



ADVIES
Chronische vermoeidheid en het binnenhuismilieu
door

Sam De Coster & Prof. Dr. Nik van Larebeke

2007

Vraagbaakfunctie

1. Inleiding

Het chronisch vermoeidheidssyndroom is sterk verwant aan het syndroom genaamd “Multiple Chemical Sensitivity” alsook met fibromyalgia en vermoedelijk ook met het Sick Building Syndroom. Hieronder worden enkele van deze syndromen gedefinieerd. Waarschijnlijk berusten deze syndromen voor een deel op een gemeenschappelijke pathofysiologische basis en hebben ze ten dele gelijkaardige oorzaken.

Het **chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS)** wordt volgens CDC (2007) gedefinieerd als een complexe aandoening, die gekenmerkt wordt door een ernstige vermoeidheid, die niet verbetert door te rusten en die versterkt kan worden door fysieke of mentale activiteit, naast verschillende bijkomende symptomen. De meeste patiënten kennen een aanzienlijk lagere activiteit dan voor de aanvang van het syndroom.

Patiënten moeten aan twee voorwaarden voldoen om geklasseerd te worden als CVS-patiënt:

1) Het lijden aan een ernstige chronische vermoeidheid van minstens zes maanden, en waarbij andere bekende aandoeningen uitgesloten kunnen worden.

2) Minstens vier van de volgende symptomen gelijktijdig vertonen:

- aanzienlijke vermindering van het korte-termijn geheugen of concentratievermogen,
- keelpijn,
- gevoelige lymfeklieren,
- spierpijn,
- pijn aan meerdere gewrichten, zonder zwellen of roodheid,
- hoofdpijnen van/met een veranderd type, patroon of intensiteit,
- slaapproblemen,
- een malaise na inspanning, die langer dan 24u aanhoudt.

Deze symptomen moeten zich minstens zes opeenvolgende maanden voordoen, en mogen niet begonnen zijn vóór de vermoeidheid.

Behandeling gebeurt voornamelijk symptomatisch, aan de hand van een combinatie van geneesmiddelen, levensstijl-aanpassingen en fysieke therapie.

Ongeveer 0,42% van de volwassenen in de VS, lijden aan het syndroom (Brown & Jason, 2007; Jason *et al.* 2005)

Multiple Chemical Sensitivity wordt gedefinieerd als een versturende verhoogde gevoeligheid aan chemische blootstellingen, die invloed heeft op meerdere organen. Voorwaarden voor patiënten om voor de aandoening geklasseerd te worden, zijn:

- het betreft een chronische aandoening
- symptomen zijn reproduceerbaar
- de symptomen worden geïnduceerd bij lage blootstellingsniveau's
- de symptomen worden geïnduceerd door meerdere onverwante chemicaliën
- de symptomen verbeteren of verdwijnen als de inducerende agentia weggenomen worden
- de symptomen hebben betrekking op meerdere organen (Bartha *et al.* 1999)

Hypersensitiviteitsreacties kunnen onder andere zijn (Shinohara *et al.* 2004):

- geheugenstoornissen
- irritatie van de luchtwegen
- depressie
- hoofdpijnen
- gewrichtspijnen
- vermoeidheid
- nausea
- duizeligheid

Inducerende agentia zijn vaak vervat in parfums, pesticiden, schoonmaakmiddelen, lijmen, alcoholstiften, kopieermachines, meubilair, nieuwe tapijten, synthetische kleding, en uitlaatgassen (Brown and Jason, 2007; Hu *et al.* 1999).

In California (VS) lijdt naar schatting 6% van de bevolking aan een vorm van MCS (Bartha *et al.* 1999).

Fibromyalgia is een aandoening die gedefinieerd wordt als een niet-specifiek rheuma. Het wordt gekenmerkt door algemene spierpijnen, vermoeidheid en verstoorde slaap. In de VS komt het voor bij ongeveer 3,4% van de vrouwen en 0,5% van de mannen (Brown & Jason, 2007).

