

*Janne Salin*

LUOKKAHUONEEN SISÄILMAN  
MIKROBIEN JA PÖLYN  
TOKSISUUDET LISÄÄVÄT  
OPETTAJIEN TYÖYMPÄRISTÖÖN  
LIITTYVIEN OIREIDEN RISKIÄ:  
POIKKILEIKKAUSTUTKIMUS

OULUN YLIOPISTON TUTKIJAKOULU;  
OULUN YLIOPISTO,  
LÄÄKETIETEELLINEN TIEDEKUNTA;  
OULUN YLIOPISTOLLINEN SAIRAALA



D

MEDICA

OULUN  
YLIOPISTO



ACTA UNIVERSITATIS OULUENSIS  
D Medica 1657

*JANNE SALIN*

**LUOKKAHUONEEN SISÄILMAN  
MIKROBIEN JA PÖLYN  
TOKSISUUDET LISÄÄVÄT  
OPETTAJIEN TYÖYMPÄRISTÖÖN  
LIITTYVIEN OIREIDEN RISKIÄ:  
POIKKILEIKKAUSTUTKIMUS**

Esitetään Oulun yliopiston terveyden ja biotieteiden  
tohtorikoulutustoimikunnan suostumuksella julkisesti  
tarkastettavaksi tiedekunnan päärakennuksen Leena  
Palotie -salissa 101A (Aapistie 5 A) 14. tammikuuta 2022  
kello 12

OULUN YLIOPISTO, OULU 2022

Copyright © 2022  
Acta Univ. Oul. D 1657, 2022

Työn ohjaaja  
Dosentti Hannu Syrjälä

Esitarkastajat  
Professori Heidi Salonen  
Dosentti Juha Liira

Vastaväittäjä  
Professori Tuula Putus

ISBN 978-952-62-3191-4 (Paperback)  
ISBN 978-952-62-3192-1 (PDF)

ISSN 0355-3221 (Printed)  
ISSN 1796-2234 (Online)

Kannen suunnittelu  
Raimo Ahonen

PUNAMUSTA  
TAMPERE 2022

## **Salin, Janne, Microbial and dust toxicities in the classroom increase the risk of teachers' work-related symptoms: a cross-sectional study.**

University of Oulu Graduate School; University of Oulu, Faculty of Medicine; Oulu University Hospital

*Acta Univ. Oul. D 1657, 2022*

University of Oulu, P.O. Box 8000, FI-90014 University of Oulu, Finland

### ***Abstract***

The causes and pathophysiological mechanisms of building-related symptoms (BRS) are unclear. The aim of this cross-sectional study was to investigate the association between intrinsic in vitro toxicity in classrooms and teachers' work-related symptoms.

Teachers from 15 Finnish schools responded to the symptom survey. The boar sperm motility inhibition assay, a sensitive indicator of mitochondrial dysfunction, was used to measure the toxicity of wiped dust and cultured microbial fallout samples collected from the teachers' classrooms.

231 teachers whose classroom toxicity data had been collected responded to the questionnaire. The Poisson regression model showed that teachers' work-related BRS were 2.8-fold (95% CI: 1.6–4.9) higher in classrooms with highly toxic dust samples compared to classrooms with non-toxic dusts. The rate ratio of work-related BRS was 1.8 (95% CI: 1.1–2.8) for toxic microbial samples. Logistic regression analysis showed that classroom dust toxicity was statistically significantly associated with the following 12 symptoms (adjusted odds ratios in parentheses): nose stuffiness (4.1), runny nose (6.9), hoarseness (6.4), globus sensation (9.0), throat mucus (7.6), throat itching (4.4), shortness of breath (12.2), dry cough (4.7), wet eyes (12.7), hypersensitivity to sound (7.9), difficulty falling asleep (7.6), increased need for sleep (7.7). Toxicity of cultured microbes was associated with nine symptoms (adjusted ORs in parentheses): headache (2.3), nose stuffiness (2.2), nose dryness (2.2), mouth dryness (2.8), hoarseness (2.2), sore throat (2.8), throat mucus (2.3), eye discharge (10.2), increased need for sleep (3.5).

The toxicity of classroom dust and airborne microbes in boar sperm motility inhibition assay significantly increased teachers' risk of work-related symptoms. The results support the hypothesis based on previous literature showing that exposure to boar sperm-toxic substances can cause mitochondrial dysfunction, oxidative stress, immunological inflammation, activation and sensitization of chemosensory C-fibers, and neurogenic inflammation. These findings contribute a new perspective to the research field of indoor adverse exposure and pathophysiological processes in exposed, symptomatic individuals.

***Keywords:*** building-related symptoms, indoor air quality, indoor toxicity, inflammation, mitochondrial dysfunction, mitochondrial toxicity, occupational health



## **Salin, Janne, Luokkahuoneen sisäilman mikrobin ja pölyn toksisuudet lisäävät opettajien työympäristöön liittyvien oireiden riskiä: poikkileikkaustutkimus.**

Oulun yliopiston tutkijakoulu; Oulun yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta; Oulun yliopistollinen sairaala

*Acta Univ. Oul. D 1657, 2022*

Oulun yliopisto, PL 8000, 90014 Oulun yliopisto

### ***Tiivistelmä***

Rakennukseen liittyvien oireiden (building-related symptoms, BRS) aiheuttajat ja syntymekanismit ovat edelleen avoimia. Tässä poikkileikkaustutkimuksessa selvitettiin koululuokan toksisuuden vaikutusta opettajien työympäristöön liittyvien oireiden riskiin.

Opettajien työympäristöön liittyvät oireet kartoitettiin sähköisellä kyselyllä 15 suomalaiskouluissa. Luokkahuoneiden sisäilman mikrobiviljelmien ja laskeumapölyjen toksisuutta mitattiin siittiötestillä, joka on herkkä mitokondriotoksisuuden tunnistusmenetelmä.

Kyselyyn vastasi 231 valintakriteerit täyttävää opettajaa, joiden luokkahuoneista oli toksisuus tieto. Työympäristöön liittyvistä BRS-oireista oli viimeisen vuoden aikana kärsinyt yli puolet opettajista, ja yli kolmannes pöly- ja mikrobinäytteistä oli toksisia. Sukupuoli-, tupakointi-, atopia- ja ikävakioidun Poissonin regressiomallin mukaan opettajilla, joiden luokkahuoneen pöly oli toksisinta, työympäristöön liittyvien BRS-oireiden määrä oli 2,8-kertaa suurempi (95 %:n luottamusväli eli CI 1,6–4,9) kuin opettajilla, joiden luokkahuoneen pöly oli ei-toksista. Vastaavasti luokkahuoneissa, joissa havaittiin toksisia mikrobeja, BRS-oireiden määrä oli 1,8-kertaa suurempi (95 % CI 1,5–2,1) kuin luokkahuoneissa, joissa toksisia mikrobeja ei havaittu. Vakioidun negatiivisen binomiaalisen monitasomallin mukaan opettajien työympäristöön liittyvät ei-perinteiset BRS-oireet olivat toksisimpien pölyjen luokkahuoneissa 2,9-kertaiset (95 % CI 1,2–7,3) verrattuna ei-toksisten pölyjen luokkahuoneisiin ja toksisten mikrobin luokkahuoneissa 1,8-kertaiset (95 % CI 1,1–2,8) verrattuna ei-toksisten mikrobin luokkiin. Pölyn toksisuus oli yhteydessä 12 työympäristöön liittyvään oireeseen (vetosuhteet ja 95 %:n CI:t sulkeissa): nenän tukkoisuus (4,1; 1,2–13), nuhavuoto (6,9; 1,8–27), äänen käheys (6,4; 1,9–21), palan tunne kurkussa (9,0; 1,7–47), nielun limaisuus (7,6; 2,2–26), kurkun kutina (4,4; 1,1–18), hengenahdistus (12,2; 1,9–77), kuiva yskä (4,7; 1,3–17), silmien vetistys (12,7; 1,4–112), äänyliherkkyys (7,9; 1,7–37), nukahtamisvaikeus (7,6; 1,9–30) ja lisääntynyt unen tarve (7,7; 2,1–29). Mikrobiviljelmien toksisuus oli yhteydessä yhdeksään työympäristöön liittyvään oireeseen: päänsärky (2,3; 1,1–4,8), nenän tukkoisuus (2,2; 1,1–4,4), nenän kuivuus (2,2; 1,1–4,5), suun kuivuus (2,8; 1,1–6,7), äänen käheys (2,2; 1,1–4,3), kurkkukipu (2,8; 1,1–7,3), nielun limaisuus (2,3; 1,1–4,7), silmien rähiminen (10,2; 2,0–51) ja lisääntynyt unen tarve (3,5; 1,0–12).

Koulun sisäilman mikrobin ja laskeumapölyn siittiötoksisuudet ovat merkittäviä opettajien työympäristöön liittyvien oireiden riskitekijöitä. Tulokset tukevat käytettävissä olevaan kirjallisuuteen perustuvaa hypoteesia, jonka mukaan siittiötoksinen altistuminen voi aiheuttaa elimistössä mitokondrioiden toimintahäiriötä, oksidatiivista stressiä, immunologista tulehdusta, kemosensoistorien C-hermosäikeiden aktivaatiota ja herkistymistä sekä neurogeenista tulehdusta. Tämä avaa uusia mahdollisuuksia sisäilma-altisteisiin liittyvän terveysriskin sekä BRS-oireiden syiden, mekanismien ja hoitomuotojen tutkimiseen.

*Asiasanat:* inflammaatio, mitokondrioiden toimintahäiriö, mitokondriotoksisuus, rakennukseen liittyvät oireet, sisäilman laatu, sisäilman toksisuus, työterveys





## Kiitokset

Vuosikymmen on vierähtänyt nopeasti tämän väitöstutkimuksen parissa. Vaikka prosessi on ollut erittäin antoisa, olen tyytyväinen, että tämä ajanjakso on tullut myös päätökseensä. Haluan kiittää ohjaajaani dosentti, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri Hannu Syrjälää, jonka tuki lukemattomissa haasteissa erityisesti väitöstutkimuksen alkutaipaleella on ollut korvaamatonta. Ennakoiva suunnittelu sudenkuoppien ja harharetkien välttämiseksi on ollut yhteinen tavoitteemme, johon pääsemisessä hänen kokemuksensa tuoma näköala on ollut keskeistä. Hedelmällisestä yhteistyöstä ja hyvin tärkeistä ymmärrystäni laajentaneista keskusteluista kuuluu erityinen kiitos FM, biostatistikko Pasi Ohtoselle, LT, korva-, nenä- ja kurkkutautien erikoislääkäri Tuomas Holmalle, mikrobiologian emeritaprofessori Mirja Salkinoja-Saloselle, FT, mikrobiologi Maria Anderssonille ja FM, biokemisti Katri Nelolle. Tutkimustyöni on ollut katkeilevaa opiskelujen ja kliinisen työn vaatimusten takia. Veljieni tutkimusjohtaja Risto Salinin, FM, kemisti Pekka Salinin ja FT, biokemisti Mikko Salinin kannustus ja haastaminen ovat auttaneet minua palaamaan sitkeästi tutkimusaiheen pariin etsimään vastauksia polttaviin kysymyksiin. Käytännön näkökulmia ei ole hylätty syvälläkään akateemisen tutkimuskirjallisuuden parissa. Minua tukenut monipuolinen asiantuntijatiimi on auttanut välttämään yksisilmäistä lähestymistapaa tähän hyvin monimutkaiseen tutkimusaiheeseen.

Ulkopuolinen arviointi ja uusien näkökulmien tuominen on ollut kullan arvoista. Professori Ulla Haverinen-Shaughnessy ja dosentti Jouni Lohi ovat nähneet vaivaa seurantaryhmän ominaisuudessa antaakseen erityisosaamisensa ja kokemuksensa tutkimukseni tueksi. Erinomaisista kommenteista kiitokseni toksikologian emeritusprofessori Olavi Pelkoselle. Kiitän myös työpanoksesta, jonka väitöskirjani esitarkastajat professori Heidi Salonen ja dosentti, työterveyshuollon erikoislääkäri, toksikologi Juha Liira ovat tehneet väitöskirjan laadun ja ymmärrettävyyden varmistamiseksi.

Työtäni ovat mahdollistaneet Työsuojelurahaston, Sosiaali- ja terveysministeriön ja Helsingin kaupungin rahalliset panostukset. Suuret kiitokset ennakkoluulottomuudestanne.

Lämpimät kiitokseni vaikeista rakennukseen liittyvistä oireista kärsiville, joiden kanssa olemme käyneet lukemattomia keskusteluja tätä tutkimusta suunniteltaessa ja toteuttaessa. Anonymiteetti on yksityisyytenne turvaamiseksi – tiedätte kyllä, keitä olette. Nämä keskustelut ovat mahdollistaneet käytettävissä olevan tutkimustiedon ja kentällä toistuvasti havaittavien ilmiöiden vertaamisen.

Väitöstutkimukseni aikana käsitykseni on vahvistunut, kuinka vähän vuosikymmenien tutkimuspanoksista huolimatta tiedämme rakennukseen liittyvän oireiston kirjosta ja syistä. Tämän työn erityisenä tavoitteena on ollut avata uusia näkökulmia uusien tutkimuslöydösten avulla. Tarvitsemme runsaasti raikkaita poikkitieteellisiä lähestymistapoja näiden asioiden ratkaisemiseen.

Suloiset, hellyttävät ja uteliaat pienet tyttäreni Inari, Usva ja Hilda. Kiitos, että olette malttaneet hämmästyttävän pitkäjänteisesti antaa työrauhan kotitoimistossa työskennellessäni. Riemukkaat kutsunne ruoka- ja kahvitauoille ovat olleet uskomattoman mieltä lämmittäviä. Iloisuutenne on koronaakin tarttuvampaa, pitäkää siitä kiinni! Rakkaalle vaimolleni Anniinalle minun on parasta ilmaista kiitokseni henkilökohtaisesti. Tukesi tälle työlle on ollut ensiarvoista.



Oulussa 26.11.2021

Janne Salin

## Lyhenteet

AIM	absent in melanoma –inflammasomi
ATP	adenosiinitrifosfaatti (adenosine triphosphate)
BRI	rakennukseen liittyvät sairaudet (building-related illness)
BRS	rakennukseen liittyvät oireet (building-related symptoms)
CGRP	kalsitoniinin geeniin liittyvä peptide (calcitonin gene-related peptide)
CI	luottamusväli (confidence interval)
CO	häkä
CO <sub>2</sub>	hiilidioksidi
DNA	deoksiribonukleiinihappo (deoxyribonucleic acid)
H <sub>2</sub> S	rikkivety
IFN	interferoni
LPS	lipopolysakkaridi
MVOC	mikrobiperäiset haihtuvat orgaaniset yhdisteet
mtDAMP	mitokondrioperäinen vauriotoistokuvio (mitochondrial damage-associated molecular pattern)
mtDNA	mitokondrioperäinen DNA
mtROS	mitokondrioperäiset reaktiiviset happiyhdisteet (mitochondrial reactive oxygen species)
nBRS	ei-perinteiset rakennukseen liittyvät oireet
NKA	neurokiniini A
NLRC4	NLR family CARD domain-containing protein 4 –inflammasomi
NLRP3	NLR family pyrin domain containing protein 3 –inflammasomi
O <sub>3</sub>	otsoni
OR	vetosuhde (odds ratio)
P2X	purinerginen 2X reseptori
PM <sub>0,1</sub>	ultrapienet hiukkaset, halkaisija alle 0,1 µm
PM <sub>2,5</sub>	pienhiukkaset, halkaisija alle 2,5 µm
PM <sub>10</sub>	karkeat hiukkaset, halkaisija alle 10 µm
RH	ilman suhteellinen kosteus (relative humidity)
RR	määräsuhde (rate ratio)
SBS	sairas rakennus –oireyhtymä (sick building syndrome)
SO <sub>2</sub>	rikkidioksidi
SP	aine P (substance P)

SVOC	puolihaihtuvat orgaaniset yhdisteet (semi-volatile organic compounds)
TRP	ionikanava-reseptori (transient receptor potential)
TVOC	kokonais-VOC (total volatile organic compounds)
VIP	vasoaktiivinen intestinaalinen peptidi
VOC	haihtuvat orgaaniset yhdisteet (volatile organic compounds)
8-OHdG	8-hydroksideoksiguanosiini

# Osajulkaisut

Yhteenvedossa osajulkaisuihin viitataan niiden roomalaisilla numeroilla:

- I Salin, J., Salkinoja-Salonen, M., Salin, P. J., Nelo, K., Holma, T., Ohtonen, P., & Syrjälä, H. (2017). Building-related symptoms are linked to the in vitro toxicity of indoor dust and airborne microbial propagules in schools: A cross-sectional study. *Environmental Research*, *154*, 234–239. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.01.015>
- II Salin, J., Ohtonen, P., & Syrjälä, H. (2021). Teachers' work-related non-literature-known building-related symptoms are also connected to indoor toxicity: A cross-sectional study. *Indoor Air*, *31*(5), 1533–1539. <https://doi.org/10.1111/ina.12822>
- III Salin, J., Ohtonen, P., Andersson, M., & Syrjälä, H. (2021). The toxicity of wiped dust and airborne microbes in individual classrooms increase the risk of teachers' work-related symptoms: A cross-sectional study. *Pathogens*, *10*(11), 1360. <https://doi.org/10.3390/pathogens10111360>

## Väittelijän osuus osajulkaisuissa ja väitöskirjan yhteenvedossa

I osajulkaisussa Janne Salin on osallistunut keskeisesti aiheen, tutkimuskysymysten, tutkimusasetelman ja tiedonkeruumenetelmien valintaan ja osallistunut keskeisesti tutkimuksen käytännön toteutuksen suunnitteluun. Hän on toteuttanut terveystietojen keruun, toteuttanut tilastoanalyysit biostatistikon ohjauksessa ja osallistunut tulosten tulkintaan. Hän on vastannut ensimmäisenä kirjoittajana artikkelin luonnoksen kirjoittamisesta ja yhdessä ohjaajan ja kanssakirjoittajien kanssa sen jatkojalostamisesta.

II osajulkaisussa Janne Salin on osallistunut keskeisesti aiheen, tutkimuskysymysten ja tutkimusasetelman valintaan ja toteuttamistapaan. Hän on osallistunut tilastoanalyysien toteuttamiseen ja tulosten tulkintaan. Hän on vastannut ensimmäisenä kirjoittajana artikkelin luonnoksen kirjoittamisesta ja yhdessä ohjaajan ja kanssakirjoittajien kanssa sen jatkojalostamisesta.

III osajulkaisussa Janne Salin on osallistunut keskeisesti aiheen, tutkimuskysymysten ja tutkimusasetelman valintaan ja toteuttamistapaan. Hän on toteuttanut tilastoanalyysit biostatistikon ohjauksessa ja osallistunut tulosten tulkintaan. Hän on vastannut ensimmäisenä kirjoittajana artikkelin luonnoksen kirjoittamisesta ja yhdessä ohjaajan ja kanssakirjoittajien kanssa sen jatkojalostamisesta.



# Sisällys

<b>Abstract</b>	
<b>Tiivistelmä</b>	
<b>Kiitokset</b>	<b>7</b>
<b>Lyhenteet</b>	<b>9</b>
<b>Osajulkaisut</b>	<b>11</b>
<b>Sisällys</b>	<b>13</b>
<b>1 Johdanto</b>	<b>15</b>
<b>2 Kirjallisuuskatsaus</b>	<b>17</b>
2.1 Sisätilojen olosuhdetekijät ja altisteet .....	17
2.2 Rakennukseen liittyvät oireet.....	20
2.2.1 Tunnetut rakennukseen liittyvät oireet ja sairaudet .....	20
2.2.2 Sisäilman altisteiden yhteys rakennukseen liittyviin oireisiin.....	21
2.2.3 Yksilölliset rakennukseen liittyvien oireiden riskitekijät ja ympäristöherkkyys .....	23
2.3 Sisätilojen toksisuuden tutkiminen .....	24
2.4 Siittätoxisille aineille altistumisen mahdolliset vaikutusmekanismit elimistössä.....	26
2.4.1 Hengitystiealtistuminen toksisille aineille.....	26
2.4.2 Mitokondrioiden vaurioituminen.....	27
2.4.3 Immunologinen inflammaatio .....	29
2.4.4 Kemosensorisen järjestelmän aktivaatio ja perifeerinen herkistyminen sekä neurogeeninen inflammaatio .....	30
2.4.5 Mitokondrioiden toimintahäiriöiden, oksidatiivisen stressin, inflammaation, kemosensorisen järjestelmän ja neurogeenisen inflammaation väliset riippuvuudet.....	32
<b>3 Tutkimuksen tavoite</b>	<b>35</b>
<b>4 Aineisto ja menetelmät</b>	<b>37</b>
4.1 Koulut .....	37
4.2 Opettajat.....	37
4.3 Sisätilanäytteet .....	38
4.4 Toksisuusmittaus.....	38
4.5 Tilastomenetelmät .....	39
<b>5 Tulokset</b>	<b>41</b>

<b>6 Pohdinta</b>	<b>55</b>
6.1 Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitukset.....	55
6.2 Siittiötoksiset pölyt ja mikrobit BRS-oireiden riskitekijöinä (I osatyö).....	57
6.3 Siittiötoksiset pölyt ja mikrobit nBRS-oireiden riskitekijöinä (II osatyö).....	59
6.4 Siittiötoksiset pölyt ja mikrobit yksittäisten työympäristöön liittyvien oireiden riskitekijöinä (III osatyö) .....	60
6.5 Siittiötoksiseen sisäympäristöaltistumiseen liittyvät mahdolliset patofysiologiset mekanismit ja niiden kliiniset ilmentymät .....	62
6.6 Tutkimuslöydösten hyödynnettävyys ja jatkotutkimustarpeet .....	67
<b>7 Johtopäätökset</b>	<b>69</b>
<b>Osajulkaisut</b>	<b>99</b>



# 1 Johdanto

Rakennukseen liittyviä oireita (building-related symptoms, BRS) on raportoitu maailmanlaajuisesti vuosikymmenien ajan niin kouluissa, päiväkodeissa, toimistoissa, sairaaloissa kuin asuinrakennuksissakin (Norback, 2009; WHO, 2009). Klassisiin BRS-oireisiin kuuluvat silmien, ylä- ja alahengitysteiden ja ihon oireet, päänsärky, uupumus, huimaus, keskittymiskyvyn puuttuminen, pahoinvointi, kuumeilu ja vilunväristykset (Burge et al., 1987; WHO, 1983). Lisäksi altistuminen kosteusvaurioille ja kosteusvauriomikrobien sisäilmaan päästäville altisteille nostaa astman puhkeamisen ja pahenemisen, allergisen nuhan sekä keuhkoputkentulehduksen riskiä (Jaakkola et al., 2013; Mendell et al., 2011; Quansah et al., 2012). Viime vuosina on lisääntyvästi tutkittu pitkäaikaisia rakennukseen liittyviä oireita, joihin liittyy runsaasti monisairastavuutta, terveyspalvelujen tarvetta sekä työkyvyn ja elämänlaadun heikkenemistä (Karvala, Sainio, Palmquist, Claeson et al., 2018; Vuokko et al., 2018).

Vaikka homeet, mykotoksiinit ja haihtuvat orgaaniset yhdisteet on liitetty BRS-oireisiin, on ollut vaikea osoittaa yhteyttä haitallisten terveysvaikutusten ja haitallisten sisäilman epäpuhtauksien välillä, ja oireilun syyt ja patofysiologiset mekanismit ovat jääneet avoimiksi (Sahlberg et al., 2013; Straus, 2009; Straus, 2011; Terr, 2009). Toksiineja tuottavia bakteereita ja homeita on tunnistettu runsaasti kosteusvauriorakennuksien materiaali-, ilma- ja pyyhintäpölynäytteistä (Andersson et al., 2010; Castagnoli, Marik et al., 2018; Engelhart et al., 2002; Hirvonen et al., 2005; Rasimus-Sahari et al., 2015; Salo, Marik, Mikkola et al., 2019; Salo et al., 2020). Pölyhiukkaset, itiöt ja mikrobikasvuston osaset voivat toimia mikrobitoksiinien kantajina sisäilmassa (Brasel, Martin et al., 2005; Brasel, Douglas et al., 2005; Lemons et al., 2019). Mikrobitoksiinien on todettu olevan myös hyvin herkästi aerosolisoituvia (Aleksic et al., 2017; Andersson et al., 2010), erityisesti mikrobien erittämien, korkeita toksiinipitoisuuksia sisältävien nesterakkuloiden välityksellä, jopa seisovassa ilmassa (Andersson et al., 2020; Castagnoli, Marik et al., 2018; Gareis & Gareis, 2007; Gareis & Gottschalk, 2014; Salo, Marik, Mikkola et al., 2019).

Klassisen sian siittiösolujen liikkuvuuteen perustuvan biotestin on todettu olevan herkkä menetelmä mitokondriotoksisten bakteeri- ja mykotoksiinien tunnistamiseen kosteusvauriorakennuksissa (Andersson et al., 1997; Andersson et al., 1998; Andersson et al., 2009; Andersson et al., 2010; Kankkunen et al., 2009; Mikkola et al., 2012; Mikkola et al., 2015; Mikkola et al., 2017; Peltola et al., 2001; Peltola et al., 2002; Rasimus-Sahari et al., 2015; Salo, Marik, Bencsik et

al., 2019; Salo, Marik, Mikkola et al., 2019). Menetelmä on todettu myös herkäksi sisätilojen pölyssä esiintyvien mitokondriotoksisten kemikaalien tunnistamisessa (Ajao et al., 2015; Andersson et al., 2019). Eräässä tutkimuksessa on todettu ajallinen yhteys korjausrakentamisen yhteydessä tapahtuneen massiivisen siittiötoksisuudelle altistumisen ja poikkeuksellisen runsaan uusien astmojen puhkeamisen välillä (Hyvönen & Syrjala, 2019). Epidemiologisia tutkimuksia siittiötoksisen sisäilma-altistumisen ja rakennukseen liittyvien oireiden yhteydestä ei ole tehty.

Tässä tutkimuksessa selvitetään koululuokkien siittiötoksisten pölyjen ja mikrobin yhteyttä opettajien kokemuksiin työympäristöön liittyviin oireisiin.

## 2 Kirjallisuuskatsaus

### 2.1 Sisätilojen olosuhdetekijät ja altisteet

Sisäilmasto vaikuttaa tilankäyttäjien viihtyvyyteen ja se voi joissakin tapauksissa aiheuttaa terveyshaittaa (WHO, 2009). Sisäilmastolla tarkoitetaan Työterveyslaitoksen määritelmän mukaisesti rakennusten sisäilman ja sisätilojen fysikaalisten ominaisuuksien muodostamaa kokonaisuutta. Sisäilmalla tarkoitetaan rakennuksen sisäpintojen rajaamaa ilmaa. Fysikaalisiin ominaisuuksiin kuuluvat lämpö- ja kosteusolosuhteet, ilman liikkeet, valoisuus ja ääniolosuhteet. Sisäilmassa voi esiintyä epäpuhtauksina kaasuja, kemikaaleja, nestemäisiä aerosoleja sekä kuituja ja muita hiukkasia. Fysikaalisten ja kemiallisten altisteiden lisäksi sisätiloissa voi esiintyä erilaisia biologisia epäpuhtauksia, kuten huonekasveja, eläimistä ja hyönteisistä peräisin olevia allergeeneja ja muita altisteita. Myös mikrobeja, kuten bakteereja, sieniä, viruksia ja alkueläimiä, esiintyy sisäilmassa, samoin kuin näiden rakenneosasia ja myrkyjä eli toksiineja. Sisäilman epäpuhtauksia on luokiteltu Taulukossa 1.

**Taulukko 1. Sisäilman epäpuhtauksia luokiteltuna.**

Luokka	Altisteet
Hiukkaset	pienhiukkaset, kuidut, mikrobit ja niiden osat, allergeenit (siitepöly, home, eläinperäiset, pölypunkit)
VOC	alkoholit, aldehydit, ketonit, esterit, eetterit, aromaattiset ja klooratut hiilivedyt
SVOC ja haihtumattomat orgaaniset yhdisteet	bakteeritoksiinit, mykotoksiinit, $\beta$ -glukaanit, endotoksiinit, klooratut ja polyaromaattiset hiilivedyt, ftalaatit, pestisidit, herbisidit
Epäorgaaniset kaasut	CO <sub>2</sub> , CO, radon, otsoni, rikki- ja typpiyhdisteet
Sekoituksia	ympäristön tupakansavu, muut savut

Lyhenteet: VOC, haihtuvat orgaaniset yhdisteet (volatile organic compounds); SVOC, puolihaihtuvat orgaaniset yhdisteet (semi-volatile organic compounds); CO<sub>2</sub>, hiilidioksidi; CO, häkä.

Sisätilojen optimaaliset lämpöolosuhteet riippuvat niin tilojen käyttötarkoituksesta, ilmankosteudesta ja -liikkeistä kuin käyttäjien henkiökohtaisista mieltymyksistäänkin (Höppe & Martinac, 1998; Melikov, 2004). Sisätilojen ilmankosteutta mitataan suhteellisena kosteutena (RH, relative humidity), joka riippuu vesihöyryn määrän lisäksi ilman lämpötilasta (Wolkoff, 2018). Ilman liikkeet ja vetoisuus koetaan myös tärkeäksi viihtyvyystekijäksi, ja

nopeudeltaan yli 0,2 m/s ilmavirtauksia vältetään vedon tunteen estämiseksi (Melikov, 2004). Sekä valo- että ääniolosuhteiden on todettu vaikuttavan merkittävästi ihmisten hyvinvointiin ja työtehoon (Basner et al., 2014; Xiao et al., 2021).

Sisätilojen kemialliset altisteet voivat esiintyä kaasumaisina, nestemäisinä aerosoleina tai hiukkasina, jotka voivat olla sisäilman lisäksi varastoituneina pinnoilla, sisustusmateriaaleissa ja huonepölyssä. Sisäilmassa voi esiintyä monia epäorgaanisia kaasuja. Hiilidioksidi (CO<sub>2</sub>) on tyypillinen sisäilman laatua heikentävä, kohtalaisen vaaraton kaasu, jota tuotetaan hengityksen mukana (Du et al., 2020). Häkä (CO) on keskushermostolle ja sydämelle myrkyllinen hajuton kaasu, jota syntyy epätäydellisissä polttoprosesseissa sisä- ja ulkotiloissa (Kinoshita et al., 2020). Maaperästä nouseva radioaktiivinen radon-kaasu ja sen hajoamistuotteet ovat merkittävä keuhkosityövän aiheuttaja (WHO, 2010; Lorenzo-González et al., 2019). Voimakkaasti hapettavaa otsonia (O<sub>3</sub>) tulee sisätiloihin pääosin ulkoilmasta, mutta myös sisätiloissa voi olla otsonia tuottavia laitteita, kuten kopiokoneita (Salonen et al., 2018). Rikkiyhdisteitä, kuten rikkivetyä (H<sub>2</sub>S), voi päästä sisäilmaan viemärikaasuvuodon takia (Szabo, 2018). Rikkidioksidin (SO<sub>2</sub>) pääasiallinen lähde on fossiilisten polttoaineiden käyttö (Tran et al., 2020). Typen oksideja syntyy korkeissa lämpötiloissa erityisesti liikenteen päästöinä, mutta myös sisätiloissa esimerkiksi kaasuliedestä (Salonen et al., 2019).

Monet päästölähteet ovat erilaisten altisteiden moninaisia sekoituksia. Esimerkiksi tupakansavu sisältää tuhansia yhdisteitä kaasuna, kiinteinä hiukkasina ja aerosoleina, joista monet ovat toksisia (Apelberg et al., 2013). Myös puun pienpoltosta syntyvässä savussa on runsaasti erilaisia haitallisia yhdisteitä (Nagappan et al., 2021).

Sisäilman hiukkaset eroavat toisistaan sekä koon että koostumuksen suhteen. Karkeat hiukkaset ovat halkaisijaltaan alle 10 µm (PM<sub>10</sub>), pienet hiukkaset alle 2,5 µm (PM<sub>2,5</sub>) ja ultrapienet eli nanohiukkaset alle 0,1 µm (PM<sub>0,1</sub>) (Morakinyo et al., 2016). Nanohiukkasille altistumisen on havaittu olevan erityisen haitallista (Kim et al., 2015). Hiukkaset sisältävät tuhansia erilaisia aineita, kuten ftalaatteja ja muita muovinpehmentimiä, raskasmetalleja, palonestoaineita ja biosidejä (Dong et al., 2019; Lucattini et al., 2018). Rakennusten eristemateriaalit ovat tyypillinen mineraalikulitujen päästölähde, joista erityisesti asbestikuidut on todettu vaarallisiksi (Niklinski et al., 2004). Biologista alkuperää olevia hiukkasia ovat muun muassa siitepölyt, ihmis- ja eläinperäinen hilse, hyönteisten osat ja mikrobit, ja monet näistä voivat toimia allergeeneina (Tran et al., 2020).

Sisäilmasta on löydetty satoja erilaisia haihtuvia orgaanisia yhdisteitä (volatile organic compounds, VOC:t), mutta tavallisesti yksittäisten yhdisteiden pitoisuudet ovat ei-teollisten rakennusten sisäilmassa kohtalaisen matalia (Paciência et al., 2016). Kokonais-VOC-pitoisuudet (TVOC) ovat yleensä sisätiloissa korkeampia kuin ulkoilmassa (Tsai, 2019). Tyypillisiä VOC:eja sisäilmassa ovat alkyylibentseenit, alkaanit, terpeneeni, alifaattiset aldehydit ja eräät klooratut alifaattiset hiilivedyt. Osa VOC:eista on arvioitu ärsyttämättömiksi, kun taas osa on voimakkaasti ärsyttäviä, kuten formaldehydi tai 2-etyyli-1-heksanoli (Salonen, Pasanen et al., 2009). Formaldehydi on luokiteltu myös syöpää aiheuttavaksi (IARC, 2006).

