

Partikkelforurensning og allergisk sensibilisering

SAMMENDRAG

Finpartikler i luftforurensning forsterker allergisk sensibilisering, både primær utvikling av allergi og forsterking av allergisk immunrespons hos allerede sensibiliserte individer. Dette er godt dokumentert i eksperimentelle modeller i forsøksdyr, men er også vist i eksperimenter på mennesker.

Eksperimentelle studier på mennesker med intranasal eksponering for partikler fra dieseleksos, så vel som epidemiologiske observasjoner av cellulære markører i blod ved eksponering for partikkelforurensning, tyder på at trafikkforurensning gjør immunsystemet mer tilbøyelig til å svare med en allergisk immunrespons ved eksponering for antigener fra miljøet.

Epidemiologiske studier har store usikkerheter, men et antall studier av god kvalitet tyder på at trafikkforurensning, og spesielt partikkelforurensning, øker forekomsten av allergisk sensibilisering. Foreliggende data tyder på at det særlig er partikler i fin- og nanopartikkelfraksjonen som medfører økt risiko for allergisk sensibilisering, med en overveldende dokumentasjon for betydningen av dieseleksospartikler.

Dieseleksospartikler er funnet å virke allergifremmende på voksne individer, men man vil anta at barn er særlig sårbare. Eksperimentelle data tyder videre på at partikkeleksponering av gravide kan øke risikoen for astma og trolig allergisk sensibilisering hos barnet.

Martinus Løvik, avdelingsdirektør ved Avdeling for miljøimmunologi, Divisjon for miljømedisin, Nasjonalt folkehelseinstitutt og professor ved Institutt for kreftforskning og molekylærmedisin ved Det medisinske fakultet, NTNU, Trondheim

KONTAKTADRESSE:

Martinus Løvik
Avdeling for miljøimmunologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
martinus.lovik@fhi.no

MARTINUS LØVIK, *Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo*

Partikkelforurensning har mange kilder, noen av dem er naturlige som pollen og ørkensand, andre er skapt av menneskelig aktivitet. Partikler er et svært mangfoldig materiale, med ulike egenskaper og størrelse. Partikkelforurensning domineres gjerne av to hovedkategorier – små partikler fra forbrenningsmotorer og større mineralpartikler i vegstøv som partikler fra piggdekk. Det er godt dokumentert at finpartikler i luftforurensning forsterker allergisk sensibilisering.

Partiklernes dynamikk og kompleksitet

Luftforurensning består fysisk av gasser, dråper av flytende materiale (væsker) og faste stoffer. Partikler, som er temaet for denne artikkelen, består enten av faste stoffer eller væsker (dråper), eller en kombinasjon av disse. Partikler vil imidlertid også ha gasser adsorbent til overflaten. Disse gassene vil kunne settes fri. Er partiklene dekket av væske, vil væsken kunne gå over i gassfase. Tilsvarende vil gasser kunne kondensere til væskedråper, små dråper vil kunne smelte sammen til større dråper, væske vil kunne sette seg på overflaten av faste partikler, og små faste partikler vil kunne slå seg sammen eller sette seg på større partikler. Store partikler vil kunne bidra til å redusere konsentrasjonen av små partikler ved at de små partiklene binder seg til de store (1, 2). Det er slik stor dynamikk ved at partikler i luften hele tiden kan dannes og omdannes.

Kjemisk vil partikler kunne bestå av mineraler eller organisk materiale fra jordoverflaten, naturlig materiale

frigjort fra planter og trær og utslipp fra industri og trafikk. De kjemiske stoffene vil kunne reagere med hverandre, påvirket av temperatur og sollys. Også kjemisk er det derfor stor dynamikk i luftforurensningen, og dette gjelder også partikler og deres overflate som kjemisk endres i atmosfæren (1).

Partikler i luftforurensning vil slik hele tiden dannes og omdannes, og både fysiske og kjemiske prosesser i atmosfæren gjør at samme forurensning vil kunne ha ganske ulike egenskaper om den studeres som «fersk» partikkelforurensning nær utslippsstedet, som forurensning noen hundre meter unna og som langtransportert forurensning fra utslipp hundrevis av kilometer borte. I denne kompleksiteten inngår også at egenskapene til for eksempel dieseleksospartikler vil variere med type diesel, type motor og hvordan motoren kjøres, og at store partikler vil falle ned nær utslippsstedet mens små partikler vil «flyte» i luften og derfor dominere mer ettersom avstanden fra kilden øker. Partikler fra veioverflaten og jordoverflaten for øvrig vil variere i sin mineralsammensetning. Derfor vil vi nesten alltid gjøre store forenklinger når vi taler om egenskaper og helsemessige effekter av partikler i luftforurensning.

De viktigste kildene til partikkelforurensning

I praksis kommer det meste av den partikkelforurensningen vi bekymrer oss for fra forbrenningsmotorer (bensin, diesel, skipsoljer), oppvarming basert på fossile materialer (olje, kull) eller ved og fra vegoverflaten. Lokalt, men også over store