In de literatuur wordt ook gesproken van **functioneel somatische syndromen**. Deze worden eerder gekenmerkt door symptomen, pijnen, en lichamelijke belemmering dan door aantoonbare weefsel-abnormaliteiten. Onder deze syndromen worden gerekend: het chronisch vermoeidheidsyndroom, multiple chemische sensitiviteit, fibromyalgia, het sick building syndroom, repetition stress injury, neveneffecten van silicone-borstimplantaten, Golfoorlog-syndroom, chronische whiplash en het prikkelbare-darm syndroom (Barsky & Borus, 1999).

De hoger genoemde syndromen worden gekenmerkt door een aanzienlijke overlap van symptomen, waardoor het belangrijk is om bij diagnose van één ervan, ook aandacht te hebben voor de andere syndromen en hun symptomen (Barsky & Borus, 1999; Bartha *et al.* 1999).

2. Oorzaken

Ondanks jaren van onderzoek blijft de fysiopathologie van CVS (alsook van MCS en FM) moeilijk te verklaren. De hier besproken syndromen zijn ongetwijfeld multifactorieel en over hun etiologie is zeer weinig met zekerheid gekend. Wel zijn er duidelijke aanwijzingen dat verschillende integrerende fysiologische systemen betrokken kunnen zijn bij het ontstaan ervan zoals beschreven in het boek "Chemical Exposures. Low levels and High Stakes" van de Massachusetts Institute of Technology professor Nicholas A. Ashford en van Claudia Miller specialiste in Environmental & Occupational Medicine van de University of Texas (Uitgeverij Van Nostrand Reinhold, 1998). Het limbisch systeem in het centraal zenuwstelsel, en in het bijzonder de hypothalamus, zou daarbij centraal kunnen staan. Factoren inwerkend op hormonale, immunologische en neurologische parameters zouden tot een ontregeling van

regulatorische systemen in de hypothalamus kunnen leiden. Via efferente zenuwfuncties en beïnvloeding van diverse hormonale, immunologische en neurologische functies zou dan een van de betreffende syndromen kunnen ontstaan.

Verskillende theorieën werden voorgesteld, waaronder:

:

- **Infecties:** de eerste beschrijvingen van CVS werden gelinkt aan infecties, bacterieel, viraal of parasitisch. Er is niet aangetoond dat er een causaal verband is tussen deze infecties en CVS, maar interacties tussen deze infecties en CVS worden mogelijk geacht: infecties kunnen fysiologische pathways triggeren die vermoeidheid veroorzaken, infecties verzwakken de weerbaarheid tegen psychosociale stress, en vermoeide personen zijn vatbaarder voor infecties (Adler, 2004).
- **Immuunsysteem-aandoeningen:** verschillende verbanden tussen het immuunsysteem en CVS werden gelegd. Er wordt gedacht dat een verlengde activiteitsperiode van het immuunsysteem deels verantwoordelijk is voor CVS. Verlaagde concentraties van natuurlijke killer-cellen en verlaagde niveau's van RNase werden waargenomen. Veranderde concentraties van cytokines (interleukines IL-1, IL-2, IL-3; tumor necrosis factor en interferons) werden waargenomen, hetgeen in verband gebracht werd met CVS. Verminderde IgG subsets werden waargenomen bij CVS patiënten. De verschillen tussen CVS-patiënten en controles zijn soms echter klein, en lijken ook niet steeds te correleren met de ernst van de aandoening. Bovenstaande waarnemingen kunnen wijzen op het bestaan van een onderliggende infectie, en een chronisch geactiveerd immuunsysteem bij CVS patiënten als respons hierop, en als één van de mogelijke oorzaken van CVS (Adler, 2004; Devanur & Kerr, 2006).
- **Endocriene anomaliteiten:** een derde van de CVS patiënten hebben een downgereguleerde hypothalamus-hypofyse-bijnier(HPA)-as (die tijdens fysieke en psychologische stress de homeostase in stand houdt). Het neuro-hormoon cortisol is vaak verlaagd in concentratie. Mogelijks resulteert een initiële stress een verlengde hyperactivatie van de HPA as, waarna de gevoeligheid van de HPA-as vermindert met een verlaagde cortisolsecretie tot gevolg. Ook is het mogelijk dat er autoantilichamen voor het adrenocorticotroop hormoon (ACTH) gevormd worden, hetgeen zou leiden tot een verminderde cortisolproductie. Deze disfuncties hebben waarschijnlijk een multifactoriële oorsprong (Adler, 2004; Devanur & Kerr, 2006).
- **Hersen-aandoeningen:** zowel structurele als functionele afwijkingen zijn vastgesteld bij sommige CVS-patiënten. Een verminderd aantal of verminderde affiniteit van serotoninereceptoren in de hersenen werd ook waargenomen. Dit zou leiden tot een verhoging van de vrije serotonineniveaus in de hersenen, wat op zijn beurt zou leiden tot vermoeidheid. Een verhoging van de permeabiliteit van de bloed-hersen barrière zou ook een aandeel kunnen hebben in de pathogenese van CVS. Virale replicatie in cerebrale endotheliale cellen zou deze permeabiliteit verhogen door de werking van cytokines. Meer onderzoek is echter vereist om duidelijkheid te scheppen in het belang van deze verschillende hypothesen (Devanur & Kerr, 2006).
- **Psychologische processen:** patiënten die overtuigd zijn van een organische oorsprong van hun aandoening kunnen psychologische invloeden ontkennen, waardoor de efficiëntie van therapie vermindert. Bepaalde CVS patiënten focussen sterk op hun aandoening en ervaren op die manier bepaalde symptomen intenser dan gezonde personen. Bij CVS-

