

Daniela Caccamo

Tohtori Daniela Caccamo toimii kliinisen biokemian ja molekyylibiologian tutkijana Messinan yliopiston biolääketieteiden, hammaslääketieteen sekä rakenteellisen ja toiminnallisen kuvantamisen laitoksella sekä kliinisen biokemian ja kliinisen molekyylibiologian laboratoriossa Messinan yliopistollisessa sairaalassa G. Martinossa.

Teksti perustuu Daniela Caccamon haastatteluun. Kirjoittanut Katja Pulkkinen.

Ympäristöperäisten herkistymissairauksien perusta on heikentyneessä vierasainemetaboliassa ja antioksidanttipuolustustason laskussa

Voidaanko ympäristöperäisille herkistymissairauksille esittää virallisia diagnoosiperusteita?

Tiivistelmä

Ympäristöperäisistä herkistymissairauksista kärsivillä potilailla on puutoksia vierasaineiden aineenvaihdunnassa ja elimistöä suojaavan antioksidatiivisen järjestelmän toiminnassa. Vierasaineiden aineenvaihdunta tarkoittaa sarjaa reaktioita, jotka muokkaavat elimistölle turhat ja usein myös haitalliset kemikaalit eli ns. vierasaineet sellaiseen muotoon, jossa ne voidaan poistaa elimistöstä. Useat tutkimukset osoittavat, että voimakas oksidatiivinen stressi eli hapetustila on tyypillistä ympäristöperäisissä herkistymissairauksissa.

Altistuminen erilaisille ympäristötekijöille on yleisesti ottaen merkittävä oksidatiivisen stressin aiheuttaja kaikilla eliöillä. Ympäristötekijät aiheuttavat kuitenkin erityisen merkittäviä toksisia vaikutuksia ja vakavia oireita yksilöillä, joilla puolustusjärjestelmä on heikentynyt vierasainemetabolian (haitallisten aineiden käsittelyn) puutteellisen toiminnan vuoksi. Vierasainemetabolia on kaksivaiheinen järjestelmä. Ympäristösairailla on havaittu entsyymitoiminnan kummassakin vaiheessa puutoksia, joista osa on geeniperäisiä.

Geneettinen alttius ympäristötekijöiden aiheuttamille herkistymistyyppisille sairauksille on todennettu useissa tutkimuksissa, joissa potilailla on lisäksi todettu muutoksia immunologisen järjestelmän ja metabolomin toimintaa kuvaavissa arvoissa. Metabolomilla tarkoitetaan elimistön kaikkia aineenvaihduntareittejä. Tällä hetkellä ympäristösairauksista kärsivillä potilailla on mahdollista diagnosoida hapetus-pelkistys järjestelmän epätasapainotila. Tämän lisäksi voidaan hyödyntää geneettisiä analyyseja ympäristöperäisten altisteiden heikentyneen käsittelykyvyn todentamiseksi. Geneettisiä poikkeavuuksia vierasainemetabolian ensimmäisen ja toisen vaiheen entsyymien toiminnassa voidaan pitää yhtenä diagnoosiperusteena alttiudesta ympäristöperäisille herkistymissairauksille, kuten kemikaali- tai sähköherkkyydelle.

Osa ympäristöperäisten herkistymissairauksien diagnosointiin ehdotetuista biomarkkereista on yhteisiä erityyppisille herkistymissairauksille, kuten sähköherkkyydelle ja monikemikaaliherkkyydelle, ja osa taas on spesifejä juuri tietyille herkistymissairauksille. Tämä viittaa siihen, että näissä tiloissa on kyse samankaltaisista, mutta etiologialtaan hieman poikkeavista sairauksista.

Kansainvälisten virallisten hoitosuosituksen laatimiseen ja diagnosointiperusteiden muodostamiseen tarvitaan kansainvälinen konsensus, mikä vaatii vielä lisää tutkimusta aihepiiristä. Kun puhutaan ympäristösairauksien ennaltaehkäisystä, törmätään vaatimukseen elinympäristön muutostarpeista, millä on myös taloudellisia vaikutuksia. Tämä hidastaa tutkimustiedon karttumista aihepiiristä.

Lisätutkimusta tuottamalla voisimme kartuttaa tietämystämme ympäristötekijöiden vaikutuksista, niihin liittyvistä tautimekanismeista ja sopivista diagnostisista merkkiaineista. Tärkeimmät tutkimuskohteet tätä ajatellen olisivat eläinmallit, joilla kuvata altistusta seuraavan herkistymisen kehittymistä, altistuksen vaikutuksia ja elinvasteita, sekä laajempi analyysi erityyppisiin ympäristösairauksiin liittyvistä geneettisistä alttiuksista. Myös ympäristösairastuneiden aivokuvantamistutkimuksen lisääminen toisi oleellista lisätietoa näiden sairauksien tautimekanismeista.

TIETORUUTU 1

Myrkynpoisto ja hapetusstressi

Ympäristöherkkyyksistä kärsivillä haitallisille ympäristötekijöille altistuminen ja muutokset elimistön vierasaineita käsittelevissä prosesseissa eli myrkynpoistossa tuottavat normaalia runsaammin radikaaleja, joita elimistö ei kykene käsittelemään antioksidatiivisten entsyymien ja antioksidanttien puutteiden vuoksi.

Vapaiden radikaalien muodostuminen – hapetusstressin eli oksidatiivisen stressin aiheuttaja – on osa elimistön normaalia toimintaa, joka kuitenkin liiallisena vaurioittaa elimistöä. Normaalia voimakkaampi hapetusstressi on yleistä monissa eri tyyppisissä sairauksissa, kuten Alzheimerin taudissa sekä sydän- ja verisuontaudeissa. Vapaita radikaaleja syntyy soluhengityksessä entsyymitoiminnan sivutuotteena. Esimerkiksi Sytokromi P450 (CYP) -entsyymit käyttävät happea apunaan käsitellessään haitallisia aineita ja muuttaessaan niitä välituotteiksi, jotka voidaan poistaa elimistöstä.

Elimistöön kertyvät vierasaineet ja vapaat radikaalit muodostavat haitallisen kuorman, jota vierasainemetabolian toisen vaiheen entsyymit käsittelevät. Nämä toisen vaiheen entsyymit sitovat vierasaineita tähän tarkoitukseen soveltuviin molekyyliin, kuten glutationiin, jotta aineet voidaan poistaa elimistöstä tehokkaasti ja turvallisesti ja jotta kudosauroita ei aiheudu.

Vierasainemetaboliaan liittyy erottamattomasti antioksidatiivinen järjestelmä, joka suojaa elimistöämme vapaiden radikaalien haitoilta. Useilla eri entsyymeillä on kyky tehdä vapaita radikaaleja haitattomiksi. Esimerkiksi katalaasi ja glutationiperoksidaasi inaktivoivat peroksideja ja superoksididismutaasit superoksideita. Tämän lisäksi useat ravinnosta saatavat antioksidantit kykenevät tekemään vapaita radikaaleja haitattomiksi.

Nämä toiminnot myrkynpoistojärjestelmän ja antioksidatiivisen järjestelmän eri vaiheissa ovat terveydelle välttämättömiä. Ympäristöperäisistä herkistymissairauksista kärsivillä potilailla on löydetty puutoksia myrkynpoistojärjestelmän kummastakin vaiheesta: I ja II vaiheen entsyymien toiminnasta.

TIETORUUTU 2

HÄIRIINTYNYT VIERASAINEMETABOLIA ELI MYRKYNPOISTO – TUTKIMUKSIA DIAGNOSOINTIIN SOVELTUVISTA MERKKIAINEISTA

Ympäristöherkkyyksistä kärsivillä potilailla on todettu poikkeavia tasoja tietyissä merkkiaineissa, jotka kuvaavat elimistön toimintoja biokemiallisella tasolla. Näitä merkkiaineita eli biomarkkereita voidaan käyttää sairauksien ja elimistön toimintahäiriöiden diagnosoinnissa. Ympäristöherkiltä löydetty merkkiaineet kuvaavat kohonnutta hapetusstressiä, vähentynyttä antioksidatiivista kapasiteettia ja muuttunutta myrkynpoistojärjestelmän entsyymien kuten katalaasin, glutationiperoksidaasin ja glutationi-S-transferaasin toimintaa. Lisäksi pelkistyneen glutationin määrät ovat ympäristöherkillä laskeneet verrattuna terveiden tasoihin.

Näiden merkkiaineiden lisäksi ympäristöherkkyyksiin liittyy kohonnut typpiradikaalien, etenkin peroksinitriitin määrä sekä kohonneita rasvahappojen hapettumistuotteiden tasoja. 4-hydroksi-2-nonenaali (HNE) on rasvojen hapettumisessa syntyvä myrkyllinen aldehydi. Ympäristöherkkyyksissä myös HNE:n solumyrkyllisten ja genotoksisten proteiini-adduktien määrä on kasvanut.

Tutkimuksissa on lisäksi osoitettu muutoksia punasolujen kalvon monityydyttymättömien rasvahappojen määrässä ja tiettyjen pro-inflammatoristen sytokiinien määrän nousua. Nämä muutokset ovat samaa metabolista kokonaisuutta kuin edellä kuvatut merkkiaineet, ja yhdessä nämä kuvaavat johdonmukaisesti ympäristösairaiden elimistössä tapahtuvia haitallisia prosesseja. Etenkin biologiset kalvot, solukalvot, ovat alttiita hapetusvaurioille niiden sisältämien monityydyttymättömien rasvojen herkän hapettumisen vuoksi.

