

CAPITOLO 16

INQUINAMENTO AMBIENTALE OUTDOOR ED ALLERGOPATIE RESPIRATORIE.

Andrea Antico, Renato Ariano

Azienda Istituti Ospedalieri 'C. Poma', Mantova - SC di Medicina Interna e Allergologia - Ospedale Civile di Asola, MN.

Unità Operativa Complessa di Medicina Interna - A.S.L. n. 1 Imperiese – Ospedale “Saint Charles” di Bordighera

1. Introduzione

1.1. Un consistente numero di studi epidemiologici condotti in diversi paesi occidentali avevano segnalato un progressivo, preoccupante aumento delle allergopatie respiratorie negli ultimi decenni (1-5). A fronte di questo incremento di proporzioni epidemiche, sono state intraprese alcune importanti indagini internazionali, quali ad esempio gli studi ISAAC e ECRHS, che hanno fornito una visione globale della prevalenza delle malattie allergiche nei diversi Paesi (6-9). Questi studi hanno dimostrato una realtà epidemiologica molto disomogenea, con una maggiore prevalenza nei paesi occidentali rispetto al resto dell'Europa ed agli altri paesi in via di sviluppo. In sintesi, nei paesi occidentali le allergopatie (respiratorie e non) interessano dal 15 al 35% della popolazione generale. L'incremento annuo di malattie allergiche in Europa è stato stimato pari al 10-15%, con una prevalenza raddoppiata ed in qualche caso triplicata in solo decennio.

1.2. Questo incremento è accaduto in un periodo di tempo troppo breve per essere imputato a fattori genetici. L'inquinamento dell'aria e gli importanti cambiamenti dello stile di vita intervenuti nei paesi occidentali negli ultimi decenni sono stati individuati come possibili cause.

2. Tipi di inquinamento

L'inquinamento atmosferico è definito dalla normativa italiana come "ogni modificazione della normale composizione o stato fisico dell'aria atmosferica, dovuta alla presenza nella stessa di una o più sostanze con qualità e caratteristiche tali da alterare le normali condizioni ambientali e di salubrità dell'aria; da costituire pericolo, ovvero pregiudizio diretto o indiretto per la salute dell'uomo; da compromettere le attività ricreative e gli altri usi legittimi dell'ambiente; da alterare le risorse biologiche ed i beni materiali pubblici e privati".

2.1. In alcuni casi l'inquinamento atmosferico può riconoscere delle cause naturali: esso per esempio può derivare dalle polveri prodotte dai forti venti che soffiano sui deserti, da sabbia, cenere e polveri provenienti dalle esplosioni vulcaniche e dai nuclei salati di acqua di mare portati a terra da forti venti. L'inquinamento prodotto dai gas naturali è causato da esplosioni vulcaniche, fumarole, acquitrini, paludi e materia in decomposizione.

2.2. In condizioni ordinarie l'inquinamento dipende dalle attività antropiche. I processi di produzione industriale, il consumo di derivati del petrolio e di combustibili fossili in genere e, nelle aree urbane in particolare, le emissioni dei gas di scarico degli autoveicoli sono le principali cause di inquinamento dell'aria. Altre possibili fonti di inquinamento ambientale sono le attività agricole e

l'uso di pesticidi in zone rurali, le attività minerarie e l'incenerimento dei rifiuti. L'aumento mondiale della prevalenza delle malattie allergiche nei paesi maggiormente industrializzati è stato attribuito, da parte di molti autori, ai suddetti fattori di inquinamento ambientale.

2.3. Gli agenti inquinanti vengono trasportati dai venti e dalle correnti d'aria ascensionali. Le particelle più grandi ritornano rapidamente sulla superficie terrestre per effetto della forza di gravità (fall-out), mentre le particelle più piccole, di diametro inferiore ai dieci micron, rimangono sospese nell'aria e vengono rimosse dall'atmosfera soprattutto per azione della pioggia (wash-out). Gli inquinanti atmosferici possono essere distinti, in base alla natura fisica, in gassosi o particolati, e vengono classificati come *primari*, se immessi direttamente nell'aria, o *secondari*, se si formano nell'atmosfera in conseguenza di particolari processi chimici o fisici. Questa distinzione è importante ai fini di un loro possibile abbattimento.

