

LAUSUNTO
19.11.2013

Suomen Hajuste- ja kemikaaliyliherkät ry.
PL 23, 15151 LAHTI
hakeinfo@gmail.com

STM
kirjaamo@stm.fi

LAUSUNTO KOSKIEN PERUSTELUMUISTIOTA STM/4240/2013 LISÄYKSELLE
TAUTILUOKITUKSEEN ICD-10:N SUOMALAISEEN PAINOKSEEN (jatkossa muistio)

TIIVISTELMÄ LAUSUNNOSTAMME

Ympäristöyliherkkien ja monikemikaaliyliherkkien ICD-luokittelu

Puollamme Suomessa kaikkien ympäristöyliherkkyyksien yhteiseksi koodiksi STM:n esitystä:
R68.81 Jatkuva tai toistuva poikkeuksellinen herkkyys ympäristön tavanomaisille tekijöille.

Puollamme, että tässä yhteydessä käytetään myös muita tautitilojen diagnoosikoodeja.

Vaadimme, että mikäli potilas sairastaa monikemikaaliyliherkkyyttä (mcs), johon tässä mukaan luemme hajuste- ja sairusrakennuskemikaaleille reagoivat (SBS), niin hänelle annetaan R68.81-koodin lisäksi myös diagnoosinumero:

T65.9 Määrittämättömän aineen myrkyvaikutukset sekä tarvittaessa sosiaaliturva.

Esitämme vaatimuksemme tueksi:

- Tieteelliset perusteet
 - MCS osataan diagnosoida. Puollamme mcs:n diagnosointia STM:n muistiossa sivulla 2 esittämällä viiden kriteerin tavalla.
 - On runsaasti tieteellistä näyttöä siitä, että mcs on fyysistä reagointia kemikaaleihin. Mm. monissa kemikaalialtistuskokeissa mcs-potilaat ovat saaneet oireita ja heiltä on mitattu veriarvojen muutoksia, joita terveiltä ei ole havaittu.
 - Tunnetaan monia tapoja, joilla kemikaalit voivat aiheuttaa mcs:n puhkeamisen MCS:n myrkytysreaktiomekanismista on tietoa. Monet sairaudet kuuluvat sosiaaliturvan piiriin (esim. ALS), vaikka niiden mekanismeja ei täysin tunneta.
 - Monet tutkimukset osoittavat, että mcs:ssä kyseessä on myrkytysreaktio (mm. myrkyntoistoon eli vierasainemetaboliaan osallistuvien entsyymien aktiivisuudet ovat potilaiden veriarvoissa terveistä poikkeavia).
- Sosiaaliset ja lääketieteelliset perusteet
 - Ilman yhteiskunnan sosiaaliturvaa mcs-potilaat joutuvat kohtaamaan kohtuuttomia kärsimyksiä, mm. toimeentulon ja kodin puutetta, mikä on perustuslain vastaista.
 - Ilman selkeää mcs-diagnoosia lääkäreillä ei ole valmiutta tunnistaa mcs-potilaille tyypillisiä pahoja lääkeyliherkkyyksiä. Tavanomaiset lääkeannokset ovat heille iso riski.
 - Ilman sosiaaliturvaa ei potilaita voida hoitaa ainoalla tehoavaksi todetulla hoidolla eli altistuksen lopettamisella (esim. työperäisen altistumisen lopettaminen sairauslomalla).
 - Ilman sosiaaliturvaa ei voida lopettaa altistumista sen alkuvaiheessa ja näin estää sairauden pahenemista täysin invalidisoivaksi (ks. edellinen kohta).

LAUSUNTOMME

Ympäristöyliherkkien ja monikemikaaliyliherkkien ICD-luokittelu

Puollamme valtakunnalliseksi kaikkien ympäristöyliherkkyyksien yhteiseksi koodiksi STM:n esitystä:

R68.81 Jatkuva tai toistuva poikkeuksellinen herkkyys ympäristön tavanomaisille tekijöille.

Puollamme myös sitä, että tässä yhteydessä käytetään myös muita potilaan tautitiloja kuvaavia diagnoosikoodeja.

Vaadimme, että mikäli kyseessä on monikemikaaliyliherkkäpotilas (mcs-potilas), niin hänelle annetaan R68.81-diagnoosinumeron lisäksi myös diagnoosinumero:

T65.9 Määrittämättömän aineen myrkkyyvaikutukset.

Yliherkkyys eri hajuille tai kosteusvaurioituneissa taloissa sisäilmassa esiintyville myrkyllisille aineille, esim. home- tai sienimyrkyille (ns. sairastalosyndrooma eli SBS), ovat myös monikemikaaliyliherkkyyttä (mcs) ja ne tulee sisällyttää T65.9-diagnoosiin, mikäli henkilöllä täyttyvät mcs:n diagnostiset kriteerit (ks. seuraava kohta monikemikaaliyliherkkien diagnosointi).

Monikemikaaliyliherkkien diagnosointi

Vaadimme, että monikemikaaliyliherkille potilaille annetaan koodit R68.81 sekä T65.9. Tämä edellyttää monikemikaaliyliherkkien potilaiden tunnistamista. Siinä puollamme monikemikaaliyliherkän potilaan diagnosoinnissa STM:n monikemikaaliyliherkkyydelle esittämiä viittä kriteeriä sellaisina kuin ne muistiossa on kirjattu eli:

- Oireet liittyvät tavallisiin tuoksuihin tai kemikaaleihin, esim. hajusteet, juuri painetut sanoma- tai aikakauslehdet, tupakansavu, uudet huonekalut.
- Oireita tulee olla keskushermostosta, esim. päänsärky, huimaus, keskittymisvaikeudet ja uupumus. Lisäksi oireita muista elinjärjestelmistä on usein mukana, esim. limakalvot/hengitystiet, tuki- ja liikuntaelimistö ja ruoansulatuskanava.
- Oireet vähenevät tai poistuvat, kun ympäristöstä poistetaan tekijä, joka liittyy potilaan kokemiin oireisiin.
- Tila on krooninen (vähintään kuuden kuukauden kesto).
- Oireet liittyvät huomattaviin elämäntapojen rajoituksiin tai toiminnallisiin häiriöihin, esim. työpaikan tai sosiaalisen verkoston menetys.

Tieteelliset perusteet koodin T65.9 käytölle monikemikaaliyliherkillä

STM toteaa muistiossaan harkinneensa koodia T65.9, mutta sille ei katsottu olevan tieteellistä perustetta, koska ympäristötekijöiden tunnetut toksikologiset vaikutukset eivät selitä potilaiden kuvaamia oireita tai toiminnallisia häiriöitä kaikkien ympäristöyliherkkyyksien kohdalla. Tämä peruste ei kuitenkaan toteudu monikemikaaliyliherkkyyden kohdalla, jota on tutkittu pitkään ja jolle löytyy tieteelliset perusteet.

Esitämme seuraavaksi tieteelliset perusteet diagnoosikoodin

T65.9 Määrittämättömän aineen myrkyvaikutukset

antamiseksi kemikaaliyliherkille.

