

Doftöverkänslighet – sensorisk hyperreaktivitet i luftvägarna

Innehållsförteckning

FÖRORD	2
1. INLEDNING	3
2. EPIDEMIOLOGI	4
2.1 Populationsstudier om doftöverkänslighet	4
3. SYMPTOM OCH PÅVERKAN PÅ LIVSKVALITET	6
4. PATOFYSIOLOGI OCH MEKANISMER	7
4.1 De kemiska sinnenas roll	7
4.2 Patofysiologi vid SHR.....	7
5. UTREDNING	10
5.1 Anamnes	10
5.2 Fortsatt utredning baserad på symtomen	10
5.3 Differentialdiagnoser	12
5.4 Remissvägar	14
6. BEHANDLING	15
6.1 Patientutbildning.....	15
6.2 Fysioterapi	15
6.3 Läkemedelsbehandling.....	16
7. KEMISK ÖVERKÄNSLIGHET	17
7.1 Förekomst och definition av begrepp.....	17
7.2 Överlappning av definitioner	19
7.3 Möjliga orsaker	19
8. SAMHÄLLSPERSPEKTIV PÅ SHR	21
9. FALLBESKRIVNINGAR	22
Fall 1: Insjuknande i SHR och utredning i primärvården	22
Fall 2: Utredning och behandling av SHR inom specialistvården	23
Fall 3: Arbetsplatsanpassning vid SHR	24
10. REFERENSER	25

FÖRORD

Hälsobesvär och allmänpåverkan utlösta av dofter och kemikalier, kemisk överkänslighet, är ett återkommande problem som de flesta med någon form av sjukvårdsarbete kommit i kontakt med. Den rapporterade prevalensen av kemisk överkänslighet varierar i en befolkning mellan 15 och 33 %. Besvären utlöses av dofter och kemikalier som är vanliga i vår omgivning och i koncentrationer som normalt inte anses som toxiska eller skadliga. Exempel på vanliga utlösande faktorer är parfymade produkter, blomdoft, rök, avgaser, rengörings- och lösningsmedel och andra kemikalier.

Begreppet sensorisk hyperreaktivitet (SHR) används för att karakterisera en grupp av patienter som får luftvägsbesvär efter exponering av dofter och kemikalier. I de flesta fall är besvären vid SHR lindriga, men ibland medför de stora sociala begränsningar när man blir sjuk av dofter och kemikalier i offentliga lokaler och på sin arbetsplats.

Patofysiologin anses bero på en hyperreaktivitet i det sensoriska nervsystemet. Ett doftande ämne kan förutom att signalera genom luktsinnet även stimulera det så kallade kemestetiska sinnet via särskilda receptorceller i slemhinnorna i näshåla, munhåla och hals och på hornhinnan. I vanliga fall svarar luktsinnet och ger oss en förmimelse av lukt långt innan det kemestetiska sinnet reagerar. Hos patienter med SHR verkar det kemestetiska sinnet av ännu okänd anledning överreagera och som en följd ge en sensorisk hyperreaktivitet.

Avsikten med denna kunskapssammanställning är att klargöra det nuvarande kunskapsläget för SHR och den vetenskapliga evidens som finns för detta. Vi har valt att fokusera på SHR eftersom sjukdomen omfattar en begränsad, men stor grupp, av patienter som studerats och beskrivits med utgångspunkt från luftvägsbesvär och det idag finns ett vetenskapligt, kritiskt granskat underlag för SHR. Det innebär inte att andra former av kemisk överkänslighet har begränsad relevans eller är mindre besvärande.

I denna sammanställning belyses epidemiologi, trolig patofysiologi, utredning och behandlingsmöjligheter av SHR ur olika aspekter. Vi försöker också att reda ut begreppen om skilda former av kemisk överkänslighet och de beteckningar som används. Kunskapsunderlaget är främst ämnat för dem som i sin yrkesroll kommer i kontakt med SHR-patienter men rekommenderas till alla med särskilt intresse för området.

*Ewa-Lena Johansson, Eva Millqvist, Steven Nordin, Ewa Ternesten Hasséus
Redaktionskommittén*

1. INLEDNING

Det är vanligt att patienter med luftvägsproblem beskriver symtom utlösta av dofter och kemikalier². Inom allergologin kallas detta ibland för "icke allergisk överkänslighet" vilket är ett samlingsbegrepp för en rad sjukdomar och tillstånd, som inte är medierade av IgE-antikroppar. I många fall får dessa patienter pröva astma- och allergimedikiner för sina besvär, men de har som regel ingen större effekt⁵. Symtomen yttrar sig som nästäppa, snuva och ögonirritation, svårighet att få luft, tungt att andas, tryck/smärta över bröstet, hosta, slem och heshet. Ibland även i kombination med trötthet, yrsel, huvudvärk och svettningar.

Diagnosen SHR, som i dag inte är någon officiellt vedertagen diagnos med ICD10-kod, sätts utifrån reproducerbara luftvägssymtom utlösta av dofter och kemikalier i kombination med en positiv reaktion på ett standardiserat "hosttest" med inhalerat capsaicin (den starka ingrediensen i chili)^{8,9}. Den föreslagna diagnosen styrks av ett positivt score på frågeformuläret Chemical Sensitivity Scale Sensory Hyperreactivity (CSS-SHR)^{10,11}. Inhalationstestet med capsaicin speglar den sensoriska retbarheten i form av hosta och CSS-SHR är ett validerat frågeformulär som visar hur patienten påverkas emotionellt och socialt av sin överkänslighet.

Genom åren har ett stort antal begrepp använts för att beteckna överkänslighet för kemiska ämnen. Det gemensamma för denna mångfald av begrepp är att den drabbade personen reagerar med hälsobesvär efter kontakt med kemiska ämnen i betydligt kraftigare grad än vad som är normalt vid doser som inte är kända att orsaka toxiska effekter. Även symtomen varierar stort; hos vissa är huvudvärk och trötthet dominerande, medan andra rapporterar olika typer av luftvägssymtom¹³. Den engelskspråkiga beteckning som oftast används som ett samlingsnamn för dessa tillstånd är multiple chemical sensitivity (MCS)¹⁴. Det finns likheter mellan SHR och MCS, men vi har ansett det viktigt att försöka avgränsa patientgruppen med SHR eftersom det har varit möjligt att etablera SHR som en definierbar sjukdom, vilken kan påvisas med ett capsaicintest^{9,15}. De andra begreppen inom kemisk överkänslighet beskrivs närmare i kapitel 7.

Begreppet kemikalier är inte heller entydigt och inte dess nomenklatur¹². Det vi vardagligt kallar för "kemikalie" definieras som en kemisk produkt i regelverken. En kemisk produkt kan bestå av ett rent kemiskt ämne eller vara en beredning av flera kemiska ämnen. Kemiska ämnen är grundämnen och föreningar av grundämnen som kan vara naturliga eller framställda. I denna kunskapssammansättning beskriver vi patienter med SHR som *doftöverkänsliga* även om de utlösande faktorerna omfattar ett stort antal olika naturliga eller framställda kemiska ämnen.

2. EPIDEMIOLOGI

Förekomsten av SHR i befolkningen är tämligen stor. Prevalensen av astma i flera västländer är omkring 5–10 % och prevalensen av SHR i Sverige ligger på motsvarande nivå när diagnosen SHR satts utifrån ett särskilt score på CSS-SHR och ett positivt hosttest för inhalerat capsaicin^{9,15}. I faktaruta 1 anges förekomster av relevans för SHR.

Faktaruta 1. Epidemiologi för SHR

- 33 % av den vuxna svenska befolkningen anger någon form av doftöverkänslighet
- 19 % av den vuxna svenska befolkningen anger social och emotionell påverkan av dofter/kemikalier i omgivningen enligt ett särskilt frågeformulär (Chemical Sensitivity Scale for Sensory Hyperreactivity, CSS-SHR)
- 6,3 % av den vuxna svenska populationen uppfyller kriterier för diagnosen SHR baserat på ökad hostkänslighet för inhalerat capsaicin i kombination med ett högt score på CSS-SHR
- Kvinnligt kön är överrepresenterat vid SHR
- Någon påtaglig skillnad i förekomst av SHR mellan olika åldersgrupper finns inte bland vuxna
- 1 % av tonåringar uppfyller kriterier för diagnosen SHR

2.1 Populationsstudier om doftöverkänslighet

Vuxna

I en befolkningsbaserad studie i Västra Götaland utvaldes 1900 individer mellan 20 och 75 år slumpvist ur folkbokföringsregistret, stratifierade för ålder och kön. De fick hemskickat ett frågeformulär som bland annat innehöll frågor om känslighet för dofter och kemikalier. 1387 (73 %) av de tillfrågade svarade och 33 % upplevde någon form av besvär efter kontakt med kemiska medel och dofter². Framför allt angav man besvär från luftvägarna men även allmänsymtom som trötthet och huvudvärk.

Av de ursprungliga 1387 individerna i Västra Götaland besvarade 595 (slumpvist utvalda) på frågeformuläret CSS-SHR. CSS-SHR utvecklades från ett tidigare frågeformulär om kemisk känslighet, Chemical Sensitivity Scale, vilket ger en uppskattning av hur kemisk känslighet påverkar individer socialt och emotionellt¹⁶. Frågorna i CSS-SHR bedöms som kännetecknande för den undergrupp av överkänsliga patienter som har en kombination av reproducerbara luftvägssymtom utlösta av dofter och kemikalier tillsammans med en ökad hostkänslighet för inhalerat capsaicin. CSS-SHR ger även information om social och emotionell påverkan och ur en särskild poängsättning (score) framgår om individen ligger över framtaget gränsvärde, det vill säga har ett positivt score^{10,17}.

Baserat på samma populationsmaterial togs gränsvärden för ökad hostkänslighet för capsaicin fram för två doser av inhalerat capsaicin^{9,15}. Bara 5 % av individer med ett negativt score på CSS-SHR hade ett positivt capsaicintest. Förekomsten av SHR beräknades i den epidemiologiska studien utifrån ett positivt score på CSS-SHR i kombination med ökad hostkänslighet för inhalerat capsaicin och var drygt 6 %¹⁵. 70 % i gruppen som fick diagnosen SHR var kvinnor och problemen var inte åldersrelaterade, även om det

fanns en tendens till avtagande besvär i de högsta åldersgrupperna.

Barn och ungdomar

Doftöverkänslighet hos barn och ungdomar är sällan beskrivet eller studerat. Några enkätstudier tyder på att detta inte är helt ovanligt^{1,18} och många inom sjukvården har klinisk erfarenhet av problemet. En epidemiologisk studie visar på en betydligt lägre förekomst av SHR hos tonåringar än hos vuxna. Bara 1 % i en grupp mellan 13 och 19 år uppfyllde kriterierna för SHR¹⁹. I jämförelse med den epidemiologiska studien av vuxna individer förefaller något inträffa i 20-årsåldern som ökar förekomsten av doftöverkänslighet. Även hos ungdomarna var kvinnligt kön förenat med en ökad risk för SHR och det fanns en relation till ljudkänslighet och ångest/oro.

SHR och kronisk hosta

Hosta är i västvärlden den vanligaste orsaken för att söka läkarvård²⁰. Hosta anses som kronisk om den pågått dagligen i mer än åtta veckor. Olika undersökningar rapporterar en prevalens i befolkningen (både barn och vuxna) på mellan 9–33 % och i många fall en försämrad livskvalitet²⁰. Kronisk hosta har i en studie visat sig vara relaterat till känslighet för dofter²⁵. Studier har också visat att vuxna patienter med SHR ofta har besvär av kronisk hosta^{6,8,21,22}. Ett par nyligen publicerade artiklar visade att många patienter med diagnosen kronisk hosta också är doftöverkänsliga och kan få diagnosen SHR men att detta sällan dokumenterats^{23,24}. När alla andra orsaker till den kroniska hostan uteslutits återstod en grupp med patienter varav majoriteten hade förhöjt score på CSS-SHR i kombination med ett positivt capsaicintest²⁴.