VOC:t ovat joko teollisesti valmistettuja tai biologisesti tuotettuja (Tsai, 2019). Teollisia VOC:eja irtoaa emissioina erityisesti uusista rakennusmateriaaleista ja irtaimistosta (Suzuki et al., 2020). Puumateriaaleista haihtuu myös biologisia VOC:eja (Adamová et al., 2020; Alapieti et al., 2021). Mikrobit tuottavat myös aineenvaihduntansa yhteydessä VOC:eja, joita kutsutaan MVOC:eiksi (microbial volatile organic compounds) (Korpi et al., 2009). Lisäksi kosteus ja mikrobikasvu aiheuttavat rakennusmateriaalien hajoamista, jonka seurauksena VOC-emissiot lisääntyvät (Claeson et al., 2007; Hsu et al., 2017; Institute of Medicine (US) Committee on Damp Indoor Spaces and Health, 2004; Polizzi et al., 2009). Puoli haihtuvat orgaaniset yhdisteet (semi-volatile organic compounds, SVOC) ja haihtumattomat orgaaniset yhdisteet ovat huoneilmassa pääosin kiinteässä olomuodossa, ja niitä on todettu runsaasti erilaisissa kuluttajatuotteissa ja sisäilman hiukkasissa (Lucattini et al., 2018).

Sisäilmassa on monia mikrobeja, kuten homeita ja muita sieniä, bakteereja, arkkeja, ameeboja ja viruksia (Cox et al., 2020; WHO, 2009). Kosteusvaurioiset rakenteet mahdollistavat mikrobikasvua ja voivat olla merkittävä sisäilman mikrobien päästölähde. Kokonaisten mikrobien ja rihmojen lisäksi sisäilmaan voi päästä mikrobien rakenneosia, kuten  $\beta$ -glukaania, kitiiniä ja lipopolysakkaridia (LPS) eli endotoksiinia, sekä toksiineja, MVOC:eja ja muita aineenvaihduntatuotteita (Andersson et al., 2020; Brasel, Douglas et al., 2005; Brasel, Martin et al., 2005; Gareis & Gottschalk, 2014; Korkalainen et al., 2017; WHO, 2009).

Kosteusvaurioituneiden rakennusten rakenteissa, ilmanvaihtojärjestelmissä ja sisätiloissa kasvaa erilaisia toksiineja tuottavia sieniä ja bakteereja (Andersson et al., 1997; Castagnoli, Marik et al., 2018; Engelhart et al., 2002; Fog Nielsen, 2003; Hendry & Cole, 1993; Hirvonen et al., 2005; Jarvis & Miller, 2005; Rasimus-Sahari et al., 2015; Salo et al., 2019; Salo et al., 2020; Viegas et al.,

2020). Mikrobitoksiineja on tunnistettu sisäilman hiukkasista, laskeumapölystä, sisäilman elinkykyisistä mikrobeista sekä rakennusmateriaaleista ja niistä viljellyistä mikrobeista (Andersson et al., 1997; Andersson et al., 2010; Bloom et al., 2009; Došen et al., 2016; Park, J. H. et al., 2018; Peitzsch et al., 2012; Polizzi et al., 2009; Täubel et al., 2011; Tirkkonen et al., 2016; Viegas et al., 2019; Viegas et al., 2020). Ilmassa leijuva pöly, itiöt ja mikrobikasvustojen palaset voivat toimia mikrobitoksiinien kantajina sisäilmassa (Brasel, Douglas et al., 2005; Brasel, Martin et al., 2005; Lemons et al., 2019). Toksiinit voivat myös aerosolisoiua, erityisesti ilmapirran vaikutuksesta (Aleksic et al., 2017; Andersson et al., 2010). Tuoreiden tutkimusten mukaan mikrobikasvustot voivat erittää rasvakalvollisia nesterakkuloita, jotka sisältävät jopa 100-kertaisia toksiinipitoisuuksia itiöihin verrattuna (Andersson et al., 2020; Castagnoli, Marik et al., 2018; Gareis & Gareis, 2007; Gareis & Gottschalk, 2014; Salo, Marik, Mikkola et al., 2019). Nämä nesterakkulat voivat myös aerosolisoiua hyvin herkästi, jopa seisovassa ilmassa (Andersson et al., 2020; Castagnoli, Marik et al., 2018; Salo, Marik, Mikkola et al., 2019).

## **2.2 Rakennukseen liittyvät oireet**

### **2.2.1 Tunnetut rakennukseen liittyvät oireet ja sairaudet**

1970-luvulla tiedettiin passiivisen tupakoinnin, puunpolton savun, VOC:ien, hiilimonoksidin, hiilidioksidin, asbestin, radonin ja kosteusvaurioiden voivan heikentää sisäilman laatua kodeissa ja ei-teollisissa työympäristöissä (Lebowitz, 1983; Samet et al., 1987). Mikrobikasvulla saastuneiden ilmastointilaitteiden raportoitiin aiheuttaneen allergista alveoliittia (Banaszak et al., 1970). Mikrobikasvulla saastuneiden ilmankostuttimien yhteydessä esiintyvistä sairaudesta käytettiin nimeä ilmankostutinkuume (Hendrick, 1985). Tuolloin raportoitiin epidemioita, joissa Legionella-bakteeria levisi sisäilmaan ilmanvaihto- ja vesijärjestelmistä aiheuttaen legionelaistautia (Dondero et al., 1980; Eickhoff, 1979; Fraser et al., 1977). Immuunipuutteisilla potilailla todettiin vakavia Aspergillus-infektioita ilmanvaihdon ja rakennusmateriaalien Aspergillus-kasvuun liittyen (Aisner et al., 1976; Mahoney et al., 1979; Rose, 1972). Näitä sairauksia on kutsuttu myös rakennukseen liittyviksi sairauksiksi (building-related illness, BRI).

Sairas rakennus –oireyhtymä (sick building syndrome, SBS) termi otettiin käyttöön 1970-luvulla, kun toimistotyöntekijöillä todettiin lisääntyneitä työympäristöön liittyvää oireilua (Finnegan et al., 1984; WHO, 1983). Ilmiölle ei ole yhtä ainoaa täsmällistä määritelmää, mutta Maailman terveysjärjestön (WHO:n) 1982 sopiman määritelmän mukaan rakennuksessa oleskelun yhteydessä esiintyy oireiden pahenemista, ja rakennuksesta poistuttaessa oireet helpottavat (WHO, 1983). Koneellisen ilmanvaihdon puutteiden, kokolattiamattojen ja muiden laajojen tekstiilipintojen, ilmalämmityksen sekä energiaa säästävien ja ilmatiiviiden rakenneratkaisujen epäiltiin olevan ilmiön taustalla (Burge et al., 1987; Finnegan et al., 1984; WHO, 1983). Oireiston monitekijäisyyden ja määritelmien moninaisuuden takia SBS-termiä on sittemmin ehdotettu vältettäväksi (Thörn, 1998). Myöhemmin on yleistynyt termi rakennukseen liittyvät oireet (building-related symptoms, BRS), joka tarkoittaa käytännössä samaa kuin SBS (Veenaas et al., 2020), mutta korostaa potilaan oireita rakennuksen ”sairauden” sijasta. Nykyisin sisäilmaan liittyviä terveyshaittoja tutkitaan usein spesifisten altisteiden ja yksittäisten oireiden/sairauksien välisten yhteyksien kautta.

WHO:n varhaisessa raportissa keskeisiksi oireiksi tunnistettiin silmien, nenän ja kurkun ärsytys, limakalvojen ja ihon kuivuus, punoitus, uupumus, päänsärky, toistuvat hengitystieinfektiot, yskä, äänen käheys, hengityksen vinkuminen, kutina, epäspesifinen yliherkkyys, pahoinvointi ja huimaus (WHO, 1983). Muita myöhemmin kirjallisuudessa toistuvasti raportoituja BRS-oireita ovat kuumeilu, vilunväristykset, nenän tukkoisuus, kirvely, verenvuoto, nuhavuoto, aivastelu, silmäluomien turvotus, kurkkukipu, hengenahdistus, astmakohtaukset, ihottuma, ihon kutina, unettomuus, nukahtamisvaikeus, keskittymisvaikeus, astman puhkeaminen ja paheneminen sekä allerginen nuha (Allermann et al., 2007; Assoulin-Daya et al., 2002; Finnegan et al., 1984; Jaakkola et al., 2013; Lu et al., 2007; Quansah et al., 2012; Wang, J. et al., 2020; Zhang, X. et al., 2012).

## **2.2.2 Sisäilman altisteiden yhteys rakennukseen liittyviin oireisiin**

Tuoreessa meta-analyysissä VOC:ien todettiin olevan yhteydessä astman esiintyvyyteen, hengityksen vinkumiseen, kurkun ärsytykseen sekä viitteellisesti muihin oireisiin tai sairauksiin (nuha, bronkiitti, hengityshäiriöt nukkuessa, COPD, keuhkosityöpä) (Alford & Kumar, 2021). Useiden MVOC:ien on todettu olevan toksisia (Bennett & Inamdar, 2015), ja 1-okten-3-oli on vastikään todettu oksidatiivista stressiä aiheuttavaksi mitokondriotoksiiniksi (Macedo et al., 2020).

Pohjois-eurooppalaisessa asuinrakennusten tutkimuksessa MVOC:ien (vetosuhteet eli OR:t sulkeissa) 2-pentanolin (1,5), 2-heksanonin (2,3), 2-pentyylifuraanin (1,4), 1-okten-3-olin (1,9) sekä formaldehydin (1,6) ja Texanolin (1,2) pitoisuudet sisäilmassa olivat tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä BRS-oireisiin (Sahlberg et al., 2013). Tuoreessa yhdistetyssä eläintutkimuksessa hiirillä ja kohorttitutkimuksessa ihmisillä ei havaittu viitteitä puuperäisten VOC:ien astmaa aiheuttavasta tai allergisesta vaikutuksesta (Junge et al., 2021). Kuitenkin aiemmissa tutkimuksissa puuperäisten korkeiden  $\alpha$ - ja  $\beta$ -pineenin, heksanaalin, nonanaalin ja dekanaalin pitoisuuksien on todettu aiheuttavan ärsytysoireita (Adamová et al., 2020).

Mineraalikuituja käytetään laajasti rakennusmateriaaleissa, ja niitä voi esiintyä sisäilmassa (Salonen, Lappalainen et al., 2009). Mineraalikuidut laskeutuvat nopeasti pinnoille, joilta ne voivat esimerkiksi käsien välityksellä päätyä silmien sidekalvoille ja aiheuttaa ärsytysoireita. Luonnosta peräisin olevien asbestikuitujen käyttö on laajasti kielletty niiden syöpä- ja keuhkofibroosiriskin takia (Emmett, 2021). Asbestikuitujen korvaajiksi kehitettyjen teollisten mineraalikuitujen on todettu olevan solu- ja genotoksisia ihmisen keuhkosoluille ja aiheuttavan oksidatiivista stressiä (Cavallo et al., 2004; Rapisarda et al., 2015), mutta tuoreen meta-analyysin mukaan työperäiseen altistumiseen ei kuitenkaan näytä liittyvän kohonnutta hengitysteiden syöpäriskiä (Egnot et al., 2020).

Rakennusten kosteus- ja mikrobivaurioiden sekä homeen hajun on todettu olevan yhteydessä altistuneiden astman puhkeamiseen, astman pahenemisvaiheisiin, yskään, hengityksen vinkumiseen, hengenahdistukseen, allergiseen nuhaan, ylähengitystieoireisiin ja keuhkoputkentulehduksiin (Fakunle et al., 2020; Fisk et al., 2019; Jaakkola et al., 2013; Mendell et al., 2011; Quansah et al., 2012; Vilén & Putus, 2021; WHO, 2009).

*In vitro* toksisuuden ja rakennukseen liittyvien oireiden yhteyttä on tutkittu niukasti ja vaihtelevilla menetelmillä. Ihmisen keuhkoepiteelisoluilla (A549) tutkittu laskeumapölyn immunotoksisuus todettiin tilastollisesti merkitsevästi suuremmaksi korkean BRS-tason kouluissa verrattuna kontrollikouluihin (Allermann et al., 2003). Toimistoissa samalla menetelmällä mitattu immunotoksisuus oli yhteydessä keskushermosto-oireisiin, mutta ei limakalvo- tai iho-oireisiin (Allermann et al., 2007). Tuoreemmassa työssä yhden kosteusvaurioisen koulun laajojen korjausten jälkeen todettiin sisäilman partikkelien immunotoksisuuden ja opettajien nenähuuhtelunäytteiden



tulehdusmerkkiaineiden lasku; yhteyttä opettajien oireisiin ei kuitenkaan tutkittu tai raportoitu (Roponen et al., 2013).

### **2.2.3 Yksilölliset rakennukseen liittyvien oireiden riskitekijät ja ympäristöherkkyys**

Naissukupuolen, atopian, allergioiden ja useissa tutkimuksissa myös tupakoinnin on havaittu olevan BRS-oireiden riskitekijöitä (Brasche et al., 2001; Eriksson & Stenberg, 2006; Gomzi et al., 2007; Lim et al., 2015; Lu et al., 2017; Norback, 2009; Runeson et al., 2006). Myös psykososiaalisen kuormituksen, kuten työhön liittyvän stressin, liiallisen työmäärän, heikon työn ohjauksen ja heikon työtyytyväisyyden on todettu lisäävän BRS-oireiden riskiä (Azuma et al., 2017; Norback, 2009; Norbäck et al., 1990; Runeson et al., 2006). Iän vaikutuksesta BRS-oireiden riskiin on saatu ristiriitaisia tuloksia eri tutkimuksissa (Azuma et al., 2017; Brasche et al., 2001; Norback, 2009; Runeson et al., 2006). Neuroottisuuden ja somatisaatiotaipumuksen on todettu liittyvän korkeampaan BRS-oireiden esiintyvyyteen (Gomzi et al., 2007; Nordin, 2020).

Viime vuosina lisääntyvää huomiota on saanut ympäristöherkkyys, johon liittyy oireiluerkkyyttä ympäristön yleisille altisteille, joista useimmat ihmiset eivät saa oireita (IPCS (International Programme on Chemical Safety), 1996). Yleisiä oireita provosoivia altisteita ovat puhdistusaineet, tupakansavu, hajusteet, torjunta-aineet ja polttoaineiden savut (Van den Bergh et al., 2017). Epäspesifistä rakennukseen liittyvää oireilua (jopa ilman käytettävissä olevilla mittauksilla todennettavissa olevaa sisäilmahaittaa), monikemikaaliyliherkkyyttä, äänyliherkkyyttä eli hyperakusaa ja sähköyliherkkyyttä pidetään ympäristöherkkyuden alalajeina, ja näillä on todettu vahva yhteisesiintyvyys (Baliatsas et al., 2016; Palmquist et al., 2014). Ympäristöherkillä on havaittu olevan runsaasti pitkittyviä rakennukseen liittyviä oireita ja korkea yhtäaikainen sairastavuus muun muassa allergisen ja ei-allergisen astman, keuhkohtaumataudin, allergisen nuhan, kroonisen sivuontelotulehduksen, atooppisen ihottuman, migreenin, reumasairauksien, fibromyalgian, ärtyvän suolen, masennuksen, ahdistuneisuushäiriöiden ja unihäiriöiden (unettomuuden, virkistämättömän unen, heikentyneen unen laadun ja lisääntyneen unen tarpeen) kanssa (Claeson et al., 2018; Karvala, Sainio, Palmquist, Nyback et al., 2018; Nordin & Nordin, 2016).

Ympäristöherkkyuden kehittymisen syyt ovat edelleen avoinna. Yhteisten piirteiden, yhteisesiintyvyyden ja liitännäissairauksien samankaltaisuuksien takia

on kuitenkin perustellusti ehdotettu, että erilaisten ympäristöherkkyyden alalajien taustalla olisi yhteisiä mekanismeja. Mekanismeiksi on ehdotettu muun muassa kemosensoresin järjestelmän aktivaatiota ja neurogeenista tulehdusta, keskushermoston herkistymistä ja jopa ehdollistumista kokemaan oireita vaarattomista altisteista (Claeson et al., 2018; Karvala, Sainio, Palmquist, Nyback et al., 2018; Nordin, 2020; Van den Bergh et al., 2017). Ympäristöherkillä on kuitenkin tehty havaintoja myös poikkeavuuksista vierasaineiden käsittelyyn osallistuvien sytokromi P450 –ryhmän entsyymien ja tulehdusta säätelevän typpioksidisyntaasin geneeissä (Caccamo et al., 2013; De Luca et al., 2015; Hetherington & Battershill, 2013; Korkina et al., 2009). Tuoreessa suomalais-ruotsalaisessa tutkimuksessa merkittävä osa ympäristöherkistä raportoi ympäristöherkkyytensä kehittyneen voimakkaan tai pitkäkestoisen kemikaalialtistumisen jälkeen (Karvala, Sainio, Palmquist, Claeson et al., 2018). Toksisen sisäilma-altistumisen vaikutusta ympäristöherkkyyden kehittymiseen ei tiettävästi ole tutkittu.

### **2.3 Sisätilojen toksisuuden tutkiminen**

Sisäilman toksinen altistuminen koostuu lukemattomista eri pitoisuuksilla olevista aineista, joiden aiheuttaman terveyshaitan arvioiminen on haastavaa (Andersson et al., 2010; Dong et al., 2019; Miller & McMullin, 2014; Straus, 2009; Viegas et al., 2020). Mikrobitoksiineja tiedetään olevan ei-teollisten rakennusten sisätiloissa, mutta yksittäisten toksiinien pitoisuudet ovat olleet yleensä pieniä (Bloom et al., 2009; Peitzsch et al., 2012; Täubel et al., 2011). Kuitenkin vain osa mikrobitoksiineista tunnetaan, ja uusia, aiemmin tuntemattomia toksineja tunnistetaan edelleen. Mikrobitoksiinien lisäksi satoja toksisia ympäristön kemikaaleja kuten muovinpehmentimiä, palonestoaineita, polysyklisiä aromaattisia hiilivetyjä, kasvinsuojeluaineita ja muita biosidejä on tunnistettu sisätilojen pölystä (Dong et al., 2019). Monien yleisesti käytettyjen kemikaalien toksisia ominaisuuksia ei toistaiseksi tunneta (Zhang et al., 2014). Kemiallisilla menetelmillä ei voida määrittää hyvin kompleksisen mikrobitoksiinien ja toksisten kemikaalien muodostaman kokonaisaltistumisen ja niiden yhteisvaikutusten haitallisuutta. Biologiset testit, jotka antavat paremman kuvan kokonaistoksisuudesta, ovat välttämättömiä menetelmiä toksisten mekanismien ymmärtämisessä, tunnettujen ja tuntemattomien toksiinien tunnistamisessa ja kompleksisen toksisen altistumisen terveydellisen merkityksen tutkimisessä (Andersson et al., 1997; Holme et al., 2020; Mikkola et al., 2004; Pieckova &

Wilkins, 2004; Zhang et al., 2014). Eri biotestien herkkyydet ja tarkkuudet kuitenkin vaihtelevat, eikä yhtä kattavaa menetelmää sisäilman kaikkien toksisten altisteiden tunnistamiseen ole. Sisätilanäytteiden toksisuuden tutkimiseen on käytetty erilaisia solumalleja, kuten ihmisen ja koe-eläinten keuhkosoluja, makrofageja, monosyyttejä, neutrofiilejä, NK- eli luontaisia tappajasoluja, keratinosyyttejä, munuaissoluja ja E.coli bakteereja (Allermann et al., 2003; Andersson et al., 1997; Hirvonen et al., 2005; Holme et al., 2020; Tirkkonen et al., 2017; Vilén et al., 2017).

Sian siittiöiden liikkuvuuden määrittämiseen perustuvaa siittiötestiä (boar sperm motility inhibition assay, BSMI) on käytetty 1990-luvulta saakka tunnistamaan toksisia mikrobeja ja pölyjä kosteus- ja homevaurioisista rakennuksista, joissa on raportoitu terveyshaittoja (Andersson et al., 1997; Andersson et al., 2010; Andersson et al., 2020; Castagnoli, Marik et al., 2018; Hoornstra et al., 2003; Mikkola et al., 2015; Mikkola et al., 2017; Rasimus-Sahari et al., 2015; Salo, Marik, Mikkola et al., 2019; Salo et al., 2020). Vaurioituneiden mitokondrioiden energiantuotannon häiriintyminen ja liiallinen reaktiivisten happiyhdisteiden (mtROS, mitochondrial reactive oxygen species) tuotanto estävät siittiöiden liikkeen, ja sian siittiötesti onkin herkkä menetelmä mitokondriomyrkkujen tunnistamiseen (Castagnoli, Salo et al., 2018; Hoornstra et al., 2003; Tonshin et al., 2010; Vicente-Carrillo et al., 2015; Zhang et al., 2021). Useat vauriorakennuksista eristettyjen mikrobien tuottamat toksiinit, kuten muun muassa valinomysiini, kereulidi, amylosiini, stefasidiini A ja B, fusarisidiinit, useat peptaibolit, ofioboliinit, ketoglobosiinit ja kommunesiinit, on todettu siittiötoksisiksi (Andersson et al., 1997; Andersson et al., 2010; Andersson et al., 2020; Castagnoli, Marik et al., 2018; Mikkola et al., 2015; Mikkola et al., 2017; Rasimus-Sahari et al., 2015; Salo, Marik, Mikkola et al., 2019; Salo et al., 2020). Myös erilaiset ympäristön saasteet, kuten monet torjunta-aineet, liikenteen päästöt, tupakansavu ja pienhiukkaset, siivousaineet, biosidit ja muut kuluttajakemikaalit, on todettu mitokondrio- tai siittiötoksisiksi (Ajao et al., 2015; Andersson et al., 2019; Daiber et al., 2020; Dreier et al., 2019; Meyer et al., 2013; Zolkipli-Cunningham & Falk, 2017).

## **2.4 Siittiötoksisille aineille altistumisen mahdolliset vaikutusmekanismit elimistössä**

### **2.4.1 Hengitystiealtistuminen toksisille aineille**

Hengitystiet puolustautuvat toksisilta pienhiukkasilta useilla eri tavoilla. Aivastelu, yskiminen ja niistäminen kuljettavat hiukkasia liman mukana ulos hengitysteistä tai nieltäväksi (Mack et al., 2019). Hengitysteiden limakalvojen pinnalla olevat värekarvat eli ciliat myös kuljettavat limaa ja partikkeleita kohti nielua (Gohy et al., 2016). Mikrobitoksiinit voivat kuitenkin heikentää värekarvojen liikettä, samoin kuin tupakansavulle altistuminen (Bennett et al., 2014; Lee et al., 2016; Pieckova & Jesenska, 1998; Pieckova & Kunova, 2002; Pieckova & Wilkins, 2004). Makrofagit pyrkivät fagosytoimaan eli nielemään hiukkasia neutraloitavaksi ja kuljetettavaksi pois hengitysteistä verenkierron tai imusuonten kautta (Mack et al., 2019). Myös fyysiset ja kemialliset mekanismit, kuten hiukkasten liukeneminen, huuhtoutuminen ja hajoaminen solunsisäisillä ja -ulkoisilla prosesseilla, poistavat altisteita hengitysteistä (Mack et al., 2019).

Hengitysteiden kokonaisuormitus hiukkasille kohdistuu eniten ylähengitysteihin. Karkeat, halkaisijaltaan 0,25–10 µm hiukkaset jäävät pääosin ylähengitysteihin, kun taas 0,01–0,1 µm hiukkaset päätyvät enimmäkseen keuhkorakkuloiden ja pienten keuhkoputkien alueelle. Paradoksaalisesti alle 0,01 µm kokoiset nanohiukkaset päätyvät pyörteisen ilmapirtauksen vaikutuksesta ylähengitysteiden limakalvoille sitä enemmän, mitä pienempiä hiukkaset ovat. Noin 0,2–0,5 µm kokoiset hiukkaset jäävät vähiten hengitysteihin, ja suurin osa niistä palautuukin uloshengityksen mukana pois hengitysteistä (Mack et al., 2019).

Toksisilla altisteilla on suora pääsy nenäontelosta keskushermostoon haju- ja kolmoishermon viejähaarakkeita pitkin sekä diffuusion ja kuljettumisen eli konvektion avulla verisuonien vierustiloja pitkin (Lochhead & Thorne, 2012). Tämä reitti ohittaa aivo-verisuoniesteen. Nenä-aivoreitin tärkeys on osoitettu kokeissa, joissa mitokondriotoksisen 1-metyyli-4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiinin annostelu nenän limakalvoille aiheutti hiirille Parkinsonin taudin (Rojo et al., 2006). Altisteet voivat imeytyä limakalvon läpi suoraan verenkiertoon tai imusuonistoon, jolloin ne ohittavat maksan ensikierron aineenvaihdunnan (Mack et al., 2019; Miller et al., 2017). Hengitysteiden kautta

toksiset altisteet voivat siis jakautua tehokkaasti elimistöön ja myös siirtyä suoraan keskushermostoon.

#### **2.4.2 Mitokondrioiden vaurioituminen**

Mitokondriot ovat kaksikalvoisia, omaa geneettistä perimää sisältäviä soluelimiä, joiden keskeinen tehtävä on solujen energiantuotanto (Nunnari & Suomalainen, 2012). Lisäksi mitokondriot ovat solujen toimintaa ohjaavia säätelykeskuksia, joiden keskeinen merkitys ihmisen fysiologisissa prosesseissa on tarkentunut viime vuosina (Moro, 2020; Nunnari & Suomalainen, 2012). Mitokondrioiden tehtäviä soluissa on energiantuotannon lisäksi solun aineenvaihdunnan, kalvopotentialin, kalsiumtasapainon ja solukuoleman (apoptoosin, pyroptoosin ja nekroosin) säätely, steroidien tuotanto sekä monet hormonaaliset ja immunologiset signaaloinnit (Aguilar-López et al., 2020; Breda et al., 2019; Moro, 2020; Mottis et al., 2019; Nunnari & Suomalainen, 2012). Elimistön reaktiiviset happiyhdisteet ovat pääosin mitokondrioiden tuottamia (Hernansanz-Agustín & Enríquez, 2021).

Geneettisistä syistä johtuvia, yleensä lapsuusiässä kehittyviä primaarisia mitokondriosairauksia tunnetaan yli 200 (Nunnari & Suomalainen, 2012). Myös terveiden yksilöiden mitokondriot voivat vaurioitua hankinnaisista syistä ja aiheuttaa sekundaarisia mitokondrioiden toimintahäiriöitä (Meyer et al., 2018). Mikrobitoksiinien, MVOC:ien, lääkkeiden, ympäristön kemikaalien, hajusteaineiden, tupakansavun, liikenteen päästöjen ja pienhiukkasten toksinen vaikutus voi vaurioittaa ihmisen mitokondrioita ja aiheuttaa niiden toimintahäiriöitä monilla mekanismeilla (Daiber et al., 2020; Dreier et al., 2019; Fetterman et al., 2017; Griffiths, 2005; Lu et al., 2007; Macedo et al., 2020; Meyer et al., 2018; Samet et al., 2020; Stoker et al., 2019; Teplova et al., 2017). Energiantuotanto voi häiriintyä sitruunahappokierron ja elektroninsiirtoketjun kompleksien toiminnan estymisen tai elektroninsiirtoketjun irtikytketymisen takia (Meyer et al., 2013). Myös rasvahappojen hapetus tai kuljetus, mitokondri-DNA:n (mtDNA) kopionti, mitokondrion proteiinituotanto, reaktiivisten happiyhdisteiden tuotanto (oksidatiivinen stressi), kalvopotentiali, kalsiumtasapaino tai mitokondrioiden jakautuminen tai yhdistyminen voivat häiriintyä (Meyer et al., 2013).

Lievän mitokondrioiden stressin, kuten energiansaannin ja erityisesti glukoosinsaannin rajoittamisen tai fyysisen kuormituksen, on todettu aiheuttavan reaktiivisten happiyhdisteiden tuotannon lisääntymisen seurauksena ihmisen

elimistön omien antioksidanttien tuotannon lisääntymistä (Palmeira et al., 2019). Tätä kutsutaan mitohormeesiksi, jonka seurauksena elimistön suojausmekanismi oksidatiiviselta stressiltä paranee, ja tämän on osoitettu myös hidastavan ikääntymisen vaikutuksia (Ristow & Zarse, 2010). Haitallinen, vaurioittava oksidatiivinen stressi syntyy hapettavien yhdisteiden, kuten reaktiivisten happi- ja typpiradikaalien liiallisesta määrästä suhteessa antioksidanttien määrään (Pisoschi et al., 2021). Oksidatiivinen stressi onkin tärkeä mitokondriotoksisuuden seuraus elimistössä, ja sen on todettu liittyvän monien sairauksien, muun muassa astman ja keuhkohtaumataudin patofysiologiaan (Meyer et al., 2018; Pisoschi et al., 2021; Sachdeva et al., 2019; Wiegman et al., 2015).

Mitokondriohäiriöt vaikuttavat elimistön tulehdusprosessiin eli inflammatoon useilla mekanismeilla (Breda et al., 2019). Reaktiivisten happiyhdisteiden kiihtynyt tuotanto aiheuttaa moninaisten solunsisäisten ja -ulkoisten viestiketjujen käynnistämisen lisäksi solujen vaurioita ja inflammasomien aktivaatiota (Missirola et al., 2020). Mitokondriot voivat myöskin erittää mitokondrioperäisiä vaurioistokuvioita (mtDAMP, mitochondrial damage-associated molecular patterns), kuten mtDNA:ta, kardioliipiiniä, adensiinitrifosfaattia (ATP, adenosine triphosphate) ja N-formyylipeptidejä, jotka puolestaan aktivoivat NLRP3 (NLR family, pyrin domain-containing-3)-, NLRC4 (NLR family CARD domain-containing protein 4)- ja AIM (absent in melanoma)-inflammasomeja (Dela Cruz & Kang, 2018; Grazioli & Pugin, 2018; Patel, 2018; West, 2017). Inflammasomien aktivaatio johtaa luontaisen ja hankitun immunitetin aktivoitumiseen, tulehduksellisten välittäjäaineiden vapauttamiseen ja inflammatoireaktion käynnistämiseen ja voimistamiseen (Evavold & Kagan, 2018; Hachim et al., 2020).

Mitokondrioiden toimintahäiriö voi aiheuttaa myös kemosensoittimien C-hermosäikeiden aktivaatiota (Nesushvili et al., 2013). Mitokondrioiden tuottamat reaktiiviset happiyhdisteet aktivoivat C-säikeiden TRP (transient receptor potential) -reseptoreita, jotka avaavat kalsiumionivirran solunulkoisesta tilasta solun sisään ja aiheuttavat hermosolun aktiopotentialin (Bessac & Jordt, 2008; Stanford et al., 2019). Lisäksi mitokondrioista vuotaneet ATP-molekyylit aktivoivat purinergistä 2X (P2X)-kanavaa aiheuttaen hermosäikeen aktivaatiota (Ruan et al., 2014). Suoran hermostimulaation lisäksi reaktiiviset happiyhdisteet aiheuttavat C-säikeiden perifeeristä herkistymistä lisäämällä TRP- ja P2X-reseptoreiden reaktioherkkyyttä (Ruan et al., 2014).

Mitokondrioiden toimintahäiriöt osallistuvat keskeisesti monien somaattisten sairauksien, kuten astman, keuhkohtaumataudin, keuhkofibroosin, lihavuuden,

insuliiniresistenssin, aikuistyyppin diabeteksen, kroonisten maksasairauksien, migreenin, neurologisten rappeumasairauksien kuten Alzheimerin taudin, Parkinsonin taudin ja amyotrofisen lateraaliskleroosin sekä elimistön ikääntymiseen liittyviin patofysiologisiin prosesseihin (Bansal & Kuhad, 2016; Cloonan & Choi, 2016; de Mello et al., 2018; Gao et al., 2017; Mansouri et al., 2018; Park J.S. et al., 2018; Pinti et al., 2019; Ryter et al., 2018; Sangwung et al., 2020; Schroth & Henson, 2020; Smeitink et al., 2019; Tobore, 2019). Mitokondriohäiriöt liittyvät myös psykiatristen häiriöiden, kuten masennuksen, ahdistuneisuushäiriön, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja skitsofrenian patofysiologiaan (Ben-Shachar & Karry, 2008; Filiou & Sandi, 2019; Klinedinst & Regenold, 2015; Morava et al., 2010; Petschner et al., 2018). Masennuksesta ja psykosomaattisiksi luokitelluista oireista kärsivien potilaiden mitokondrioiden energiantuotannon on todettu olevan selvästi heikentyneenä (Gardner & Boles, 2008; Klinedinst & Regenold, 2015). Koe-eläinmalleissa on myös havaittu mitokondriohäiriöiden muuttavan stressin aiheuttamia vasteita keskushermostossa (Emmerzaal et al., 2020).

### **2.4.3 Immunologinen inflammaatio**

Immuunijärjestelmä jakautuu luontaiseen ja hankittuun eli adaptiiviseen eli opittuun immunitettiin (Nicholson, 2016). Luontainen immunitetti jakautuu komplementin välittämään osaan ja solujen kuten makrofagien, neutrofiilien, eosinofiilien, luonnollisten tappajasolujen ja syöttösolujen välittämään osaan. Hankittu immunitetti perustuu oleellisesti B- ja T-lymfosyyttien sekä antigeenia esittelevien solujen toimintaan (Nicholson, 2016).

