

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa; czynniki predysponujące i czynniki ryzyka

Allergic rhinitis: Aetiology, predisposing and risk factors

NICK JONES

Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Queen's Medical Centre, University Hospital, Nottingham NG7 2UH, United Kingdom

Badania nad czynnikami predysponującymi oraz czynnikami ryzyka, warunkującymi częstość alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa mogą być pomocne w zrozumieniu przyczyn choroby oraz prewencji jej występowania, co ma znaczenie zwłaszcza wobec istotnego wzrostu częstości schorzenia. Kluczowe dla oceny czynników predysponujących do rozwoju alergicznego nieżyty błony śluzowej nosa mogą być badania epidemiologiczne prowadzone w różnych populacjach oraz analiza rodzinnego występowania choroby. W lepszym poznaniu mechanizmów choroby w następnej kolejności pomocne mogą być badania histologiczne i molekularne tkanek objętych alergicznym nieżytem.

Otorinolaryngologia, 2005, 4(1), 1-10

Słowa kluczowe: *alergia, zapalenie błony śluzowej nosa, etiologia, czynniki predysponujące, nosowy*

The reason for examining the predisposing and risk factors that affect the prevalence of allergic rhinitis is to help understand its cause and prevent its occurrence particularly in the light of the marked increase that is taking place in the prevalence of this condition. The epidemiology in different population groups and studying patient's family histories may give us clues about what factors predispose people to developing allergic rhinitis. Furthermore we can gain a better understanding of the disease mechanisms from the histological and molecular tissue studies that relate to allergic rhinitis.

Otorinolaryngologia, 2005, 4(1), 1-10

Key words: *allergy, rhinitis, aetiology, predisposing factors, nasal*

Wprowadzenie

Uważa się, że u indywidualnych osób istnieje równowaga między odpowiedzią komórek pomocniczych Th1 i Th2 [Berger, 2000]. Komórki Th1 wytwarzają cytokiny biorące udział w odpowiedzi pro-zapalnej, są odpowiedzialne za niszczenie wewnątrzkomórkowych ciał obcych oraz podtrzymywanie odpowiedzi autoimmunologicznej. Komórki Th2 wytwarzają cytokiny związane z promowaniem IgE oraz odpowiedzi eozynofilów w atopii. Sugerowano, że zarówno w alergicznym nieżycie błony śluzowej nosa jak i w astmie sezonowej, osoby z genetyczną predyspozycją układu immunologicznego do odpowiedzi ukierunkowanej na komórki Th2 mogą odejść od tego ukierunkowania, jeżeli wcześniej w życiu poddane zostaną działaniu niektórych czynników środowiskowych [Openshaw, 1999; Openshaw i Hewitt, 2000]. Bodźcem powodującym przekierowanie układu immunologicznego na drogę układu

zależnego od Th1 może być wczesna ekspozycja na czynniki mikrobiologiczne [Strachan i wsp., 2000]. Strachan opisał tak zwaną hipotezę „higieniczną”, w której sugerował, że życie w wielodzietnych rodzinach predysponuje do infekcji we wczesnym dzieciństwie, nabywanej w kontaktach ze starszym rodzeństwem, co hamuje odpowiedź zależną od komórek Th2 i może mieć działanie protekcyjne w alergii [Strachan i wsp., 2000]. Komórki Th2 wytwarzają cytokiny związane z promacją odpowiedzi IgE-zależnej w atopii. Sugerowano, że w astmie zależnej od Th2 u osób z genetyczną predyspozycją (tzn. atopowych) system immunologiczny może wycofać się z tej drogi, jeżeli był narażony na pewne czynniki środowiskowe we wczesnym okresie życia człowieka [Openshaw i Walzl, 1999]. Bez tego przeprogramowania immunologicznego pozostaje skłonność organizmu do odpowiedzi poprzez system zależny od limfocytów Th2 o profilu atopowym.