SHR och astma

Relationen mellan SHR och astma är svårfångad. Det är en vanlig klinisk erfarenhet att patienter med astma säger sig reagera på ospecifika ämnen men rapporterar om doftöverkänslighet vid astma är motsägelsefulla^{18,26,5} och det finns ingen signifikant korrelation mellan känslighet för inhalerat capsaicin och metakolin²². Att patienter med astma har högre känslighet för inhalerat capsaicin under pollensäsong och före behandling med inhalationssteroider satts in tyder dock på en koppling till samma bakomliggande mekanismer som vid SHR men kunskapsluckorna är stora²⁶⁻²⁸. Både SHR och astma är vanliga sjukdomar och givetvis kan en patient också ha båda tillstånden. I en nyligen framlagd avhandling påvisades att det fanns en stark samsjuklighet mellan astma/allergi och kemisk överkänslighet¹²⁷.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och doftöverkänslighet

Få studier har gjorts om känslighet för dofter och kemikalier vid KOL även om det upplevs som "vanligt" att patienterna beskriver sådana symtom. Känsligheten för inhalerat capsaicin är ökad vid KOL men resultaten har inte satts i relation till doftöverkänslighet²⁹⁻³¹. Däremot visade en annan undersökning att 62 % av patienter med KOL upplevde sig doftöverkänsliga och hade ett förhöjt CSS-SHR-score jämfört med friska kontrollpersoner³².

3. SYMPTOM OCH PÅVERKAN PÅ LIVSKVALITET

Symtom

Patienter med SHR beskriver ofta luftvägssymtom som liknar dem som kan ses vid astma, allergi eller KOL. Ber man en patient med SHR att själv peka ut var i luftvägen symtomen sitter, så är det vanligt att de pekar mot halsen/struphuvudet. Vid SHR uppstår inte någon luftvägsobstruktion (mätt med spirometri eller peak expiratory flow) som vid astma. Det rör sig inte heller om någon allergisk reaktion där man kan utveckla antikroppar (IgE) mot olika ämnen. Förutom luftvägssymtom så beskriver en del patienter med SHR också mer allmänna symtom (se tabell 1)^{8,21,34}.

Tabell 1. Vanliga symtom vid SHR

Astma/KOL-liknande	Allergiliknande	Allmänna
Hosta	Halsen/svalget – klåda, irritation	Huvudvärk
Tungt att andas	Näsan – snuva, nästäppa	Yrsel
Tryck över bröstet	Ögonen – klåda, rodnad	Trötthet
Svårt att få luft		Svettningar
Heshet		
Slembildning		

Utlösande faktorer

Olika dofter och kemikalier i doser som normalt inte anses skadliga, utlöser luftvägssymtom och ibland också andra symtom hos patienter med SHR. Utöver detta så är många patienter också känsliga för ansträngning och kall luft³⁵⁻³⁸.

Tabell 2. Exempel på faktorer som kan framkalla symtom

Parfym/kosmetika	Luftföroreningar
Parfumerade produkter	Matos
Rengöringsmedel	Mögellukt
Lösningsmedel	Ansträngning
Målarfärg	Kall luft
Blomdoft	
Tobaksrök	

Livskvalitet

Ett antal studier har visat att SHR påverkar livskvaliteten negativt på flera olika sätt^{6,7,38}. Studierna visade bland annat att patienter med SHR kände sig socialt isolerade, upplevde i större utsträckning begränsningar i förmågan att utföra fysiska aktiviteter och upplevde nedsatt psykiskt välbefinnande samt försämrad allmän hälsa i jämförelse med friska. Patienterna rapporterade också nedsatt vitalitet, samt mer problem med smärta³⁸. Flera olika områden i det dagliga livet påverkades negativt av att leva med SHR, till exempel yrkesliv, socialt liv, hushållsarbete och fritidssysselsättningar^{6,7}. Andra studier har visat att patienterna upplevde brist på förståelse från omgivningen, begränsningar i det dagliga livet samt oro för att symtomen ska övergå i någon annan allvarlig sjukdom^{94,115}.

4. PATOFYSIOLOGI OCH MEKANISMER

4.1 De kemiska sinnenas roll

Två av människans kemiska sinnen som är av särskild relevans för kemisk överkänslighet är det kemestetiska sinnet och luktsinnet. Eftersom de tillsammans med smaksinnet utgör de evolutionärt sett äldsta sinnen har de en primitiv roll – att vara livsbevarande – och kan uppfylla denna roll på ett såväl medvetet som omedvetet plan.

Det kemestetiska sinnet aktiveras av irriterande ämnen som stimulerar nociceptorer i slemhinnorna i näshåla, munhåla och hals och på hornhinnan. De neurala signalerna når hjärnan via trigeminusnerven. De förnimmelser som detta sinne förmedlar benämns ofta generellt som sensorisk irritation, men kan specifikt vara av karaktären stickande (till exempel från ammoniak), brännande (till exempel peppar), eller kylande (till exempel pepparmint och mentol). Nociceptorer finns även i de nedre luftvägarna men då är det vagusnerven som förmedlar reaktionen.

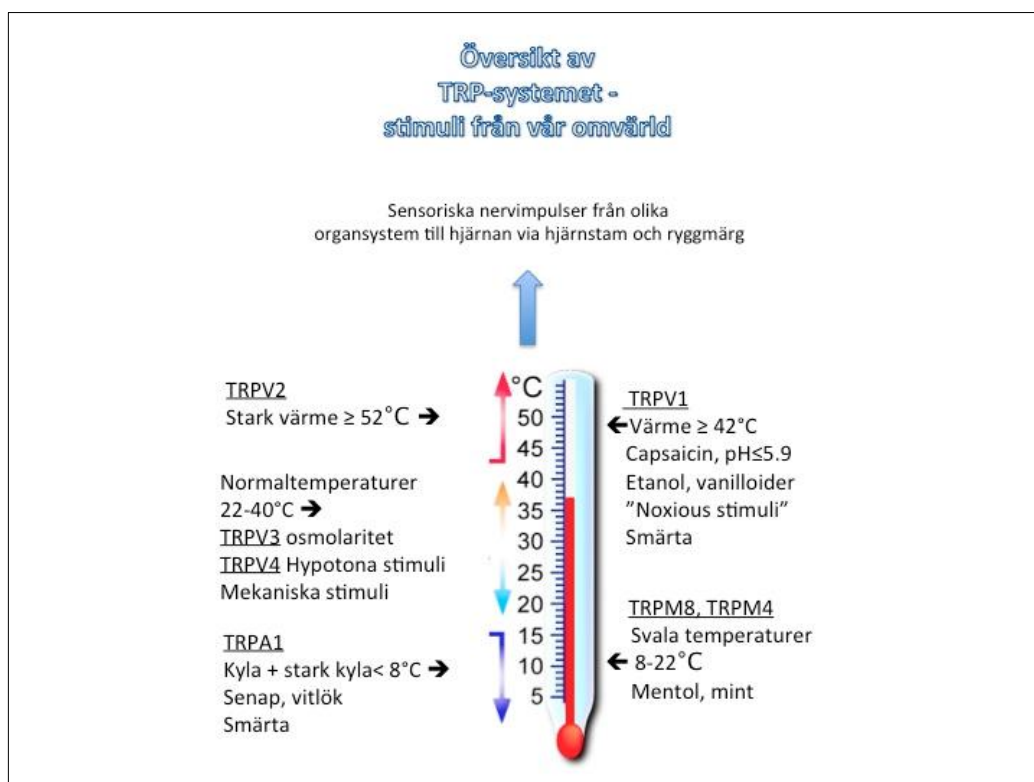
De allra flesta kemikalier kan ge någon av dessa förnimmelser om ämnet når tillräckligt hög koncentration. Detta kemiska varningssystem förmedlar irritation i övre luftvägarna som utlöser skyddande fysiologiska reflexer (till exempel hosta, nysningar och utsöndring av tårvätska), gör individen alert för fara, och startar flyktbeteende⁹⁵. Samtidig aktivering av luktsinnet och det kemestetiska sinnet skapar en enhetlig, integrerad förnimmelse, vilket kan hänföras till nervceller i hjärnan (orbitofrontalkortex och insula) som är specialiserade på integrering av dessa sinnen.

Luktsinnet ska styra individen att närma sig kemiska ämnen med positiva egenskaper (t ex näringsrik kost) och få individen att ta avstånd från ämnen med negativa egenskaper (till exempel hälsofarlig exponering). Eftersom denna kunskap inte är medfödd måste den komma med erfarenhet genom skapande av associationer. Beroende på tidigare positiva eller negativa erfarenheter med ett visst kemiskt ämne tolkas dess lukt vid ett senare tillfälle som behaglig respektive obehaglig, och ska styra individen att antingen närma sig ämnet eller ta avstånd. Denna beteenderespons förstärks av känslomässiga reaktioner, varvid positiva känslor väcks då associationen är positiv, och negativa känslor väcks då associationen är negativ^{100,110}. Är individen övertygad om att det kemiska ämnet är hälsofarligt (oavsett om ämnet faktiskt är farligt eller inte) fungerar luktförnimmelsen som en triggerfaktor som aktiverar bland annat autonoma nervsystemet, med vissa symtom som följd^{117,107}. Luktsinnet är exceptionellt bra på att genom klassisk betingning skapa vägledande associationer, vilket särskilt gäller negativa associationer, och som är svåra att ändra på¹¹⁸.

4.2 Patofysiologi vid SHR

Hypotesen om patofysiologin vid SHR är att tillståndet beror på en hyperreaktivitet i luftvägarnas sensoriska nervsystem. Det sensoriska nervsystemet ger information till hjärnan om i princip allt vi upplever i vår omgivning. De så kallade C-fibrerna i dessa nerver har receptorer för kemisk stimulering (i engelskspråkig litteratur "noxious stimuli"), men de förmedlar också sensorisk information om stickande och retande ämnen som tobaksrök och avgaser, smärta, pH-värde, värme, kyla och beröring. Vid stimulering med en doft kan man, förutom eventuell lukt av ämnet, också uppleva en känsla av obehag eller smärta i framför allt näsan, men även i luftvägarna generellt om stimuleringen är tillräckligt stark³⁹⁻⁴¹. När man utsätts för ett doftande ämne är det vid SHR inte huvudsakligen luktsinnet som ger upphov till symtomen, utan den påverkan som ämnet har på det kemestetiska sinnets receptorer. Vid kontrollerade försök har det också visat sig att stimulering med parfymånga av ögonen kan ge symtom i luftvägarna³⁵.

Upptäckten i mitten av 1990-talet av de så kallade TRP-receptorerna (transient receptor ion channels)^{42,43} på sensoriska nerver och deras förmåga att aktiveras av kemiska ämnen, värme och kyla har öppnat nya möjligheter för att förstå orsaken till SHR. Dessa receptorer är ansvariga för mycket av det som vi i dagligt tal kallar känsel och förmedlar vår upplevelse av omgivningen. Bland annat vilka mekanismer som gör att vi upplever olika temperaturer har tidigare varit okänt men har nu börjat kartläggas allt mer och även hur temperaturupplevelsen är kopplad till andra stimuli (figur 1). Receptorerna sitter på sensoriska nervceller och skickar information om vår yttervärld till hjärnan. TRP-receptorerna finns i så gott som alla kroppens organ. Ämnet capsaicin aktiverar specifikt receptorn TRPV1 (Vanilloid receptor nr 1) som ingår i familjen av TRP-receptorer^{42,43}.



