

Kronisk rinit och innemiljö

SAMMANFATTNING

Kronisk rinit utgör en grupp av sjukdomstillstånd som karaktäriseras av en inflammation i luftvägs-slemhinnan som leder till olika symptom från näsa och bihålor men även från ögon och öron. Det vanligaste symptomet är nästäppa som förutom ökad munandning och en känsla av svårighet att få luft, stör nattsömnen och därmed det allmänna välbefinnandet och livskvalitén. Då näsan utgör luftvägens «första försvarslinje» i passagen av luft under andningen så kommer nässlemhinnan att ständigt exponeras för omgivningsluftens föränderliga sammansättning i temperatur, luftfuktighet, partiklar och kemiska och biologiska irriteranter. Studier har funnit att högre frekvens av städning var associerat med mindre inflammation i näsan hos skolelever. I kontorsmiljö har på liknande sätt pappersdamm och torr inomhusluft associerats med övre luftvägsbesvär.

Vid inflammation i nässlemhinnan kommer flera av näsans normala funktioner att förstärkas och, istället för att skydda luftvägen, orsaka symptom. För att förstå hur kronisk rinit uppstår och hur utredning och behandling blir mest framgångsrik i att kontrollera symptomen behövs därför en insikt i näsans normala funktion. Idag talar också mycket för att luftvägsslemhinnan i näsan och bihålorna fungerar som ett gemensamt organ med bronkslemhinnan vid exempelvis utveckling av rinit-astma. Symptomen vid kronisk rinit bör därför alltid bedömas utifrån möjligheten att patienten har en generaliserad luftvägsinflammation.

JOHAN HELLGREN, Sahlgrenska U0niversitetssjukhuset, Göteborg

Näsan utgör en integrerad del av den samlade luftvägen från näsöppningarna via luftstrupen till lungans minsta luftförande delar, alveolerna. Kunskapen om likheterna i slemhinnans uppbyggnad i övre och nedre luftvägar har banat väg för en ökad förståelse av hur sjukdom i näsans slemhinna kan påverka och vara en del i en generaliserad luftvägsinflammation som astma.

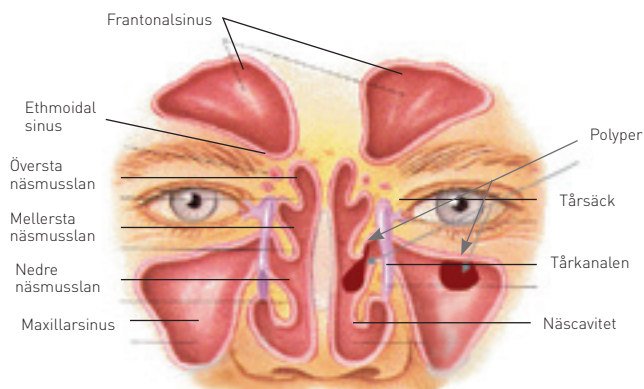
I det följande avsnittet beskrivs en del mekanismer och faktorer som är involverade när omgivningsluften samverkar med individen så att man utvecklar *icke-infektös* kronisk rinit och hur denna kan diagnostiseras och behandlas.

Reglering av nästäppa

Näsan utgör «första försvarslinje» när det gäller att skydda kroppen från skadlig påverkan från inandningsluften. För att klara den uppgiften är näsan försedd med ett omfattande nätverk av blodkärl som kan reglera svullnadsgraden i slemhinnan och därigenom näsans genomsläpplighet för luft, i vardagligt tal graden av öppenhet i näsan. Det går snabbt att ställa om näsans genomsläpplighet för luft genom att nerver som känner av luftens sammansättning och temperatur står i reflexmässig

