

Svevestøvspartikler i innemiljøet og allergi

I et doktorgradsprosjekt ble det undersøkt hvordan svevestøvspartikler fra inneluft kan bidra til en allergisk immunrespons og dermed også til astma og andre allergiske sykdommer. Vi ønsket å kvantifisere og karakterisere inhalerbare svevestøvspartikler i inneluft ($< 10 \mu\text{m}$ i diameter, også kalt PM_{10}), med hensyn til mengde, grunnstoffer og størrelsessammensetning. Videre ønsket vi å finne mulige mekanismer for at svevestøv kan påvirke en allergisk immunrespons.

Hovedandelen av partiklene i svevestøvsprøvene fra 29 hjem i Oslo ble funnet å være mindre enn $2,5 \mu\text{m}$ i diameter. Denne $\text{PM}_{2,5}$ -fraksjonen inneholdt mye svovelsyre-aerosoler og silikater, men også en stor andel sotpartikler. De fleste av disse var mindre enn $1 \mu\text{m}$ i diameter. Ved bruk av en immunogullmerkingsteknikk ble sotpartiklene funnet å ha flere ulike allergener bundet til overflaten. Allergenene ble funnet så å si utelukkende på sotpartikler. Videre ble det funnet at partikler fra dielekseksos kunne binde forskjellige velkjente allergener *in vitro*. Dielekseksospartikler utgjør trolig en betydelig andel av sotpartiklene funnet i svevestøvsprøvene. I museforsøk ble det funnet at svevestøvet bidro til en lokal betennelsesreaksjon og hadde en forsterkende effekt på produksjonen av IgE-antistoffer mot modellallergenet ovalbumin.

Det er i dag bred enighet om at forekomsten av astma og allergi har økt i de senere år (2–4). Årsakene til den økende forekomsten av astma og allergi er imidlertid ukjent. Det er lite trolig at den genetiske sammensetningen av den vestlige befolkning har gjennomgått store forandringer de senere tiår. Det er derfor mer trolig at økningen skyldes forandringer i levestett og/eller miljøfaktorer (5, 6). Enkelte av miljøfaktorene som har vært diskutert er utendørs luftforurensning (partikler fra dielekseksos, ozon, SO_2 , NO_2), reduksjon i utskiftning av inneluft og økt eksponering for innedørs luftforurensning, da spesielt sigarettøyk, samt eksponering for potente allergener (7). Det er blitt anslått at et menneske i den vestlige del av verden til-

Heidi Ormstad

heidi.ormstad@folkehelsa.no

Avdeling for miljømedisin

Statens institutt for folkehelse

Postboks 4404, Nydalen

0403 Oslo

Ormstad H.

Suspended particulate matter in indoor air: relation to allergy.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1344–50.

Background. The overall aim of this study was to investigate how airborne house dust particles may contribute to an allergic immune response, and thereby also to asthma and allergic diseases.

Material and methods. Using transmission electron microscopy, we quantified and characterized airborne house dust particles, with regard to elemental and size distribution. Furthermore, an immunogold labelling technique was used to study whether some common allergens were present on the surface of airborne house dust particles. Finally, a mouse model was used to study the adjuvant activity of airborne house dust on the IgE antibody response.

Results. A vast majority of the airborne particles samples from homes in Oslo were found to be less than $2.5 \mu\text{m}$ in diameter, thus they are liable to penetrate deep into the respiratory tree. This $\text{PM}_{2,5}$ fraction contained, in addition to sulphur aerosols and silicates, many soot particles, most of them being less than $1 \mu\text{m}$ in diameter. These soot particles were found to carry allergens on their surface. We also found that diesel exhaust particles, which is probably a main soot component of airborne house dust, absorbed several well-known allergens *in vitro*. Furthermore, the airborne house dust particles were found to elicit a local lymph node response, and to have an adjuvant activity on the production of IgE antibodies to ovalbumin as a model allergen.

Interpretation. These results show that indoor suspended particulate matter contains a lot of potential allergen carriers, i.e. soot particles (carbon aggregates), most of them being less than $1 \mu\text{m}$ in diameter and thereby able to transport allergens deep into the airways. In addition, our results indicate that suspended particulate matter may have an adjuvant effect on the production of IgE to common environmental allergens, and also may provoke a local inflammatory response.

Artikkelen bygger på en oversiktsartikkel publisert i *Toxicology* (1)

bringer 95 % av tiden innendørs (8). Når det gjelder betydningen av forurensningsfaktorer, er det dermed mest nærliggende å tro at faktorer i innemiljøet er av størst betydning. Noen av disse kan imidlertid opprinnelig stamme fra utemiljøet, som for eksempel partikler fra dielekseksos. Til tross for anta-

kelser om innemiljøets betydning er det lite sannsynlig at én enkelt komponent vil bli funnet å være ansvarlig for den økte forekomsten av astma og allergi, snarere er det flere samvirkende faktorer.

Svevestøvspartikler

Partikler kan defineres som «enhver liten del av et materiale eller en dråpe, organisk eller ikke-organisk, levende eller ikke-levende, som kan bli luftbåren» (9). Partikulær luftforurensning refererer seg til en blanding av faste eller «flytende» partikler i luften, der partiklene typisk har ulik størrelse, sammensetning og opprinnelse (10). Seaton og medarbeidere beregnet at med den mengden av partikler som ble målt i Birmingham på en gitt dag i 1995 (100 000 partikler/ml luft), vil hver acinus i lungene kunne motta rundt 30 millioner partikler og hver alveole rundt 1 500 partikler på 24 timer, og 50 % av disse partiklene vil deponeres (11). Dette illustrerer hvor viktig partikkelforurensning kan være i forhold til helse i luftveiene.

Helserisiko er i all hovedsak blitt assosiert med svevestøvspartikler på $10 \mu\text{m}$ i diameter eller mindre (12, 13). Disse partiklene refereres ofte til som inhalerbare. Betegnelsene PM_{10} , som ofte blir brukt om denne partikkelfraksjonen, uttrykker en massekonsentrasjon og benevnes som $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Denne fraksjonen deler man inn i en såkalt grovfraksjon ($> 2,5 \mu\text{m}$ i diameter) og en finfraksjon ($< 2,5 \mu\text{m}$ i diameter) (14), hvorav den siste også ofte refereres til som $\text{PM}_{2,5}$.