patiënten die overtuigd zijn van een organische oorzaak kan het gebeuren dat ze minder aan beweging doen en verkiezen te rusten, hetgeen kan resulteren in een slechtere prognose. In bepaalde gevallen zou CVS kunnen ontstaan als ‘compensatie’ van psychosociale conflicten waarbij zich de aandoening kan ontwikkelen als ‘oplossing’ voor bijvoorbeeld overmatige stress die voortkomt uit prestatiegerichte activiteiten waar de patiënt moeilijk aan te kan voldoen (Adler, 2004).

Bevindingen van veel studies blijven echter beperkt tot geïsoleerde gevallen, en aan interacties werd onvoldoende aandacht besteed. Meer recent onderzoek heeft zich ook toegespitst op de overerfbaarheid van CVS (Afari & Buchwald, 2003).

De meeste auteurs zijn het over eens dat CVS een heterogene aandoening is, waarbij mogelijk verschillende pathofysiologische anomaliteiten zich manifesteren met gelijke of gelijkaardige symptomen. Het lijkt er sterk op dat CVS een complex syndroom is en een multifactoriële etiologie kent. Zo zouden bepaalde factoren individuen vatbaarder kunnen maken voor CVS, zouden andere factoren de aandoening kunnen doen ontluiken, terwijl weer andere deze kunnen doen aanhouden, volgens een meerstappen-proces (Afari and Buchwald, 2003). Zowel genetische als milieu-factoren kunnen een rol spelen in de ontwikkeling van CVS, maar verder onderzoek is nodig. Ook voor MCS zou deze sequentie van gebeurtenissen die leiden tot het ontstaan van het syndroom kunnen gelden (Shinohara *et al.* 2004).

3. Binnenhuismilieu

In stedelijke gebieden wordt naar schatting 85-90% van de tijd binnenshuis doorgebracht, waar de concentraties van veel luchtverontreinigende stoffen heel wat hoger liggen dan buiten (Franchi *et al.* 2006).

De belangrijkste bronnen van verontreiniging van het binnenhuismilieu zijn (Franchi *et al.* 2006):

- tabaksrook
- water en vochtschade
- microbiële groei
- ongeventileerde verbranding (gaskachel, gasfornuis)
- emissies van bouwmaterialen en meubilair
- nieuwe tapijten
- huishoudelijke activiteiten (koken, schoonmaakproducten, geurproducten, stofzuigen)
- verwarming, ventilatie, airconditioning (stof en vuilcirculatie, microbiële groei, biociden, schoonmaakproducten).
- vervuilde buitenlucht (pollen, stof, schimmelsporen, industriële polluenten, uitlaatgassen)
- gassen uit de bodem (radon, historische vervuilingssites)
- herstel/herinrichtingsactiviteiten (verf, vernis, lijmen, ...)
- pesticiden
- huisdieren
- onhygiënische omstandigheden
- opslag voorraad (solventen, toners van printers en kopieerapparaten, ammoniak)
- personen (cosmetica, lichaamsgeuren)

- accidentele contaminaties

Elementen van het binnenhuismilieu wordt in verband gebracht met verschillende aandoeningen.