kontakt med nerver som styr specifika blodkärl i slemhinnan som kan fyllas på eller tömmas på kort tid, så kallade sinusoider (1). Välkända exempel på denna funktion är den nästäppa man får om man går inifrån och ut en kall och klar vinterdag, eller då man går in i en het torrbastu (2). På medicinsk väg kan man också påverka denna mekanism. När man tar «förkylningsnäsdroppar» av typen xylometazolin eller oxymetazolin (handelsnamn ex Nezeril® eller Otrivin®) töms sinusoiderna på blod och näsan blir öppnare. Normalt «jobbar» dock inte näsan med dessa ämnen (mycket tät, respektive helt öppen) utan luftvägsmotståndet regleras fortlöpande beroende på omgivningsluftens skiftande egenskaper (när vi är inne respektive ute, på sommar och vinter osv). Den «friska» näsan har således ett dynamiskt arbetssätt varför såväl en alltför *statiskt tät* näsa som en alltför *statiskt öppen* näsa upplevas som ett problem (ses vid överförbrukning av förkylningsnäsdroppar = rhinitis medicamentosa) och bidrar till sjukdom (3). Vid kronisk inflammation i näsans slemhinna, rinit, är en ökad svullnad av slemhinnan och upplevelsen av nästäppa det vanligaste symptomet och det som många patienter upplever som värst (4).

FIGUR 1. Schematisk näsa. Näsmusslorna är uppdelade i tre sammanhängande gånger som delvis separeras av slemhinnetäckta ben. Konstruktionen ökar kontaktytan mellan luft och slemhinna och effektiviserar temperatur- och fuktutbytet.



Johan Hellgren är docent, överläkare, lektor vid öron-näs-halskliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

KONTAKTADRESS:

Johan hellgren
Önh-kliniken Sahlgrenska
universitetssjukhuset
SE 413 45 Göteborg
Johan.Hellgren@gu.se



Kronisk rinit kan ge kronisk snuva, nästäppa och sömnbesvär. I Sverige har ca 20% av den vuxna befolkningen sådana besvär. Att undersöka näsan när patienten söker för kronisk rinit är obligatoriskt. Foto: colourbox.com

Filtrering av partiklar

Partiklar som följer med inandningsluften fastnar i allmänhet på olika nivåer i andningsvägen. Stora partiklar som är synliga för blotta ögat kan bli uppfångade av de hårstrån som sitter som ett filter i näsöppningarna. Längre in är näsan konstruerad som en trekantig slits med basen nedåt och spetsen mot näsryggen och uppdelad i tre sammanhängande gångar som delvis separeras av slemhinnetäckta ben som likt flygplansvingar skjuter ut i luftens väg, de sk *konkorna* eller *näsmusslorna* (FIGUR 1). Denna konstruktion med smala luftspalter ökar kontaktytan mellan luft och slemhinna så att temperatur- och fuktutbytet blir så effektivt som möjligt och regleringen av andningsmotståndet (täppan) underlättas (jämfört om näsan hade haft formen av ett rör) (5). Att luftströmmen trycks ihop och dras isär när den passerar dessa smala

gångar orsakar turbulens i luftströmmen, vilket ytterligare ökar kontakten mellan luft och slemhinna, samt gör att partiklar slungas runt och fastnar i slemhinnans slemlager för borttransport. De allra minsta partiklarna riskerar dock att följa luftströmmen ända ner i lungorna. Att näsan inte bara kan betraktas som ett rör för lufttransport förstärks av att systemet har två parallella näsgångar och att svullnadsgraden växlar mellan sidorna med en rytm av ett par timmar hos de flesta personer, den sk *näscykeln*. Luftflödet genom näsan kan därför jämföras med hur vattnet i en bäck söker sig vägar mellan stenarna och är inte alltid så lätt att förutsäga enbart på synintrycket.

Snuva

I nässlemhinnan finns en stor mängd körtlar som liksom blodkärlen står

under reflexmässig kontroll av näsans nervsystem. Körtlarna förser nässlemhinnan med ett osammanhängande «täcke» av slem som ständigt transporteras mot svalget där slemmet sväljs ned tillsammans med de partiklar, bakterier, virus och kemikalier som fångats upp från inandningsluften. Som en försvarsmekanism kan sekretionen av slem öka och slemmets sammansättning kan ändras. Tillsammans med nysningar bidrar detta till att få bort partiklar från näsan vid exempelvis kraftig exponering för damm. Vid kronisk rinit är både ökad slemproduktion och ändrad karaktär vanligt, såsom tjockare och segare slem eller tunt vattnigt slem.