g sering

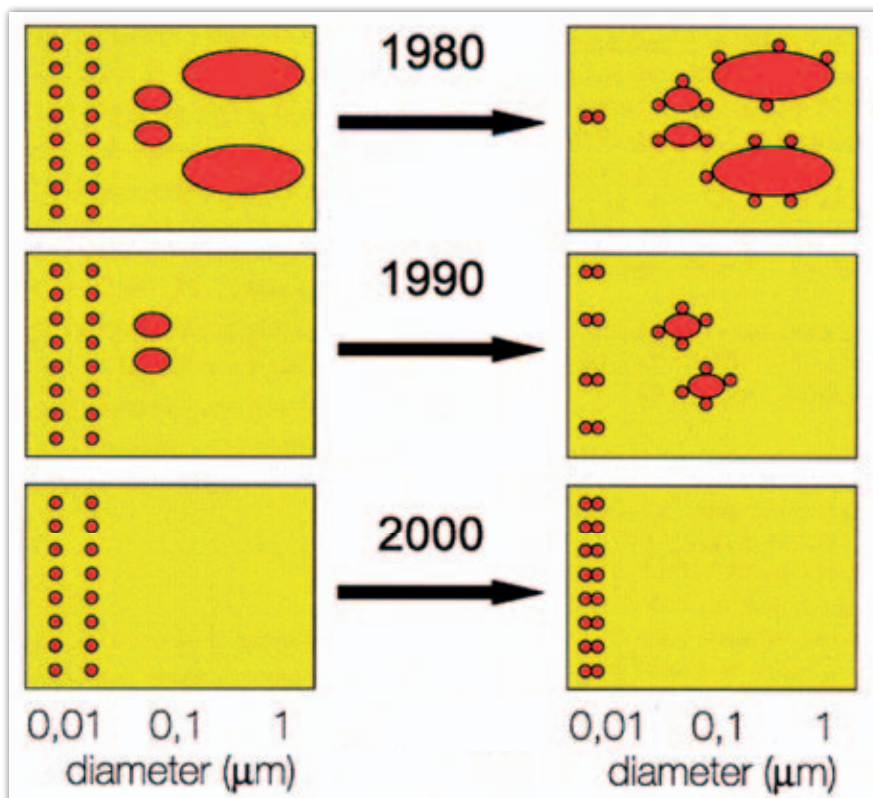


avstander, kan industriutslipp være av betydning. Med eldre motorer og eksosanlegg var det i dieseleksos i størrelsesorden ett hundre ganger mer partikler enn i bensineksos, men dette har endret seg med nyere motorer og filtrering av eksosen som reduserer partikkelinnholdet i varierende grad. Anleggsmaskiner og skipstrafikk er viktige og forholdsvis lite kontrollerte kilder til partikkelutslipp fra diesel og tyngre oljer. Jordbruk og anleggsaktivitet vil bidra til partikkelforurensning fra arbeid med jord, fjell og stein. I noen områder vil langtransportert støv fra ørkenom-

råder bidra betydelig til partikkelforurensningen. Støv fra Sahara er funnet å ha helsemessige effekter i for eksempel Barcelona, Roma, Napoli og Athen (2, 3). Lignende forhold med

ørkenstøv finner vi for eksempel i Beijing. I mindre skala finner vi i lokale områder også i Skandinavia forurensning med sandpartikler. Saltpartikler fra sjøvann bidrar. Skogen slipper ikke bare ut pollen, men også organiske stoffer som i atmosfæren kondenserer til nanopartikler (partikler med diameter <100 nanometer) som kan finnes i betydelige mengder og som kan transporteres over store avstander. Endelig kan det i partikkelmassen være et visst innslag av annet organisk materiale fra planter og mikroorganismer. Partikler er derfor et meget mangfoldig materiale, men slik vi gjerne framstiller det, domineres partikkelforurensning av to hovedkategorier – forbrenningspartikler og mineralpartikler. De primære forbrenningspartiklene er små, i nanometerområdet (30–40 nm), men kan danne større aggregater. Mineralpartiklene i vegstøv, for eksempel partikler fra piggdekk, er gjerne 100 ganger større, i mikrometerområdet (FIG 2, FIG 3, NESTE SIDE).

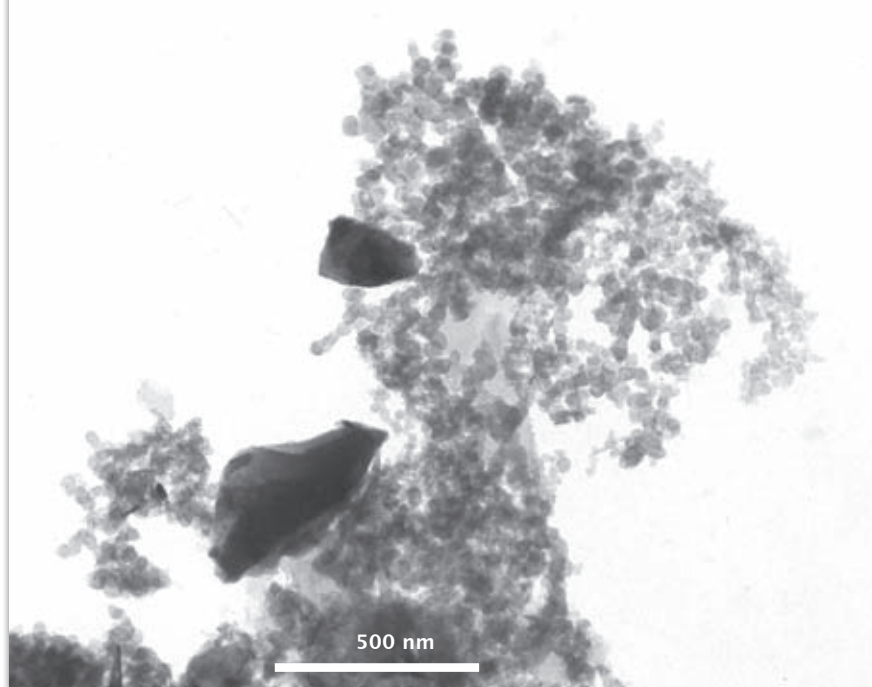
FIGUR 1 Figuren illustrerer den såkalte koagulasjonsprosessen der små partikler går sammen med andre partikler. Store partikler vil på grunn av denne mekanismen bidra til å rense luften for de minste partiklene. Figuren gjengir situasjonen i en tysk by, der mengden grove og fine partikler ble redusert fra 1980, mens mengden av de minste, ultrafine partiklene økte. MODIFISERT ETTER (43, 44) OG GJENGITT MED TILLATELSE.



Hvordan måler vi partikkelforurensning?