Näiden erityisten hapetus-pelkistys -tasapainon häiriöitä kuvaavien merkkiaineiden on osoitettu olevan tyypillisiä nimenomaan monikemikaaliherkkyydessä ja soveltuvan siten sen diagnostiseksi välineeksi. Näiden merkkiaineiden korkeampi esiintyvyys terveisiin verrokkeihin verrattuna havaittiin laajassa 450 italialaista potilasta käsittävässä tutkimuksessa. Löydökset on vahvistettu myöhemmin toisessa tutkimuksessa, jossa löydettiin samankaltainen biokemiallinen profiili myös sähköherkiltä potilailta. Eroavaisuutena monikemikaaliherkkyttä sairastavien potilaiden biokemialliseen profiiliin sähköherkillä potilailla oli esimerkiksi koentsyymi Q10:n hapettuneen ja pelkistyneen muodon keskinäisen suhteen muutos, jollaista ei monikemikaaliherkillä potilailla havaittu. ⁽¹⁻⁴⁾ Vastaavan kaltaisia löydöksiä on tehty myös muissa tutkimuksissa ^(5,6).

Sähköherkkyyden ja monikemikaaliherkkyyden keskenään samantyyppiset biokemialiset profiilit viittaavat siihen, että kyse on samankaltaisista, mutta etiologialtaan hieman eroavista sairauksista.

Näihin edellä mainittuihin diagnosointiin sopiviin merkkiaineisiin voi vielä lisätä myrkynpoistojärjestelmän entsyymejä koskevat geneettiset analyysit, eli vierasaineiden metabolian ja antioksidanttipuolustuksen geneettisten poikkeavuuksien analysoinnin.

MERKITTÄVIMPIÄ TUTKIMUSLÖYDÖKSIÄ YMPÄRISTÖPERÄISTEN HERKISTYMISSAIRAUKSIEN TAUTIMEKANISMEISTA

Mielestäni merkittävimpiä ympäristöherkkyyksiin liittyviä tutkimuksia ovat ne, jotka ovat osoittaneet biokemiallisten ja geneettisten merkkiaineiden käyttömahdollisuuksia ympäristösairauksien diagnostisoinnissa ja ovat tätä kautta valottaneet ympäristösairauksien tautimekanismeja.

Professori De Lucan ja professori Korkinan tutkimukset¹⁻⁴, joita on myöhemmin täydennetty yhteistyössä Messinan yliopiston kanssa, ovat osoittaneet, että kemikaaliherkkyyden (MCS) ja sähköherkkyyden (ES) diagnosoinnissa voidaan käyttää elimistön biokemiaa kuvaavia analyysejä. Tällaisia ovat oksidatiivista stressiä kuvaavat markkerit, punasolujen kalvon rasvahappoprofiili, immunologiset analyysit sekä erityisesti proinflammatoristen sytokiinien profiili.

Lyhyesti kuvattuna näissä on kyse suurella otannalla tehdyistä tutkimuksista, joissa kemikaaliherkillä ja sähköherkillä potilailla on havaittu normaalista poikkeavia elimistön hapetus-pelkistystilaa kuvaavia biokemiallisia profiileja. Nämä tutkimukset ovat tuoneet ymmärrystä siitä, että ko. sairaudet juontuvat häiriöistä elimistön vierasainemetaboliassa (myrkynpoisto) ja että näiden sairaustilojen diagnostiikassa voidaan hyödyntää tällaisia tarkoin määriteltyjä laboratoriomittauksia ja diagnostisia markkereita.

Näissä samoissa tutkimuksissa, jotka täydentävät muita alalta julkaistuja tärkeitä tutkimuksia⁷⁻¹¹, on myös osoitettu geneettisen kartoituksen mahdollisuuksia ympäristösairauksien diagnosoinnissa. Sairastuneilla on havaittu geneettisiä poikkeavuuksia lääkaineita ja muita vierasaineita käsittelevien entsyymien ja myös antioksidanttijärjestelmän entsyymien toiminnassa. Ympäristöperäisistä herkistymissairauksista kärsivillä potilailla näihin liittyvät geneettiset poikkeavuudet ovat huomattavasti yleisempiä verrattuna terveeseen väestöön, mikä indikoi tämän potilasryhmän kohonnutta alttiutta sairastua erilaisista ympäristötekijöistä.

Edellä mainitut tutkimukset ovat tärkeitä, koska ympäristöherkkyyksiä sairastavat potilaat ovat usein vailla asianmukaista lääketieteellistä hoitoa johtuen virallisten tutkimus- ja hoitosuosituksen puutteesta. Hapetus-pelkistystilan ja metabolisten sekä geneettisten markkereiden profilointi on merkittävä edistysaskel kohti näiden sairauksien asianmukaista määrittämistä ja diagnosointia.

Ranskalaisen Dominique Belpommen johtama tutkimusryhmä on äskettäin julkaissut kiinnostavan tutkimuksen⁵, jossa verrattiin mahdollisia sairauden diagnosointiin sopivia ja tautimekanismeja kuvaavia merkkiaineita sähköherkkien (ES) ja kemikaaliherkkien (MCS) potilaiden välillä.

Tämä on merkittävä tutkimus kahdesta syystä. Se vahvistaa tietämystämme soveltuvien merkkiaineiden käyttömahdollisuuksista, sillä siinä havaitut merkkiaineet ovat samankaltaisia kuin ne, joita meidän tutkimusryhmämme on aiemmissa tutkimuksissa havainnut. Lisäksi tutkimus on erityisen merkittävä, sillä se osoittaa, että näissä sairauksissa on myös oleellista tutkia nykyistä tarkemmin muutoksia veriaivoesteen läpäisevyydessä.

Belpommen johtamassa tutkimuksessa veriaivoesteen vaurioitumista arvioitiin mittaamalla nitrotyrosiinia, joka on nitrosatiivista stressiä kuvaava markkeri, jota syntyy typpiradikaalien kuten peroksinitriitin ylituotannossa. Sitä havaitaan usein elimistön tulehdustiloissa. Nitrotyrosiini ei kuitenkaan ole spesifinen markkeri pelkästään veriaivoesteen vaurioille, vaan sen avulla mitataan yleisemmin tulehdustilaa: veressä kiertävät monosyytit aktivoituvat tulehdustiloissa. Ne vapauttavat sytokiineja ja matriksin metalloproteaaseja, joista jälkimäiset aiheuttavat veriaivoesteen vaurioitumista. Vaurioitunut veriaivoeste päästää lävitseen verenkierrossa kulkevia aineita, joiden ei kuuluisi päästä aivoihin. Myös peroksinitriitin on esitetty olevan yksi veriaivoestettä vaurioittava tekijä.

Veriaivoesteen läpäisevyyden lisääntyminen voisi selittää ympäristösairailta potilailla esiintyviä neurologisia muutoksia.

Lisäksi kyseinen tutkimus löysi pieneltä osalta ympäristöherkkyksistä kärsiviä (8 %:lta ja 12 %:lta kemikaaliyliherkistä ja 19 %:lta ja 26 %:lta sähköyliherkistä) kohonneita lämpöshokkiproteiinien (HSP70 ja HSP27) tasoja verestä ja kaikilta vähentyneitä 6-hydroksimelatoniniisulfaatin erityistä suhteessa kreatiinin määrään (6OHMS/Crea-arvo alle viitearvon 0,8) virtsassa. Lämpöshokkiproteiinit ovat elimistön stressitilaa indikoivia proteiineja, ja 6-hydroksimelatoniniisulfaatti on melatoniniin aineenvaihduntatuote, joka on tärkeä immunomodulaattori ja antioksidantti.

Belpompen tutkimuksessa osalla tutkituista mitattiin koholla olevia tasoja myös muista kiinnostavista markkereista kuten histamiinista ja (veri-aivoesteiden toimintahäiriöissä koholla olevan proteiinin) S100B määrästä. Verrattuna meidän tutkimuksiimme^{1-4,12} histamiini ja SB100-proteiini ovat uusia löydöksiä, joita emme olleet omissa tutkimuksissamme mitanneet.

Kaikki nämä tutkimukset ovat merkittäviä suunnannäyttäjiä. Ne ovat mahdollistaneet sen, että olemme voineet alkaa muodostaa kuvaa siitä, mistä näissä sairauksissa on kyse, ja hahmottaa diagnostista profiilia tämän potilasryhmän hoidon mahdollistamiseksi. Olen ehdottomasti sitä mieltä, että nämä ovat alan merkittävimmät ja kiinnostavimmat tutkimukset.

Ne ovat sitä myös sen vuoksi, että ne perustuvat merkittäviin useiden satojen suuruisiin potilasaineistoihin. On toki tehty paljon muitakin hyvin mielenkiintoisia tutkimuksia, joissa kuitenkin valitettavasti potilasaineistot ovat pienempiä ja joista ei tämän vuoksi voi vetää niin merkittäviä johtopäätöksiä. Tällainen on esimerkiksi tuore japanilainen tutkimus¹³, joka osoittaa yhteyden sydämen syketiheyden muutosten ja hengitettyjen haihtuvien orgaanisten yhdisteiden (VOC-päästöjen) välillä.

Näen, että nämä kaikki tutkimukset olisi tärkeä toistaa useilla maantieteellisillä alueilla. Se olisi tiedon karttumisen kannalta oleellista, koska kun puhutaan nimenomaan ympäristötekijöille altistumisesta, jokaisessa ympäristössä on oman kaltaisensa altisteet, ja se mille altistutaan ja millaisia elinvasteita siitä seuraa, riippuu pitkälti potilaan elinympäristöstä.