Inflammation

De symptom som utvecklas vid kronisk rinit är i grunden en del av näsans normala försvarsmekanismer



som genom ett förändrat reaktionsmönster ger besvär i form av nästäppa, snuva, klåda och nysningar i situationer där detta «inte behövs». Detta ändrade reaktionsmönster i nässlemhinnan kan medieras via en ökad känslighet i näsans nervsystem, som vid stimulering direkt påverkar sinusoider och körtlar och framkallar nästäppa och snuva. Denna typ av kronisk rinit brukar kallas «hyperaktiva slemhinnor» eller «vasomotorisk rinit» och triggas av starka dofter, tobaksrök, kallluftsexponering och damm mm. I Sverige har ca 20% av den vuxna befolkningen besvär av denna typ av kronisk rinit (6).

Den mest kända formen av kronisk rinit är dock den allergiska (7, 8). Till skillnad från «hyperaktiva slemhinnor» påverkas här sinusoider och körtlar indirekt till svullnad och snuva. Förenklat kan det beskrivas som att: ett allergen fångas upp i slemhinnan och kommer i kontakt med en sk *antigenpresenterande cell*. Dessa celler interagerar i sin tur med *mastceller* som kan frisätta flera potenta signalämnen inklusive *histamin*. Histamin kan orsaka såväl snuva och klåda som nysningar och nästäppa. Histaminutlösta besvär är vanliga vid exempelvis pollenallergi mot björk och gräs på vår och sommar. Vid mer långvarig allergi (exempelvis pälsdjur och kvalster), brukar andra mekanismer dominera som rekrytering av sk *basofiler* till slemhinnan och bildandet av ödem i slemhinnan. Nästäppan blir då mer framträdande än de övriga symptomen och läkemedel som dämpar histamin blir i allmänhet mindre verksamma. Allergisk rinit förekommer som en isolerad sjukdom men är mer ofta del av det sk *atopibegreppet*. Atopi innebär en nedärvd eller förvärvad benägenhet att utveckla olika allergiska sjukdomar såsom exem, rinit och astma, och uttrycket av dessa sjukdomar kan variera över tid så att man har de olika sjukdomarna tillsammans eller i följd. Att den allergiska riniten på det här sättet ofta är en del av en allergisk konstitution är viktigt för patient och behandlande läkare att förstå. Andra orsaker till kronisk rinit än allergi och hyperaktiva slemhinnor är till

exempel hormoner (graviditetsnästäppa), läkemedel (ex acetylsalicylsyra) och yrkesexponering för kemikalier och damm mm.

Kronisk rinit?

Vid inflammation i nässlemhinnan drabbas i allmänhet även slemhinnan i bihålorna kallat *rhinosinuit*. På liknande sätt är ögonsymptom vanliga vid allergi och då används begreppet *rinokonjunktivit*. Såväl allergisk som icke-allergisk rinit är också starkt associerat med vanliga former av astma vilket kan benämnas *rinit-astma*. Till symptomen nästäppa, snuva, klåda och nysning kan då läggas ansiktsvärk och tryck över bihålorna, nedsatt luktförmåga, klåda och irritation i ögonen, lock för öronen, klåda i gom och svalg, samt symptom på astma. Av detta förstås att det många gånger är otillräckligt att beskriva patientens sjukdom som enbart «kronisk rinit». Begreppet rinit lever dock kvar i evidensbaserade guidelines som «Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma» – ARIA (7). Det nya är dock att riniten delas in efter duration och svårighetsgrad. Rinit som varat stadigt *mer än 4 veckor* eller *återkommer mer än 4 dagar* i veckan benämns *persisterande* istället för som tidigare perenn. Rinit som varar kortare än 4 veckor eller mindre än 4 dagar i veckan benämns *intermittent* istället för säsongsbunden. I Sverige, där klimatet skapar avgränsade säsonger för pollnexposition kan dock säsongsbunden rinit fortsatt anses vara befogat att använda (8). När det gäller rinitens svårighetsgrad är det inte symptomen i sig, utan den påverkan som symptomen har på individen som man tagit fasta på. Med *mild rinit* menas symptom som inte upplevs obehagliga och som inte påverkar sömn, arbete, skola eller fritid. Vid *måttlig till svår* rinit upplever patient obehag och påverkan på dessa aktiviteter i varierande grad. Att man utgår från patientens upplevda funktion och inte från de enskilda symptomen i sig är viktigt och återspeglar en förändrad syn på rinit som en del av en sjukdomsorsakad funktionsnedsättning. Nästäppa är till exempel kopplat till sömnbe-

svär som kan ge ökad dagtrötthet, koncentrationssvårigheter och irritabilitet (9, 10).