2.4 I principali *inquinanti primari* sono rappresentati dal biossido di zolfo (SO_2), proveniente dalla combustione di materie fossili contenenti zolfo come carbone fossile e nafta; dal biossido ed altri ossidi dell'azoto (NO_2 , NO_x), derivati prevalentemente dagli scarichi dei motori a scoppio, da composti organici volatili (VOCs), come benzene e toluene, e da altri idrocarburi provenienti anch'essi prevalentemente da combustioni ed evaporazione di solventi e carburanti.

2.4.1. Le polveri sospese in atmosfera possono avere un diametro che varia da 0,001 e 100 micron. Particelle superiori a 100 micron hanno una velocità di sedimentazione troppo elevata per restare sospese in aria. Le particelle respirabili (particolato sospeso o *polveri sottili*) hanno un diametro aerodinamico inferiore ai 10 μ , e sono classificate in tre categorie. Il particolato grossolano (PM_{10} , con diametro aerodinamico compreso fra 10 e 2.5 μ), derivato prevalentemente dall'abrasione dei suoli, da detriti e polveri delle strade (ad esempio freni e pneumatici) o dall'aggregazione di particelle più fini. Il particolato fine ($\text{PM}_{2.5}$, con diametro aerodinamico inferiore a 2.5 μ) e quello ultrafine ($\text{PM}_{0.1}$, con diametro inferiore a 0.1 μ) derivati prevalentemente dalla combustione di carburanti fossili.

La deposizione delle particelle nelle vie aeree inferiori e nel polmone profondo, e di conseguenza i potenziali effetti negativi sulla salute, aumentano in relazione inversa al diametro aerodinamico delle stesse. Studi recenti dimostrano che il particolato ultrafine risulta solubile e quindi penetra direttamente nel circolo polmonare, dove esercita maggiori effetti tossici a causa del contenuto particolarmente elevato di metalli di transizione e di derivati ciclici riducenti (10, 11).

2.4.2. E' noto che le polveri sottili possono avere in parte un'origine naturale. Esse non sono costituite solo da inquinanti derivati dagli scarichi delle auto ma anche da elementi apparentemente innocui, e assolutamente naturali, come detriti di insetti morti, sabbia, sale, gas emessi dalla vegetazione.

2.5. Gli *inquinanti secondari* sono costituiti sostanzialmente da derivati degli ossidi di azoto: ozono (O_3), ottenuto per fotodissociazione del biossido di azoto determinata dalla luce solare, e da alcuni prodotti tossici da reazioni fotochimiche con i VOCs, come il perossiacetilnitrito (PAN) ed il perossibenzoilnitrito (PBN).

2.6. L'inquinamento atmosferico viene schematicamente distinto in due diversi tipi: **industriale** e da traffico **autoveicolare**.

2.6.1. L'inquinamento di tipo **industriale** è costituito prevalentemente da anidride solforosa e polveri sospese grossolane provenienti da combustioni industriali, come ad esempio lo smog da carbone fossile. Esso è detto anche inquinamento acido o riducente a causa della produzione nell'aria di radicali acidi dello zolfo. Questo tipo di inquinamento, oggi caratteristico dei paesi

dell'Est europeo, ed è stato associato ad infiammazione ed infezioni delle vie aeree superiori ed a una maggiore prevalenza di bronchite cronica.

2.6.2. L'inquinamento da **traffico autoveicolare** è tipico delle aree urbane industrializzate e dense di abitazioni nel mondo occidentale. Esso è costituito prevalentemente da ossidi di azoto e particolato sospeso provenienti prevalentemente dallo scarico dei motori d'auto, soprattutto quelli diesel. Questo tipo di inquinamento è definito anche **ossidante** o **fotochimico** a causa della produzione secondaria di ozono per fotodissociazione degli ossidi di azoto. E' considerato una delle cause determinanti dell'aumentata prevalenza delle allergopatie respiratorie nei paesi occidentali.