Partikler kan karakteriseres blant annet ved sin størrelse (diameter), ved sitt antall per volumenhet luft, ved sin overflate per volumenhet luft og ved sin vekt (masse) per volumenhet luft. Det man i praksis bruker i overvåknin-

gen av luftforurensning, er vekt (masse) per volumenhet luft av partikler med en størrelse opp til 10 μm aerodynamisk diameter (PM_{10}) eller opp til diameter 2,5 μm ($\text{PM}_{2,5}$) (FIG 2). Den aerodynamiske diameter er noe forskjellig fra den geometriske diameter, og er den teoretiske diameter til en kuleformet partikkel med egenvekt 1 som ville falle like fort i luft som den virkelige partikkelen. Ulik egenvekt gir ulik aerodynamisk diameter på partikler som geometrisk sett er identiske. PM_{10} vil i varierende grad fange opp det meste av helsemessig relevante partikler, men bruken av PM_{10} kritiseres en del blant annet fordi de store, tunge partiklene vil dominere med hensyn til vekt. Helsekaden synes være mest avhengig av partiklenes overflateareal, og per vektenehet er overflatearealet langt større for de fine og ultrafine partiklene enn for de grove. Forurensning med de mindre, men helsemessig

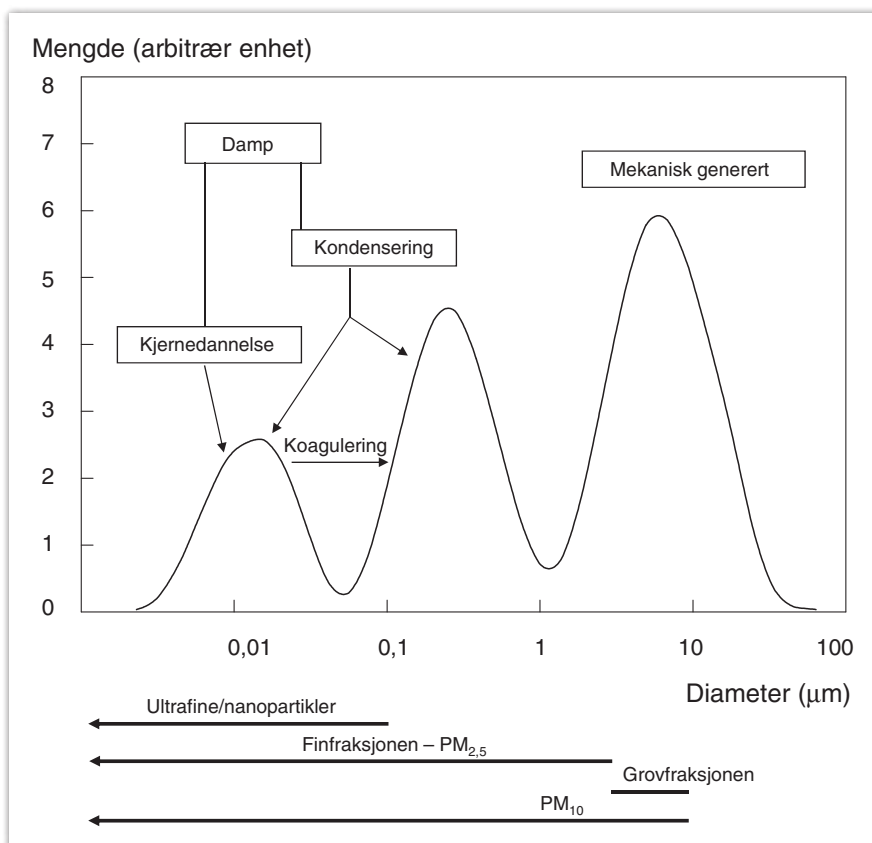


FIGUR 3 Elektronmikroskopisk bilde av svevestøv samlet nær ei gate i Oslo. Vi ser én stor og én litt mindre uregelmessig, mørk (tett) mineralpartikkel mot en bakgrunn av drueklaselignende aggregater av små forburningspartikler som kan være fra diesel-eksos. ELEKTRONMIKROSKOPI: ELLEN NAMORK, NASJONALT FOLKEHELSEINSTITUTT.

troelig mer viktige finpartiklene og nanopartiklene (iallfall når det gjelder allergi) fra for eksempel diesel-eksos

vil i noen grad kunne «skjules» i «skyggen» av de større mineralpartiklene fra vegoverflaten når målingene bruker PM_{10} i stedet for $\text{PM}_{2,5}$.

FIGUR 2 Illustrasjon av såkalt triomodal fordeling av partikler i byluft, med tre topper av partikkelforekomst i tre ulike størrelsesområder. De største, grove partiklene med diameter 2,5–10 μm domineres av partikler fra mekanisk slitasje av vegdekket (blant annet piggedekkestøv). De ultrafine partiklene (nanostørrelse partikler) er <10–100 nm og representerer enten ørsmå klumper av fast stoff, særlig fra forburningsprosesser eller væske fra kondensert gass. De mellomstore partiklene fra 0,1–2,5 μm kan også dannes ved kondensering av gass til dråper, eller ved såkalt koagulering ved at to eller flere partikler går sammen til en større partikkel. MODIFISERT ETTER (44, 45) OG GJENGITT MED TILLATELSE.



Ekspimentelle og epidemiologiske undersøkelser

Ekspimentelle studier på forsøksdyr og i begrenset omfang på mennesker gir oss informasjon fremskaffet under kontrollerte betingelser. Samtidig har vi usikkerhet på grunn av overføringen fra dyr til menneske, og eksponeringen skjer oftest under unaturlige forhold. Ekspimentell eksponering er oftest med høg dose og av kort varighet, mens den hos mennesker i det virkelige liv er lavgradig og strekker seg over måneder og år. Ekspimentelt studerer vi oftest én komponent om gangen, mens den naturlige eksponeringen er meget mangfoldig og sammensatt og gir mulighet for kombinasjonseffekter vi ikke vil oppdage når vi i eksperimentene ser på én komponent om gangen.

Epidemiologiske undersøkelser er av flere grunner vanskelige å tolke når det gjelder partiklers betydning for allergisk sensibilisering. I motsetning til forverring av astma, der sammenhengen mellom partikkelforurensning og sykdom er godt dokumentert i en lang rekke studier fra mange land, er allergisk sensibilisering et fenomen som tar lang tid, og man vet ikke når

den avgjørende påvirkningen skjer. Dette er en grunn til at allergisk sensibilisering er vanskeligere å studere enn akutte sykdommer i forhold til forurensning. Et annet problem er at en befolkning så godt som alltid vil utsettes for en blanding av ulike forurensningskomponenter. Partikler fra dieseleksos vil for eksempel finnes i blanding med nitrogenoksider, det er bare i eksperimentelle systemer man kan studere én komponent om gangen eller definerte blandinger av komponenter som dieseleksospartikler og nitrogendioksid. I epidemiologiske studier er det derfor en utfordring å skille betydningen av de enkelte forurensningskomponentene og betydningen av kombinasjoner av forurensning fra hverandre, og særlig om en vil studere for eksempel betydningen av ulike kategorier av partikler og ikke bare «partikler».