Inomhusmiljö och kronisk rinit

Den friska näsan har en väl utvecklad förmåga att konditionera den inandade luften så att den alltid håller samma temperatur och luftfuktighet när den når lungorna, oavsett om omgivningsluften håller -4 grader och 50% luftfuktighet. På grund av klimatet spenderar vi dock långa perioder om året nästan uteslutande inomhus, hemma, i skolan och på arbetet. Inomhusluft varierar, precis som utomhusluft, beroende på byggnadens egenskaper, temperatur, luftfuktighet och ventilation (11). Robert Wålinder har kartlagt inomhusmiljön i ett antal skolor i Uppsala och fann att mekanisk ventilation medförde mer näs- och ögonsymptom bland eleverna än naturligt ventilerade skolor trots att luftväxlingen var högre med mekanisk ventilation (12). Även graden av städning visade att en högre frekvens av städning var associerat med mindre inflammation i näsan hos eleverna. Kontorsmiljö har på liknande sätt associerats med övre luftvägsbesvär där pappersdamm och torr inomhusluft anses vara orsak (11). Mögel och luftburna kemikalier från byggnadsmaterial som t ex formaldehyd kan också vara luftvägsirriterande (13). Om man miss-tänker att lokala faktorer i inomhusmiljön i skolan eller på arbetet är orsak till den kroniska riniten rekommenderas att kontakt tas med närmaste yrkesmedicinska klinik. Tecken som kan tala för yrkes/skol-relaterad rinit är om besvären tilltar under arbetsveckan eller minskar under en längre ledighet. På en yrkesmedicinsk klinik finns förutom kunskap och erfarenhet av luftvägsirriteranter och allergen även möjlighet att «mäta» exponering på arbetsplats eller skola (14).

Diagnostik

Vid diagnostik av kronisk rinit är anamnesen ett av de viktigaste instrumenten. Pälsdjurs- och kvalsterallergen finns idag i alla offentliga



Inomhusmiljön med dess varierande sammansättning kan bidra till sjukdomsutveckling samt variation i symptomens intensitet. Kronisk rinit ingår inte sällan i en generaliserad luftvägsinflammation.

FOTO: colourbox.com

ras för att man skall kunna diagnostisera näspolyper, anatomiska förträngningar (septumdeviation) eller misstänkta tumörer. Inspektion av näsan görs med pannlampa och näs-spekulum eller med otoskopet och en stor tratt. Undersökning görs före och efter avsvällning av nässlemhinnan med t ex xylocainadrenalin-spray eller nafazolin-adrenalin (beställs extempore på apotek). Avsvällningen är en förutsättning för god insyn men också viktig för diagnostik av inflammation. Genom att fråga patienten om näsandningen blir *lite*, *måttligt* eller *mycket bättre* efter avsvällningen och jämföra synintrycket vid näsinspektionen före och efter, får både patient och undersökare en bra uppfattning om graden av slemhinesvullnad. En liten förbättring av näsandningen och ett relativt oförändrat synintryck talar emot inflammatorisk svullnad men för anatomisk orsak, medan en stor förbättring av näsandningen tillsammans med en uttalad avsvällning vid inspektion stöder diagnosen rinit. Vid klar diskrepans mellan synintryck och upplevd näsandning kan remiss till ÖNH-specialist övervägas, liksom om inspektion efter avsvällning indikerar anatomiskt problem eller misstanke om tumör. En i specialistens uppfattning ofta missad diagnos vid bristande inspektion som är behandlingsbar är näspolypos, som alltid bör misstänkas vid astma och nedsatt luktförmåga.