2.7. Nei paesi ad elevato sviluppo socio-economico abbiamo assistito infatti al progressivo passaggio da un inquinamento di tipo industriale all'inquinamento da traffico autoveicolare. L'adozione inoltre di tecnologie costruttive delle abitazioni a risparmio energetico ha avuto come conseguenza di ridurre drasticamente il ricambio d'aria negli spazi confinati, contribuendo ad aumentare l'inquinamento chimico e biologico indoor. Cambiamenti dello stile di vita comportano anche un notevole incremento del tempo trascorso in casa o in ambienti confinati, con maggiore esposizione agli allergeni indoor.

2.8. Altro aspetto sostanziale è rappresentato dal miglioramento delle condizioni igieniche. Il conseguente declino delle malattie infettive (vaccinazioni, antibiotici, qualità dei prodotti alimentari, ridotta composizione dei nuclei familiari), soprattutto quelle di tipo oro-fecale che sembrano esercitare un ruolo protettivo verso l'allergia, sono alla base della cosiddetta **igiene hypotesis**, elaborata originariamente da Strachan (12) e ripetutamente aggiornata da nuove ipotesi e riscontri (13-15).

2.8.1. La teoria igienica è quella che oggi raccoglie i maggiori consensi da parte degli studiosi, ma allo stato attuale delle conoscenze non esiste una teoria interpretativa capace di spiegare, da sola ed in maniera soddisfacente, l'incremento generalizzato delle allergopatie nei paesi occidentali. Molti altri fattori possono essere chiamati in causa, ma esistono anche evidenze di una correlazione diretta fra inquinamento dell'aria e patologia allergica respiratoria. Questo anche sulla base di **indagini epidemiologiche** e **dati sperimentali**, i quali includono studi di tossicologia e studi di esposizione controllata ai diversi inquinanti su volontari umani, in modelli animali ed in colture cellulari.

3. Epidemiologia

Gli studi epidemiologici sono sostanzialmente di due tipi: quelli che studiano gli effetti a **breve termine** e quelli relativi agli effetti a **lungo termine** della esposizione all'inquinamento atmosferico.

3.1. Circa gli **effetti a breve termine**, numerosi studi dimostrano che un aumento del tasso di inquinamento si associa ad aumento del numero dei ricoveri e della mortalità dei soggetti con patologia cronica cardiaca o polmonare, ad aumento di eventi avversi cardiovascolari e della mortalità per infarto del miocardio ed infine all'aumento dei sintomi di bronchite cronica, del numero di attacchi e del consumo dei farmaci per asma bronchiale (16,17). Questi effetti sono stati correlati all'aumento dei livelli ambientali di ozono (18) e soprattutto all'aumentata esposizione al particolato respirabile (19, 20).

3.2. Per quel che riguarda gli **effetti a lungo termine**, un gran numero di studi suggeriscono che l'inquinamento da traffico veicolare comporta un aumento delle malattie respiratorie non-allergiche ed una significativa riduzione della speranza di vita in rapporto ad un incremento a lungo termine della mortalità per cause cardiache e polmonari.

Le indagini epidemiologiche tendenti a stabilire un rapporto fra inquinamento ambientale ed incidenza e prevalenza di allergopatie respiratorie hanno dato invece risultati contraddittori. Riprendendo le conclusioni del gruppo di studio della WHO, si può affermare in sintesi che un rapporto fra inquinamento dell'aria ed aumento delle malattie allergiche è probabile, ma esso non è stato dimostrato in via definitiva e molte questioni tuttora restano aperte (18,19). Gli studi epidemiologici più recenti sembrano tuttavia dimostrare che esiste una correlazione positiva fra inquinamento da traffico veicolare ed aumentata prevalenza di rinite ed asma allergico (23-26).