Svevestøvspartikler og luftveissymptomer

Økningen i allergiske lidelser (inklusive astma) over flere tiår har vært koblet til en økning i miljøforurensning (7, 15–17). Vanlige luftforurensningskomponenter, så å si uten unntak, representerer en belastning for en astmatiker (18). De viktigste luftforurensningskomponentene som har vært assosiert med astma er svoveldioksid (SO_2 , sure aerosoler), ozon (O_3), nitrogenoksid (NO_2) og partikkelforurensning (13, 19). I flere artikler er det rapportert effekter av disse komponentene på lungefunksjon og luftveissymptomer. Særlig er partikkelforurensning ofte blitt funnet å forårsake luftveissymptomer (12, 13, 20–23). I økende grad er det blitt klarlagt at helseeffektene er knyttet til finfraksjonen av svevestøvet snarere enn grovfraksjonen (23–25). Til tross for at mange har funnet en klar samvariasjon mellom par-

tikulær forurensning og luftveissymptomer, er de direkte årsakene, dvs. de bakenforliggende mekanismene, ennå ikke fullt ut forstått.

Aeroallergener

Sensibilisering for allergener skjer vanligvis via slimhinneoverflater i luftveiene eller mage-tarm-kanalen eller gjennom huden. Aeroallergener er luftbårne allergener som vanligvis er bestanddeler av svevestøvspartikler. Den opprinnelige kilden kan f.eks. være middfeces, pollenkorn, eller andre typer partikler. Flere ulike aeroallergener er viktige ved astma, inkludert inneallergener fra husstøvmidd, katt, hund og kakerlakker, samt uteallergener fra pollen (26–28). Mange astmatikere er blitt funnet å være sensibilisert mot disse allergenene (29). Platts-Mills & Carter konkluderer med at barn som blir allergiske mot fremmede proteiner i hjemmet, har økt risiko for astma, og at kontinuerlig eksponering bidrar til sykdom (30). Riktignok er en årsakssammenheng mellom allergeneksponering og primær utvikling av astma ikke formelt bevist (31), og ny forskning sår tvil om sammenhengen (32, 33).

Den relative viktigheten av ulike allergener rundt i verden er avhengig av klima og levested. Studier fra Norge tyder på at inneallergener er av størst betydning (34).

Mulige effekter

av små svevestøvspartikler på en allergisk luftveisrespons

Det er ennå ikke fullt ut forstått på hvilken måte og i hvilken grad svevestøvspartikler kan bidra til astma og andre luftveissymptomer. Enkelte mulige mekanismer har imidlertid vært studert og diskutert.

For det første kan svevestøvspartikler inneholde komponenter som kan forårsake en ikke-spesifikk betennelsesreaksjon i luftveiene. Videre kan det tenkes at partikler kan modifisere immunresponsen, for eksempel til produksjon av antistoffklassen IgE. En tredje mulighet som har vært diskutert, er den at svevestøvspartikler kan være bærere av allergener i luften. Dette kan være en viktig måte for transport av allergenene ned i lungene.

Vi ønsket å undersøke hvordan innendørs svevestøvspartikler kan bidra til en allergisk immunrespons, og dermed også til astma og andre luftveissymptomer. I henhold til de allerede diskuterte mekanismene for hvordan svevestøvspartikler kan påvirke en allergisk immunrespons, ble følgende spørsmål stilt: Kan velkjente allergener som Fel d 1 (katt), Can f 1 (hund), Bet v 1 (bjørkepollen) and Der p 1 (husstøvmidd) påvises på overflaten av identifiserbare partikler i innendørs svevestøvsprøver ved bruk av immunoelektronmikroskopi? Og videre, kan allergener festes in vitro til dieseleksospartikler, som trolig er en viktig bestanddel av sotfraksjonen i svevestøv? Og sist, men ikke minst, har

innendørs svevestøvspartikler en adjuvans-effekt på immunresponsen mot modellallergenet ovalbumin, både med hensyn til en lokal cellulær respons og til produksjon av spesifikt IgE?

Materiale og metode

Metodene er nærmere beskrevet i primærpublikasjonen (1). En kort beskrivelse gis i resultatkapitlet nedenfor.

Resultater

Kvantifisering og karakterisering av svevestøvspartikler i innemiljøet

Svevestøv ble samlet på polykarbonatfiltre fra 29 hjem i Oslo fra mars 1994 til januar 1995 ved bruk av en vakuumpumpe (35).

Konsentrasjonen av svevestøvspartikler målt i de 29 hjemmene varierte fra 9 µg/m³ til 56 µg/m³ (median 26 µg/m³). I 25 av de 29 hjemmene ble det funnet en høyere svevestøvs-konsentrasjon inne enn ute, og median inne-ute-ratio ble funnet å være 1,43. Videre ble det funnet en signifikant samvariasjon mellom inne- og uteprøvene. I hjem med elektriske ovner ble den gjennomsnittlige svevestøvs-konsentrasjonen funnet å være signifikant høyere enn i hjem med radiator.

Analyse av svevestøvsprøvene i transmisjonselektronmikroskopi viste at silikater og karbonaggregater (sot) var de partikkeltypene som hyppigst forekom i inneluften. Hovedandelen av partiklene var mindre enn 2,5 µm i diameter. Denne PM_{2,5}-fraksjonen inneholdt en betydelig mengde sotpartikler og sure svovelsyre-aerosoler (dråper), vanligvis mindre enn 1 µm i diameter. Også mange silikater ble funnet å være mindre enn 2,5 µm i diameter. Den grove fraksjonen (partikler > 2,5 µm i diameter) inneholdt mest organisk materiale, silikater og større sotaggregater. Figur 1 viser transmisjonselektronmikroskopibilder av de hyppigst forekommende partiklene.

Svevestøvspartikler som allergenbærere

Immungullmerking ble benyttet for å forsøke å påvise enkelte velkjente allergener på overflaten av partiklene i svevestøvsprøvene. Katteallergenet Fel d 1 ble ved bruk av denne metoden funnet så å si utelukkende på overflaten av kun én bestemt type svevestøvspartikkel, nemlig sotpartikler (karbonaggregater) (36). Både mindre (< 1 µm) og større (10 µm) aggregater ble funnet å ha Fel d 1 festet til overflaten (fig 2). Ingen signifikant gullmerking ble funnet på andre typer partikler, verken organiske eller ikke-organiske. Fel d 1 ble funnet i alle de ti hjemmene som ble undersøkt. Imidlertid ble det subjektivt anslått at sotpartiklene hadde mer allergen på seg i hjemmene med katt.