MERKITTÄVIMMÄT TIETOAUKOT KEMIKAALI- JA SÄTEILYHERKKYYDEN YMMÄRTÄMISESSÄ

Olemme vielä alussa ympäristöperäisten herkistymissairauksien ymmärtämisessä. Pitäisi tehdä paljon enemmän tutkimusta esimerkiksi aivokuvantamiseen liittyen sen selvittämiseksi, miten ympäristötekijät voivat vaikuttaa keskushermoston toimintaan.

Pitkään ympäristöperäisiä herkistymissairauksia, erityisesti kemikaaliherkkyttä, pidettiin psykosomaattisina sairauksina, jotka liittyvät potilaan stressinsietokykyyn. Näkisin kuitenkin, että lisäämällä aivotutkimusta erilaisilla kuvantamismenetelmillä voisimme ymmärtää, millaisia hermoston toiminnan muutoksia tällä potilasryhmällä on todennettavissa.

Tutkija ja biokemisti Martin Pall on esittänyt [hypoteesin](#) typpioksidipohjaisen biokemiallisen ketjureaktiokehän, nk. typpioksidiperoksinitriitti-ketjureaktiokehän, liittymisestä näihin sairauksiin. Tämä kehä kuvaa myös tetrahydrobiopteriinin (BH4) puutteen roolia oireiden ja vaurioiden synnyssä. BH4 on, muiden funktioidensa ohessa, oleellinen tekijä useiden hermovälittäjäaineiden synteesissä. Se osallistuu mm. dopamiinin ja norepinefriinin synteesiin. Nämä hermovälittäjäaineet ovat välttämättömiä myös hyvän olon kokemuksille. Ympäristösairailta on tehty tutkimuksia, joissa on todettu heidän kokevan itsensä erityisen sairaiksi ja näkevän arjesta selviämisen hankalana, ja joissa heidän kykynsä positiiviseen ajatteluun on todettu heikentyneen ja masentumistaipumuksen olevan tavallista korkeampi. BH4-tasojen lasku voi liittyä tematiikkaan vaikuttamalla heikentävästi mm. melatoniniinisynteesiin, mikä vaikuttaa negatiivisesti esimerkiksi uni-valve-rytmien säätelyyn. (toim. huom. myös Belpompen löydökset kaikilta tutkituilta ympäristöherkiltä matalasta 6OHMS/Crea-arvosta indikoivat univaikeuksia.)

Näen aivokuvantamisen tärkeänä näillä potilailla heidän masennukseensa liittyvien ilmiöiden ymmärtämiseksi ja sen arvioimiseksi, missä määrin heidän masentumisensa selittyy tämän kaltaisten metabolian muutosten avulla.

Edellinen huomioiden näkisin, että kun puhutaan tietoaukoista ympäristöperäisten herkistymissairauksien ymmärtämisessä, merkittävä puute on herkistymistä kuvaavien eläinmallien vähyys. Tällä tarkoitan altistusmalleja, joiden avulla voidaan tarkastella, onko eläimen reagoivuudessa havaittavissa samankaltaisuuksia potilaiden herkistymisen kanssa. Eläinkokeita ollaan vähentämässä niiden julmuuden vuoksi, mutta samaan aikaan on totta, että vaikka näissä kokeissa on ongelmansa, ne ovat ainoa välineemme ymmärtää, kuinka elimistön prosessit toimivat.

Näiden sairauksien ymmärtämistä edesauttaisi sellaisten eläinmallien rakentaminen, jotka selventävät, mitä elimistössä tapahtuu altistuksen aikana.

Eräs haitallisille kemikaaleille altistetuilla hiirillä ja rotilla toteutettu tutkimus¹⁴ kuvaa motoristen neuronien reaktiivisuuden muutoksia suhteessa altistemääriin, altistuksen keston ja hermoston kypsyyden asteeseen. Vaikutukset hermosolujen kehittymiseen ja toimintaan vaihtelivat näiden muuttujien mukaisesti. Tämän kaltaiset tutkimukset auttavat ymmärtämään hiirten herkistymisprofiilia suhteessa saatuun altistukseen.

Myös seeprakaloilla on tehty tutkimusta¹⁵ ympäristötekijöiden haittavaikutusten tarkastelemiseksi. Esimerkiksi veden laatua, haitallisten yhdisteiden määrää vesistöissä, arvioitiin mittaamalla aryylihiilivetyreseptorien (AH-reseptori) aktivoitumista, ja löydösten pohjalta tutkijat ehdottivat tätä aktivoitumista yhdeksi herkäksi vesien saastumisen mittariksi. AH-reseptorit ovat transkriptiotekijöitä, jotka säätelevät biologisia vasteita (ja täten myös vierasainemetabolian tehokkuutta) aromaattisille hiilivedyille altistuttaessa. Niillä on tärkeä rooli vierasainemetabolian entsyymejä koodaavien (valmistavien) geenien säätelyssä, ja sitä kautta esimerkiksi P450-entsyymien valmistuksen ohjaamisessa. Juuri näiden entsyymien toimintaan vaikuttavia geneettisiä muutoksia on havaittu ympäristöperäisistä herkistymissairauksista kärsivillä potilailla.

Tämänkaltaiset lähestymistavat - sekä ympäristön laadun mittareina, että sairauden ja herkyyden mallintamisessa - voisivat olla sellaisia edistysaskelia tiedon kartuttamisessa, joiden määrää kannattaisi lisätä nykyisestä.

ERILAISET YMPÄRISTÖHERKKYYDET – ERILLISIÄ SAIRAUKSIA VAI YKSI JA SAMA SAIRAUUS?

Uskon, että esimerkiksi monikemikaaliherkkyys ja sähköherkkyys ovat sairauksia, jotka voivat esiintyä erillisinä, mutta joilla on useita yhdistäviä tekijöitä toisiinsa nähden.

Nähdäkseni monikemikaaliherkkydessä ja sähköherkkydessä on kyse herkistymisen asteesta, eli sähköherkillä herkistyminen on edennyt pidemmälle kuin niillä potilailla, joilla on "pelkästään MCS". Todennäköisesti näillä herkistymistyypeillä on yhteinen perusta. Meikin olemme todenneet saman kuin Belpomme: vuonna 2014 julkaisemassamme tutkimuksessa⁴ sähköherkkyttä sairastavilla henkilöillä tehdyt mittaukset osoittavat, että aineenvaihdunnalliset ja geneettiset muutokset sähköherkillä olivat hyvin samankaltaisia, usein yhteneväisiä kemikaaliherkiltä potilailta mitattujen arvojen kanssa. Tämä kuvaa näiden tilojen yhteistä geneettistä pohjaa, jonka "päällä" eriasteiset herkistymisilmiöt tapahtuvat.

Myös altistuksen tyyppi ja voimakkuus vaikuttavat herkistymisen laatuun. Tavallisten langattomien verkkojen ja muiden sähkömagneettisten kenttien lisäksi osa väestöstä altistuu vielä merkittävästi korkeammille säteilytasolle. Tällaisille altistuvat esimerkiksi henkilöt, jotka asuvat tukiasemien läheisyydessä. Jos näillä henkilöillä on geneettistä pohjaa herkistymissairauksille, heille kehittyy todennäköisesti helpommin herkkyys nimenomaan tämän tyyppiselle sähkömagneettiselle säteilylle.

Koko väestö ei altistu yhtenäisille annoksille sähkömagneettista säteilyä tai ylipäänsä samoille ympäristötekijöille. Mielestäni voidaan sanoa, että elimistön vaste tapahtuu suhteessa altistumisen laatuun. Todennäköisesti näissä sairauksissa on kyse yleisen tason häiriöistä elimistössä (toim. huom. mm. elinten ja elimistön prosessien toiminnassa), joita altistuminen aiheuttaa, ja sen lisäksi tiettyjen oirekuvien ilmenemisestä suhteessa altistuksen tyyppiin.

ANNOS-VASTESUHDE EI SOVI RISKINARVIOINNIN YLEISEKSI VÄLINEEKSI

Annos-vastesuhteella tarkoitetaan sitä, miten haitat ilmenevät suhteessa saatuun altistukseen. Sillä kuvataan, kuinka suuri annos aiheuttaa haittaa ja millä tavoin haitta lisääntyy annoksen kasvaessa. Annos-vastesuhdetta käytetään yleisesti riskinarvioinnissa asetettaessa esimerkiksi yleisiä turvallisuusrajoja erilaisille ympäristötekijöille.

Annos-vastesuhteen käyttäminen ympäristösairaiden kohdalla on ongelmallista, sillä monissa tapauksissa oireita aiheuttavat alhaisetkin altistumäärät. Lisäksi voidaksemme arvioida annoksia ja niiden aiheuttamia vasteita, tulee altistuksen kertymisestä aiheutuvaa herkistymistä ymmärtää nykyistä paremmin. On todennäköistä, että ympäristösairailta on kyse terveyshaittoja aiheuttavan altistuksen vähittäisestä kertymisestä ja jossain vaiheessa "saavin tulvimisesta yli". Saattaa olla, että altistuksen kertyessä tietyssä vaiheessa sinänsä vähäpätöinenkin altistus voi horjuttaa elimistön siihen asti säilynyttä tasapainoa, ja aiheuttaa oireita räjähdysmäisesti ilmenevällä tavalla – joskushan potilailla on havaittavissa hyvinkin vahvoja oireita suhteessa minimaalisiin altistemääriin. Elimistö ei tällöin enää kykene kestämään minkäänlaista altistusta ja reagoi siihen välittömästi.