Behandling

För att uppnå symptomkontroll vid kronisk rinit är det viktigt, som vid annan kronisk sjukdom, att patienten har en god kännedom om sin sjukdom och om dess kroniska natur. Kronisk rinit har ofta ett fluktuerande förlopp med bättre och sämre perioder. För patienter med hyperaktiva slemhinnor kan sommarhalvåret och en utlandssemester i varmare länder ofta lindra besvären, medans allergi-

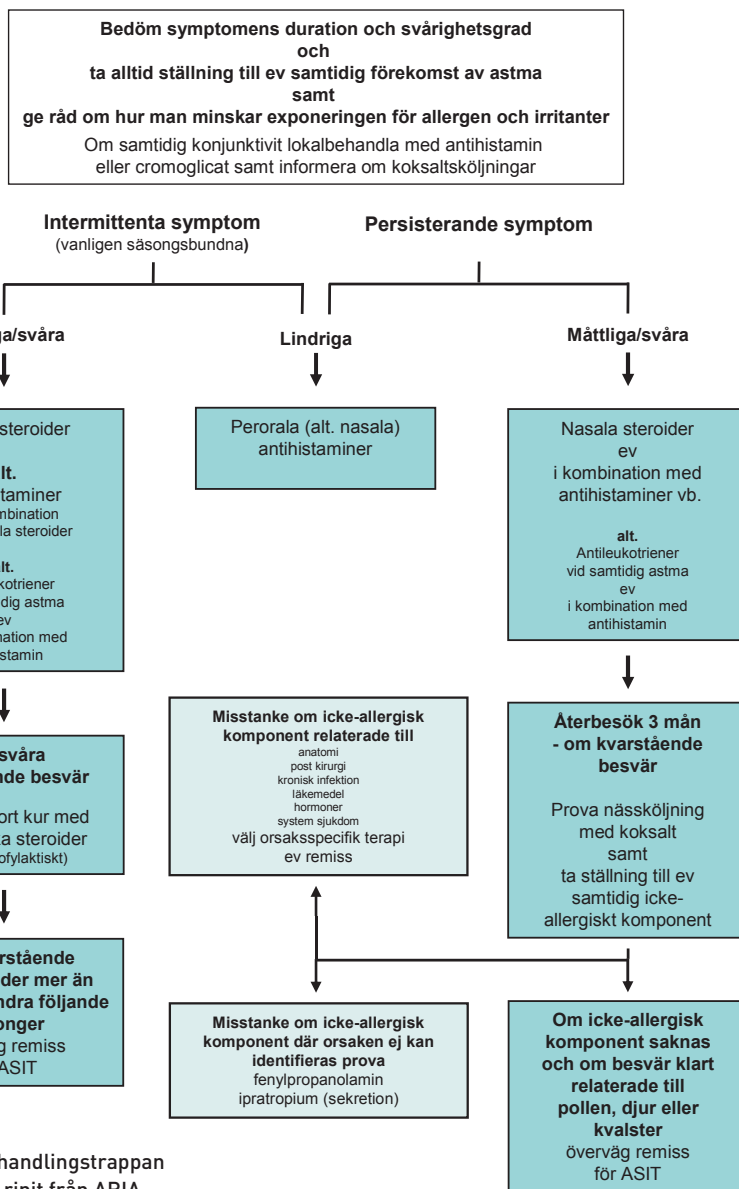
miljöer såsom skolor och kontor och kan således ge en kronisk rinit (15). Dammkvalster har p g a sin förkärlek för fuktiga miljöer en geografisk utbredning framförallt i kustområden och är mindre vanligt i inland eller fjälltrakter. Det kan därför finnas anledning att mäta kvalster i inomhusmiljön om man misstänker allergi. Förutom anamnes på exponering för allergen bör man också göra en basal allergiutredning med blodprov och/eller pricktest. Pricktest är snabba att genomföra och har en didaktisk funktion för undersökare och patient eftersom ett positivt resultat kan fungera som «kvitto» på en misstänkt allergi (ett negativt testresultat utesluter dock inte allergi). Pricktest är dock prövarberoende och förhållandevis

dyrt per test om man inte gör det regelbundet. I befolkningen har också upp till 15% en positiv pricktestreaktion mot åtminstone ett luftvägsallergen utan att ha symptom (16). För diagnostik av hyperaktiva slemhinnor finns det idag inga bra test att använda i kliniken, men i forskningen har t ex kall luft och parfym använts för diagnostik och uppgifter om att dessa exponeringar utlöser symptom stärker diagnosen (17).