Figur 1. Översikt av TRP-systemet

När capsaicin aktiverar receptorn TRPV1 frisätts neuropeptider som ger upphov till en rad förmimmelser som upplevelse av irritation, retningskänsla och hosta. I luftvägarna återfinns TRPV1 på C-fibrer i alla delar av de övre och nedre luftvägarna samt i alveolerna. I de övre luftvägarna härstammar de huvudsakligen från trigeminusnerven och i de nedre delarna från vagusnerven. De långsamma, sensoriska, afferenta (uppåtgående) C-fibrerna är tunna, omyeliniserade och rikligt förgrenade. De flesta C-fibrer innehåller neuropeptider (signalsubstanser) som substans P, neurokinin A, neuropeptid K samt CGRP (calcitonin gene-related peptide) och vid stimulering sker en frisättning av dessa signalsubstanser. Både i de övre och nedre luftvägarna kan signalsubstanser orsaka en neurogen inflammation med vasodilatation, plasmautflöde och slembildning^{44,45}. De afferenta C-fibrerna är inblandade i centralt medierade reflexer som nysning, hosta, slembildning och hypertension. Inhalation av olika kemikalier och förändringar i pH, temperatur och osmolaritet kan aktivera dessa nervfibrer.

Hostkänsligheten för inandad capsaicin i luftvägarna speglar den sensoriska nervretbarheten⁴⁴. En tidigare studie visade att, jämfört med friska kontrollpersoner, hade patienter med SHR en låg basalnivå i nässköljvätska av nerve growth factor (NGF) men att nivån steg signifikant efter capsaicinprovokation⁴⁶. Hos de friska kontrollpersonerna blev nivåerna av NGF istället lägre efter capsaicinprovokation. Fyndet kan tyda på en rubbning i nervtillväxten vid SHR. Vid kronisk hosta

finns ett ökat uttryck för receptorn TRPV1⁴⁷ och nyligen publicerade resultat visade detta även vid svår astma⁴⁸ vilket ger indikationer om likartade mekanismer vid astma, kronisk hosta och SHR.

Många patienter med SHR anger också problem från luftvägarna som utlöses av ansträngning och kyla. Efter provokationer där patienter fick cykla i en köldkammare utlöstes luftvägssymtom samt registrerades en ökad hostkänslighet för capsaicin³⁷. Däremot hade inandad mentol som stimulerar en annan TRP-receptor (TRPM8 som är kopplad till upplevelsen av mentol och kyla) en dämpande effekt på hostkänsligheten för capsaicin⁴⁹. Detta kan vara orsaken till det stora antalet receptfria läkemedel med mentol. Däremot medförde inandad etanol (som ju återfinns bland annat i parfymer och lösningsmedel av olika slag) en ökad hostkänslighet för capsaicin⁵⁰. Exakt hur samverkan mellan de olika TRP-receptorerna sker har vi idag ingen kunskap om, men mycket talar för att TRPV1 fungerar som en "omkopplare" för olika sinnesintryck och TRP-receptorer⁵¹.

5. UTREDNING

En patient med SHR kan söka läkare för en rad olika symtom från luftvägarna som ibland misstolkas som astma, allergi eller KOL. Ett krav för diagnosen för SHR är att det finns ett samband med doftöverkänslighet. Att utesluta andra möjliga bakomliggande faktorer till besvären är grundläggande.

5.1 Anamnes

Hos vissa patienter är besvärlig hosta det mest framträdande, medan andra främst har problem från de övre luftvägarna i form av snuva och nästäppa. Tungt att andas, tryck och smärta över bröstkorgen är vanligt, liksom ögonirritation. Som vid i princip alla sjukdomar är anamnesen grundläggande. Vid utredning av SHR är följande frågor av särskild relevans:

- Utlöses symtomen av dofter?
- Beskriv symtomen
- Var sitter symtomen?
- Har du provat några mediciner?
- I så fall – hjälpte de?
- Tar du några mediciner över huvud taget?
- Använder du ACE-hämmare? (Vanlig biverkan är hosta)
- Röker du? (Vår erfarenhet är att mycket få patienter med SHR är rökare)

5.2 Fortsatt utredning baserad på symtomen

Undersökningar som är aktuella i primärvården:

- Lungröntgen – om patienten har hosta och/eller nedre luftvägsbesvär
- Spirometri med reversibilitetstest
- PEF-kurva
- Allergikutredning

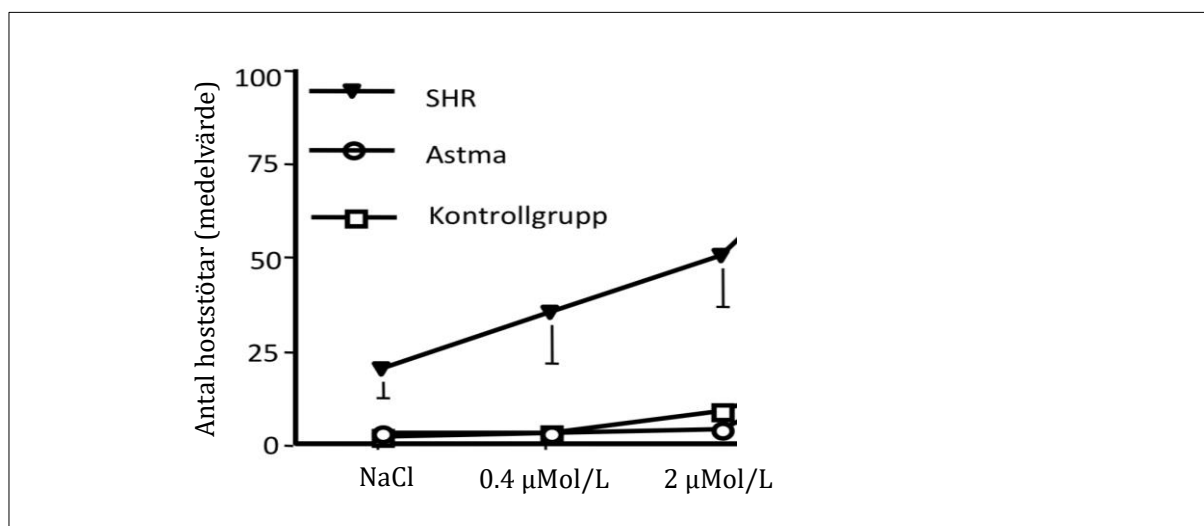
Undersökningar som är aktuella i specialistvården:

- Capsaicintest (görs på vissa kliniker – se lista med klinikerna på www.allergiforskning.se)
- Metakolintest
- Mannitoltest
- NO-test
- Bedömning av andningsmönster och bröstkorgsrörlighet hos fysioterapeut

Capsaicintest

Capsaicin, som är den starka ingrediensen i spansk peppar (chilipeppar), har sedan decennier i inhalerad form använts som hostframkallande medel bland annat i studier rörande hostmedicin⁵⁴⁻⁵⁶. Det anses som en säker metod med påvisbar hög reproducerbarhet i många studier⁵⁷ och speglar den sensoriska retbarheten i luftvägarnas slemhinnor. Ett inhalationstest med capsaicin har utvecklats för diagnostik av patienter med SHR som visats reagera med mer hosta än astmatiker och friska försökspersoner⁸. Värdet av detta test har studerats i olika undersökningar^{7, 9, 15, 130}.

Figur 2 illustrerar hur patienter med SHR, patienter med välbehandlad astma samt friska kontrollpersoner reagerade på inandat capsaicin⁸. Det måste dock påpekas att astma eller allergi i sig inte utesluter känslighet för doftande irriterande ämnen; en patient kan lida av mer än en sjukdom.



Figur 2. Medelvärdet av det antal hoststötar (y-axeln) som utlöstes av inandad capsaicin i två koncentrationer samt kontrollbetingelse (NaCl) hos patienter med SHR, patienter med välkontrollerad astma och hos friska kontrollpersoner. Spridningsmått är standard error of the mean (SEM).

Björkpollenallergiska patienter med välkontrollerad astma uppvisade ett normalt capsacintest utanför pollensäsongen, men en ökad capsaicinkänslighet under pollensäsongen²⁷ och hos patienter med obehandlad astma och positivt metakolintest var capsaicinkänsligheten förhöjd men normaliserades efter att inhalationsteroider insattes⁶⁰. Studierna tyder på att en aktiv allergisk/astmatisk inflammation åtföljs av ökad sensorisk känslighet.

Även vid vissa former av lungfibros och kroniskt obstruktiv lungsjukdom är capsaicinkänsligheten ökad^{30,61}. Capsaicinkänsligheten ökar vid förkylning⁶² och kvinnor är mer känsliga för capsaicin än män⁶³. Blodtryckssänkande ACE-hämmare kan orsaka hosta och öka känsligheten⁶⁴. Testet är således inte specifikt utan kan vara positivt, alternativt påverkas, vid flera olika tillstånd. Andra sjukdomstillstånd i luftvägarna måste utredas/uteslutas på sedvanligt sätt innan utredningen kan bedömas som avslutad.

Capsacintest kan utföras med två metoder. Med den ena metoden inandas två koncentrationer av capsaicin med 6 minuters mellanrum^{8,9,15,65}. De hoststötar som uppstår räknas och sätts i relation till framtagna normalvärden (figur 2). Med den andra metoden får patienten istället andas in ett andetag av ökande koncentrationer capsaicin varje minut, och den koncentration som ger upphov till två (C2) eller fem (C5) hoststötar noteras och relateras till framtagna normalvärden. Den senare metoden är den som främst används internationellt^{66,128}.

När andra orsaker till luftvägsbesvär har uteslutits kan ett capsacintest vara en bekräftelse på diagnosen SHR om anamnesen i övrigt överensstämmer med typiska symtom och utlösande faktorer. I kliniken är det av många anledningar värdefullt att med ett objektiva test kunna identifiera ett sjukdomstillstånd. De flesta patienter upplever det positivt att med ett test få en bekräftelse på sina besvär och en förklaring till symtomen. Medicinering som inte har haft någon effekt kan tas bort. Det är också betydelsefullt att kunna informera sjukvården, arbetsplatsen, Försäkringskassan och Arbetsförmedlingen.