Også allergenene Can f 1 fra hund og Bet v 1 fra bjørkepollen ble påvist på overflaten av sotpartikler i svevestøvsprøvene (37). Begge gav svakere merking av sotpar-

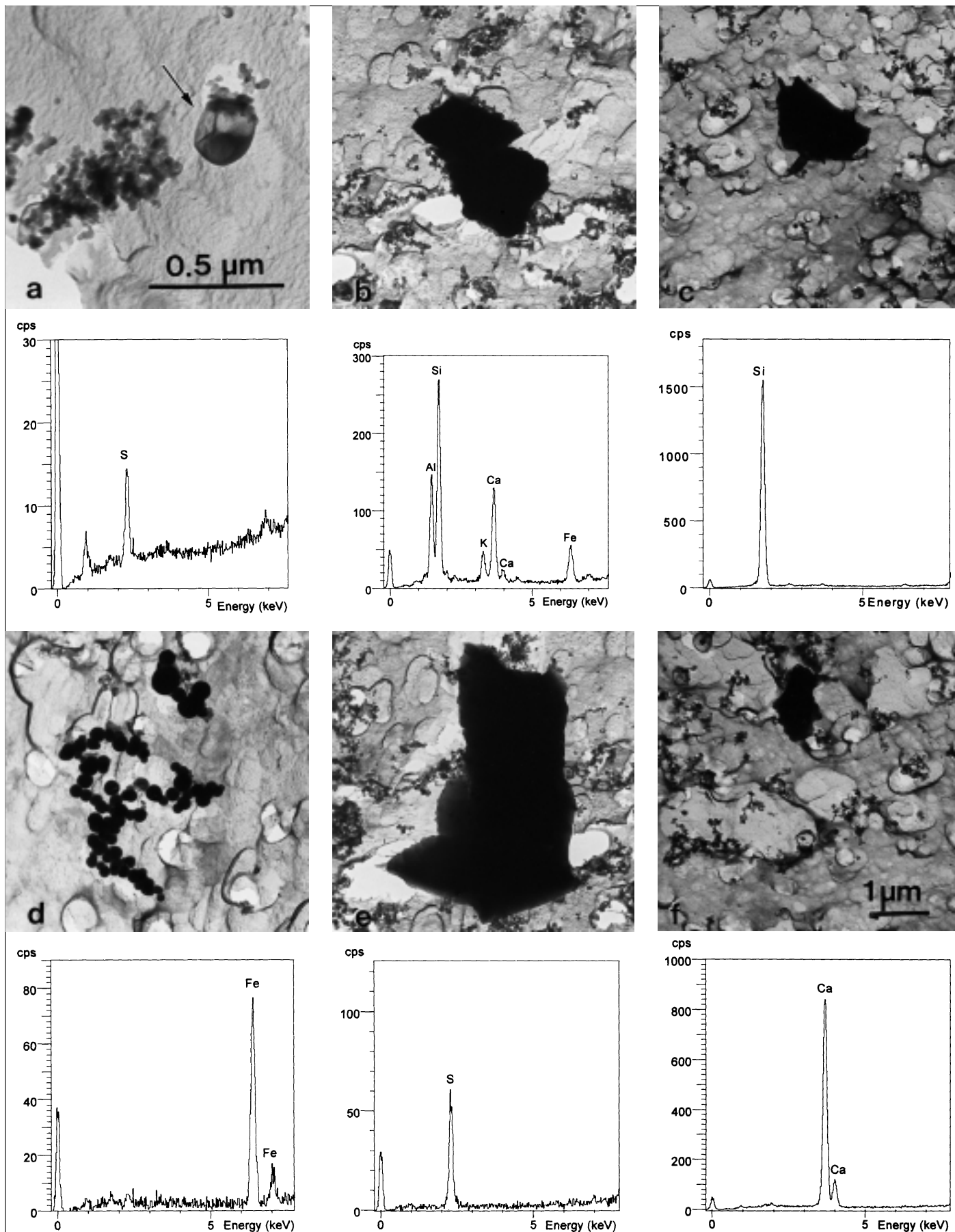
tiklene enn det som tidligere var funnet for Fel d 1 (36). Can f 1 ble funnet både i hjem med og i hjem uten hund. Men, som for katt, ble det vurdert å være mer Can f 1 allergener på sotpartiklene i hjemmene med hund. Når det gjelder Bet v 1, viste prøvene tatt i april/mai som ventet en mye sterkere merking av sotpartiklene enn i prøvene samlet gjennom høsten og vinteren. Allergenet Der p 1 fra husstøvmidd ble ikke funnet på overflaten av sotpartikler i noen av de ti hjemmene vi undersøkte.

I forbindelse med denne studien undersøkte vi hvorvidt dieseleksospartikler, som trolig utgjør en betydelig andel av sotpartiklene funnet i svevestøv, kan binde de omtalte allergenene i løsning. Vi fant da at alle disse allergenene bandt dieseleksospartiklene in vitro, inkludert Der p 1, til tross for at dette allergenet altså ikke ble funnet naturlig forekommende på sotpartikler i luften.

Svevestøvspartikler som adjuvans for allergisk immunreaksjon

Vi ønsket å undersøke teorien om at svevestøvspartikler kan bidra til å forsterke en allergisk respons. Til dette formålet benyttet vi det såkalte popliteale lymfeknuteassayet. Vi undersøkte den lokale lymfeknuteresponsen i grupper av åtte mus som hadde fått injisert en testløsning (38). Musene fikk svevestøvspartikler eller dieseleksospartikler sammen med ovalbumin, eller svevestøvspartikler eller dieseleksospartikler alene på dag 0, for så å få en ovalbumin forsterkningsdose (boosterdose) på dag 21. Forsøket ble avsluttet på tre ulike tidspunkter, dag 20, 26 eller 33. Vekt, celletall og celledeling (proliferasjon) i den popliteale lymfeknuten ble målt, i tillegg til produksjonen av ovalbuminspesifikt IgE i serum (ELISA). Dieseleksospartikler ble inkludert i denne studien som en partikkeltype med kjent adjuvanseffekt på en allergisk respons. Både dieseleksospartikler + ovalbumin, svevestøvspartikler + ovalbumin og svevestøvspartikler alene gav signifikant økt ($p < 0,05$) respons i lymfeknuten for vekt, celletall og proliferasjon sammenliknet med ovalbumin alene (38). Med andre ord, svevestøvspartikler gitt sammen med ovalbumin, men også svevestøvspartikler gitt alene, gav en forsterket lokalreaksjon i lymfeknuten sammenliknet med ovalbumin alene.