1. Peruste: monikemikaaliyliherkkyyden on todettu olevan myrkytysreaktio

Monikemikaaliyliherkkyys ei ole allergiaa, vaan se on toksinen reaktio kemikaaleihin. Monikemikaaliyliherkillä on havaittu muutoksia elimistön kemikaalien poistossa (vierasainemetaboliassa). Tämä puoltaa sitä, että sairaus johtuu juuri heidän elimistönsä kyvyttömyydestä poistaa kemikaaleja normaalisti, mikä puolestaan johtaa lukuisiin erilaisiin oireisiin.

Tämän osoittavat monet tutkimukset, mm. seuraavat:

- De Luca (et al. 2010) löysi mcs-potilaiden verestä lukuisia epänormaaleja muutoksia verrattuna terveisiin verrokkeihin juuri elimistön kemikaalienpoistojärjestelmässä (vierasainemetaboliassa). Esimerkiksi lukuisien myrkyntöpoistoon elimistössä osallistuvien entsyymien aktiivisuudet olivat mcs-potilailla epänormaali.
- Tietty geneettiset tekijät vaikuttavat elimistön kykyyn poistaa sille myrkyllisiä kemikaaleja säätelemällä mm. vierasainemetabolian tehokkuutta ja reittejä. Väestössä esiintyy normaalisti monia vierasainemetaboliaan liittyviä geneettisiä muunnoksia (ns. geneettinen polymorfia), minkä takia yksilöiden elimistön kyky poistaa kemikaaleja on erilainen. Lukuisissa geenitutkimuksissa on löydetty mcs-potilailla tietyissä vierasainemetabolian säätelevissä geneeissä tai niiden yhdistelmissä eroavaisuuksia terveiden genomiin (Pall 2009; Schnakenberg et al. 2007; Mackness 2003; Haley et al. 1997). Tämä osoittaa, että elimistön kemikaalienpoistomekanismilla ja kemikaaliyliherkkyydellä on selkeä yhteys.

Esimerkiksi McKeown-Eyssen (et al. 2004) totesi tiettyjen vierasainemetaboliaan osallisina olevien geenien olevan lähes 20 kertaa yleisempiä mcs-potilailla kuin terveillä.

Geenitutkimuksia on arvosteltu siitä, että ne antavat osin eri tuloksia eri populaatioissa. Arvostelu on virheellistä, sillä tulos on looginen (Pall 2009). Eri geenit ohjaavat eri kemikaalien poistoa elimistöstä, ja eri kemikaalien merkitys mcs-potilaiden oireilussa vaihtelee maittain. Esimerkiksi USA:ssa yleiset sisätilojen haittaeläinten torjunta-aineet tuottavat paljon mcs-oireita sisätiloissa, kun taas

Suomessa niiden merkitys on huomattavasti pienempi vähäisen käytön takia. Lisäksi monet vierasainemetabolialiaa heikentävät geenit ovat erittäin harvinaisia tietyissä ihmispopulaatioissa, joten niitä ei kaikista otoksista löydy. Tästä on eräänä esimerkkinä se, että de Luca tutkimusryhmineen ilmoitti ensin, että he eivät löytäneet geneettisiä tekijöitä tutkimusaineistostaan verrokkien ja mcs-potilaiden välillä, mutta myöhemmin tarkemmissa tutkimuksissa he ilmoittivat erojen löytyneen (Caccamo et al. 2013). Hajusteisiin reagoinnin on todettu olevan osin periytyvää (Elberling et al. 2009). Kussakin populaatiossa löydetty geneettinen muutos vierasainemetabolialiaa säätelevien geenien ja kemikaaliyliherkkyyden välillä osoittaa kuitenkin yhteyden kemikaalien ja kemikaaliyliherkkyyden välillä.

- Sitä, että mcs:ssä on kyse toksisesta reagoinnista kemikaaleihin, tukee myös se, että elimistön vierasainemetabolialiaa kemikaaleille altistumisen kohdassa kehossa paikallisesti parantavat aineet helpottavat mcs-oireita. Esimerkiksi kun glutationia annettiin nenäsuihkeena mcs-potilaille, 62 % raportoi hyötynensä siitä (Mischley et al. 2013). Annoksen on oltava vähintään 600 mg/vrk, jotta siitä olisi hyötyä (Prousky 2008).
- Elimistöstä myrkyllisiä aineita poistavilla hoidoilla on saatu sairastuneiden tilaa paremmaksi, jopa palautettu työkykyä (Hope 2013; Rea et al. 2009).

2. Peruste: lukuisissa kemikaalialtistuksissa mcs-potilaat ovat reagoineet kemikaaleihin saamalla oireita, ja lisäksi heissä on havaittu fyysisiä veriarvojen muutoksia, mikä osoittaa, että mcs-potilaat saavat fyysisiä oireita kemikaaleista

Kemikaalien ja mcs-oireiden sekä mitattujen fyysisten löydöksiä välillä on todettu selvä yhteys monissa tutkimuksissa, mm. seuraavissa:

- MCS-potilaat, terveet ja atooppikopotilaat altistettiin voc-yhdisteille vastamaalatussa huoneessa. Kaikki mcs-potilaat saivat huoneessa oireita (mm. silmien ja nenän ärsytystä sekä päänsärkyä). Terveistä ja atooppikoista kukaan ei oireillut huoneessa. Koehenkilöiltä mitattiin verestä neuropeptidit SP ja VIP, hermokasvutekijä NGF ja histamiinitasot ennen altistusta. Ne olivat koholla atooppikoilla, mutta mcs-potilaille arvot olivat vieläkin suuremmat, paitsi histamiinin osalta. VOC-altistus nosti merkittävästi mcs-potilaiden SP-, VIP-, NGF- ja histamiinitasoja, mutta ei vaikuttanut muiden ryhmien plasman veriarvoihin. Tutkijat altistivat myös ryhmän somatoformisia oireita saavia henkilöitä vastamaalatussa huoneelle, mutta heidän SP-, VIP-, NGF- ja histamiinitasonsa eivät nousseet altistuksen myötä. Tulokset viittaavat siihen, että mcs-potilaat kärsivät kroonisesta kemikaalien aiheuttamasta neurotoksisesta tilasta ja sen aiheuttamasta neurologisesta tulehduksesta. Histamiinitason nousu viittaa immunologiseen reagointiin, mutta ei allergiseen. Kemikaalit aiheuttavat mcs-potilaille oireita ja selviä veriarvojen muutoksia, jotka eivät olleet stressiperäisiä (Kimata 2004).
- Hajuveden on todettu aiheuttavan silmä- ja hengitystieärsytysoireita yliherkille (Elberling et al. 2005). Kaikilla koehenkilöillä hajuveden hengittäminen aiheutti

hajuveden määrästä riippuvaa histamiinin erityksen kasvua, joka ei ole IgE-välitteistä, mutta hajusteille yliherkillä vapautuneen histamiinin määrä oli huomattavasti suurempi kuin terveillä (Elberling et al. 2007).