Se, mitä tavallisesti tarkoitamme annosvastesuhteella ja mikä on tyypillistä lähes kaikille reaktioille, ei ole näissä tapauksissa sovellettavissa, sillä todellisuudessa annos-vastesuhde liittyy altistumiseen pidemmällä aikajaksolla ja altisteiden kertymiseen. Annos-vastesuhteen periaate ei huomioi näitä muuttujia.

On selvää, että kun altistus katkaistaan, potilaiden tila kohenee, esimerkiksi lisäämällä välimatkaa tukiasemaan, poistamalla ravinnosta jokin ongelmallinen tekijä tai päivittäisestä elämästä jokin haitallinen kemikaali.

On myös oleellista huomioida altisteiden moninaisuus reaalielämässä. Elämme maailmassa, jossa emme päivittäin altistu vain yhdelle haitalliselle aineelle. Usein on myös aivan mahdotonta saada tarkkaa ja varmaa tietoa siitä, mille kaikille asioille ylipäänsä altistutaan.

PISARA, JOKA SAA ÄMPÄRIN TULVIMAAN – OIREIDEN MUUTTUMINEN YLIHERKKYSSAIRAUDEKSI

Biokemian emeritusprofessori Martin Pall esittää ympäristöherkkyksien mekanismin selittäjäksi typpioksidiperoksinitriitti -ketjureaktiokehää (NO-ONOO -kehä), jossa monet kymmenet haitalliset biokemialliset ketjureaktiot kiihdyttävät toinen toistaan. (toim. huom. monia näiden ketjureaktioiden ennustamista biomarkkereita on mitattu ympäristösairailta verikokeissa)

Mallissa on kyse itseään ruokivasta kehästä. Ympäristösairauksille on tyypillistä voimakas oksidatiivinen stressi, joka aiheutuu haitallisten aineiden kertymisestä elimistöön, mikä taas johtaa aktiivisten happiradikaalien (ROS) ylituotantoon.

Sen lisäksi, että tämä oksidatiivinen stressi aiheuttaa makromolekyylien eli lipidien, proteiinien ja nukleiinihappojen hapettumista, se johtaa monien entsyymien kuten typpioksidisyntaasin aktivoitumiseen, mikä taas stimuloi tulehdusta aiheuttavien eli proinflammatoristen aineiden vapautumista elimistössä. Typpioksidin ja superoksidianionin välinen reaktio tuottaa peroksinitriittiä, joka on hyvin reaktiivinen vapaa radikaali. Peroksinitriitti voimistaa merkittäväällä tavalla elimistön hapetustilaa ja se vaikuttaa moniin elimistön toimintoihin, sillä sen vaikutus kohdistuu proteiineihin.

Ympäristöperäisissä herkistymissairauksissa muodostuukin häiriötila elimistön hapetus-pelkistys -tasapainoon. Ihmiselimistössä vallitsee monimutkainen kokonaisuus erilaisia antioksidatiivisia toimintoja, jotka suojaavat elimistöä vapaiden radikaalien vaikutuksilta. Elimistöön ajan kuluessa kertyvät haitalliset vierasaineet laukaisevat hapettavia eli oksidatiivisia reaktioita. Niin kauan kuin elimistö kykenee puolustautumaan näitä vastaan, eli eliminoimaan syntyneet radikaalit ja suojautumaan niiltä, oireita ei ilmene.

Tilanteessa, jossa ympäristöperäinen kuormitus kasvaa, eli altistus vapaita radikaaleja tuottaville tekijöille jatkuu ja antioksidatiivisen järjestelmän stressitila pitkittyy, antioksidanttipuolustus palaa pikku hiljaa loppuun. Tällöin seuraa hetki, jolloin elimistössä käynnistyy yliherkkyysreaktio sen vastaanottamiin altisteisiin.

Täten siis ongelman ydin on altistuksen kertyminen, jonka seuraukset ovat kumuloituvia ja kuluttavat antioksidanttivarastoja. Jos otamme vertauksen arkielämästä, tilanne on hieman sama kuin jos teemme ylenmäärin töitä ja selviämme tiettyyn pisteeseen asti ongelmitta. Energiat riittävät, mutta jossakin vaiheessa kestävyys rajat tulevat nopeasti vastaan, emmekä lopulta kykene enää mihinkään. Oksidatiivinen järjestelmä on pienessä mittakaavassa vastaavasti toimiva järjestelmä.

Antioksidanttipuolustuksemme tarkoitus on suojata meitä haitallisten aineiden aiheuttamilta vaurioilta. Näiden aineiden käsittelemiseksi elimistö tuottaa vapaita radikaaleja. Kun tämä järjestelmä ajautuu epätasapainoon, eli kun vapaiden radikaalien määrä kasvaa liikaa suhteessa antioksidanttiseen puolustukseen, seurauksena on sairastuminen ja erilaisia oireita.

Hapetus-pelkistys tasapainon tällä tavoin järkkyessä käynnistyy kymmeniä haitallisia biokemiallisia reaktioita sisältävä ketjureaktioiden kehä, jota kutsutaan typpioksidi-/peroksinitriitti-ketjureaktiokehäksi. Kehää aktivoivat ja ylläpitävät sen aiheuttama voimakas typpioksidi- ja happiradikaalien (erityisesti superoksidiradikaalien) tuotanto sekä näistä muodostuvat peroksinitriitit. Kehä rasittaa antioksidanttipuolustusta.

Ainoa tapa katkaista tämä kehitys on puuttua tilanteeseen ulkoa käsin tukemalla elimistön antioksidanttipuolustusta ja yrittämällä samanaikaisesti poistaa lisäkuormitusta välttämällä vapaiden radikaalien tuotantoa stimuloivia altistelähteitä.

ANTIOKSIDANTTIJÄRJELMÄN KESTOKYKY ON YKSILÖLLISTÄ

Antioksidanttijärjestelmän kestävyys on pitkälti yksilöllistä. Antioksidanttipuolustuksemme on pitkälti seurausta elintavoistamme. Esimerkiksi jos ravintomme on antioksidanttirikasta ja sisältää esimerkiksi E- ja C-vitamiineja, rasvahappoja ja rikkiyhdisteitä, joita keho tarvitsee glutationin valmistamiseen, meillä on luonnollisesti vahvempi antioksidanttipuolustus kuin henkilöllä, jonka ravinto sisältää vähemmän kyseisiä yhdisteitä. Myös säännöllinen aktiivinen liikunta stimuloi antioksidatiivisten entsyymien tuotantoa. Näin ollen aktiiviliikkujan antioksidanttipuolustus on lähtökohtaisesti tehokkaampi kuin liikuntaa harrastamattomalla henkilöllä. (Toim. huom. Harvoin tapahtuva voimakas liikunta puolestaan lisää elimistön hapetustilaa ja rasittaa antioksidanttipuolustusta.)

Tämän lisäksi geenimme vaikuttavat antioksidanttipuolustuksen tehokkuuteen. Geneettiset muutokset vierasainemetabolian ja antioksidatiivisen järjestelmän entsyymeitä koodaavissa geneeissä vaikuttavat merkittävästi kykyymme puolustautua ympäristötekijöiden aiheuttamaa kuormitusta vastaan.

Henkilöillä, joilla on geneettisperäisiä puutoksia vierasainemetabolian ensimmäisen tai toisen vaiheen entsyymitoiminnassa – tai kummassakin -, on heikentynyt kyky suojautua ympäristötekijöiden haittavaikutuksilta. On myös havaittu, että se kuinka paljon yksittäisiä geenimuutoksia on, vaikuttaa herkistymisen vakavuusasteeseen. Yleisesti ottaen henkilöillä, jotka ovat sairastuneet monikemikaaliherkkyyteen, on useita entsyymipuutoksia sekä ensimmäisen että toisen vaiheen vierasainemetabolian entsyymeissä (esimerkiksi vähintään kahdessa sytokromi P450-järjestelmän isoformissa (entsyymivariantissa) ja tämän lisäksi glutationi-S-transferaasin toiminnassa).

Monikemikaaliherkkyyttä sairastavilla on todettu puutteita kaikkien ensimmäisen vaiheen vierasainemetabolian sytokromi P450 -entsyymien toiminnassa. Yleisimmät näiden CYP-entsyymien puutokset ympäristösairailla liittyvät vierasaineita käsittelevän järjestelmän hidastumiseen. Lisäksi on havaittu harvinaisempia poikkeavuuksia, joissa geneettiset muutokset johtavat nopeampaan vierasainemetabolian ensimmäisen vaiheen toimintaan.

Entsyymitoiminnan häiriöt myrkyntöjärjestelmän ensimmäisessä vaiheessa johtavat haitallisten yhdisteiden kertymiseen ja vapaiden radikaalien määrän kasvuun, sillä CYP-entsyymit käyttävät happea ksenobioottien biotransformoimiseen (haitallisten aineiden käsittelyyn).

Tämän kuorman käsittelystä vastaavat vierasainemetabolian vaiheen II entsyymit, jotka konjugoivat haitallisia yhdisteitä (eli liittävät niitä elimistön omiin molekyyliihin) ja varmistavat tällä tavoin näiden aineiden tehokkaan ja varman poistamisen elimistöstä. Tämän vaiheen entsyymeissä on ympäristöherkillä havaittu puutteita mm.

glutationi-S-transferaasien (GST), UDP-glukuronyylitransferaasien (UGT) ja n-asetyyliitransferaasien (NAT) toiminnassa. Nämä konjugoivat glutationia, UDP-glukoronaattia ja asetyyli-KoA:ta aineisiin, joita elimistössä halutaan tehdä haitattomiksi ja poistaa elimistöstä.