Luontaisen immunitetin solut tuottavat tulehdusvälittäjäaineita, kuten interleukiineja (IL), interferoneja (IFN), kemokiineja ja muita sytokiineja, jotka säätelevät ja ohjaavat luontaisen ja hankitun immunitetin toimintaa (Hachim et al., 2020). Osa näistä tulehdusvälittäjäaineista on tulehdusta edistäviä eli proinflammatorisia (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-12, IL-18, IL-21, IL-23, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , tuumorinekroositekijä (TNF)- $\alpha$ ), osa on tulehdusta vaimentavia eli anti-inflammatorisia (IL-10, TGF- $\beta$ ).

Kosteusvauriorakennuksista eristettyjen mikrobien ja niiden tuottamien toksiinien on todettu aiheuttavan inflammaatiota luontaisen ja hankitun immuunijärjestelmän aktivoitumisen kautta (Hirvonen et al., 2005; Holme et al., 2020; Huttunen et al., 2003; Kankkunen et al., 2009; Leino et al., 2003; Øya et al., 2019; Pylkkanen et al., 2004; Rasimus-Sahari et al., 2015; Rosenblum

Lichtenstein et al., 2015) erityisesti yhteisaltistuksessa LPS:n kanssa (Huttunen et al., 2004; Korkalainen et al., 2017). Jatkuvan hengitysteiden homeille altistumisen on ehdotettu aiheuttavan elimistön kroonista, matala-asteista tulehdustilaa (Holme et al., 2020). Myös monet muut sisäilman altisteet, kuten pienhiukkaset, tupakansavu, puun polttamisesta aiheutuva savu, VOC:it, polyaromaattiset hiilivedyt ja monet muut kemikaalit, voivat aiheuttaa tulehdusreaktiota (Bernstein et al., 2008; Mack et al., 2019; Morakinyo et al., 2016; Wong et al., 2016).

#### **2.4.4 Kemosensorisen järjestelmän aktivaatio ja perifeerinen herkistyminen sekä neurogeeninen inflammaatio**

C-hermosäikeet ovat osa ihmisen kemosensorista eli kemiallisia yhdisteitä aistivaa järjestelmää (Lang & Grafe, 2007). C-säikeet ovat ohuita, myeliinitupettomia, hitaasti johtavia hermosäikeitä, jotka aistivat hyvin monia ärsykejä: ärsyttäviä ja toksisia kemikaaleja, kuumuutta, kylmyyttä ja mekaanista ärsytystä (Wooten et al., 2014). C-säikeet ovat nosiseptoreita, jotka hermottavat kaikkia elimiä (Arcilla & Tadi, 2021; Julius, 2013). Kiertäjä- eli vagushermon hermottaa alahengitysteitä, sydäntä ja ruoansulatuskanavaa, kolmoishermon hermottaa ylähengitysteitä ja aivo- ja selkäydinhermot hermottavat ihoa. C-säikeiden pinnalla on kalsiumioneja läpäiseviä TRP (transient receptor potential)-kanavia, joita nisäkkäillä tunnetaan 28 erilaista alatyyppeä (Steinritz et al., 2018). Näistä tutkituimpia ovat kapsaisiini- ja lämpöherkkä TRP vanilloidi 1 (TRPV1), monikemikaaliherkkä TRP ankyriini 1 (TRPA1) sekä mentoli- ja kylmäherkkä TRP melastatiini 8 (TRPM8) (Samanta et al., 2018). TRP-kanavia on C-säikeiden lisäksi kaikkialla elimistössä monien eri solutyypin pinnalla (Steinritz et al., 2018). TRP-reseptorit tunnistavat laaja-alaisesti erilaisia kemikaaleja ja muita toksisia tai ärsyttäviä altisteita, kuten gram-negatiivisten bakteerien LPS:ia, sienten soluseinämän  $\beta$ -glukaania, mikrobitoksiineja, pienhiukkasia, tupakansavua, VOC:eja, hiilidioksidia ja reaktiivisia happi-, typpi- ja karbonyyliyhdisteitä (Bessac & Jordt, 2008; Chiu et al., 2013; Lehmann et al., 2016; Lin et al., 2020; Milici & Talavera, 2021; Shimizu et al., 2014; Steinritz et al., 2018; Viana, 2011). Mitokondrioiden toimintahäiriön ja oksidatiivisen stressin on todettu aiheuttavan TRP-kanavien välityksellä C-säikeiden aktivoitumista (Bahia et al., 2020; Nesuashvili et al., 2013; Stanford et al., 2019). C-säikeet aktivoivat ja herkistyvät myös tulehdusvälittäjäaineiden, kuten bradykiniinin, prostaglandiinien, leukotrieenien, histamiinin, ATP:n, hermokasvutekijän (NGF, nerve growth factor), TNF- $\alpha$ :n, IL-1 $\beta$ :n ja CC-kemokiiniligandi 2:n (CCL2)



vaikutuksesta (Bahia et al., 2020; Matsuda et al., 2019; Pecova et al., 2020; Ruan et al., 2014; Van den Eynde et al., 2021; Viana, 2011). TRP-kanavien lisäksi muun muassa ATP-molekyylejä tunnistavat P2X-reseptorit, histamiinireseptorit ja NGF-molekyylejä tunnistavat tropomyosiini reseptori kinaasi A (trkA)-reseptorit osallistuvat C-säikeiden herkistymiseen (Pecova et al., 2020; Ruan et al., 2014; Van den Eynde et al., 2021; Wong et al., 2016).

Selkäydinhermojen C-säikeiden aktiopotentiaali etenee ortodromisesti takajuuren hermosolmun kautta selkäyttimeen, jossa se muodostaa synapsin aivorunkoon johtavan hermosolun kanssa. Aivohermojen, kuten vagus- ja kolmoishermosten, C-säikeet etenevät aivorunkoon. C-säikeillä on kyky johtaa signaalia myös antidromisesti kohti ääreisosien hermonpäätteitä, joista vapautuu neurogeenista tulehdusta aiheuttavia neuropeptidejä, kuten substanssi P:tä (SP), kalsitoniiniin geeniin liittyvää peptidiä (CGRP, calcitonin gene-related peptide), neurokiniini A:ta (NKA) ja vasoaktiivista intestinaalista peptidiä (VIP) (Julius, 2013).

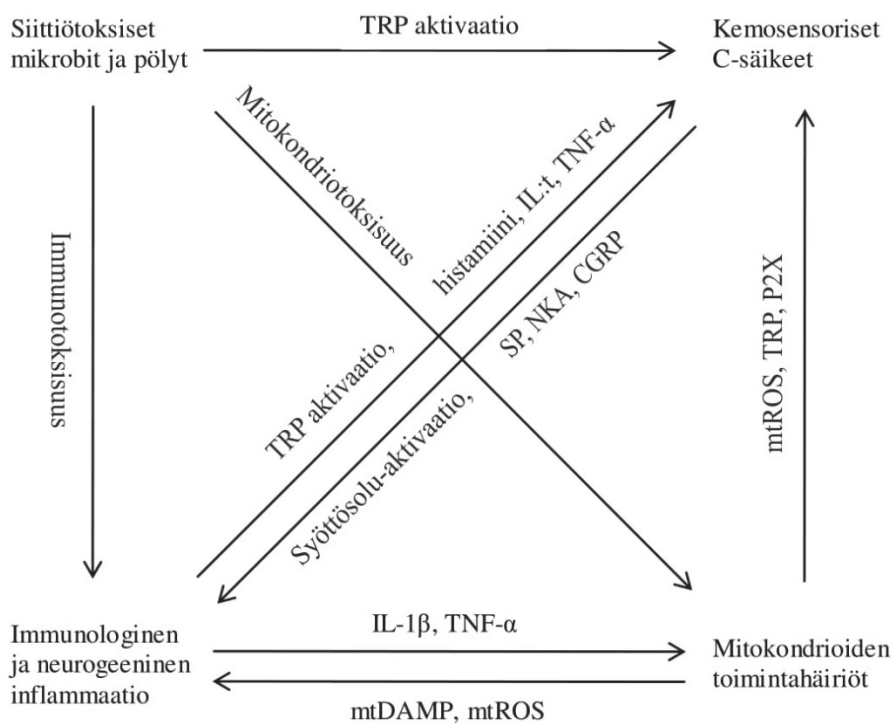
SP on voimakas tulehduksellinen välittäjäaine, joka aktivoi sekä luontaisen että hankitun immunitetin soluja, ja aiheuttaa tulehdusvälittäjäaineiden, kuten histamiinin, TNF- $\alpha$ :n, IL-12:n, IL-2:n ja interferoni gamman (IFN- $\gamma$ ) vapauttamista immuunisoluista (Suvas, 2017). VIP on verisuonia laajentava ja verisuonien seinämän nesteen läpäisevyyttä lisäävä viestiaine, jonka vaikutuksesta nestettä tihkuu kudoksiin aiheuttaen turvotusta (Bessac & Jordt, 2008). Se on lisäksi anti-inflammatorinen viestimolekyylä, joka jarruttaa immuunisolujen tulehdusvälittäjäaineiden, kuten TNF- $\alpha$ :n, IL-6:n ja IL-12:n tuotantoa, lisää anti-inflammatorisen IL-10:n eritystä ja ohjaa T-auttaja-soluja erilaistumaan Th2-suuntaan (Delgado et al., 2004; Iwasaki et al., 2019). Keuhkoissa se laajentaa keuhkoputkia rentouttamalla sileää lihasta (Delgado et al., 2004). CGRP on neuropeptidi, jolla on sekä inflammatorisia että anti-inflammatorisia vaikutuksia, ja jota eritetään usein yhdessä SP:n kanssa (Russell et al., 2014). Se laajentaa verisuonia, laskee verenpainetta, lisää kipuherkkyyttä, lisää hengitysteiden supistumisherkkyyttä, ja voi vaimentaa immuunisolujen, kuten monosyyttien ja neutrofiilien tulehdusvälittäjäaineiden eritystä (Russell et al., 2014).

### **2.4.5 Mitokondrioiden toimintahäiriöiden, oksidatiivisen stressin, inflammaation, kemosensorisen järjestelmän ja neurogeenisen inflammaation väliset riippuvuudet**

Mitokondrioiden toimintahäiriöt, oksidatiivinen stressi, immunologinen tulehdus, kemosensorinen järjestelmä ja neurogeeninen tulehdus ovat monin tavoin yhteydessä toisiinsa elimistön säätelyjärjestelmien kautta, kuten edellä on yksityiskohtaisemmin kuvattu. Näitä yhteyksiä on esitetty tiivistetysti kuvassa 1.

Sian siittiötesti on herkkä mitokondriovaurion ja oksidatiivisen stressin osoittaja (Castagnoli, Salo et al., 2018; Hoornstra et al., 2003; Tonshin et al., 2010; Vicente-Carrillo et al., 2015; Zhang et al., 2021). Niinpä siittiötoksille pölyille ja mikrobeille altistuminen voi aiheuttaa mitokondrioiden toimintahäiriötä ja oksidatiivista stressiä mitokondriotoksisuuden kautta. Useat mikrobien rakenneosaset, toksiinit ja kemikaalit ovat myös immunotoksisia ja aiheuttavat tulehdusreaktion aktivoitumista elimistössä (Hirvonen et al., 2005; Holme et al., 2020; Huttunen et al., 2003; Huttunen et al., 2004; Kankkunen et al., 2009; Korkalainen et al., 2017; Leino et al., 2003; Øya et al., 2019; Pylkkanen et al., 2004; Rasimus-Sahari et al., 2015; Rosenblum Lichtenstein et al., 2015). Mikrobien rakenneosasten ja monien toksisten kemikaalien tiedetään aiheuttavan kemosensoristen C-hermosäikeiden TRP-kanavien aktivoitumista, mistä seuraa neurogeenista tulehdusta (Bessac & Jordt, 2008; Chiu et al., 2013; Lehmann et al., 2016; Lin et al., 2020; Milici & Talavera, 2021; Shimizu et al., 2014; Stanford et al., 2019; Steinritz et al., 2018; Viana, 2011).

Mitokondrioiden vaurioituminen aiheuttaa reaktiivisten happiyhdisteiden liikatuotantoon liittyvän oksidatiivisen stressin lisäksi mtDNA:n, ATP:n, N-formyylipeptidien, kardiolipiinien ja muiden vaurioistoikuvioiden eli mtDAMP:ien (mitochondrial damage-associated molecular patterns) vapautumista (Dela Cruz & Kang, 2018; Grazioli & Pugin, 2018). mtDAMP:t ja reaktiiviset happiyhdisteet ovat keskeisiä immunologisen tulehduksen aiheuttajia (Gong et al., 2020). Reaktiiviset happiyhdisteet aiheuttavat myös TRP-kanavien aktivaatiota (Bessac & Jordt, 2008; Stanford et al., 2019). Solunulkoinen ATP aiheuttaa C-säikeiden P2X-reseptoreiden aktivaatiota (Gong et al., 2020). Erityisesti oksidatiivinen stressi aiheuttaa TRP- ja P2X-reseptorien herkistymisen kautta C-säikeiden perifeeristä herkistymistä (Ruan et al., 2014; Weng et al., 2013; Zhang, Q. et al., 2006).



**Kuva 1. Hypoteettinen malli siittiotoksisten mikrobitien ja pölyjen käynnistämistä patofysiologisista prosesseista. Lyhenteet: TRP transient receptor potential – ionikanva; IL interleukiini; TNF- $\alpha$  tuumorinekroositekijä alfa; SP substanssi P; NKA neurokiniini A; CGRP kalsitoniinin geeniin liittyvä peptidi; VIP vasoaktiivinen intestinaalinen peptidi; mtDAMP mitokondrioperäiset vaurioisto-kuviot; mtROS mitokondrioperäiset reaktiiviset happiyhdisteet; P2X purinerginen 2X –reseptori. Muokattu osatyöstä III.**

Immunitetin aktivaatiosta johtuva tulehdusprosessi aiheuttaa tulehdusvälittäjäaineiden kautta C-hermosäikeiden aktivaatiota ja herkistymistä. Tulehdusreaktiossa syntyvät leukotrieenit, prostaglandiinit, nitrorasvahapot, bradykiniini, histamiini, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ja monet muut tulehdusvälittäjäaineet aiheuttavat TRP-kanavien aktivaatiota ja herkistymistä (Pecova et al., 2020; Ruan et al., 2014; Van den Eynde et al., 2021; Wong et al., 2016). Tulehdusvälittäjäaineiden, kuten IL-1 $\beta$  ja TNF- $\alpha$ , on todettu myös häiritsevän mitokondrioiden toimintaa (Chen et al., 2010; Doll et al., 2015; Motori et al.,

2013; Shen et al., 2018; van Horsen et al., 2019). Oksidatiivinen stressi, jota syntyy mitokondrioiden toimintahäiriön lisäksi tulehdusreaktiossa, paradoksaalisesti myös lisää tulehdusreaktion kiihtymistä ja mitokondrioiden vaurioitumista (Elfawy & Das, 2019; Pisoschi et al., 2021; van Horsen et al., 2019).

### **3 Tutkimuksen tavoite**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli analysoida koululuokkien sisäilman mikrobien ja laskeumapölyn siirtötoksisuuksien vaikutusta

1. opettajien työympäristöön liittyvien perinteisten BRS-oireiden lukumäärään (I osatyö)
2. opettajien yleisimpien työympäristöön liittyvien ei-perinteisten BRS-oireiden (nBRS) lukumäärään (II osatyö)
3. opettajien työympäristöön liittyvien yksittäisten oireiden riskiin (III osatyö).



## 4 Aineisto ja menetelmät

### 4.1 Koulut

Tähän poikkileikkaustutkimukseen valittiin Helsingin kaupungin Kiinteistöviraston toimesta 15 koulua. Koulut oli rakennettu vuosina 1924–2004, ja yksi oli korjattu edeltävästi vuonna 2009. Kouluista 14 oli kohtalaisen suuria, pinta-alaltaan 2400–8300 m<sup>2</sup>. Yksi kouluista oli selvästi pienempi, pinta-alaltaan 474 m<sup>2</sup>. Kaikki rakennukset olivat betonirunkoisia. 13 koulussa oli koneellinen poistoilmajärjestelmä, kahdeksassa koulussa oli lisäksi koneellinen tuloilma ja yhdessä koulussa oli painovoimainen ilmanvaihto. Kahdeksassa koulussa oli tehty useita kosteus- ja sisäilmatutkimuksia, yhdessä koulussa oli tehty yksi tutkimus ja kuudessa koulussa ei ollut todettu tarvetta sisäilmatutkimuksille.

### 4.2 Opettajat

Opettajat täyttivät valintakriteerit, jos he työskentelivät vähintään seitsemän tuntia viikossa tutkittavassa koulussa, olivat olleet vähintään vuoden ajan samassa koululuokassa, eivät olleet tutkimushetkellä raskaana, ja heidän työpisteestään oli saatavilla vähintään yksi toksisuusmittaus. Oppilaiden oireita ei tutkittu.

Kysely lähetettiin kaikille tutkittavien koulujen opettajille sähköpostilinkkinä Webropol-ohjelmaan. Kysely toteutettiin 18.5.–10.6.2011 ennen kesäloman alkua. Taustatiedot sisälsivät iän, sukupuolen, tupakoinnin ja atopian. Kyselyssä tiedusteltiin oireiden esiintymistä viimeisen 12 kuukauden aikana. Lisäksi oireista kysyttiin, oliko tutkittava kokenut oireen liittyvän työpaikalla oleskeluun ja oliko tutkittava kokenut oireen helpottaneen loma-aikoina. Jos opettaja oli raportoinut oireen liittyneen työpaikalla oleskeluun, se luokiteltiin työympäristöön liittyväksi. Tutkimukseen osallistuminen oli vapaaehtoista. Tutkittavilta kysyttiin kirjallinen suostumus tutkimukseen osallistumiseen. Tulokset kerättiin ja käsiteltiin anonymisti niin, ettei yksittäisiä vastaajia pystynyt tunnistamaan. Helsingin yliopistollisen sairaalan Eettisen toimikunnan kannanoton mukaan virallista lausuntoa ei tarvittu tämänkaltaisen anonymin tutkimuksen toteuttamiseen.

### 4.3 Sisätilänäytteet

Koululuokista kerättiin kahdenlaiset näytteet: pyyhintäpöly- ja mikrobinäytteet. Yksi tiimi toteutti näytteenotot, ja erillinen tiimi keräsi terveystiedot. Pyyhintäpölynäytteet kerättiin 17.3.–11.6.2011 välisenä aikana pumpulipuikkoja käyttäen lattian yläpuolisilta pinnoilta (esimerkiksi kaappien ja valaisimien päältä), jotka oli edellisen kerran puhdistettu 8–12 kuukautta aiemmin. Sisäilman mikrobinäytteet kerättiin 9.5.–1.6.2011 välisenä ajankohtana antamalla mikrobin laskeutua oppituntien aikana avoimille laskeumamaljoille yhden tunnin näytteenottoajalla. Mikrobin annettiin kasvaa mallasagar-maljoilla (mallasuute 70167, Sigma-Aldrich, Merck KGaA, Darmstadt, Germany; agar 05039, Sigma-Aldrich, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) 4–6 viikkoa 22–24 °C lämpötilassa, jonka jälkeen kasvustojen biomassat kerättiin näytteiksi.

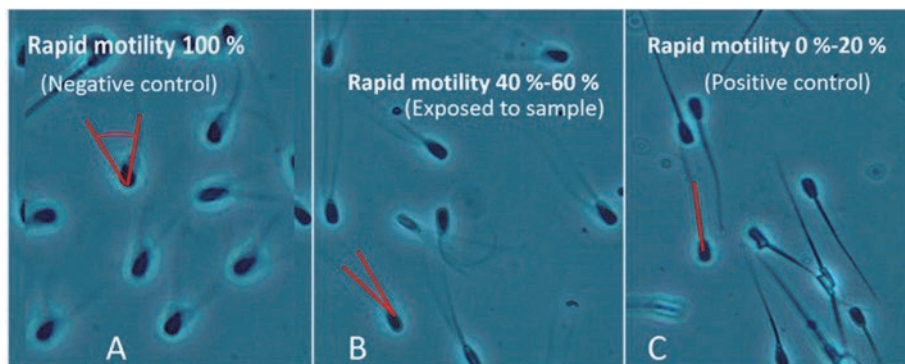
Pölynäytteet ja kerätyt mikrobimassat uutettiin etanoliin ja haihdutettiin kuiviin 62 °C lämpötilassa. Haihdutusjäännökset liuotettiin uudelleen etanoliin 10 mg/ml pitoisuuteen sian siittiötestiä varten (Andersson et al., 2010).

### 4.4 Toksisuusmittaus

Uutteiden toksisuus testattiin klassisella sian siittiötestillä, joka mittaa toksiineille altistettujen siittiöiden liikkuvuuden estoa, ja on yksityiskohtaisemmin kuvattu aiemmin (Bencsik et al., 2014; Castagnoli, Salo et al., 2018; Salo et al., 2020). Toksisuusmittaukset suoritettiin 1.7.–19.8.2011 välisenä aikana. Kaupallisesti saatavilla olevia sian siittiöitä (Figen Oy, Tuomikylä, Suomi) oli laimennettu pitoisuuteen  $27 \times 10^6$  siittiötä / ml. Siittiöt säilytettiin styroksilaatikossa ja käytettiin 24 tunnin sisään ejakulaatiosta. Siittiöt tarkistettiin ennen käyttöä ja niitä käytettiin analyyseissä vain, jos siittiöiden liikkuvuus oli yli 80 %. Siittiöt altistettiin utteiden eri pitoisuuksille, ja kolmen vuorokauden altistuksen jälkeen siittiöiden liike indusoitiin ravistamalla nestettä ja lämmittämällä 37 °C lämpötilaan viideksi minuutiksi. Siittiöiden liikkuvuus määritettiin 20x faasikontrasti objektilla Olympus CKX 31 mikroskoopilla. Nopea ja etenevä liike luokiteltiin normaaliksi, liikkumattomat ja hitaasti liikkuvat luokiteltiin vahingoittuneiksi (Kuva 2). EC<sub>50</sub> (half maximal effective concentration) tarkoittaa altisteen pitoisuutta, jossa  $\geq 50$  % siittiöistä on menettänyt normaalin liikkuvuutensa verrattuna negatiiviseen kontrollinäytteeseen. Etanolilla altistetun negatiivisen kontrollinäytteen siittiösolujen liikkuvuus määriteltiin vertailuarvoksi



(100 %). Positiivisen kontrollinäytteen triklosaani-altistus aiheutti liikkuvien solujen laskun lähelle 0 % (Andersson et al., 1997; Andersson et al., 2010).



Kuva 2. Mikroskooppikuvat, jotka esittävät sian siittiön hännän eri liikelaajuuksia. A-kuvassa negatiivisen vertailunäytteen siittiö, jonka laajasti ja nopeasti liikkuva häntä näkyy virheellisesti kahtena. Hännän liikelaajuus eli ääriasentojen välinen kulma on  $> 40^\circ$ , ja suurin osa siittiöistä liikkuu nopeasti ja etenevästi. B-kuvassa siittiö, jonka hännän liikelaajuus on pienentynyt, kulma on  $< 20^\circ$  ja uintinopeus/nopeasti uivien siittiöiden osuus on laskenut 50 % verrattuna A-kuvaan. C-kuvassa liikkumattomia positiivisen vertailunäytteen siittiöitä, jossa vain yksittäiset harvat siittiöt ylipäättään liikkuvat, eikä häntä näy enää lainkaan kahtena. CC BY 4.0 lisenssin alainen kuva osatyöstä II © 2021.

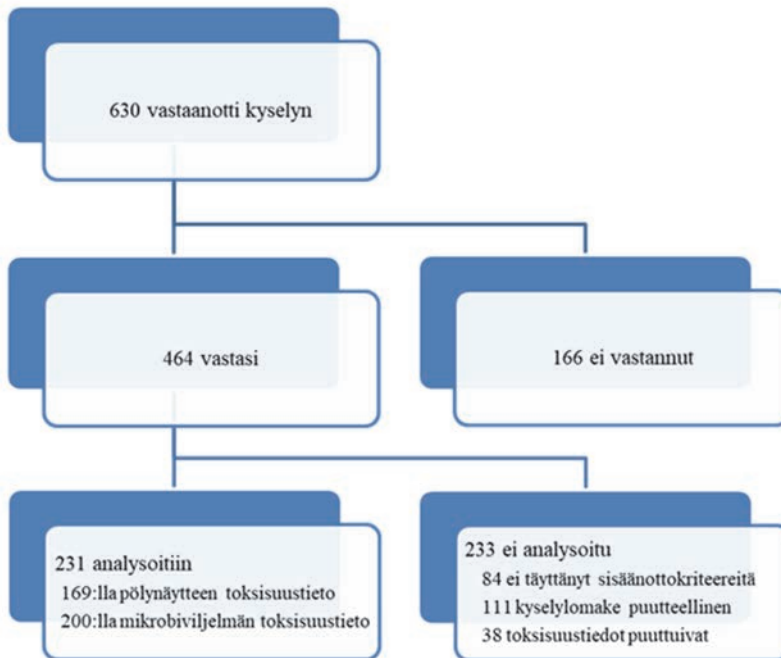
#### 4.5 Tilastomenetelmät

20 työympäristöön liittyvän tunnetun BRS-oireen summaa käytettiin vastemuuttujana Poissonin regressiomallissa, joka oli vakioitu iän, sukupuolen, tupakoinnin ja atopian suhteen. Negatiivista binomiaalista monitasomallia käytettiin analysoitaessa näytteiden toksisuuksien vaikutusta 20 työympäristöön liittyvän, ei kirjallisuudesta tunnetun BRS-oireen (nBRS, non-literature-known building-related symptom) summaan, ja vakioitiin iän, sukupuolen, tupakoinnin ja atopian suhteen. Monitasomallissa kouluja käytettiin satunnaismuuttujana. Tulokset Poissonin regressiomallista ja negatiivisesta binomiaalisesta monitasomallista on esitetty määräsuhteina (RR, rate ratio) 95 %:n luottamusvälineen. Logistista regressiomallia vakioituna iän, sukupuolen, tupakoinnin ja atopian suhteen käytettiin analysoitaessa sisätilanäytteiden

toksisuuksien vaikutusta yksittäisten oireiden esiintyvyyteen. Logistisen regressiomallin tulokset on esitetty vetosuhteina (OR, odds ratio) 95 % luottamusväleinen (CI, confidence interval). Pölynäytteiden ja mikrobinäytteiden toksisuuksien yhteyttä analysoitiin Spearmanin järjestyskorrelaatioanalyysillä. *P*-arvot on raportoitu kaksisuuntaisina. Poissonin regressiomallin, logistisen regressiomallin ja Spearmanin korrelaation analyysit on suoritettu IBM SPSS Statistics for Windows -ohjelmalla, (versio 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Negatiivisen binomiaalisen monitasomallin analyysit on suoritettu SAS-ohjelmalla (versio 9.4, SAS Institute Inc.).

## 5 Tulokset

Kyselylomake lähetettiin kaikille valittujen 15 koulun opettajille (n = 630), joista 464 (74 %) vastasi. Heistä 231 opettajaa täytti valintakriteerit, ja heidän ensisijaisesta työtilastaan oli tiedossa vähintään toinen toksisuustulos (200 vastaajalta oli mikrobiviljelmän toksisuustulos ja 169 vastaajalta oli pölynäytteen toksisuustulos). Kuvassa 3 on esitetty tutkimuksen vuokaavio. Taulukossa 2 on esitetty yhteenveto tutkimusjoukon (n = 231) perustiedoista: iän mediaani oli 43 vuotta, 81,8 % oli naisia (tieto puuttui 0,43 %:lta), 9,5 % tupakoi ja 10,4 % oli atooppikkoja. Opettajien ensisijaisessa työtilassa työskentelyajan mediaani oli 22 tuntia viikossa.



Kuva 3. Vuokaavio tutkimusprosessista. Muokattu osatyöstä I.

**Taulukko 2. Yhteenvedo tutkimusjoukon (n = 231) perustiedoista. Lukuarvot on esitetty mediaaneina ja 25. – 75. persentiileinä, ellei ole toisin ilmoitettu.**

Tarkastelun kohde	arvo
Ikä	43 (34-50)
Naissukupuoli <sup>1</sup> , n (%)	189 (81,8)
Tupakoi, n (%)	22 (9,5)
Atopia, n (%)	24 (10,4)
Työskentely ensisijaisessa työtilassa, tuntia viikossa	22 (17-26)
Työympäristöön liittyvien BRS-oireiden lukumäärä <sup>2</sup>	1 (0–3)
Opettajia, joilla vähintään yksi työympäristöön liittyvä BRS, n (%)	130 (56,3)
Opettajia, joilla vähintään viisi työympäristöön liittyvää BRS, n (%)	44 (19,0)
Työympäristöön liittyvien nBRS-oireiden lukumäärä <sup>3</sup>	1 (0–3)
Opettajia, joilla vähintään yksi työympäristöön liittyvä nBRS, n (%)	121 (52,4)
Opettajia, joilla vähintään viisi työympäristöön liittyvää nBRS, n (%)	32 (13,9)

Muokattu osatöistä I ja II.

<sup>1</sup> Yhdeltä tutkittavalta puuttui tieto sukupuolesta. <sup>2</sup> Korkein mahdollinen lukumäärä BRS-oireille on 20. <sup>3</sup> Korkein mahdollinen lukumäärä nBRS-oireille on 20.

Lyhenteet: BRS, rakennukseen liittyvä oire (building-related symptom); nBRS, ei kirjallisuudesta tunnettu rakennukseen liittyvä oire (non-literature-known building-related symptom).

20 työympäristöön liittyvän BRS-oireen summan mediaani oli yksi. 130 opettajalla (56 %:lla) oli vähintään yksi työympäristöön liittyvä BRS-oire ja 44 opettajalla (19 %:lla) oli vähintään viisi työympäristöön liittyvää BRS-oiretta. 20 työympäristöön liittyvän nBRS-oireen summan mediaani oli yksi. 121 opettajalla (52 %:lla) oli vähintään yksi työympäristöön liittyvä nBRS-oire ja 32 opettajalla (14 %:lla) oli vähintään viisi työympäristöön liittyvää nBRS-oiretta.

Tutkimuksesta karsiutuneiden ryhmä (n = 233) ei eronnut merkittävästi tutkimusjoukosta iän (mediaani 44 vuotta), sukupuolen (77,7 % naisia, tieto puuttui 3,9 %:lta), tupakoinnin (9,4 %), atopian (10,3 %) ja ensisijaisessa työtilassa työskentelyajan osalta (mediaani 20 tuntia viikossa, tieto puuttui 41,2 %:lta). Tutkimuksesta karsiutumisen syyt käyvät ilmi kuvasta 3; 630 kyselyn saaneesta 166 (26 %) ei vastannut, 111 (18 %) vastaajan kyselylomake oli puutteellinen (oireosio vastaamatta), 84 (13 %) ei täyttänyt valintakriteereitä ja 38 (6 %) vastaajalta puuttuivat toksisuustiedot.

Yksittäisten oireiden analyysiin valittiin 41 yleisintä oiretta (esiintyvyys vähintään 10 %), joista vähintään 50 % oli luokiteltu työympäristöön liittyviksi, sekä tunnetuimmat kosteusvaurioihin liittyvät sairaudet, astma ja allerginen nuha. Näiden oireiden ja sairauksien kokonaisu esiintyvyydet ja työympäristöön liittyvien

oireiden esiintyvyydet on esitetty taulukossa 3. Lisäksi taulukkoon on merkitty, onko oire kirjallisuudesta tunnettu BRS.

Kartoitetuista oireista muodostettiin erilliset summamuuttajat BRS-oireille ja nBRS-oireille. Ensimmäiseen sisällytettiin 20 kirjallisuudesta tunnettua BRS-oiretta: (1) kaksi yleisoiretta (uupumus, kuumeilu), (2) yhdeksän hengitystieoiretta (nenän tukkoisuus ja kirvely, verinen erite, nuhavuoto, aivastelu, kurkkukipu, hengityksen vinkuna, yskä, hengenahdistus), (3) neljä silmäoiretta (silmäluomien turvotus, silmien kutina, vetistely ja kuivuus), (4) kolme iho-oiretta (ihottuma, ihon kuivuus ja kutina) ja (5) kaksi keskushermosto-oiretta (päänsärky ja keskittymisvaikeus).

Kuva 4 näyttää opettajien työympäristöön liittyvien BRS-oireiden summan yhteyden pölyn toksisuuteen. Taulukossa 4 on esitetty iällä, sukupuolella, tupakoinnilla ja atopialla vakioidun Poissonin regressiomallin tulokset 20 työympäristöön liittyvän BRS-oireen summan määräsuhteina (RR) eri toksisuusluokissa. Analyysissä pölyn toksisuus oli jaettu neljään luokkaan:  $EC_{50} \leq 6 \mu\text{g/ml}$  (toksinen),  $12 \mu\text{g/ml}$ ,  $25 \mu\text{g/ml}$  ja  $\geq 50 \mu\text{g/ml}$  (vähiten toksinen). Mikrobiviljelmän toksisuus oli jaettu kahteen luokkaan:  $EC_{50} \leq 12 \mu\text{g/ml}$  (toksinen) ja  $> 12 \mu\text{g/ml}$  (ei toksinen). Opettajien työympäristöön liittyvien BRS-oireiden määrä oli 2,8-kertainen luokkahuoneissa, joissa pölyn toksisuus oli korkein ( $EC_{50} \leq 6 \mu\text{g/ml}$ ) verrattuna luokkahuoneisiin, joiden pölynäytteet olivat vähiten toksisia ( $EC_{50} \geq 50 \mu\text{g/ml}$ ), ja ero oli tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,001$ ). Opettajien työympäristöön liittyvien BRS-oireiden määrä oli 1,8-kertainen luokkahuoneissa, joissa mikrobiviljelmät olivat toksisia ( $EC_{50} \leq 12 \mu\text{g/ml}$ ) verrattuna luokkahuoneisiin, joissa mikrobiviljelmät eivät olleet toksisia ( $EC_{50} > 12 \mu\text{g/ml}$ ), ja ero oli tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,001$ ).