- Kapsaisiini-kemikaalin (TRP-agonisti) havaittiin aiheuttavan kemikaaleihin yliherkästi reagoivilla yliherkkyysoireilua hengitysteissä (yskimistä). Kemikaalialtistuksessa mcs-potilaista otetuissa nenästä huuhdelluista näytteistä mitattiin kohonneita hermokasvutekijän (NGF) arvoja (Millqvist et al. 2005).
- Kaksoissokkokeeessä mcs-potilaat ja terveet verrokkit altistettiin hengitysteitse joko suolalle tai kolmelle eri annokselle kapsaisiinia. Koehenkilöt eivät tiedäneet, mille he altistuivat. MCS-potilaat yskivät merkittävästi enemmän kapsaisiini-altistuksissa kuin suola-altistuksessa, ja oireet pahenivat kapsaisiinin määrän noustessa. Potilaat yskivät kapsaisiinia saadessaan huomattavasti enemmän kuin terveet verrokkit, eli potilaissa havaittiin kapsaisiinin aiheuttamaa mcs-oireilua (Ternesten-Hasséus et al. 2002).

Professori Millqvist havaitsi, että altistuskammioon laskettu kapsaisiini aiheutti mcs-potilaille reaktioita, vaikka he saivat puhdasta hengitysilmaa eivätkä näin ollen pystyneet haistamaan kemikaalia. Reaktio tapahtui silmien limakalvojen kautta (Millqvist et al. 1999). Tämä on todettu myös toisessa tutkimuksessa, jossa nenän sulkeminen klipsillä ja hajusteet suodattavan maskin läpi suun kautta hengittäminen ei estänyt reagoimista hajuvedelle, vaan reaktio tuli kolmoishermon kautta (Millqvist et al. 1996).

Itse ilmoitetun yliherkkyyden on havaittu vastaavan altistuskokeissa saatuja oiretuloksia (Johansson et al. 2002; Johansson et al. 2006; Ternesten-Hasséus et al. 2006).

Altistuskokeet on aina tehtävä huolella, sillä oireet voivat olla myös viivästyneitä (Pall 2009).

Toksisia hermovaurioita on havaittu aiheutuvan mm. kosteusvaurioituneiden talojen sisäilmasta löytyvistä pitoisuuksista trikotekeeni-homemyrkkijä (Karunasena et al. 2010).

Monissa eläinkokeissa on havaittu pienien toistuvien kemikaaliannosten aiheuttavan mcs-tyylistä oireilua. Mm. pienen pitoisuuden kemikaalialtistukset esim. formaldehydille ovat aiheuttaneet hiirille immunologisia ja hermostollisia toimintahäiriöitä, ja näiden avulla on mallitettu mcs:n mekanismeja (Win-Shwe et al. 2013).

Yleisesti on todettu, että kemikaalien yhteisvaikutukset ovat suureksi osin tuntemattomia ja että pientenkin pitoisuuksien yhteisvaikutukset voivat aiheuttaa arvaamattomia seurauksia, joten on arveluttavaa määrittää kaikkia ihmisiä koskevia turvarajoja (Documento de consenso 2011).

3. Peruste: tunnetaan lukuisia mekanismeja, joilla kemikaalit laukaisevat monikemikaaliyliherkkyyden

MCS:n puhkeaminen on monissa tutkimuksissa liitetty kosteusvaurio- ja/tai kemikaalialtistumiseen (esim. Genuis 2010; Pall 2009).

Kemikaaliyliherkkyyden puhkeamiseen on useita tunnettuja eri mekanismeja, joihin kaikkiin liittyy altistuminen tietyille kemikaalille. Voidaankin todeta, että monet eri kemikaalit voivat aiheuttaa kemikaaliyliherkkyyden.

Kemikaaliyliherkkyyden voivat laukaista mm.:

- Ionikanavan sähköinen toimintahäiriö, joka aiheuttaa hermosolun herkistymistä ja siten mcs:n.

— Toimintahäiriön hermosolussa voivat aiheuttaa ylimääräisiä ionikanavia solukalvoihin muodostavat kosteusvauriotaloissa esiintyvät bakteeri- tai homemyrkyt, esim. amyloosiini tai *Bacillus cereus* -bakteerin erittämä kereulidi, *Trichoderma atroviriden* erittämät peptaiboli-myrkyt tai yleisen *Trichoderma longibrachiatum* -sienen tuottamat trilongiiniemyrkyt (Mikkola et al. 2012; Salkinoja-Salonen 2012; Pall 2013). Peptaiboleissa ja trilongiineissa osa aminohapoista on elimistölle vieraita, eikä elimistö näin ollen pysty puolustautumaan niitä vastaan.

— Toimintahäiriön hermosolussa voivat aiheuttaa mitokondrioita tuhoavat kemikaalit, esim. triklosaani, tai kosteusvauriotaloissa esiintyvät sieni- tai homemyrkyt (esim. akreboli A tai B, kereulidi ja viriditoksiini) (Salkinoja-Salonen 2012; Pall 2013).

- Hermoston TRP-ionikanareseptoreita tai N-metyyli-D-aspartaattireseptoreja eli NMDA-reseptoreja voimakkaasti stimuloivat aineet voivat aiheuttaa reseptorien yliherkistymistä:

— Useiden eri sienten on todettu erittävän hometoksiineja, joiden hydrofobiset dealdehydit tai triprenyylifenolit stimuloivat TRP-reseptoria (Szallasi et al. 1996; Szallasi et al. 1998; Szallasi et al. 1999). Kirjallisuudessa esim. *Stachybotrys* on liitetty tällaisten toksiinien tuottajaksi (Jarvis 2003).

— Monet homesienten erittämät aineenvaihduntatuotteet (MVOCs) ja monet muut kemikaalit, jotka stimuloivat voimakkaasti TRP-reseptoreita (TRPV1-agonistit) (Pall & Anderson 2004).

— NMDA-reseptoreiden toimintaa voimakkaasti stimuloivat kemikaalit (mm. natriumglutamaatti, organofosfaatti ja karbamaatti-torjunta-aineet).

Monikemikaaliyliherkkyyteen on havaittu liittyvän TRP-reseptorien yliaktiivisuutta (Ternesten-Hasséus et al. 2002; Pall 2009). Voimakas TRPV1-reseptorien aktiivisuus voi käynnistää tulehdusreaktion, joka voi aiheuttaa mcs:n tai ylläpitää tulehdusta jo sairastuneen kehossa (Tang et al. 2004; Flores et al. 2001; Southall et al. 2003; Reilly 2003). Tulehdusreaktio puolestaan lisää TRPV1-reseptorien yliaktiivisuutta (Szallasi & Blumberg 1999; Xue & He 2000; Premkumar & Ahern 2000; Jung et al. 2004).

Osa suomalaisistakin lääkäreistä (mm. Tuula Putus) on perehtynyt tutkimustietoon, ja he tietävät siihen perustuen, että home- tai muusta sisäilmaongelmasta sairastunut voi sairastua muita herkemmin mcs:ään (mm. Brax 2013).

4. Peruste: sairauden mekanismista on tuntemusta: NO/ONOO⁻ -ketjureaktio-myrytysmekanismi selittää kaikki mcs-potilaiden kemikaalialtistuksessa saamat oireet

Monikemikaaliyliherkkyyden mekanismia ei tunneta vielä täsmällisesti. Tämä kriteeri ei kuitenkaan ole este korvattavan diagnoosinumeron antamiselle sairaudelle, sillä monien sairauksien kohdalla tilanne on sama ja silti ne ovat korvattavia, esim. ALS.