4. Studi sperimentali

Numerosi studi dimostrano che gli inquinanti possono indurre sensibilizzazione allergica attraverso meccanismi di modulazione della risposta allergica e del potere sensibilizzante degli allergeni o per azione lesiva diretta sugli epitelii. E' evidente infatti che il danno epiteliale comporta una risposta flogistica con effetti di permeabilizzazione e, di conseguenza, una maggiore penetrazione degli allergeni con un aumento del rischio di sensibilizzazione. I meccanismi con i quali gli inquinanti provocano danno epiteliale e, più in generale, effetti negativi sulla salute, sono complessi e solo parzialmente noti. Numerosi studi sembrano dimostrare che il principale meccanismo di induzione di flogosi è costituito dallo stress ossidativo, che induce deplezione di anti-ossidanti naturali e liberazione di radicali liberi dell'ossigeno (superossidi, perossidi di idrogeno e radicali idrossili) (27). Lo stress ossidativo può essere definito come una deplezione intracellulare di glutazione ridotto. Individui con deficit genetico di glutatione-s-transferasi presentano una aumentata suscettibilità all'azione lesiva degli inquinanti (28).

4.1 Ozono

I principali effetti dell'ozono sulla salute possono consistere in congiuntiviti, laringiti, iperreattività e flogosi delle vie aeree, soprattutto in presenza di altri agenti irritanti e di allergeni, inoltre riduzione significativa della funzione polmonare e delle prestazioni fisiche. Studi di esposizione controllata in soggetti sani dimostrano che l'ozono determina un peggioramento della funzione respiratoria, un aumento dell'iperreattività bronchiale aspecifica ed una risposta infiammatoria neutrofila (27, 28). La dose provocante varia in rapporto alla concentrazione, alla durata dell'esposizione e con l'esercizio fisico (e per questo motivo bisognerebbe evitare di fare attività sportiva outdoor quando la qualità dell'aria non è soddisfacente). Gli effetti dell'ozono sono maggiori nei soggetti con asma bronchiale, nei quali provoca flogosi eosinofila ed un aumento del broncospasmo indotto da allergeni. Risultati analoghi sono stati ottenuti in soggetti asmatici mediante test di provocazione nasale effettuato con la contemporanea esposizione all'allergene ed all'ozono. Anche gli effetti dell'ozono sulla risposta agli allergeni sono risultati dose-dipendenti (29,30). Come precedentemente evidenziato, gli effetti clinici dell'O₃ dipendono dalla concentrazione e dalla durata dell'esposizione. Alcune osservazioni clinico-epidemiologiche nella popolazione generale sembrano dimostrare che concentrazioni inferiori alla soglia di allarme e comprese fra **120 e 180 µg/m³ (inquinamento significativo)**, possono provocare irritazioni alle mucose (occhi, naso, gola) e, in caso di attività fisiche all'aperto, e una lieve riduzione della funzione polmonare. Per valori compresi tra **180 e 240 µg/m³ (inquinamento elevato)**, la probabilità di irritazioni alle mucose cresce e, in caso di attività fisiche all'aperto, si può osservare una riduzione delle funzioni polmonari del 5-10%. Per valori **superiori a 240 µg/m³ (inquinamento molto elevato)**, è molto probabile la comparsa di sintomi di flogosi delle vie aeree. In caso di attività fisiche all'aperto, il deterioramento della funzione respiratoria risulta di superiore al 15 %, mentre nelle persone sensibili questa riduzione può risultare superiore al 30 % (31).

4.2. Biossido di azoto.

Poiché gli ossidi dell'azoto sono dei precursori dello smog fotochimico, è probabile che gli effetti maggiori sulla salute vengano mediati dalla formazione di ozono. Studi di esposizione controllata indicano che il biossido di azoto provoca nei soggetti sani una risposta flogistica neutrofila e, negli asmatici, un aumento della risposta broncospastica agli allergeni (32, 33).

4.3 Particolato respirabile.

Studi di esposizione controllata in soggetti sani dimostrano che il particolato respirabile determina infiammazione neutrofila delle vie aeree senza significative alterazioni dei parametri funzionali respiratori. Nei modelli animali e nei soggetti con asma bronchiale l'esposizione ai particolati prodotti dai motori diesel (DEP) determina incremento della iperreattività bronchiale ed alterazioni significative della funzione respiratoria. Questi effetti sono mediati dalla produzione e rilascio di mediatori di flogosi e citochine dalle cellule epiteliali dei bronchi (34-37).