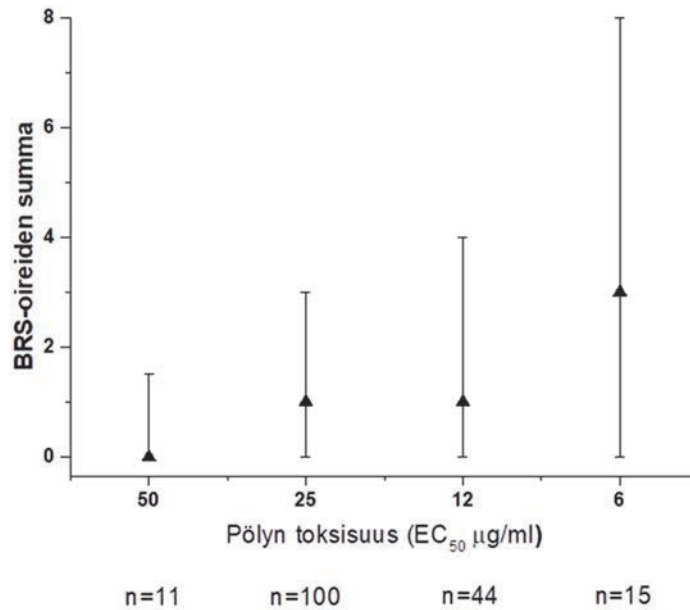
**Taulukko 3. Oireiden kokonaisesiintyvyydet ja työympäristöön liittyvien oireiden esiintyvyydet 231 opettajalla.**

Oireet	Kokonaisesiintyvyys, N (%)	Työhön liittyvät, N (%)	Tunnettu BRS-oire, kyllä tai ei
<b>YLEISOIREET</b>			
Uupumus	88 (38,1)	65 (28,1)	kyllä
Päänsärky	92 (39,8)	46 (20,0)	kyllä
Kuumeilu	13 (5,6)	8 (3,5)	kyllä
Vilunväristykset	31 (13,4)	19 (8,2)	kyllä
Yleinen sairauden tunne	60 (26,0)	46 (20,0)	ei
Yleiskunnon heikkeneminen	54 (23,4)	27 (11,7)	ei
Tarkentamaton tunne lämmönsäätelyn häiriöstä	27 (11,7)	19 (8,2)	ei
<b>HENGITYSTIEOIREET</b>			
Nenän tukkoisuus	106 (45,9)	64 (27,7)	kyllä
Nenän kuivuus	84 (36,4)	52 (22,5)	kyllä
Nenän kirvely	22 (9,5)	7 (3,0)	kyllä
Verinen erite nenästä	30 (13,0)	16 (6,9)	kyllä
Nenän vuotaminen	74 (32,0)	37 (16,0)	kyllä
Aivastelu	66 (28,6)	39 (16,9)	kyllä
Suun kuivuus	48 (20,8)	30 (13,0)	kyllä
Äänen käheys	88 (38,1)	62 (26,8)	kyllä
Kurkkukipu	42 (18,2)	27 (11,7)	kyllä
Hengityksen vinkuna	15 (6,5)	4 (1,7)	kyllä
Hengenahdistus	21 (9,1)	12 (5,2)	kyllä
Astmakohtaukset	12 (5,2)	5 (2,2)	kyllä
Kuiva yskä	53 (22,9)	40 (17,3)	kyllä
Paineen tunne poskipäissä	42 (18,2)	22 (9,5)	ei
Palan tunne kurkussa	31 (13,4)	19 (8,2)	ei
Kurkun limaisuus	70 (30,3)	50 (21,6)	ei
Kurkun kutina	49 (21,2)	35 (15,2)	ei
<b>IHO-OIREET</b>			
Ihon kuivuus	58 (25,1)	20 (8,7)	kyllä
Ihottuma	13 (5,6)	3 (1,3)	kyllä
Kutina	32 (13,9)	12 (5,2)	kyllä
<b>SILMÄOIREET</b>			
Silmien ärsytys	61 (26,4)	39 (16,9)	kyllä
Silmien vetistely	30 (13,0)	15 (6,5)	kyllä
Silmien kuivuus	67 (29,0)	45 (19,5)	kyllä
Silmäluomien turvotus	19 (8,2)	9 (3,9)	kyllä
Silmien punoitus	32 (13,9)	18 (7,8)	ei
Silmien rähhintä	24 (10,4)	14 (6,1)	ei

Oireet	Kokonaisesiintyvyyys, N (%)	Työhön liittyvät, N (%)	Tunnettu BRS-oire, kyllä tai ei
<b>KUULO-OIREET</b>			
Vaikeus erottaa puhetta hälyssä	51 (22,1)	27 (11,7)	ei
Äänilyherkkyyys	28 (12,1)	14 (6,1)	ei
<b>UNIHÄIRIÖT</b>			
Unettomuus	41 (17,7)	25 (10,8)	kyllä
Nukahtamisvaikeus	42 (18,2)	21 (9,1)	kyllä
Lisääntynyt unen tarve	34 (14,7)	18 (7,8)	ei
<b>MIELIALAOIREET</b>			
Keskittymisvaikeus	12 (5,2)	4 (1,7)	kyllä
Ärtvyys	29 (12,6)	22 (9,5)	ei
Stressin siedon heikentyminen	26 (11,3)	18 (7,8)	ei
<b>RAKENNUKSEEN LIITTYVÄT SAIRAUDET</b>			
Astma	22 (9,5)	1	kyllä
Allerginen nuha	32 (13,9)	1	kyllä

Muokattu osatöistä II ja III.

<sup>1</sup> Lääkäriin diagnosoima sairaus, työympäristöön liittyvyyttä ei tutkittu.



**Kuva 4. Luokkahuoneen pölyn siittiötoksisuuden yhteys opettajien työympäristöön liittyvien BRS-oireiden lukumäärään. Toksisuus on esitetty  $EC_{50}$  -arvoina, jossa pienempi arvo merkitsee suurempaa toksisuutta. Numerot (n) tarkoittavat opettajien lukumäärää, joiden luokkahuoneen pölyn toksisuus oli kyseisellä tasolla. Kolmiot tarkoittavat mediaaneja, ja 25. ja 75. persentiilit on merkitty. Muokattu osatyöstä I.**



**Taulukko 4. Vakioidun Poissonin regressiomallin tulokset opettajien 20 työympäristöön liittyvän BRS-oireen summan määräsuhteina (RR) eri toksisuusluokissa.**

EC <sub>50</sub> (µg/ml)	Tutkittavat, N (%)	RR	95 % CI	p-arvo
Pyyhintäpölynäyte				
6	15 (8,9)	2,78	1,58 – 4,88	< 0,001
12	43 (25,4)	1,62	0,95 – 2,77	0,080
25	100 (59,2)	1,22	0,72 – 2,04	0,46
50	11 (6,5)	1,00	(verrokki)	
Kaikki	169 (100)			
Mikrobiviljelmä				
≤12	82 (41,0)	1,76	1,45 – 2,14	< 0,001
>12	118 (59,0)	1,00	(verrokki)	
Kaikki	200 (100)			

Muokattu osatyöstä I.

EC<sub>50</sub> merkitsee näytteen etanoliiliukaisen uutteen pitoisuutta (µg/ml), joka aiheutti altistettujen solujen ≥ 50 %:n liikkuvuuden laskun kolmen vuorokauden altistusajalla. Pienempi EC<sub>50</sub> -arvo merkitsee suurempaa toksisuutta.

RR:t on vakioitu iän, sukupuolen, tupakoinnin ja atopian suhteen. 95 %:n luottamusvälit ja kaksisuuntaiset p-arvot on esitetty. Yhden tutkittavan tieto sukupuolesta puuttuu.

Lyhenteet: BRS, rakennukseen liittyvä oire (building-related symptom); CI, luottamusväli; N, lukumäärä; RR, määräsuhde.

Toiseen oireista muodostettuun summamuuttujaan sisällytettiin 20 yleisintä (esiintyvyys vähintään 5 %) työympäristöön liittyvää nBRS-oiretta: (1) kolme yleisoiretta (toistuva tai pitkittynyt yleinen sairaudentunne, yleiskunnon lasku, epämääräinen tunne lämmönsäätelyhäiriöstä), (2) viisi hengitystieoiretta (limaisuus, kutina ja palantunne kurkussa, paineentunne poskipäissä tai otsalla, hengästyminen helposti), (3) kaksi silmäoiretta (punoitus silmänvalkuaisissa, silmien rämmiminen), (4) kolme kuulo-oiretta (kuulon heikentyminen, vaikeus erottaa puhetta hälyssä, ääniyliherkkyys), (5) kolme unioiretta (unettomuus, nukahtamisvaikeus, lisääntynyt unentarve) ja (6) neljä mielialaoiretta (masentuneisuus, ärtyneisyys, ahdistuneisuus, stressinsiedon heikkeneminen).

Taulukossa 5 on esitetty negatiivisen binomiaalisen monitasomallin tulokset 20 työympäristöön liittyvän nBRS-oireen summan määräsuhteina (RR) eri toksisuusluokissa. Ikää, sukupuolta, tupakointia ja atopiaa oli käytetty vakioivina tekijöinä, kouluja oli käytetty satunnaismuuttujana. Analyysissä pölyn toksisuus oli jaettu kolmeen luokkaan: EC<sub>50</sub> ≤ 6 µg/ml (toksisin), 12 µg/ml ja ≥ 25 µg/ml

(vähiten toksinen). Mikrobiviljelmän toksisuus oli jaettu kahteen luokkaan:  $EC_{50} \leq 12 \mu\text{g/ml}$  (toksinen) ja  $> 12 \mu\text{g/ml}$  (ei toksinen). Opettajien työympäristöön liittyvien nBRS-oireiden määrä oli 2,9-kertainen luokkahuoneissa, joissa pölyn toksisuus oli korkein ( $EC_{50} \leq 6 \mu\text{g/ml}$ ) verrattuna luokkahuoneisiin, joiden pölynäytteet olivat vähiten toksisia ( $EC_{50} \geq 25 \mu\text{g/ml}$ ), ja ero oli tilastollisesti merkitsevä ( $p = 0,02$ ). Opettajien työympäristöön liittyvien BRS-oireiden määrä oli 1,8-kertainen luokkahuoneissa, joissa mikrobiviljelmät olivat toksisia ( $EC_{50} \leq 12 \mu\text{g/ml}$ ) verrattuna luokkahuoneisiin, joissa mikrobiviljelmät eivät olleet toksisia ( $EC_{50} > 12 \mu\text{g/ml}$ ), ja ero oli tilastollisesti merkitsevä ( $p = 0,02$ ).

**Taulukko 5. Vakioidun negatiivisen binomiaalisen monitasomallin tulokset opettajien 20 työympäristöön liittyvän nBRS-oireen summan määräsuhteina (RR).**

$EC_{50}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tutkittavat, N (%)	RR	95 % CI	$p$ -arvo
Pyyhintäpölynäyte				
6	15 (8,9)	2,90	1,16 to 7,29	0,024
12	42 (25,0)	0,82	0,44 to 1,54	0,54
25	111 (66,1)	1,00	(verrokki)	
Kaikki	168 (100)			
Mikrobiviljelmä				
$\leq 12$	81 (40,7)	1,76	1,09 to 2,83	0,022
$> 12$	118 (59,3)	1,00	(verrokki)	
Kaikki	199 (100)			

Muokattu osatyöstä II.

$EC_{50}$  merkitsee näytteen etanoliliukoisien uutteen pitoisuutta ( $\mu\text{g/ml}$ ), joka aiheutti altistettujen solujen  $\geq 50\%$ :n liikkuvuuden laskun kolmen vuorokauden altistusajalla. Pienempi  $EC_{50}$ -arvo merkitsee suurempaa toksisuutta.

RR:t on vakioitu iän, sukupuolen, tupakoinnin ja atopian suhteen, kouluja on käytetty satunnaisuuttujana. 95 %:n luottamusvälit ja kaksisuuntaiset  $p$ -arvot on esitetty. Yhden tutkittavan tieto sukupuolesta puuttuu.

Lyhenteet: nBRS, ei kirjallisuudesta tunnettu rakennukseen liittyvä oire (non-literature-known BRS); CI, luottamusväli; N, lukumäärä; RR, määräsuhte.

Taulukossa 6. on esitetty iällä, sukupuolella, tupakoinnilla ja atopialla vakioidun logistisen regressiomallin tulokset luokkahuoneen pölyn toksisuuden vaikutuksesta 168 opettajan työympäristöön liittyvien oireiden esiintyvyyksiin. 12 työympäristöön liittyvää oiretta oli tilastollisesti merkitsevästi yleisempiä ( $p < 0,05$ ) opettajilla, joiden luokkahuoneen pölyn toksisuus oli korkein ( $EC_{50} \leq 6 \mu\text{g/ml}$ ) verrattuna vähiten toksisiin ( $EC_{50} \geq 25 \mu\text{g/ml}$ ): nenän tukkoisuus (OR 4,1; 95 % CI 1,2–13), nenän vuotaminen (OR 6,9; 95 % CI 1,8–27), äänen käheys

(OR 6,4; 95 % CI 1,9–21), palantunne kurkussa (OR 9,0; 95 % CI 1,7–47), nielun limaisuus (OR 7,6; 95 % CI 2,2–26), kurkun kutina (OR 4,4; 95 % CI 1,1–18), hengenahdistus (OR 12,2; 95 % CI 1,9–77), kuiva yskä (OR 4,4; 95 % CI 1,3–17), silmien vetistys (OR 12,7; 95 % CI 1,4–112), ääniyliherkkyys (OR 7,9; 95 % CI 1,7–37), nukahtamisvaikeus (OR 7,6; 95 % CI 1,9–30) ja lisääntynyt unen tarve (OR 7,7; 95 % CI 2,1–29). Opettajien työympäristöön liittyvät nenän vuotaminen ja äänen käheys olivat tilastollisesti merkitsevästi yleisempiä myös toiseksi korkeimmalla pölyn toksisuuden tasolla ( $EC_{50}$  12  $\mu\text{g/ml}$ ) verrattuna luokkahuoneisiin, joiden pölynäytteet olivat ei-toksiset ( $EC_{50} \geq 25 \mu\text{g/ml}$ ). Opettajien allerginen nuha oli yleisempää toksisimpien pölynäytteiden luokkahuoneissa verrattuna ei-toksisiin (OR 4,6; 95 % CI 1,1–20).

Taulukossa 7. on esitetty iällä, sukupuolella, tupakoinnilla ja atopialla vakioidun logistisen regressiomallin tulokset luokkahuoneen mikrobiviljelmän toksisuuden vaikutuksesta 199 opettajan työympäristöön liittyvien oireiden esiintyvyyksiin. Yhdeksän työympäristöön liittyvää oiretta oli tilastollisesti merkitsevästi yleisempiä ( $p < 0,05$ ) opettajilla, joiden luokkahuoneen mikrobiviljelämä oli toksinen verrattuna ei-toksisiin: päänsärky (OR 2,3; 95 % CI 1,1–4,8), nenän tukkoisuus (OR 2,2; 95 % CI 1,1–4,4), nenän kuivuus (OR 2,2; 95 % CI 1,0–4,5), suun kuivuus (OR 2,8; 95 % CI 1,1–6,7), äänen käheys (OR 2,2; 95 % CI 1,1–4,3), kurkkukipu (OR 2,8; 95 % CI 1,1–7,3), nielun limaisuus (OR 2,3; 95 % CI 1,1–4,7), silmien rähmiminen (OR 10,2; 95 % CI 2,0–51) ja lisääntynyt unen tarve (OR 3,5; 95 % CI 1,0–12). Vetosuhdetta ei voitu laskea kolmelle työympäristöön liittyvälle oireelle (nenän kirvely, hengityksen vinkuminen ja ihottuma), koska näitä oireita ei esiintynyt opettajilla, joiden luokkahuoneen mikrobiviljelmät olivat ei-toksisia. Nenän kirvelyä esiintyi neljällä tutkittavalla toksisten mikrobin ryhmässä, mutta sitä ei esiintynyt ei-toksisten mikrobin ryhmässä; ero oli tilastollisesti merkitsevä ( $p = 0,027$ ).

Pölynäytteiden ja mikrobiviljelmien toksisuuksien välillä ei ollut yhteyttä: Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin oli 0,087,  $p = 0,31$ .

**Taulukko 6. Vakioidun logistisen regressiomallin tulokset luokkahuoneen pölyn toksisuuden vaikutuksesta 168 opettajan työympäristöön liittyvien oireiden esiintyvyyksiin.**

Oireet	EC <sub>50</sub> 12 µg/ml		EC <sub>50</sub> ≤ 6 µg/ml	
	OR (95 % CI)	p-arvo	OR (95 % CI)	p-arvo
<b>YLEISOIREET</b>				
Uupumus	1,08 (0,46–2,53)	0,86	3,00 (0,96–9,36)	0,058
Päänsärky	1,04 (0,41–2,65)	> 0,90	1,79 (0,49–6,57)	0,38
Kuumeilu	3,75 (0,63–22,2)	0,15	2,59 (0,23–29,4)	0,44
Vilunväristykset	1,50 (0,41–5,56)	0,54	1,22 (0,13–11,2)	0,86
Yleinen sairauden tunne	1,11 (0,42–2,94)	0,84	3,28 (1,00–10,8)	0,050
Yleiskunnon heikkeneminen	1,08 (0,31–3,72)	0,90	3,85 (0,99–15,0)	0,052
Tarkentamaton tunne lämmönsäätelyn häiriöstä	0,66 (0,13–3,30)	0,61	2,96 (0,65–13,4)	0,16
<b>HENGITYSTIEOIREET</b>				
Nenän tukkoisuus	1,78 (0,76–4,15)	0,18	4,08 (1,24–13,4)	0,021
Nenän kuivuus	1,65 (0,69–3,91)	0,26	0,97 (0,24–4,01)	> 0,90
Nenän kirvely	0,67 (0,07–6,37)	0,73	1,67 (0,17–16,8)	0,66
Verinen erite nenästä	3,33 (0,73–15,2)	0,12	2,22 (0,21–23,0)	0,51
Nenän vuotaminen	4,24 (1,49–12,1)	0,0070	6,93 (1,76–27,2)	0,0056
Aivastelu	1,17 (0,43–3,18)	0,76	2,07 (0,55–7,75)	0,28
Suun kuivuus	1,99 (0,63–6,33)	0,24	2,29 (0,49–10,5)	0,29
Äänen käheys	3,38 (1,47–7,75)	0,0041	6,42 (1,95–21,1)	0,0022
Kurkkukipu	0,92 (0,17–4,95)	> 0,90	3,80 (0,72–19,9)	0,12
Hengityksen vinkuminen	4,43 (0,21–95,2)	0,34	7,56 (0,27–209)	0,23
Hengenahdistus	3,69 (0,76–17,9)	0,10	12,2 (1,95–76,8)	0,0076
Astmakohtaukset	7,07 (0,55–91,3)	0,13	14,8 (1,00–219)	0,050
Kuiva yskä	2,14 (0,81–5,70)	0,13	4,65 (1,29–16,8)	0,019
Paineen tunne poskipäissä	0,36 (0,04–3,17)	0,36	2,76 (0,46–16,6)	0,27
Palan tunne kurkussa	1,34 (0,23–7,72)	0,74	9,02 (1,74–46,7)	0,0088
Kurkun limaisuus	2,46 (0,99–6,14)	0,053	7,64 (2,21–26,4)	0,0013
Kurkun kutina	2,19 (0,71–6,75)	0,17	4,35 (1,08–17,6)	0,039
<b>IHO-OIREET</b>				
Ihon kuivuus	0,66 (0,17–2,50)	0,54	0,65 (0,07–5,55)	0,69
Ihottuma	3,45 (0,15–78,0)	0,44	14,78 (0,36–606)	0,16
Kutina	0,63 (0,06–6,29)	0,69	2,24 (0,19–26,2)	0,52
<b>SILMÄOIREET</b>				
Silmien ärsytys	0,93 (0,30–2,90)	> 0,90	3,58 (0,89–14,4)	0,072
Silmien vetistely	4,06 (0,65–25,3)	0,13	12,7 (1,44–112)	0,022
Silmien kuivuus	0,86 (0,31–2,40)	0,78	1,94 (0,52–7,28)	0,32
Silmäluomien turvotus	0,65 (0,07–6,28)	0,71	2,29 (0,21–25,5)	0,50
Silmien punoitus	0,26 (0,03–2,46)	0,24	2,34 (0,17–31,4)	0,52
Silmien rähhintä	0,80 (0,08–8,25)	0,85	7,69 (0,96–61,4)	0,054

Oireet	EC <sub>50</sub> 12 µg/ml		EC <sub>50</sub> ≤ 6 µg/ml	
	OR (95 % CI)	p-arvo	OR (95 % CI)	p-arvo
<b>KUULO-OIREET</b>				
Vaikeus erottaa puhetta hälyssä	0,14 (0,02–1,16)	0,069	2,10 (0,45–9,69)	0,34
Äänilyherkkyys	N.D.		7,91 (1,70–36,8)	0,0084
<b>UNIHÄIRIÖT</b>				
Unettomuus	1,00 (0,32–3,11)	> 0,90	2,57 (0,59–11,2)	0,21
Nukahtamisvaikeus	1,14 (0,32–4,02)	0,84	7,58 (1,93–29,8)	0,0038
Lisääntynyt unen tarve	0,22 (0,03–1,76)	0,15	7,74 (2,09–28,6)	0,0022
<b>MIELIALAOIREET</b>				
Keskittymisvaikeus	N.D.		17,8 (0,64–496)	0,090
Ärttyvyys	0,91 (0,27–3,10)	0,88	2,53 (0,58–11,0)	0,22
Stressin siedon heikentyminen	1,42 (0,39–5,18)	0,60	3,33 (0,75–14,8)	0,11
<b>RAKENNUKSEEN LIITTYVÄT SAIRAUDET</b>				
Astma	2,13 (0,59–7,76)	0,25	1,44 (0,22–9,51)	0,70
Allerginen nuha	1,07 (0,33–3,44)	0,90	4,64 (1,08–20,0)	0,039

Muokattu osatyöstä III. Tulokset on esitetty vetosuhteina (OR) 95 %:n luottamusväleineen (CI) ja kaksisuuntaisine p-arvoineen. OR:t on vakioitu iän, sukupuolen, tupakoinnin ja atopian suhteen. Yhden tutkittavan tieto sukupuolesta puuttuu.

N.D., ei määriteltävissä.

EC<sub>50</sub> merkitsee näytteen etanoliliukoisien uutteen pitoisuutta (µg/ml), joka aiheutti altistettujen solujen ≥ 50 %:n liikkuvuuden laskun kolmen vuorokauden altistusajalla. Pienempi EC<sub>50</sub> -arvo merkitsee suurempaa toksisuutta.

**Taulukko 7. Vakioidun logistisen regressiomallin tulokset luokkahuoneen mikrobiviljelmän toksisuuden vaikutuksesta 199 opettajan työympäristöön liittyvien oireiden esiintyvyyksiin.**

Oireet	EC <sub>50</sub> ≤ 12 µg/ml	
	OR (95 % CI)	p-arvo
<b>YLEISOIREET</b>		
Uupumus	1,63 (0,85–3,12)	0,14
Päänsärky	2,26 (1,06–4,79)	0,034
Kuumeilu	2,80 (0,42–18,6)	0,29
Vilunväristykset	0,94 (0,31–2,85)	> 0,90
Yleinen sairauden tunne	1,81 (0,85–3,85)	0,12
Yleiskunnon heikkeneminen	1,47 (0,59–3,64)	0,40
Tarkentamaton tunne lämmönsäätelyn häiriöstä	2,02 (0,68–5,96)	0,20
<b>HENGITYSTIEOIREET</b>		
Nenän tukkoisuus	2,19 (1,10–4,38)	0,026
Nenän kuivuus	2,17 (1,05–4,52)	0,038
Nenän kirvely <sup>1</sup>	N.D.	
Verinen erite nenästä	2,34 (0,68–8,04)	0,18
Nenän vuotaminen	2,07 (0,92–4,66)	0,79
Aivastelu	1,50 (0,67–3,39)	0,33
Suun kuivuus	2,76 (1,13–6,71)	0,026
Äänen käheys	2,18 (1,12–4,26)	0,022
Kurkkukipu	2,81 (1,08–7,31)	0,034
Hengityksen vinkuminen <sup>1</sup>	N.D.	
Hengenahdistus	4,79 (0,89–25,7)	0,067
Astmakohtaukset	1,67 (0,11–24,5)	0,71
Kuiva yskä	1,10 (0,50–2,44)	0,81
Paineen tunne poskipäissä	2,60 (0,89–7,59)	0,079
Palan tunne kurkussa	2,32 (0,76–7,05)	0,14
Kurkun limaisuus	2,28 (1,09–4,74)	0,028
Kurkun kutina	2,22 (0,93–5,31)	0,073
<b>IHO-OIREET</b>		
Ihon kuivuus	3,02 (0,97–9,44)	0,057
Ihottuma <sup>1</sup>	N.D.	
Kutina	0,90 (0,22–3,76)	0,89
<b>SILMÄOIREET</b>		
Silmien ärsytys	2,07 (0,94–4,56)	0,073
Silmien vetistely	2,97 (0,90–9,76)	0,073
Silmien kuivuus	1,73 (0,84–3,57)	0,14
Silmäluomien turvotus	2,23 (0,49–10,1)	0,30
Silmien punoitus	2,70 (0,91–7,99)	0,072
Silmien rähhintä	10,2 (2,03–50,9)	0,0048

Oireet	EC <sub>50</sub> ≤ 12 µg/ml	
	OR (95 % CI)	p-arvo
KUULO-OIREET		
Vaikeus erottaa puhetta hälyssä	1,52 (0,64–3,65)	0,34
Ääniliherkkyys	0,72 (0,20–2,56)	0,61
UNIHÄIRIÖT		
Unettomuus	1,85 (0,70–4,91)	0,22
Nukahtamisvaikeus	2,54 (0,87–7,46)	0,089
Lisääntynyt unen tarve	3,54 (1,03–12,2)	0,045
MIELIALAOIREET		
Keskittymisvaikeus	1,68 (0,19–14,6)	0,64
Ärttyvyys	1,10 (0,37–3,26)	0,87
Stressin siedon heikentyminen	0,98 (0,31–3,06)	> 0,90
RAKENNUKSEEN LIITTYVÄT SAIRAUDET		
Astma	1,28 (0,43–3,77)	0,66
Allerginen nuha	1,59 (0,63–4,03)	0,33

Muokattu osatyöstä III. Tulokset on esitetty vetosuhteina (OR) 95 %:n luottamusväleinen (CI) ja kaksisuuntaisine p-arvoineen. OR:t on vakioitu iän, sukupuolen, tupakoinnin ja atopian suhteen. Yhden tutkittavan tieto sukupuolesta puuttuu.

N.D., ei määriteltävissä

EC<sub>50</sub> merkitsee näytteen etanoliliukoisen uutteen pitoisuutta (µg/ml), joka aiheutti altistettujen solujen ≥ 50 %:n liikkuvuuden laskun kolmen vuorokauden altistusajalla. Pienempi EC<sub>50</sub> -arvo merkitsee suurempaa toksisuutta

<sup>1</sup> Näitä oireita ei esiintynyt luokahuoneissa, joiden mikrobinäytteet olivat ei-toksisia, joten OR:iä ei voitu laskea.





## 6 Pohdinta

### 6.1 Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitukset

Tämä analyttiseen epidemiologiaan kuuluva poikkileikkaustutkimus on ensimmäinen tutkimus, jossa työtiloista on systemaattisesti tutkittu laskeumapölyjen ja sisäilman mikrobien siirtötoksisuutta ja verrattu sitä kyseisiä tiloja käyttäneiden työntekijöiden systemaattisesti kartoitettuihin oireisiin. Toksisuudet mitattiin vuosikymmeniä käytössä olleella, kenttäkelpoiseksi todetulla menetelmällä, jolla on tunnistettu vaurioituneista rakennuksista hyvin monenlaisia mikrobitorksiineja ja toksinintuottajamikrobeja (Andersson et al., 1997; Andersson et al., 2010; Castagnoli, Salo et al., 2018; Peltola et al., 2001). Menetelmän toistettavuus on todettu hyväksi, ja siirtöiden liikkuvuusmäärityksen tulokset korreloivat hyvin tietokoneavusteisen määritysmenetelmän kanssa (Castagnoli, Salo et al., 2018). Aiemman tutkimuskirjallisuuden perusteella siirtötestin tunnistamat toksisuusmekanismit (mitokondriotoksisuus, oksidatiivinen stressi) ovat erittäin merkittäviä rakennukseen liittyvien oireiden yhteydessä, ja ne voivat ainakin teoreettisesti käynnistää BRS-oireina ilmentyviä patofysiologisia prosesseja (Bessac & Jordt, 2008; He et al., 2017; Hoonstra et al., 2003; Nesuashvili et al., 2013; Peters et al., 2021; Stanford et al., 2019; Zhang et al., 2021).

Tutkimuksen merkittävä vahvuus on myös kahden toisistaan riippumattoman näytteenottomenetelmän yhtäaikainen käyttö. Pölyn ja mikrobien toksisuuksien matala keskinäinen korrelaatio (Spearmanin  $\rho = 0,087$ ) ja huonepölystä muissa tutkimuksissa löydetty toksiset kemikaalit viittaisivat siihen, että ainakin osa pölyn toksisuudesta voisi johtua ympäristön toksisista kemikaaleista. Pölynäytteen siirtötoksisuuden mittaaminen voi antaa merkittävää lisätietoa sisätilojen toksisille aineille altistumisesta. Sisätiloissa olevilla henkilöillä on todennäköistä altistua sisäilmassa leijuvalle pölylle hengitysteitse ennen sen laskeutumista pinnoille, tai laskeutumisen jälkeen ihon tai ruoansulatuskanavan kautta. Sisätilojen pinnoille laskeutuneesta pölystä mitattujen kemikaalien pitoisuuksien onkin todettu korreloivan varsin hyvin tilankäyttäjien elimistöstä mitattujen pitoisuuksien kanssa (Hammel et al., 2017; Johnson et al., 2010; Whitehead et al., 2015). Niinpä laskeumapölynäytteen tutkiminen voi antaa merkittävää tietoa pitkän aikavälin keskimääräisestä altistumisesta stabiileille ympäristön kemikaaleille. Pölynäytettä tutkimalla ei voida kuitenkaan täsmällisesti määrittää

saatua annosta, vaan annoksen määrän mittausta varten tarvitaan siihen tarkoitukseen optimoituja näytteenottomenetelmiä hengitysvyöhykkeeltä.

Tutkittavat opettajat eivät olleet tietoisia koululuokkiensa toksisuuksista, mikä vähensi oleellisesti informaatioharhan riskiä. Erilliset tiimit keräsivät yhtäaikaaisesti oire- ja toksisuusaineistot, jotka yhdistettiin vasta, kun molemmat tiedot oli kokonaan kerätty. Kaikki terveystiedot kerättiin samalla tavalla riippumatta ja tietämättä tutkittavien altistumisesta, ja vastaavasti toksisuusdata kerättiin riippumatta ja tietämättä tilankäyttäjien oireista. Oireita kartoitettiin selvästi laajemmin kuin yleisimmin käytetyissä kyselyissä, kuten MM40-kyselyssä (Andersson, 2010). Tutkittavien opettajien oireita verrattiin henkilökohtaisen ensisijaisen työtilan toksisuuksiin koulu- tai rakennustasoisien vertailun sijasta. Vertailuryhmät muodostettiin samasta tutkimusjoukosta. Tutkimusjoukko oli keskenään vertailukelpoista; he kuuluivat samaan ammattiin ja sosioekonomiseen luokkaan, kaikki olivat työkykyisiä, työskentelivät samassa kaupungissa ja tutkimuksessa oli määritelty etukäteen selvät valintakriteerit. Näillä rajauksilla monia sekoittavia tekijöitä oli minimoitu etukäteen. Iän, sukupuolen, tupakoinnin ja atopian sekoittavaa vaikutusta voitiin hallita monimuuttuja-analyyseissä. Tutkimukseen hyväksytyt ja tutkimuksesta tipahtaneet eivät eronneet merkittävästi toisistaan iän, sukupuolen, tupakoinnin, atopian tai ensisijaisessa työtilassa käytetyn työskentelyajan suhteen. Helsingin kaupungin rakennusvirasto oli valinnut tutkittavat 15 koulua kuvaamaan mahdollisimman hyvin kaupungin koulukannan todellista ikä- ja kuntojakaamaa.

Tutkimuksella oli myös useita heikkouksia. Muiden mahdollisten oireita aiheuttavien altisteiden, kuten esimerkiksi VOC:ien, pienhiukkasten, allergeenien tai hiilidioksidin esiintymistä ja muovaavaa vaikutusta ei tutkittu. Toksisuutta ja muita altisteita ei mitattu muualta kuin ensisijaisesta työtilasta; esimerkiksi tietoa kotona tapahtuvasta tai aiemmissa työpaikoissa tapahtuneesta altistumisesta ei ollut saatavilla. Opettajien toksisen altistumisen täsmällistä määrää ei voitu näillä näytteenottomenetelmillä mitata. Näitä altistumisen epäsystemaattisen virheluokituksen kautta mahdollisesti negatiivista harhaa aiheuttavia tekijöitä ei voitu analyysivaiheessa hallita. Tutkimuksen puutteena voidaan myös pitää sitä, ettei siinä kartoitettu opettajien työn kuormittavuuteen liittyviä tekijöitä. On myös huomioitava, että tässä tutkimuksessa opettajien ensisijaisessa työtilassaan viettämä aika oli vähäinen (mediaani 22 tuntia viikossa), jolloin toksiseen altistumiseen liittyvät haitat voivat olla pienemmät kuin työssä, joka tapahtuu täysipäiväisesti samassa työtilassa.