Tło rodzinne i genetyczne

W wielu badaniach wykazano, że wywiad rodzinny chorób alergicznych jest ściśle związany z rozwojem alergicznego nieżyty błony śluzowej nosa [Sibbald i Rink, 1991; Bahana, 1992; Wright i wsp., 1994], który dotyczy aż 56,6% przypadków [Van Arsdel i Motulsky, 1959]. Analiza podzielna wykazała, że geny mogą wpływać na rozwój atopii i poziom IgE, zaś jedno z pierwszych powiązań, jakie znaleziono, dotyczyło chromosomu 11q13 [Cookson i wsp., 1989]. Ostatnio zidentyfikowano kilka następnych potencjalnych powiązań [Daniels i wsp., 1996]. Trzy z tych loci wykazują powiązania z drugim panelem rodzin, w których wykryto geny matki i pleotropizm, gdy pojedynczy gen może wpływać na dwie lub więcej cechy charakterystyczne. Ukazuje to złożoność zależności między genami i fenotypem astmy. W szczególności dwie klasy genów wpływają na swoiste reakcje zależne od IgE: geny dla białka HLA i geny dla receptorów komórek T [Moffat i wsp., 1994a]. Geny te modyfikują odpowiedź na swoiste antygeny, natężenie reakcji, poziom wytwarzanej IgE, zaś inne allele mogą wpływać na wydzielanie czynnika martwicy nowotworów alfa i oddziaływać na reakcję zapalną.

W alergicznym nieżycie błony śluzowej nosa istnieją dobrze udokumentowane dane epidemiologiczne oraz podstawy naukowe, świadczące, że odpowiedzialne geny są dziedziczne [Moffat i wsp., 1994b]. Jednakże niejasne jest, dlaczego u 15,5% bezobjawowych osób, które mają dodatnie wyniki testów skórnych *prick*, nie rozwijają się objawy uczulenia [Droste i wsp., 1996] i tylko u 35% osób z podwyższonym poziomem IgE występują objawy alergicznego nieżyty błony śluzowej nosa [Panzani i wsp., 1993]. Kelso [Kelso, 1996] stwierdził, że krewni pierwszego stopnia z alergicznym nieżyciem błony śluzowej nosa nie wykazują statystycznie większego prawdopodobieństwa dodatnich wyników testów skórnych na te same alergeny, niż osoby niespokrewnione, poziomy zgodności wynosiły 30% u osób spokrewnionych i 21% u niespokrewnionych. W innym badaniu wyniki testów skórnych *prick* u 18% dzieci zmieniły się w okresie dwóch lat, co wskazuje, że markery atopii nie są statyczne [Droste i wsp., 1996]. Zrozumienie prawidłowego przebiegu tych procesów może być pomocne w poznaniu wpływu na stan immunologiczny człowieka i tłumić nadmierną reakcję na obce antygeny, prowadzącą do objawów wystąpienia alergicznego nieżyty błony śluzowej nosa.

Badania dotyczące genetycznego podłoża atopii są sprzeczne i sugerują, że atopia jest przekazywana przez pojedyncze autosomalne geny recesywne [Gerrard i wsp., 1978], lub przez chromosomy matki [Cookson i Hopkin, 1988]. W innych doniesieniach sugerowano, że atopia zależy od kilku kandydujących chromosomów, powiązanych z cechami łączonymi z atopią, jak nadreaktywność oskrzelowa (chromosom 6), całkowity poziom

IgE w surowicy i eozynofilia (chromosom 6), nadreaktywność oskrzeli, całkowity poziom IgE i eozynofilia (chromosom 7 i 16), całkowity poziom IgE, dodatnie testy skórne typu *prick* i astma (chromosom 11), atopia (chromosom 13) [Daniels i wsp., 1996].

Kolejność narodzin, liczebność rodziny i liczba infekcji górnych dróg oddechowych