5. Interazioni con gli allergeni

5.1. E' ormai quasi un classico della letteratura allergologica la dimostrazione che l'incidenza di rinite allergica con sensibilizzazione ai pollini di *Cryptomeria* era maggiore nei residenti in prossimità di strade ad elevato traffico autoveicolare rispetto a soggetti residenti in prossimità delle foreste di cedro giapponese, ma con traffico meno intenso (38). Studi successivi dimostrano che il DEP lega fortemente le proteine allergeniche e ne esalta il potere sensibilizzante per effetto adiuvante (39, 40). Quando somministrato insieme all'allergene per via intranasale o intraperitoneale, nell'animale da esperimento, il DEP aumenta la produzione di IgE specifiche (41). Instillazioni nasali di DEP in soggetti atopici aumentano di 25 volte i livelli di IgE locali (42). I particolati derivati da motori diesel hanno inoltre mostrato spostare la risposta dei T linfociti verso un pattern Th2 (43). Instillazioni nasali di DEP + allergene specifico in atopici incrementano di 50 volte le IgE specifiche e > IL4, IL5, IL6, IL10, IL13 (44). Gli idrocarburi poliaromatici (PAH) contenuti nel DEP aumentano la produzione di IgE da parte dei linfociti B attivati in colture di cellule ottenute da soggetti sani, non atopici. (45), mentre nelle cellule della mucosa nasale di soggetti allergici, sovra-regolano l'attività dei linfociti Th2 ed incrementano la differenziazione dei B linfociti che producono di IgE (46). Nei modelli animali e nell'uomo i DEP e l'O3 aumentano significativamente la sintesi di IgE totali e specifiche. Questa azione si esercita anche su soggetti normali, non atopici, e, soprattutto, sembra essere indipendente da qualunque azione lesiva sugli epitelii. I DEP esercitano inoltre un'azione facilitante sulla sensibilizzazione agli allergeni. Ripetute esposizioni della mucosa nasale ad un neo-antigene (emocianina da *Megathura crenulata*) provocano una risposta immunitaria di tipo IgA - IgG. Nei soggetti esposti ai DEP si determina al contrario una risposta immunitaria di tipo IgE in circa il 60 % dei casi (45). Infine, l'NO2 presenta negli atopici azione facilitante sull'attivazione degli eosinofili allergene-indotta (46), mentre l'O3 aumenta le reattività allergene specifica ed il reclutamento degli eosinofili nella mucosa nasale degli atopici (ma non nei soggetti normali) (47).

5.2. IL DEP, come anche l'NO2, provocano alterazioni morfologiche dei pollini ed aumentato rilascio di proteine allergeniche (48). Il particolato respirabile può assorbire gli antigeni sulla propria superficie funzionando come un vettore di allergeni facilitando la loro penetrazione e deposizione nelle vie aeree (49). E' probabile infine che modificazioni del clima e l'effetto serra aumentino la produzione dei pollini e la loro concentrazione nell'aria ambiente, con conseguente maggior rischio di sensibilizzazione allergica (50).

6. Conclusioni

Mentre esistono evidenze che dimostrano il ruolo scatenante dei fattori inquinanti, in generale, nelle riacutizzazioni allergiche si discute ancora sul loro ruolo di induttori di sensibilizzazione. Disponiamo tuttavia di molti dati suggestivi in proposito, anche se sono necessari ulteriori studi, per ogni singolo fattore. Questo effetto adiuvante è comunque dimostrato per i DEP per cui si può dunque affermare, in conclusione, che esistono oggi prove ragionevoli per sostenere che l'inquinamento da traffico autoveicolare costituisce una causa significativa dell'aumento delle allergie respiratorie nei paesi occidentali.