De belangrijkste factoren die kunnen bijdragen tot gezondheidsproblemen zijn tabaksrook, stofmijten, huisdierallergenen, kakkerlakken, schimmels, pollen, stikstofdioxide, formaldehyde, VOC's, deeltjesvervuiling, radon, CO en CO₂.

Met betrekking tot MCS en chronische vermoeidheid worden onder meer de volgende factoren genoemd:

- **CO**: chronische blootstelling aan lage concentraties kunnen vermoeidheid veroorzaken (Montgomery & Reasor, 1994).
- **Ozon** (Martin, 1995).
- **VOC's** (o.a. chloroform, toluen, benzeen, pentachlorophenol...): zijn vaak aanwezig in het binnenhuismilieu. Sommige ervan hebben toxische eigenschappen, en worden in verband gebracht met chronische vermoeidheid (Shinohara *et al.* 2004).
- **Carbonyl-verbindingen** (formaldehyde, acetaldehyde, aceton): vaak aanwezig in het binnenhuismilieu en gelinkt aan chronische vermoeidheid (Shinohara *et al.* 2004).
- **Schimmels** zoals *Stachybotrys chartarum*, *Emericella nidulans*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Streptomyces*, *Cladosporium*, *Chaetomium*, *Rhizopus/Mucos*, *Alternaria*, *Ulocladium* en *Basidiomycetes* (al dan niet mycotoxine-producerend) worden in het binnenhuismilieu aangetroffen. Sommige worden in verband gebracht met CVS en/of MCS (Lee, 2003).

4. Bepalen van de verantwoordelijke factoren voor CVS/MCS

a. Binnenhuismilieu

Uit verschillende onderzoeken naar MCS en CVS, die gerelateerd zijn aan het binnenhuismilieu blijkt dat de symptomen vaak relatief sneller verwijnen dan indien deze syndromen schijnbaar niet gelinkt zijn aan het binnenhuismilieu (Chester and Levine, 1994; Chester and Levine, 1997). De snelheid van het verwijnen van de symptomen blijft echter zeer variabel, zoals blijkt uit verschillende case-studies. In bepaalde gevallen verdwenen de symptomen na enkele dagen of weken. In andere gevallen was er slechts een (bijna) gehele afwezigheid van de symptomen na enkele jaren (Chester and Levine, 1994; Chester and Levine, 1997; Miller *et al.* 1999).

- Bij blootstelling in de werkomgeving van een groep van 24 werknemers in een gerechtsgebouw dat was aangetast door fungi, verdwenen de symptomen na één dag (11 personen), tijdens het weekend (11 personen), of na een week (1 persoon) (Lee, 2003).
- Een andere studie rond schimmel-geïnduceerde CVS gaf langere hersteltijden aan, gaande van enkele weken tot 2 jaar (Auger *et al.* 1994).

b. Welke stoffen

Het is duidelijk dat er geen rigoureuze kennis voorhanden is m.b.t. de oorzakelijke of uitlokkende factoren voor de betreffende syndromen. Wel zijn er heel wat aanwijzingen dat een aantal factoren (zie hieronder) occasioneel in verband kunnen gebracht worden met de syndromen. Geen enkel van deze factoren kan echter beschouwd worden als een noodzakelijk element dat zeer frequent een rol speelt.

- Schimmels (Chester and Levine, 1997)
- Vluchtige organische componenten (Winder, 2002)
- Cosmetics (Winder, 2002)
- Schoonmaakproducten en desinfectantia, bleekmiddelen (Winder, 2002)
- Benzeen, toluen en andere solventen (uitwasemingen afkomstig van verf) (Winder, 2002)
- Styreen (Dietert and Hedge, 1996)
- Formaldehyde, glutaraldehyde (Winder, 2002)
- Pesticiden, in het bijzonder carbamaat en organofosfaatpesticiden (Tahmaz *et al.* 2003)
- Zware metalen (kwik, nickel,...) (Sterzl *et al.* 1999)
- Electromagnetische velden (Oberfeld, 2004)
- Ozon (kopierapparaten en laserprinters)(Winder, 2002)

Men kan zich ook afvragen of meer recente pollutanten zoals vlamvertragers of geperfluorineerde verbindingen een rol kunnen spelen.