Oireiden luokittelu BRS- tai nBRS-oireiksi on osittain keinotekoisia. Useat oireet, joita kirjallisuudessa ei ole toistuvasti raportoitu BRS-oireiksi, ovat kuitenkin samansukuisia kuin osa tunnetuista BRS-oireista. Esimerkiksi palantunne kurkussa, nielun limaisuus ja kurkun kutina voivat olla samaa jatkumoa muiden, BRS-oireina tunnettujen kurkun ärsytysoireiden kanssa. Samoin silmien punoitus ja räähkiminen voivat olla sukua muille silmien ärsytysoireille.

Tutkimusjoukosta tipahti merkittävä määrä opettajia: kysely lähetettiin 630 opettajalle, joista 166 (26 %) jätti vastaamatta, 111 (18 %) jätti kyselyn täyttämisen kesken (oireosio täyttämättä), 84 (13 %) ei täyttänyt valintakriteereitä ja 38:lta (6 %) puuttuivat molemmat toksisuustiedot. Tulosten yleistämistä miehiin heikentää suomalaiselle opettajakunnalle tyypillinen vino sukupuolijakauma (miehiä 18 %). Kaikki tutkittavat olivat työkykyisiä, joten mahdollisia työkyvyttömiä, vaikeimmin oireilevia ei sisällynyt tutkimusjoukkoon. Tutkittuihin työtiloihin muuttoa edeltävästi kehittyntä ympäristöherkkyyttä ja oireiluerkkyyttä ei kartoitettu eikä voitu hallita monimuuttuja-analyyysien keinoin. Oireilevien opettajien mahdollista siirtämistä puhtaampiin, oireita aiheuttamattomiin tiloihin on voinut esiintyä, eikä tästä mahdollisesti koituvaa negatiivista valikoitumisharhaa voitu kokonaan hallita. Valintakriteereihin kuuluva vaatimus samassa työtilassa työskentelystä vähintään viimeisen vuoden ajan kuitenkin vähensi tämän harhan mahdollisuutta.

Tulokset ovat hyvin yleistettävissä suomalaisiin kouluihin. On kuitenkin huomioitava, että aineiston keräys on tehty jo vuonna 2011, minkä jälkeen koulujen toksisuuksissa on voinut tapahtua muutoksia, eikä tämän tutkimuksen toksisuusjakauma välttämättä kuvaa hyvin nykytilannetta. Aiempien tutkimusten mukaan Euroopan eri ilmastoalueilla koulujen sisäilma-altisteet poikkeavat merkittävästi toisistaan (Huttunen et al., 2016), eivätkä tulokset ole sellaisenaan yleistettävissä eri ilmastoalueille. Myös tieto erilaisiin tarkoituksiin käytettyjen tilojen, kuten toimistojen, sairaaloiden ja asuintilojen toksisuuden merkityksestä oireiden riskitekijänä edellyttää kyseisissä rakennustyypeissä tapahtuvaa tutkimusta.

## **6.2 Siittiötoksiset pölyt ja mikrobit BRS-oireiden riskitekijöinä (I osatyö)**

Ensimmäisen osatyön tulokset osoittivat luokkahuoneiden laskeumapölyjen ja sisäilman mikrobiten siittiötoksisuuksien olevan merkittävästi ja tilastollisesti

merkitsevästi yhteydessä opettajien työympäristöön liittyvien BRS-oireiden kokonaismäärään. Haitallisten aineiden esiintyminen työympäristössä todettiin siittiötestillä suoraan pölynäytteistä ja epäsuorasti viljellyistä sisäilman mikrobeista. Kuva 4 antaa viitteitä pölyn toksisuuden funktiona lisääntyvästä oiremäärästä. Oireiden ja toksisuuden yhteyden analysointiin valittiin Poissonin regressiomalli, koska vastemuuttuja (BRS-oireiden summa) oli lukumäärämuuttuja ja jonka jakauma soveltui Poissonin regressioon. Oiresumma oli painottunut voimakkaasti noltaan ja yhteen, ja jakauma oli Poisson-jakauman muotoinen. Iän, sukupuolen, tupakoinnin ja atopian suhteen vakioidun Poissonin regressiomallin tuloksena todettiin pölyn toksisuuden funktiona nouseva trendi BRS-oireiden määräsuhteille; toksisimpien pölyjen luokkahuoneissa työskentelevien opettajien työympäristöön liittyvien BRS-oireiden määrä oli 2,8 kertaa suurempi kuin ei-toksisten pölyjen luokissa (95 % luottamusväli 1,6–4,9). Vakioidun Poissonin regression mukaan työympäristöön liittyvien BRS-oireiden RR oli 1,8 (95 % luottamusväli 1,4–2,1), kun luokkahuoneen mikrobiviljelmä oli toksinen verrattuna ei-toksisiin. Vakioimattoman Poissonin regressiomallin tulokset olivat samansuuntaiset (tuloksia ei esitetty).

Tulokset merkitsevät opettajien työympäristöön liittyvän oireilun olevan merkittävästi suurempaa luokkahuoneissa, joissa sisäilman mikrobit ja laskeumapölyt olivat toksisia siittiöille kuin luokkahuoneissa, joiden näytteet eivät olleet toksisia. Tulos on samansuuntainen kuin kahdessa tanskalaistutkimuksessa, joissa ihmisen keuhkoepiteelisoluilla (A549) testattu koululuokkien ja toimistojen pölynäytteiden tulehduspotentiaali oli merkittävästi yhteydessä BRS-oireiden esiintyvyyteen (Allermann et al., 2003; Allermann et al., 2007).

Toinen keskeinen tulos oli, että merkittävä osa luokkahuoneiden sisätilänäytteistä oli toksisia. Pölynäytteistä 59 (35 %) ja mikrobinäytteistä 83 (41 %) oli toksisia ( $EC_{50} \leq 12 \mu\text{g/ml}$ ). Toksisten näytteiden suuri osuus tässä aineistossa oli yllättävä löydös. Se on kuitenkin linjassa aiempien tutkimusten kanssa, joissa ei-teollisten rakennusten sisätilänäytteistä on löydetty runsaasti siittiötoksisia mikrobeja (Andersson et al., 1998; Andersson et al., 2010; Castagnoli, Marik et al., 2018; Castagnoli, Salo et al., 2018; Mikkola et al., 2004; Mikkola et al., 2017; Peltola et al., 2001; Rasimus-Sahari et al., 2015; Salo, Marik, Bencsik et al., 2019; Salo, Marik, Mikkola et al., 2019; Salo et al., 2020) ja toksisia kemikaaleja (Andersson et al., 2019; Daiber et al., 2020; Dong et al., 2019; Dreier et al., 2019; Meyer et al., 2013; Zolkipli-Cunningham & Falk, 2017). Tämän aineiston perusteella siittiötesti kykenee tunnistamaan pöly- ja

mikrobinäytteistä toksisia altisteita, joiden esiintyminen koululuokissa on yhteydessä opettajien BRS-oireiden määrään.

### **6.3 Siittiötoksiset pölyt ja mikrobit nBRS-oireiden riskitekijöinä (II osatyö)**

Toinen osatyö osoitti luokkahuoneiden laskeumapölyjen ja sisäilman mikrobien siittiötoksisuuksien olevan merkittävästi ja tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä opettajien työympäristöön liittyvien nBRS-oireiden määrään. Yhteyttä analysoitiin negatiivisella binomiaalisella monitasomallilla, joka vakioitiin iän, sukupuolen, tupakoinnin ja atopian suhteen, ja kouluja käytettiin satunnaisena tekijänä. Negatiivinen binomimalli valittiin, koska nBRS-oiresummassa oli ylihajontaa Poissonin regressiomallille, ja monitasomallia käytettiin ryväsotantaan liittyvän epävarmuuden hallitsemiseksi (oletuksena, että opettajien oireet korreloivat enemmän koulujen sisällä kuin koulujen välillä). Monitasomallin mukaan luokkahuoneissa, joissa pölynäytteet olivat toksisimpia ( $EC_{50} \leq 6 \mu\text{g/ml}$ ), opettajien työympäristöön liittyviä nBRS-oireita oli 2,9 kertaa enemmän (95 % luottamusväli 1,2–7,3) kuin opettajilla, joiden luokkahuoneen pölynäyte ei ollut toksinen ( $EC_{50} \geq 25 \mu\text{g/ml}$ ). Toksisten mikrobien luokkahuoneissa ( $EC_{50} \leq 12 \mu\text{g/ml}$ ) opettajien työympäristöön liittyvien nBRS-oireiden määrä oli 1,8 kertaa suurempi (95 % luottamusväli 1,1–2,8) kuin ei-toksisten mikrobien luokkahuoneissa ( $EC_{50} < 12 \mu\text{g/ml}$ ).

Tulokset viittaavat siihen, että toksisuuteen liittyvä oireisto on laajempi kuin on aiemmin ajateltu. Nämä 20 tutkittua nBRS oiretta olivat hyvin samankaltaisesti yliedustettuna toksisia pölyjä ja mikrobeja sisältäneissä luokissa työskennelleillä opettajilla, kuin ensimmäisessä osatyössä tutkitut BRS-oireet. Koululuokissa yleisesti esiintyvät siittiötoksiset pölyt ja mikrobit ovat tämän aineiston perusteella merkittäviä nBRS-oireiden riskitekijöitä.

Toinen päälöydös oli yllättävästi pölynäytteiden ja mikrobinäytteiden toksisuuksien heikko keskinäinen korrelaatio ( $\rho = 0,087$ ). Aiemmin belgialaistutkimuksessa on löydetty homevaurioisten rakennusten pölystä ja ilmasta mykotoksiineja, joiden tuottajiksi sopivia homeita löytyi samoista kohteista (Polizzi et al., 2009), ja suomalaistutkimuksessa on vauriorakennusten siittiötoksista pölyistä eristetty erittäin toksisia home- ja bakteerikantoja (Andersson et al., 2010). Tulos poikkesi näistä tutkimuksista johdetusta alkuhypoteesista, jonka mukaan pölynäytteiden siittiötoksisuus koostuisi oleellisesti mikrobien tuottamista toksineista. Tulos on kuitenkin hyvin linjassa

sen kanssa, että näytteenottomenetelmät poikkeavat merkittävästi toisistaan. Laskeumapölyn toksisuus osoittaa suoraan sisäympäristössä olevan biologista haittaa aiheuttavia aineita, ja mikrobinäytteen toksisuus on epäsuora menetelmä mitatessaan mikrobien toksisuutta viljelyn jälkeen. Lisäksi kuukausien aikana (tässä tutkimuksessa 8–12 kuukauden aikana) pinnoille kertynyt pöly kuvastaa mahdollista pitkän aikavälin altistumista, kun taas mikrobinäytteet heijastavat lyhytaikaista altistumista (yhden tunnin näytteenottoaika). Pölyn toksisuuden alkuperästä ei tällä menetelmällä voitu tehdä varmoja johtopäätöksiä (kemialliset vai mikrobiperäiset aineet). Aiemmin kemiallisilla menetelmillä tutkittujen huonepölyjen mikrobiotoksiinien pitoisuudet on kuitenkin todettu mataliksi (Täubel et al., 2011), ja toisaalta huonepölyn on todettu sisältävän runsaasti erilaisia toksisia kemikaaleja, kuten ftalaatteja ja muita muovinpehmentimiä, palonestoaineita, raskasmetalleja, polysyklisiä aromaattisia hiilivetyjä ja erilaisia torjunta-aineita (Dong et al., 2019). Monien kuluttajakemikaalien, kuten puhdistus- ja desinfiointikemikaalien, raskasmetallien, hajusteiden ja ilmansaasteiden tiedetään olevan mitokondriotoksisia (Andersson et al., 2019; Fetterman et al., 2017; Griffiths, 2005; Meyer et al., 2018; Samet et al., 2020). Myös eräät tekstiilikuidut ja niiden sisältämät torjunta-, puhdistus- ja hoitoaineet sekä optiset kirkasteet voivat lisätä pölyn siittiötoksisuutta (Klemola, 2008). Näiden tietojen perusteella luokkahuoneiden pölynäytteiden siittiötoksisuus sopii ainakin osittain olevan peräisin ympäristön kemikaaleista, kun taas mikrobinäytteiden toksisuus on peräisin sisäilman toksiinintuotokkykyisistä mikrobeista, ja näytteenottomenetelmät ovat toisistaan riippumattomia.

#### **6.4 Siittiötoksiset pölyt ja mikrobit yksittäisten työympäristöön liittyvien oireiden riskitekijöinä (III osatyö)**

Kolmannen osatyön päätulos oli, että luokkahuoneen laskeumapölyn ja sisäilman mikrobien siittiötoksisuus lisäsi erityisesti työympäristöön liittyvien silmä- ja hengitystieoireiden riskiä opettajilla. Osa oireista oli merkittävästi yhteydessä sekä toksisille pölyille että toksisille mikrobeille altistumiseen, kun taas osa yhteyksistä oli todettavissa joko toksisille pölyille tai mikrobeille altistumisen yhteydessä. Tämä viittaisi eroihin altistumisessa tai elimistössä aktivoituvissa vasteissa.

Neljä työympäristöön liittyvää oiretta oli merkittävästi ( $OR > 2$ ) ja tilastollisesti merkitsevästi ( $p$ -arvo  $< 0,05$ ) yhteydessä sekä toksisimpiin pölyihin ( $EC_{50} \leq 6 \mu\text{g/ml}$ ) että toksisiin mikrobeihin ( $EC_{50} < 12 \mu\text{g/ml}$ ); nenän tukkoisuus,

äänen käheys, nielun limaisuus ja lisääntynyt unen tarve (merkitty taulukkoon 8 toksisuus-sarakkeeseen +++-merkillä). Nämä ovat tunnettuja BRS-oireita lukuun ottamatta nielun limaisuutta, joka sekin on läheistä sukua muille kurkun ärsytysoireille.

Lisäksi kuusi työympäristöön liittyvää oiretta (nenän vuotaminen, palantunne kurkussa, kurkun kutina, hengenahdistus, silmien vetistys ja nukahtamisvaikeus) oli tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä pölyn toksisuuteen, ja vetosuhte oli vähintään kaksi toksisten mikrobinäytteiden ryhmässä (merkitty taulukkoon 8 toksisuus-sarakkeeseen ++-merkillä). Näistä suurin osa on tunnettuja BRS-oireita, ja palantunne kurkussa ja kurkun kutina ovat myös läheistä sukua muille kurkun ärsytysoireille.

Suun kuivuus, kurkkukipu ja silmien rähmiminen olivat tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä toksisiin mikrobeihin, ja vetosuhteet toksisimpien pölyjen osalta olivat myös yli kaksi, vaikka tilastollista merkitsevyyttä ei todettu (merkitty taulukkoon 8 toksisuus-sarakkeeseen ++-merkillä). Silmien rähmiminen ei ole tunnettu BRS-oire, mutta se on sukua muille silmien ärsytysoireille.

Kuiva yskä, äänyliherkkyys ja allerginen nuha olivat yhteydessä vain pölyn toksisuuteen, kun taas päänsärky, nenän kuivuus ja nenän kirvely olivat yhteydessä vain mikrobien toksisuuteen (merkitty taulukkoon 8 toksisuus-sarakkeeseen +-merkillä).

Vilunväristykset, silmien kuivuus ja astma eivät tässä aineistossa olleet merkittävästi ( $OR > 2$  tai  $OR < 0,5$ ) eivätkä tilastollisesti merkitsevästi ( $p$ -arvo  $< 0,05$ ) yhteydessä pölyn tai mikrobien siittiötoksisuuteen. Astman esiintyvyys tässä aineistossa oli hieman suurempaa toksisimpien pölyjen ( $EC_{50} \leq 6 \mu\text{g/ml}$ ) tiloissa ( $OR 1,4$ ) ja toksisten mikrobien tiloissa ( $OR 1,3$ ) verrattuna ei-toksisiin tiloihin, mutta kumpikaan ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Aiemmassa tutkimuksessa on todettu vaikeiden työperäisten astmatapausten rypäs työpaikassa, jossa remonttityömaan pölynhallinta oli pettänyt, ja työtiloissa todettiin runsaasti siittiötoksista pölyä (Hyvönen & Syrjala, 2019). Kyseisessä tutkimuksessa 21 % tutkituista pölynäytteistä oli erittäin toksisia ( $EC_{50} \leq 6 \mu\text{g/ml}$ ) ja 53 % näytteistä oli selvästi toksisia ( $EC_{50} 7\text{--}12 \mu\text{g/ml}$ ). Aiemmassa meta-analyysissä koulun kosteus- ja homevauriolla (näkyvä kosteus, vesivahinko, näkyvä home tai homeen haju) altistuneilla astman vetosuhte oli 1,4, mutta ero ei ollut merkitsevää (Fisk et al., 2019). Toisessa meta-analyysissä kodin kosteus- ja homevaurioiden todettiin nostavan astman riskiä noin 1,3–1,7 -kertaiseksi (Quansah et al., 2012). Koska poikkileikkaustutkimus ei ole tutkimusasetelmana herkkä tunnistamaan altistumisen yhteyttä viiveellä puhkeaviin sairauksiin, oman

tutkimukseni tulokseen astman ja toksisuuden yhteydestä tulee suhtautua varauksella. Tulos on kuitenkin suuruusluokaltaan linjassa aiempien mikrobivaurioiden ja astman yhteyttä tutkineiden meta-analyysien kanssa.

## **6.5 Siittiötoksiseen sisäympäristöaltistumiseen liittyvät mahdolliset patofysiologiset mekanismit ja niiden kliiniset ilmentymät**

Kappaleessa 2 ja kuvassa 1 on käsitelty siittiötoksisten altisteiden mahdollisten vaikutusmekanismien teoreettista perustaa. Tiivistettynä, siittiötesti on herkkä biotesti mitokondriotoksisuuden ja oksidatiivisen stressin tunnistamiseen (Castagnoli, Salo et al., 2018; Hoornstra et al., 2003; Vicente-Carrillo et al., 2015; Zhang et al., 2021). Sisäilmaongelmaisista rakennuksista on löydetty monia siittiö- ja mitokondriotoksisia mikrobitoksiineja (Andersson et al., 1997; Andersson et al., 2010; Hoornstra et al., 2003; Peltola et al., 2001; Rasmus-Sahari et al., 2015; Salo et al., 2020), minkä lisäksi myös VOC:it, tupakansavu, pienhiukkaset ja monet muut sisäilman altisteet voivat vaurioittaa mitokondrioita (Fetterman et al., 2017; Macedo et al., 2020; Meyer et al., 2013; Pardo et al., 2020; Peters et al., 2021; Szabo, 2018). Mitokondriotoksisuus voi aiheuttaa liiallisen mtROS-tuotannon seurauksena oksidatiivista stressiä, mtDAMP-vaurioitostokuvioiden vapautumista, luontaisen ja hankitun immunitetin aiheuttaman tulehdusprosessin käynnistymistä ja kemosensoristen C-hermosäikeiden aktivaatiota ja herkistymistä sekä neurogeenista tulehdusta (Dreier et al., 2019; Evavold & Kagan, 2018; Grazioli & Pugin, 2018; Meyer et al., 2018; Nesuashvili et al., 2013; Peters et al., 2021; van Horssen et al., 2019). Lisäksi monet mikrobiperäiset ja kemialliset altisteet voivat aktivoida suoraan kemosensorisia C-säikeitä aiheuttaen neurogeenista inflammaatiota (Bessac & Jordt, 2008; Shimizu et al., 2014; Stanford et al., 2019; Steinritz et al., 2018). Myös kosteusvauriomikrobit sekä niiden rakenneosaset ja toksiinit voivat aiheuttaa elimistössä immunologista tulehdusta, mikä puolestaan voi aiheuttaa mitokondrioiden toimintahäiriötä ja toisaalta aktivoida ja herkittää kemosensorisia C-säikeitä (Hirvonen et al., 2005; Holme et al., 2020; Kabata & Artis, 2019; Leino et al., 2003; Rosenblum Lichtenstein et al., 2015; Thapaliya et al., 2021; van Horssen et al., 2019).

Hypoteeseja siittiötoksisten altisteiden mahdollisista vaikutusmekanismeista voidaan tarkastella myös siitä näkökulmasta, kuinka suuri osa toksisuuteen liittyvistä oireista voi kirjallisuuden perusteella syntyä kyseisillä mekanismeilla.



Taulukossa 8 on verrattu BRS-oireiden yhteyttä toisaalta toksisuuteen, toisaalta mitokondrioiden toimintahäiriöihin, tulehdukseen ja kemosensorisen järjestelmän aktivaatioon. Tässä ei ole käsitelty muita mahdollisia keskeisiä mekanismeja, kuten autonomisen hermoston tai hypothalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin säätelyn häiriöitä, joita muun muassa tulehdusreaktion ja kemosensorisen järjestelmän aktivaation tiedetään aiheuttavan (Pongratz & Straub, 2014).

Mitokondrioiden toimintahäiriöt ja siihen liittyvä oksidatiivinen stressi voivat aiheuttaa yleisoireita, kuten fyysisen rasituksen sietämättömyyden ja kognitiivisen suorituskyvyn heikkenemistä, keskittymisvaikeutta, uupumusta ja unihäiriöitä (Brunetti et al., 2021; Feng et al., 2020; Filler et al., 2014; Petschner et al., 2018), hengitystieoireita, kuten yskää, hengityksen vinkumista, hengenahdistusta ja limaisuutta (Bessac & Jordt, 2008; Jaramillo et al., 2018; Laitano et al., 2016; Taylor-Clark & Udem, 2011; Taylor-Clark, 2016), silmien kuivuutta (Dogru et al., 2018), ihon kutinaa (Zhou et al., 2017) sekä kuulohäiriöitä (Yamasoba et al., 2013). Mitokondrioiden toimintahäiriöihin ja oksidatiiviseen stressiin liittyviä oireita on koottu taulukkoon 8.

Klassiset paikallisen tulehduksen oireet ovat punoitus, kuumotus, turvotus ja kipu (Hannoodee & Nasuruddin, 2021). Tulehdus voi aiheuttaa iholla myös ihottumaa ja kutinaa (Choi et al., 2021; Langan et al., 2020; Oetjen et al., 2017). Hengitysteiden tulehduksen oireita ovat nenän tukkoisuus, nuhavuoto, verenvuoto, kurkkukipu, palan tunne kurkussa, äänen käheys, limaneritys, limakalvojen turvotus, paineen tunne poskipäissä, kutina, aivastelu, yskä, hengityksen vinkuna, hengenahdistus ja astma pahenemisvaiheeseen (Chung, 2014; Diver et al., 2019; Eifan & Durham, 2016; Huang et al., 2017; Jaramillo et al., 2018; Järvenpää et al., 2018; Murray & Milner, 1995; Rasmussen et al., 2018; Razdan et al., 1999; Renner et al., 2012; Renner et al., 2013; Tillie-Leblond et al., 2009; Wang et al., 2016). Silmissä tulehdus voi aiheuttaa punoitusta, vetistystä, räähmintää ja silmäluomien turvotusta (Ryder & Benson, 2021). Elimistön systeemisen tulehdustilan kliinisiä oireita ovat päänsärky, uupumus ja energian puute, huimaus, selkä-, lihas- ja nivelkiput, kipukynnyksen lasku, keskushermoston herkistyminen kivulle, lämpöily, vilunväristykset, sydämen sykkeen nousu, unettomuus, nukahtamisvaikeus, lisääntynyt unen tarve, keskittymisvaikeus, ahdistuneisuus, ärtyvyys, rauhattomuus ja mielialan lasku (Benson et al., 2015; Benson et al., 2017; Besedovsky et al., 2019; Dantzer & Kelley, 2007; Ranjbaran et al., 2007; van Eeden et al., 2020; Wegner et al., 2014). Tulehdukseen liittyviä oireita on koottu taulukkoon 8.

C-säikeiden aktivaation ja siihen liittyvän neurogeenisen tulehduksen on todettu aiheuttavan muun muassa hengitystieoireita, kuten keuhkoputkien yliärtyvyyttä ja supistumisherkkyyttä, hengenahdistusta, hengityksen vinkumista, pitkittynyttä yskää, aivastelua, palan tunnetta kurkussa, kurkkukipua, kurkun kuivuutta, äänen käheyttä, limaneritystä, nenän ilmäteiden ahtautumista, allergista nuhaa ja astmaa (Lehmann et al., 2016; Bessac & Jordt, 2008; Singh et al., 2020; Kabata & Artis, 2019; Thapaliya et al., 2021; Silverman et al., 2020; Renner et al., 2012; Renner et al., 2013; Pfaar et al., 2009; Jaramillo et al., 2018; Chung, 2014; Sundar et al., 2021), silmien ärsytystä, punoitusta ja vetistystä (Beuerman & Stern, 2005; Logashina et al., 2019), yleisoireita, kuten päänsärkyä, väsymystä, autonomisen hermoston säätelyn häiriintymistä (Dux et al., 2020; Green et al., 2019; Shouman & Benarroch, 2021), ihottumaa ja kutinaa (Choi et al., 2021; Oetjen et al., 2017) sekä kipua (Green et al., 2019). C-säikeiden aktivaatioon, herkistymiseen ja neurogeeniseen tulehdukseen liittyvät oireet on merkitty taulukkoon 8.

Tähän asti BRS-oireiden syntymekanismit on tunnettu puutteellisesti. Taulukosta 8 voidaan todeta, että siittiötoksisuuteen liittyvillä oireilla ja BRS-oireilla on voimakasta päällekkäisyyttä (1) mitokondriohäiriöiden/oksidatiivisen stressin, (2) immunologisen tulehduksen ja (3) kemosensorisen järjestelmän oireiden kanssa. Kahdeksastatoista toksisuuteen liittyvästä oireesta valtaosa voi syntyä yhdellä tai useammalla näistä mekanismeista: kaikilla kolmella mekanismilla viisi oiretta (päänsärky, hengenahdistus, yskä, kurkun limaisuus ja kutina), kahdella mekanismilla seitsemän oiretta (nenän tukkoisuus, nuhavuoto, äänen käheys, kurkkukipu, palan tunne kurkussa, silmien vetistely, nukahtamisvaikeus) ja yhdellä mekanismilla kolme oiretta (nenän kirvely, silmien rähmintä, lisääntynyt unen tarve). Vain kolme toksisuuteen liittyvää oiretta (nenän ja suun kuivuus, äänyliherkkyys) ei näyttänyt kirjallisuuden perusteella liittyvän näihin kolmeen mekanismiin. Nämä havainnot tukevat hypoteesia, jonka mukaan mitokondriohäiriöt, immunologinen tulehdus ja kemosensorinen järjestelmä osallistuvat BRS-oireiden ja tämän aineiston siittiötoksisuuteen liittyvien oireiden syntymekanismeihin.

**Taulukko 8. Oireiden yhteys siittitoksisuuteen, BRS-oireistoon, mitokondrioiden toimintahäiriöön ja oksidatiiviseen stressiin, immunologiseen tulehdukseen, sekä kemosensoirisen järjestelmän aktivoitumiseen ja neurogeeniseen tulehdukseen.**

Oireet	toksisuus	BRS	mitok/ mtROS	immunologinen tulehdus	kemosens/ neurog tulehdus
<b>YLEISOIREET</b>					
Uupumus	(+)	+	+	+	+
Päänsärky	+	+	+	+	+
Kuumeilu	(+)	+		+	
Vilunväristykset		+		+	
Yleinen sairauden tunne	(+)			+	
Yleiskunnon heikkeneminen	(+)		+		
Tarkentamaton tunne lämmönsäätelyn häiriöstä	(+)				
<b>HENGITYSTIEOIREET</b>					
Nenän tukkoisuus	+++	+		+	+
Nenän kuivuus	+	+			
Nenän kirvely	+	+			+
Verinen erite nenästä	(+)	+		+	
Nenän vuotaminen	++	+		+	+
Aivastelu	(+)	+		+	+
Suun kuivuus	++	+			
Äänen käheys	+++	+		+	+
Kurkkukipu	++	+		+	+
Hengityksen vinkuna	(+)	+	+	+	+
Hengenahdistus	++	+	+	+	+
Astmakohtaukset	(+)	+		+	+
Kuiva yskä	+	+	+	+	+
Paineen tunne poskipäissä	(+)			+	
Palan tunne kurkussa	++			+	+
Kurkun limaisuus	+++		+	+	+
Kurkun kutina	++		+	+	+
<b>IHO-OIREET</b>					
Ihon kuivuus	(+)	+			
Ihottuma	(+)	+	+	+	+
Kutina	(+)	+	+	+	+
<b>SILMÄOIREET</b>					
Silmien ärsytys	(+)	+		+	+
Silmien vetistely	++	+		+	+
Silmien kuivuus		+	+		
Silmäluomien turvotus	(+)	+		+	+
Silmien punoitus	(+)			+	+

Oireet	toksisuus	BRS	mitok/ mtROS	immunologinen tulehdus	kemosens/ neurog tulehdus
Silmien rähmintä	++			+	
KUULO-OIREET					
Vaikeus erottaa puhetta hälyssä	(+)		+		
Äänilyiherkkyys	+				
UNIHÄIRIÖT					
Unettomuus	(+)	+	+	+	
Nukahtamisvaikeus	++	+	+	+	
Lisääntynyt unen tarve	+++			+	
MIELIALAOIREET					
Keskittymisvaikeus	(+)	+	+	+	
Ärtyvyys	(+)			+	
Stressin siedon heikentyminen	(+)				
RAKENNUKSEEN LIITTYVÄT SAIRAUDET					
Astma		+	+	+	+
Allerginen nuha	+	+	+	+	+

Kirjallisuudesta tunnetut BRS-oireet, mitokondriohäiriöihin ja oksidatiiviseen stressiin liittyvät oireet, immunologiseen tulehdukseen liittyvät oireet, ja kemosensoriseen järjestelmään ja neurogeeniseen tulehdukseen liittyvät oireet on merkitty omiin sarakkeisiinsa plus-merkillä.

Toksisuus = siittiötoksisuuteen liittyvät oireet; BRS = rakennukseen liittyvät oireet; mitok = mitokondrioiden toimintahäiriö; mtROS = mitokondrioperäiset reaktiiviset happiyhdisteet; kemosens = kemosensoriset C-säikeet.

Toksisuuteen liittyvät oireet: +++ tässä aineistossa merkittävä (OR yli 2) ja tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,05$ ) yhteys sekä mikrobien että pölyn toksisuuteen; ++ merkittävä ja tilastollisesti merkitsevä yhteys toiseen toksisuustulokseen ja merkittävä, mutta ei tilastollisesti merkitsevä yhteys toiseen toksisuustulokseen, + tilastollisesti merkitsevä yhteys vain toiseen toksisuustulokseen, (+) merkittävä, mutta ei tilastollisesti merkitsevä yhteys vain toiseen toksisuustulokseen.

Epidemiologinen näyttö kosteus- ja homevaurioille altistumisen yhteydestä hengitysteiden tulehduksellisiin sairauksiin (astma, allerginen nuha, keuhkoputkentulehdus) on vahva (Jaakkola et al., 2013; Mendell et al., 2011; Quansah et al., 2012). Immunologisen tulehduksen on todettu liittyvän myös muihin BRS-oireisiin sekä kosteus- ja homevaurioille altistumiseen (Atosuo et al., 2020; Atosuo et al., 2021; Hirvonen et al., 1999; Purokivi et al., 2001; Rosenblum Lichtenstein et al., 2015; Senerat et al., 2020; Vojdani et al., 2003; Wålinder et al., 2001). Taiwanilaistutkimuksessa oksidatiivisen vaurion merkkiaineena käytetty virtsan 8-hydroksideoksiguanosiini (8-OHdG) oli voimakkaasti yhteydessä sekä BRS-oireisiin että VOC-altistumiseen (Lu et al., 2007). Oksidatiivisen stressin yhteys BRS-oireisiin on saanut vahvistusta myöhemmissä tutkimuksissa (Chuang

et al., 2017; Jung et al., 2014), mutta tulokset ovat osittain ristiriitaisia (Senerat et al., 2020). BRS-oireista kärsivien tai sisätilojen toksisuudelle altistuneiden mitokondrioiden toimintaa, kemosensoiristen C-säikeiden toimintaa tai neurogeenisen inflammaation tasoa ei ole tiittävästi tutkittu.

## 6.6 Tutkimuslöydösten hyödynnettävyys ja jatkotutkimustarpeet

Tämän väitöstudkimuksen keskeisenä tarkoituksena oli testata toksisuusmittauksen käytettävyyttä sisäympäristöön liittyvän terveysriskin indikaattorina. Tässä tutkimuksessa ei pyritty selvittämään toksisuuden yhteyttä rakennuksen tekniseen kuntoon, eikä toksisuuden yhteyttä rakennuksen mahdollisten kosteus- ja homevaurioiden olemassaoloon. Rakennusten teknisen kunnan ja mahdollisten kosteus- ja homevaurioiden olemassaolon selvittämiseen tulee käyttää kuntotutkimuksen keinoja. Pölyn toksisuuden mittausta ei ole kuntotutkimusmenetelmä, vaan menetelmä sisäympäristön haitallisten altisteiden tunnistamiseen.

