Medicine (Abingdon)*, 6: 341-350. 1996.
- Bell, I. R.; Baldwin, C.M.; Schwartz G. E. Illness from Low Levels of Environmental Chemicals: Relevance to Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia. *Am J Med*, 105: 74S-82S. 1998.
- Bell, I.R.; Rossi, J. III; Gilbert, M.R.; Kobal, G.; Morrow, L.A.; Newlin, D.B.; Sorg, B.A.; Wood, R.W. Testing the Neural Sensitization and Kindling Hypothesis for Illness From Low Levels of Environmental Chemicals. *Environ Health Perspect* 105: 539-547. 1997.
- Bell, M.; Askari, A.; Bookman, A.; Frydrych, S; Lamont, J.; McComb, J.; Muscoplat, C.; Slomovic, A. Sjogren's Syndrome: A Critical Review of Clinical Management. *J of Rheumatology*, 26:2051-2061. 1999.
- Bigazzi, P.E. Autoimmunity Caused by Xenobiotics. *Toxicology*, 119:1-121. 1997.
- Blackwell, J.M. Tumour Necrosis Factor Alpha and Mucocutaneous Leishmaniasis. *Parasitol Today*, 15:73-75. 1999.
- Bleecker, M.I.; Landgren, K.N.; Tiburzi, M.J. Curvilinear Relationship Between Blood Lead Level and Reaction Time. *J Occup Env Med*, 39: 426-431. 1997.
- Brooke, I.; Cocker, J.; Delic, J.I.; Payne, M.; Jones, K.; Gregg, N.C.; Dyne, D. Dermal Uptake of Solvents from the Vapour Phase: An Experimental Study in Humans. *Ann Occup Hyg*, 42:531-540. 1998.
- Brooks, S.M.; Weiss, M.A.; Bernstein, I.L. Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS). Persistent Asthma Syndrome after High Level Irritant Exposures. *Chest*, 88: 376-384. 1985
- Brooks, S.M. Occupational Asthma. *Toxicology Letters*, 82-83:39-45. 1995.
- Bujan, L. Environment and Spermatogenesis. *Contracept Fertil Sex*, 26 : 39-48. 1998.
- Bulbulia, A.; Shaik, R.; Khan, N.; Vayej, S.; Kistnasamy, B; Page, T. Ocular Health Status of Chemical Industrial Workers. *Optom Vis Sci*, 72: 233-240. 1995.
- Buskila, D. Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, and Myofascial Pain Syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*, 11:119-126. 1999.
- Capellier, G.; Zhang, Z.; Maheu, M.F.; Pointet, H.; Racadot, E.; Kantelip, B.; Regnard, J.; Barale, F. Nasal Mucosa Inflammation Induced by Oxygen Administration in Humans. *Acta Anaesthesiol Scand*, 41:1011-1016. 1997.
- Colborn, T.H.; Dumanoski, D.; Myers, J.P. Our Stolen Future: Are we threatening our Fertility, Intelligence and Survival? A Scientific Detective Story. Plume Publ. New York. 1997.
- Cullen, M.R. (Ed). Workers With Multiple Chemical Sensitivities. State of the Art Reviews. *Occupational Med*. 2: 655-804. 1987.

Davidoff, A.L.; Fogarty, L.; Keyl, P.M. Psychiatric Inferences from Data on Psychologic/Psychiatric Symptoms in Multiple Chemical Sensitivities Syndrome. *Arch. Environ Hlth*. 55:165-175. 2000.

De Celis, R.; Feria-Velasco, A.; González-Unzaga, M.; Torres-Calleja, J.; Pedrón-Nuevo, N. Semen Quality of Workers Occupationally Exposed to Hydrocarbons. *Fertility and Sterility*, 73:221-228. 2000.

Downey, D.C. Porphyrin and Chemicals. *Medical Hypotheses*, 53:166-171. 1999.

Duffy, F.H.; Burchfiel, J.L.; Bartels, P.H.; Gaon, M.; Sim, V.M. Long-Term Effects of an Organophosphate Upon the Human Electroencephalogram. *Toxicology Applied Pharmacology*, 47: 161-176. 1979.

Dunstan, R.H.; Donohoe, M.; Taylor, W.; Roberts, T.K.; Murdoch, R.N.; Watkins, J.A.; McGregor, N.R. A Preliminary Investigation of Chlorinated Hydrocarbons and Chronic Fatigue Syndrome. *Med. J Australia*, 163: 294-297. 1995.

Everson, M.P.; Kotler, S.; Blackburn, W.D. Jr. Stress and Immune Dysfunction in Gulf War Veterans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 876:413-418. 1999.