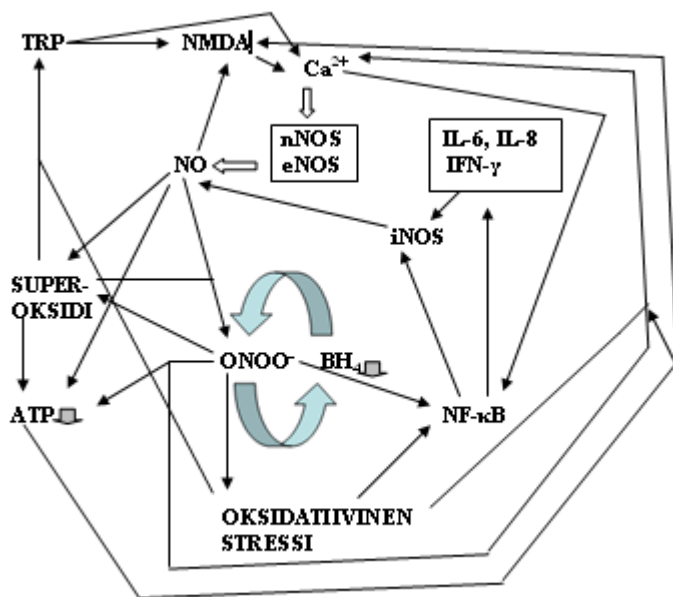
Monikemikaaliyliherkkyyden mekanismista on kuitenkin melko paljon tietoa. Monet tutkimukset ovat osoittaneet, että kyseessä on sairaus, jos jo pienten pitoisuuksien kemikaalialtistukset saavat aikaan neurotoksisen reaktion, joka aiheuttaa neurologista tulehdusta herkistyneissä hermosoluissa (Meggs 1993; Meggs 1997; Bell et al. 1992, Kimata 2004). Pisimmälle kehitetty mekanismi on NO/ONOO⁻ -ketjureaktio eli typpioksidi/peroksinitriitti-ketjureaktio, jota on esitetty kuvassa 1 (Pall 2009). Se kuvaa, miten kemikaalialtistuksen aloittamat myrkytysreaktiot saavat aikaan mcs-potilaan elimistössä monta haitallista ketjureaktiota.

MCS-potilaan myrkytysreaktion mekanismi altistustilanteessa eli NO/ONOO⁻ -ketjureaktio pääpiirteittäin (Pall 2003; Pall 2007; Pall 2009)

Kemikaalit lisäävät mcs-potilaan aiemmin kemikaalialtistuksissa yliherkistyneiden NMDA- tai TRP-reseptorien aktiivisuutta. Reseptorit päästävät avautuessaan kalsiumioneja (Ca²⁺) virtaamaan soluun. Sisään virtaava kalsium on neuronaalisen typpioksidisyntaasi-entsyymin (nNOS) pääasiallinen säätelijä. Lisääntyneet neuronaalinen ja endotelialinen typpioksidisyntaasi-entsyymit (nNOS ja eNOS) saavat aikaan typpioksidin (NO) muodostusta. Typpioksidi liikkuu sangen vapaasti ja läpäisee hyvin biologisia kalvoja, mutta sen lyhyt elinikä (puoliintumisaika muutamia sekunteja) rajoittaa sen vaikutuslaajuutta, mikä aiheuttaa paikallisia oireita. Typpioksidi on radikaali, joka estää elimistön myrkynpoistossa tarvittavien P450-entsyymien toimintaa (Pall 2007). NMDA-reseptorien ylistimulaatio tuottaa myös superoksidi-radikaaleja. Peroksinitriittiä ONOO⁻ muodostuu superoksidi-ionien reagoidessa typpioksidin kanssa. Peroksinitriitti tekee aivoveriesteestä läpäisevämmän ja voi hapettaa vierasaineainenvaihdunnassa tarvittavia entsyymejä (esim. glutationi-S-transferaaseja) niin, että ne eivät voi enää toimia. Nämä muutokset heikentävät merkittävästi elimistön myrkynpoistokykyä, jolloin vierasaineiden vaikutusaika elimistössä kasvaa.

Typpioksidin, peroksinitriitin ja superoksidin muodostuminen johtaa yli 20:n haitallisen kirjallisuudessa hyvin dokumentoidun reaktiokehän käynnistymiseen elimistössä. Niistä vain osa on esitetty kuvassa 1 (Pall 2009). Typpioksidi, peroksinitriitti ja superoksidi mm. vähentävät mitokondrioiden toimintaa, jolloin ATP:tä muodostuu vähemmän ja syntyy solutasolla energian puutosta. ATP:tä tarvitaan elimistössä energian siirtoon ja lyhytaikaiseen varastointiin. Peroksinitriitti saa aikaan oksidatiivista stressiä (radikaalien muodostumista), mikä stimuloi TRP-reseptoreja. Ne taas stimuloivat NMDA-reseptoreita ja saavat aikaan kalsium-ioneiden karkaamista soluun. Näin reaktio kiertää kehää ja reseptorit herkistyvät lisää (Antila 2012).

NO/ONOO⁻ -reaktiokehässä soluun karkaava kalsium-ioni saa aikaan myös NF-κB-transkriptiotekijä-entsyymien erittymistä. Sen määrää lisäävät myös oksidatiivinen stressi sekä peroksinitriitti. Ensyymi saa aikaan sytokiinin erittymistä ja tätä kautta tulehdusta sekä iNOS:n eli indusoituvan NOS:n eritystä. Viime mainittu saa aikaan immunologisessa järjestelmässä ja verisuonistossa typpioksidin määrän kasvua. Tämä lisää peroksinitriitin määrää. Ainoa peroksinitriitin määrää alentava tekijä syklissä on BH₄ eli tetrahydrobiopteriini, jonka määrä vähentyy elimistössä ketjureaktion aikana.



Kuva 1. NO/ONOO⁻ -ketjureaktio, jonka kemikaalit käynnistävät mcs-potilaan elimistössä. Kukin musta, sininen tai valkoinen nuoli kohdistuu kohteeseen, jonka toiminta tai määrä lisääntyy sen toimesta, josta nuoli lähtee. Pienet harmaat nuolet (ATP ja BH₄) kuvaavat sitä, että nuolen kohteen määrä vähenee.

NO/ONOO⁻ -ketjureaktiomekanismia tukevia havaintoja on tehty tutkimuksissa lukuisia, mm.