Näsundersökning

Att undersöka näsan när patienten söker för kronisk rinit är obligatoriskt. Även om nästäppa är vanligt och en majoritet av dessa patienter har inflammation måste näsan inspekte-





FIGUR 2. Behandlingstrappan för allergisk rinit från ARIA.

ker med persisterande sjukdom och en intermittent pollenallergi förvärras under sommarhalvåret. Generellt gäller att det finns en hel del överlappning mellan allergisk och icke-allergisk rinit och astma. Det är också viktigt att samtidig astma uppmärksammas och behandlas eftersom ett flertal studier visar på positiva effekter på både övre och nedre luftvägar om rinit-astman behandlas samtidigt i bägge organen (8). Uppenbara inomhus-irriteranter som cigarett-rök skall naturligtvis undvikas. Vid pälsdjursallergi är det framförallt samtidig astma som styr hur man ser på allergenexponeringen i hemmet och hur denna skall begränsas. Trots att prospektiva data talar för att kronisk rinit föregår astmautvecklingen hos många astmapatienter

är det mer osäkert vilken betydelse preventiv behandling av riniten har på astmautvecklingen (18). För dammkvalster beror det på var man bor, hur mycket exponering man utsätts för, och när det gäller rinit har de förhållandevis dyra metoderna att reducera allergen med särskilda sängöverdrag eller filtrerad inandningsluft ännu inte visat någon övertygande effekt på riniten. Den medicinska behandlingen vid kronisk rinit, både allergisk och icke-allergisk, består av långtidsbehandling med nasal steroid som har evidensgrad 1A och god bevisad effekt på alla rinitssymptom (7, 8). (FIGUR 2). Vid behandling av kronisk rinit tar effekten i allmänhet lång tid att uppnå vilket kräver noggrann information till patienten och en bra följsamhet till

behandlingen. Orsakerna till den långsamma effekten finns bl a att finna i det kroniska ödem som utvecklas i slemhinnan vid kronisk rinit och som inte svarar lika effektivt på steroid som de histamin-medierade effekterna vid akut allergisk rinit. En vanlig rekommendation är att patienten ställer sin nässpray vid tandborsten. Såväl inomhusmiljön som steroidsprayen kan bidra till en uttorkning av nässlemhinnan med mer symptom som följd och en ökad risk för näsblödning. Patienter med kronisk rinit kan därför med fördel rekommenderas att skölja näsan med koksaltlösning som blandas genom att ta en tesked matlagningssalt till 0,5 l kranvatten. På apoteken finns en del hjälpmedel för att skölja näsan såsom näskanna eller speciella sprutor. Det finns även mjukgörande oljespray liksom cellulosaspray som «skyddar» slemhinnan som kan ha effekt. Antihistamin i tablettform har evidensgrad 1A för att behandla näsklåda och sekretion, men har sämre effekt på nästäppa vid allergisk rinit. Detta används framförallt vid mild sjukdom enbart eller som tillägg vid samtidig allergisk astma (7, 8). Lokalt antihistamin till ögonen har i allmänhet god effekt medan nässpray i meta-analyser uppvisar sämre effekt än nasal steroid (7). I behandlingsalgoritmen kan även peroralt antileukotrien övervägas vid kombinationen allergisk rinit och astma som alternativ till antihistamin.

Behandlingseffekten vid kronisk rinit bör följas upp efter 6-8 veckor och vid kvarstående besvärande symptom bör man överväga remiss till ÖNH-specialist. Kirurgi är ingen första handsbehandling vid kronisk rinit, men det finns en metod där svullen slemhinna reduceras på ett relativt enkelt och för patienten odramatiskt sätt polikliniskt med hjälp av radiofrekvens behandling. I svårare fall kan patienten bli föremål för mer traditionell näs-bihålekirurgi (Funktionell Endoskopisk Sinus Surgery (FESS)) eller operation av nässkiljevägg och/eller näsmusslor (septumoperation respektive konkotomi). Inomhusmiljön kan vara källa till både kronisk rinit och akuta episoder av förämringar. Rinit är betydligt mer kostsamt ur hälsoekonomiskt perspektiv än

tidigare känt och nationella befolkningsdata har uppskattat kostnaden för all rinit (inklusive förkylning) till 26 miljarder årligen (19). För patienten är symptomkontroll det viktiga och på grund av sjukdomens allmänna utbredning finns potentiellt stora hälsoekonomiska besparingar att göra genom god behandlingskontroll av patienter med kronisk rinit.