Ewers, U.; Stiller-Winkler, R.; Idel, H. Serum Immunoglobulin, Complement C3, and Salivary IgA Levels in Lead Workers. *Environ Res*, 29: 351-357. 1982.

Feldman, R.G.; Ratner, M.H.; Ptak, T. Chronic Toxic Encephalopathy in a Painter Exposed to Mixed Solvents [Clinical Conference]. *Environ Health Perspect*, 107:417-422. 1999.

Fowler, B.A. Mechanisms of Kidney Cell Injury from Metals. *Environ Health Perspect*, 100: 57-63. 1993.

Fox, R.I.; Tornwall, J.; Maruyama, T.; Stern, M. Evolving Concepts of Diagnosis, Pathogenesis, and Therapy of Sjogren's Syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*, 10:446-456. 1998.

Fox, R.I.; Tornwall, J.; Michelson, P. Current Issues in the Diagnosis and Treatment of Sjogren's Syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*, 11:364-371. 1999.

Franck, C.; Boge, I. Break-up Time and Lissamine Green Epithelial Damage in 'Office Eye Syndrome'. Six-Month and One-Year Follow-up Investigations. *Acta Ophthalmologica*, 71: 62-64. 1993.

Gangi, S.; Johansson O. Skin Changes in «Screen Dermatitis» Versus Classical UV- and Ionizing Irradiation-Related Damage – Similarities and Differences (review article). *Exp Dermatol*, 6: 283-291. 1997.

Gard, Z.; Heuser, G. Re: Multiple Sclerosis, Solvents and Pets. Letter to the Editor. *Arch. Neurol*. 47:128. 1990.

Gilbert M.E. Repeated Exposure to Lindane Leads to Behavioral Sensitization and Facilitates Electrical Kindling. *Neurotoxicology and Teratology*, 17:131-141. 1995.

Gun, R.T.; Seymour, A.E.; Mathew, T.H. A Cluster of Haematuria Cases in a Pesticide-Manufacturing Plant. *Occup Med (Oxf)*, 48:59-62. 1998.

Hartman, D.E. *Neuropsychological Toxicology: Identification of Human Neurotoxic Syndromes*. Plenum Publ. Corp. 1995.

Heuser, G.; Editorial: Diagnostic Markers in Clinical Immunotoxicology and Neurotoxicology. *Internatl. J. Occup. Med. Tox.*, 1: V to X. 1992.

Heuser, G.: Chemical Exposure as a Cause of Chronic Fatigue. Fourth Annual Conference on Medical Neurobiology of Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia, Los Angeles, California, May 7-9, 1993.

Heuser, G. Medical Evaluation of Chemical Injury. Presentation (by invitation) at the Second Annual National Conference of the National Gulf War Resource Center, Atlanta, GA. 11/8/97.

Heuser, G. Chemical Injury and Chemical Sensitivity, a Diagnostic Protocol, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, December 5, 1997 (by invitation).

Heuser, G. «Funktionelle Gehirn-Bildgebung mit SPECT und PET. Veränderte Gehirnaktivitäten nach neurotoxischer Exposition.» *Zeitschrift für Umweltmedizin*, 7, #26: 12-15. January 1999.

Heuser, G.: Letter to the Editor regarding «Mast Cell Disorder to be Ruled Out in MCS.» *Arch. Environ Hlth*, Vol. 50: July/August 2000 (in press).

Heuser, G.; Aguilera, O.; Heuser, S.; Peyton, L.: Reactive Laryngeal Dysfunction Syndrome (RLDS) With Vocal Cord Dysfunction And Shortness of Breath After Toxic Chemical Exposure. 4th Annual Meeting of the International Society for the Advancement of Respiratory Psychophysiology, October 13-15, 1997, Cape Cod, Massachusetts. *Biological Psychology* 48: 86-87. 1998.

Heuser, G.; Kent, P. Mast Cell Disorder after Chemical Exposure. 124th Annual Meeting, American Public Hlth. Assoc., NY, NY. November 17-21. 1996.

Heuser, G.; Marik, J. Abnormal Sperm Morphology In Man After Chemical Exposure. American Physiological Society, Vancouver, Canada. October 16-19, 1996. *The Physiologist* 39: A83. 1996.

Heuser, G.; Mena, I. NeuroSPECT in Neurotoxic Chemical Exposure. Demonstration of Long Term Functional Abnormalities. *Toxicology and Industrial Health*, 14, #6: 813-827. 1998.

Heuser, G; Vojdani, A. Enhancement of Natural Killer Cell Activity and T and B Cell Function by Buffered Vitamin C in Patients exposed to Toxic Chemicals: The Role of Protein Kinase – C. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 19:291-312. 1997.