BIBLIOGRAFIA

1. Wüthrich B, Schindler C, Leuenberger P, Ackerman-Lieblich U. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population in Switzerland (SALPADIA Study). *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 149-156.
2. Ninan TK, Russel G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ* 1992, 304: 873-875.
3. Omran M, Russel G. Continuing increase in respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren. *BMJ* 1996, 312: 34.
4. Åberg N, Lundbäck B, Möller C, Åberg B. Threefold increase of asthma and allergic rhinitis in Swedish military recruits between 1971 and 1992. *Allergy* 1996 (Suppl 31), 51:12.
5. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Crimi P, Canonica GW. Increase of asthma and allergic rhinitis in young Italian men. *Int Arch Allergy Immunol* 1996, 111: 278-283.
6. Aas K, Åberg N, Bachert C et al. Epidemiology: prevalence of allergic diseases. In: *European allergy white paper*. Bruxelles: UCB Institute of Allergy, 1997: 14-47.
7. ISAAC Steering Committee. Worldwide variations in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. *Lancet* 1998; 35: 1225-32.
8. Janson C, Anto J, Burney P et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *Eur Respir J* 2001; 18: 598-611.
9. Renzori E, Forastiere F, Biggeri A et al. Difference in parental and self reporter of asthma, rhinitis and eczema among Italian adolescent. *Eur Respir J* 1999; 14: 597-604
10. Li N, Siournus C, Cho A et al. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect* 2003;111: 455-460.
11. Nemmar A, Hoer PH, Vanquickenborne B et al. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation* 2002; 105: 411-414.
12. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household. *Br Med J* 1989; 299: 296-303.
13. Strachan DP. Lifestyle and atopy. *Lancet* 1999; 353: 1457-8.
14. Matricardi PM. Infections preventing atopy: facts and new question. *Allergy* 1997; 52: 879-882.
15. Matricardi PM, Bonini S: High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1506-10.
16. WHO working group. Health aspects of air pollution with particulate matter, ozone and nitrogen dioxide. Report 2003. Bonn WHO 2003.
17. WHO working group. Systematic review of health aspects of air pollution. Report 2003. Bonn WHO 2003.
18. Schwartz J. Air pollution and hospital admission for respiratory disease. *Epidemiology* 1996; 7:20-28.
19. Dockery DW, Pope CA. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Am Rev Publi Health* 1994; 15:107-132.