- MCS-potilaista on löydetty kohonneita sytokiiniinien tasoja (de Luca et al. 2010; Pall 2009).
- MCS-potilailla on verikokeissa mitattu kohonneet NO₂⁻/NO₃⁻ -tasot, mistä tutkijat päättelivät, että mcs-potilailla on lisääntynyt typpioksidin (NO) tuotanto (de Luca 2010).
- MCS-potilaista on löydetty voimakasta hapetusstressiä kuvaavia löydöksiä, mm. rasvahappoprofiilien siirtymistä kohti tyydyttyneitä rasvahappoja (de Luca 2010).
- Sekä NMDA- että TRP-reseptorien toimintaa hillitsevien aineiden (antagonistien) on todettu vähentävän oireilua. Esim. lidokaiinin (TRP-reseptorin antagonistin) hengittämisen on todettu vähentävän keuhkojen reaktiivisuutta altisteille (Millqvist 2000). Myös NMDA-reseptorin antagonistit ovat vähentäneet oireita, esim. deksstrometorfaani (Dudley 1998) ja amantadiini ja ketamiini (Pall 2009; Antila 2012).

NO/ONOO⁻ -ketjureaktiomekanismi selittää kaikki kemikaalialtistuksissa mcs-potilaissa esiintyvät oireet (Pall 2009)

Kaikki mcs-potilaiden kemikaalialtistuksissa saamat oireet voidaan selittää NO/ONOO⁻ -ketjureaktiomekanismilla. Esim. keskushermoston herkistyminen selittää monia mcs-potilaissa havaittuja kognitiivisia oireita. Solutason energian vähentyminen ja mm. tulehdusarvojen nousut selittävät potilaiden kokemaa syvää väsymystä.

Keskushermoston lisäksi NMDA- ja TRP-reseptorien herkistymistä voi tapahtua myös muissa kehon hermoissa (ns. perifeerinen herkistyminen). Esimerkiksi herkistyminen hengitysteissä aiheuttaa astmankaltaista oireilua, herkistyminen iholla aiheuttaa esim. ihon pistelyn tai palamisen tunnetta ja herkistyminen ruuansulatusjärjestelmässä aiheuttaa esim. vatsakipua ja ripulia.

5. Peruste: tieteellisten tutkimusten mukaan oireita aiheuttaville kemikaaleille altistumisen lopettaminen helpottaa sairautta, kun taas lisäaltistus pahentaa sairautta jopa täysin invalidisoivaksi. NO/ONOO⁻ -ketjureaktiomekanismi selittää, miksi lisäaltistuminen pahentaa monikemikaalilyliherkkyyttä

Monissa tutkimuksissa on todettu, että altistuminen yhä uudelleen ja uudelleen mcs-oireita tuoville kemikaaleille lisää yliherkkyyden voimakkuutta ja tekee usein lopulta sairaudesta täysin invalidisoivan. (mm. Genuis 2010; Pall 2009; Kassirer & Sandiford 2000; Documento de consenso 2011). Altistusten välttäminen puolestaan helpottaa sairautta, joskaan ei paranna sitä, ja oireet ilmaantuvat taas, jos altistus on riittävän voimakas (mm. Genuis 2010; Pall 2009; Kassirer & Sandiford 2000). Tämän takia on tärkeää, että diagnoosikoodi kertoo kyseessä olevan mcs-potilaan, jolloin lääkäri tietää, että potilaan saaminen pois altistuksista on kiireellistä. Oireita tuovien altisteiden välttäminen on todettu ainoaksi keinoksi, jolla potilas pysyy oireettomana (mm. Genuis 2010; Pall 2009; Kassirer ja Sandiford 2000; Documento de consenso 2011; Shoemaker & House 2006).

NO/ONOO⁻ -ketjureaktiomekanismi selittää, miksi lisääntymisen pahentaa monikemikaaliyliherkkyyttä (Pall 2009):

1. Kun herkistynyttä hermosolua ärsytetään kemikaalilla, niin lisäherkistymistä aiheuttaa paikallinen NO/ONOO⁻ -ketjureaktio sekä synaptisen toiminnan pitkäkestoinen vahvistuminen (engl. long-term potentiation) eli LTP-prosessi.
2. Synapsin jälkeinen hermosolu erittää typpioksidia, joka virtaa synapsia edeltävälle hermosolulle ja saa aikaan glutamaatti-välittäjäaineen erityistä eli synapsin aktivoitumista. Solunsisäinen kalsiumpitoisuus säätelee NO-synteesiä kontrolloivien entsyymien aktiivisuuksia.
3. Typpioksidi, ONOO⁻ ja superoksidit aiheuttavat NMDA-reseptorien herkistymistä huonontamalla solun energia-aineenvaihduntaa eli prosessia, joka tuottaa solulle energiaa (mm. mitokondrioiden toiminta heikkenee).
4. Normaalisti välittäjäaineen tasoa voidaan laskea, mutta kun nyt siihen tarvittavaa energiaa ei ole, virtaa solun ulkopuolelle epätavallisen paljon välittäjäaineita. Tämä johtaa reseptorin toiminnan lisääntymiseen.
5. Aivo-verieste muuttuu läpäiseväksi ONOO⁻ :n takia ja kemikaalit pääsevät aivoihin, sillä aivo-verieste säätelee sitä, mitä kemikaaleja pääsee aivoihin ja mitä ei.
6. Lisääntyvä typpioksidin määrä estää kemikaaleja poistavien P-450-järjestelmän entsyymien toimintaa. Tällöin kemikaalien määrä elimistössä ei vähene normaalisti, vaan niiden vaikutusajat kasvavat.
7. Hapetusstressi ja ONOO⁻ lisäävät joidenkin TRP-reseptorien aktiivisuutta, jolloin tulehdus lisääntyy ja reseptorit herkistyvät niitä aktivoiville aineille, esim. orgaanisille kemikaaleille tai hometoksiineille.
8. Typpioksidin lisääntyvä erityis ja TRP-reseptoriperheeseen kuuluvan TRPV1-reseptorin aktivoituminen aiheuttavat tulehdusreaktiota hermostossa.
9. Tulehdus lisääntyy mm. valkosolujen aktivoituessa ja muiden NO/ONOO⁻ -syklin aineiden erittyessä (ks. kuva 1).
10. Lisääntynyt tulehdusreaktio herkistää reseptoreja entisestään. Yliherkistyneemmät reseptorit reagoivat yhä pienempiin kemikaalipitoisuuksiin ja entistä voimakkaammin, mikä saa aikaan yhä pahempia oireita.

Edellä kuvattu herkistymisprosessi hermostossa saa aikaan mcs:ssä ilmenevän noin 100 kertaa herkemman reagoinnin kemikaaleille normaaliin verrattuna (Pall 2009).

Lääketieteelliset ja sosiaaliset perusteet koodin T65.9 käytölle monikemikaaliyherkillä

1. Peruste: T65.9-koodin vaikutukset potilaiden hoitoon jopa hengenvaaraa

MCS-potilailla on lukuisissa tutkimuksissa todettu geneettisiä poikkeavuuksia (geneettistä polymorfiaa) geeneissä, jotka säätelevät vierasainemetaboliaan vaikuttavien entsyymien ilmenemistä elimistössä. Nämä poikkeavuudet heikentävät oleellisesti kemikaalien poistoa elimistöstä tai muuttavat poistumisreitit elimistölle epäsuotuisiksi. Tällaiset tekijät ovat tärkeä syy ihmisten erilaisiin lääkeainevasteisiin. Onkin raportoitu, että mcs-potilailla normaalien lääkeannoksien antaminen sisältää suuren terveysriskin, jopa mahdollisen hengenvaaran (de Luca et al. 2011). Jotta lääkäri pystyy huomioimaan tämän hoidossa, hänen tulee tietää, että hän hoitaa mcs-potilasta. Potilas voi joutua hoitoon esim. tajuttomana onnettomuuden seurauksena eikä voi kertoa yliherkkyytensä luonteesta lääkärille. Potilastiedoissa lisädiagnoosikoodi T65.9 kertoisi heti lääkärille, että kyseessä on kemikaaleihin myrkytysreaktiolla herkästi reagoiva potilas. Yleisdiagnoosi R68.81 ei kerro tätä, vaan kyseessä voi olla esim. tuuliturbiinisyndroomasta kärsivä henkilö, jolle normaalit lääkeannokset ovat asianmukaisia.