Epidemiologiske studier studerer samvariasjon mellom eksponering og helseutfall, men uten eksperimenter der vi fjerner eller legger til/øker eksponeringen, kan ikke epidemiologiske observasjoner av samvariasjon fastslå årsakssammenheng. Derfor er eksperimentelle studier viktige og nødvendige både for å studere mekanismer og for å kunne fastslå årsaksforhold når vi har gjort epidemiologiske studier som viser sammenhenger (samvariasjon) mellom forurensning og helseutfall. Samtidig trenger vi epidemiologiske studier for å generere hypoteser og for å se at det vi finner eksperimentelt passer med det virkelige liv. Partikkelforskning er som annen miljømedisinsk forskning, avhengig av et samspill mellom eksperimentelle studier og epidemiologiske undersøkelser.

Partikler og allergisk sensibilisering

Basert på eksperimentelle studier, epidemiologiske observasjoner av helseutfall og laboratoriebaserede immunologiske markører i blod og annet materiale, så vel som forståelse av immunsystemets virkemåte, vil man kunne vente to typer påvirkning fra partikler med hensyn til allergisk sensibilisering,

- 1) En direkte forsterkereffekt (adjuvanseffekt) skjer når et individ eksponeres for allergen og forurensning samtidig eller tidsmessig i nær tilslutning til hverandre. Prinsippet er her det samme som når vi i barnevaksinene bruker adjuvans (aluminiumhydroksid) for å få en sterkere immunrespons ved vaksinasjon. Denne adjuvanseffekten vil senke terskelen for utvikling av allergisk sensibilisering og gjøre at flere individer utvikler allergi og at den allergiske immunresponsen blir sterkere. Partikler vil gjennom flere ulike mekanismer ha en slik adjuvanseffekt på utvikling av allergisk sensibilisering (og trolig allergisk astma).
- 2) Uspesifikk påvirkning og endring av immunsystemet uavhengig av allergener, slik at immunsystemet generelt vil ha en større tendens til å reagere med en allergisk immunrespons ved senere eksponering for

allergener. Dette er kanskje særlig viktig før fødselen (se nedenfor) og hos små barn, da immunsystemet er særlig lett påvirkelig, men er vist å skje også hos voksne mennesker utsatt for partikler fra dieseleksos (4, 5, 6, 7).

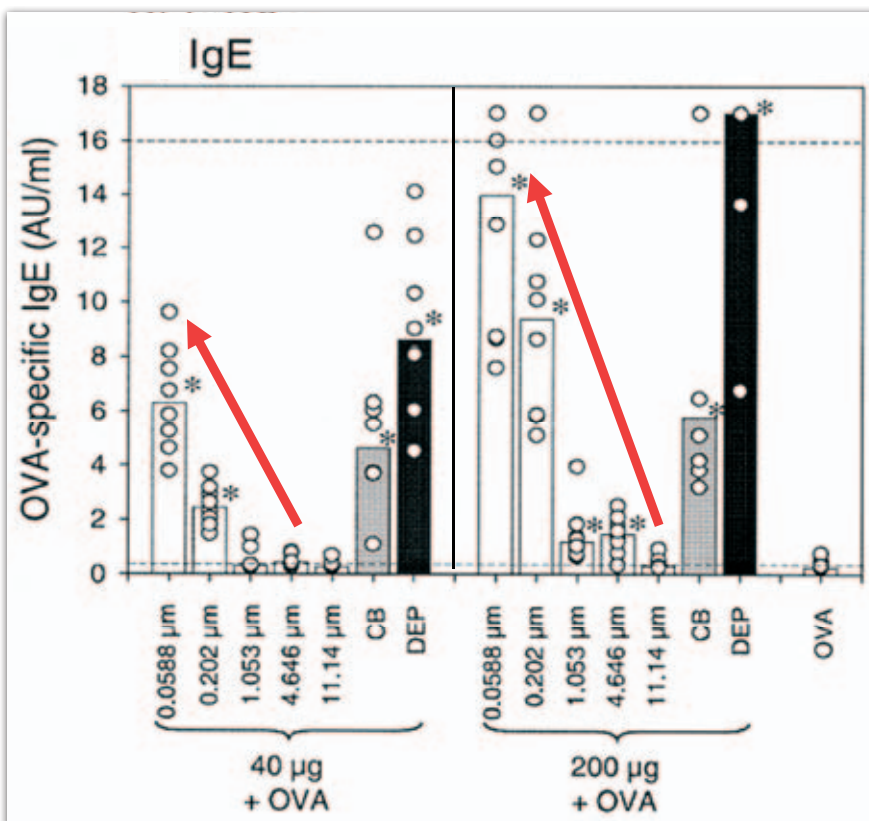
Vi omtaler nedenfor først og fremst *de novo* allergisk sensibilisering, altså utvikling av allergisk immunrespons hos individer som ikke er sensibiliserte mot det aktuelle allergenet tidligere. Vi vil likevel nevne at partikler er vist å ha en forsterkereffekt på allergisk immunrespons også hos allerede sensibiliserte individer, altså ved provokasjon (challenge) (5, 8).

Eksperimentelle studier av partikler og allergisk sensibilisering

Tilstrekkelig små partikler vil ha en forsterkervirkning (adjuvanseffekt)



FIGUR 4 Figuren gjengir allergi-antistoffresponsen (IgE) i mus gitt allergenet ovalbumin (OVA) i én fast dose sammen med 40 µg (venstre del) eller 200 µg (høyre del) rene polystyrenpartikler av ulike størrelser. Partiklene går fra nanostørrelse (om lag som dieseleksospartikler, 59 nm) opp til de største partiklene som måles i luftforurensningsovervåkningen (piggdekkstøv, 11 µm). Pilene illustrerer hvordan den allergiske immunresponsen øker, fra ikke målbar med de største partiklene til meget kraftig med de minste partiklene. Vist er også responsen med samme vektmengde «rene» små kullpartikler (CB) og dieseleksospartikler (DEP), foruten ovalbumin uten partikler (helt til høyre).
MODIFISERT ETTER (11) OG GJENGITT MED TILLATELSE.



på immunresponsen og vil øke allergisk sensibilisering, slik vår forskningsgruppe og senere andre har vist i en rekke publikasjoner (9). I eksperimentelle studier har vi vist at partikler *per se* som fysiske objekter, uavhengig av kjemi, har en forsterkereffekt på utvikling av allergisk immunrespons (10).