Sensitiviteitsreacties op chemische stoffen kunnen bij verschillende patiënten gebeuren bij verschillende drempelconcentraties ervan. Bovendien ligt deze concentratie vaak heel wat lager dan de advieswaarden, die gebaseerd zijn op niet-MCS patiënten (Shinohara *et al.* 2004). Daardoor is het vaak erg moeilijk om de verantwoordelijke factoren te achterhalen en uit te schakelen. Binnenhuislucht is ook een complex mengsel van stoffen, en mogelijk heeft dit een invloed op de gevoeligheid van patiënten. Zo correleerden de symptomen van een groep patiënten met MCS niet altijd met de totale concentratie aan VOC's. De precieze samenstelling van het aanwezige VOC-mengsel blijkt dus ook een belangrijke factor te zijn (Miller *et al.* 1999).

Abnormaal hoge concentraties van bepaalde stoffen in de binnenhuislucht zijn echter bij verschillende studies aangetoond, waarbij ook de verantwoordelijke factoren konden worden geïdentificeerd (waaronder het ondertussen verboden van de markt verwijderde pentachlorophenol) (Auger *et al.* 1994; Lee, 2003; Proudfoot, 2003).

5. Besluit

Het chronisch vermoeidheidssyndroom is een zeer heterogene aandoening, waarvan de etiologie nog niet bekend is. De meeste auteurs zijn het er over eens dat er waarschijnlijk meerdere wegen leiden tot CVS. Bij verschillende studies is het echter mogelijk gebleken om een verband te leggen tussen bepaalde factoren van het binnenhuismilieu en CVS/MCS. Bij enkele ervan is

daarenboven door relocatie en/of het maken van aanpassingen van het binnenmilieu gebleken dat de symptomen na verloop van tijd verdwenen. Minstens een deel van de CVS gevallen kan dus (deels) toegeschreven worden aan het binnenhuismilieu.

Door bepaalde eenvoudige ingrepen, zoals bijvoorbeeld het aanpakken van vochtproblemen, of het verwijderen van VOC-emitterende materialen, kunnen in bepaalde gevallen de symptomen van CVS/MCS tegengegaan worden. Indien dus voor bepaalde factoren hogere dosissen worden waargenomen dan deze die verwacht worden in een normaal binnenhuismilieu, is het interessant om daarop in te grijpen, en deze potentieel tot CVS leidende causale factor uit te schakelen.

Er kan misschien prioritair gepoogd worden de aanwezigheid van volgende agentia in te schatten: schimmels, CO, totale concentratie aan VOC's, oplosmiddelen, formaldehyde, glutaraldehyde.

Bij de benadering van een persoon lijdend aan betreffende syndromen kan de volgende benadering zinvol zijn:

- Anamnese: in welke omstandigheden is er een verergering van klachten.
- Voedingsanamnese.
- Bloed en urine analyse: nagaan van toxicologische parameters zoals gebruikt in de arbeidsgeneeskunde.
- In functie van de anamnese, de voedingsanamnese en de kenmerken van het binnenshuismilieu in de woonst en op de werkplek kan overgegaan worden tot het doen van metingen m.b.t. de agentia opgenomen in de lijst vermeld onder 4b.

In sommige instellingen voor "Environmental Medicine" worden behandelingen voorgesteld die echter niet echt wetenschappelijk onderbouwd zijn.