Konklusion

Kronisk rinit är vanligt och kan ge kronisk snuva, nästäppa och sömnbesvär. Kronisk rinit ingår inte sällan i en generaliserad luftvägsinflammation, vilket bör bedömas hos varje patient med kronisk rinit. Inomhusmiljön med dess varierande sammansättning i fuktighet, temperatur, partiklar och irriteranter kan bidra till sjukdomsutveckling samt variation i symptomens intensitet. För symptomkontroll krävs att patient och behandlande läkare har god insikt i sjukdomen och att den medicinska behandlingen är kontinuerlig och långvarig.

REFERENSER

1. Baraniuk J. Neural Regulation of Mucosal Function. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21(3): 442–8.
2. Devyani Lal, M.D., Melissa L. Gorges, B.S., Girapong Ungkhara, M.D., Patrick M. Reidy, M.D., and Jacquelyne P. Corey, M.D. Physiological change in nasal patency in response to changes in posture, temperature, and humidity measured by acoustic rhinometry. *Am J Rhinol* 2006; 20, 456–62.
3. McNicholas WT. The nose and OSA: variable nasal obstruction may be more important in pathophysiology than fixed obstruction. *Eur Respir J* 2008; 32:3–8.
4. Shedden A. Impact of nasal congestion on quality of life and work productivity in allergic rhinitis: findings from a large online survey. *Treat Respir Med*. 2005; 4(6):439–46.
5. Svensson S, Olin A-C, Hellgren J. Increased net water loss by oral compared to nasal expiration in healthy subjects. *Rhinology* 2006;44(1): 74–7.
6. Olsson P, Berglind N, Bellander T, Stjärne P. Prevalence of self-reported allergic and non-allergic rhinitis symptoms in Stockholm: relation to age, gender, olfactory sense and smoking. *Acta Otolaryngol*. 2003 Jan; 123(1): 75–80.
7. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schünemann HJ. Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol Sep*;126(3): 466–760
8. Cardell LO, Wickman M, Hellgren J, Cervin A, Stjärne P, Holmström M, Dahlén B, Björmer L, Dahlén SE International guidelines for allergic rhinitis have been updated. *Lakartidningen*. 2012; 21-27; 109(12): 622–24.
9. Santos CB et al Allergic rhinitis and its effect on sleep, fatigue, and daytime somnolence *Ann All Asthma Immunol* 2006; 97: 579–86.
10. Leger D et al. Allergic rhinitis and its consequences on quality of sleep. An unexplored area *Arch Int Med* 2006; 166: 1744–48.
11. Puchner TC, Fink JN: Occupational rhinitis. *Immunology Allergy Clin North Am* 2000; 20: 303–22.
12. Wålander R, Norbäck D, Wieslander G, Smedje G, Erwall C, Venge P. Acoustic rhinometry and lavage biomarkers in relation to some building characteristics in Swedish schools. *Indoor Air*. 2001; 11(1): 2–9.
13. Siracusa A, Desrosiers, Marabini A. Epidemiology of Occupational rhinitis, prevalence, aetiology and determinants. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1 519–34.
14. Hellgren J. Occupational Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2008; 3:179–268.
15. Oeder S, Jörres RA, Weichenmeier I, Pusch G, Schober W, Pfaf F, Behrendt H, Schiert R, Kronseder A, Nowak D, Dietrich S, Fernández-Caldas E, Lintelmann J, Zimmermann R, Lang R, Mages J, Fromme H, Buters J. T. Airborne Indoor Particles from Schools are More Toxic than Outdoor Particles. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22904196> 2012 Aug 16. [Epub ahead of print]
16. Droste J, Kerhof M, de Monchy J et al. Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE and eosinophils with nasal symptoms in a community based population study. The Dutch ECRHS group. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 922–32.
17. Non-allergic occupational rhinitis¹–Non-Allergic Rhinitis, Taylor & Francis Edited by D Shusterman, J Barniuk, *Clin Allergy Immunol*. 2007.
18. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, Wjst M, Cerveri I, Pin I, Bousquet J, Jarvis D, Burney PG, Neukirch F, Leynaert B. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008; 372(9643): 1049–57.
19. Hellgren J, Cervin A, Nordgren S, Bergman A, Cardell LO. Allergic Rhinitis and the Common Cold-high cost to society. *Allergy*. 2010n 1; 65(6): 776–83. Epub 2009 Nov 26.