Strachan [Strachan, 1989; Strachan, 1995] wykazał, że częstość występowania kataru siennego jest mniejsza u osób mających liczne rodzeństwo, lecz nie maleje, gdy dom jest zatłoczony i na pokój przypada więcej, niż jedna osoba. Golding i Peters [Golding i Peters, 1986] badali kohorty dzieci urodzonych w 1970 roku i stwierdzili, że w grupie pięciolatków 6% jedynaków miało katar sienny w porównaniu do 1,4% dzieci mających więcej, niż czworo rodzeństwa. Taylor i wsp. [Taylor i wsp., 1983] oraz Butland i wsp. [Butland i wsp., 1997] obserwowali większą częstość występowania kataru siennego u dzieci pierwotnych. Crane i wsp. [Crane i wsp., 1994] również stwierdzili, że ryzyko rozwoju atopii jest wyższe u dzieci z małych rodzin. Postulowano, że obserwowany w wielu krajach trend do tworzenia małych rodzin był przypuszczalnym czynnikiem wzrostu częstości występowania chorób alergicznych. Stąd powstała hipoteza, że infekcje w dzieciństwie mają działanie ochronne, poprzez związane z pobudzeniem układu limfocytarnego Th1. Inne badania potwierdziły, że częstość występowania kataru siennego maleje u osób mających liczne rodzeństwo [McKeever i wsp., 2001; Marshall i wsp., 2002]. Svanes i wsp. potwierdzili efekt protekcyjny w stosunku do atopii u rodzeństwa bez wywiadu rodzinnego w kierunku atopii, jak również w przypadku dzielenia w dzieciństwie jednego pokoju, niezależnie od liczby rodzeństwa [Svanes i wsp., 1999]. Dane u dzieci przebywających od wczesnego dzieciństwa w przedszkolu, a tym samym narażonych na większe ryzyko infekcji [Kramer i wsp., 1999] są sprzeczne; jedne prace wskazują na obniżenie ryzyka, podczas gdy inne wykazują zależność przeciwną [Kipelainen i wsp., 2000]. Wickens i wsp. ocenili, że zmiany w liczebności rodziny w ciągu minionych 30 lat nie wyjaśniają w całości obserwowanego wzrostu częstości występowania astmy i kataru siennego [Wickens i wsp., 1999]. W ostatnim przeglądzie danych na ten temat, przeprowadzonym przez autora, który pierwszy postulował zależność między większą liczebnością rodziny a zmniejszeniem występowania atopii, stwierdzono: „infekcje pozostają najbardziej obiecującym kandydatem spośród czynników ochronnych” [Strachan, 2000]. McKeever i wsp. znaleźli ilościową zależność między spadkiem częstości kataru siennego a większą liczbą rodzeństwa [McKeever i wsp., 2001]. Jednakże ta sama grupa nie uzyskała dowodów, że narażenie na infekcje ograniczało częstość

chorób alergicznych, zaś infekcje nie wyjaśniły poprzednich wyników dotyczących silnego efektu kolejności urodzenia w badaniach na tej samej kohorcie [McKeever i wsp., 2002].

Von Mutius i wsp. [von Mutius i wsp., 1992; von Mutius i wsp., 1994] postulowali, że powtarzające się infekcje dróg oddechowych w dzieciństwie przyspieszają dojrzewanie odpowiedzi komórek Th na alergeny inhalacyjne, co hamuje rozwój alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Shaheen [Shaheen, 1994] sugerował, że nie tylko zmniejszenie częstości infekcji w dzieciństwie ma związek ze wzrostem chorób alergicznych, lecz również wiek występowania infekcji, rodzaj patogenów i ich zjadliwość mogą wpływać na uczulenie na alergeny.

Badania Paunio i wsp. sugerowały, że zachorowanie na odrę ma efekt protekcyjny [Paunio i wsp., 2000], jednakże praca ta była krytykowana, gdyż nie uwzględniała faktu iż wiele osób objętych tym badaniem było wcześniej szczepionych przeciwko odrze [Gern i Weiss, 2000]. Potwierdzenie protekcyjnego efektu zachorowania na odrę dostarczyły inne badania [Shaheen i wsp., 1996a; Shaheen i wsp., 1996; Lewis i Britton, 1998], jakkolwiek w badaniu kohorty brytyjskiej, z której połowa osób była zaszczepiona, nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania kataru siennego [Golding i Peters, 1986].