Tämän lisäksi vapaiden radikaalien syntyminen vierasainemetabolian ensimmäisen vaiheen toiminnassa aiheuttaa oksidatiivista stressiä ja vaatii aktiivista antioksidatiivisten entsyymien kuten superoksidi-dismutaasin, katalaasin ja glutationiperoksidaasin toimintaa. Nämä myrkyntoiston toisen vaiheen entsyymit suojaavat elimistöä hapettumisvaurioilta, ja niiden toiminta kuluttaa antioksidanttimolekyylejä, esim. glutationia. Kaikki tämä kuluttaa merkittävästi antioksidanttivarastoja.

Eli jos myrkyntoistojärjestelmän entsyymien ja antioksidatiivisten entsyymien toiminnassa on geneettisiä puutteita, tällaisen henkilön puolustuskyky ympäristöperäisiä altistuksia vastaan on heikentynyt ja hän kärsii todennäköisemmin sekä haitallisten aineiden kertymisestä elimistöön että oksidatiivisesta stressistä verrattuna sellaiseen henkilöön, jolla nämä entsyymit toimivat normaalisti.

Yhtälailla kuin antioksidanttipuolustuksen toimintakyky on yksilöllinen, myös vaste ympäristöperäisiin altistuksiin on tapauskohtaista.

Jos oletetaan, rajusti yksinkertaistaen, että henkilö A:lla ja henkilö B:llä on antioksidanttipuolustuksen taso 100, ja A altistuu 1000 altistukselle ja B 100 altistukselle, tällöin A sairastuu B:tä nopeammin, sillä B kykenee puolustautumaan pienempää altistumäärää vastaan ja säilyttämään vierasainemetaboliansa tasapainon.

Jos taas kummatkin henkilöt saavat saman altistemäärän, kuvataan sitä vaikkapa luvulla 100, mutta henkilöllä A on geneettisiä puutoksia puolustusjärjestelmän toiminnassa, hän sairastuu kun taas B:n elimistö pystyy suojautumaan kyseistä altistuskuormaa vastaan.

Kyse on siis yksilöllisestä puolustusjärjestelmän tasosta ja saadun altistekuorman suuruudesta tietyssä ajassa, mikä myös vaihtelee yksilöllisesti.

ARYLIHIILIVETYRESEPTORI DIAGNOOSIKRITEERIT TÄYTTÄVÄN MONIKEMIKAALIIHERKKYYDEN JA MUIDEN YMPÄRISTÖHERKISTYMISTEN EROTELUSSA

Aryylihiilivetyreseptori (AHR) on entsyymien CYP1A:n koaktivaattori, "toiminnan tehostaja". CYP1A on aromaattisia aineita metaboloiva entsyymi, joka osallistuu erityisesti dioksiinien, kuten TCDD:n (2,3,7,8-tetraklooridibentso-*p*-dioksiini) käsittelyyn ja poistamiseen elimistöstä eli metabolointiin. Dioksiineille altistutaan mm. ravinnon kautta. Vakavasta MCS:sta kärsivillä potilailla on usein hankaluuksia löytää heille oireita aiheutumattomia eintarvikkeita ja muita arkisia tavaroita, joko dioksiinien tai muiden kulutustavaroissa olevien jäämien vuoksi.

Monikemikaaliherkkyttä koskevissa tutkimuksissamme tutkimme geneettisiä mutaatiota selvästi diagnoosiperusteet täyttävää MCS:ää sairastavilta (MCS-ryhmä), monikemikaaliherkkyden kaltaisia, mutta ei diagnoosiperusteet* täyttäviä oireita saavilta (SMCS-ryhmä), fibromyalgikoilta (FM-ryhmä) ja kroonista väsymysoireyhtymää sairastavilta (CFS-ryhmä). Tutkimuksessa ei tutkittu geneettisten taustan selvittämisessä CYP1A-geeniä, mutta selvitimme muutaatioita tämän geenin ko-aktivaattorin eli AH-reseptorin osalta. Selvitimme AH-reseptorin toimintaa, sillä AH-reseptori on transkriptiotekijä, joka aktivoituu aromaattisten hiilivetyjen (esim. dioksiinien) vaikutuksesta ja näin ollen se säätelee mm. CYP1A-geenin toimintaa. (*Diagnoosiperusteena käytettiin QEESI-kyselyn monikemikaaliherkkyden kriteerit täyttäviä potilaita)

Selvitimme mutaatioiden yleisyyttä aromaattisia hiilivetyreseptoreja koodaavassa geenissä, emmekä löytäneet yhteyttä näiden mutaatioiden ja MCS:n välillä. Päätelimme tästä, että AHR-mutaatiot eivät ole pätevä diagnostinen markkeri MCS-potilaiden erottamiseen terveistä verrokeista, eivätkä ne myöskään sovi välineeksi erotella erityyppisiä ympäristöherkkyksiä toisistaan. Sen sijaan havaitsimme, että jos huomioimme genotyypin, ja siinä eriperintäisen (vanhemmilta periytyneet geenimuodot eli alleelit ovat keskenään erilaiset) eli heterotsygoottisten AHR-mutaatioiden määrän, voimme erottaa MCS-potilaat sellaisista potilaista, joilla oireet eivät ole diagnostisesti määriteltävissä selkeäksi MCS:ksi.

MCS-potilailla on hyvin runsaasti geneettisiä mutaatioita. Tyypillisiä ovat nimenomaan useat mutaatiot eri sytokromeissa. Näistä olemme tutkineet vierasaineiden metaboliintiin osallistuvia sytokromeja: CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6.

Kun AHR-analyysi lisätään sytokromi-mutaatioiden kartoitukseen, se voi mahdollisesti toimia lisävälteenä monikemikaaliherkkyyden erotusdiagnoosissa, eli sen avulla voidaan varmentaa MCS-diagnoosi silloin kun on epävarmuutta tarkasta diagnoosista.

Potilaan oireilua ja sairauden vakavuutta voidaan selvittää [QEESI-kyselyllä](#). Osa potilaista ylittää QEESI-kyselyssä 21 pisteen eli korkean todennäköisyyden rajan, jolloin heidät voidaan diagnosoida selvästi MCS-potilaiksi. Jos potilas jää rajatapaukseksi saaden kyselyssä 10-21 pistettä eli hänellä on ympäristöherkkyyteen viittaavaa oireilua, voidaan biokemiallisten analyysien lisäksi käyttää geneettisiä analyysejä (esim. CYP- ja AH-reseptorin mutaatioiden määrittämiä) ja näiden perusteella antaa diagnoosi. Tällöin tietty geeniyhdistelmä toimii MCS-diagnoosin tai jonkin muun ympäristöperäisen herkistymissairauden diagnosoinnin välineenä.

MUIHIN YMPÄRISTÖPERÄISIIN HERKISTYMISSAIRAUKSIIN KUIN MCS:N LIITTYVÄT VIERASAINEMETABOLIAN GEENIMUUTOKSET

Tutkimuksissamme olemme jakaneet potilaita kolmeen ryhmään: MCS-potilaat (MCS), MCS-epäilyn omaavat potilaat (SMCS) ja fibromyalgiaa sekä kroonista väsymysoireyhtymää sairastavat potilaat (FM/CFS). MCS-epäily -ryhmässä potilailla oli samankaltaisia oireita kuin MCS-potilailla, mutta ei QEESI-kyselyyn ja diagnostisiin kriteereihin perustuvaa varmennettua diagnoosia monikemikaaliherkkyydestä. On selvää, että nämä potilaat, joilla on MCS-epäily, kärsivät diagnosoinnin välimaastoon sijoittuvasta monikemikaaliherkkyydestä. Heidän oireensa ovat samankaltaisia, mutta astetta lievempiä kuin mcs-potilailla. On myös todennäköistä, että rajatapauksilla on vähemmän edellä kuvattuja geenimutaatioita kuin varsinaisilla mcs-potilailla.

Nykyisten tutkimustulosten mukaan, kun mcs-potilailla analysoidaan useampia CYP-polymorfismeja (eli CYP-geenien monimuotoisuuksia), löydetään yleensä enemmän kuin yksi mutaatio kolmesta tärkeimmästä sytokromin isoformista (variaatioista). Epäiltyihin mcs-tapauksiin (SMCS) taas ei tavallisesti liity näin monia mutaatioita. Tutkimuksia täytyy luonnollisesti toistaa vielä tuhansilla potilailla, mutta nykytiedon valossa MCS-potilailla on kaksi tai enemmän CYP-mutaatiota, usein 3-4, ja SMCS-ryhmän potilailla mutaatioiden määrä ei useimmiten ylitä kahta, joissain harvoissa tapauksissa mutaatioita voi olla kolme. Lisäksi esiintyy glutationi-S-transferaasien mutaatioita, jotka muuttavat vierasainemetabolian toista vaihetta.

Tältä kannalta katsottuna voidaan sanoa, että SMCS-potilas sairastaa MCS:n keskivaikeaa, varsinaista MCS:ää lievempää muotoa.

Vierasaineiden detoksifikaatioon ja antioksidanttipuolustukseen liittyvät entsyymit ovat varmasti merkittävimmät haitallisten aineiden kertymiseen liittyvät entsyymit. Täten näiden toiminnan häiriöt vaikuttavat merkittävimmin erilaisten ympäristösairauksien puhkeamiseen.

Kuitenkin kun puhutaan toisen tyyppisistä ympäristöaltisteperäisistä sairauksista, kuten vaikkapa alveoliitista tai mikromyrky okratoksiinin aiheuttamista munuaisvaurioista, on oletettavissa, että kuvaan astuvat myös muut kuin tähän mennessä mainitut geneettiset polymorfismit.