2. Peruste: monikemikaaliyherkkyyttä ei voida parantaa, mutta sen muuttuminen täysin invalidisoivaksi ja krooniseksi voitaisiin ehkäistä, jos diagnoosinumero olisi korvattava

Lukuisissa kansainvälisissä tutkimuksissa on todettu, että vakavaksi muuttunutta mcs:ää ei voida parantaa, mutta taudin kroonistuminen vakavaksi, laaja-alaiseksi ja invalidisoivaksi voidaan ehkäistä lopettamalla altistus altisteelle sairauden ensioireiden alkaessa (Genuis 2010; Pall 2009; Kassirer & Sandiford 2000). Espanjan sosiaali- ja terveysministeriön mcs:stä julkaiseman laajan selvityksen (Documento de consenso 2011) mukaan oireilun mahdollisimman aikainen tunnistaminen terveydenhuollossa on tärkeää, jotta oireilun voimistuminen ja kroonistuminen voitaisiin ehkäistä. Tämä on mahdotonta, jos korvattava diagnoosinumero puuttuu eikä oireileva voi jäädä sairauslomalle tai irtisanoutua etsimään uutta työpaikkaa, mikäli työnantajalla ei ole osoittaa sopivaa työtilaa. Nykytilanteessa altistuva ei pääse korvatulle sairauslomalle eikä voi irtisanoutua ilman merkittäviä karsinseja, eli vain riittävän varakkaat ihmiset voivat suojella terveyttään ja pysyä työkykyisinä.

3. Peruste: vakavasti mcs:ään sairastuneen elämä on täysin epäinhimillistä ilman yhteiskunnan apua; sosiaaliturvan myöntäminen ja diagnoosikoodi T65.9 ovat sairastuneelle välttämättömyys

Niin kauan kuin mcs:llä ei ole korvattavaa fyysistä diagnoosinumeroa, jäävät siihen jopa vakavasti sairastuneet yhteiskunnan sosiaalisen turvaverkoston ulkopuolelle. MCS aiheuttaa tuskallisia ja pitkäkestoisia oireita jo pienistä pitoisuuksista tavallisista ympäristöaltisteista, joten siihen vakavasti sairastuminen johtaa usein mm. seuraaviin tilanteisiin: toimeentulon ja työ- tai opiskelupaikan menetys, taloudellinen romahdus (säästöjen ja omaisuuden menetys), sosiaalinen eristäytyminen ja kodittomuus, koska sisäilmaltaan mcs-potilaille soveltuvia asuntoja on erittäin vaikea löytää (esim. Gibson & Vogel 2009; Kassirer & Sandiford 2000).

Tutkimusten mukaan mcs-potilaista 67–77 % on joutunut luopumaan työpaikastaan sairautensa vuoksi ja 66 % on joutunut jossain sairautensa vaiheessa asumaan erittäin epätavallisissa oloissa, kuten esim. autossa tai teltassa (Gibson & Vogel 2009; Gibson et al. 1996). Osa potilaista joutuu asumaan tällaisissa oloissa jatkuvasti (Gibson & Vogel 2009; Gibson et al. 1996).

Diagnoosinumeron puuttuessa nämä henkilöt eivät saa sairauslomakorvauksia tai muuta sosiaalista apua. Esimerkiksi Suomessa sairastuneille ei ole yhtään sisäilmaltaan sopivaa sairaala-, vanhainkoti- tai palvelutalohuonetta, jossa he voisivat saada hoitoa ilman pitkäkestoisia ja tuskallisia mcs-oireita ja altistumisesta johtuvaa mcs:n pahenemista.

Monet tutkimukset (esim. Genuis 2010; De Luca et al. 2010) raportoivat, että mcs:ään sairastuneiden määrä kasvaa jatkuvasti, jopa eksponentiaalisesti, ja että sairastuneiden joukossa on kasvavassa määrin myös lapsia, on viitteitä jopa kohdussa sairastuneista (De Luca et al. 2011). Suomessa sosiaaliturvan puuttumisen takia mcs:ään sairastuneiden lasten tilanne on erityisen vaikea, ja he ovat syrjäytymisvaarassa (Pietikäinen & Riuttakorpi 2013).

YHTEENVETO

Puollamme Suomessa kaikkien ympäristöyliherkkyyksien yhteiseksi koodiksi STM:n esitystä:

R68.81 Jatkuva tai toistuva poikkeuksellinen herkkyys ympäristön tavanomaisille tekijöille.

Vaadimme, että mikäli potilas sairastaa monikemikaaliyliherkkyyttä (mcs), johon tässä mukaan luemme hajuste- ja sairusrakennuskemikaaleille reagoivat (SBS), niin hänelle annetaan R68.81-koodin lisäksi myös diagnoosinumero:

T65.9 Määrittämättömän aineen myrkkyyvaikutukset sekä tarvittaessa sosiaaliturva.

Esittämämme tieteelliset perusteet tälle vaatimukselle ovat riittävät.

Suomen Hajuste- ja kemikaaliyliherkät ry.
PL 23, 15151 LAHTI
www.hajusteyliherkkyys.com
hakeinfo@gmail.com

LIITTEET:

Olemme pyytäneet usealta taholta lausuntoamme puoltavia lausuntoja. Ne toimitetaan erikseen STM:ään.

VIITTEET:

FT, LL Antila, E., ”Kosteusvauriomikrobit ja monikemikaaliherkkyys” -miniseminaari, Funktionaalisen lääketieteen yhdistys ry,, 2.11.2012, Helsingin yliopisto

Bell, I., Miller, C., Schwartz, G. An olfactory-limbic model of multiple chemical sensitivity syndrome: possible relationship to kindling and affective spectrum disorders, 1992, *Biol. Psychiatry* 1992;32:218-242

Brax, Tuija, Vihreän liiton kansanedustaja,

blogi-kirjoitus: <http://tuijabrax.fi/2013/11/uusien-tutkimustulosten-viikko/#more-620>

Ote kirjoituksesta:

”Tuula Putus toi julki myös merkittävää uutta tutkimustietoa, jonka mukaan home- tai muusta sisäilmaongelmasta sairastunut saattaa muita ihmisiä herkemmin saada yliherkkyyden/allergian hajusteille ja muille kemikaaleille. Tarkastusvaliokunnan kuulemisissa asia tuli käytännön havaintona esiin useissa puheenvuoroissa, mutta tieteellisestä näytöstä kuulin nyt ensi kertaa.”