Komórkowa szczepionka przeciw krztuścowi powodowała względne zmniejszenie ryzyka rozwoju chorób atopowych rzędu 8% w porównaniu do 10% względnego wzrostu po szczepieniu szczepionkami acelularnymi [Nilsson i wsp., 1998]. W niektórych badaniach sugerowano, że również zachorowanie na wirusowe zapalenie wątroby typu A ma działanie ochronne [Matricardi i wsp., 1999], podczas gdy inne prace wskazywały na rolę ochronną mykobakterii [Shirakawa i wsp., 1997; von Hertzen i wsp., 1999], lecz nie szczepień przeciwko gruźlicy [Alm i Lilja, 1997; Strannegard i wsp., 1998]. U osób dorosłych szczepienie przeciwko gruźlicy nie miało wpływu na wyniki testów skórnych *prick* z pospolitymi alergenami wziewnymi, ani na poziom IgE [Omenaas i wsp., 2000]. W przeciwieństwie do tych doniesień, w innych badaniach wykazano, że wczesna infekcja nie wykazuje działania protekcyjnego [Strachan i wsp., 1996; Bodner i wsp., 1998; Farooqi i Hopkin, 1998; Alm i wsp., 1999; von Mutius i wsp., 1999].

Stosowanie antybiotyków we wczesnym dzieciństwie

McKeever i wsp. wykazali, że stosowanie antybiotyków wiąże się z zależnym od dawki wzrostem ryzyka rozwoju choroby alergicznej [McKeever i wsp., 2002]. Podanie czterech lub więcej serii antybiotyków w pierwszym roku życia było związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju kataru siennego (poziom ryzyka 1,14;

przedział ufności 0,88-1,47) [Farooqi i Hopkin, 1998; Alm i wsp., 1999; von Mutius i wsp., 1999; Wickens i wsp., 1999; Droste i wsp., 2000]. Jedną z hipotez zakłada, że antybiotyki zmieniają florę bakteryjną układu pokarmowego, co zmniejsza stymulację antygenową, którą układ immunologiczny otrzymuje na ważnym etapie swojego rozwoju. Jednakże zależności te można wytłumaczyć faktem, że u dzieci atopowych jest większe prawdopodobieństwo świstów oddechowych, co powoduje, że częściej otrzymują one antybiotyki przeciw infekcjom układu oddechowego.

Wczesne narażenie na alergeny

Sporik i wsp. [Sporik i wsp., 1990] wykazali u dzieci związek między wysoką ekspozycją na alergeny roztoczy kurzu domowego przed pierwszym rokiem życia a rozwojem astmy w wieku 11 lat. Kramer i Moroz [Kramer i Moroz, 1981] stwierdzili, że niemowlęta, które były karmione piersią i miały opóźnione wprowadzanie pokarmów stałych, były mniej skłonne do atopii. Saarinen i wsp. [Saarinen i wsp., 1979] dostarczył dowodów potwierdzających, że dłuższy okres karmienia piersią zapobiega rozwojowi atopii. W przeciwieństwie do tych doniesień, Butland i wsp. [Butland i wsp., 1997] stwierdzili, że dzieci karmione piersią dłużej niż przez miesiąc, wykazywały większe prawdopodobieństwo rozwoju kataru siennego.

Narażenie na alergeny zwierząt domowych

Opisywano, że narażenie na alergeny psa w dzieciństwie jest związane ze zmniejszeniem atopii, zależności takiej nie stwierdzono w przypadku kota [Svanes i wsp., 1999].

Status społeczny

Min i wsp. [Min i wsp., 1997] nie stwierdzili różnic między poszczególnymi zawodami, oprócz obserwacji wskazującej na większą częstość przetrwałego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób z wyższym wykształceniem. W *Third National Survey on Morbidity Statistics in General Practice* [Royal College of General Practitioners, 1986] stwierdzono, że częstość chorób alergicznych u pracowników umysłowych jest większa niż u pracowników fizycznych. Wnioski te mogą częściowo wynikać z faktu, że lekarze byli bardziej skłonni rozpoznawać katar sienny u bardziej uprzywilejowanej klasy społecznej, jako że rozpoznania stawiano nawet wtedy, gdy nie stwierdzano różnic między objawami lub dodatnimi wynikami testów skórnych typu *prick* [Sibbald i Rink, 1991a]. Jednakże w licznych badaniach znaleziono związek między zamożnością a występowaniem chorób alergicznych [Border i wsp., 1974; Border i wsp., 1974; Gergen i wsp., 1987; Strachan, 1995].

Położenie geograficzne

Podczas, gdy jedne badania wskazują na częstsze występowanie alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa na suchych obszarach Australii, w porównaniu do obszarów umiarkowanych [Sibbald i Rink, 1991a], inne nie potwierdzają takiej zależności.