Styrken av forsterkervirkningen, og hvorvidt den gjelder i hovedsak allergisk immunrespons eller også andre typer immunrespons, varierer. Imidlertid vil partikler også være bærere av elektrisk ladning, ulike kjemiske stoffer og allergener, ved siden av at partiklenes størrelse og overflatestruktur har betydning. Partiklenes størrelse er vist å være av stor viktighet. I eksperimentelle systemer har vi funnet at grove partikler knapt har adjuvanseffekt i det hele tatt, mens adjuvanseffekten øker med minkende størrelse ned i nanopartikkelområdet (FIG 4, SIDE 9) (11).

I en studie av adjuvanseffekten av partikler samlet fra luften i fire europeiske byer (Oslo, Roma, Łódź og Amsterdam) fant vi også en sterkere adjuvanseffekt av de fine partiklene enn av de grove (12). Tilsvarende betydning av partikkelstørrelsen er funnet i forhold til aktivering av det naturlige immunsystem og infeksjonsforsvar mot *Listeria monocytogenes*, og fin- og nanopartikler synes å aktivere andre cellulære mekanismer enn litt større partikler (13). Elektrisk ladning har betydning for partiklenes biologiske egenskaper. Det samme gjelder form og overflatestruktur (14), men dette er lite studert i forhold til forsterkervirkning på allergisk sensibilisering. Det kan imidlertid være én del av forklaringen på at to typer partikler av tilnærmet samme størrelse, dieseleksospartikler og partikler fra vedfyring, har ulik virkning på det naturlige immunforsvar i lunge (15) og at dieseleksospartikler i våre forsøk virket klart sterkere enn vedfyringspartikler på allergisk sensibilisering (16).

En rimeligvis viktig forklaring på ulik forsterkereffekt av partikler med samme størrelse er forskjell i kjemisk sammensetning og frigjøring av ulike stoffer. Dieseleksospartikler og vedfyringspartikler har forskjeller både når det gjelder metaller,

mineraler og organiske stoffer (17, 18). Dieseleksospartikler, den helsemessig trolig viktigste partikkeltypen i luftforurensning, har en kompleks kjemisk sammensetning, og de kjemiske komponentene er i *in vitro* studier og dyrestudier vist å kunne fremme allergisk immunrespons (4, 19). Derfor vil forsterkereffekten av en partikkel på allergisk sensibilisering i stor grad være en kombinert effekt av virkningen av den fysiske partikkelen og av kjemiske komponenter partikkelen bærer.

En siste mekanisme for partiklers forsterkervirkning på allergisk immunrespons skal nevnes, bærereffekten (carriereffekten). Denne gjelder på makroplanet – transport av allergener fra miljøet til luftveiens slimhinner, men kanskje også intracellulær transport av allergener. Ved siden av at noen partikler mer eller mindre kan bestå av allergent materiale, vil særlig forbrenningspartikler (karbonpartikler) kunne binde allergener fra for eksempel hund og katt eller pollen og virke som transportører av disse (20, 21, 22) (FIG 5). Likeledes kan det være at allergenenes intracellulære transport påvirkes av partiklene.

Epidemiologiske studier og eksperimentelle studier på mennesker

Flere studier gir indikasjoner på at trafikkforurensning og partikkelkomponenten i denne øker allergisk sensibilisering, i tillegg til den fortsatt bedre dokumenterte virkningen med hensyn til økt utvikling av astma, særlig ved eksponering for dieseleksos. I en review av 13 publikasjoner basert på ni kohortstudier fulgt fra 2002 og funnet på PubMed i 2008, fant Bråbäck & Forsberg at svenske, nederlandske og tyske førskolebarn (i motsetning til tiåringer i Norge) hadde økt risiko for allergisk sensibilisering ved eksponering for trafikkforurensning (23). Av enkeltstudier nevner vi at i en svensk undersøkelse av om lag 4000 barn, ble det funnet en tendens til økt allergi ved økende trafikkforurensning, også analysert i forhold til partikkelfraksjonen PM₁₀ som man ville vente kan være mindre sensitiv i forhold til dette utfallet enn finpartikkelfraksjonen PM_{2,5} (24).

I den nederlandske PIAMA-fødselskohorten fant man en sammenheng mellom trafikkforurensning og allergisk sensibilisering mot matallergener ved fire års alder, men ikke lengre ved åtte år (25, 26). I to fødselskohorter fra München (GINA og LISA) ble det funnet en sammenheng mellom eksponering for partikkelforurensning fra trafikk (PM_{2,5}) og allergisk sensibilisering mot pollen (27, 28). Helseeffektene var i undersøkelsen i Münchenområdet avhengige av avstanden fra veien.

Med hensyn til membranmolekyler på celler (biomarkører) som kan gi indikasjon på at immunsystemet vil reagere i en mer allergisk retning, foreligger det en studie fra en gruppe på 20 personer med diabetes type II som ble fulgt i fire dager med omfattende analyser av immunologiske markører på blodmonocytter. Man fant at PM_{2,5} ga oppregulering av molekyler på blodmonocytene som tyder på økt antigenpresentasjon, med mulige konsekvenser for utvikling av autoimmunitet eller allergi (7).