Indikationer för capsacintest för doftöverkänsliga

- Uttalade luftvägsbesvär utlösta av dofter och kemikalier. Symtomen kan vara lokaliserade till övre och/eller nedre luftvägarna
- Yrkesrelaterad doftöverkänslighet

- Oklar astma som inte kan verifieras av lungfunktionstester i kombination med doftöverkänslighet där patienten inte svarar på sedvanlig behandling
- Kronisk hosta hos doftöverkänsliga individer
- Allergi i övre eller nedre luftvägar i kombination med doftöverkänslighet där patienten inte svarar tillräckligt på sedvanlig behandling

Relativa kontraindikationer för capsaicintest

- Nedsatt lungfunktion (FEV1 <70 % av förväntat normalvärde)
- Genomgången övre luftvägsinfektion de senaste 2-4 veckorna
- Genomgången nedre luftvägsinfektion eller astmaexacerbation de senaste 4–6 veckorna
- IgE förmedlad allergi där allergenexposition nyligen förekommit (till exempel pollenallergi under pollensäsong, nära pälsdjurskontakt vid pälsdjursallergi)
- Okontrollerad hypertoni (>180/120)
- Svår huvudvärk
- Hjärtbesvär
- Graviditet

5.3 Differentialdiagnoser

Tabell 3. Schematisk översikt av de vanligaste differentialdiagnoserna vid SHR

	Astma	KOL	SHR
Debutålder	Ofta i barndomen	Oftast efter 50 års ålder	Oftast efter 20 års ålder
Hereditet	+	(+)	?
Allergi	+	-	?
Hosta	+	++	++
Slemupphostning	+	++	(+)
Symtom från övre luftvägar	+	(+)	+
Doftöverkänslighet	+	+	++
Påverkad spirometri av ansträngning och metakolin	++	+	-
Reversibilitet PEF och FEV₁	++	(+)	-
Variabilitet PEF och FEV₁	++	?	-
Orsakssamband med rökning	-	++	-
Emfysemutveckling	-	+	-
Effekt av steroider	++	(+)	-
Effekt av antikolinergika	+	+	?
Effekt av B₂-stimulerare	++	+	?
+ stämmer ++ stämmer starkt (+) stämmer delvis - stämmer inte ? okänt			

Astma och allergi

Astma och allergi är de vanligaste differentialdiagnoserna till SHR. Att det inte är en IgE-förmedlad allergi som ligger bakom orsaken till doftutlösta symtom är ofta enkelt att konstatera medan differentialdiagnostiken gentemot astma är betydligt svårare eftersom det inte är ovanligt att patienter med klara astmatiska besvär ibland anger doftöverkänslighet¹²⁷. Dock är sambandet mellan astma och SHR oklart²⁶ och det finns inget samband mellan metakolinkänslighet och capsaicinkänslighet^{22,58}. Mycket återstår fortfarande att göra i forskningen för att öka kunskap inom detta område.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Även vid KOL anger patienterna ofta en ospecifik retbarhet i luftvägarna och en ökad sådan känslighet är vanligare vid en svår sjukdomsform av KOL^{32,67}. Även vid KOL kan capsaicinkänsligheten vara förhöjd^{31,68}. Dock är oftast differentialdiagnostiken mot SHR lättare vid KOL än vid astma genom att lungfunktionen är uttalat nedsatt hos patienter med KOL.

Laryngeal obstruktion

Laryngeal obstruktion, som också innefattar begreppet vocal cord dysfunction (VCD, paradoxal stämbandsrörlighet), har under det senaste decenniet uppmärksammats allt mer som en differentialdiagnos till både SHR och astma⁶⁹⁻⁷⁴. Kortfattat innebär tillståndet en dysfunktionell rörelse av stämbanden, vilket ger en slutning (occlusion) av stämbanden under den inspiratoriska fasen. Vid laryngeal obstruktion utlöses besvären oftast av ansträngning men också av irriterande ämnen och dofter. Patienterna har ofta kronisk hosta och ökad hostkänslighet för inhalerat capsaicin och det finns en nära släktskap med SHR³³. Troligen "överlappar" dessa tillstånd varandra och de bakomliggande sensoriska mekanismerna är likartade. Diagnosen vid laryngeal obstruktion sätts vanligtvis som en uteslutningsdiagnos när andra orsaker är uteslutna men kan ibland verifieras med fiberoptik av larynx under provokation med kyla, ansträngning eller parfym⁷³. Detta görs av läkare vid ÖNH-klinik. Även datortomografi har använts i diagnostiken⁷⁴.

Dysfunktionell andning

Ett stort andningsmönster sätts ibland som en enskild diagnos men finns även vid SHR, astma och KOL^{67,75-79}. Vid SHR förekommer en ökad smärtekänslighet på flera punkter i bröstkorgen i kombination med nedsatt bröstkorgsrörlighet och dysfunktionellt andningsmönster⁶⁷. Detta har tolkats så att det vid SHR finns en generellt ökad smärtekänslighet som, i kombination med upplevda andningssvårigheter, leder till en "ond cirkel" där andningsmönstret påverkas med låsning i muskulaturen och nedsatt bröstkorgsrörlighet som följd. Patienter med SHR hade fler gemensamma fynd med svår KOL i dessa avseenden än med patienter med astma. Dock skiljde sig naturligtvis patienter med SHR och KOL kraftigt åt när det gällde lungfunktionen. Efter ansträngningsprovokation hade SHR-patienter sänkt nivå av utandad CO₂, vilket kan tyda på hyperventilation och störd andningsreglering³⁷, men däremot påverkades inte lungfunktionen.

Angina pectoris

Kärldramp kännetecknas bland annat av bröstsmärtor som särskilt utlöses i samband med ansträngning. Diagnosen kärldramp kan ibland felaktigt misstänkas vid SHR eftersom patienterna kan ange ansträngningsutlösta smärtor och andningsbesvär⁶⁷. Många patienter med SHR har genomgått extensiva hjärtutredningar utan säker diagnos. Ibland har de fått diagnosen Syndrom X som inte är ett enhetligt begrepp utan definierats på olika sätt av olika forskargrupper^{80,81}. Det finns dock inga studier som undersökt SHR som en differentialdiagnos till Syndrom X.

Ångest och depression

En vanlig frågeställning i diagnostiken av SHR gäller förekomsten av eventuella psykiska besvär. Många patienter har upplevt att omgivningen "skyllt" besvären på ångest eller depression. Oro och

nedstämdhet följer ofta en kronisk sjukdom men de vetenskapliga underlag som finns hittills har inte visat på något sådant orsakssamband^{15,19}. Däremot påverkas livskvaliteten negativt hos SHR-patienter^{6,7,38}. I en studie med 101 patienter med andningsbesvär, varav 33 hade SHR, undersöktes förekomsten av psykisk sjukdom med avseende på depression och ångest med The Hospital Anxiety and Depression scale (HAD). Resultaten uppvisade ingen signifikant överrepresentation av psykisk sjukdom så som depression eller ångest hos de undersökta patienterna²⁶. Enstaka patienter, särskilt de som upplever andnöd, kan utveckla en stark oro för att behöva utsättas för någonting de kan reagera på.

Kronisk hosta och reflux

Hosta kan vara ett tecken på många sjukdomar som måste uteslutas innan diagnosen SHR sätts. Ett mycket vanligt symtom vid SHR är kronisk hosta. Omvänt visar det sig att patienter med diagnosen kronisk hosta ofta är känsliga för dofter och kemikalier samt har förhöjd capsaicinkänslighet^{24,25}. Kronisk hosta kan utlösas och försämrats av gastrooesophageal reflux och en sådan möjlighet ska alltid beaktas och utredas om refluxmisstanke uppstår. Dock har många patienter med SHR symtom som kan inge misstanke om reflux utan att sådan kan påvisas. Möjligen kan detta tyda på en allmänt ”uppreglad känslighet” även i mag-tarmkanalen.

MCS och annan kemisk överkänslighet

Se kapitel 2.

5.4 Remissvägar

Det naturliga för en patient med doftöverkänslighet är att i första hand söka primärvården, eller företagshälsovården om problemet framför allt är kopplat till arbetsplatsen. Här kan en första bedömning och utredning göras som ger indikation på om någon annan bakomliggande sjukdom finns. Förefaller det klart att patienten inte har någon tydlig förklaring till sina problem, som till exempel astma eller KOL, kan det bli aktuellt med remiss till en specialistklinik som utför capsaicintest. Capsaicintestet utförs framför allt på allergi- och lungmottagningar samt mottagningar för yrkes- och miljömedicin men inte på något sätt alla sådana kliniker i Sverige, det finns stora lokala skillnader (lista på kliniker finns på allergiforskning.se). En remiss grundar sig alltid på den enskilde läkarens bedömning men listan på sidan **XX** ger en översikt av orsaker som kan leda till en remiss. Oftast är det en kombination av orsaker som gör att en ytterligare bedömning ses som nödvändig.

6. BEHANDLING

Det finns inga publicerade studier som har undersökt den bästa utformningen eller effekten av patientutbildning och läkemedelsbehandling vid SHR. Här presenteras de studier och riktlinjer som finns på patienter som har liknande symtom som patienter med SHR beskriver. Effekt av fysioterapeutisk behandling vid SHR finns publicerat i en avhandling⁷⁹.

6.1 Patientutbildning

Studier på patienter med astmaliknande besvär visade att ett multidisciplinärt problembaserat utbildningsprogram bland annat medförde att patienterna fick bättre självförtroende, de hittade nya sätt att hantera sjukdomen och deras luftvägssymtom minskade^{83,84}.

Enligt internationella riktlinjer är målet med behandling vid astma och KOL att bland annat uppnå och bibehålla symtomkontroll och en bevarad aktivitetsnivå. För att uppnå detta är det viktigt med en väl fungerande kommunikation och delaktighet mellan patient och vårdgivare. Alla patienter ska ha en personlig behandlingsplan och patientutbildning ska vara en integrerad del av behandlingen. Utbildningen ska ske både muntligen och skriftligen och innehålla information om sjukdomen och dess behandlingsmöjligheter^{85,86}. Liknande målsättningar är aktuella vid SHR.

Utbildningen kan ske på olika sätt, enskilt eller i grupp. Fördelen med patientutbildning i grupp är möjligheten att lära av varandra och utbyta erfarenheter. Vid individuell patientutbildning får patienten fritt spelrum för egna tankar och frågor utan påverkan från andra. Utbildningen bör anpassas efter varje individ och utgå ifrån patientens förutsättningar, förkunskaper och behov. Exempel på innehåll för patientutbildning vid SHR återfinns i tabell 4.

Tabell 4. Exempel på innehåll för patientutbildning vid SHR

- Andningsorganens uppbyggnad och funktion
- Mekanismer vid SHR, symtom och vanliga triggerfaktorer
- Mekanismer och skillnader mellan SHR, astma och KOL
- Hur man undviker exponering
- Information om patientbaserade nätverk (till exempel www.tilia.se, www.doftfri.se)
- Information om möjlig fysioterapeutisk behandling
- I de fall då fysisk ansträngning är en triggerfaktor för patientens symtom, utgörs behandlingen av teoretisk och praktisk undervisning i träningsteknik och konditionsträning, samt i förekommande fall utskrivning av Fysisk aktivitet på recept
- Är patienten ordinerad inhalationsmedicin, bedöms inhalationstekniken och tränas vid behov

6.2 Fysioterapi

Andningen utgör en av våra primära kroppsfunktioner. Sjukdomar i luftvägarna eller i anslutning till andningsfunktionen kan därför upplevas som skrämmande och ångestskapande. Detta kan i sin tur ge upphov till ökat spänningsläge i kroppen med risk för smärta, inskränkt rörlighet och i förlängningen en minskad fysisk aktivitet⁸⁷. Fysioterapeuten bedömer och behandlar patienter med olika sjukdomar och problem från luftvägar och lungor⁸⁸⁻⁹⁰. Behandlingen utgår från patientens individuella problem och symtom⁹¹.

Exempel på fysioterapeutisk symtombehandling:

- Föreligger smärta och/eller inskränkt rörlighet i bröstkorgen eller annan kroppsdel, inriktas behandlingen till smärtlindring och rörlighetsträning⁹¹.
- Uttrycker patienten känsla av lufthunger, tränas andningsteknik i vila och aktivitet i syfte att skapa upplevelse av tillräcklig inspiration. Exempel på sådan kan vara sniff-andning och långsam inandning genom en näsborre⁹².
- Har patienten problem med slem instrueras och tränas sekreteliminerande tekniker såsom positive expiratory pressure (PEP) med till exempel BA-tube, PEP-mask, host och huff-teknik⁸⁸.
- Behandling i form av avspänning och avslappning ges i syfte att sänka andningsmedelläge och andningsfrekvens, öka kroppsmedvetandet och minska risken för spänningsrelaterad smärta⁹³.