Caccamo D., Cesareo E., Mariani S., Raskovic D., Ientile R., Currò M., Korkina L., De Luca C., Xenobiotic sensor- and metabolism-related gene variants in environmental sensitivity-related illnesses: a survey on the Italian population, *Journal Oxid Med Cell Longev.*, 2013;2013:831969. doi: 10.1155/2013/831969, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/23936614/>

De Luca C., Scordo MG., Cesareo E., Pastore S., Mariani S., Maiani G., Stancato A., Loreti B., Valacchi G., Lubrano C., Raskovic D., De Padova L., Genovesi G., Korkina L.G., Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 2010 Nov 1;248(3):285-92, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20430047>

De Luca C., Raskovic D., Pacifico V., Thai JC., Korkina L., The search for reliable biomarkers of disease in multiple chemical sensitivity and other environmental intolerances. *Int J Environ Res Public Health.*, 2011 Jul;8(7):2770-97, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21845158>

Documento de consenso, Sensibilidad Quimica Multiple, 2011. Gobierno de Espana. Ministerio de sanidad politica social e igualdad, 2011, http://www.mspsi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/SQM_documento_de_consenso_30nov2011.pdf.

Dudley, D. L. (1998). MCS: trial by science. In Matthews, B. L. (Ed.), *Defining Multiple Chemical Sensitivity*. McFarland & Company, Jefferson, pp. 9–26

Elberling J., Linneberg A., Mosbech H., Dirksen A., Menne T., Nielsen NH., Madsen F., Frolund L., Johansen JD., Airborne chemicals cause respiratory symptoms in individuals with contact allergy., *Contact Dermatitis*, 2005 Feb;52(2):65-72

Elberling, J., Skov, P. S., Mosbech, H., Holst, H., Dirksen, A., Johansen, J. D., Increased release of histamine in patients with respiratory symptoms related to perfume, 2007, *Clin Exp Allergy.*, 2007 Nov;37(11):1676-80, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=17877753&ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum

Elberling J, Lerbaek A, Kyvik KO, Hjelmberg J., A twin study of perfume-related respiratory symptoms, *Int J Hyg Environ Health.*, 2009 Nov;212(6):670-8. doi: 10.1016/j.ijheh.2009.05.001, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J.+Elberling%2C+A.Lerbaek%2C+K.O.Kyvik%2C+J>

.Hjelmborg. +A+twin+study+of+perfume-
related+respiratory+symptoms+International+Journal+of+Hygiene+and+Environmental+Health

Flores C. M, Leong A. S, Dussor G. O., Capsaicinevoked CGRP release from rat buccal mucosa: development of a model system for studying trigeminal mechanisms of neurogenic inflammation. *Eur J Neurosci*, 2001; 14:1113–20.

Genuis S. J., Sensitivity-related illness: the escalating pandemic of allergy, food intolerance and chemical sensitivity. *Sci Total Environ*. 2010 Nov 15;408(24):6047-61,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20920818>

Gibson, P. R., Cheavens, J., & Warren, M.L. ,1996, Chemical Sensitivity/Chemical Injury and Life Disruption, <http://www.mcsresearch.net/journalpapers/lifedisruption.pdf>

Gibson, P. R., & Vogel, V. M., Sickness related dysfunction in persons with self reported multiple chemical sensitivity at four levels of severity. *Journal of Clinical Nursing*, 2009, 18, 72-81,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19120734>

Haley, M.& Bonkovsky, H. L., Multiple chemical sensitivity syndrome and porphyria. A note of caution and concern., *Arch Intern Med*.1997, 157, 281-285,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Haley%2C+M.+ja+Bonkovsky%2C+H.+L.%2C+Multiple+chemical+sensitivity+syndrome+and+porphyria.+A+note+of+caution+and+concern.+Archives+of+Internal+Medicine%2C+1997>

Hope J., A Review of the Mechanism of Injury and Treatment Approaches for Illness Resulting from Exposure to Water-Damaged Buildings, Mold, and Mycotoxins, *The Scientific World Journal* Volume 2013 (2013), pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/767482>,
<http://www.hindawi.com/journals/tswj/2013/767482/>

Jarvis BB., *Stachybotrys chartarum*: a fungus for our time, *Phytochemistry* 2003; 64:53–60.

Johansson A, Millqvist E, Nordin S, Bende M., Relationship between self-reported odor intolerance and sensitivity to inhaled capsaicin: proposed definition of airway sensory hyperreactivity and estimation of its prevalence, *Chest*. 2006 Jun;129(6):1623-8.

Johansson A, Löwhagen O, Millqvist E, Bende M., Capsaicin inhalation test for identification of sensory hyperreactivity, *Respir Med*. 2002 Sep;96(9):731-5.

Jung J, Shin J. S, Lee S. Y, Hwang S. W., Koo J., Cho H., Oh U., Phosphorylation of vanilloid receptor 1 by Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II regulates its vanilloid binding. *J Biol Chem* 2004; 279:7048–54,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jung+J%2C+Shin+JS%2C+Lee+SY%2C++Phosphorylation+of+vanilloid+receptor+1+by+Ca2%2B%2Fcalmodulin-dependent+kinase+II+regulates+its+vanilloid+binding.+J+Biol+Chem+2004%3B+279%3A7048%E2%80%9354>

Karunasena E., Larrañaga M. D., Simoni J. S., Douglas D. R., Straus D. C., Building-associated neurological damage modeled in human cells: a mechanism of neurotoxic effects by exposure to mycotoxins in the indoor environment, *Journal Mycopathologia*, 2010 Dec;170(6):377-90. doi: 10.1007/s11046-010-9330-5, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/20549560/>

Kassirer, J and Sandiford, K. Socio-economic Impacts of Environmental Illness in Canada. Cullbridge Marketing and Communications. November 15, 2000.
<http://www.cullbridge.com/projects/EISC Report Published Word FMT1b.doc>

Kimata H., Effect of Exposure to Volatile Organic Compounds on Neuropeptides, Nerve Growth Factor and Histamine in MCS Patients, Published in the International Journal of Hygiene and Environmental Health, 2004, Vol. 207. Feb;207(2):159-63,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kimata++H.%2C+Effect+of+Exposure+to+Volatile+Organic+Compounds>

Mackness, B., Durrington, P., Povey, A., Thomson, S., Dipnall, M., Mackness, M., Smith, T., Cherry, N, Paraoxonase and susceptibility to organophosphorus poisoning in farmers dipping sheep, Pharmacogenetics, 2003, 13.

McKeown-Eyssen G, Baines C, Cole DE, Riley N, Tyndale RF, Marshall L, Jazmaji V., Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR, Int J Epidemiol., 2004 Oct;33(5):971-8,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=International+Journal+of+Epidemiology+2004%2C+33%2C+971-8>

Meggs, W. J., Neurogenic Inflammation and Sensitivity to Environmental Chemicals, Environmental Health Perspectives, Volume 101, Number 3, August 1993,
<http://www.mcsbeaconofhope.com/meggsa1.html> tai
Meggs, W. J, Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals. Environmental Health Perspect 1995; 103:54-56.