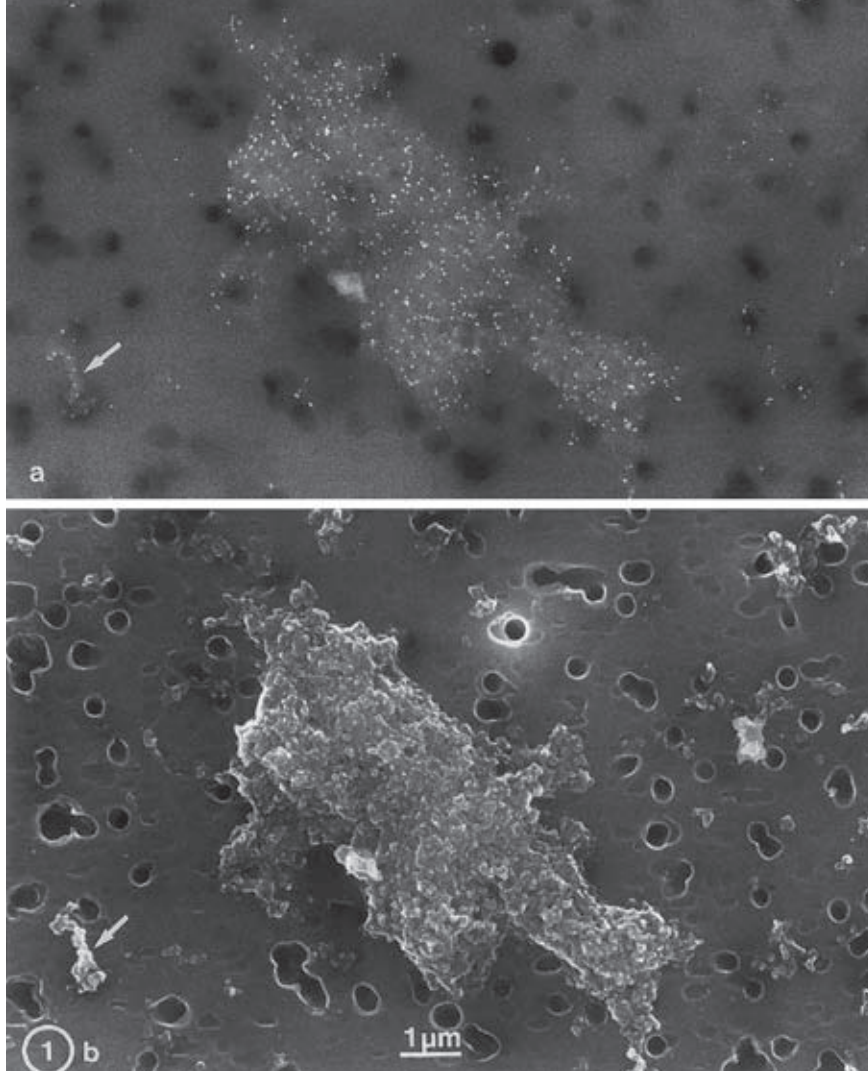
Når det gjelder eksperimentelle studier på mennesker, er det rapportert at dieseleksospartikler gitt intranasalt sammen med et 'nytt' allergen, fremmet utviklingen av allergisk immunrespons (29). Samme forskergruppe har også vist at dieseleksospartikler gitt intranasalt i doser realistiske for eksponering i en amerikansk storby også øker sekundær IgE-respons og at dieseleksospartikler spesifikt stimulerer immunsystemet til å reagere i allergisk retning (4, 5, 6, 30).

Det ufødte barn

Mors eksponering for tobakksrøyk øker risikoen for astma og allergi hos barnet (31). Tobakksrøyk er en kompleks blanding av fine partikler og kjemiske stoffer, og det kan være vanskelig å identifisere hvilke komponenter som er assosierte med et bestemt helseutfall. Partiklene kan bidra til virkningen både i seg selv i egenskap av partikler og som bærere av kjemiske stoffer. Flere typer eksperimentelle studier i mus viser også at påvirkning av mor kan påvirke senere risiko for allergisk

sensibilisering eller astma hos avkommet. Økt tilførsel gjennom mors diett av stoffer som er metylgruppe-donorer er for eksempel rapportert å øke allergisk luftveissykdom hos avkommet [32], og vår forskningsgruppe har i en rekke eksperimentelle studier vist at immunisering av mor med allergen før eller under svangerskapet sterkt nedregulerer avkommets evne til å bli sensibilisert mot det samme allergenet [33]. Dette viser betydningen påvirkning før fødselen kan ha for sensibilisering.

Med hensyn til partikkelforurensning tyder studier i mus på at astma induisert eksperimentelt hos mor eller eksponering av mors lunger med for eksempel dieseleksos før eller under svangerskapet, øker risikoen for allergenindusert allergisk inflammasjon og bronkial hyperreaktivitet eller astma hos avkommet [34, 35]. Avkommet til drektige mus som hadde fått enten dieseleksospartikler eller inerte titanium-dioksidpartikler i nesene, fikk økt mottakelighet for allergenindusert astma uansett partikkeltype gitt til mor [36]. Prenatal eksponering for dieseleksos er funnet å påvirke basale inflammasjonsmarkører i lunge hos avkommet, men ikke immunrespons og allergisk reaksjon [37]. Gode data fra menneske mangler, men basert på de eksperimentelle studiene i mus kan det være grunn til å anta at partikkelforurensning hos gravide kan øke risikoen for astma og allergisk sensibilisering hos avkommet i den grad mor utvikler eller får forverret sin astma. De eksperimentelle studiene gir så langt ikke holdepunkter for en direkte effekt på allergiutvikling hos barnet av mors eksponering for partikkelforurensning dersom hun ikke har astma. Forskningen på dette feltet er imidlertid ennå ikke kommet langt. Det forhold at eksponering for dieseleksos endrer ekspresjonen av immunrelaterte gener i placenta [38], og at trafikkforurensning fører til flere for tidlige fødsler og redusert fødselsvekt, noe som generelt synes å medføre en økt risiko for astma og allergi, er en grunn til bekymring med hensyn til partikkelforurensningens virkning på det ufødte barn også når det gjelder allergi. Gravide bør derfor unngå forurensning fra dieseleksos og annen partikkelforurensning.



FIGUR 5 Aggregater av karbonpartikler fra inneluft i et hjem med katt (nedre bilde). I øvre bilde er preparatet merket med monoklonalt museantistoff mot katteallergenet Feld 1, og framkalt med geiteantistoff mot mus koblet til 30 nm gullkuler. Aggregater av gullkuler (øvre bilde) markerer katteallergen og vises som hvite prikker. Merk at også den lille kullpartikkelen i nedre venstre hjørne bærer katteallergen.

REPRODUSERT ETTER [46] OG GJENGITT MED TILLATELSE.

Samspill mellom partikler og ulike typer forurensning

Når det gjelder samspill mellom partikler og andre forurensningskomponenter som nitrogendioksid og ozon, så er dette biologisk plausibelt, men lot seg ikke påvise i en eksperimentell studie der mus ble utsatt for dieseleksospartikler og NO₂ med allergisk sensibilisering som hovedutfall [39]. Dette kan imidlertid skyldes de eksperimentelle betingelsene. Derimot er det i en eksperimentell studie rapportert en additiv effekt mellom ozon og dieseleksos når det gjelder astmautvikling [40], mens vi ikke er kjent med data om samspill mellom partikler og ozon når det gjelder allergisk sensibilisering.