6.3 Läkemedelsbehandling

Några vetenskapliga studier om olika läkemedelsbehandlingars effekt vid SHR finns inte. Ofta är det möjligt att sluta med en del mediciner utan att symtomen försämras. Det är dock viktigt att patienten inte experimenterar med sina mediciner på egen hand, all förändring av medicinering ska ske i samråd med behandlande läkare. Ibland kan det röra sig om en kombination av olika luftvägssjukdomar som då adekvat ska behandlas.

En del patienter med SHR upplever att antihistaminer, luftrörsvidgande och hostdämpande mediciner har viss symtomlindrande effekt. För patienter med uttalade rinitsymtom kan ibland en nasal steroid lindra besvären. Olika kodein- och morfinbaserade hostdämpande läkemedel kan ibland lindra besvärlig hosta, men då är det viktigt att notera de negativa effekter som ett långvarigt bruk av läkemedel som innehåller morfin och kodein kan medföra. Vid svår kronisk hosta kan läkemedlet Gabapentin, som verkar hostdämpande via centrala mekanismer, prövas tillsammans med noggrann uppföljning¹²⁴. En nyligen avslutad studie visade att det är möjligt att minska symtom av hosta samt nedreglera hostreflexen genom att dagligen äta kapslar innehållande capsaicin (chili)¹²⁵. Resultaten var lovande, men det återstår ytterligare forskning innan metoden kan komma i klinisk användning.

7. KEMISK ÖVERKÄNSLIGHET

Överkänslighet eller intolerans för kemikalier som omger oss i vardagen, såsom parfymade produkter och rengöringsmedel, är inte ett nytt hälsoproblem. Historiska personligheter som till exempel Charles Darwin och Edgar Allan Poe drabbades av detta, och redan år 1839 beskrev Poe skönlitterärt ett fall av kemisk överkänslighet. Trots att över 500 vetenskapliga artiklar har publicerats om kemisk överkänslighet under andra halvan av 1900-talet⁹⁸ har denna känslighet länge förbryllat forskare och kliniker eftersom såväl tydligt dos-responssamband och karaktäristisk symtombild har saknats. Vissa fysiologiska markörer har på senare tid kunnat identifieras i studier med elektrofysiologiska mätningar och blodflödesmätningar¹⁰⁸. För den som i sin yrkesroll kommer i kontakt med personer med kemisk överkänslighet är det viktigt att bemöta den drabbade personen med respekt. Symtomen är verkliga, och alltså inte inbillade, vilket bland annat bekräftas av ovan nämnda studier¹⁰⁸.

7.1 Förekomst och definition av begrepp

Den rapporterade förekomsten av kemisk överkänslighet i normalbefolkningen har varierat stort mellan olika länder. Detta beror troligen på att olika definitioner av kemisk överkänslighet har använts. Kemisk överkänslighet kan betraktas som ett övergripande begrepp för denna hälsoproblematik. Förekomsten av kemisk överkänslighet i befolkningen i Sverige och USA har rapporterats vara 11–16 %^{3,96,108}. I dessa studier har frågan om överkänslighet varit av typ ”Jämfört med andra personer, anser du dig vara ”allergisk” eller ovanligt känslig för dagliga kemikalier såsom de i rengöringsprodukter, målarfärg, parfym, tvättmedel och spray mot insekter?”. Dock kan tilläggas att förekomsten av känslighet i befolkningen ökar avsevärt då definitionen av överkänsligheten vidgas. I dessa fall har förekomsterna 27–33 % rapporterats^{2,4, 121}.

De vanligast använda begreppen är, utöver kemisk överkänslighet (intolerans) och sensorisk hyperreaktivitet (SHR); idiopatisk miljöintolerans tillskriven kemikalier (eng. idiopathic environmental intolerance attributed to chemicals, IEI-C), multipel kemisk känslighet (eng. multiple chemical sensitivity, MCS), och sjukhus-syndromet (eng. sick building syndrome, SBS; även kallad ospecifika byggnadsrelaterade symtom). Vanligt använda kriterier för dessa tillstånd ges i tabell 5.

Idiopatisk miljöintolerans tillskriven kemikalier (IEI-C)

Begreppet IEI-C infördes av WHO¹⁰² för att ersätta MCS, med argumentet att det ska täcka ett flertal liknande symtomtillstånd, inklusive MCS. Begreppet IEI-C har trots detta fått mindre genomslagskraft än MCS. I en svensk befolkningsstudie påvisades att 6,7 % uppfyller kriterierna för IEI-C¹⁰⁸.

Multipel kemisk känslighet (MCS)

MCS är ett något snävare begrepp än IEI-C eftersom kriterierna för MCS, till skillnad från IEI-C, inkluderar att tillståndet är kroniskt, att exponeringen är låg och att besvären uppstår efter exponering för flera kemiskt orelaterade ämnen. Definitionen av MCS i tabellen¹⁰⁴ är en vidareutveckling av Cullens¹⁴ ursprungliga kriterier för MCS och kriterier senare föreslagna av Nethercott och kollegor¹⁰⁵. Förekomsten av MCS i Sverige och USA har rapporterats vara 3,1–3,6%^{96,108}.

Sensorisk hyperreaktivitet (SHR)

Även SHR är ett snävare begrepp än IEI-C, då de symtom som uppstår av de kemiskt luftburna ämnena ger igenkännbara och reproducerbara luftvägsbesvär. SHR kan därmed definieras som ett tillstånd, vilket kan påvisas med ett test för hostretbarhet med inhalerat capsaicin^{9,15}. Det är vanligt att patienter med SHR också uppger symtom från andra organsystem och de kan därmed också i vissa fall uppfylla kriterierna för MCS¹⁰⁵. Förekomsten av SHR i befolkningen beskrivs i kapitel 2.

Sjukahus-syndromet (SBS)

Det finns två definitioner för SBS som är särskilt relevanta. En av dessa utgår från WHO's lista av symtom¹¹³, och innebär att minst ett allmänt symtom, ett slemhinnesymtom och ett hudsymtom ska ha förekommit veckovis under de senaste 3 månaderna. Utifrån denna definition uppfyller 4,3 % av den svenska befolkningen kriterierna¹⁰¹. Då symtom tillskrivna vissa byggnader är ytterligare ett kriterium, utöver nämnda symtom, sjunker förekomsten till 2,5 %, och då frågan gäller mer än normala besvär från vissa byggnader stiger förekomsten till 5,0 %¹⁰⁸. I den andra definitionen av SBS¹¹¹ beaktas istället att orsaken till symtomen ska vara okänd och att symtomen lättar då personen lämnar byggnaden.

Tabell 5. Kriterier för definitioner av kemisk överkänslighet

Kemisk överkänslighet

Besvär tillskrivna kemikalier vid doser som inte är kända att orsaka toxiska effekter.

Idiopatisk miljöintolerans tillskriven kemikalier (IEI-C; enligt WHO¹⁰²)

1. Förvärvat tillstånd med multipla, återkommande symtom
2. Associerad med kemisk exponering tolererad av majoriteten av människor
3. Kan inte förklaras av känd medicinsk eller psykiatrisk/psykologisk sjukdom

Multipel kemisk känslighet (MCS; enligt IPCS¹⁰⁴)

1. Reproducerbara symtom
2. Kroniskt tillstånd (> 6 mån)
3. Låga nivåer av exponering ger symtom
4. Symtom som avtar/försvinner då exponeringen avlägsnas
5. Besvär från flera kemiskt orelaterade ämnen
6. Symtom som rör flera organsystem

Sensorisk hyperreaktivitet (SHR, enligt redaktionskommittén^{8,15,126})

1. Reproducerbara symtom från luftvägarna
2. Besvären utlöses av dofter och/eller kemikalier (score på frågeformuläret CSS-SHR är användbar för kvantifiering av besvären)
3. Förhöjd hostkänslighet vid inhalering av capsaicin
4. Kvarstående besvär under minst 6 månader

Sjukahus-syndromet (SBS; enligt WHO¹¹³ och den amerikanska miljöhälsomyndigheten¹¹¹)

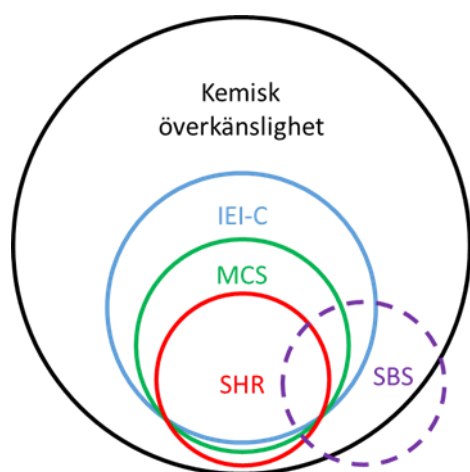
- A. Minst ett allmänt symtom, ett slemhinne- och ett hudsymtom veckovis under de senaste 3 månaderna
- B. 1. Personer i byggnaden klagat på symptom med akut obehag
2. Orsaken till symtomen är okänd
 3. Merparten av de klagande rapporterar lättnad strax efter att ha lämnat byggnaden

A = enligt WHO, B = enligt amerikanska miljöhälsomyndigheten

7.2 Överlappning av definitioner

De olika begreppen för kemisk överkänslighet överlappar varandra i stor utsträckning. Denna överlappning illustreras schematiskt i figur 3. I princip gäller att definitionerna blir alltmer strikta från kemisk överkänslighet till IEI-C, MCS och slutligen SHR – därför de allt mindre cirklarna i figuren. Det föreligger dock undantag från överlappningen. Kriterierna för MCS och SHR kan tänkas uppfyllas utan att personen uppfyller alla kriterier för IEI-C. På motsvarande sätt kan kriterierna för SHR tänkas uppfyllas utan att personen uppfyller alla kriterier för MCS.

SBS skiljer sig förhållandevis mycket från de övriga tillstånden, vilket illustreras i figuren som begränsad överlappning (streckad linje). Personer som uppfyller kriterier för SBS tillskriver inte nödvändigtvis sina symtom till kemisk exponering, utan till exempel till buller eller elektromagnetiska fält, vilket innebär att alla personer med SBS inte faller inom ramen för kemisk överkänslighet. Andra viktiga exponeringsfaktorer vid SBS är låg och hög luftfuktighet och temperatur¹⁰⁶. Dessa faktorer kan dock indirekt påverka luftkemin, och därmed spela en roll även vid IEI-C, MCS och SHR vilket förklarar överlappningen av SBS med dessa tillstånd.



Figur 3. Schematisk bild av överlappning mellan olika begrepp av kemisk överkänslighet. Notera att ringarnas storlek inte avspeglar förekomsten.

7.3 Möjliga orsaker

Med tanke på det kemestetiska sinnets och luktsinnets roll att genom kroppsliga och känslomässiga reaktioner få individen att ta avstånd och därmed skydda sig från potentiellt hälsofarlig kemisk exponering är det inte förvånande att dessa sinnen spelar en central roll i många förklaringsmodeller för kemisk överkänslighet. Det faktum att vissa personer men inte andra får besvär av låga doser av kemisk exponering har fört individfaktorer (till exempel kön och ålder) i rampljuset.

Tre förklaringsmodeller, för vilka det finns växande empiriskt stöd och i vilka de kemiska sinnen och individfaktorer spelar en viktig roll, är teorierna om neural sensitisering¹²⁰, klassisk betingning¹⁰⁹ och neurogen inflammation¹⁰³. Dessa tre modeller baseras inte på mekanismer som utesluter varandra, utan har mer sannolikt en sinsemellan förstärkande funktion med gemensamma nämnare¹¹⁶. De tre modellerna har ännu inte testats specifikt för SHR, men det kan inte uteslutas att de underliggör eller bidrar till den sensoriska hyperreaktiviteten.