Når det gjelder IgE-produksjonen, ble det funnet at mus immunisert med dieseleksospartikler + ovalbumin og mus immunisert med svevestøvspartikler + ovalbumin begge viste en signifikant økning i produksjonen av ovalbuminspesifikt IgE på dag 26, fem dager etter forsterkningsdosen med ovalbumin, i forhold til mus immunisert med ovalbumin alene ($p < 0,05$) (fig 3). Økt produksjon av ovalbumin-spesifikt IgE ble ikke funnet når svevestøvspartikler ble gitt alene før ovalbuminforsterkningen. En kontrollgruppe som ble gitt svevestøvspartikler + ovalbumin først, for så å få kun medium



Figur 1 Ulike typer partikler som ofte er å finne i innendørs svevestøvsprøver avbildet i et transmisjonselektronmikroskop. Under hvert bilde er de respektive partiklers spektre fra røntgenmikroanalyse. a) Sotpartikkel/karbonaggregat og svovelsyre-aerosol (pil), begge med karakteristisk morfologi og størrelse. b) Typisk kompleks silikat med hensyn til grunnstoffsammensetning. c) Ren silikat. d) Aggregater av karakteristiske runde jernpartikler. e) Typisk svovelholdig partikkel. f) Ren kalsiumpartikkel

istedenfor ovalbuminforsterkning dag 21, viste ingen klar økning i IgE-nivåene. Disse resultatene viser at små svevestøvspartikler fra inneluft øker produksjonen av ovalbuminspesifikt IgE når de gis sammen med ovalbumin, sammenliknet med om ovalbumin blir gitt alene. Med andre ord har små svevestøvspartikler fra inneluft en adjuvans-effekt og øker produksjonen av spesifikt IgE mot modellallergen ovalbumin.

Diskusjon

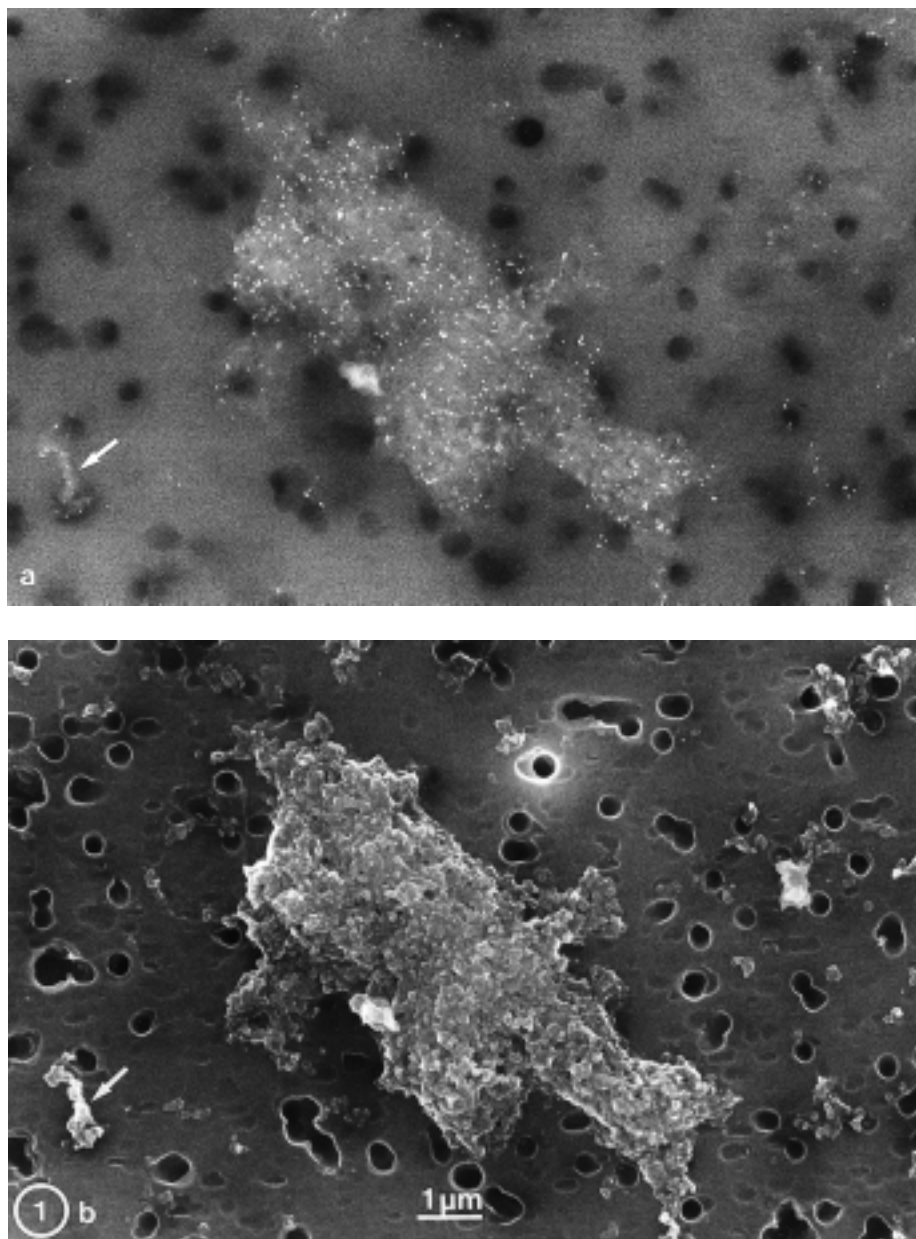
Svevestøvspartikler i norske hjem

Hovedandelen av partiklene i svevestøvsprøvene fra inneluft ble funnet å være partikler mindre enn $2,5\ \mu\text{m}$ i diameter, dvs. de tilhører finfraksjonen (eller $\text{PM}_{2,5}$ -fraksjonen) av svevestøvet. Disse ørsmå partiklene vil trolig i større grad enn større partikler ha negative virkninger på helsen. Allerede i 1987 rapporterte Özkaynak & Thurston økt dødelighet som var assosiert med finfraksjon snarere enn med den totale mengden svevestøvspartikler (39).

Silikater, sotpartikler (karbonaggregater) og svovelsyreaerosoler var de tre partikkeltypene som hyppigst ble funnet i svevestøvsprøvene. Omtrent 90 % av silikatene funnet i svevestøvsprøvene var av kompleks natur, og inneholdt ofte aluminium, kalium, kalsium og jern. Hovedandelen av silikatene var i størrelsesområdet $2\text{--}4\ \mu\text{m}$. Metaller frigjort fra partikler er i rotter vist å kunne gi lungeskade (40), samt å kunne øke sensibiliseringen mot allergener fra husstøvmidd (41).