Andre enn bare luftfaktorer synes også å medvirke når det gjelder virkningen av luftforurensning. De siste årene har det kommet flere studier av virkningen av stress,

barnemishandling og dårlige sosiale forhold ('social pollution'), som i alle fall når det gjelder astma, synes å medvirke til sykdomsutviklingen. Samtidig viser undersøkelser at barn med gode sosiale forhold tåler luftforurensning bedre enn barn som vokser opp under vanskelige forhold [41].

Oppsummering og konklusjon

Partikkelforurensning har mange kilder, noen av dem er naturlige som pollen og ørkensand, andre er skapt av menneskelig aktivitet. Partikler er, avhengig av sin kilde, meget forskjellige, og omdannes også i atmosfæren. Partiklene vil i egenskap av fysisk partikkel ha biologiske effekter, avhengig av sin størrelse, og med sterkest allergifremmende virkning hos de minste partiklene (fine og ultrafine/nanopartikler). Partiklenes kjemi, form og overflatestruktur vil



videre bidra til at ulike partikler har forskjellige biologiske effekter. Når det gjelder negative helsevirkninger, rettes særlig oppmerksomheten mot partikler fra forbrenningsmotorer, spesielt dieselmotorer og slitasjepartikler fra vegoverflaten.

Fra eksperimentelle systemer i forsøksdyr, men også i en viss grad fra eksperimenter i mennesker, foreligger det en stor mengde data som viser at partikler har en fremmende effekt på allergisk immunrespons (adjuvanseffekt). De vil senke terskelen for at en spesifikk IgE-respons vil utvikle seg, gjøre at denne responsen blir sterkere og at også en sekundær IgE-respons vil forsterkes kraftig og slik forverre eksisterende allergi. I fravær av allergener vil også immunsystemet endres og bli mer tilbøyelig til å utvikle en allergisk immunrespons (sensibilisering) ved et møte med antigener/allergener. Sammenlignet med den overveldende mengden eksperimentelle data fra forsøk i dyr og mennesker gir epidemiologiske studier overraskende begrenset støtte for at partikkelforurensning i det virkelige liv fremmer allergisk sensibilisering, men det foreligger en del epidemiologiske studier som finner sammenheng mellom partikkeleksponering og allergisk sensibilisering. Med bedre eksponerings-karakterisering ventes vi å få bedre data. Det foreligger data som kan indikere at partikkelforurensning også virker på barnet før fødselen.

Sluttord

Samtidig som partikkelforurensning i økende grad erkjennes som et miljøproblem i forhold til allergiutvikling og astma, utvikles kunnskapen om finpartiklers immunstimulerende effekt for å øke immunresponsen etter vaksinasjon mot infeksjoner (42). Slik kan de to forskningsfeltene partikkelforurensning og vaksiner ha nytte av hverandre når det gjelder å forstå mekanismene for partikkelens interaksjon med slimhinnene og immunsystemet.

Synspunktene i artikkelen er forfatterens egne og representerer ikke nødvendigvis det offisielle synet til Nasjonalt folkehelseinstitutt.