På senare tid har markörer för kemisk överkänslighet identifierats. Utöver hostprovokation med capsaicin vid SHR har till exempel neural sensitisering påvisats, vilket visar sig som ökande lukt- och irritationsstyrka och symtomstyrka vid kontinuerlig exponering för dofter och kemikalier. Stöd för neural sensitisering i hjärnregioner baseras på såväl elektrofysiologiska mätningar som blodflödesmätningar¹⁰⁸.

8. SAMHÄLLSPERSPEKTIV PÅ SHR

SHR – ökar problemet?

En studie som publicerades år 2006 visade en prevalens för SHR på 6,3 % i en svensk, vuxen population¹⁵. För att kunna besvara frågan om en eventuell ökning måste en ny epidemiologisk studie genomföras. Man kan dock konstatera att även om vi inte vet om antalet individer med SHR ökar så är problemet troligen större i dag än för 10 år sedan. Detta antagande baseras på statistik från Kemisk-Tekniska Leverantörförbundet (www.ktf.se). Om försäljningen av doftsatta produkter ökar utsätts troligen doftöverkänsliga individer oftare och i högre grad för ämnen som de kan reagera på.

Tabell 6 visar försäljningssiffror för kosmetiska produkter i Sverige åren 2002, 2007 och 2013. Siffrorna är angivna i konsumentkronor och motsvarar hela den svenska marknaden, exklusive tax-free och försäljning från frisör (miljoner kronor). Totalförsäljningen 2013 till konsument var drygt 15 miljarder kronor vilket innebar nästan en fördubbling av försäljningen under tio år. Förmodligen är de flesta av dessa produkter parfymade.

Tabell 6. Försäljning av kosmetiska produkter i Sverige (Källa: Kemisk-Tekniska Leverantörförbundet)

	Totalt (Mkr)	Parfymade produkter	Hudvård	Solvård	Hårvård	Dekoratív kosmetik	Hygien
2013	15 519	1 383	3 203	344	2 262	4 216	4 111
2007	11 069	1 161	2 339	379	2 153	2 473	2 565
2002	8 649	751	1 718	222	1 928	1 610	2 420

Kostnader för sjukskrivning och sjukersättning

Några studier som specifikt undersöker kostnader för sjukfrånvaro på grund av SHR finns inte men en 5-års uppföljning av patienter med luftvägsbesvär av dofter och kemikalier visade att drygt hälften av de 17 patienterna hade svårigheter att sköta sitt arbete på grund av doftöverkänsligheten och av dessa var 50 % sjukskrivna. Fortfarande efter 5 år rapporterade patienterna kvarstående luftvägssymtom av samma utlösande faktorer som de hade då studien startade och en majoritet av patienterna hade kvar en ökad känslighet för inhalerat capsaicin⁷. Med detta som bakgrund kan man anta att kostnaderna för sjukskrivning och sjukersättning är avsevärda vid SHR, åtminstone hos patienter som blivit remitterade till en specialistklinik och oftast har uttalade besvär.

Kostnader för läkemedel

Vår kliniska erfarenhet är att de allra flesta patienter som remitteras till specialistklinik och som får diagnosen SHR har använt astma- och allergiläkemedel, ofta i hög dos och utan säker effekt. Det finns här en potential för kostnadsbesparing om astmaläkemedel utan effekt vid SHR sätts ut.

9. FALLBESKRIVNINGAR

För att få en inblick i SHR, och för att belysa det utifrån sjukdomshistoria, typ av besvär, medicinsk utredning och åtgärder samt livssituation för personer med SHR, presenteras patientfall hämtade från klinisk verksamhet.

Fall 1: Insjuknande i SHR och utredning i primärvården

Bakgrund

Anette är 47 år och arbetar heltid i en mindre butik. Hon har varit i stort sett frisk tidigare bortsett från migrän vid enstaka tillfällen. Anette är gift och har tre söner i tonåren. Varken Anette eller någon i familjen röker. Anette brukar trivas med att ha fullt upp men det sista året har en förändring skett.

Insjuknande

För cirka två år sedan, efter en vanlig förkylning, fortsatte besvären med hosta och snuva under flera månader. Anette fick penicillin, näsdroppar, hostmedicin och blev bättre men inte helt bra. Smygande kom en känslighet för allt som kunde irritera luftvägarna. Anette hostade när maken satte på rakvatten, ögonen och näsan rann när sönerna använde hårgelé. När lägenheten målades om var Anette tvungen att flytta hem till sin syster. På arbetsplatsen blev det problem både med kamraternas olika doftande produkter och framför allt med de doftande produkter som kunderna använde. Även lukten från vissa kläder, särskilt när de var nyligen uppackade, irriterade.

Sista halvåret har det tillkommit en täthets- och lockkänsla i bröstet när hon utsätts för retande ämnen som dofter och kemikalier. Hon hostar också, blir hes och får slem. Hostmedicin och näsdroppar hjälper inte. Rökiga lokaler är otänkbart att vistas i, teater och bio undviker hon numera på grund av rädsla för parfymdofter. Hon kan inte gå på gym, dels på grund av alla dofter från övriga deltagare, dels för att själva ansträngningen utlöser hosta och lockkänsla i bröstet.

Utredning och behandling på primärvården

På husläkarmottagningen tog man allergitester och blodstatus. Anette fick också genomgå en lungfunktionstest med spirometri och lungröntgen. För säkerhets skull blev hon ordinerad astmamedicin, luftrörsvidgande för akut behov och inhalationssteroid regelbundet.

Anette blev dock inte bättre. Den luftrörsvidgande medicinen blev hon skakig och fick hjärtklappning av men den förbättrade inte luftvägsbesvären, inhalationssteroiden hade ingen verkan alls. Anette kom tillbaka till läkaren och fick nu goda besked om att alla prover var helt normala. Men eftersom hon inte kände sig bra rekommenderades Anette att fortsätta med regelbunden inhalationssteroid som nu dubblades i kombination med luftrörsvidgande vid behov.

Konsekvenser

Vardagen för Anette präglas av ständiga beslut om att antingen företa sig något som innebär kontakt med andra personer och att veta att hon kommer att få besvär, eller social isolering, men då slippa symtom. Det resulterar i att hon ofta inte vågar göra saker hon annars gärna skulle vilja göra. Ekonomiskt blir det påfrestande eftersom Anette är tvungen att inhandla saker som hon annars inte skulle behöva. Till exempel måste hon ha egen bil eftersom det är svårt att använda kommunala färdmedel. Hon behöver även ha egen tvättmaskin eftersom lukt från tvätt- och sköljmedel finns kvar i hyreshusets maskin från tidigare användare. Kontakten med sjukvården är i många fall besvärlig för Anette eftersom vårdpersonal ofta använder parfymerade produkter och, inte minst, eftersom hon upplever att de ofta inte tar hennes sjukdomstillstånd på allvar.

Fall 2: Utredning och behandling av SHR inom specialistvården

Bakgrund

Gunilla är 62 år och inremitteras till allergimottagningen på ett universitetssjukhus från företagshälsovården på hemorten för bedömning av trolig sensorisk hyperreaktivitet. Förutom känslighet för dofter och kemikalier är hon väsentligen frisk tidigare. Hon är bosatt på en mindre ort med fem mil till regionsjukhuset och anställd som lokalvårdare i en kommunal skola.

Symtombild

Gunillas symtom yttrar sig i form av andnöd och bröstsmärtor och utlöses av i princip alla kemikalier och parfymerade/doftande ämnen. Hon upplever återkommande akuta "attacker" med svår andnöd och ska också ha svimmat av i anslutning till detta.

På arbetsplatsen har det varit stora problem att hitta en miljö och arbetsuppgifter som fungerar, man har gjort ett par omplaceringsförsök som inte fallit väl ut.

Det senaste året har hon kommit in akut till regionsjukhuset fem gånger med helikopter eller ambulans. Från ambulansjournalerna noteras SpO₂ mellan 95–100 %, andningsfrekvens mellan 25–35 ggr/min, BT cirka 150/100 mmHg, EKG ua. Vid alla tillfällena har hon fått syrgas, adrenalin, kortison, antihistamin och några gånger antikolinergika och β_2 -stimulerare.

Utredning och behandling

Gunilla är tidigare utredd på regionsjukhuset för sina besvär. Man har inte fått några hållpunkter för astma eller allergi. Spirometri visade normalvärden utan reversibilitet, metakolintest var negativt liksom pricktest. Lungröntgen visade normala fynd. Sedvanlig astmamedicinering med kombinationspreparat i hög dos och upprepade kurer med perorala steroider har inte haft någon effekt men medfört en del biverkningar i form av viktuppgång och svullnader. Gunilla har nu varit sjukskriven nio månader och Försäkringskassan överväger att dra in hennes sjukpenning.

Hon remitteras till allergimottagningen på universitetssjukhuset där ett capsaicintest visar starkt positiv reaktion med hosta och andnöd. Frågeformuläret CSS-SHR visar en mycket hög score. Diagnosen blir sensorisk hyperreaktivitet och hon får ett intyg om sina besvär samt remitteras till sjukgymnast med särskild inriktning på luftvägssjukdomar.

Fysioterapeuten konstaterar en inskränkt bröstkorgrörlighet, högkosta andningsrörelse och förhöjd andningsfrekvens i vila och instruerar Gunilla om andningsteknik och rörelseövningar. Hon lär sig använda så kallad sniffandning i samband med akuta besvär och får en grundlig information och utbildning om tillståndet. Hon får också komma på flera besök till sjuksköterskan på allergimottagningen för att få information om SHR.

Efter besöken hos sjuksköterskan och sjukgymnasten kunde hon förklara sina problem för sina arbetskamrater och informera dem om vad de kunde göra för att förbättra miljön på arbetet.

Kommentar

Man noterar att SpO₂ varit normalt vid alla akuttillfällena men att andningsfrekvensen varit mycket hög. Troligen är det hyperventilation som medfört att hon svimmat. Det verkar som situationen blivit bättre efter information om träning och andningsteknik. Så kallad sniffandning fungerar för det mesta bra. Många patienter med SHR har dock kroniska besvär av nästäppa som försvårar andningstekniken och den frågan behöver alltid belysas. Det är vanligt att patienter med SHR använder avsvällande nässpray konstant och de kan ibland bli hjälpta av en nasal steroid istället.

Fall 3: Arbetsplatsanpassning vid SHR

Bakgrund

Jörgen är 53 år och tidigare väsentligen frisk förutom en lindrig hypertoni som han medicinerar för. Arbetar sedan 15 år i produktionen på en mindre kemisk-teknisk fabrik på hemorten.

Symtombild

Sedan några år tillbaka upplevde Jörgen tilltagande besvär från de doftande/kemiska produkterna på sin arbetsplats. Symtomen yttrade sig i form av ögonirritation, snuva, hosta och andnöd. I första hand var arbetsmiljön det stora problemet eftersom han där inte kunde undvika olika dofter och kemikalier. Han kunde också få symtom utanför arbetet men där var det lättare att undvika retande ämnen. På arbetsplatsen, som han känt stort stöd ifrån, hade man i möjligaste mån försökt anpassa arbetsuppgifterna. Jörgen fick göra en hel del utomhussysslor, vilket gick bra, men så fort han vistades inomhus kände han av dofterna och sista året började han reagera på i princip alla doftande produkter även i hemmiljön som man numera sanerat.