Heuser, G.; Vojdani, A.; Heuser, S.; Diagnostic Markers of Multiple Chemical Sensitivity. In: *Multiple Chemical Sensitivities, Addendum To Biologic Markers in Immunotoxicology*, 117-138. National Academy Press, Washington, D.C. 1992.

Heuser, G.; Wu, J.C. Subcortical Hypermetabolism and Cortical Hypometabolism After Neurotoxic Exposure. Human PET Studies. 7th International Symposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health. Stockholm, Sweden, June 20-23, 1999.

Heuser, G., Wu, J.C.: Limbic Hypermetabolism in Patients with Chemical Intolerance. Human PET Studies. New York Academy of Sciences Conference on «The Role of Neural Plasticity in Chemical Intolerance.» Rockefeller University, N.Y. June 16-19, 2000.

Hook, J.; Goldstein, R. (editors). Toxicology of the Kidney. Target Organ Toxicology Series, Raven Press, New York. 1993.

Indulski, J.A.; Sitarek, K. Environmental Factors Which Impair Male Fertility. Med Pr, 48: 85-92. 1997.

Jamal, G.A. Gulf War Syndrome-A Model for the Complexity of Biological and Environmental Interaction with Human Health. Adverse Drug React Toxicol Rev, 17:1-17. 1998.

Katims, J. Electrodiagnostic Functional Sensory Evaluation of the Patient with Pain: A Review of the Neuroselective Current Perception Threshold and Pain Tolerance Threshold, Pain Digest, 8: 219-230. 1998.

Lauwerys, R.; Bernard, A. Early Detection of the Nephrotoxic Effects of Industrial Chemicals: State of the Art and Future Prospects. American J Industrial Med., 11: 275-285. 1987.

Liang, Y.; Marcusson, J.; Jacobi, H.; Haak-Frendscho, M.; Johansson, O. Histamine-Containing Mast Cells and Their Relationship to NGFe-immunoreactive Nerves in Prurigo Nodularis: A Reappraisal. J. Cutan Pathol, 25: 189-198. 1998.

Lieberman, A.D.; Craven, M.R. Reactive Intestinal Dysfunction Syndrome (RIDS) Caused by Chemical Exposure. Arch Environ Health, 53: 354-358. 1998.

Luster, M.I.; Simeonova, P.P.; Gallucci, R.; Matheson, J. Tumor Necrosis Factor Alpha and Toxicology. Critical Reviews in Toxicology, 29:491-511. 1999.

Manoussakis, M.N.; Moutsopoulos, H.M. Sjogren's Syndrome. Otolaryngologic Clinics of North America, 32:843-860. 1999.

Marks, J.G.; DeLeo, V.A. Contact and Occupational Dermatology.

Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, Missouri. 1997.

Meggs, W.J. RADS and RUDS: The Toxic Induction of Asthma and Rhinitis. Journal Toxicology Clinical Toxicology, 32: 487-501. 1994.

Meggs, W.J.; Elsheik, T.; Metzger, W.J.; Albernaz, M.; Bloch, R.M. Nasal Pathology and Ultrastructure in Patients with Chronic Airway Inflammation (RADS and RUDS) Following an Irritant Exposure.

J Toxicology, Clinical Toxicology, 34: 383-396. 1996.

Mergler, D.; Blain, L.; Lagace, J.P. Solvent Related Colour Vision Loss: An Indicator of Neural Damage Int Arch Occup Environ Health, 59:313-321. 1987.