Sotpartikler (karbonaggregater) ble identifisert i absolutt alle svevestøvsprøvene, og ofte i betydelige mengder. Trolig kommer en stor del av disse fra dieseleksos. Ved analyse i elektronmikroskopet kan man ikke skille disse sotpartiklene fra kommersielt tilgjengelige dieseleksospartikler, de er morfologisk sett helt like. Det er kjent at dieselmotorer frigjør om lag 100 ganger mer partikler per kjørtet distanse enn bensinmotorer (42, 43). Det er dessuten blitt hevdet at den største kilden til svevestøvspartikler som stammer fra menneskelig aktivitet, faktisk er dieseleksos (44). Også andre forbrenningsprosesser kan imidlertid bidra til sotpartiklene som ble funnet i svevestøvsprøvene. Dieseleksospartikler er i flere tidligere studier blitt funnet å ha en adjuvans-effekt på produksjonen av spesifikt IgE mot bestemte allergener (45, 46). Videre har studier av Devalia og medarbeidere indikert at dieseleksospartikler kan ha en skadelig effekt på slimhinneoverflaten i luftveiene (19). Det er i denne sammenheng bekymringsfullt at hovedandelen av sotpartiklene i inneluft ble funnet å være mindre enn $1\ \mu\text{m}$ i diameter.

Svovelsyreaerosolene som ble funnet i svevestøvsprøvene var, som sotpartiklene, i all hovedsak mindre enn $1\ \mu\text{m}$ i diameter. Høy andel av svovel i finfraksjonen er også blitt rapportert av andre tidligere (14). Sure



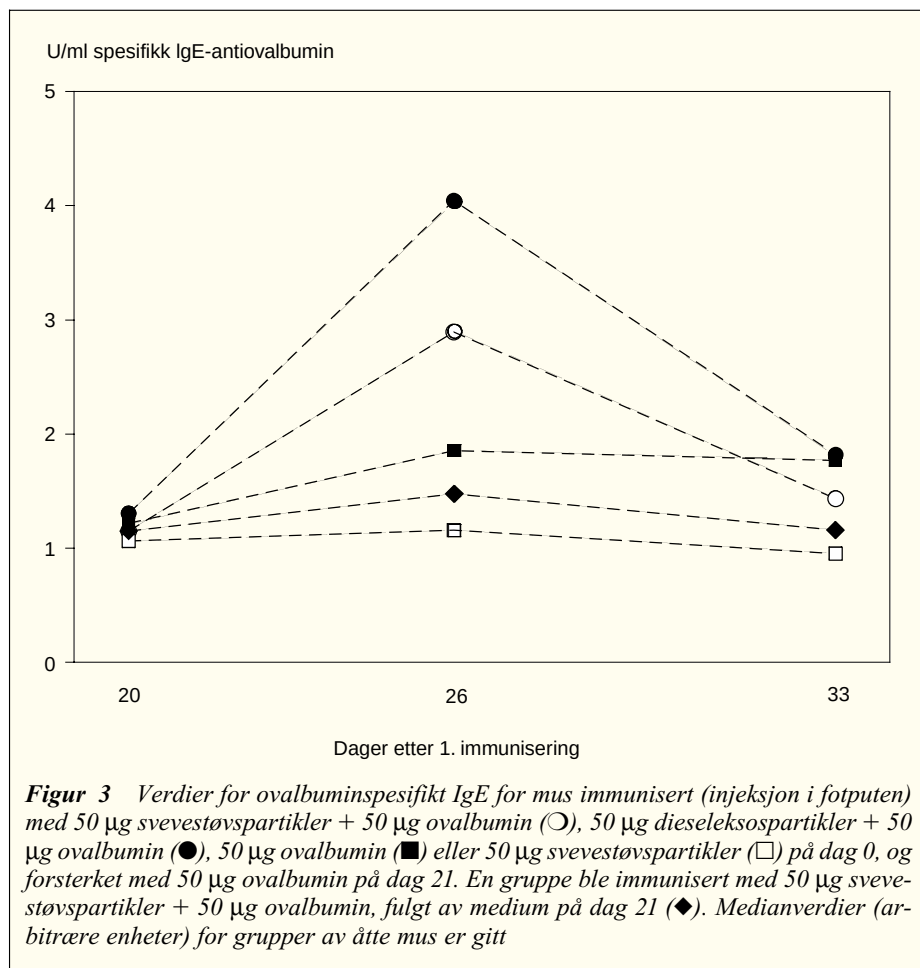
Figur 2 Bilde tatt i et scanningelektronmikroskop av sotpartikler (karbonaggregater) i en svevestøvsprøve fra et hjem med katt, merket med mus IgG1 anti-Fel d 1. Sekundærantistoffet er geit anti-mus IgG konjugert med 30 nm gullpartikler. a) Avbildet med tilbakespredte elektroner som viser gullmarkøren for allergenet. b) Avbildet med sekundærelektroner som viser overflatestrukturen av sotpartiklene. Legg merke til gullmerkingen også av de minste sotpartiklene. $\times 13\ 000$

svovelsyreaerosoler kommer fra oksidasjon av SO_2 i kombinasjon med fuktig luft, og de har en typisk diameter på $0,3\text{--}0,6\ \mu\text{m}$ (47). Når det gjelder en mulig skadelig effekt av disse svovelsyreaerosolene, har det vært rapportert at de kan gi økte luftveissymptomer (48, 49). Det er blitt rapportert at hos mennesker vil 77 % av inhalert aerosol av svovelsyre deponeres i lungenes alveolære region (50).

Totalt sett viser disse resultatene at svevestøvsprøver samlet i norske hjem inneholder flere forskjellige partikler som kan gi luftveissymptomer, og at en stor andel av disse partiklene er så små (mindre enn $1\ \mu\text{m}$) at de kan trenge dypt ned i lungene.

Svevestøvspartikler som bærere av allergener

Med en immungullmerkingsteknikk ble det vist at velkjente allergener var festet på overflaten av sotpartikler i svevestøvsprøvene. Dette var allergenene Fel d 1 (katt), Can f 1 (hund) og Bet v 1 (bjørkepollen) (36, 37). Allergenet Der p 1 fra husstøvmidd ble imidlertid ikke funnet å være bundet til sotpartikler i svevestøvsprøvene, og heller ikke i særlig grad til andre typer partikler. Tidligere studier har vist allergenaktivitet i ulike størrelsesfraksjoner av svevestøvspartikler ved bruk av ELISA (51–53) og RAST (54). Det er imidlertid ikke tidligere blitt undersøkt om allergenene er assosiert med bestemte



typer svevestøvspartikler. Immungullmerkningsteknikken som er benyttet i denne studien, gjorde det mulig å konkludere at allergenene Fel d 1, Can f 1 og Bet v 1 så å si eksklusivt var festet til sotpartikler i svevestøvsprøvene. Både Fel d 1 og Can f 1 ble funnet både i hjem med og i hjem uten katt og hund. Slike funn er også rapportert tidligere (55–59). Når det gjelder Bet v 1, ble det funnet allergener på sotpartikler i svevestøvsprøvene også utenfor pollensesongen. Tilsvarende er også funnet av andre tidligere (60).