Utredning och behandling

Jörgen var på bedömning på en yrkesmedicinsk klinik där man rekommenderade omplacering. Företagsläkaren hade sjukskrivit Jörgen i olika grader i olika perioder och nu senast på halvtid vilket fungerade relativt bra. Men sedan hörde Försäkringskassan av sig och ville sätta igång med rehabilitering och arbetsträning. Företagsläkaren remitterade Jörgen till en allergimottagning. På mottagningen fann man negativ pricktest, normal spirometri utan reversibilitet, negativt metakolintest, kraftigt positiv capsaicintest och nedsatt bröstkorgrörlighet hos sjukgymnasten. Jörgen fick träffa sjukgymnasten ett par gånger och fick instruktioner om träning av bröstkorgrörlighet och andningsteknik. Han upplevde detta som mycket positivt även om det inte tog bort problematiken.

Arbetsplatsanpassning

Efter många om och men ordnades ett möte på allergimottagningen där Jörgen själv, facklig representant, allergispecialist, företagsläkare samt handläggare på Försäkringskassan deltog. Jörgen fick delta i ett särskilt rehabiliteringsprojekt med arbetsprövning på andra arbetsplatser än den egna. Han prövade först att arbeta på ett livsmedelslager, vilket inte alls fungerade på grund av alla doftande produkter som han kom i kontakt med. Sedan arbetsprövade han bland annat på Kyrkogårdsförvaltningen med utomhusarbete, vilket fungerade relativt bra även om han också i den miljön utsattes för dofter från blommor och besökande och hade svårigheter att arbeta full tid. Kyrkogårdsförvaltningen anställde så småningom Jörgen på 25 %, han arbetar kvar på sin gamla arbetsplats på 50 % och Försäkringskassan gick med på 25 % sjukersättning. Jörgen tycker inte att arbetslivet är enkelt, men det fungerar i alla fall.

Kommentar

Jörgen är ett exempel på ett lyckat samarbete mellan olika parter, även om det kanske inte ofta är möjligt att ordna ett möte med så många representanter. Det belyser dock vikten av samarbete över gränserna för olika discipliner.

10. REFERENSER

1. Bell IR, Schwartz GE, Peterson JM, Amend D. Self-reported illness from chemical odors in young adults without clinical syndromes or occupational exposures. *Arch Environ Health* 1993; 48:6-13.
2. Johansson A, Bramerson A, Millqvist E, Nordin S, Bende M. Prevalence and risk factors for self-reported odour intolerance: the Skovde population-based study. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78:559-564.
3. Kreutzer R, Neutra RR, Lashuay N. Prevalence of people reporting sensitivities to chemicals in a population-based survey. *Am J Epidemiol* 1999; 150:1-12.
4. Meggs WJ, Dunn KA, Bloch RM, Goodman PE, Davidoff AL. Prevalence and nature of allergy and chemical sensitivity in a general population. *Arch Environ Health* 1996; 51:275-282.
5. Lowhagen O. Asthma and asthma-like disorders. *Respiratory medicine* 1999; 93:851-855.
6. Millqvist E, Lowhagen O, Bende M. Quality of life and capsaicin sensitivity in patients with sensory airway hyperreactivity. *Allergy* 2000; 55:540-545.
7. Ternesten-Hasseus E, Lowhagen O, Millqvist E. Quality of life and capsaicin sensitivity in patients with airway symptoms induced by chemicals and scents: a longitudinal study. *Environ Health Perspect* 2007; 115:425-429.
8. Millqvist E, Bende M, Löwhagen O. Sensory hyperreactivity - a possible mechanism underlying cough and asthma-like symptoms. *Allergy* 1998; 53:1208-1212.
9. Johansson A, Löwhagen O, Millqvist E, Bende M. Capsaicin inhalation test for identification of sensory hyperreactivity. *Respiratory medicine* 2002; 96:731-735.
10. Nordin S, Millqvist E, Lowhagen O, Bende M. A short chemical sensitivity scale for assessment of airway sensory hyperreactivity. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77:249-254.
11. Nordin S, Palmquist E, Bende M, Millqvist E. Normative data for the chemical sensitivity scale for sensory hyperreactivity: the Vasterbotten environmental health study. *Int Arch Occup Environ Health* 2013; 86:749-753.
12. Ragnar M. Vad är en kemikalie? *Kemivärlden Nomenklaturutskottets uppdrag* 2001; 10:64-65.
13. Sparks JP, Daniell W, Black DW et al. Multiple chemical sensitivity syndrome: a clinical perspective. *J Occup Med* 1994; 36:718-737.
14. Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med* 1987; 2:655-661.
15. Johansson A, Millqvist E, Nordin S, Bende M. Relationship between self-reported odor intolerance and sensitivity to inhaled capsaicin: proposed definition of airway sensory hyperreactivity and estimation of its prevalence. *Chest* 2006; 129:1623-1628.
16. Nordin S, Millqvist E, Löwhagen O, Bende M. The chemical sensitivity scale: Psychometric properties and comparison with the noise sensitivity scale. *J Environ Psychol* 2003; 23:359-367.
17. Nordin S, Palmquist E, Bende M, Millqvist E. Normative data for the chemical sensitivity scale for sensory hyperreactivity: the Vasterbotten environmental health study. *Int Arch Occup Environ Health* 2012.
18. Caress SM, Steinemann AC. Asthma and chemical hypersensitivity: prevalence, etiology, and age of onset. *Toxicol Ind Health* 2009; 25:71-78.
19. Andersson L, Johansson A, Millqvist E, Nordin S, Bende M. Prevalence and risk factors for chemical sensitivity and sensory hyperreactivity in teenagers. *International journal of hygiene and environmental health* 2008; 211:690-697.
20. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008; 371:1364-1374.

21. Millqvist E. Cough provocation with capsaicin is an objective way to test sensory hyperreactivity in patients with asthma-like symptoms. *Allergy* 2000; 55:546-550.
22. Ternesten-Hasseus E, Farbrot A, Löwhagen O, Millqvist E. Sensitivity to methacholine and capsaicin in patients with unclear respiratory symptoms. *Allergy* 2002; 57:501-507.
23. Ternesten-Hasseus E, Larsson S, Millqvist E. Symptoms induced by environmental irritants and health-related quality of life in patients with chronic cough - A cross-sectional study. *Cough* 2011; 7:6.
24. Ternesten-Hasseus E, Larsson C, Larsson S, Millqvist E. Capsaicin sensitivity in patients with chronic cough - results from a cross-sectional study. *Cough* 2013; 9:5.
25. Bende M, Millqvist E. Prevalence of chronic cough in relation to upper and lower airway symptoms; the Skovde population-based study. *Front Physiol* 2012; 3:251.
26. Johansson A, Millqvist E, Bende M. Relationship of airway sensory hyperreactivity to asthma and psychiatric morbidity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105:20-23.
27. Weinfeld D, Ternesten-Hasseus E, Lowhagen O, Millqvist E. Capsaicin cough sensitivity in allergic asthmatic patients increases during the birch pollen season. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:419-424.
28. Millqvist E, Johansson A, Bende M. Relationship of airway symptoms from chemicals to capsaicin cough sensitivity in atopic subjects. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2004; 34:619-623.
29. Wong CH, Morice AH. Cough threshold in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:62-64.
30. Doherty MJ, Mister R, Pearson MG, Calverley PM. Capsaicin responsiveness and cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55:643-649.
31. Dicipinigaitis PV. Capsaicin responsiveness in asthma and COPD. *Thorax* 2001; 56:162.
32. Ternesten-Hasseus E, Larsson S, Millqvist E. Sensitivity to environmental irritants and quality of life in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2011; 6:685-691.
33. Vertigan AE, Bone SL, Gibson PG. Laryngeal Sensory Dysfunction in Laryngeal Hypersensitivity Syndrome. *Respirology* 2013.
34. Ternesten-Hasseus E, Lowhagen O, Millqvist E. Quality of life and capsaicin sensitivity in patients with airway symptoms induced by chemicals and scents: a longitudinal study. *Environ Health Persp* 2007; 115:425-429.
35. Millqvist E, Bengtsson U, Löwhagen O. Provocations with perfume in the eyes induce airway symptoms in patients with sensory hyperreactivity. *Allergy* 1999; 54:495-499.
36. Ternesten-Hasseus E, Johansson Å, Lowhagen O, Millqvist E. Inhalation method determines outcome of capsaicin inhalation in patients with chronic cough due to sensory hyperreactivity. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2006; 19:172-178.
37. Ternesten-Hasseus E, Johansson EL, Bende M, Millqvist E. Dyspnea from exercise in cold air is not always asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2008; 45:705-709.
38. Kristofferzon ML, Ternesten-Hasseus E. A study of two generic health-related quality of life questionnaires---Nottingham Health Profile and Short-Form 36 Health Survey---and of coping in patients with sensory hyperreactivity. *Health and quality of life outcomes* 2013; 11:182.
39. Hummel T, Mohammadian P, Marchl R, Kobal G, Lotsch J. Pain in the trigeminal system: irritation of the nasal mucosa using short- and long-lasting stimuli. *Int J Psychophysiol* 2003; 47:147-158.
40. Kobal G. Pain-related electrical potentials of the human nasal mucosa elicited by chemical stimulation. *Pain* 1985; 22:151-163.
41. Olgart L. [A breakthrough in the research on pain. Survey of the synaptic network may result in new analgesics]. *Lakartidningen* 1997; 94:4461-4466.
42. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389:816-824.

43. Caterina MJ, Julius D. Sense and specificity: a molecular identity for nociceptors. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9:525-530.
44. Banner KH, Igney F, Poll C. TRP channels: emerging targets for respiratory disease. *Pharmacol Ther* 2011; 130:371-384.
45. Geppetti P, Materazzi S, Nicoletti P. The transient receptor potential vanilloid 1: role in airway inflammation and disease. *Eur J Pharmacol* 2006; 533:207-214.
46. Millqvist E, Ternesten-Hasseus E, Stahl A, et al. Changes in levels of nerve growth factor in nasal secretions after capsaicin inhalation in patients with airway symptoms from scents and chemicals. *Environ Health Perspect* 2005; 113:849-52.
47. Mitchell JE, Campbell AP, New NE, et al. Expression and characterization of the intracellular vanilloid receptor (TRPV1) in bronchi from patients with chronic cough. *Exp Lung Res* 2005; 31:295-306.
48. McGarvey LP, Butler CA, Stokesberry S et al. Increased expression of bronchial epithelial transient receptor potential vanilloid 1 channels in patients with severe asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2014; 133:704-712 e704.
49. Millqvist E, Ternesten-Hasseus E, Bende M. Inhalation of menthol reduces capsaicin cough sensitivity and influences inspiratory flows in chronic cough. *Respiratory medicine* 2013; 107:433-438.
50. Millqvist E, Ternesten-Hasseus E, Bende M. Inhaled ethanol potentiates the cough response to capsaicin in patients with airway sensory hyperreactivity. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2008; 21:794-797.
51. Abbott-Banner K, Poll C, Verkuyl JM. Targeting TRP Channels in Airway Disorders. *Current topics in medicinal chemistry* 2013; 13:310-321.
52. Gunnesson IL, Olsen MF. Validity in measuring breathing movements with the Respiratory Movement Measuring Instrument, RMMI. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010; 31:1-4.
53. Olsen MF, Romberg K. Reliability of the Respiratory Movement Measuring Instrument, RMMI. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010; 30:349-353.
54. Fuller RW. Pharmacology of inhaled capsaicin in humans. *Respiratory medicine* 1991; 85 Suppl A:31-34.
55. Hansson L. The Human Cough Reflex in Health and Disease. Thesis 1995.
56. Hansson L, Wollmer P, Dahlback M, Karlsson JA. Regional sensitivity of human airways to capsaicin-induced cough. *The American review of respiratory disease* 1992; 145:1191-1195.
57. Dicipinigaitis PV, Alva RV. Safety of capsaicin cough challenge testing. *Chest* 2005; 128:196-202.
58. Millqvist E, Löwhagen O. Methacholine provocations do not reveal sensitivity to strong scents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80:381-384.
59. Ternesten-Hasseus E, Bende M, Millqvist E. Increased capsaicin cough sensitivity in patients with multiple chemical sensitivity. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 2002; 44:1012-1017.
60. Ekstrand Y, Ternesten-Hasseus E, Arvidsson M, Lofdahl K, Palmqvist M, Millqvist E. Sensitivity to Environmental Irritants and Capsaicin Cough Reaction in Patients with a Positive Methacholine Provocation Test before and after Treatment with Inhaled Corticosteroids. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2011; 48:482-489.
61. Doherty MJ, Mister R, Pearson MG, Calverley PM. Capsaicin induced cough in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 2000; 55:1028-1032.
62. O'Connell F, Thomas VE, Studham JM, Pride NB, Fuller RW. Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. *Respiratory medicine* 1996; 90:279-286.
63. Fujimura M, Kasahara K, Kamio Y, Naruse M, Hashimoto T, Matsuda T. Female gender as a determinant of cough threshold to inhaled capsaicin. *The European respiratory journal* 1996; 9:1624-1626.