- Mergler, D. Neurotoxicology of the Visual System. In: Bleecker, M.L. (Editor). Occupational Neurology and Clinical Neurotoxicology. Williams & Wilkins. Baltimore. 1994.
- Morrow, I.A.; Steinhauer, S.R.; Hodgson, M.J. Delay in P300 Latency in Patients With Organic Solvent Exposure. Arch Neurol, 49: 315-320. 1992.
- Murray, J.A. The Widening Spectrum of Celiac Disease. American Journal of Clinical Nutrition, 69:354-365. 1999.
- Mutti, A.; Alinovi, R.; Bergamaschi, E.; Biagini, C.; Cavazzini, S.; Franchini, I.; Lauwerys, R.R.; Bernard, A.M.; Roels, H.; Gelpi, E.; Rosello, J.; Ramis, I.; Price, R.G.; Taylor, S.A.; DeBroe, M.; Nuyts, G.D.; Stolte, H.; Fels, L.M.; Herbolt, C. Nephropathies and Exposure to Perchloroethylene in Dry-cleaners. Lancet, 340: 189-193. 1992. Neurotoxicology. Internatl. J. Occup. Med. Tox., 1: V to X. 1992.
- O'Malley, M.A. Skin Reactions to Pesticides. Occup Med, 12:327-45. 1997.
- Piirila, P.L.; Nordman, H.; Korhonen, O.S.; Winblad, I. A Thirteen-year Follow-up of Respiratory Effects of Acute Exposure to Sulfur Dioxide. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health. 22;191-196. 1996.
- Pollak, J.K. The Toxicity of Chemical Mixtures: An Introduction to Recent Developments in Toxicology. The Centre for Human Aspects of Science and Technology, Publishers, Sidney. 1993.
- Rice, D.H. Chronic Inflammatory Disorders of the Salivary Glands. Otolaryngologic Clinics of North America, 32:813-818. 1999.
- Rich, M.W. Drug-induced Lupus. The List of Culprits Grows. Postgraduate Medicine, 100:299-302, 307-308. 1996.
- Roland, P.S.; Haley, R.W.; Yellin, W.; Owens, K.; Shoup, A.G. Vestibular Dysfunction in Gulf War Syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg, 122:319-29. 2000.
- Ross B.; Kreis R.; Ernst, T. Clinical Tools for the 90s: Magnetic Resonance Spectroscopy and Metabolite Imaging. European J Radiology, 14:128-140. 1992.
- Rossi, R.; Johansson, O. Cutaneous Innervation and the Role of Neuronal Peptides in Cutaneous Inflammation: A Minireview.
Eur J Dermatol, 8: 299-306. 1998.
- Rowe, P.; Calkins, H. Neurally Mediated Hypotension and Chronic Fatigue Syndrome. Am J Med., 105: 15S-21S. 1998.
- Schafer, D.; Brommer, C.; Riechelmann, H.; Mann, J.W. In Vivo and In Vitro Effect of Ozone and Formaldehyde on Human Nasal Mucociliary Transport System. Rhinology, 37:56-60. 1999.
- Scheumann, J.; Tiegs, C. Pathophysiological Mechanisms of TNF During Intoxication with Natural or Man-made Toxins. Toxicology, 138:103-126. 1999.

Sommer, H.J.; Johnen, J.; Schongen, P.; Stolze, H.H. Adaptation of the Tear Film to Work in Air-conditioned Rooms (Office-eye Syndrome).

Ger J Ophthalmol, 3: 406-408. 1994.

Thrasher, J.D.; Wojdani, A.; Cheung, G.; Heuser, G. Evidence for Formaldehyde Antibodies and Altered Cellular Immunity in Subjects Exposed to Formaldehyde in Mobile Homes. A Brief Communication. Arch of Environ Health, 42:347-350. Nov/Dec. 1987.

Tielemans, E.; Burdorf, A.; te Velde, E.R.; Weber, F.A.; van Kooij, R.J.; Veulemans, H.; Heederik, D.J.J. Occupationally Related Exposures and Reduced Semen Quality: A Case Control Study. Fertility and Sterility, 71:690-696. 1999.

Tirelli, U.; Chierichetti, F.; Tavio, M.; Simonelli, C.; Bianchin, G.; Zanco, P.; Ferlin, G. Brain Positron Emission Tomography (PET) in Chronic Fatigue Syndrome: Preliminary Data. Am. J. Med. 105: 54S-58S. 1998.

Ulfberg, J.; Carter, N.; Talback, M.; Edling, C. Occupational Exposure to Organic Solvents and Sleep-Disordered Breathing. Neuroepidemiology, 16: 317-326. 1997.

Various authors. Male Reproductive Health and Environmental Chemicals with Estrogenic Effects. Miljøprojekt nr. 290. Ministry of Environment and Energy, Denmark Danish Environmental Protection Agency. 1995.

Vento, J.A.; Hosain, F.; Swing, L.T. Observation of Altered Regional Brain Blood Perfusion in Some Veterans of Gulf War. FASEB J. 11: A-636. 1997.

Vojdani, A.; Choppa, P.C.; Tagle, C.; Andrin, R.; Samimi, B.; Lapp, C.W. Detection of Mycoplasma Genus and Mycoplasma Fermentans by PCR in Patients with Chronic Fatigue syndrome. FEMS Immunology and Medical Microbiology, 22: 355-365. 1998.

Willis, W.D.; Westlund, K.N. Neuroanatomy of the Pain System and of the Pathways that Modulate Pain. J Clin Neurophysiol, 14: 2-31. 1997.

Yang, R.S.H. ed. Toxicology of Chemical Mixtures: Case Studies, Mechanisms, and Novel Approaches. Academic Press, Inc. Publishers, New York. 1994.

Relazione del prof. Gunnar Heuser M.D. Augora-California-Usa.