REFERANSER

- Zielinska B, Samy S, McDonald JD, Seagrave J. Atmospheric transformation of diesel emissions. *Res Rep Health Eff Inst* 2010; 147: 5–60.
- Mallone S, Stafoggia M, Faustini A, Gobbi GP, Marconi A, Forastiere F. Saharan dust and associations between particulate matter and daily mortality in Rome, Italy. *Environ Health Perspect*. 2011; 119: 1409–14.
- Perez L, Tobias A, Querol X, Künzli N, Pey J, Alastuey A, Viana M, Valero N, González-Cabré M, Sunyer J. Coarse particles from Saharan dust and daily mortality. *Epidemiology* 2008; 19: 800–7.
- Diaz-Sanchez D. The role of diesel exhaust particles and their associated polyaromatic hydrocarbons in the induction of allergic airway disease. *Allergy* 1997a; 52(38 Suppl): 52–56; discussion 57–8.
- 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* 1997b; 158: 2406–13.
- 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: 1417–25.
- Schneider A, Alexis NE, Diaz-Sanchez D, Neas LM, Harder S, Herbst MC, Cascio WE, Buse JB, Peters A, Devlin RB. Ambient PM_{2.5} exposure up-regulates the expression of costimulatory receptors on circulating monocytes in diabetic individuals. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 778–83.
- Li N, Harkema JR, Lewandowski RP, Wang M, Bramble LA, Gookin GR, Ning Z, Kleinman MT, Sioutas C, Nel AE. Ambient ultrafine particles provide a strong adjuvant effect in the secondary immune response: implication for traffic-related asthma flares. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010; 299: L374–383.
- Granum B, Løvik M. The effect of particles on allergic immune responses. *Toxicol Sci* 2002; 65: 7–17.
- Granum B, Gaarder PI, Groeng E, Leikvold R, Namork E, Lovik M. Fine particles of widely different composition have an adjuvant effect on the production of allergen-specific antibodies. *Toxicol Lett* 2001; 118: 171–81.
- Nygaard UC, Samuelsen M, Aase A, Løvik M. The capacity of particles to increase allergic sensitization is predicted by particle number and surface area, not by particle mass. *Toxicol Sci* 2004; 82: 515–24.
- Alberg T, Cassee FR, Groeng EC, Dybing E, Løvik M. Fine ambient particles from various sites in europe exerted a greater IgE adjuvant effect than coarse ambient particles in a mouse model. *J Toxicol Environ Health A*. 2009; 72: 1–13.
- Samuelsen M, Nygaard UC, Løvik M. Particle size determines activation of the innate immune system in the lung. *Scand J Immunol* 2009a; 69: 421–28.
- Nygaard UC, Hansen JS, Samuelsen M, Alberg T, Marioara CD, Løvik M. Single-walled and multi-walled carbon nanotubes promote allergic immune responses in mice. *Toxicol Sci* 2009; 109: 113–23.
- Samuelsen M, Cecilie Nygaard U, Løvik M. Particles from wood smoke and road traffic differently affect the innate immune system of the lung. *Inhal Toxicol* 2009b; 21: 943–51.
- Samuelsen M, Nygaard UC, Løvik M. Allergy adjuvant effect of particles from wood smoke and road traffic. *Toxicology* 2008; 246: 124–31.
- Kobach A, Li Y, Yttri KE, Cassee FR, Schwarze PE, Namork E. Physicochemical characterisation of combustion particles from vehicle exhaust and residential wood smoke. *Part Fibre Toxicol* 2006; 3: 1.
- Kobach A, Johansen BV, Schwarze PE, Namork E. Analytical electron microscopy of combustion particles: a comparison of vehicle exhaust and residential wood smoke. *Sci Total Environ* 2005; 346: 231–43.
- 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; 142: 256–63.
- Ormstad H. Suspended particulate matter in indoor air: adjuvants and allergen carriers. *Toxicology* 2000; 152: 53–68.
- Ormstad H, Johansen BV, Gaarder PI. Airborne house dust particles and diesel exhaust particles as allergen carriers. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:702–8.
- Namork E, Johansen BV, Løvik M. Detection of allergens adsorbed to ambient air particles collected in four European cities. *Toxicol Lett* 2006; 165: 71–8.
- Bråbäck L, Forsberg B. Does traffic exhaust contribute to the development of asthma and allergic sensitization in children: findings from recent cohort studies. *Environ Health* 2009; 8: 17.
- Nordling E, Berglund N, Melén E, Emenius G, Hallberg J, Nyberg F, Pershagen G, Svartengren M, Wickman M, Bellander T. Traffic-related air pollution and childhood respiratory symptoms, function and allergies. *Epidemiology* 2008; 19: 401–8.
- Brauer M, Hoek G, Smit HA, de Jongste JC, Gerritsen J, Postma DS, Kerkhof M, Brunekreef B. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J* 2007; 29: 879–88.
- Gehring U, Wijga AH, Brauer M, Fischer P, de Jongste JC, Kerkhof M, Oldenwening M, Smit HA, Brunekreef B. Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 596–603.
- Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U, Behrendt H, Herbarth O, von Berg A, Bauer CP, Wichmann HE, Heinrich J; GINI Study Group; LISA Study Group. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1331–7.
- Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Gehring U, Koletzko S, Bauer CP, Reinhardt D, Wichmann HE, Heinrich J. Respiratory health and individual estimated exposure to traffic-related air pollutants in a cohort of young children. *Occup Environ Med* 2007; 64: 8–16.
- Diaz-Sanchez D, Garcia MP, Wang M, Jyrälä M, Saxon A. Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoantigen in the human mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1183–88.
- Fujieda S, Diaz-Sanchez D, Saxon A. Combined nasal challenge with diesel exhaust particles and allergen induces in vivo IgE isotype switching. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19: 507–512.
- Dieter RR, Zelikoff JT. Early-life environment, developmental immunotoxicology, and the risk of pediatric allergic disease including asthma. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2008; 83: 547–60.
- Hollingsworth JW, Maruoka S, Boon K, Garantzziotis S, Li Z, Tomfohr J, Bailey N, Potts EN, Whitehead G, Brass DM, Schwartz DA. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 3462–9.
- Melkild I, Groeng EC, Leikvold RB, Granum B, Løvik M. Maternal allergen immunization during pregnancy in a mouse model reduces adult allergy-related antibody responses in the offspring. *Clin Exp Allergy* 2007; 32: 1370–6.
- Auten RL, Gilmour MI, Krantz QT, Potts EN, Mason SN, Foster WM. Maternal Diesel Inhalation Increases Airway Hyperreactivity in Ozone Exposed Offspring. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011 Nov 3. [Epub ahead of print] doi:10.1165/rcmb.2011-0256OC
- Fedulov AV, Leme A, Yang Z, Dahl M, Lim R, Mariani TJ, Kobzik L. Pulmonary exposure to particles during pregnancy causes increased neonatal asthma susceptibility. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 38: 57–67.
- Fedulov AV, Leme AS, Kobzik L. Duration of allergic susceptibility in maternal transmission of allergy risk. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 120–8.
- Sharkhuu T, Doerfler DL, Krantz QT, Luebeck RW, Linak WP, Gilmour MI. Effects of prenatal diesel exhaust inhalation on pulmonary inflammation and development of specific immune responses. *Toxicol Lett* 2010; 196: 12–20.
- Fujimoto A, Tsukue N, Watanabe M, Sugawara I, Yanagisawa R, Takano H, Yoshida S, Takeda K. Diesel exhaust affects immunological action in the placentas of mice. *Environ Toxicol* 2005; 20: 431–40.
- Alberg T, Nilsen A, Hansen JS, Nygaard UC, Løvik M. Nitrogen dioxide: no influence on allergic sensitization in an intranasal mouse model with ovalbumin and diesel exhaust particles. *Inhal Toxicol* 2011; 23: 268–276.
- Jang AS, Choi IS, Takizawa H, Rhim T, Lee JH, Park SW, Park CS. Additive effect of diesel exhaust particulates and ozone on airway hyperresponsiveness and inflammation in a mouse model of asthma. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 759–63.
- Shankardass K, McConnell R, Jerrett M, Milam J, Richardson J, Berhane K. Parental stress increases the effect of traffic-related air pollution on childhood asthma incidence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106: 12406–11.
- Lawson LB, Norton EB, Clements JD. Defending the mucosa: adjuvant and carrier formulations for mucosal immunity. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 414–20.
- Wichmann H, Peters A. Epidemiological evidence of the effects of ultrafine particle exposure. *Phil Trans R Soc Lond* 2000; 358:2751–69.
- Ormstad H, Namork E, Gaarder PI, Johansen BV. Scanning electron microscopy of immunogold labeled cat allergens (Fel d 1) on the surface of airborne house dust particles. *J Immunol Methods*. 1995 Dec 1; 187(2): 245–51.
- EPA [Environmental Protection Agency]. Air quality criteria for particulate matter, vol III EPA/600/P-95/001cF. Research Triangle Park: Environmental protection Agency, 1996.
- Ormstad H & Løvik M. Luftforurensning, astma og allergi – betydningen av ulike partikler. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 18: 1777–82.