64. McEwan JR, Choudry N, Street R, Fuller RW. Change in cough reflex after treatment with enalapril and ramipril. *Bmj* 1989; 299:13-16.
65. Ternesten-Hasseus E, Larsson C, Bende M, Millqvist E. Capsaicin provocation using two different inhalation devices. *Respiratory medicine* 2008; 102:1784-1790.
66. Morice AH, Fontana GA, Belvisi M, et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *The European respiratory journal* 2007; 29:1256-1276.
67. Johansson EL, Ternesten-Hasseus E, Olsen MF, Millqvist E. Respiratory movement and pain thresholds in airway environmental sensitivity, asthma and COPD. *Respiratory medicine* 2012; 106:1006-1013.
68. Terada K, Muro S, Ohara T, et al. Cough-reflex sensitivity to inhaled capsaicin in COPD associated with increased exacerbation frequency. *Respirology* 2009; 14:1151-1155.
69. Ryan NM, Gibson PG. Extrathoracic airway hyperresponsiveness as a mechanism of post infectious cough: case report. *Cough* 2008; 4:7.
70. Ryan NM, Gibson PG. Characterization of laryngeal dysfunction in chronic persistent cough. *Laryngoscope* 2009; 119:640-645.
71. Gibson PG, Ryan NM. Cough pharmacotherapy: current and future status. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12:1745-1755.
72. Ryan NM. Laryngeal Dysfunction in Chronic Cough. Thesis 2011.
73. Holmes PW, Lau KK, Crossett M, et al. Diagnosis of vocal cord dysfunction in asthma with high resolution dynamic volume computerized tomography of the larynx. *Respirology* 2009; 14:1106-1113.
74. Low K, Lau KK, Holmes P, et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011; 184:50-56.
75. Hagman C, Janson C, Emtner M. A comparison between patients with dysfunctional breathing and patients with asthma. *The clinical respiratory journal* 2008; 2:86-91.
76. Hagman C, Janson C, Emtner M. Breathing retraining - a five-year follow-up of patients with dysfunctional breathing. *Respiratory medicine* 2011; 105:1153-1159.
77. Ringsberg KC, Akerlind I. Presence of hyperventilation in patients with asthma-like symptoms but negative asthma test responses: provocation with voluntary hyperventilation and mental stress. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1999; 103:601-608.
78. Ringsberg KC, Bjarneman P, Lowhagen O, Oden A, Toren K. Differences in trigger factors and symptoms between patients with asthma-like symptoms and patients with asthma: development of a basis for a questionnaire. *Respiratory medicine* 2002; 96:305-311.
79. Johansson EL. Airway reactions and breathing movements in sensory hyperreactivity. Thesis 2012.
80. Di Fiore DP, Beltrame JF. Chest pain in patients with 'normal angiography': could it be cardiac? *International journal of evidence-based healthcare* 2013; 11:56-68.
81. Singh M, Singh S, Arora R, Khosla S. Cardiac syndrome X: current concepts. *International journal of cardiology* 2010; 142:113-119.
82. Johansson EL, Ternesten-Hasseus E, Olsen MF, Millqvist E. Physical therapy treatment of impaired chest mobility in patients with airway sensory hyperreactivity. Accepted for publication.
83. Ringsberg KC, Timpka T. Clinical health education for patients with asthma-like symptoms but negative asthma tests. *Allergy* 2001; 56:1049-1054.
84. Ringsberg KC, Lepp M, Finnstrom B. Experiences by patients with asthma-like symptoms of a problem-based learning health education programme. *Fam Pract* 2002; 19:290-293.
85. Global initiative for asthma, GINA. Global strategy for asthma management and prevention [type]. National Institutes of Health 2012.
86. Global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. [type]. 2013.
87. Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995; 333:1547-1553.

88. Bott J, Blumenthal S, Buxton Met al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax* 2009; 64 Suppl 1:i1-51.
89. Courtney R. The functions of breathing and its dysfunctions and their relationship to breathing therapy. *Journal of Osteopathic Medicine* 2009; 12:78-85.
90. Holloway EA, West RJ. Integrated breathing and relaxation training (the Papworth method) for adults with asthma in primary care: a randomised controlled trial. *Thorax* 2007; 62:1039-1042.
91. WCPT. Policy statement:Description of physical therapy <http://www.wcpt.org/policy/ps-descriptionPT> 2011.
92. CliftonSmith T, Rowley, Janet. Breathing pattern disorder and physiotherapy: inspiration to our profession. *Physical therapy reviews* 2011; 16:75-86.
93. Ost LG. Applied relaxation: description of a coping technique and review of controlled studies. *Behav Res Ther* 1987; 25:397-409.
94. Larsson C, Martensson L. Experiences of problems in individuals with hypersensitivity to odours and chemicals. *J Clin Nurs* 2009; 18:737-744.
95. Cain WS. (1988). Olfaction. In Atkinson RC, Herrnstein RJ, Lindzey, G & Luce RD (eds), *Handbook of experimental psychology (Vol. 1: Perception and motivation; pp. 409-59)*. New York: Wiley.
96. Caress SM, Steinemann AC. (2003). A review of a two-phase population study of multiple chemical sensitivities. *Environ Health Perspect*, 111, 1490-7
97. Das-Munshi J, Rubin J, Wessely S. (2006). Multiple chemical sensitivities: a systematic review of provocation studies. *J Allergy Clin Immunol*, 118, 1257-64.
98. Donnay AH. (1999). On the recognition of multiple chemical sensitivity in medical literature and government policy. *Int J Toxicol*, 383-92.
99. Edvardsson B, Stenberg B, Bergdahl J, Eriksson N, Lindén G, Widman L. (2008). Medical and social prognoses of non-specific building-related symptoms (Sick Building Syndrome): a follow-up study of patients previously referred to hospital. *Int Arch Occup Environ Health*, 81, 805-12.
100. Engen T. (1991). *Odor sensation and memory*. New York: Praeger.
101. Eriksson NM, Stenberg BG. (2006). Baseline prevalence of symptoms related to indoor environment. *Scand J Public Health*, 34, 387-96.
102. International programme on chemical safety/World Health Organization (IPCS). (1996) *Conclusions and recommendations of a workshop on multiple chemical sensitivities (MCS)*. *Regulat Toxicol Pharmacol*, 24, 188-89.
103. Meggs WJ. (1999). Mechanisms of allergy and chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health*, 15, 331-8.
104. Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus. (1999). *Arch Environ Health*, 54, 147-49.
105. Nethercott JR, Davidoff LL, Curbow B, Abbey H. (1993). Multiple chemical sensitivities syndrome: toward a working case definition. *Arch Environ Health*, 48, 19-26.
106. Norbäck D. (2009). An update on sick building syndrome. *Current Opin Allergy Clin Immunol*, 9, 55-9.
107. Nordin S, Claeson A-S, Andersson M, Sommar L, Andrée J, Lundqvist K, Andersson L. (2013). Impact of health-risk perception on odor perception and cognitive performance. *Chemosensory Percept*, 6, 190-7.
108. Nordin S, Söderholm A, Palmquist E, Andersson L, Claeson A-S, Nordin M. (2012). Miljö känslighet: den osynliga folksjukdomen. Ett detektivarbete kring orsakerna till miljörelaterad överkänslighet. Ur Österberg, M. (Red.), *Byggnadsrelaterad ohälsa i Kvarkenregionen - nio delprojekt om miljö känslighet, luftkvalitet och sjuka hus ur ett tvärvetenskapligt perspektiv hälsa (ss. 30-43)*. Vasa: Novia produktion och publikation, serie R: Rapport nr. 2/2012.

109. Otto T, Giardino ND. (2001). Pavlovian conditioning of emotional responses to olfactory and contextual stimuli: a potential model for the development and expression of chemical intolerance. *Ann NY Acad Sci*, 933, 291-309.
110. Stevenson RJ. (2010). An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem Senses*, 35, 3-20.
111. United States Environmental Protection Agency. (1991). Indoor air facts no. 4: Sick building syndrome.
112. Winder C. (2002). Mechanisms of multiple chemical sensitivity. *Toxicol Lett*, 128, 85-97.
113. World Health Organization (WHO). (1983). Indoor air pollutants: Exposure and health effects. EURO Reports and Studies no 78. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe.
114. Larsson C, Martensson L. Experiences of problems in individuals with hypersensitivity to odours and chemicals. *J Clin Nurs*. 2009 Mar;18(5):737-44.
115. Soderholm A, Soderberg A, Nordin S. The experience of living with sensory hyperreactivity-accessibility, financial security, and social relationships. *Health care for women international*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011 Aug;32(8):686-707.
116. Andersson L. (2012). Sick of smells: empirical findings and a theoretical framework for chemical intolerance. (Doctoral dissertation). Umeå University.
117. Andersson L, Claeson A-S, Ledin L, Wisting F, Nordin S. (2013). The influence of health-risk perception and distress on reactions to low-level chemical exposure. *Frontiers in Psychology*, 4, 816.
118. Baeyens F, Crombez G, Van den Bergh O, Eelen P. (1988). Once in contact always in contact: Evaluative conditioning is resistant to extinction. *Adv Behav Res Therapy* 10, 179-99.
119. Bailer J, Witthöft M, Bayerl C, Rist F. (2007). Syndrome stability and psychological predictors of symptom severity in idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Psychol Med* 37, 271-81.
120. Bell IR. (1996). Clinically relevant EEG studies and psychophysiological findings: possible neural mechanisms for multiple chemical sensitivity. *Toxicol*, 111, 101-17.
121. Berg ND, Linneberg A, Dirksen A, Elberling J. (2008). Prevalence of self-reported symptoms and consequences related to inhalation of airborne chemicals in a Danish general population. *Int Arch Occup Environ Health*, 81, 881-87.
122. Black DW, Okiishi C, Schlosser S. (2000). A nine-year follow-up of people diagnosed with multiple chemical sensitivities. *Psychosom*, 41, 253-61.
123. Winder C. Mechanisms of multiple chemical sensitivity. *Toxicology Letters* 128 (2002) 85–97.
124. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380:1583-9.
125. Ternesten-Hasseus E, Johansson EL, Millqvist E. Cough reduction using capsaicin. *Respir Med* 2015; 109:27-37.
126. Millqvist E. The airway sensory hyperreactivity syndrome. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24:263-6.
127. Lind N. Comorbidity, Distress, Coping and Social Support in Asthma and Allergy. Thesis 2015. diagnostics. *Respir Med* 2014; 108:1371-6.