Menomazioni a più di un sistema biologico del corpo umano dopo le lesioni tossiche da agenti chimici. Questo è un protocollo diagnostico clinico: *Publicato con il permesso dell'editore Dr. Rosalie Bertell di International Perspectives on Public Health e Marion Odell per l'International Institute of Concern for Public Health E per la magnanima disponibilità dell'autore Dr. Heuser che ha autorizzato la pubblicazione delle traduzioni promuovendo un'azione di fiducia sulla correttezza del lavoro eseguito da altri.*

Traduzione dal tedesco del Prof. Franco Bottarelli
Presentata il 26/08/1998 ad un convegno tenutosi dal Gruppo Parlamentare Socialdemocratico Tedesco a Boon

Poiché, un crescente numero d'agenti chimici pesticidi, solventi, metalli ed altri agenti sono liberati nel nostro ambiente quotidiano, la sicurezza di questi agenti chimici, sia presi individualmente, o in combinazione, è diventato, un problema di grande importanza. Agenzie pubbliche governative stanno avendo una coscienza sempre maggiore dei pericoli di tumori che questi agenti chimici possono causare; il fatto che gli agenti chimici abbiano un loro effetto sul cervello, sul sistema immunitario, su quello endocrino e sui polmoni e altre funzioni spesso non è capito con la dovuta chiarezza e perciò non è affrontato. La lesione acuta da agenti chimici è ben descritta in molte pubblicazioni scientifiche e manuali, il fatto che le sofferenze a vari sistemi del corpo umano croniche possono svilupparsi dopo l'esposizione a questi agenti chimici, anche questo fatto non è compreso in maniera adeguata. Ogni volta che i medici non capiscono delle sofferenze su diversi sistemi del corpo umano, essi tendono a psichiatrizzare a psicologizzare le sofferenze del paziente e le sue condizioni usano delle diagnosi, come ad esempio quelle psicosomatiche o somatoformi, cioè disordini somatoformi. del disordine da stress post-traumatico ed altre. In questa presentazione io delineerò un approccio pratico al paziente con una sofferenza e vari sistemi del suo corpo, dopo l'esposizione a questi agenti chimici; quello che segue è un protocollo che è servito a me e ai miei pazienti in maniera adeguata. Documenterò la lesione chimica, se presente e così permetterà un giudizio obiettivo delle sofferenze del paziente stesso. Questo protocollo fu presentato per la prima volta nel (1997) ma non è stato pubblicato in tempo. **La funzione del S.N.C. (SISTEMA NERVOSO CENTRALE)** dovrebbe essere esaminata con una valutazione neuropsicologica (vanno inclusi anche dei test sulla dissimulazione), e dovrebbe essere inoltre integrata da una SCAN della funzionalità cerebrale (SPECT o PET), in pazienti che lamentano avere disturbi nella funzionalità cognitiva, nella memoria a breve termine, nell'equilibrio ed anche cambiamenti del comportamento e confusione, stato confuso intermittente (3,4,5). Delle anomalie significative possono essere documentate con l'esame P.E.T. dopo l'esposizione ad agenti chimici, degli esempi sono mostrati nelle figure 1, 2, e 3. Abbiamo visto e valutato più di trenta pazienti che mostravano una menomazione significativa delle funzioni neuropsicologiche e avevano degli esami SCAN cerebrali tipo P.E.T., altamente anormali. Lo SCAN originale può servire in maniera adeguata come punto base e confrontato con gli SCAN successivi in modo da valutare l'impatto di future esposizioni agli agenti chimici, o anche naturalmente delle terapie, cioè gli effetti di terapie. Se gli esami SPECT o PET non sono disponibili, sono raccomandati degli studi elettroencefalografici e un tipo d'esame che si chiama: RISPOSTA EVOCATIVA (incluso anche il P-300).

Delle anomalie strutturali, vengono escluse con uno SCAN cerebrale: M.R.I. mentre la funzionalità dei vasi cerebrali è valutata con un esame M.R.A. **Le funzioni dei nervi periferici** sono tradizionalmente esaminate, testate prima di ottenere degli studi sulla velocità di produzione del nervo e dell'esame EMG tuttavia l'esame CPT è un test più

sensibile, perciò raccomandabile in pazienti che lamentano degli intorpidimenti, dei formicolii, dei dolori, dei pruriti ed altre sensazioni anormali dopo l'esposizione ad agenti chimici. **L'esame dell'occhio** dovrebbe servire a testare i pazienti che hanno la sindrome dell'occhio asciutto che si trova frequentemente dopo l'esposizione ad agenti chimici irritanti (SYNDROME-WHICS) e che può essere responsabile di sofferenze che riguardano appunto gli occhi e che può essere: l'irritazione, l'occhio asciutto, il prurito spesso una visione confusa e intermittente. **L'esame ENT** documenterà spesso un'evidenza obiettiva: atrofia, rossore, della rinite cronica, della laringite cronica, l'irritazione alle corde vocali e la disfunzione dell'apparato vocale, spesso viene diagnosticata e quindi spiega le sofferenze che riguardano per esempio: la raucedine, la tosse e l'insufficienza respiratoria (6).