Siittiötoksisuuden mittaaminen antaa tämän tutkimuksen perusteella tärkeää tietoa rakennukseen liittyvästä terveydellisestä riskistä: luokkahuoneen sisäilman mikrobien ja laskeumapölyn siittiötoksisuudet ovat tämän tutkimuksen mukaan merkittäviä opettajien työympäristöön liittyvien oireiden riskitekijöitä. Riski korostuu erityisesti hengitystie- ja silmäoireiden kohdalla, mutta ei kuitenkaan rajoitu näihin oireisiin. Tämän tutkimuksen perusteella koulun sisäilman mikrobien ja laskeumapölyn siittiötoksisuuden mittausta on lupaava menetelmä opettajien työympäristöön liittyvän oireilun riskin arviointiin muiden riskinarviointimenetelmien rinnalla. Muita menetelmiä tarvitaan myös toksisuuden lähteen ja tarpeellisten korjaustoimenpiteiden selvittämiseen.

Tämä tutkimus avaa monia jatkotutkimustarpeita. Siittiötoksisten laskeumapölyjen ja sisäilman mikrobien yhteyttä rakennukseen liittyviin oireisiin ja sairauksiin tulisi tutkia erilaisten käyttötarkoitusten tiloissa, kuten esimerkiksi toimistoissa, sairaaloissa ja asuintiloissa. Paremmiin altistumisen määrittämiseen kuvaavien näytteenottomenetelmien, kuten hengitysvyöhykkeeltä pienihiukkasia keräävien tai ilmankosteutta näytteeksi tiivistävien näytteenottomenetelmien ja erilaisten biotestien tuottaman toksisuusdatan terveydellistä merkitystä olisi myös syytä tutkia jatkossa. Pölyn siittiötoksisuuden aiheuttajat olisi tärkeä tutkia kemiallisin menetelmin, jotta puhdistamisen lisäksi voisi kehittää täsmällisempiä keinoja toksisuuden alkulähteiden poistamiseksi. Koska kokonaisaltistuminen koostuu huomattavan monista erilaisista altisteista yhteisvaikutuksineen, muiden

altisteiden, kuten VOC-yhdisteiden, pienhiukkasten, kuitujen, ilmankosteuden, lämpötilan ja hiilidioksidin osuutta terveyshaittoihin tulisi tutkia yhtäaikaisesti. Altistumisen ja terveyshaittojen välisen yhteyden voimakkuuden selvittämisen lisäksi ajallisen yhteyden, annosvastesuhteen sekä altistuneiden elimistön biologisten mekanismien poikkeavuuden tutkiminen on jatkossa tärkeää toksisuudelle altistumisen ja terveyshaittojen välisen syy-yhteyden arvioimiseksi.

Hypoteesit, että sisäilman siittiötoksiset altisteet voivat aiheuttaa elimistössä mitokondrioiden toimintahäiriötä, oksidatiivista stressiä, immunologista inflammaatiota, kemosensoiristen C-hermosäikeiden aktivoitumista ja herkistymistä sekä neurogeenista inflammaatiota, vaikuttavat mahdollisilta niin tämän tutkimuksen tulosten kuin aiemman kirjallisuudenkin valossa. Näiden hypoteesien testaamisella voitaisiin selvittää, onko löydettävissä eri biologisten merkkiaineiden yhdistelmä tai yhdistelmiä, joilla voidaan objektiivisesti arvioida haitallisen altistumisen seurauksia elimistössä. Lisäksi muiden mahdollisten keskeisten mekanismien, kuten autonomisen hermoston säätelyn häiriintymisen, merkitystä olisi syytä tutkia. Oireiden mekanismien tutkiminen toisi merkittävää lisävalaistusta vaikeasti oireilevien hoidon ja kuntouttamisen kehittämiseen. Olisi myös kiinnostava selvittää, aiheuttaako mitokondriotoksinen sisäilma-altistuminen sellaisten sairauksien puhkeamista tai pahenemista, joiden patogeneesiin liittyy mitokondrioiden toimintahäiriötä ja oksidatiivista stressiä (esimerkiksi sepelvaltimotauti, lihavuus, aikuistyyppin diabetes, migreeni, Parkinsonin tauti, ahdistuneisuushäiriö ja masennus (Bansal & Kuhad, 2016; Chistiakov et al., 2018; Cloonan & Choi, 2016; de Mello et al., 2018; Elfawy & Das, 2019; Pinti et al., 2019; Smeitink et al., 2019)), tai pahentavatko sellaiset sairaudet rakennukseen liittyvää oireilua. Jatkossa olisi myös aihetta tutkia mitokondriotoksinen sisäilma-altistumisen vaikutuksia potilailla, joilla on samanaikaisesti käytössä mitokondriotoksisia lääkkeitä, kuten eräitä mikrobi-, diabetes-, epilepsia- tai tulehduskipulääkkeitä (Vuda & Kamath, 2016).

## 7 Johtopäätökset

Tutkimustulokset osoittavat, että koululuokan laskeumapölyn ja sisäilman mikrobien siittiötoksisuudet lisäävät merkittävästi ja tilastollisesti merkitsevästi

1. opettajien työympäristöön liittyvien perinteisten BRS-oireiden lukumäärää (I osatyö). Luokkahuoneissa, joiden pölynäytteet olivat toksisimpia, opettajien työympäristöön liittyvät BRS-oireet olivat 2,8-kertaiset ei-toksisiin luokkahuoneisiin verrattuna. Luokkahuoneissa, joiden mikrobinäytteet olivat toksisia, opettajien työympäristöön liittyvät BRS-oireet olivat 1,8-kertaiset verrattuna ei-toksisiin.
2. opettajien yleisimpien työympäristöön liittyvien, ei-perinteisten BRS-oireiden (nBRS) lukumäärää (II osatyö). Luokkahuoneissa, joissa pölyn toksisuus oli korkein, opettajien työympäristöön liittyvät nBRS-oireet olivat 2,9-kertaiset verrattuna luokkahuoneisiin, joiden pölynäytteet olivat ei-toksisia. Luokkahuoneissa, joiden mikrobinäytteet olivat toksisia, opettajien työympäristöön liittyvät nBRS-oireet olivat 1,8-kertaiset verrattuna ei-toksisiin luokkahuoneisiin.
3. opettajien useiden työympäristöön liittyvien yksittäisten oireiden riskiä (III osatyö). Luokkahuoneen laskeumapölyn toksisuus lisäsi 12 työympäristöön liittyvän oireen riskiä ja sisäilman viljeltyjen mikrobien toksisuus lisäsi yhdeksän työympäristöön liittyvän oireen riskiä opettajilla. Yleisimpiä toksisuuteen liittyviä oireita olivat hengitystie- ja silmäoireet.





## Lähdeluettelo

- Adamová, T., Hradecký, J., & Pánek, M. (2020). Volatile Organic Compounds (VOCs) from Wood and Wood-Based Panels: Methods for Evaluation, Potential Health Risks, and Mitigation. *Polymers*, 12(10), 2289. doi: 10.3390/polym12102289. 10.3390/polym12102289 [doi]
- Aguilar-López, B. A., Moreno-Altamirano, M. M. B., Dockrell, H. M., Duchen, M. R., & Sánchez-García, F. J. (2020). Mitochondria: An Integrative Hub Coordinating Circadian Rhythms, Metabolism, the Microbiome, and Immunity. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 51. 10.3389/fcell.2020.00051 [doi]
- Aisner, J., Schimpff, S. C., Bennett, J. E., Young, V. M., & Wiernik, P. H. (1976). Aspergillus infections in cancer patients. Association with fireproofing materials in a new hospital. *Jama*, 235(4), 411-412.
- Ajao, C., Andersson, M. A., Teplova, V. V., Nagy, S., Gahmberg, C. G., Andersson, L. C., Hautaniemi, M., Kakasi, B., Roivainen, M., & Salkinoja-Salonen, M. (2015). Mitochondrial toxicity of triclosan on mammalian cells. *Toxicology Reports*, 2, 624-637. 10.1016/j.toxrep.2015.03.012 [doi]
- Alapieti, T., Castagnoli, E., Salo, L., Mikkola, R., Pasanen, P., & Salonen, H. (2021). The effects of paints and moisture content on the indoor air emissions from pinewood (*Pinus sylvestris*) boards. *Indoor Air*, 31(5), 1563-1576. 10.1111/ina.12829 [doi]
- Aleksic, B., Draghi, M., Ritoux, S., Bailly, S., Lacroix, M., Oswald, I. P., Bailly, J. D., & Robine, E. (2017). Aerosolization of Mycotoxins after Growth of Toxinogenic Fungi on Wallpaper. *Applied and Environmental Microbiology*, 83(16), e01001-17. doi: 10.1128/AEM.01001-17. Print 2017 Aug 15. 10.1128/AEM.01001-17 [doi]
- Alford, K. L., & Kumar, N. (2021). Pulmonary Health Effects of Indoor Volatile Organic Compounds-A Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4), 1578. doi: 10.3390/ijerph18041578. 10.3390/ijerph18041578 [doi]
- Allermann, L., Meyer, H. W., Poulsen, O. M., Nielsen, J. B., & Gyntelberg, F. (2003). Inflammatory potential of dust from schools and building related symptoms. *Occupational and Environmental Medicine*, 60(9), E5. 10.1136/oem.60.9.e5 [doi]
- Allermann, L., Pejtersen, J., Gunnarsen, L., & Poulsen, O. M. (2007). Building-related symptoms and inflammatory potency of dust from office buildings. *Indoor Air*, 17(6), 458-467. INA493 [pii]
- Andersson, K. (2010). Epidemiological Approach to Indoor Air Problems. *Indoor Air*, 8(S4), 32-39. 10.1111/j.1600-0668.1998.tb00005.x
- Andersson, M. A., Mikkola, R., Kroppenstedt, R. M., Rainey, F. A., Peltola, J., Helin, J., Sivonen, K., & Salkinoja-Salonen, M. S. (1998). The mitochondrial toxin produced by *Streptomyces griseus* strains isolated from an indoor environment is valinomycin. *Applied and Environmental Microbiology*, 64(12), 4767-4773. 0864 [pii]

- Andersson, M. A., Mikkola, R., Rasimus, S., Hoornstra, D., Salin, P., Rahkila, R., Heikkinen, M., Mattila, S., Peltola, J., Kalso, S., & Salkinoja-Salonen, M. (2010). Boar spermatozoa as a biosensor for detecting toxic substances in indoor dust and aerosols. *Toxicology in Vitro : An International Journal Published in Association with BIBRA*, 24(7), 2041-2052. 10.1016/j.tiv.2010.08.011; 10.1016/j.tiv.2010.08.011
- Andersson, M. A., Mikkola, R., Raulio, M., Kredics, L., Maijala, P., & Salkinoja-Salonen, M. S. (2009). Acrebol, a novel toxic peptaibol produced by an *Acremonium exuviarum* indoor isolate. *Journal of Applied Microbiology*, 106(3), 909-923. 10.1111/j.1365-2672.2008.04062.x [doi]
- Andersson, M. A., Nagy, S., Mikkola, R., Kurnitski, J. & Salonen, H. (2019). *Toxicities of detergents used in cleaning chemicals and hygiene products in a test battery of ex vivo and in vitro assays*. [https://www.researchgate.net/publication/332180207\\_FSdetergentpaper](https://www.researchgate.net/publication/332180207_FSdetergentpaper)
- Andersson, M. A., Nikulin, M., Koljalg, U., Andersson, M. C., Rainey, F., Reijula, K., Hintikka, E. L., & Salkinoja-Salonen, M. (1997). Bacteria, molds, and toxins in water-damaged building materials. *Applied and Environmental Microbiology*, 63(2), 387-393.
- Andersson, M. A., Salo, J., Kedves, O., Kredics, L., Druzhinina, I., Kurnitski, J., & Salonen, H. (2020). Bioreactivity, Guttation and Agents Influencing Surface Tension of Water Emitted by Actively Growing Indoor Mould Isolates. *Microorganisms*, 8(12), E1940. doi: 10.3390/microorganisms8121940. E1940 [pii]
- Apelberg, B. J., Hepp, L. M., Avila-Tang, E., Gundel, L., Hammond, S. K., Hovell, M. F., Hyland, A., Klepeis, N. E., Madsen, C. C., Navas-Acien, A., Repace, J., Samet, J. M., & Breyse, P. N. (2013). Environmental monitoring of secondhand smoke exposure. *Tobacco Control*, 22(3), 147-155. 10.1136/tobaccocontrol-2011-050301 [doi]
- Arcilla, C. K., & Tadi, P. (2021). Neuroanatomy, Unmyelinated Nerve Fibers. *StatPearls* (). StatPearls Publishing LLC. NBK554461 [bookaccession]
- Assoulin-Daya, Y., Leong, A., Shoenfeld, Y., & Gershwin, M. E. (2002). Studies of sick building syndrome. IV. Mycotoxicosis. *The Journal of Asthma : Official Journal of the Association for the Care of Asthma*, 39(3), 191-201.
- Atosuo, J., Karhuvaara, O., Suominen, E., Vilén, L., Nuutila, J., & Putus, T. (2020). Indoor exposure to *Streptomyces albus* and *Aspergillus versicolor* elevates the levels of spore-specific IgG, IgG1 and IgG3 serum antibodies in building users - A new ELISA-based assay for exposure assessment. *The Science of the Total Environment*, 698, 134335. S0048-9697(19)34326-8 [pii]
- Atosuo, J., Karhuvaara, O., Suominen, E., Vilén, L., Nuutila, J., & Putus, T. (2021). Indoor-related microbe damage induces complement system activation in building users. *Innate Immunity*, 27(1), 15-22. 10.1177/1753425920966641 [doi]
- Azuma, K., Ikeda, K., Kagi, N., Yanagi, U., & Osawa, H. (2017). Evaluating prevalence and risk factors of building-related symptoms among office workers: Seasonal characteristics of symptoms and psychosocial and physical environmental factors. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 22(1), 38-017-0645-4. 10.1186/s12199-017-0645-4 [doi]

- Bahia, P. K., Hadley, S. H., Barannikov, I., Sowell, I., Kim, S. H., & Taylor-Clark, T. E. (2020). Antimycin A increases bronchopulmonary C-fiber excitability via protein kinase C alpha. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 278, 103446. S1569-9048(20)30104-X [pii]
- Baliatsas, C., van Kamp, I., Swart, W., Hooiveld, M., & Yzermans, J. (2016). Noise sensitivity: Symptoms, health status, illness behavior and co-occurring environmental sensitivities. *Environmental Research*, 150, 8-13. S0013-9351(16)30201-8 [pii]
- Banaszak, E. F., Thiede, W. H., & Fink, J. N. (1970). Hypersensitivity pneumonitis due to contamination of an air conditioner. *The New England Journal of Medicine*, 283(6), 271-276. 10.1056/NEJM197008062830601 [doi]
- Bansal, Y., & Kuhad, A. (2016). Mitochondrial Dysfunction in Depression. *Current Neuropharmacology*, 14(6), 610-618. CN-EPUB-74033 [pii]
- Basner, M., Babisch, W., Davis, A., Brink, M., Clark, C., Janssen, S., & Stansfeld, S. (2014). Auditory and non-auditory effects of noise on health. *Lancet (London, England)*, 383(9925), 1325-1332. S0140-6736(13)61613-X [pii]
- Bencsik, O., Papp, T., Berta, M., Zana, A., Forgó, P., Dombi, G., Andersson, M. A., Salkinoja-Salonen, M., Vágvölgyi, C., & Szekeres, A. (2014). Ophiobolin A from *Bipolaris oryzae* perturbs motility and membrane integrities of porcine sperm and induces cell death on mammalian somatic cell lines. *Toxins*, 6(9), 2857-2871. 10.3390/toxins6092857 [doi]
- Bennett, J. W., & Inamdar, A. A. (2015). Are Some Fungal Volatile Organic Compounds (VOCs) Mycotoxins? *Toxins*, 7(9), 3785-3804. 10.3390/toxins7093785 [doi]
- Bennett, W. D., Alexis, N. E., Almond, M., Herbst, M., Zeman, K. L., & Peden, D. B. (2014). Effect of inhaled endotoxin on mucociliary clearance and airway inflammation in mild smokers and nonsmokers. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 27(6), 459-465. 10.1089/jamp.2013.1089 [doi]
- Ben-Shachar, D., & Karry, R. (2008). Neuroanatomical pattern of mitochondrial complex I pathology varies between schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *PloS One*, 3(11), e3676. 10.1371/journal.pone.0003676 [doi]
- Benson, S., Engler, H., Wegner, A., Rebernik, L., Spreitzer, I., Schedlowski, M., & Elsenbruch, S. (2017). What Makes You Feel Sick After Inflammation? Predictors of Acute and Persisting Physical Sickness Symptoms Induced by Experimental Endotoxemia. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 102(1), 141-151. 10.1002/cpt.618 [doi]
- Benson, S., Rebernik, L., Wegner, A., Kleine-Borgmann, J., Engler, H., Schlamann, M., Forsting, M., Schedlowski, M., & Elsenbruch, S. (2015). Neural circuitry mediating inflammation-induced central pain amplification in human experimental endotoxemia. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48, 222-231. S0889-1591(15)00111-7 [pii]
- Bernstein, J. A., Alexis, N., Bacchus, H., Bernstein, I. L., Fritz, P., Horner, E., Li, N., Mason, S., Nel, A., Oullette, J., Reijula, K., Reponen, T., Seltzer, J., Smith, A., & Tarlo, S. M. (2008). The health effects of non-industrial indoor air pollution. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(3), 585-591. 10.1016/j.jaci.2007.10.045

- Besedovsky, L., Lange, T., & Haack, M. (2019). The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiological Reviews*, *99*(3), 1325-1380. 10.1152/physrev.00010.2018 [doi]
- Bessac, B. F., & Jordt, S. E. (2008). Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control. *Physiology (Bethesda, Md.)*, *23*, 360-370. 10.1152/physiol.00026.2008 [doi]
- Beuerman, R. W., & Stern, M. E. (2005). Neurogenic inflammation: a first line of defense for the ocular surface. *The Ocular Surface*, *3*(4 Suppl), S203-6. S1542-0124(12)70256-2 [pii]
- Bloom, E., Nyman, E., Must, A., Pehrson, C., & Larsson, L. (2009). Molds and mycotoxins in indoor environments--a survey in water-damaged buildings. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, *6*(11), 671-678. 10.1080/15459620903252053 [doi]
- Brasche, S., Bullinger, M., Morfeld, M., Gebhardt, H. J., & Bischof, W. (2001). Why do women suffer from sick building syndrome more often than men?--subjective higher sensitivity versus objective causes. *Indoor Air*, *11*(4), 217-222. 10.1034/j.1600-0668.2001.110402.x [doi]
- Brasel, T. L., Douglas, D. R., Wilson, S. C., & Straus, D. C. (2005). Detection of airborne *Stachybotrys chartarum* macrocyclic trichothecene mycotoxins on particulates smaller than conidia. *Applied and Environmental Microbiology*, *71*(1), 114-122. 10.1128/AEM.71.1.114-122.2005
- Brasel, T. L., Martin, J. M., Carriker, C. G., Wilson, S. C., & Straus, D. C. (2005). Detection of airborne *Stachybotrys chartarum* macrocyclic trichothecene mycotoxins in the indoor environment. *Applied and Environmental Microbiology*, *71*(11), 7376-7388. 71/11/7376 [pii]
- Breda, C. N. S., Davanzo, G. G., Basso, P. J., Saraiva Câmara, N. O., & Moraes-Vieira, P. M. M. (2019). Mitochondria as central hub of the immune system. *Redox Biology*, *26*, 101255. S2213-2317(19)30307-6 [pii]
- Brunetti, V., Della Marca, G., Servidei, S., & Primiano, G. (2021). Sleep Disorders in Mitochondrial Diseases. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *21*(7), 30-021-01121-2. 10.1007/s11910-021-01121-2 [doi]
- Burge, S., Hedge, A., Wilson, S., Bass, J. H., & Robertson, A. (1987). Sick building syndrome: a study of 4373 office workers. *The Annals of Occupational Hygiene*, *31*(4A), 493-504. 10.1093/annhyg/31.4a.493 [doi]
- 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*, *2013*, 831969. 10.1155/2013/831969 [doi]
- Castagnoli, E., Marik, T., Mikkola, R., Kredics, L., Andersson, M. A., Salonen, H., & Kurnitski, J. (2018). Indoor *Trichoderma* strains emitting peptaibols in guttation droplets. *Journal of Applied Microbiology*, *125*(5), 1408-1422. 10.1111/jam.13920 [doi]

- Castagnoli, E., Salo, J., Toivonen, M. S., Marik, T., Mikkola, R., Kredics, L., Vicente-Carrillo, A., Nagy, S., Andersson, M. T., Andersson, M. A., Kurnitski, J., & Salonen, H. (2018). An Evaluation of Boar Spermatozoa as a Biosensor for the Detection of Sublethal and Lethal Toxicity. *Toxins*, *10*(11), 463. doi: 10.3390/toxins10110463. 10.3390/toxins10110463 [doi]
- Cavallo, D., Campopiano, A., Cardinali, G., Casciardi, S., De Simone, P., Kovacs, D., Perniconi, B., Spagnoli, G., Ursini, C. L., & Fanizza, C. (2004). Cytotoxic and oxidative effects induced by man-made vitreous fibers (MMVFs) in a human mesothelial cell line. *Toxicology*, *201*(1-3), 219-229. S0300483X04002677 [pii]
- Chen, X. H., Zhao, Y. P., Xue, M., Ji, C. B., Gao, C. L., Zhu, J. G., Qin, D. N., Kou, C. Z., Qin, X. H., Tong, M. L., & Guo, X. R. (2010). TNF-alpha induces mitochondrial dysfunction in 3T3-L1 adipocytes. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *328*(1-2), 63-69. 10.1016/j.mce.2010.07.005 [doi]
- Chistiakov, D. A., Shkurat, T. P., Melnichenko, A. A., Grechko, A. V., & Orekhov, A. N. (2018). The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review. *Annals of Medicine*, *50*(2), 121-127. 10.1080/07853890.2017.1417631 [doi]
- Chiu, I. M., Heesters, B. A., Ghasemlou, N., Von Hehn, C. A., Zhao, F., Tran, J., Wainger, B., Strominger, A., Muralidharan, S., Horswill, A. R., Bubeck-Wardenburg, J., Hwang, S. W., Carroll, M. C., & Wolf, C. J. (2013). Bacteria activate sensory neurons that modulate pain and inflammation. *Nature*, *501*(7465), 52-57. 10.1038/nature12479 [doi]
- Choi, D. I., Park, J. H., Choi, J. Y., Piao, M., Suh, M. S., Lee, J. B., Yun, S. J., & Lee, S. C. (2021). Keratinocytes-Derived Reactive Oxygen Species Play an Active Role to Induce Type 2 Inflammation of the Skin: A Pathogenic Role of Reactive Oxygen Species at the Early Phase of Atopic Dermatitis. *Annals of Dermatology*, *33*(1), 26-36. 10.5021/ad.2021.33.1.26 [doi]
- Chuang, H. C., Ho, K. F., Lin, L. Y., Chang, T. Y., Hong, G. B., Ma, C. M., Liu, I. J., & Chuang, K. J. (2017). Long-term indoor air conditioner filtration and cardiovascular health: A randomized crossover intervention study. *Environment International*, *106*, 91-96. S0160-4120(17)30682-7 [pii]
- Chung, K. F. (2014). Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome. *Journal of Thoracic Disease*, *6*(Suppl 7), S699-707. 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.41 [doi]
- Claeson, A. S., Andersson, H., Wikdahl, F., Nyback, M. H., & Nordin, S. (2018). Comorbidity of Airway Inflammatory Diseases in Chemical and Building-Related Intolerance. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *60*(4), 295-300. 10.1097/JOM.0000000000001249 [doi]
- Claeson, A. S., Sandström, M., & Sunesson, A. L. (2007). Volatile organic compounds (VOCs) emitted from materials collected from buildings affected by microorganisms. *Journal of Environmental Monitoring : JEM*, *9*(3), 240-245. 10.17226/11011 [doi]
- Cloonan, S. M., & Choi, A. M. (2016). Mitochondria in lung disease. *The Journal of Clinical Investigation*, *126*(3), 809-820. 81113 [pii]

- Cox, J., Mbareche, H., Lindsley, W. G., & Duchaine, C. (2020). Field sampling of indoor bioaerosols. *Aerosol Science and Technology : The Journal of the American Association for Aerosol Research*, 54(5), 572-584. 10.1080/02786826.2019.1688759 [doi]
- Daiber, A., Kuntic, M., Hahad, O., Delogu, L. G., Rohrbach, S., Di Lisa, F., Schulz, R., & Münzel, T. (2020). Effects of air pollution particles (ultrafine and fine particulate matter) on mitochondrial function and oxidative stress - Implications for cardiovascular and neurodegenerative diseases. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, , 108662. S0003-9861(20)30671-8 [pii]
- Dantzer, R., & Kelley, K. W. (2007). Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(2), 153-160. S0889-1591(06)00300-X [pii]
- 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*, 2015, 245308. 10.1155/2015/245308 [doi]
- de Mello, A. H., Costa, A. B., Engel, J. D. G., & Rezin, G. T. (2018). Mitochondrial dysfunction in obesity. *Life Sciences*, 192, 26-32. S0024-3205(17)30597-0 [pii]
- Dela Cruz, C. S., & Kang, M. J. (2018). Mitochondrial dysfunction and damage associated molecular patterns (DAMPs) in chronic inflammatory diseases. *Mitochondrion*, 41, 37-44. S1567-7249(17)30189-7 [pii]
- Delgado, M., Pozo, D., & Ganea, D. (2004). The significance of vasoactive intestinal peptide in immunomodulation. *Pharmacological Reviews*, 56(2), 249-290. 56/2/249 [pii]
- Diver, S., Russell, R. J., & Brightling, C. E. (2019). Cough and Eosinophilia. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.in Practice*, 7(6), 1740-1747. S2213-2198(19)30457-X [pii]
- Dogru, M., Kojima, T., Simsek, C., & Tsubota, K. (2018). Potential Role of Oxidative Stress in Ocular Surface Inflammation and Dry Eye Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 59(14), DES163-DES168. 10.1167/iovs.17-23402 [doi]
- Doll, D. N., Rellick, S. L., Barr, T. L., Ren, X., & Simpkins, J. W. (2015). Rapid mitochondrial dysfunction mediates TNF-alpha-induced neurotoxicity. *Journal of Neurochemistry*, 132(4), 443-451. 10.1111/jnc.13008 [doi]
- Dondero, T. J., Jr, Rendtorff, R. C., Mallison, G. F., Weeks, R. M., Levy, J. S., Wong, E. W., & Schaffner, W. (1980). An outbreak of Legionnaires' disease associated with a contaminated air-conditioning cooling tower. *The New England Journal of Medicine*, 302(7), 365-370. 10.1056/NEJM198002143020703 [doi]
- Dong, T., Zhang, Y., Jia, S., Shang, H., Fang, W., Chen, D., & Fang, M. (2019). Human Indoor Exposome of Chemicals in Dust and Risk Prioritization Using EPA's ToxCast Database. *Environmental Science & Technology*, 53(12), 7045-7054. 10.1021/acs.est.9b00280 [doi]

- Došen, I., Andersen, B., Phippen, C. B., Clausen, G., & Nielsen, K. F. (2016). Stachybotrys mycotoxins: from culture extracts to dust samples. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 408(20), 5513-5526. 10.1007/s00216-016-9649-y [doi]
- Dreier, D. A., Mello, D. F., Meyer, J. N., & Martyniuk, C. J. (2019). Linking Mitochondrial Dysfunction to Organismal and Population Health in the Context of Environmental Pollutants: Progress and Considerations for Mitochondrial Adverse Outcome Pathways. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 38(8), 1625-1634. 10.1002/etc.4453 [doi]
- Du, B., Tandoc, M. C., Mack, M. L., & Siegel, J. A. (2020). Indoor CO(2) concentrations and cognitive function: A critical review. *Indoor Air*, 30(6), 1067-1082. 10.1111/ina.12706 [doi]
- Dux, M., Rosta, J., & Messlinger, K. (2020). TRP Channels in the Focus of Trigeminal Nociceptor Sensitization Contributing to Primary Headaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(1), 342. doi: 10.3390/ijms21010342. 10.3390/ijms21010342 [doi]
- Egnot, N., Benson, S. M., Vater, M. F., Hazan, R., Patel, O., & Marsh, G. M. (2020). Systematic review and meta-analysis of epidemiological literature evaluating the association between exposure to man-made vitreous fibers and respiratory tract cancers. *Regulatory Toxicology and Pharmacology : RTP*, 112, 104585. S0273-2300(20)30011-8 [pii]
- Eickhoff, T. C. (1979). Epidemiology of Legionnaires' disease. *Annals of Internal Medicine*, 90(4), 499-502. 10.7326/0003-4819-90-4-499 [doi]
- Eifan, A. O., & Durham, S. R. (2016). Pathogenesis of rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy : Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 46(9), 1139-1151. 10.1111/cea.12780 [doi]
- Elfawy, H. A., & Das, B. (2019). Crosstalk between mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and age related neurodegenerative disease: Etiologies and therapeutic strategies. *Life Sciences*, 218, 165-184. S0024-3205(18)30822-1 [pii]
- Emmerzaal, T. L., Preston, G., Geenen, B., Verweij, V., Wiesmann, M., Vasileiou, E., Grüter, F., de Groot, C., Schoorl, J., de Veer, R., Roelofs, M., Arts, M., Hendriksen, Y., Klimars, E., Donti, T. R., Graham, B. H., Morava, E., Rodenburg, R. J., & Kozicz, T. (2020). Impaired mitochondrial complex I function as a candidate driver in the biological stress response and a concomitant stress-induced brain metabolic reprogramming in male mice. *Translational Psychiatry*, 10(1), 176-020-0858-y. 10.1038/s41398-020-0858-y [doi]
- Emmett, E. A. (2021). Asbestos in High-Risk Communities: Public Health Implications. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4), 1579. doi: 10.3390/ijerph18041579. 10.3390/ijerph18041579 [doi]
- Engelhart, S., Loock, A., Skutlarek, D., Sagunski, H., Lommel, A., Färber, H., & Exner, M. (2002). Occurrence of toxigenic *Aspergillus versicolor* isolates and sterigmatocystin in carpet dust from damp indoor environments. *Applied and Environmental Microbiology*, 68(8), 3886-3890. 1772 [pii]

- Eriksson, N. M., & Stenberg, B. G. (2006). Baseline prevalence of symptoms related to indoor environment. *Scandinavian Journal of Public Health*, 34(4), 387-396. GP8701KJ45800738 [pii]
- Evavold, C. L., & Kagan, J. C. (2018). How Inflammasomes Inform Adaptive Immunity. *Journal of Molecular Biology*, 430(2), 217-237. S0022-2836(17)30470-9 [pii]
- Fakunle, A. G., Jafta, N., Okekunle, A. P., & Naidoo, R. N. (2020). Indoor microbiome and risk of lower respiratory tract infections among children under-five years: A meta-analysis. *Indoor Air*, 30(5), 795-804. 10.1111/ina.12698 [doi]
- Feng, L. R., Wolff, B. S., Liwang, J., Regan, J. M., Alshawi, S., Raheem, S., & Saligan, L. N. (2020). Cancer-related fatigue during combined treatment of androgen deprivation therapy and radiotherapy is associated with mitochondrial dysfunction. *International Journal of Molecular Medicine*, 45(2), 485-496. 10.3892/ijmm.2019.4435 [doi]
- Fetterman, J. L., Sammy, M. J., & Ballinger, S. W. (2017). Mitochondrial toxicity of tobacco smoke and air pollution. *Toxicology*, 391, 18-33. S0300-483X(17)30229-9 [pii]
- Filiou, M. D., & Sandi, C. (2019). Anxiety and Brain Mitochondria: A Bidirectional Crosstalk. *Trends in Neurosciences*, 42(9), 573-588. S0166-2236(19)30123-7 [pii]
- Filler, K., Lyon, D., Bennett, J., McCain, N., Elswick, R., Lukkahatai, N., & Saligan, L. N. (2014). Association of Mitochondrial Dysfunction and Fatigue: A Review of the Literature. *BBA Clinical*, 1, 12-23. S2214-6474(14)00004-X [pii]
- Finnegan, M. J., Pickering, C. A., & Burge, P. S. (1984). The sick building syndrome: prevalence studies. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 289(6458), 1573-1575.
- Fisk, W. J., Chan, W. R., & Johnson, A. L. (2019). Does dampness and mold in schools affect health? Results of a meta-analysis. *Indoor Air*, 29(6), 895-902. 10.1111/ina.12588 [doi]
- Fog Nielsen, K. (2003). Mycotoxin production by indoor molds. *Fungal Genetics and Biology : FG & B*, 39(2), 103-117.
- Fraser, D. W., Tsai, T. R., Orenstein, W., Parkin, W. E., Beecham, H. J., Sharrar, R. G., Harris, J., Mallison, G. F., Martin, S. M., McDade, J. E., Shepard, C. C., & Brachman, P. S. (1977). Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 297(22), 1189-1197. 10.1056/NEJM197712012972201 [doi]
- Gao, J., Wang, L., Liu, J., Xie, F., Su, B., & Wang, X. (2017). Abnormalities of Mitochondrial Dynamics in Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 6(2), 25. doi: 10.3390/antiox6020025. 10.3390/antiox6020025 [doi]
- Gardner, A., & Boles, R. G. (2008). Symptoms of somatization as a rapid screening tool for mitochondrial dysfunction in depression. *BioPsychoSocial Medicine*, 2, 7-0759-2-7. 10.1186/1751-0759-2-7 [doi]
- Gareis, M., & Gareis, E. M. (2007). Guttation droplets of *Penicillium nordicum* and *Penicillium verrucosum* contain high concentrations of the mycotoxins ochratoxin A and B. *Mycopathologia*, 163(4), 207-214. 10.1007/s11046-007-9003-1 [doi]