Viimekädessä synergiset mekanismit liittyvät tähän problematiikkaan: henkilö, jolla on useita erilaisia muutoksia, sairastuu herkemmin MCS:n tyyppiin sairauksiin, joihin liittyy nimenomaan häiriöitä useilla eri tasoilla, useissa sytokromien isoformeissa ja myös vierasainemetabolian toisen vaiheen entsyymeissä kuten glutationi-s-transferaasin toiminnassa, verrattuna esimerkiksi kroonista väsymysoireyhtymää tai fibromyalgiaa sairastaviin henkilöihin, joilla on yleensä erotettavissa vain yksi näistä muutoksista.

Niin alveoliitin kuin munuaisvaurionkin tapauksessa on todennäköistä, että näitä sairastavilla henkilöillä ei ole havaittavissa useita vierasainemetabolian entsyymien geneettisiä muutoksia, vaan muutamia tai yksi, mutta sen

sijaan heillä voi olla muutoksia muissa spesifeissä geeneissä, jotka säätelevät keuhkojen tai munuaisten toimintaa. Näitä ei ole vielä tutkittu.

Alveoliittiin liittyen olisi kiinnostavaa saada toistotutkimus tekemästämme tutkimuksesta, jossa tutkimme MCS-, SMCS- ja FM/CFS-potilailla typpioksidisyntaasiin liittyviä geneettisiä polymorfismeja. Typpioksidisyntaasi on typpioksidin tuotantoon osallistuva entsyymi. Typpioksidi on signaalimolekyyli, joka säätelee monia fysiologisia ja patofysiologisia toimintoja, mm. verenpainetta ja immuunivastetta. Typpioksidi voi hapetusstressin määrästä riippuen toimia joko elimistöä suojaavana tai kudostuhoa aiheuttavana aineena. Typpioksidin muodostamisessa tarvitaan typpioksidisyntaaseja (NOS), jotka ovat sen muodostumista katalysoivia entsyymejä. Niitä tunnetaan kolmenlaisia, endoteelinen NOS (eNOS), neuronaalinen NOS (nNOS) ja indusoituva NOS (iNOS). Häiriöt typpioksidin muodostumisessa johtavat peroksinitriitin tuotantoon (tähän viittaa esimerkiksi emeritusprofessori Martin Pall selittäessään herkistymissairauksien biokemiallista pohjaa typpioksidi-/peroksinitriitti- ketjureaktiokehämekanismillaan).

Olisi kiinnostavaa, jos esim. alveoliittipotilailla tutkittaisiin sytokromimutaatioiden lisäksi geneettisiä poikkeavuuksia typpioksidisyntaasien, erityisesti iNOS:n toiminnassa. Teimme nimittäin vuonna 2015 tutkimuksen¹⁶ ympäristösairauksiin liittyen, jossa tutkimme iNOS-entsyymiä koodaavia geenejä, ja havaitsimme, että promoottori-alueeseen liittyvät polymorfismit ovat yleisiä nimenomaan keuhko-oireista kärsivillä potilailla. Espanjalaistutkimukset sen sijaan ovat osoittaneet, että NOS2-geenin mutaatiot, eli iNOS:n tuottoa koodaavan geenin mutaatiot, liittyvät atooppiseen astmaan. Olisi mielestäni tärkeää selvittää, löytyykö alveoliittipotilailta samankaltaista mekanismia, vierasainemetabolian ensimmäisen vaiheen sytokromimuutosten lisäksi, jotka voivat myös olla oleellisia näiden sairauksien kehitymisessä.

Diagnosoinnin lisäksi biokemialliset analyysit voivat olla hyödyllisiä myös sopivan hoitomuodon määrittämisessä.

HERKISTYMISEN MAANTIETED

Edellä kuvatut löydökset ovat avanneet aivan uuden oven ympäristösairauksiin liittyvälle tutkimukselle. Olisi tärkeää todentaa toistotutkimuksin, ovatko juuri nämä sairauden markkereiksi kuvatut löydökset toistuvia potilaiden maantieteellisestä sijoittumisesta huolimatta.

Esimerkiksi QEESI-kysely, jota on tähän asti käytetty MCS-potilaiden alustavaan diagnosointiin useissa tieteellisissä tutkimuksissa, on hyvin yleisluontoinen kysely. Jotta QEESI olisi soveltuva kattavampaan ja kuvaavampaan arviointiin, sen tulisi huomioida nykyistä laajemmin erilaisia tekijöitä, joille yksilöllisesti altistutaan.

Olisi hyödyllistä, että tämän kaltaisissa kyselyissä huomioitaisiin tekijöitä, jotka ovat tyypillisiä potilaan omalle elinympäristölle. Potilas itse esimerkiksi voisi tuoda esiin, jos hän saa herkkyysreaktioita jostakin lomakkeeseen listaamattomasta tekijästä. Jokaisella alueella ja paikassa on omat tyypilliset altistusta aiheuttavat ympäristötekijänsä.

OKSIDATIIVINEN STRESSI YMPÄRISTÖSAIRAUKSISSA

Oksidatiivinen stressi liittyy hyvin moniin sairauksiin. Näin ollen on oleellista kysyä, voidaanko ympäristöherkkyyksien diagnosointiin ehdotettuja biomarkkereita käyttää nimenomaan ympäristösairauksille spesifeinä kriteereinä.

Mielestäni tässä keskustelussa huomionarvoisinta on oksidatiivisen stressin aiheuttaja. Tällä potilasryhmällä vapaita radikaaleja syntyy erilaisille fysikaalisille ja kemiallisille tekijöille altistuttaessa. Ei haittaa, että oireita aiheuttavien tekijöiden määrä ja skaala voi olla hyvin laaja. Sen sijaan muissa sairauksissa, joissa oksidatiivinen stressi on läsnä, esimerkiksi diabetespotilailla, oksidatiivinen stressi aiheutuu muunlaisista tekijöistä, kuten tässä tapauksessa verensokerin noususta, mikä aiheuttaa proteiinien glykosylaatiota ja johtaa tätä kautta hapetusstressiin.

Eri sairauksissa hapetusstressiin liittyvät ilmiöt ovat siis erilaisia. Ympäristöherkkyyksissä hapetusstressiä aiheuttavat nimenomaan ympäristötekijät, kuten esimerkiksi bakteeri-infektioiden tai homeille ja hiivoille altistumisen laukaisema immuunijärjestelmän aktivoituminen.

Tämän vuoksi on hyödyllistä ottaa diagnosoinnin välineeksi myös nimenomaan ympäristöperäisille herkistymissairauksille spesifejä markkereita. QEESI-kyselyllä tehdyn alustavan kartoituksen ja oksidatiivisen stressin merkkiaineiden lisäksi voidaan mitata muita muuttujia. Kuvaavia markkereita ovat C- ja E-vitamiinien tasot, pelkistyneen glutationin määrä sekä hapettuneen ja pelkistyneen glutationin välinen suhde, joka kuvaa solun antioksidatiivista kapasiteettia, ja myös hapettuneen ja pelkistyneen koentsyymi Q10:n välinen suhde. Koentsyymi Q10 on mitokondrion elektroninsiirtoketjun osatekijä. On havaintoja siitä, että sähkömagneettinen säteily vaikuttaa nimenomaan tähän ketjuun, sillä se vaikuttaa elimistön sisäisiin sähköisiin prosesseihin, jollainen myös mitokondriossa tapahtuva elektroninsiirtoprosessi on. (toim. huom. lisäksi diagnosoitaessa voidaan mitata aiemmin mainittuja entsyymien aktiivisuuksia)

Näiden kokeiden lisäksi on oleellista mitata pro-inflammatoristen sytokiinien tasoja verestä.

Kun oksidatiivisen stressin määrittäminen yhdistetään sytokiinianalyyysiin, se on jo riittävä kokonaisuus sairauden osoittamiseksi. Nämä indikaattorit ovat kuitenkin läsnä monissa muissakin kuin ympäristöperäisissä sairauksissa. Kun halutaan tarkastella nimenomaan sairauden ympäristöperäisyyttä, mielestäni tässä oleelliseksi nousee geneettinen analyysi.

Jos potilaalla on mutaatioita sytokromi P450 -geenien ja joidenkin glutationi-S-transferaasien toimintaan liittyvissä geneeissä, tämä osoittaa, että on kyse ympäristöperäisestä herkistymissairaudesta.

Näiden nimenomaisten tietyillä ympäristöherkkyyksiryhmillä todettujen mutaatioiden (sytokromi P450 ja glutationi-S-transferaasit) yleisyys on hyvin alhainen väestötasolla tarkasteltuna. Jos potilas kantaa mutaatioita heterotsygotisesti, se kertoo, että on kyse erityisestä tapauksesta, minkä perusteella voidaan epäillä kyseessä olevan erityinen herkkyystaipumus ympäristötekijöiden vaikutuksille.

Näiden lisäksi voi olla hyödyllistä mitata antioksidatiivisten entsyymien toiminnan geneettistä taustaa, näitä entsyymejä ovat superoksididismutaaasi, katalaasi ja glutationiperoksidaasi. Tutkimuksissa on havaittu, että glutationiperoksidaasilla ja katalaasilla¹ on rooli näissä sairauksissa, mutta varmuuden saamiseksi nämä tutkimukset tulisi toistaa ja huomioida myös mutaatioita muiden antioksidatiivisten entsyymien osalta.