20. Touloumi G, Katsouyanni K, Zmirou D et al. Short-term effects of ambient oxidant exposure on mortality: a combined analysis within the APHEA project. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 177-185.
21. Lee YL, Shaw CK, Su HJ et al. Climate, traffic-related air pollutants and allergic rhinitis prevalence in middle-school children in Taiwan. *Eur Respir J* 2003; 21: 964-970.
22. Zmirou D, Gauvin S, Pin I et al. Vesta Investigators. Traffic related air pollution and incidence of childhood asthma results of the Vesta case-control study. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 18-23.
23. Brauer M, Hoek G, Van Vliet P et al. Air pollution from traffic and the development of respiratory infections and asthmatic and allergic symptoms in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1092-1096.
24. Shima M, Nitta Y, Adachi M. Traffic-related air pollution and respiratory symptoms in children living along trunk roads in Chiba Prefecture, Japan *J Epidemiol* 2003; 13:108-119.
25. Xian GG, Wang M, Li N et al. Use of proteomics to demonstrate a hierarchical oxidative stress response to diesel exhaust particles in a macrophage cell line. *J Biol Chem* 2003; 278: 781-90
26. Romieu I, Sienra-Monge JJ, Ramirez-Aguilar M et al. Genetic polymorphism of GSTM1 and antioxidant supplementation influence lung function in relation to ozone exposure in asthmatic children in Mexico City. *Torax* 2004; 59: 8-10.
27. Koren HS, Devlin RB, Graham DE et al. Ozone induced inflammation in the lower airways of human subjects. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 407-415.
28. Nightingale JA, Rogers DF, Barnes PJ. Effect of inhaled ozone on exhaled nitric oxide, pulmonary function, and induced sputum in normal and asthmatic subjects. *Thorax* 1999; 54: 1061-9.
29. Ball BA, Folinsbee IJ, Peden DB et al. Allergen bronchoprovocation of patient with mild asthma after ozono exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1198-1204.
30. Peden DB, Setzer RW, Devlin RB. Ozono exposure has both a priming effect on allergen induced responses and an intrinsic inflammatory action in th nasal airways of perennial allergic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1336-1345.
31. Tager IB, Balmes J, Lurmann F, Ngo L, Alcorn S, Kunzli N. Chronic exposure to ambient ozone and lung function in young adults. *Epidemiology*. 2005 Nov;16(6):751-9.
32. Sandström T, Stenberg N, Eklund A et al. Inflammatory cell response in bronchoalveolar lavage fluid after nitrogen dioxide exposure of healthy subjects: a dose-response study. *Eur Respir J* 1991; 3: 332-339.
33. Strand V, Rak S, Svartengren M et al. Nitrogen dioxide exposure enhances asthmatic reaction to inhaled allergen in subjects with asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155: 881-887.
34. Nordenhall C, Pourazar J, Ledin MC et al. Diesel exhaust enhances airways responsiveness in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 2000; 15: 1046-51.
35. Stenfors N, Nordenhall C, Salvi SS et al. Different airways inflammatory responses in asthmatic and healthy humans exposed to diesel. *Eur Respir J* 2004; 23: 82-86.
36. Hao M, Comier S, Wang M et al. Diesel exhaust particles exert acute effects on airways inflammation and function in murine allergen provocation models. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 1004: 1024-30.
37. Riedl M, Diaz-Sanchez D. Biology of diesel exhaust effects on respiratory function *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Feb;115(2):221-8; quiz 229.
38. Ishizaki T, Koizumi K, Ikemori R et al.. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among the residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy* 1987; 58: 265-270.
39. Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, Peng JL, Bursill LA. Asthma and air pollution: major grass pollen allergen binds to diesel exhaust particles (DECP). *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 378.
40. Kainka-Stanicke E, Behrendt H, Friedrichs KH, Tomingas R. Morphological alterations of pollen and spores induced by airborne pollutants: observations from two different polluted areas in West Germany. *Allergy* 1998; 43 (Suppl 7): 57.
41. Takafuji S, Suzuki S, Koizumi K et al. Diesel-exhaust particulates inoculated by the intranasal route have an adjuvant activity for IgE production in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 639-645.

42. Diaz-Sanchez D, Dotson AR, Takenaka H, Saxon A. Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. *J Clin Invest*. 1994 Oct;94(4):1417-25.
43. Tsien A, Diaz-Sanchez D, Ma J, Saxon A. The organic component of diesel exhaust particles and phenanthrene, a major polyaromatic hydrocarbon constituent, enhances IgE production by IgE-secreting EBV-transformed human B cells in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997 Feb;142(2):256-63.
44. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol*. 1997 Mar 1;158(5):2406-13.
45. Diaz-Sanchez D, Garcia MP, Wang M, Jyrala M, Saxon A. Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Dec;104(6):1183-8.
46. Takenaka H, Zhang K, Diaz-Sanchez D, Tsien A, Saxon A. Enhanced human IgE production results from exposure to the aromatic hydrocarbons from diesel exhaust: Direct effects on B-cell IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 103-115.
47. Diaz-Sanchez D, Saxon A. The effect of diesel exhaust particles on allergic diseases. *Allergy Clin Immunol Int* 1996; 8: 57-59
48. Diaz-Sanchez D, Dotson AR, Takenaka H, Saxon A. Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. *J Clin Invest* 1994; 94: 1417-1425
49. Behrend H, Becker WM, Friedrichs KH, Darsow U, Tomingas R. Interaction between aeroallergens and airborne particulate matter. *Int Arch Allergy Clin Immunol* 1992; 99: 425-428.
50. Wayne P, Foster S, Commolly J et al. Production of allergenic pollen by ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) is increased in CO₂-enriched atmospheres. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 279-282.