Ettersom vi antar at dieselstøvspartikler utgjør en betydelig andel av sotpartiklene funnet i svevestøv, undersøkte vi hvorvidt dieselstøvspartikler kunne binde de omtalte allergenene in vitro (37). Vi fant at alle allergenene festet seg til dieselstøvspartikler, inkludert Der p 1, til tross for at dette allergenet altså ikke ble funnet å være naturlig festet til sotpartikler i svevestøvsprøvene.

Dieselstøvspartikler er også tidligere blitt rapportert å binde proteiner (allergener) (61, 62). Hvorvidt et allergen binder seg til dieselstøvspartikler/sot i luften, kan, i tillegg til ladningen på proteinet (37), avhenge av om allergenet kommer i kontakt med partiklene under passende omstendigheter. Dette kan være en forklaring på hvorfor Der p 1 ikke ble funnet på svevestøvsprøvene. Allerge-

net Der p 1 er lett vannløselig og er assosiert med membranen som omslutter middfecespartiklene, som har en typisk diameter på 10–40 µm (63). Trolig gir ikke det fysiske miljøet i luften (fuktighet/temperatur) de passende forhold for at Der p 1 kan frigjøres og løses. Også andre har tidligere rapportert fravær av Der p 1 i prøver med svevestøvsprøvene, der Fel d 1- og Can f 1-allergener er til stede (64). Tovey og medarbeidere kunne ikke finne Der p 1 på svevestøvsprøvene i enkelte hjem dersom luften ble virvlet opp (65). Allergenet var da hovedsakelig assosiert med partikler større enn 10 µm.

I motsetning til Der p 1 kan Fel d 1 og Can f 1 mer sannsynlig bli luftbårne, da begge er til stede i dyrets spytt (66, 67). Det er dermed sannsynlig at disse allergenene kan bli luftbårne som spyttedråper eller som tørket spytt fra pelsen for så å feste seg til de «klebrige» sotpartiklene i luften. Også andre har funnet Fel d 1 (51, 68) og Can f 1 assosiert med svevestøvsprøvene så små som < 2,5 µm (69). Bet v 1 er kjent å kunne frigjøres i store mengder fra bjørkepollenkorn under fuktige forhold (70, 71), Ormstad, upubliserte resultater). Det er dermed sannsynlig at Bet v 1 kan bli luftbårent og feste seg til sotpartikler i omgivelsene under fuktige forhold. Schäppi og medarbeidere har

tidligere funnet Bet v 1 i alle størrelsesfraksjonene som ble undersøkt, inkludert den aller minste (partikler < 1 µm) (53).

Det viktigste spørsmålet når det gjelder aeroallergener er hvorvidt det er et forhold mellom allergeneksponering og astma. Det er en godt dokumentert sammenheng mellom allergeneksponering og utvikling av allergi, men sammenhengen mellom allergeneksponering og sykdom er mer usikker (31). Det er fremdeles en del studier som motsier et klart forhold mellom innendørs allergeneksponering og astma. Platts-Mills og medarbeidere (8) diskuterer enkelte faktorer som kan «tilsløre» et forhold mellom allergenmålinger i hjem og astmasymptomer. Den viktigste av disse er kanskje den at kvantifiseringen av katt-, hund- og middallergener i tepper og senger (som for det meste er gjort i slike studier) ikke gjenspeiler den mengde allergen som når lungene. Det vil derfor være feilaktig å konkludere, på grunnlag av mangelen på bevis for en assosiasjon mellom målt allergen i sedimentert støv og astmatiske symptomer, at det ikke eksisterer et forhold mellom allergeneksponering og astma. Mengden av luftbåret allergen assosiert med ulike størrelsesfraksjoner av svevestøvspartikler vil være et mye mer relevant mål for den faktiske eksponeringen.

Allergiforsterkende aktivitet av svevestøvspartikler

Svevestøvspartikler ble som nevnt funnet å øke lokal cellulær respons i lymfeknuten, ikke bare sammen med ovalbumin, men også alene. Det faktum at svevestøvspartikler alene (i motsetning til dieselstøvspartikler) (45) forårsaker en forsterket respons, er ikke overraskende. Som allerede beskrevet ble sotpartiklene i svevestøvsprøvene funnet å være bærere av viktige allergener, slik at svevestøvspartikler faktisk kan etterlikne en blanding av dieselstøvspartikler (sot) og allergener. Dessuten viste analysene i transmisjonselektronmikroskopi at svevestøv inneholder mange ulike typer partikler, hvorav flere ikke kan utelukkes fra å bidra til en slik forsterket lymfeknuterespons. Dette betyr at svevestøv trolig inneholder både biologiske (f.eks. endotoksin og soprodukter) og ikke-biologiske komponenter som kan bidra til en forsterket lymfeknuterespons.

Når svevestøvspartikler ble gitt sammen med ovalbumin, gav det større produksjon av ovalbuminspesifikt IgE enn når ovalbumin ble gitt alene. Dette betyr at svevestøvsprøvene har en adjuvansaktivitet på produksjonen av spesifikt IgE mot ovalbumin. Dieselstøvspartikler ble funnet å ha en tilsvarende effekt, hvilket også har vært rapportert tidligere (45, 46, 72). Et interessant spørsmål i denne sammenheng er selvsagt om det er bestemte partikkeltyper i svevestøv, for eksempel sot (dieselstøvspartikler) som er ansvarlig for denne effekten, eller om det skyldes additive eller synergistiske ef-

fekter mellom ulike svevestøvskomponenter. Det er nærliggende å tro at sotpartiklene i svevestøv i det minste er medansvarlig for denne effekten, dette siden dieselseksopartikler gir samme respons. Det kan imidlertid ikke utelukkes at også andre komponenter i støvet kan bidra.