- Gareis, M., & Gottschalk, C. (2014). Stachybotrys spp. and the guttation phenomenon. *Mycotoxin Research*, 30(3), 151-159. 10.1007/s12550-014-0193-3 [doi]
- Gohy, S. T., Hupin, C., Pilette, C., & Ladjemi, M. Z. (2016). Chronic inflammatory airway diseases: the central role of the epithelium revisited. *Clinical and Experimental Allergy : Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 46(4), 529-542. 10.1111/cea.12712 [doi]
- Gomzi, M., Bobic, J., Radosevic-Vidacek, B., Macan, J., Varnai, V. M., Milkovic-Kraus, S., & Kanceljak-Macan, B. (2007). Sick building syndrome: psychological, somatic, and environmental determinants. *Archives of Environmental & Occupational Health*, 62(3), 147-155. 10.3200/AEOH.62.3.147-155 [doi]
- Gong, T., Liu, L., Jiang, W., & Zhou, R. (2020). DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nature Reviews.Immunology*, 20(2), 95-112. 10.1038/s41577-019-0215-7 [doi]
- Grazioli, S., & Pugin, J. (2018). Mitochondrial Damage-Associated Molecular Patterns: From Inflammatory Signaling to Human Diseases. *Frontiers in Immunology*, 9, 832. 10.3389/fimmu.2018.00832 [doi]
- Green, D. P., Limjunyawong, N., Gour, N., Pundir, P., & Dong, X. (2019). A Mast-Cell-Specific Receptor Mediates Neurogenic Inflammation and Pain. *Neuron*, 101(3), 412-420.e3. S0896-6273(19)30013-3 [pii]
- Griffiths, D. E. (2005). Psi-screen, an in vitro toxicity test system: applications in the bioassay of perfumes and fragrance chemicals. *Alternatives to Laboratory Animals : ATLA*, 33(5), 471-486. 10.1177/026119290503300506 [doi]
- Hachim, M. Y., Khalil, B. A., Elemam, N. M., & Maghazachi, A. A. (2020). Pyroptosis: The missing puzzle among innate and adaptive immunity crosstalk. *Journal of Leukocyte Biology*, 108(1), 323-338. 10.1002/JLB.3MIR0120-625R [doi]
- Hammel, S. C., Hoffman, K., Lorenzo, A. M., Chen, A., Phillips, A. L., Butt, C. M., Sosa, J. A., Webster, T. F., & Stapleton, H. M. (2017). Associations between flame retardant applications in furniture foam, house dust levels, and residents' serum levels. *Environment International*, 107, 181-189. S0160-4120(17)30955-8 [pii]
- Hannoodee, S., & Nasuruddin, D. N. (2021). Acute Inflammatory Response. *StatPearls* (). StatPearls Publishing LLC. NBK556083 [bookaccession]
- He, B., Guo, H., Gong, Y., & Zhao, R. (2017). Lipopolysaccharide-induced mitochondrial dysfunction in boar sperm is mediated by activation of oxidative phosphorylation. *Theriogenology*, 87, 1-8. S0093-691X(16)30340-5 [pii]
- Hendrick, D. J. (1985). Contaminated humidifiers and the lung. *Thorax*, 40(4), 244-247. 10.1136/thx.40.4.244 [doi]
- Hendry, K. M., & Cole, E. C. (1993). A review of mycotoxins in indoor air. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 38(2), 183-198.
- Hernansanz-Agustín, P., & Enríquez, J. A. (2021). Generation of Reactive Oxygen Species by Mitochondria. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(3), 415. doi: 10.3390/antiox10030415. 10.3390/antiox10030415 [doi]

- Hetherington, L., & Battershill, J. (2013). Review of evidence for a toxicological mechanism of idiopathic environmental intolerance. *Human & Experimental Toxicology*, 32(1), 3-17. 10.1177/0960327112457189 [doi]
- Hirvonen, M. R., Huttunen, K., & Roponen, M. (2005). Bacterial strains from moldy buildings are highly potent inducers of inflammatory and cytotoxic effects. *Indoor Air*, 15 Suppl 9, 65-70. INA345 [pii]
- Hirvonen, M. R., Ruotsalainen, M., Roponen, M., Hyvärinen, A., Husman, T., Kosma, V. M., Komulainen, H., Savolainen, K., & Nevalainen, A. (1999). Nitric oxide and proinflammatory cytokines in nasal lavage fluid associated with symptoms and exposure to moldy building microbes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160(6), 1943-1946. 10.1164/ajrccm.160.6.9903023 [doi]
- Holme, J. A., Øya, E., Afanou, A. K. J., Øvrevik, J., & Eduard, W. (2020). Characterization and pro-inflammatory potential of indoor mold particles. *Indoor Air*, 30(4), 662-681. 10.1111/ina.12656 [doi]
- Hoorstra, D., Andersson, M. A., Mikkola, R., & Salkinoja-Salonen, M. S. (2003). A new method for in vitro detection of microbially produced mitochondrial toxins. *Toxicology in Vitro : An International Journal Published in Association with BIBRA*, 17(5-6), 745-751. S0887233303000973 [pii]
- Höppe, P., & Martinac, I. (1998). Indoor climate and air quality. Review of current and future topics in the field of ISB study group 10. *International Journal of Biometeorology*, 42(1), 1-7. 10.1007/s004840050075 [doi]
- Hsu, N. Y., Liu, Y. C., Lee, C. W., Lee, C. C., & Su, H. J. (2017). Higher moisture content is associated with greater emissions of DEHP from PVC wallpaper. *Environmental Research*, 152, 1-6. S0013-9351(16)30711-3 [pii]
- Huang, C. C., Chang, P. H., Wu, P. W., Wang, C. H., Fu, C. H., Huang, C. C., Tseng, H. J., & Lee, T. J. (2017). Impact of nasal symptoms on the evaluation of asthma control. *Medicine*, 96(8), e6147. 10.1097/MD.00000000000006147 [doi]
- Huttunen, K., Hyvärinen, A., Nevalainen, A., Komulainen, H., & Hirvonen, M. R. (2003). Production of proinflammatory mediators by indoor air bacteria and fungal spores in mouse and human cell lines. *Environmental Health Perspectives*, 111(1), 85-92. 10.1289/ehp.5478 [doi]
- Huttunen, K., Pelkonen, J., Nielsen, K. F., Nuutinen, U., Jussila, J., & Hirvonen, M. R. (2004). Synergistic interaction in simultaneous exposure to *Streptomyces californicus* and *Stachybotrys chartarum*. *Environmental Health Perspectives*, 112(6), 659-665. 10.1289/ehp.6701 [doi]
- Huttunen, K., Tirkkonen, J., Täubel, M., Krop, E., Mikkonen, S., Pekkanen, J., Heederik, D., Zock, J. P., Hyvärinen, A., & Hirvonen, M. R. (2016). Inflammatory potential in relation to the microbial content of settled dust samples collected from moisture-damaged and reference schools: results of HITEA study. *Indoor Air*, 26(3), 380-390. 10.1111/ina.12223 [doi]
- Hyvönen, S., & Syrjala, H. (2019). Asthma Case Cluster during Renovation of a Water-Damaged and Toxic Building. *Microorganisms*, 7(12), 642. doi: 10.3390/microorganisms7120642. 10.3390/microorganisms7120642 [doi]

- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. (2006). <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono88.pdf>
- Institute of Medicine (US) Committee on Damp Indoor Spaces and Health. (2004). NBK215643 [bookaccession]
- IPCS (International Programme on Chemical Safety). (1996). Conclusions and recommendations of a workshop on multiple chemical sensitivities (MCS). *Regul Toxicol Pharmacol*, 24, S188-S189.
- Iwasaki, M., Akiba, Y., & Kaunitz, J. D. (2019). Recent advances in vasoactive intestinal peptide physiology and pathophysiology: focus on the gastrointestinal system. *F1000Research*, 8, 10.12688/f1000research.18039.1. eCollection 2019. F1000 Faculty Rev-1629 [pii]
- Jaakkola, M. S., Quansah, R., Hugg, T. T., Heikkinen, S. A., & Jaakkola, J. J. (2013). Association of indoor dampness and molds with rhinitis risk: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(5), 1099-1110.e18. S0091-6749(13)01153-6 [pii]
- Jaramillo, A. M., Azzegagh, Z., Tuvim, M. J., & Dickey, B. F. (2018). Airway Mucin Secretion. *Annals of the American Thoracic Society*, 15(Suppl 3), S164-S170. 10.1513/AnnalsATS.201806-371AW [doi]
- Järvenpää, P., Arkkila, P., & Aaltonen, L. M. (2018). Globus pharyngeus: a review of etiology, diagnostics, and treatment. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology : Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 275(8), 1945-1953. 10.1007/s00405-018-5041-1 [doi]
- Jarvis, B. B., & Miller, J. D. (2005). Mycotoxins as harmful indoor air contaminants. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 66(4), 367-372. 10.1007/s00253-004-1753-9
- Johnson, P. I., Stapleton, H. M., Sjodin, A., & Meeker, J. D. (2010). Relationships between polybrominated diphenyl ether concentrations in house dust and serum. *Environmental Science & Technology*, 44(14), 5627-5632. 10.1021/es100697q [doi]
- Julius, D. (2013). TRP channels and pain. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 29, 355-384. 10.1146/annurev-cellbio-101011-155833 [doi]
- Jung, C. C., Liang, H. H., Lee, H. L., Hsu, N. Y., & Su, H. J. (2014). Allostatic load model associated with indoor environmental quality and sick building syndrome among office workers. *PloS One*, 9(4), e95791. 10.1371/journal.pone.0095791 [doi]
- Junge, K. M., Buchenauer, L., Elter, E., Butter, K., Kohajda, T., Herberth, G., Röder, S., Borte, M., Kiess, W., von Bergen, M., Simon, J. C., Rolle-Kampczyk, U. E., Lehmann, I., Gminski, R., Ohlmeyer, M., & Polte, T. (2021). Wood emissions and asthma development: Results from an experimental mouse model and a prospective cohort study. *Environment International*, 151, 106449. S0160-4120(21)00074-X [pii]
- Kabata, H., & Artis, D. (2019). Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*, 129(4), 1475-1482. 124609 [pii]

- Kankkunen, P., Rintahaka, J., Aalto, A., Leino, M., Majuri, M. L., Alenius, H., Wolff, H., & Matikainen, S. (2009). Trichothecene mycotoxins activate inflammatory response in human macrophages. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *182*(10), 6418-6425. 10.4049/jimmunol.0803309 [doi]
- Karvala, K., Sainio, M., Palmquist, E., Claeson, A. S., Nyback, M. H., & Nordin, S. (2018). Building-Related Environmental Intolerance and Associated Health in the General Population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *15*(9), 2047. doi: 10.3390/ijerph15092047. 10.3390/ijerph15092047 [doi]
- Karvala, K., Sainio, M., Palmquist, E., Nyback, M. H., & Nordin, S. (2018). Prevalence of various environmental intolerances in a Swedish and Finnish general population. *Environmental Research*, *161*, 220-228. S0013-9351(17)31263-X [pii]
- Kim, K. H., Kabir, E., & Kabir, S. (2015). A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environment International*, *74*, 136-143. S0160-4120(14)00299-2 [pii]
- Kinoshita, H., Türkan, H., Vucinic, S., Naqvi, S., Bedair, R., Rezaee, R., & Tsatsakis, A. (2020). Carbon monoxide poisoning. *Toxicology Reports*, *7*, 169-173. 10.1016/j.toxrep.2020.01.005 [doi]
- Klemola, K. (2008). *Textile toxicity: cytotoxicity and spermatozoa motility inhibition resulting from reactive dyes and dyed fabrics* <https://erepo.uef.fi/handle/123456789/8984>
- Klinedinst, N. J., & Regenold, W. T. (2015). A mitochondrial bioenergetic basis of depression. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, *47*(1-2), 155-171. 10.1007/s10863-014-9584-6 [doi]
- Korkalainen, M., Täubel, M., Naarala, J., Kirjavainen, P., Koistinen, A., Hyvärinen, A., Komulainen, H., & Viluksela, M. (2017). Synergistic proinflammatory interactions of microbial toxins and structural components characteristic to moisture-damaged buildings. *Indoor Air*, *27*(1), 13-23. 10.1111/ina.12282 [doi]
- Korkina, L., Scordo, M. G., Deeva, I., Cesareo, E., & De Luca, C. (2009). The chemical defensive system in the pathobiology of idiopathic environment-associated diseases. *Current Drug Metabolism*, *10*(8), 914-931. 00030 [pii]
- Korpi, A., Jarnberg, J., & Pasanen, A. L. (2009). Microbial volatile organic compounds. *Critical Reviews in Toxicology*, *39*(2), 139-193.
- Laitano, O., Ahn, B., Patel, N., Coblenz, P. D., Smuder, A. J., Yoo, J. K., Christou, D. D., Adhietty, P. J., & Ferreira, L. F. (2016). Pharmacological targeting of mitochondrial reactive oxygen species counteracts diaphragm weakness in chronic heart failure. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *120*(7), 733-742. 10.1152/jappphysiol.00822.2015 [doi]
- Lang, P. M., & Grafe, P. (2007). Chemosensitivity of unmyelinated axons in isolated human gastric vagus nerve. *Autonomic Neuroscience : Basic & Clinical*, *136*(1-2), 100-104. S1566-0702(07)00112-9 [pii]
- Langan, S. M., Irvine, A. D., & Weidinger, S. (2020). Atopic dermatitis. *Lancet (London, England)*, *396*(10247), 345-360. S0140-6736(20)31286-1 [pii]

- Lebowitz, M. D. (1983). Health effects of indoor pollutants. *Annual Review of Public Health*, 4, 203-221. 10.1146/annurev.pu.04.050183.001223 [doi]
- Lee, R. J., Workman, A. D., Carey, R. M., Chen, B., Rosen, P. L., Doghramji, L., Adappa, N. D., Palmer, J. N., Kennedy, D. W., & Cohen, N. A. (2016). Fungal Aflatoxins Reduce Respiratory Mucosal Ciliary Function. *Scientific Reports*, 6, 33221. 10.1038/srep33221 [doi]
- Lehmann, R., Schöbel, N., Hatt, H., & van Thriel, C. (2016). The involvement of TRP channels in sensory irritation: a mechanistic approach toward a better understanding of the biological effects of local irritants. *Archives of Toxicology*, 90(6), 1399-1413. 10.1007/s00204-016-1703-1 [doi]
- Leino, M., Makela, M., Reijula, K., Haahtela, T., Mussalo-Rauhamaa, H., Tuomi, T., Hintikka, E. L., & Alenius, H. (2003). Intranasal exposure to a damp building mould, *Stachybotrys chartarum*, induces lung inflammation in mice by satratoxin-independent mechanisms. *Clinical and Experimental Allergy : Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 33(11), 1603-1610.
- Lemons, A. R., Croston, T. L., Goldsmith, W. T., Barnes, M. A., Jaderson, M. A., Park, J. H., McKinney, W., Beezhold, D. H., & Green, B. J. (2019). Cultivation and aerosolization of *Stachybotrys chartarum* for modeling pulmonary inhalation exposure. *Inhalation Toxicology*, 31(13-14), 446-456. 10.1080/08958378.2019.1705939 [doi]
- Lim, F. L., Hashim, Z., Md Said, S., Than, L. T., Hashim, J. H., & Norbäck, D. (2015). Sick building syndrome (SBS) among office workers in a Malaysian university--Associations with atopy, fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and the office environment. *The Science of the Total Environment*, 536, 353-361. S0048-9697(15)30307-7 [pii]
- Lin, Y. S., Huang, I. H., Lan, S. H., Chen, C. L., Chen, Y. Y., Chan, N. J., & Hsu, C. C. (2020). Involvement of Capsaicin-Sensitive Lung Vagal Neurons and TRPA1 Receptors in Airway Hypersensitivity Induced by 1,3-β-D-Glucan in Anesthetized Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 6845. doi: 10.3390/ijms21186845. 10.3390/ijms21186845 [doi]
- Lochhead, J. J., & Thorne, R. G. (2012). Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(7), 614-628. 10.1016/j.addr.2011.11.002 [doi]
- Logashina, Y. A., Korolkova, Y. V., Kozlov, S. A., & Andreev, Y. A. (2019). TRPA1 Channel as a Regulator of Neurogenic Inflammation and Pain: Structure, Function, Role in Pathophysiology, and Therapeutic Potential of Ligands. *Biochemistry.Biokhimiia*, 84(2), 101-118. 10.1134/S0006297919020020 [doi]
- Lorenzo-González, M., Torres-Durán, M., Barbosa-Lorenzo, R., Provencio-Pulla, M., Barros-Dios, J. M., & Ruano-Ravina, A. (2019). Radon exposure: a major cause of lung cancer. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 13(9), 839-850. 10.1080/17476348.2019.1645599 [doi]

- Lu, C. Y., Ma, Y. C., Lin, J. M., Li, C. Y., Lin, R. S., & Sung, F. C. (2007). Oxidative stress associated with indoor air pollution and sick building syndrome-related symptoms among office workers in Taiwan. *Inhalation Toxicology*, *19*(1), 57-65. W282810652384P71 [pii]
- Lu, C. Y., Tsai, M. C., Muo, C. H., Kuo, Y. H., Sung, F. C., & Wu, C. C. (2017). Personal, Psychosocial and Environmental Factors Related to Sick Building Syndrome in Official Employees of Taiwan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *15*(1), 7. doi: 10.3390/ijerph15010007. 10.3390/ijerph15010007 [doi]
- Lucattini, L., Poma, G., Covaci, A., de Boer, J., Lamoree, M. H., & Leonards, P. E. G. (2018). A review of semi-volatile organic compounds (SVOCs) in the indoor environment: occurrence in consumer products, indoor air and dust. *Chemosphere*, *201*, 466-482. S0045-6535(18)30373-4 [pii]
- Macedo, G. E., de Brum Vieira, P., Rodrigues, N. R., Gomes, K. K., Martins, I. K., Franco, J. L., & Posser, T. (2020). Fungal compound 1-octen-3-ol induces mitochondrial morphological alterations and respiration dysfunctions in *Drosophila melanogaster*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *206*, 111232. S0147-6513(20)31070-8 [pii]
- Mack, S. M., Madl, A. K., & Pinkerton, K. E. (2019). Respiratory Health Effects of Exposure to Ambient Particulate Matter and Bioaerosols. *Comprehensive Physiology*, *10*(1), 1-20. 10.1002/cphy.c180040 [doi]
- Mahoney, D. H., Jr, Steuber, C. P., Starling, K. A., Barrett, F. F., Goldberg, J., & Fernbach, D. J. (1979). An outbreak of aspergillosis in children with acute leukemia. *The Journal of Pediatrics*, *95*(1), 70-72. S0022-3476(79)80086-4 [pii]
- Mansouri, A., Gattolliat, C. H., & Asselah, T. (2018). Mitochondrial Dysfunction and Signaling in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology*, *155*(3), 629-647. S0016-5085(18)34770-X [pii]
- Matsuda, M., Huh, Y., & Ji, R. R. (2019). Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *Journal of Anesthesia*, *33*(1), 131-139. 10.1007/s00540-018-2579-4 [doi]
- Melikov, A. K. (2004). Personalized ventilation. *Indoor Air*, *14 Suppl 7*, 157-167. INA284 [pii]
- Mendell, M. J., Mirer, A. G., Cheung, K., Tong, M., & Douwes, J. (2011). Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: a review of the epidemiologic evidence. *Environmental Health Perspectives*, *119*(6), 748-756. 10.1289/ehp.1002410 [doi]
- Meyer, J. N., Hartman, J. H., & Mello, D. F. (2018). Mitochondrial Toxicity. *Toxicological Sciences : An Official Journal of the Society of Toxicology*, *162*(1), 15-23. 10.1093/toxsci/kfy008 [doi]
- Meyer, J. N., Leung, M. C., Rooney, J. P., Sendoel, A., Hengartner, M. O., Kisby, G. E., & Bess, A. S. (2013). Mitochondria as a target of environmental toxicants. *Toxicological Sciences : An Official Journal of the Society of Toxicology*, *134*(1), 1-17. 10.1093/toxsci/kft102 [doi]

- Mikkola, R., Andersson, M. A., Grigoriev, P., Heinonen, M., & Salkinoja-Salonen, M. S. (2017). The toxic mode of action of cyclic lipodepsipeptide fusaricidins, produced by *Paenibacillus polymyxa*, toward mammalian cells. *Journal of Applied Microbiology*, *123*(2), 436-449. 10.1111/jam.13498 [doi]
- Mikkola, R., Andersson, M. A., Grigoriev, P., Teplova, V. V., Saris, N. E., Rainey, F. A., & Salkinoja-Salonen, M. S. (2004). *Bacillus amyloliquefaciens* strains isolated from moisture-damaged buildings produced surfactin and a substance toxic to mammalian cells. *Archives of Microbiology*, *181*(4), 314-323. 10.1007/s00203-004-0660-x
- Mikkola, R., Andersson, M. A., Hautaniemi, M., & Salkinoja-Salonen, M. S. (2015). Toxic indole alkaloids avrainvillamide and stephacidin B produced by a biocide tolerant indoor mold *Aspergillus westerdijkiae*. *Toxicon : Official Journal of the International Society on Toxinology*, *99*, 58-67. S0041-0101(15)00079-3 [pii]
- 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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> -permeable channels and adverse action towards mammalian cells. *The FEBS Journal*, *279*(22), 4172-4190. 10.1111/febs.12010 [doi]
- Milici, A., & Talavera, K. (2021). TRP Channels as Cellular Targets of Particulate Matter. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(5), 2783. doi: 10.3390/ijms22052783. 10.3390/ijms22052783 [doi]
- Miller, J. D., & McMullin, D. R. (2014). Fungal secondary metabolites as harmful indoor air contaminants: 10 years on. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *98*(24), 9953-9966. 10.1007/s00253-014-6178-5 [doi]
- Miller, M. R., Raftis, J. B., Langrish, J. P., McLean, S. G., Samutrtai, P., Connell, S. P., Wilson, S., Vesey, A. T., Fokkens, P. H. B., Boere, A. J. F., Krystek, P., Campbell, C. J., Hadoke, P. W. F., Donaldson, K., Cassee, F. R., Newby, D. E., Duffin, R., & Mills, N. L. (2017). Inhaled Nanoparticles Accumulate at Sites of Vascular Disease. *ACS Nano*, *11*(5), 4542-4552. 10.1021/acsnano.6b08551 [doi]
- Missiroli, S., Genovese, I., Perrone, M., Vezzani, B., Vitto, V. A. M., & Giorgi, C. (2020). The Role of Mitochondria in Inflammation: From Cancer to Neurodegenerative Disorders. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(3), 740. doi: 10.3390/jcm9030740. 10.3390/jcm9030740 [doi]
- Morakinyo, O. M., Moggobu, M. I., Mukhola, M. S., & Hunter, R. P. (2016). Health Outcomes of Exposure to Biological and Chemical Components of Inhalable and Respirable Particulate Matter. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *13*(6), 592. doi: 10.3390/ijerph13060592. 10.3390/ijerph13060592 [doi]
- Morava, E., Gardeitchik, T., Kozicz, T., de Boer, L., Koene, S., de Vries, M. C., McFarland, R., Roobol, T., Rodenburg, R. J., & Verhaak, C. M. (2010). Depressive behaviour in children diagnosed with a mitochondrial disorder. *Mitochondrion*, *10*(5), 528-533. 10.1016/j.mito.2010.05.011 [doi]
- Moro, L. (2020). Mitochondria at the Crossroads of Physiology and Pathology. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(6), 1971. doi: 10.3390/jcm9061971. 10.3390/jcm9061971 [doi]

- Motori, E., Puyal, J., Toni, N., Ghanem, A., Angeloni, C., Malaguti, M., Cantelli-Forti, G., Berninger, B., Conzelmann, K. K., Götz, M., Winklhofer, K. F., Hrelia, S., & Bergami, M. (2013). Inflammation-induced alteration of astrocyte mitochondrial dynamics requires autophagy for mitochondrial network maintenance. *Cell Metabolism*, *18*(6), 844-859. S1550-4131(13)00454-3 [pii]
- Mottis, A., Herzog, S., & Auwerx, J. (2019). Mitocellular communication: Shaping health and disease. *Science (New York, N.Y.)*, *366*(6467), 827-832. 10.1126/science.aax3768 [doi]
- Murray, A. B., & Milner, R. A. (1995). Allergic rhinitis and recurrent epistaxis in children. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology : Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, *74*(1), 30-33.
- Nagappan, A., Park, S. B., Lee, S. J., & Moon, Y. (2021). Mechanistic Implications of Biomass-Derived Particulate Matter for Immunity and Immune Disorders. *Toxics*, *9*(2), 18. doi: 10.3390/toxics9020018. 10.3390/toxics9020018 [doi]
- Nesuashvili, L., Hadley, S. H., Bahia, P. K., & Taylor-Clark, T. E. (2013). Sensory nerve terminal mitochondrial dysfunction activates airway sensory nerves via transient receptor potential (TRP) channels. *Molecular Pharmacology*, *83*(5), 1007-1019. 10.1124/mol.112.084319 [doi]
- Nicholson, L. B. (2016). The immune system. *Essays in Biochemistry*, *60*(3), 275-301. EBC20160017 [pii]
- Niklinski, J., Niklinska, W., Chyczewska, E., Laudanski, J., Naumnik, W., Chyczewski, L., & Pluygers, E. (2004). The epidemiology of asbestos-related diseases. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, *45 Suppl 1*, S7-S15. S0169500204001643 [pii]
- Norback, D. (2009). An update on sick building syndrome. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, *9*(1), 55-59. 10.1097/ACI.0b013e32831f8f08 [doi]
- Norbäck, D., Michel, I., & Widström, J. (1990). Indoor air quality and personal factors related to the sick building syndrome. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, *16*(2), 121-128. 1808 [pii]
- Nordin, M., & Nordin, S. (2016). Sleep and sleepiness in environmental intolerances: a population-based study. *Sleep Medicine*, *24*, 1-9. S1389-9457(16)30079-X [pii]
- Nordin, S. (2020). Mechanisms underlying nontoxic indoor air health problems: A review. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, *226*, 113489. S1438-4639(19)30954-X [pii]
- Nunnari, J., & Suomalainen, A. (2012). Mitochondria: in sickness and in health. *Cell*, *148*(6), 1145-1159. 10.1016/j.cell.2012.02.035 [doi]
- Oetjen, L. K., Mack, M. R., Feng, J., Whelan, T. M., Niu, H., Guo, C. J., Chen, S., Trier, A. M., Xu, A. Z., Tripathi, S. V., Luo, J., Gao, X., Yang, L., Hamilton, S. L., Wang, P. L., Brestoff, J. R., Council, M. L., Brasington, R., Schaffer, A., . . . Kim, B. S. (2017). Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*, *171*(1), 217-228.e13. S0092-8674(17)30931-5 [pii]



- Øya, E., Becher, R., Ekeren, L., Afanou, A. K. J., Øvrevik, J., & Holme, J. A. (2019). Pro-Inflammatory Responses in Human Bronchial Epithelial Cells Induced by Spores and Hyphal Fragments of Common Damp Indoor Molds. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(6), 1085. doi: 10.3390/ijerph16061085. 10.3390/ijerph16061085 [doi]
- Paciência, I., Madureira, J., Rufo, J., Moreira, A., & Fernandes Ede, O. (2016). A systematic review of evidence and implications of spatial and seasonal variations of volatile organic compounds (VOC) in indoor human environments. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews*, 19(2), 47-64. 10.1080/10937404.2015.1134371 [doi]
- Palmeira, C. M., Teodoro, J. S., Amorim, J. A., Steegborn, C., Sinclair, D. A., & Rolo, A. P. (2019). Mitohormesis and metabolic health: The interplay between ROS, cAMP and sirtuins. *Free Radical Biology & Medicine*, 141, 483-491. S0891-5849(19)30608-2 [pii]
- Palmquist, E., Claeson, A. S., Neely, G., Stenberg, B., & Nordin, S. (2014). Overlap in prevalence between various types of environmental intolerance. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 217(4-5), 427-434. S1438-4639(13)00117-X [pii]
- Pardo, M., Qiu, X., Zimmermann, R., & Rudich, Y. (2020). Particulate Matter Toxicity Is Nrf2 and Mitochondria Dependent: The Roles of Metals and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Chemical Research in Toxicology*, 33(5), 1110-1120. 10.1021/acs.chemrestox.0c00007 [doi]
- Park, J. H., Sulyok, M., Lemons, A. R., Green, B. J., & Cox-Ganser, J. M. (2018). Characterization of fungi in office dust: Comparing results of microbial secondary metabolites, fungal internal transcribed spacer region sequencing, viable culture and other microbial indices. *Indoor Air*, 10.1111/ina.12470 [doi]
- Park, J. S., Davis, R. L., & Sue, C. M. (2018). Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: New Mechanistic Insights and Therapeutic Perspectives. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 18(5), 21-018-0829-3. 10.1007/s11910-018-0829-3 [doi]
- Patel, S. (2018). Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): the Derivatives and Triggers of Inflammation. *Current Allergy and Asthma Reports*, 18(11), 63-018-0817-3. 10.1007/s11882-018-0817-3 [doi]
- Pecova, T., Kocan, I., Vyshradsky, R., & Pecova, R. (2020). Itch and Cough - Similar Role of Sensory Nerves in Their Pathogenesis. *Physiological Research*, 69(Suppl 1), S43-S54. 934403 [pii]
- Peitzsch, M., Sulyok, M., Täubel, M., Vishwanath, V., Krop, E., Borràs-Santos, A., Hyvärinen, A., Nevalainen, A., Krška, R., & Larsson, L. (2012). Microbial secondary metabolites in school buildings inspected for moisture damage in Finland, The Netherlands and Spain. *Journal of Environmental Monitoring : JEM*, 14(8), 2044-2053. 10.1039/c2em30195d [doi]

- Peltola, J., Andersson, M. A., Haahtela, T., Mussalo-Rauhamaa, H., Rainey, F. A., Kroppenstedt, R. M., Samson, R. A., & Salkinoja-Salonen, M. S. (2001). Toxic-metabolite-producing bacteria and fungus in an indoor environment. *Applied and Environmental Microbiology*, 67(7), 3269-3274. 1944 [pii]
- Peltola, J., Niessen, L., Nielsen, K. F., Jarvis, B. B., Andersen, B., Salkinoja-Salonen, M., & Möller, E. M. (2002). Toxigenic diversity of two different RAPD groups of *Stachybotrys chartarum* isolates analyzed by potential for trichothecene production and for boar sperm cell motility inhibition. *Canadian Journal of Microbiology*, 48(11), 1017-1029. 10.1139/w02-101 [doi]
- Peters, A., Nawrot, T. S., & Baccarelli, A. A. (2021). Hallmarks of environmental insults. *Cell*, 184(6), 1455-1468. S0092-8674(21)00086-6 [pii]
- Petschner, P., Gonda, X., Baksa, D., Eszlari, N., Trivaks, M., Juhasz, G., & Bagdy, G. (2018). Genes Linking Mitochondrial Function, Cognitive Impairment and Depression are Associated with Endophenotypes Serving Precision Medicine. *Neuroscience*, 370, 207-217. S0306-4522(17)30702-9 [pii]
- Pfaar, O., Raap, U., Holz, M., Hörmann, K., & Klimek, L. (2009). Pathophysiology of itching and sneezing in allergic rhinitis. *Swiss Medical Weekly*, 139(3-4), 35-40. smw-12468 [pii]
- Pieckova, E., & Jesenska, Z. (1998). Molds on house walls and the effect of their chloroform-extractable metabolites on the respiratory cilia movement of one-day-old chicks in vitro. *Folia Microbiologica*, 43(6), 672-678.
- Pieckova, E., & Kunova, Z. (2002). Indoor fungi and their ciliostatic metabolites. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine : AAEM*, 9(1), 59-63.
- Pieckova, E., & Wilkins, K. (2004). Airway toxicity of house dust and its fungal composition. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine : AAEM*, 11(1), 67-73.
- Pinti, M. V., Fink, G. K., Hathaway, Q. A., Durr, A. J., Kunovac, A., & Hollander, J. M. (2019). Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an organ-based analysis. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 316(2), E268-E285. 10.1152/ajpendo.00314.2018 [doi]
- Pisoschi, A. M., Pop, A., Iordache, F., Stanca, L., Predoi, G., & Serban, A. I. (2021). Oxidative stress mitigation by antioxidants - An overview on their chemistry and influences on health status. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 209, 112891. S0223-5234(20)30863-1 [pii]
- Polizzi, V., Delmulle, B., Adams, A., Moretti, A., Susca, A., Picco, A. M., Rosseel, Y., Kindt, R., Van Bocxlaer, J., De Kimpe, N., Van Peteghem, C., & De Saeger, S. (2009). JEM Spotlight: Fungi, mycotoxins and microbial volatile organic compounds in mouldy interiors from water-damaged buildings. *Journal of Environmental Monitoring : JEM*, 11(10), 1849-1858. 10.1039/b906856b [doi]
- Pongratz, G., & Straub, R. H. (2014). The sympathetic nervous response in inflammation. *Arthritis Research & Therapy*, 16(6), 504-014-0504-2. 504