Literatuur

- Adler,R.H. (2004). Chronic fatigue syndrome (cfs). *Swiss.Med.Wkly.* **134**(19-20):268-276.
- Afari,N. & Buchwald,D. (2003). Chronic fatigue syndrome: a review. *Am.J.Psychiatry* **160**(2):221-236.
- Auger,P.L., Gourdeau,P. & Miller,J.D. (1994). Clinical experience with patients suffering from a chronic fatigue-like syndrome and repeated upper respiratory infections in relation to airborne molds. *Am.J.Ind.Med.* **25**(1):41-42.
- Barsky,A.J. & Borus,J.F. (1999). Functional somatic syndromes. *Ann.Intern.Med.* **130**(11):910-921.
- Bartha,L., Baumzweiger,W., Buscher,D., Callender,T., Dahl,K., Davidoff,A., Donnay,A., Edelson,S., Elson,B., Elliott,E., Flayhan,D., Heuser,G., Keyl,P., Kilburn,K. & et al. (1999). Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus. *Arch.Environ.Health* **54**(3):147-149.
- Brown,M.M. & Jason,L.A. (2007). Functioning in individuals with chronic fatigue syndrome: increased impairment with co-occurring multiple chemical sensitivity and fibromyalgia. *Dyn.Med.* **6**:6.
- CDC . Chronic Fatigue Syndrome. 2007. (GENERIC)
Ref Type: Generic
- Chester,A.C. & Levine,P.H. (1994). Concurrent sick building syndrome and chronic fatigue syndrome: epidemic neuromyasthenia revisited. *Clin.Infect.Dis.* **18 Suppl 1**:S43-S48.
- Chester,A.C. & Levine,P.H. (1997). The natural history of concurrent sick building syndrome and chronic fatigue syndrome. *J.Psychiatr.Res.* **31**(1):51-57.
- Devanur,L.D. & Kerr,J.R. (2006). Chronic fatigue syndrome. *J.Clin.Virol.* **37**(3):139-150.
- Dietert,R.R. & Hedge,A. (1996). Toxicological considerations in evaluating indoor air quality and human health: impact of new carpet emissions. *Crit Rev.Toxicol.* **26**(6):633-707.
- Franchi,M., Carrer,P., Kotzias,D., Rameckers,E.M., Seppanen,O., van Bronswijk,J.E., Viegi,G., Gilder,J.A. & Valovirta,E. (2006). Working towards healthy air in dwellings in Europe. *Allergy* **61**(7):864-868.
- Hu,H., Stern,A., Rotnitzky,A., Schlesinger,L., Proctor,S. & Wolfe,J. (1999). Development of a brief questionnaire for screening for multiple chemical sensitivity syndrome. *Toxicol.Ind.Health* **15**(6):582-588.
- Jason,L.A., Corradi,K., Torres-Harding,S., Taylor,R.R. & King,C. (2005). Chronic fatigue syndrome: the need for subtypes. *Neuropsychol.Rev.* **15**(1):29-58.
- Lee,T.G. (2003). Health symptoms caused by molds in a courthouse. *Arch.Environ.Health* **58**(7):442-446.

- Martin,J.R. (1995). The sensitive individual and the indoor environment: case study. *Am.Ind.Hyg.Assoc.J.* **56**(11):1121-1126.
- Miller,C.S., Gammage,R.B. & Jankovic,J.T. (1999). Exacerbation of chemical sensitivity: a case study. *Toxicol.Ind.Health* **15**(3-4):398-402.
- Montgomery,M.R. & Reasor,M.J. (1994). A toxicologic approach for evaluating cases of sick building syndrome or multiple chemical sensitivity. *J.Allergy Clin.Immunol.* **94**(2 Pt 2):371-375.
- Proudfoot,A.T. (2003). Pentachlorophenol poisoning. *Toxicol.Rev.* **22**(1):3-11.
- Shinohara,N., Mizukoshi,A. & Yanagisawa,Y. (2004). Identification of responsible volatile chemicals that induce hypersensitive reactions to multiple chemical sensitivity patients. *J.Expo.Anal.Environ.Epidemiol.* **14**(1):84-91.
- Sterzl,I., Prochazkova,J., Hrda,P., Bartova,J., Matucha,P. & Stejskal,V.D. (1999). Mercury and nickel allergy: risk factors in fatigue and autoimmunity. *Neuro.Endocrinol.Lett.* **20**(3-4):221-228.
- Tahmaz,N., Soutar,A. & Cherrie,J.W. (2003). Chronic fatigue and organophosphate pesticides in sheep farming: a retrospective study amongst people reporting to a UK pharmacovigilance scheme. *Ann.Occup.Hyg.* **47**(4):261-267.
- Winder,C. (2002). Mechanisms of multiple chemical sensitivity. *Toxicol.Lett.* **128**(1-3):85-97.