Hva kan så være mekanismen bak denne allergiforsterkende effekten som svevestøvpartikler og dieselseksopartikler har på produksjonen av IgE? Når det gjelder dieselseksopartikler, har det i den senere tid vært gjort mange studier, både i mennesker og mus, som har vist at dieselseksopartikler gitt sammen med allergen kan indusere en allergirelatert Th₂-type immunrespons og produksjon av allergenspesifikt IgE (73). Mekanismene bak dette er ennå ikke fullt klarlagt. Den allergenbærende effekten av sot/dieselseksopartikler (37) kan være en viktig faktor for adjuvansaktiviteten. Deres ovalbumin fremdeles er bundet til partiklene når de når immunsystemet, vil ovalbumin trolig frigjøres sakte og over tid, og dermed sørge for en slags «depoteffekt». Dette kan være situasjonen i «det virkelige liv» når allergenbærende sotpartikler kommer inn i luftveiene. Videre kan det være at støvpartiklene også er bærere av substanser med kjent adjuvanseffekt, som β -glukan (74) og endotoksin. Endelig er det nylig vist i vårt laboratorium at fine partikler i seg selv har en forsterkende effekt på allergisk immunrespons, også uavhengig av allergenbæring og kjemiske komponenter (75).

Arbeidet ble finansiert av et doktorgradsstipend til forfatteren (BA30854) fra Norges forskningsråd. Jeg takker mine doktorgradsveiledere Bjørn Johansen og Per-Ivar Gaarder, samt Martinus Løvik, for utmerket veiledning gjennom arbeidet. Videre takker jeg Ellen Namork, Åse Eikeset, Else-Carin Groeng, Rita-Bente Leikvold og Berit Stensby for uvurderlig hjelp og assistanse.

Litteratur

- Ornstad H. Suspended particulate matter in indoor air: adjuvants and allergen carriers. *Toxicology* 2000; 152: 53–68.
- Jarvis D, Burney P. ABC of allergies. The epidemiology of allergic disease. *BMJ* 1998; 316: 607–10. Erratum *BMJ* 1998; 316: 1078.
- Mushinski M. Average hospital charges for asthma treatment: United States. *Stat Bull Metrop Insur Co* 1997; 87: 26–32.
- Shy MR. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 233–52.
- Løvik M. Auka forekomst av allergi – finn vi årsakene i moderne livsstil? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 3287–91.
- Sears MR. Epidemiology of childhood asthma. *Lancet* 1997; 350: 1015–20.
- Peden DB. Development of atopy and asthma: candidate environmental influences and important periods of exposure. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (suppl 3): 475–82.
- Platts-Mills TA, Sporik RB, Wheatley LM, Heymann PW. Is there a dose-response relationship between exposure to indoor allergens and symptoms of asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 435–40.
- Salvaggio JE. Inhaled particles and respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 304–9.
- Health effects of outdoor air pollution. Part 2. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 477–98.
- Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 1995; 345: 176–8.
- Choudhury AH, Gordian ME, Morris SS. Associations between respiratory illness and PM10 air pollution. *Arch Environ Health* 1997; 52: 113–7.
- Pope CA. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanisms and who's at risk? *Environ Health Perspect* 2000; 108 (suppl 4): 713–23.
- Clayton CA, Perritt RL, Pellizzari ED, Thomas KW, Whitmore RW, Wallace LA et al. Particle Total Exposure Assessment Methodology (PTEAM) study: distributions of aerosol and elemental concentrations in personal, indoor, and outdoor air samples in a southern California community. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1993; 3: 227–50.
- Bjorksten B. Epidemiology of pollution-induced airway disease in Scandinavia and Eastern Europe. *Allergy* 1997; 52: 23–5.
- Miyamoto T. Epidemiology of pollution-induced airway disease in Japan. *Allergy* 1997; 52: 30–4.
- Schafer T, Ring J. Epidemiology of allergic diseases. *Allergy* 1997; 52: 14–22.
- Bates DV. Observations on asthma. *Environ Health Perspect* 1995; 103 (suppl 6): 243–7.
- Devalia JL, Ruzsna C, Wang J, Khair OA, Abdelaziz MM, Calderon MA et al. Air pollutants and respiratory hypersensitivity. *Toxicol Lett* 1996; 86: 169–76.
- Goren A, Hellmann S, Gabbay Y, Brenner S. Respiratory problems associated with exposure to airborne particles in the community. *Arch Environ Health* 1999; 54: 165–71.
- Hajat S, Haines A, Goubet SA, Atkinson RW, Anderson HR. Association of air pollution with daily GP consultations for asthma and other lower respiratory conditions in London. *Thorax* 1999; 54: 597–605.
- Lipsett M, Hurley S, Ostro B. Air pollution and emergency room visits for asthma in Santa Clara County, California. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 216–22.
- Peters A, Wichmann HE, Tuch T, Heinrich J, Heyder J. Respiratory effects are associated with the number of ultrafine particles. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1376–83.
- Neas LM, Dockery DW, Koutrakis P, Speizer FE. Fine particles and peak flow in children: acidity versus mass. *Epidemiology* 1999; 10: 550–3.
- Schwartz J, Neas LM. Fine particles are more strongly associated than coarse particles with acute respiratory health effects in schoolchildren. *Epidemiology* 2000; 11: 6–10.
- Platts-Mills TA, Rakes G, Heymann PW. The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 503–8.
- Platts-Mills TA. Allergen exposure, sensitization and perennial asthma. *ACI International* 1997; 9: 93–4.
- Uttell MJ, Looney RJ. Environmentally induced asthma. *Toxicol Lett* 1995; 82–83: 47–53.
- Boulet LP, Turcotte H, Laprise C, Lavertu C, Bedard PM, Lavoie A et al. Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 52–9.
- Platts-Mills TA, Carter MC. Asthma and indoor exposure to allergens. *N Engl J Med* 1997; 336: 1382–4.
- Løvik M, Gaarder PI, Mehl R. The house-dust mite: its biology and role in allergy. A synopsis. *Allergy* 1998; 53: 121–35.
- Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multi-centre Allergy Study Group. *Lancet* 2000; 356: 1392–7.
- Pearse N, Douwes J, Beasley R. Is allergen exposure the major primary cause of asthma? *Thorax* 2000; 55: 424–31.
- Omenaas E, Bakke P, Eide GE, Hanoa R, Gulsvik A, Elsayed S et al. Immunglobulin E, virusantistoffer og obstruktiv lungesykdom hos voksne. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 1542–7.
- Ornstad H, Gaarder PI, Johansen BV. Quantification and characterisation of suspended particulate matter in indoor air. *Sci Total Environ* 1997; 193: 185–96.
- Ornstad 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; 187: 245–51.
- Ornstad H, Johansen BV, Gaarder PI. Airborne house dust particles and diesel exhaust particles as allergen carriers. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 702–8.
- Ornstad H, Gaarder PI, Johansen BV, Løvik M. Airborne house dust elicits a local lymph node reaction and has an adjuvant effect on specific IgE production in the mouse. *Toxicology* 1998; 129: 227–36.
- Özkaynak H, Thurston GD. Associations between 1980 U.S. mortality rates and alternative measures of airborne particle concentration. *Risk Anal* 1987; 7: 449–61.
- Dreher KL, Jaskot RH, Lehmann JR, Richards JH, McGee JK, Ghio AJ et al. Soluble transition metals mediate residual oil fly ash induced acute lung injury. *J Toxicol Environ Health* 1997; 50: 285–305.
- Lambert AL, Dong W, Selgrade MK, Gilmour MI. Enhanced allergic sensitization by residual oil fly ash particles is mediated by soluble metal constituents. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 165: 84–93.
- Frew AJ, Salvi SS. Diesel exhaust particles and respiratory allergy. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 237–9.
- Vostal JJ. Health aspects of diesel exhaust particulate emissions. *Bull N Y Acad Med* 1980; 56: 914–34.
- BèrùBè KA, Jones TP, Williamson BJ. Electron microscopy of urban airborne particulate matter. *Eur Micro Anal* 1997; 49: 9–11.
- Løvik M, Hogseth AK, Gaarder PI, Hagemann R, Eide I. Diesel exhaust particles and carbon black have adjuvant activity on the local lymph node response and systemic IgE production to ovalbumin. *Toxicology* 1997; 121: 165–78.
- Suzuki T, Kanoh T, Kanbayashi M, Todome Y, Ohkuni H. The adjuvant activity of pyrene in diesel exhaust on IgE antibody production in mice. *Jpn J Allergol* 1993; 42: 963–8.
- Effects of ambient air pollution on health and environment – air quality guidelines. Report 92. Oslo: Statens forurensningstilsyn 1992: 1–200.
- Koenig JQ, Covert DS, Pierson WE. Effects of inhalation of acidic compounds on pulmonary function in allergic adolescent subjects. *Environ Health Perspect* 1989; 79: 173–8.
- Spektor DM, Yen BM, Lippmann M. Effect of concentration and cumulative exposure of inhaled sulfuric acid on tracheobronchial particle clearance in healthy humans. *Environ Health Perspect* 1989; 79: 167–72.
- Amdur MO, Silverman L, Drinker P. Inhalation of sulphuric acid mist by human subjects. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1952; 6: 305–13.
- Luczynska CM, Li Y, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*). Measurements using →