HOITOSUOSITUKSET JA MONIKEMIKAALIERKKYYDEN DIAGNOSTIIKAN VIRALLISTAMINEN

Mielestäni hoitosuositukset tulisi määritellä yhdessä kansainvälisesti, mutta valitettavasti niin kauan kuin kansainvälistä konsensusta aiheesta ei ole, tämä on erittäin hankalaa.

Jos minun täytyisi listata hoitosuosituksen ja diagnostiikan osasia ja välineitä, aloittaisin oksidatiivisen stressin markkereista ja muista hapetus-pelkistystilaa kuvaavista merkkiaineista.

Jos otan tästä kotiseudultani esimerkin, Sisilian Messinassa ja Cataniassa ympäristösairauksiin erikoistunut lääkäri hoitaa potilaita tästä tulokulmasta, hyvin tuloksin. Hän käyttää QEESI-kyselyä, jonka pistemäärän pohjalta hän määrää tutkimuksia oksidatiivisen stressin, C- ja E-vitamiinien, glutationin ja koentsyymi Q10 mittaamiseksi tarkoituksena selvittää potilaan antioksidatiivisen järjestelmän tilaa. Tulosten perusteella mitataan vielä joitakin sytokiineja, kuten interleukiini 1-beta (IL1 β), interleukiini 6 (IL-6), tuumorinekroositekijä alfa (TNF-alfa) ja joskus myös interferoni-gamma (IFN γ). Tämän lisäksi lääkäri teettää vielä CYP- ja GST-entsyymien geneettiset analyysit.

Nähdäkseni jo näiden markkerien käyttäminen on hyödyllistä diagnosoinnin välineenä.

Näiden lisäksi kiinnostava tekijä näillä potilailla ovat kilpirauhasvasta-aineet. Tällaisia ovat tyreoidea-peroksidaasi- ja tyreoglobuliini -vasta-aineet (S-TPOAb, S-TyrPAB ja S-TyglAb) sekä TSH-reseptoria stimuloivat vasta-aineet (S-TSHRab). Hyvin usein näillä potilailla on autoimmuunityreoidiitti, joka paranee, kun potilas saa asianmukaista hoitoa

ja kun hänen ravinnosta ja ympäristöstä eliminoidaan herkistymistä aiheuttavat tekijät ja tämän jälkeen hoidetaan kuntoon antioksidatiivinen järjestelmä esimerkiksi C-vitamiini-, seleeni-, ja lipoiinihappolisillä sekä runsailla glutationimäärillä. Näiden kuntoutumista tukevien ravinteiden lisääminen osaksi ylläpitohoitoa mahdollistaa oireiden vähenemisen ja potilaan elämänlaatu voi huomattavasti parantua.

Eli tiivistettyinä, diagnostiikan tulisi sisältää sekä biokemiallisia että geneettisiä tutkimuksia. Hoitoa voidaan tukea ravintolisillä ja liikunnalla.

MUUT DIAGNOSTISET MAHDOLLISUUDET

Olemme havainneet, että monilla potilaista autoimmuunityreoidiitti paranee siirryttäessä gluteenittomaan ruokavalioon. Kemikaaliherkät potilaat ovat usein myös gluteeniherkkiä. Tämä on eri asia kuin varsinainen keliakia. Keliakikko saa vakavat oireet hyvin pienistäkin gluteenimääristä, kun taas gluteeniherkällä reagointi on kumuloituvaa ja oireet pahenevat vähitellen, jos gluteenia syödään toistuvasti. Vastaavasti oireet paranevat nopeasti, kun gluteeni poistetaan ruokavaliosta. Näillä gluteeniherkillä ympäristöherkyyksiä sairastavilla potilailla voidaan usein todeta lievästi positiivisia gliadiinin vasta-aineita, kun taas transglutaminaasin vasta-aineita ei yleensä löydetä.

Olisi mielenkiintoista tutkia enemmän kilpirauhasvasta-aineita, sillä usein kilpirauhasen ongelmat liittyvät gluteeniherkkyyteen. Itseasiassa, kun immuunireaktio elimistössä käynnistyy, myös kilpirauhanen joutuu tulilinjalle, tai itseasiassa kilpirauhanen on tavallisesti juurikin ensimmäinen immuunijärjestelmän aktivoitumisen kohde.

Käytännössä tänä päivänä useimmat jauhot ovat raffinoituja ja modifioituja. Tällaiset jalostetut jauhotuotteet koostuvat pääosin lyhytketjuisista hiilihydraateista eli ns. FODMAP-hiilihydraateista, jotka lisäävät elimistön herkkyystaipumusta, ärsyttävät suolistoa ja aiheuttavat ns. vuotavan suolen oireyhtymää, mikä mahdollistaa erilaisten aineiden pääsyn suolistosta verenkiertoon. Tämä suoliston läpäisykyvyn lisääntyminen lisää verenkierrossa sinne kuulumatomien aiheiden määrää, ja aktivoi immuunireaktioita, jotka kohdistuvat etenkin kilpirauhaseseen. Kyse ei välttämättä ole sinänsä itse viljasta, vaan siitä, että käytetyn viljan laatu on muuttunut. Saamme aiempaa enemmän näitä suoliston bakteeritasapainoon vaikuttavia hiilihydraatteja, johtuen ehkä siitä, että ne syrjäyttävät monia suoliston bakteerikannalle hyödyllisiä tuotteita ja käynnistävät käymisreaktioita, jotka muokkaavat radikaalisti suoliston bakteerikannan koostumusta.

Mirja Salkinoja-Salosen esittämä [teoria](#) siitä, että jotkin mikrobiperäiset aineet vaikuttavat solutasolla energiantuotantoketjun eri vaiheisiin, esimerkiksi oksidatiiviseen fosforylaatioon, on hyvin kiinnostava. Energiantuotannon häiriöitymisen seurauksena solu joutuu tuottamaan energiaa ilman happea eli anaerobisesti ja voi mennä asidoosiin eli happamoitua liikaa. Kun tiedetään, että tietyt elimistön solut, kuten osa kilpirauhasen soluista ja haiman beetasolut, eivät kykene tuottamaan energiaa anaerobisesti, voidaan olettaa, että nämä solut menevät nekroosiin eli kuolevat, jos altistus pitkittyy.

On hyvin todennäköistä, että mekanismi toimii juuri kuvatulla tavalla. Jos mietimme pelkästään nykyjälle tyyppillistä ravintoa, joka ei missään määrin tue terveen suolistoflooran kehittymistä ja säilymistä, jo tämä vaikuttaa elimistön happamoitumiseen. Kaikilla monikemikaaliherkillä elimistö on hapan. Kun tutkitaan laktaattidehydrogenaasi-entsyymin aktiivisuutta näillä potilailla, se on koholla. Jo tämä osoittaa solutason vauriota ja voi liittyä esimerkiksi neutrofiili-valkosolujen hajoamiseen haitallisille ympäristötekijöille altistumisen vuoksi. Kuitenkin todennäköisempi syy on, että entsyymin tasot ovat nousseet, koska se yrittää muuntaa liiallista laktaattia (maitohapon hajoamistuotetta) pyruvaatiksi rasvahappokierron aktivoimiseksi. (Toim. huom. Veren laktaatti/pyruvaatti-suhde kuvastaa solujen hapetus/pelkistystilaa. Liiallinen laktaatin määrä kuvaa elimistön happamoitumista.)

Verikokeita otettaessa ympäristösairailta potilailta kannattaisi tutkia myös anemia. Potilailla on usein anemia suolistotulehduksesta ja vuotavasta suolesta johtuen, eikä rauta imeydy heillä normaalisti. Tästä syystä anemia on yleistä, ja hemoglobiinitasot sekä punasolujen määrä voivat olla normaalia alhaisempia.

Toinen tärkeä huomioon otettava asia on valkosoluprofiili eli neutrofiilien ja lymfosyyttien välinen suhde. Yleensä ympäristötekijöille reagoivilla potilailla tämä suhdeluku on käänteinen, eli heillä on neutrofiileihin suhteutettuna enemmän lymfosyyttejä. Normaalisti lymfosyyttejä on enintään 20 % ja neutrofiilejä 60 %. Ympäristöperäisiä herkistymissairauksia sairastavilla prosenttilukujen välinen ero kapenee: neutrofiilien määrä voi laskea asteelle 50-45 % ja lymfosyyttien määrä nousta 30-35 %. Lääkärit eivät useinkaan kiinnitä tähän huomiota, koska neutrofiilien ja lymfosyyttien viitearvorajat ovat laajaskaalaisia, ja niin kauan kuin jompikumpi näistä luokista on viitearvojen sisällä, tulkintaohjeet eivät hälytä poikkeavuudesta. Tätä leukosyyttien suhdeluvun muutosta kannattaisi pohtia yhdeksi ympäristöperäisten sairauksien diagnosointimarkkeriksi osoittamaan immuunijärjestelmän normaalista poikkeavaa aktivoitumista.

LIIAN SUURI MUUTOS?

Ympäristöperäisiä herkistymissairauksia voidaan jo hoitaa, mutta virallisiin hoitosuosituksiin on vielä matkaa.

Kansainvälisten hoitosuositusten luomiseen tarvitaan laajoja, eri alueilla ja ympäristöissä toistettuja tutkimuksia, joiden avulla tieteelliseen konsensukseen pääseminen mahdollistuisi. Luulen, että tästä ollaan vielä hieman kaukana.