- Purokivi, M. K., Hirvonen, M. R., Randell, J. T., Roponen, M. H., Meklin, T. M., Nevalainen, A. L., Husman, T. M., & Tukiainen, H. O. (2001). Changes in pro-inflammatory cytokines in association with exposure to moisture-damaged building microbes. *The European Respiratory Journal*, 18(6), 951-958. 10.1183/09031936.01.00201201 [doi]
- Pylkkanen, L., Gullsten, H., Majuri, M. L., Andersson, U., Vanhala, E., Maatta, J., Meklin, T., Hirvonen, M. R., Alenius, H., & Savolainen, K. (2004). Exposure to *Aspergillus fumigatus* spores induces chemokine expression in mouse macrophages. *Toxicology*, 200(2-3), 255-263. 10.1016/j.tox.2004.03.019
- Quansah, R., Jaakkola, M. S., Hugg, T. T., Heikkinen, S. A., & Jaakkola, J. J. (2012). Residential dampness and molds and the risk of developing asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 7(11), e47526. 10.1371/journal.pone.0047526 [doi]
- Ranjbaran, Z., Keefer, L., Stepanski, E., Farhadi, A., & Keshavarzian, A. (2007). The relevance of sleep abnormalities to chronic inflammatory conditions. *Inflammation Research : Official Journal of the European Histamine Research Society ...[Et Al.]*, 56(2), 51-57. 10.1007/s00011-006-6067-1 [doi]
- Rapisarda, V., Loreto, C., Ledda, C., Musumeci, G., Bracci, M., Santarelli, L., Renis, M., Ferrante, M., & Cardile, V. (2015). Cytotoxicity, oxidative stress and genotoxicity induced by glass fibers on human alveolar epithelial cell line A549. *Toxicology in Vitro : An International Journal Published in Association with BIBRA*, 29(3), 551-557. S0887-2333(14)00250-1 [pii]
- Rasimus-Sahari, S., Teplova, V. V., Andersson, M. A., Mikkola, R., Kankkunen, P., Matikainen, S., Gahmberg, C. G., Andersson, L. C., & Salkinoja-Salonen, M. (2015). The peptide toxin amylosin of *Bacillus amyloliquefaciens* from moisture-damaged buildings is immunotoxic, induces potassium efflux from mammalian cells, and has antimicrobial activity. *Applied and Environmental Microbiology*, 81(8), 2939-2949. 10.1128/AEM.03430-14 [doi]
- Rasmussen, E. R., Schnack, D. T., & Ravn, A. T. (2018). A prospective cohort study of 122 adult patients presenting to an otolaryngologist's office with globus pharyngeus. *Clinical Otolaryngology : Official Journal of ENT-UK ; Official Journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*, 43(3), 854-860. 10.1111/coa.13065 [doi]
- Razdan, U., Zada, R., & Chaturvedi, V. N. (1999). Epistaxis: study of aetiology, site and side of bleeding. *Indian Journal of Medical Sciences*, 53(12), 545-552.
- Renner, B., Ahne, G., Grosan, E., Kettenmann, B., Kobal, G., & Shephard, A. (2013). Tonic stimulation of the pharyngeal mucosa causes pain and a reversible increase of inflammatory mediators. *Inflammation Research : Official Journal of the European Histamine Research Society ...[Et Al.]*, 62(12), 1045-1051. 10.1007/s00011-013-0663-7 [doi]

- Renner, B., Mueller, C. A., & Shephard, A. (2012). Environmental and non-infectious factors in the aetiology of pharyngitis (sore throat). *Inflammation Research : Official Journal of the European Histamine Research Society ...[Et Al.]*, 61(10), 1041-1052. 10.1007/s00011-012-0540-9 [doi]
- Ristow, M., & Zarse, K. (2010). How increased oxidative stress promotes longevity and metabolic health: The concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis). *Experimental Gerontology*, 45(6), 410-418. 10.1016/j.exger.2010.03.014 [doi]
- Rojas, A. I., Montero, C., Salazar, M., Close, R. M., Fernández-Ruiz, J., Sánchez-González, M. A., de Sagarra, M. R., Jackson-Lewis, V., Cavada, C., & Cuadrado, A. (2006). Persistent penetration of MPTP through the nasal route induces Parkinson's disease in mice. *The European Journal of Neuroscience*, 24(7), 1874-1884. EJN5060 [pii]
- Roponen, M., Meklin, T., Rintala, H., Hyvärinen, A., & Hirvonen, M. R. (2013). Effect of moisture-damage intervention on the immunotoxic potential and microbial content of airborne particles and on occupants' upper airway inflammatory responses. *Indoor Air*, 23(4), 295-302. 10.1111/ina.12032 [doi]
- Rose, H. D. (1972). Mechanical control of hospital ventilation and Aspergillus infections. *The American Review of Respiratory Disease*, 105(2), 306-307. 10.1164/arrd.1972.105.2.306 [doi]
- Rosenblum Lichtenstein, J. H., Hsu, Y. H., Gavin, I. M., Donaghey, T. C., Molina, R. M., Thompson, K. J., Chi, C. L., Gillis, B. S., & Brain, J. D. (2015). Environmental mold and mycotoxin exposures elicit specific cytokine and chemokine responses. *PloS One*, 10(5), e0126926. 10.1371/journal.pone.0126926 [doi]
- Ruan, T., Lin, Y. J., Hsu, T. H., Lu, S. H., Jow, G. M., & Kou, Y. R. (2014). Sensitization by pulmonary reactive oxygen species of rat vagal lung C-fibers: the roles of the TRPV1, TRPA1, and P2X receptors. *PloS One*, 9(4), e91763. 10.1371/journal.pone.0091763 [doi]
- Runeson, R., Wahlstedt, K., Wieslander, G., & Norbäck, D. (2006). Personal and psychosocial factors and symptoms compatible with sick building syndrome in the Swedish workforce. *Indoor Air*, 16(6), 445-453. INA438 [pii]
- Russell, F. A., King, R., Smillie, S. J., Kodji, X., & Brain, S. D. (2014). Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiological Reviews*, 94(4), 1099-1142. 10.1152/physrev.00034.2013 [doi]
- Ryder, E. C., & Benson, S. (2021). Conjunctivitis. *StatPearls* (). StatPearls Publishing LLC. NBK541034 [bookaccession]
- Ryter, S. W., Rosas, I. O., Owen, C. A., Martinez, F. J., Choi, M. E., Lee, C. G., Elias, J. A., & Choi, A. M. K. (2018). Mitochondrial Dysfunction as a Pathogenic Mediator of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society*, 15(Suppl 4), S266-S272. 10.1513/AnnalsATS.201808-585MG [doi]
- Sachdeva, K., Do, D. C., Zhang, Y., Hu, X., Chen, J., & Gao, P. (2019). Environmental Exposures and Asthma Development: Autophagy, Mitophagy, and Cellular Senescence. *Frontiers in Immunology*, 10, 2787. 10.3389/fimmu.2019.02787 [doi]

- Sahlberg, B., Gunnbjornsdottir, M., Soon, A., Jogi, R., Gislason, T., Wieslander, G., Janson, C., & Norback, D. (2013). Airborne molds and bacteria, microbial volatile organic compounds (MVOC), plasticizers and formaldehyde in dwellings in three North European cities in relation to sick building syndrome (SBS). *The Science of the Total Environment*, *444*, 433-440. 10.1016/j.scitotenv.2012.10.114 [doi]
- Salo, J., Kedves, O., Mikkola, R., Kredics, L., Andersson, M. A., Kurnitski, J., & Salonen, H. (2020). Detection of *Chaetomium globosum*, *Ch. cochliodes* and *Ch. rectangulare* during the Diversity Tracking of Mycotoxin-Producing *Chaetomium*-Like Isolates Obtained in Buildings in Finland. *Toxins*, *12*(7), 443. doi: 10.3390/toxins12070443. 10.3390/toxins12070443 [doi]
- Salo, J., Marik, T., Bencsik, O., Mikkola, R., Kredics, L., Szekeres, A., Andersson, M. A., Salonen, H., & Kurnitski, J. (2019). Screening Mold Colonies by Using Two Toxicity Assays Revealed Indoor Strains of *Aspergillus calidoustus* Producing Ophiobolins G and K. *Toxins*, *11*(12), 683. doi: 10.3390/toxins11120683. 10.3390/toxins11120683 [doi]
- Salo, J., Marik, T., Mikkola, R., Andersson, M. A., Kredics, L., Salonen, H., & Kurnitski, J. (2019). *Penicillium expansum* strain isolated from indoor building material was able to grow on gypsum board and emitted guttation droplets containing chaetoglobosins and communesins A, B and D. *Journal of Applied Microbiology*, *127*(4), 1135-1147. 10.1111/jam.14369 [doi]
- Salonen, H., Lappalainen, S. K., Riuttala, H. M., Tossavainen, A. P., Pasanen, P. O., & Reijula, K. E. (2009). Man-made vitreous fibers in office buildings in the Helsinki area. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, *6*(10), 624-631. 10.1080/15459620903133667 [doi]
- Salonen, H., Pasanen, A. L., Lappalainen, S., Riuttala, H., Tuomi, T., Pasanen, P., Back, B., & Reijula, K. (2009). Volatile organic compounds and formaldehyde as explaining factors for sensory irritation in office environments. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, *6*(4), 239-247. 10.1080/15459620902735892 [doi]
- Salonen, H., Salthammer, T., & Morawska, L. (2018). Human exposure to ozone in school and office indoor environments. *Environment International*, *119*, 503-514. S0160-4120(18)30996-6 [pii]
- Salonen, H., Salthammer, T., & Morawska, L. (2019). Human exposure to NO(2) in school and office indoor environments. *Environment International*, *130*, 104887. S0160-4120(19)30981-X [pii]
- Samanta, A., Hughes, T. E. T., & Moiseenkova-Bell, V. Y. (2018). Transient Receptor Potential (TRP) Channels. *Sub-Cellular Biochemistry*, *87*, 141-165. 10.1007/978-981-10-7757-9\_6 [doi]
- Samet, J. M., Chen, H., Pennington, E. R., & Bromberg, P. A. (2020). Non-redox cycling mechanisms of oxidative stress induced by PM metals. *Free Radical Biology & Medicine*, *151*, 26-37. S0891-5849(19)31249-3 [pii]
- Samet, J. M., Marbury, M. C., & Spengler, J. D. (1987). Health effects and sources of indoor air pollution. Part I. *The American Review of Respiratory Disease*, *136*(6), 1486-1508. 10.1164/ajrccm/136.6.1486 [doi]

- Sangwung, P., Petersen, K. F., Shulman, G. I., & Knowles, J. W. (2020). Mitochondrial Dysfunction, Insulin Resistance, and Potential Genetic Implications. *Endocrinology*, *161*(4), bqaa017. doi: 10.1210/endo/bqaa017. 10.1210/endo/bqaa017 [doi]
- Schroth, J., & Henson, S. M. (2020). Mitochondrial Dysfunction Accelerates Ageing. *Immunometabolism*, *2*(4), e200035. 10.20900/immunometab20200035 [doi]
- Senerat, A. M., Manemann, S. M., Clements, N. S., Brook, R. D., Hassett, L. C., & Roger, V. L. (2020). Biomarkers and indoor air quality: A translational research review. *Journal of Clinical and Translational Science*, *5*(1), e39. 10.1017/cts.2020.532 [doi]
- Shen, Y. L., Shi, Y. Z., Chen, G. G., Wang, L. L., Zheng, M. Z., Jin, H. F., & Chen, Y. Y. (2018). TNF- $\alpha$  induces Drp1-mediated mitochondrial fragmentation during inflammatory cardiomyocyte injury. *International Journal of Molecular Medicine*, *41*(4), 2317-2327. 10.3892/ijmm.2018.3385 [doi]
- Shimizu, S., Takahashi, N., & Mori, Y. (2014). TRPs as chemosensors (ROS, RNS, RCS, gasotransmitters). *Handbook of Experimental Pharmacology*, *223*, 767-794. 10.1007/978-3-319-05161-1\_3 [doi]
- Shouman, K., & Benarroch, E. E. (2021). Peripheral neuroimmune interactions: selected review and some clinical implications. *Clinical Autonomic Research : Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society*, , 1-13. 10.1007/s10286-021-00787-5 [doi]
- Silverman, H. A., Chen, A., Kravatz, N. L., Chavan, S. S., & Chang, E. H. (2020). Involvement of Neural Transient Receptor Potential Channels in Peripheral Inflammation. *Frontiers in Immunology*, *11*, 590261. 10.3389/fimmu.2020.590261 [doi]
- Singh, N., Driessen, A. K., McGovern, A. E., Moe, A. A. K., Farrell, M. J., & Mazzone, S. B. (2020). Peripheral and central mechanisms of cough hypersensitivity. *Journal of Thoracic Disease*, *12*(9), 5179-5193. 10.21037/jtd-2020-icc-007 [doi]
- Smeitink, J., Koene, S., Beyrath, J., Saris, C., Turnbull, D., & Janssen, M. (2019). Mitochondrial Migraine: Disentangling the angiopathy paradigm in m.3243A>G patients. *JIMD Reports*, *46*(1), 52-62. 10.1002/jmd2.12017 [doi]
- Stanford, K. R., Hadley, S. H., Barannikov, I., Ajmo, J. M., Bahia, P. K., & Taylor-Clark, T. E. (2019). Antimycin A-induced mitochondrial dysfunction activates vagal sensory neurons via ROS-dependent activation of TRPA1 and ROS-independent activation of TRPV1. *Brain Research*, *1715*, 94-105. S0006-8993(19)30168-4 [pii]
- Steinritz, D., Stenger, B., Dietrich, A., Gudermann, T., & Popp, T. (2018). TRPs in Tox: Involvement of Transient Receptor Potential-Channels in Chemical-Induced Organ Toxicity-A Structured Review. *Cells*, *7*(8), 98. doi: 10.3390/cells7080098. 10.3390/cells7080098 [doi]
- Stoker, M. L., Newport, E., Hulit, J. C., West, A. P., & Morten, K. J. (2019). Impact of pharmacological agents on mitochondrial function: a growing opportunity? *Biochemical Society Transactions*, *47*(6), 1757-1772. 10.1042/BST20190280 [doi]
- Straus, D. C. (2009). Molds, mycotoxins, and sick building syndrome. *Toxicology and Industrial Health*, *25*(9-10), 617-635. 10.1177/0748233709348287 [doi]
- Straus, D. C. (2011). The possible role of fungal contamination in sick building syndrome. *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*, *3*, 562-580. 270 [pii]

- Sundar, K. M., Stark, A. C., Hu, N., & Barkmeier-Kraemer, J. (2021). Is laryngeal hypersensitivity the basis of unexplained or refractory chronic cough? *ERJ Open Research*, 7(1), 00793-2020. doi: 10.1183/23120541.00793-2020. eCollection 2021 Jan. 00793-2020 [pii]
- Suvas, S. (2017). Role of Substance P Neuropeptide in Inflammation, Wound Healing, and Tissue Homeostasis. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 199(5), 1543-1552. 10.4049/jimmunol.1601751 [doi]
- Suzuki, N., Nakaoka, H., Nakayama, Y., Tsumura, K., Takaguchi, K., Takaya, K., Eguchi, A., Hanazato, M., Todaka, E., & Mori, C. (2020). Association between sum of volatile organic compounds and occurrence of building-related symptoms in humans: A study in real full-scale laboratory houses. *The Science of the Total Environment*, 750, 141635. S0048-9697(20)35164-0 [pii]
- Szabo, C. (2018). A timeline of hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) research: From environmental toxin to biological mediator. *Biochemical Pharmacology*, 149, 5-19. S0006-2952(17)30606-8 [pii]
- Täubel, M., Sulyok, M., Vishwanath, V., Bloom, E., Turunen, M., Järvi, K., Kauhanen, E., Krska, R., Hyvärinen, A., Larsson, L., & Nevalainen, A. (2011). Co-occurrence of toxic bacterial and fungal secondary metabolites in moisture-damaged indoor environments. *Indoor Air*, 21(5), 368-375. 10.1111/j.1600-0668.2011.00721.x [doi]
- Taylor-Clark, T. E. (2016). Role of reactive oxygen species and TRP channels in the cough reflex. *Cell Calcium*, 60(3), 155-162. S0143-4160(16)30026-4 [pii]
- Taylor-Clark, T. E., & Udem, B. J. (2011). Sensing pulmonary oxidative stress by lung vagal afferents. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 178(3), 406-413. 10.1016/j.resp.2011.05.003 [doi]
- Teplova, V. V., Belosludtsev, K. N., & Kruglov, A. G. (2017). Mechanism of triclosan toxicity: Mitochondrial dysfunction including complex II inhibition, superoxide release and uncoupling of oxidative phosphorylation. *Toxicology Letters*, 275, 108-117. S0378-4274(17)30172-8 [pii]
- Terr, A. I. (2009). Sick Building Syndrome: is mould the cause? *Medical Mycology*, 47 Suppl 1, S217-22. 10.1080/13693780802510216 [doi]
- Thapaliya, M., Chompunud Na Ayudhya, C., Amponnawarat, A., Roy, S., & Ali, H. (2021). Mast Cell-Specific MRGPRX2: a Key Modulator of Neuro-Immune Interaction in Allergic Diseases. *Current Allergy and Asthma Reports*, 21(1), 3-020-00979-5. 10.1007/s11882-020-00979-5 [doi]
- Thörn, A. (1998). The sick building syndrome: a diagnostic dilemma. *Social Science & Medicine (1982)*, 47(9), 1307-1312. S0277953698002068 [pii]
- Tillie-Leblond, I., Montani, D., Crestani, B., de Blic, J., Humbert, M., Tunon-de-Lara, M., Magnan, A., Roche, N., Ostinelli, J., & Chanez, P. (2009). Relation between inflammation and symptoms in asthma. *Allergy*, 64(3), 354-367. 10.1111/j.1398-9995.2009.01971.x [doi]

- Tirkkonen, J., Täubel, M., Hirvonen, M. R., Leppänen, H., Lindsley, W. G., Chen, B. T., Hyvärinen, A., & Huttunen, K. (2016). Evaluation of sampling methods for toxicological testing of indoor air particulate matter. *Inhalation Toxicology*, *28*(11), 500-507. 10.1080/08958378.2016.1210702 [doi]
- Tirkkonen, J., Täubel, M., Leppänen, H., Peltonen, M., Lindsley, W., Chen, B. T., Hyvärinen, A., Hirvonen, M. R., & Huttunen, K. (2017). Toxicity of airborne dust as an indicator of moisture problems in school buildings. *Inhalation Toxicology*, *29*(2), 75-81. 10.1080/08958378.2017.1296511 [doi]
- Tobore, T. O. (2019). On the central role of mitochondria dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *40*(8), 1527-1540. 10.1007/s10072-019-03863-x [doi]
- Tonshin, A. A., Teplova, V. V., Andersson, M. A., & Salkinoja-Salonen, M. S. (2010). The Fusarium mycotoxins enniatins and beauvericin cause mitochondrial dysfunction by affecting the mitochondrial volume regulation, oxidative phosphorylation and ion homeostasis. *Toxicology*, *276*(1), 49-57. 10.1016/j.tox.2010.07.001 [doi]
- Tran, V. V., Park, D., & Lee, Y. C. (2020). Indoor Air Pollution, Related Human Diseases, and Recent Trends in the Control and Improvement of Indoor Air Quality. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(8), 2927. doi: 10.3390/ijerph17082927. 10.3390/ijerph17082927 [doi]
- Tsai, W. T. (2019). An overview of health hazards of volatile organic compounds regulated as indoor air pollutants. *Reviews on Environmental Health*, *34*(1), 81-89. 10.1515/reveh-2018-0046 [doi]
- Van den Bergh, O., Brown, R. J., Petersen, S., & Witthöft, M. (2017). Idiopathic Environmental Intolerance: A Comprehensive Model. *Clinical Psychological Science*, *5*(3), 551-567. 10.1177/2167702617693327
- Van den Eynde, C., Vriens, J., & De Clercq, K. (2021). Transient receptor potential channel regulation by growth factors. *Biochimica Et Biophysica Acta.Molecular Cell Research*, *1868*(4), 118950. S0167-4889(21)00004-5 [pii]
- van Eeden, W. A., van Hemert, A. M., Carlier, I. V. E., Penninx, B. W. J. H., Lamers, F., Fried, E. I., Schoevers, R., & Giltay, E. J. (2020). Basal and LPS-stimulated inflammatory markers and the course of individual symptoms of depression. *Translational Psychiatry*, *10*(1), 235-020-00920-4. 10.1038/s41398-020-00920-4 [doi]
- van Horssen, J., van Schaik, P., & Witte, M. (2019). Inflammation and mitochondrial dysfunction: A vicious circle in neurodegenerative disorders? *Neuroscience Letters*, *710*, 132931. S0304-3940(17)30542-6 [pii]
- Veenaas, C., Ripszám, M., Glas, B., Liljelind, I., Claeson, A. S., & Haglund, P. (2020). Differences in chemical composition of indoor air in rooms associated/not associated with building related symptoms. *The Science of the Total Environment*, *720*, 137444. S0048-9697(20)30954-2 [pii]
- Viana, F. (2011). Chemosensory properties of the trigeminal system. *ACS Chemical Neuroscience*, *2*(1), 38-50. 10.1021/cn100102c [doi]



- Vicente-Carrillo, A., Edebert, I., Garside, H., Cotgreave, I., Rigler, R., Loitto, V., Magnusson, K. E., & Rodríguez-Martínez, H. (2015). Boar spermatozoa successfully predict mitochondrial modes of toxicity: implications for drug toxicity testing and the 3R principles. *Toxicology in Vitro : An International Journal Published in Association with BIBRA*, 29(3), 582-591. S0887-2333(15)00005-3 [pii]
- Viegas, C., Almeida, B., Monteiro, A., Paciência, I., Rufo, J. C., Carolino, E., Quintal-Gomes, A., Twarużek, M., Kosicki, R., Marchand, G., Aranha Caetano, L., & Viegas, S. (2019). Settled dust assessment in clinical environment: useful for the evaluation of a wider bioburden spectrum. *International Journal of Environmental Health Research*, , 1-19. 10.1080/09603123.2019.1634799 [doi]
- Viegas, S., Viegas, C., Martins, C., & Assunção, R. (2020). Occupational Exposure to Mycotoxins-Different Sampling Strategies Telling a Common Story Regarding Occupational Studies Performed in Portugal (2012-2020). *Toxins*, 12(8), 513. doi: 10.3390/toxins12080513. 10.3390/toxins12080513 [doi]
- Vilén, L., & Putus, T. (2021). Hoarseness among nurses. *Journal of Voice : Official Journal of the Voice Foundation*, S0892-1997(21)00125-9 [pii]
- Vilén, L. K., Atosuo, J., & Lilius, E. M. (2017). The Response of Phagocytes to Indoor Air Toxicity. *Frontiers in Immunology*, 8, 887. 10.3389/fimmu.2017.00887 [doi]
- Vojdani, A., Campbell, A. W., Kashanian, A., & Vojdani, E. (2003). Antibodies against molds and mycotoxins following exposure to toxigenic fungi in a water-damaged building. *Archives of Environmental Health*, 58(6), 324-336.
- Vuda, M., & Kamath, A. (2016). Drug induced mitochondrial dysfunction: Mechanisms and adverse clinical consequences. *Mitochondrion*, 31, 63-74. S1567-7249(16)30211-2 [pii]
- Vuokko, A., Karvala, K., Lampi, J., Keski-Nisula, L., Pasanen, M., Voutilainen, R., Pekkanen, J., & Sainio, M. (2018). Environmental Intolerance, Symptoms and Disability Among Fertile-Aged Women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(2), 293. doi: 10.3390/ijerph15020293. 10.3390/ijerph15020293 [doi]
- Wälinder, R., Norbäck, D., Wessen, B., & Venge, P. (2001). Nasal lavage biomarkers: effects of water damage and microbial growth in an office building. *Archives of Environmental Health*, 56(1), 30-36. 10.1080/00039890109604052 [doi]
- Wang, J., Janson, C., Lindberg, E., Holm, M., Gislason, T., Benediktsdóttir, B., Johannessen, A., Schlünssen, V., Jogi, R., Franklin, K. A., & Norbäck, D. (2020). Dampness and mold at home and at work and onset of insomnia symptoms, snoring and excessive daytime sleepiness. *Environment International*, 139, 105691. S0160-4120(20)30100-8 [pii]
- Wang, W., Xian, M., Xie, Y., Zheng, J., & Li, J. (2016). Aggravation of airway inflammation and hyper-responsiveness following nasal challenge with Dermatophagoides pteronyssinus in perennial allergic rhinitis without symptoms of asthma. *Allergy*, 71(3), 378-386. 10.1111/all.12808 [doi]

- Wegner, A., Elsenbruch, S., Maluck, J., Grigoleit, J. S., Engler, H., Jäger, M., Spreitzer, I., Schedlowski, M., & Benson, S. (2014). Inflammation-induced hyperalgesia: effects of timing, dosage, and negative affect on somatic pain sensitivity in human experimental endotoxemia. *Brain, Behavior, and Immunity*, *41*, 46-54. S0889-1591(14)00123-8 [pii]
- Weng, W. H., Hsu, C. C., Chiang, L. L., Lin, Y. J., Lin, Y. S., & Su, C. L. (2013). Role of TRPV1 and P2X receptors in the activation of lung vagal C-fiber afferents by inhaled cigarette smoke in rats. *Molecular Medicine Reports*, *7*(4), 1300-1304. 10.3892/mmr.2013.1300 [doi]
- West, A. P. (2017). Mitochondrial dysfunction as a trigger of innate immune responses and inflammation. *Toxicology*, *391*, 54-63. S0300-483X(17)30215-9 [pii]
- Whitehead, T. P., Crispo Smith, S., Park, J. S., Petreas, M. X., Rappaport, S. M., & Metayer, C. (2015). Concentrations of persistent organic pollutants in California women's serum and residential dust. *Environmental Research*, *136*, 57-66. S0013-9351(14)00372-7 [pii]
- WHO. (1983). *Indoor air pollutants: exposure and health effects. EURO reports and studies 78*. World Health Organization.
- WHO. (2009). *WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Dampness and Mould*. World Health Organization.
- WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants. (2010). NBK138705 [bookaccession]
- Wiegman, C. H., Michaeloudes, C., Haji, G., Narang, P., Clarke, C. J., Russell, K. E., Bao, W., Pavlidis, S., Barnes, P. J., Kanerva, J., Bittner, A., Rao, N., Murphy, M. P., Kirkham, P. A., Chung, K. F., Adcock, I. M., & COPDMAP. (2015). Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *136*(3), 769-780. S0091-6749(15)00265-1 [pii]
- Wolkoff, P. (2018). Indoor air humidity, air quality, and health - An overview. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, *221*(3), 376-390. S1438-4639(17)30694-6 [pii]
- Wong, J., Magun, B. E., & Wood, L. J. (2016). Lung inflammation caused by inhaled toxicants: a review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *11*, 1391-1401. 10.2147/COPD.S106009 [doi]
- Wooten, M., Weng, H. J., Hartke, T. V., Borzan, J., Klein, A. H., Turnquist, B., Dong, X., Meyer, R. A., & Ringkamp, M. (2014). Three functionally distinct classes of C-fibre nociceptors in primates. *Nature Communications*, *5*, 4122. 10.1038/ncomms5122 [doi]
- Xiao, H., Cai, H., & Li, X. (2021). Non-visual effects of indoor light environment on humans: A review(☆). *Physiology & Behavior*, *228*, 113195. S0031-9384(20)30509-6 [pii]
- Yamasoba, T., Lin, F. R., Someya, S., Kashio, A., Sakamoto, T., & Kondo, K. (2013). Current concepts in age-related hearing loss: epidemiology and mechanistic pathways. *Hearing Research*, *303*, 30-38. S0378-5955(13)00035-X [pii]

- Zhang, B., Wang, Y., Wu, C., Qiu, S., Chen, X., Cai, B., & Xie, H. (2021). Freeze-thawing impairs the motility, plasma membrane integrity and mitochondria function of boar spermatozoa through generating excessive ROS. *BMC Veterinary Research*, *17*(1), 127-021-02804-1. 10.1186/s12917-021-02804-1 [doi]
- Zhang, J., Hsieh, J. H., & Zhu, H. (2014). Profiling animal toxicants by automatically mining public bioassay data: a big data approach for computational toxicology. *PLoS One*, *9*(6), e99863. 10.1371/journal.pone.0099863 [doi]
- Zhang, Q., Zhao, Y., Guo, Y., Cao, D. Y., Tang, X. D., Tian, Y. L., Yao, F. R., & Wang, H. S. (2006). Activation and sensitization of C and Delta afferent fibers mediated by P2X receptors in rat dorsal skin. *Brain Research*, *1102*(1), 78-85. S0006-8993(06)01481-8 [pii]
- Zhang, X., Sahlberg, B., Wieslander, G., Janson, C., Gislason, T., & Norback, D. (2012). Dampness and moulds in workplace buildings: associations with incidence and remission of sick building syndrome (SBS) and biomarkers of inflammation in a 10 year follow-up study. *The Science of the Total Environment*, *430*, 75-81. 10.1016/j.scitotenv.2012.04.040 [doi]
- Zhou, F. M., Cheng, R. X., Wang, S., Huang, Y., Gao, Y. J., Zhou, Y., Liu, T. T., Wang, X. L., Chen, L. H., & Liu, T. (2017). Antioxidants Attenuate Acute and Chronic Itch: Peripheral and Central Mechanisms of Oxidative Stress in Pruritus. *Neuroscience Bulletin*, *33*(4), 423-435. 10.1007/s12264-016-0076-z [doi]
- Zolkipli-Cunningham, Z., & Falk, M. J. (2017). Clinical effects of chemical exposures on mitochondrial function. *Toxicology*, *391*, 90-99. S0300-483X(17)30198-1 [pii]



## Osajulkaisut

- I Salin, J., Salkinoja-Salonen, M., Salin, P. J., Nelo, K., Holma, T., Ohtonen, P., & Syrjälä, H. (2017). Building-related symptoms are linked to the in vitro toxicity of indoor dust and airborne microbial propagules in schools: A cross-sectional study. *Environmental Research*, *154*, 234–239.
- II Salin, J., Ohtonen, P., & Syrjälä, H. (2021). Teachers' work-related non-literature-known building-related symptoms are also connected to indoor toxicity: A cross-sectional study. *Indoor Air*, *31*(5), 1533–1539.
- III Salin, J., Ohtonen, P., Andersson, M., & Syrjälä, H. (2021). The toxicity of wiped dust and airborne microbes in individual classrooms increase the risk of teachers' work-related symptoms: A cross-sectional study. *Pathogens*, *10*(11), 1360.

Osajulkaisut on uudelleenjulkaistu tekijänoikeuksien omistajien (Elsevier, Wiley, MDPI) luvalla.

Alkuperäisartikkelit eivät sisälly elektroniseen versioon.



1642. Huhtela, Outi (2021) Temporomandibular disorders and bruxism in university students : prevalence, association with psychosocial background factors and effectiveness of applied relaxation
1643. Kananen, Janne (2021) Increased effect of physiological respiratory brain pulsations in focal-onset epilepsy
1644. Rantala, Arja (2021) Pelillinen mobiilisovellusinterventio kouluikäisten lasten päiväkirurgisella hoitopolulla
1645. Kielenniva, Katja (2021) Microbiota of the first stool after birth
1646. Pelli, Ari (2021) Electrocardiogram and diabetes mellitus as predictors of mortality benefit from ICD therapy in primary prophylactic patients
1647. Tohmola, Anniina (2021) Gerontologisen hoitotyön osaamisalueet ja valmistumisvaiheessa olevien sairaanhoitajaopiskelijoiden itsearvioitu gerontologisen hoitotyön osaaminen
1648. Ketola, Juuso (2021) Image reconstruction and machine learning approaches for enhanced medical imaging : cases in computed tomography and magnetic resonance imaging
1649. Nortunen, Minna (2021) Carbonic anhydrases II, IX, and XII in esophageal and duodenal diseases
1650. Lohi, Venla (2021) Hearing impairment among ageing adults in Northern Finland : prevalence, incidence and risk factors
1651. Khatun, Masuma (2021) The endometrium in disease : studies on endometrial stem cells, polycystic ovary syndrome, and stanniocalcin-I
1652. Hannonen, Juuli (2021) Humerus fractures in children : treatment trends and surgical techniques
1653. Parkkila, Karri (2021) Biomarkers and clinical parameters in comprehensive cardiovascular risk estimation
1654. Korkalainen, Noora (2022) Long-term neurologic and cardiovascular outcome in fetal growth restriction : a longitudinal study from prenatal period to early school age
1655. Kiiskilä, Jukka (2022) Association of mitochondrial DNA haplogroups with endurance performance
1656. Kyrklund, Mikael (2022) Antibody response to oxidized epitopes and oral bacteria in atherosclerosis

Book orders:

Virtual book store

<http://verkkokauppa.juvenesprint.fi>

S E R I E S E D I T O R S

**A**  
**SCIENTIAE RERUM NATURALIUM**  
*University Lecturer Tuomo Glumoff*

**B**  
**HUMANIORA**  
*University Lecturer Santeri Palviainen*

**C**  
**TECHNICA**  
*Postdoctoral researcher Jani Peräntie*

**D**  
**MEDICA**  
*University Lecturer Anne Tuomisto*

**E**  
**SCIENTIAE RERUM SOCIALIUM**  
*University Lecturer Veli-Matti Ulvinen*

**E**  
**SCRIPTA ACADEMICA**  
*Planning Director Pertti Tikkanen*

**G**  
**OECONOMICA**  
*Professor Jari Juga*

**H**  
**ARCHITECTONICA**  
*Associate Professor (tenure) Anu Soikkeli*

**EDITOR IN CHIEF**  
*University Lecturer Santeri Palviainen*

**PUBLICATIONS EDITOR**  
*Publications Editor Kirsti Nurkkala*

ISBN 978-952-62-3191-4 (Paperback)  
ISBN 978-952-62-3192-1 (PDF)  
ISSN 0355-3221 (Print)  
ISSN 1796-2234 (Online)