- cascade impactor, liquid impinger, and a two-site monoclonal antibody assay for Fel d 1. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 361–7.
52. Rantio-Lehtimäki A, Viander M, Koivikko A. Airborne birch pollen antigens in different particle sizes. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 23–8.
53. Schäppi GF, Monn C, Wuthrich B, Wanner HU. Direct determination of allergens in ambient aerosols: methodological aspects. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110: 364–70.
54. Spiekma FT, Kramps JA, van der Linden AC, Nikkels BH, Plomp A, Koerten HK et al. Evidence of grass-pollen allergenic activity in the smaller micronic atmospheric aerosol fraction. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 273–80.
55. Munir AK, Björkstén B, Einarsson R, Schou C, Ekstrand-Tobin A, Warner A et al. Cat (Fel d 1), dog (Can f 1), and cockroach allergens in homes of asthmatic children from three climatic zones in Sweden. *Allergy* 1994; 49: 508–16.
56. Munir AKM. Exposure to allergens and relation to sensitization and asthma in children. *Doktoravhandling Linköping: Linköping universitet*, 1994: 412.
57. Quirce S, Dimich-Ward H, Chan H, Ferguson A, Becker A, Manfreda J et al. Major cat allergen (Fel d 1) levels in the homes of patients with asthma and their relationship to sensitization to cat dander. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 325–30.
58. Sakaguchi M, Inouye S, Irie T, Miyazawa H, Watanabe M, Yasueda H et al. Airborne cat (Fel d 1), dog (Can f 1), and mite (Der I and Der II) allergen levels in the homes of Japan. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 797–802.
59. Wood RA, Eggleston PA, Lind P, Ingemann L, Schwartz B, Graveson S et al. Antigenic analysis of household dust samples. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 358–63.
60. Spiekma FT, Nikkels BH, Dijkman JH. Seasonal appearance of grass pollen allergen in natural, quasi-micronic aerosol of various size fractions. Relationship with airborne grass pollen concentration. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 234–9.
61. Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, Desai R, Watson HC, Peng JL et al. Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 246–51.
62. Muranaka M, Suzuki S, Koizumi K, Takafuji S, Miyamoto T, Ikemori R et al. Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 616–23.
63. Tovey ER, Chapman MD, Platts-Mills TA. Mite faeces are a major source of house dust allergens. *Nature* 1981; 289: 592–3.
64. Custovic A, Green R, Taggart SC, Smith A, Pickering CA, Chapman MD et al. Domestic allergens in public places. II: Dog (Can f 1) and cockroach (Bla g 2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in the air in public buildings. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1246–52.
65. Tovey ER, Chapman MD, Wells CW, Platts-Mills TA. The distribution of dust mite allergen in the houses of patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 630–5.
66. Bessot JC, De Blay F, Pauli G. From allergen sources to reduction of allergen exposure. *Eur Respir J* 1994; 7: 392–7.
67. Schou C. Defining allergens of mammalian origin. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 7–14.
68. De Blay F, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne cat allergen (Fel d 1). Environmental control with the cat in situ. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1334–9.
69. Custovic A, Green R, Fletcher A, Smith A, Pickering CA, Chapman MD et al. Aerodynamic properties of the major dog allergen Can f 1: distribution in homes, concentration, and particle size of allergen in the air. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 94–8.
70. Grote M, Vrtala S, Valenta R. Monitoring of two allergens, Bet v 1 and profilin, in dry and rehydrated birch pollen by immunogold electron microscopy and immunoblotting. *J Histochem Cytochem* 1993; 41: 745–50.
71. Vrtala S, Grote M, Duchene M, van Ree R, Kraft D, Scheiner O et al. Properties of tree and grass pollen allergens: reinvestigation of the linkage between solubility and allergenicity. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 102: 160–9.
72. Fujimaki H, Saneyoshi K, Shiraishi F, Imai T, Endo T. Inhalation of diesel exhaust enhances antigen-specific IgE antibody production in mice. *Toxicology* 1997; 116: 227–33.
73. Nel AE, Diaz-Sanchez D, Ng D, Hiura T, Saxon A. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 539–54.
74. Ormstad H, Groeng EC, Løvik M, Hetland G. The fungal cell wall component beta-1,3-glucan has an adjuvant effect on the allergic response to ovalbumin in mice. *J Toxicol Environ Health A* 2000; 61: 55–67.
75. Granum B, Gaarder PI, Løvik M. IgE adjuvant effect caused by particles – immediate and delayed effects. *Toxicology* 2001; 156: 149–59.

○