Meggs, W. J., Hypothesis for induction and propagation of chemical sensitivity based on biopsy studies, Environmental Health Perspectives Suppl., 1997, 105, 473

Mikkola, R., Andersson, M. A., Kredics, L., Grigoriev, P. A., Sundell, N., Salkinoja-Salonen, M. S. (2012), 20-Residue and 11-residue peptaibols from the fungus *Trichoderma longibrachiatum* are synergistic in forming Na⁺/K⁺-permeable channels and adverse action towards mammalian cells. FEBS Journal, 279: 4172–4190. doi: 10.1111/febs.12010

Millqvist E, Löwhagen O., Placebo-controlled challenges with perfume in patients with asthma-like symptoms, JournalAllergy. 1996 Jun;51(6):434-9,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/8837670/>

Millqvist E, Bengtsson U, Löwhagen O., Provocations with perfume in the eyes induce airway symptoms in patients with sensory hyperreactivity, JournalAllergy, 1999 May;54(5):495-9,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/10380782/>

Millqvist E., Cough provocation with capsaicin is an objective way to test sensory hyperreactivity in patients with asthma-like symptoms, Allergy. 2000 Jun;55(6):546-50

Millqvist E, Ternesten-Hasséus E, Ståhl A, Bende M., Changes in levels of nerve growth factor in nasal secretions after capsaicin inhalation in patients with airway symptoms from scents and

chemicals, *Environ Health Perspect.* 2005 Jul;113(7):849-52,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002371>

Mischley L. K, Vespignani M. F., Finnell J. S., Safety survey of intranasal glutathione, *J Altern Complement Med.*, 2013 May;19(5):459-63. doi: 10.1089/acm.2011.0673,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mischley+Vespignani+Finnell+safety+intranasal+glutathione+alternative+and+complementary+medicine>

Pall M. L., Elevated nitric oxide/peroxynitrite theory of multiple chemical sensitivity: central role of N-methyl-D-aspartate receptors in the sensitivity mechanism, *Environ Health Perspect.*, 2003 Sep;111(12):1461-4, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12948884>

Pall M. L., Anderson J. H., The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health.* 2004 Jul;59(7):363-75

Pall M. L., Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOO- cycle, *Med Hypotheses.* 2007;69(4):821-5,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448611>

Pall M. L., Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms (part eight, chapter 92). In: Ballantyne B, Marrs TC, Syversen T, editors. *General and Applied Toxicology*, 3rd Edition. New Jersey: Wiley; 2009

Pall 2003, keskustelut Prof. Martin Pallin kanssa vuonna 2013.

Pietikäinen, K. & Riuttaskorpi J., Sisäilmasta sairastuneiden lapsiperheiden tuen tarpeet arjessa, Jyväskylän ammattikorkeakoulu, opinnäytetyö, toukokuu 2013,
http://publications.theseus.fi/bitstream/handle/10024/62603/Pietilainen_Riuttaskorpi.pdf?sequence=1

Premkumar L. S., Ahern G. P. Induction of vanilloid receptor channel activity by protein kinase C. *Nature* 2000; 408:985–90

Prousky J., The treatment of pulmonary diseases and respiratory-related conditions with inhaled (nebulized or aerosolized) glutathione, *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008 Mar;5(1):27-35. doi: 10.1093/ecam/nem040, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2249747/>

Rea, W.J., Pan, Y, Griffiths, The treatment of patients with mycotoxin-induced disease, *Toxicology and Industrial Health*, 2009, vol. 25, no. 9-10, 711-714.

Reilly C. A., Taylor J. L., Lanza D. L., Carr B. A., Crouch D. J., Yost G. S., Capsaicinoids cause inflammation and epithelial cell death through activation of vanilloid receptors, *Toxicol Sci* 2003;73:170–81

Salkinoja-Salonen, M., Kosteusvaurioiden mikrobiologiaa ja toksikologiaa, Funktionaalisen lääketieteen seuran symposio, 2.11.2012, Helsingin yliopisto, <https://tuhat.halvi.helsinki.fi/portal/files/24338502/FLYSalkinojaSalonenb.pdf>

Schnakenberg, E., Fabig, K. R., Stanulla, M. Strobl, N., Lustig, M, Fabig, N., ja Schloot, W., A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity in associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes, *Environmental Health*, 2007, 6, 6-16

Shoemaker R. C., House D.E., Sick building syndrome (SBS) and exposure to water-damaged buildings: time series study, clinical trial and mechanisms, *Journal Neurotoxicol Teratol.*, 2006 Sep-Oct;28(5):573-88, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/17010568/>

Southall M. D., Li T., Gharibova L. S., Pei Y., Nicol G. D., Travers J. B., Activation of epidermal vanilloid receptor-1 induces release of proinflammatory mediators in human keratinocytes. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003; 304:217–22

Szallasi A., Jonassohn M., Acs G., Bíró T., Acs P., Blumberg P. M., Sterner O., The stimulation of capsaicin-sensitive neurons in a vanilloid receptor-mediated fashion by pungent terpenoids possessing an unsaturated 1,4-dialdehyde moiety. *Br J Pharmacol*, 1996; 119:283–90, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1915850/>

Szallasi A., Bíró T., Modarres S., Garlaschelli L., Petersen M., Klusch A., Vidari G., Jonassohn M., De Rosa S., Sterner O., Blumberg PM, Krause J E. ,Dialdehyde sesquiterpenes and other terpenoids as vanilloids. *Eur J Pharmacol* 1998; 356:81–9.

Szallasi A, Biro T, Szabo T, et al. A non-pungent triprenyl phenol of fungal origin, scutigeral, stimulates the rat dorsal root ganglion neurons via interaction at vanilloid receptors, *Br J Pharmacol* 1999; 126:1351–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1565912/>

Szallasi A., Blumberg P. M., Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms, *Pharmacol Rev* 1999; 51:159–211, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10353985>

Tang M. L., Haas D. A., Hu J. W., Capsaicin-induced joint inflammation is not blocked by local anesthesia. *Anesth Prog*, 2004; 51:2–9

Ternesten-Hasséus E., Bende M., Millqvist E., Increased capsaicin cough sensitivity in patients with multiple chemical sensitivity. *Journal: J Occup Environ Med.*, 2002 Nov;44(11):1012-7, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12448352

Ternesten-Hasséus E., Johansson K., Löwhagen O., Millqvist E., Inhalation method determines outcome of capsaicin inhalation in patients with chronic cough due to sensory hyperreactivity, *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19(3):172-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990345>

Xue B. J., He R. R., Changes in heart rate, blood pressure and renal sympathetic nerve activity induced by microinjection of capsaicin into area postrema in rats. *Sheng Li Xue Bao* 2000; 52:435–99

Win-Shwe, T-T., Fujimaki, H, Arashidani, K., ja Kunugita N., Review Article Indoor Volatile Organic Compounds and Chemical Sensitivity Reactions, *Clinical and Developmental Immunology* Volume 2013 (2013), pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/>, <http://www.hindawi.com/journals/cdi/2013/623812/#B6>