Per quanto riguarda **la funzione polmonare**, cioè i test che vengono fatti sulla funzione polmonare documenteranno delle menomazioni ostruttive e o restrittive che in seguito spiegheranno sofferenze concernenti l'insufficienza respiratoria e la tosse. Per quanto riguarda l'asma cronica che dura da molto tempo questa si può sviluppare e continuare per molti anni dopo anche un periodo breve d'esposizioni ad agenti chimici irritanti malati.

L'esame della funzione endocrina, cercherà delle evidenze per quanto riguarda l'anormale funzionalità della tiroide, è secondario questo alla tiroide cronica che a sua volta può svilupparsi dopo l'esposizione ad agenti chimici, ma anche si rivolgerà ai periodi mestruali irregolari (7) ad aborti spontanei e a funzioni anormali dei testicoli. Nella nostra popolazione maschile, un'alta percentuale, a volte più del 50% di sperma con una morfologia anormale succede spesso dopo esposizioni ad agenti chimici (9).

Un consulto dermatologico si dovrebbe fare per i pazienti che lamentano delle irritazioni della pelle lividi e pruriti quando un paziente si lamenta di un rossore o di reazioni anafilattoide, è indicata una biopsia della pelle.

La funzione immunologica dovrebbe essere studiata in ogni paziente dopo che sono stati esposti ad agenti chimici; alcuni componenti, come ad esempio le cellule TAC che sono anticorpi chimici sono indicatori dell'esposizione agli agenti chimici stessi (10), anche altre, come ad esempio, le cellule NK, appunto, queste, cellule NK possono essere toccate da questi agenti chimici e se sono basse per un significativo periodo di tempo, può spiegare l'aumentato rischio di cancro in questi pazienti (11).

La funzione immunologica menomata, spiega anche perché molti pazienti soffrono di varie infezioni virali, quali: batteriche, da funghi ed altre come ad esempio mycoplasma dopo l'esposizione a questi agenti chimici.

(Ci sono quindi chiarificazioni su queste immagini, pagina contrassegnata col numero 43). Nella figura 1°, come possiamo vedere, la visione bilaterale destra e sinistra della superficie celebrale, cioè della corteccia celebrale, in una presentazione tridimensionale, nella figura 1° si noti la superficie normalmente liscia ed equilibrata; GEHIRN-SCAN-PET del cervello dopo la somministrazione di glucosio radioattivo FDG il quale distribuisce in maniera eguale, attraverso la superficie celebrale e quindi rifletta la normale funzione celebrale stessa. Nella figura 2° invece c'è anche qui un esame PET tridimensionale del lato, sia destro, che sinistro della superficie celebrale, però dopo che c'è stata una esposizione significativa ad agenti chimici neurotossici la quale esposizione è durata per parecchi anni fino al gennaio 1998. L'esame SCAN fu fatto nel febbraio 1998.

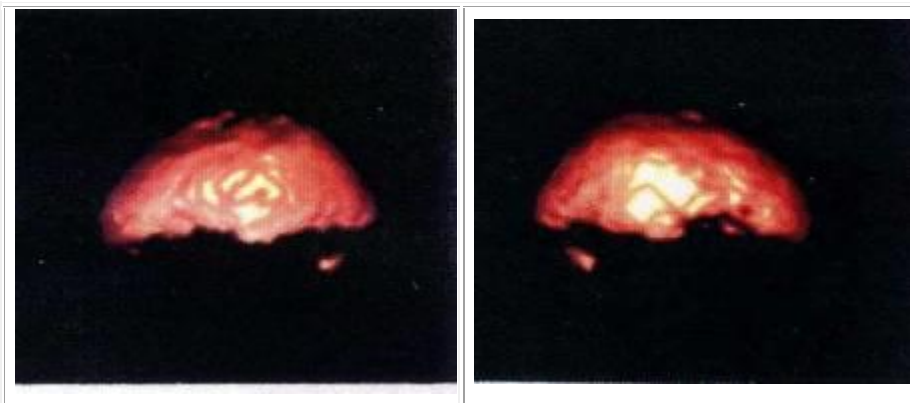
Nella figura 3° c'è un esame PET-SCAN del cervello di un altro paziente che è stato esposto ad agenti chimici, approssimativamente per 16 mesi, prima che l'esame SCAN stesso fosse fatto. Si è rivelato che la menomazione neuropsichica è continuata da allora.