Tämä voi johtua esimerkiksi siitä, että sen myöntäminen, että merkittävä osa erilaisista oireista liittyy nykyiseen elämäntyyliin, on ristiriidassa taloudellisten näkökulmien kanssa. Verrattuna aiempaan altistumme tänä päivänä valtavalle määrälle erilaisia haitallisia ympäristötekijöitä - esimerkiksi "aitoa ja puhdasta" ruokaa ei ole enää saatavilla, normaali ravintomme on lisäaine- ja säilöntäainepitoista tai viljelty tai kasvatettu uudenaikaisissa olosuhteissa. Pelkästään ravinnosta saamme merkittävän kemikaalikuorman, ja tämän lisäksi tulee kaikki muu ympäristöperäinen altistuminen kuten ilmansaasteet ja vesistön saastuminen esimerkiksi raskasmetalleista ja laajasta skaalasta hyvin erilaisia kemiallisia yhdisteitä.

Kapean käytännönläheisesti katsottuna ongelmana on, että ennaltaehkäistäksemme näitä sairauksia meidän tulisi pelkästään ravinnon osalta palata puhtaampaan ravinnontuotantoon, ja jo tämä olisi hirvittävän suuri muutos nykyiseen verrattuna.

On kaukaa haettua ja hankalaa, että saisimme niin laajaperspektiivisiä tutkimuksia, jotka kuvaisivat koko tätä arjen muuttumisen vaikutusketjua, sillä se aiheuttaisi muospaineita koko järjestelmälle. Koko moderni elintapa pitäisi punnita uudestaan. Mutta jos haluamme pysyä terveinä, tämä tulisi tosiasiasa tehdä. DNA:mme ei muutu niin nopeasti, että kestäisimme näin valtavan muutoksen. Nämä samat geneettiset alttiudet ympäristön haitallisille tekijöille olivat väestössä jo sata vuotta sitten, mutta silloin ne eivät johtaneet sairastumiseen, sillä nykyisen kaltainen ympäristöperäinen altistekuorma puuttui. Nyt haavoittuvimmat yksilöt eivät selviä.

Elintapoihin, ravintoon, hygienia- ja kosmetiikatuotteiden käyttöön – jotka ovat viime aikoina levinneet myös miesväestön runsaaseen käyttöön - pitää yhtenä kuormitustekijänä lisätä vielä päivittäinen työperäinen stressi, joka aiheuttaa lisäpainetta, psykologista kuormitusta ja on yksi elimistöä rasittava lisätekijä muun ympäristöperäisen altistumisen ohella.

Ajatustavan ajanmukaistumiseen ympäristöterveyden suhteen vaadittaisiin niin valtava päivittäistä ja sosiaalista elämäämme koskeva muutos, että luulen, ettei tieteellisen tutkimuksen piirissä useaan vuoteen vielä päästä tekemään niin vahvoja, perehtyneitä ja kiistattomia tutkimuksia, jotka voisivat myös olla pohjana virallisten hoitosuositusten laatimiselle. Asia edistyy pikkuhiljaa, ja sitä edistää myös jatkuvasti kasvava ympäristöherkyyksien määrä.

Tietyissä asioissa kuluttajat ovat myös aiempaa valveutuneempia. Yksilöt pärjäävät ympäristömuutoksen kanssa vaihtelevasti. Osa kykenee välttämään hankalimpia altistuksia, mutta suurin osa väestöstä ei ole tietoinen aiheesta. Muutos kuitenkin näkyy vähitellen. Yksi leipoo leipänsä kotona, toinen viljelee itse vihanneksensa, on paljon ruohonjuuritason liikkeitä, jotka pyrkivät alhaalta käsin, kansalaisyhteiskunnan voimin, kehittämään vaihtoehtoja

näille terveyden kannalta ajateltuina vääristyneille kehityskuluille. Tämä muutos tulee tapahtumaan alhaalta ylöspäin.

Muutos ei ole tarpeen pelkästään ympäristöherkistymisten levinneisyyden vähentämiseksi, vaan myös muiden ympäristösairauksien kuten syöpien, erilaisten keskushermostollisten sairauksien ja neurodegeneratiivisten sairauksien kasvun taittamiseksi. Tällaiset sairaudet ovat nykyisessä määrin uusi ilmiö. Esimerkiksi monet nuoret naiset kärsivät aikaistuneesta puberteetista ja autismi on yleistynyt muutamassa kymmenessä vuodessa huomasti: aiemmin 1/10 000 lapsesta sairasti autistisen spektrin sairauksia, nyt luku on 1/100. Näiden lasten kehitykseen on täytynyt vaikuttaa jokin seikka, todennäköisesti jo sikiöaikana, jokin äidin altistumiskuorman kautta syntymättömän lapsen kehitystä häiritsevä tekijä.

Tiivistetysti voidaan sanoa, että ympäristöperäisen herkistymissairauden puhkeamiseen vaikuttavat:

- vierasainemetabolian entsyymien ja antioksidatiivisten entsyymien geneettiset poikkeamat
- muut tapauskohtaiset geenit, jotka vaikuttavat niihin toimintoihin ja elimiin, joihin stressitekijöiden vaikutus kohdistuu
- altistuksen kesto ja tyyppi (esim. toksinen aine, säteily tai spesifisti tiettyyn elintoimintoon vaikuttava mykotoksiini)
- elämäntavat kuten ravinto, liikunta ja stressi.

Lähteet

1. 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 LG. (2010) **Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes.** Toxicology and Applied Pharmacology, vol. 248, no. 3, pp. 285-292.
2. De Luca C, Raskovic D, Pacifico V, Thai JCS, Korkina L (2011). **The search for reliable biomarkers of disease in multiple chemical sensitivity and other environmental intolerances.** International Journal of Environmental Research and Public Health, vol. 8, no. 7, pp. 2770–2797.
3. De Luca C, Thai JCS, Raskovic D, Cesareo E, Caccamo D, Trukhanov A, Korkina L. (2014) **Metabolic and genetic screening of electromagnetic hypersensitive subjects as a feasible tool for diagnostics and intervention.** Mediators of Inflammation, vol. 2014, Article ID 924184.
4. Caccamo D, Cesareo E, Mariani S, Raskovic D, Ientile R, Currò M, Korkina L, De Luca C. (2013) **Xenobiotic sensor- and metabolism-related gene variants in environmental sensitivity-related illnesses: a survey on the Italian population.** Oxidative Medicine and Cellular Longevity, vol. 2013, article ID 831969.
5. Belpomme D, Campagnac C, Irigaray P (2015) **Reliable disease biomarkers characterizing and identifying electrohypersensitivity and multiple chemical sensitivity as two etiopathogenic aspects of a unique pathological disorder.** Reviews on Environmental Health, 30(4): 251–271
6. Dantoft TM, Elberling J, Brix S, Szecsi PB, Vesterhauge S, Skovbjerg S (2014). **An elevated pro-inflammatory cytokine profile in multiple chemical sensitivity.** , Feb;40:140-50.

7. McKeown-Eyssen G., Baines C., Cole D.E., Riley N., Tyndale R..F, Marshall L., Jazmaji V. (2004) **Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR.** International Journal of Epidemiology 33, p. 971-978.
8. Berg ND, Rasmussen HB, Linneberg A, Brasch-Andersen C, Fenger M, Dirksen A, Vesterhauge S, Werge T, Elberling J. (2010). **Genetic susceptibility factors for multiple chemical sensitivity revisited.** International Journal of Hygiene and Environmental Health, 213:131-139.
9. Schnakenberg E., Fabig K.R., Stanulla M., Strobl N., Lustig M., Fabig N., Schloot W. (2007) **A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes.** Environmental Health, 6:6-16.
10. Müller KE, Schnakenberg E(2008). **Die Bedeutung der Glukuronidierung bei umweltmedizinischen Erkrankungen am Beispiel der UDP-Glukuronosyltransferase 1A1.** Umwelt Medizin Gesellschaft 21: 295-300.
11. Haley RW, Billecke S, La Du BN. (1999). **Association of low PON1 type Q (type A) arylesterase activity with neurologic symptom complexes in Gulf War veterans.** Toxicology and Applied Pharmacology, 157:227-233.
12. Gugliandolo A, Gangemi C, Calabrò C, Vecchio M, Di Mauro D, Renis M, Ientile R, Currò M, Caccamo D. (2016). **Assessment of glutathione peroxidase-1 polymorphisms, oxidative stress and DNA damage in sensitivity-related illnesses.** Life Sciences, 15;145:27-33.
13. Mizukoshi A, Kumagai K, Yamamoto N, Noguchi M, Yoshiuchi K, Kumano H, Sakabe K, Yanagisawa Y. (2015) **In-situ Real-Time Monitoring of Volatile Organic Compound Exposure and Heart Rate Variability for Patients with Multiple Chemical Sensitivity.** International Journal of Environmental Research and Public Health, 5;12(10):12446-65.
14. Ingber SZ, Pohl HR (2016). **Windows of sensitivity to toxic chemicals in the motor effects development.** Regulatory Toxicology and Pharmacology Feb;74:93-104.
15. Xu H, Li C, Li Y, Ng GHB, Liu C, Zhang X, Gong Z (2015). **Generation of Tg (cyp1a:gfp) Transgenic Zebrafish for Development of a Convenient and Sensitive In Vivo Assay for Aryl Hydrocarbon Receptor Activity.** Marine Biotechnology, vol 17,6:831-840.
16. De Luca C, Gugliandolo A, Calabrò C, Currò M, Ientile R, Raskovic D, Korkina L, Caccamo D (2015). **Role of polymorphisms of inducible nitric oxide synthase and endothelial nitric oxide synthase in idiopathic environmental intolerances.** Mediators of Inflammation. Article ID 245308.