L'autoimmunità frequentemente si sviluppa dopo l'esposizione ad agenti chimici; un ANA positivo, la presenza di mielina di tiroide ed altri anticorpi sono esempi di un'autoimmunizzazione indotta chimicamente. Queste reazioni sembrano spingere alcuni pazienti che hanno delle lesioni chimiche nella direzione di SLE e o MS (LUPUS ERITEMATOSO e SCLEROSI MULTIPLA) (12).

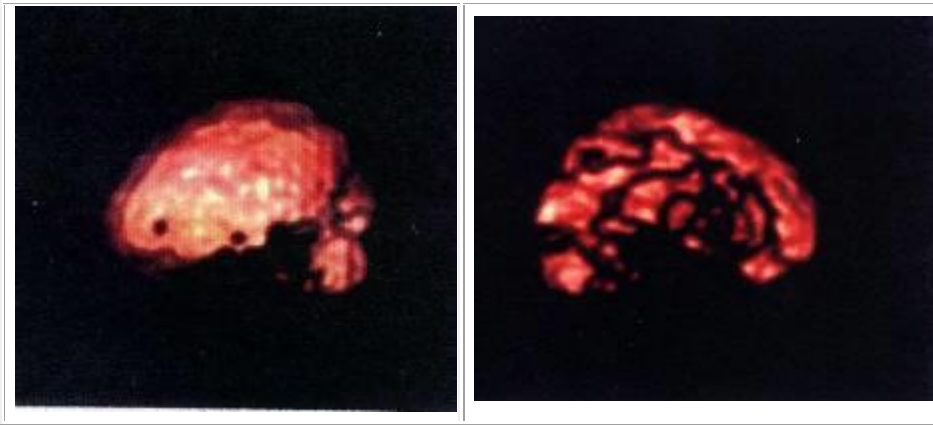
Anormalità metaboliche possono accadere dopo l'esposizione ad agenti chimici, esempi sono anomalie nel metabolismo porfirinico. Regolari esami di laboratorio si usano per escludere condizioni che possono non essere collegati all'esposizione chimica, documentano anche anomalie a livello del fegato e della funzione renale che possono accadere dopo un'esposizione grave. **Ulteriori studi** e consulti d'esperti si dovranno ricercare quando vengono indicati. La lesione chimica può essere abbastanza grave da essere appunto disabilitante, spesso ha come risultato una menomazione multisistemica descritta sopra e inoltre anche affaticamento cronico cioè sindrome da fatica cronica e fibromialgia con dolori cronici. La maggior parte dei pazienti quindi a questo punto sviluppano gravi depressioni, naturalmente questa depressione è secondaria piuttosto che primaria e di solito non viene correttamente diagnosticata dai medici e dai funzionari delle assicurazioni.

In conclusione: l'esposizione ad agenti chimici è diventata parte della nostra vita quotidiana e può in individui sensibili, portare a sofferenze e a menomazioni significative, di solito multisistemiche. Test obiettivi sono disponibili per documentare questa menomazione; se usati in maniera giudiziosa essi costituiscono un protocollo clinico, per la valutazione, la valutazione di molti individui che ne divengono affetti, ne sono menomati e a volte resi invalidi come conseguenza della lesione chimica e da cui essi non si riprenderanno, non guariranno. (Seguono poi i riconoscimenti e i ringraziamenti del Professor HEUSER G.M.D. ai vari centri e alle personalità intervenute, riferisce che gli esami SCAN con la camera ADAC sono stati eseguiti al: MEDICAL IMAGING CENTER OF SOUTHERN in CALIFORNIA direttore DOTT. B. JABOUR ed altre persone intervenute vengono ringraziate.

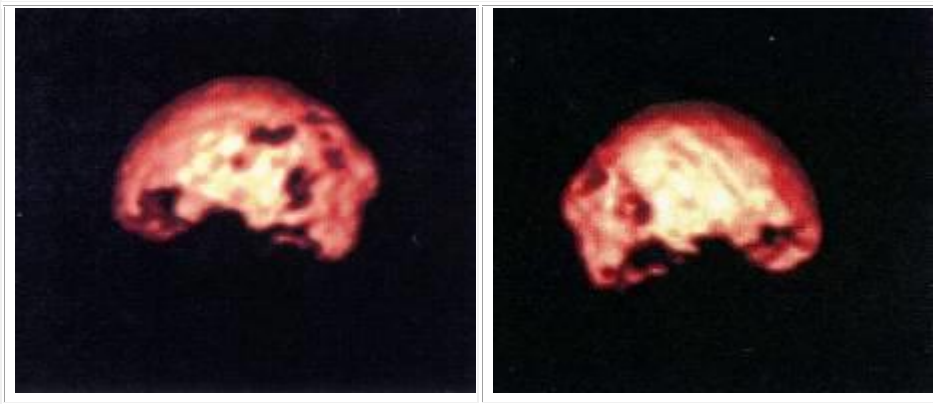
MENOMAZIONI A PIU' DI UN SISTEMA BIOLOGICO DEL CORPO UMANO DOPO LE LESIONI TOSSICHE DA AGENTI CHIMICI. QUESTO E' UN PROTOCOLLO DIAGNOSTICO CLINICO



Nella Nella figura 1°, come possiamo vedere, la visione bilaterale destra e sinistra della superficie cerebrale, cioè della corteccia cerebrale, in una presentazione tridimensionale, nella figura 1° si noti la superficie normalmente liscia ed equilibrata; SCAN-PET del cervello dopo la somministrazione di glucosio radioattivo FDG il quale distribuisce in maniera eguale, attraverso la superficie cerebrale e quindi rifletta la normale funzione cerebrale stessa.



Nella figura 2° invece c'è anche qui un esame PET tridimensionale del lato, sia destro, che sinistro della superficie cerebrale, però dopo che c'è stata una esposizione significativa ad agenti chimici neurotossici la quale esposizione è durata per parecchi anni fino al gennaio 1998. L'esame SCAN fu fatto nel febbraio 1998.



Nella figura 3° c'è un esame PET-SCAN del cervello di un altro paziente che è stato esposto ad agenti chimici, approssimativamente per 16 mesi, prima che l'esame SCAN stesso fosse fatto. Si è rivelato che la menomazione neuropsichica è continuata da allora.

DEFINIZIONE DELLE ABBREVIAZIONI RIPORTATE:

SNC - Central Nervous System

SPECT - Single Photon Emission Computed Tomography

PET - Positron Emission Tomography

EEG - Electroencephalogram

MRI - Magnetic Resonance Imaging

MRA - Magnetic Resonance Angiography

CPT - Current Perception Threshold

ENT - Ear, Nose, Throat

NK Cells - Natural Killer Cells

SLE - Systemic Lupus Erythematosus

ANA - Antinuclear Antibody

MC -Sclerosi Multipla

REFERENZE

1. Heuser, G.: Medical Evaluation of Chemical Injury. Presentation (by invitation) at the Second Annual National Conference of the National Gulf War Resource Center, Atlanta, GA, 11/8/97.
2. Heuser, G.; Chemical Injury and Chemical Sensitivity, a Diagnostic Protocol, Karolinksa Institute, Stockholm, Sweden, December 5, 1997 (by invitation).
3. Heuser, G.; Editorial: Diagnostic Markers in Clinical Immunotoxicology and Neurotoxicology. *Internatl. J. Occup. Med. Tox.*, 1: V to X. 1992.
4. Heuser, G.; Mena, I. NeuroSPECT in Neurotoxic Chemical Exposure. Demonstration of Long Term Functional Abnormalities. *Toxicology and Industrial Health* (in press).
5. Heuser, G.: SPECT, PET und MRT nach neurotoxischer Chemikalienvergiftung. *Zeitschrift fur Umweltmedizin* (in press).
6. Heuser, G., Aguilera, O., Heuser, S., Peyton, L.: Reactive Laryngeal Dysfunction Syndrome (RLDS) With Vocal Cord Dysfunction And Shortness of Breath After Toxic Chemical Exposure. 4th Annual Meeting of the International Society for the Advancement of Respiratory Psychophysiology, October 13-15, 1997, Cape Cod, Massachusetts. *Biological Psychology* 48: 86-87, 1998.
7. Barnard R. J. ; Heuser, G. The Estrogen-like Effect of Herbicides: A Case Report. *Clin. Pediatrics*, 37:633-634, 1998
8. Heuser, G. and Marik, J.: Abnormal Sperm Morphology In Man After Chemical Exposure. American Physiological Society, Vancouver, Canada. October 16-19, 1996. *The Physiologist* 39: pA83, 1996.
9. Heuser, G. and Kent, P.: Mast Cell Disorder After Chemical Exposure. 124th Annual Meeting, American Public Hlth. Assoc.,- NY, NY. November 17-21, 1996.
10. Heuser, G.; Wojdani, A.; Heuser, S.; Diagnostic Markers of Multiple Chemical Sensitivity. In: *Multiple Chemical Sensitivities, Addendum To Biologic Markers in Immunotoxicology*, 117-138. National Academy Press, Washington, D.C., 1992.

11. Heuser, G; Vojdani, A. Enhancement of Natural killer Cell Activity and T and B Cell Function by Buffered Vitamin C in Patients exposed to Toxic Chemicals: The role of Protein Kinase - C. 1997. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 19 (3):291- 312, 1997.
12. Gard, Z.; Heuser, G. Re: Multiple Sclerosis, Solvents and Pets. Letter to the Editor. *Arch. Neurol.* 47:128. February 1990.