Miesiąc urodzenia

Istnieje hipoteza zakładająca, że narażenie na antygeny w pierwszych miesiącach życia nasila ryzyko wystąpienia alergii w późniejszych latach życia, stymulując układ immunologiczny. Stwierdzono wyższą częstość alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa u dzieci urodzonych w miesiącach wiosennych lub letnich [Morrison-Smith i Springett, 1979; Korsgaard i Dahl, 1983; Aberg, 1989; Pearson i wsp., 1997], jeżeli początek choroby wystąpił przed 20 rokiem życia [Sibbald i Rink, 1990]. Jednakże w Szwecji Norrman i wsp. [Norrman i wsp., 1994] stwierdzili większe ryzyko wystąpienia astmy u nastolatków urodzonych zimą.

Wiek

Częstość alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok różni się w zależności od wieku, największą zgłaszalność do lekarzy pierwszego kontaktu stwierdzono między 5 a 24 rokiem życia [Royal College of General Practitioners, 1986]. Fleming i wsp. [Fleming i Crombie, 1987] obserwowali szczytowy poziom zgłaszalności do lekarza będących w górnej granicy przedziału wieku 15-25 lat. Inni autorzy obserwowali podobne maksimum występowania choroby, w Danii w 10-19 roku życia [Pedersen i Weeke, 1981], w Japonii w wieku 16-20 lat [Ogino i wsp., 1990], w USA w 24 roku życia [Broder, 1974] i w Australii w wieku 25-35 lat [Australian Bureau of Statistics, 1991]. Richards i wsp. [Richards i wsp., 1992] stwierdzili niewielkie różnice między dekadami w zakresie 15-44 lat oraz zmniejszanie się występowania choroby po 45 roku życia. Według Binder i wsp. [Binder i wsp., 1982] katar sienny jest wyjątkowo rzadki po 60 roku życia. Wright i wsp. [Wright i wsp., 1994] w badaniu obejmującym 747 sześciolatków w USA stwierdzili, że u 42% dzieci występował rozpoznany przez lekarzy alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa u 42% dzieci, podczas gdy w Korei odsetek ten wynosi 1,1% [Min i wsp., 1997].

Ponieważ częstość występowania alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa spada po 45 roku życia, istotna jest ocena rozkładu wieku populacji porównując populacje lub oceniając tę samą populację na przestrzeni czasu, zwłaszcza, że w wielu zachodnich populacjach obserwuje się postępujący w czasie wzrost odsetka osób starszych. Interesujące jest, że podczas gdy alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa staje się mniej częsty wraz

z wiekiem, rośnie częstość występowania polipów nosa [Settipane i Chafee, 1997]. Polipy nosa stwierdzono w przybliżeniu u 0,5-4,5% osób z alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa [Caplin i wsp., 1971; Bunnag i wsp., 1983; Zeitz, 1988; Settipane i Chafee, 1997], co jest porównywalne z populacją ogólną [Drake-Lee, 1999]. U dzieci częstość występowania polipów nosa oceniano na 0,1% [Settipane i Chafee, 1996]. Mimo, że histopatologicznie proces zapalny w polipach nosa jest podobny do tego w astmie, istotne różnice w stosunku do populacji astmatyków, szczególnie tych z późnym początkiem choroby dotyczą cech atopii oraz występowania jej markerów, jak i dodatnie testy skórne *prick* czy podwyższony poziom IgE [Harlin i wsp., 1988].

Zmiany w częstości występowania sezonowego alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa

Brak jest publikacji dotyczących dokładnej częstości występowania alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa w okresie przed XX wiekiem, jednakże doniesienia Bostocka [Bostock, 1819] i Elliotsona [Elliotson, 1830] sugerują, że schorzenie to rzadko występowało w początkach XIX w. Istnieją dane wskazujące, że częstość sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i astmy wzrasta w Zachodniej Europie [Jones i wsp., 1998]. Porównanie badań w odstępach czasu przeprowadzanych u tych samych osób przez tych samych pracowników najlepiej odzwierciedlają zmiany w częstości występowania choroby. Finn [Finn, 1992] i Emanuel [Emanuel, 1988] zwrócili uwagę, że przed rewolucją przemysłową istniało niewiele doniesień dotyczących alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, choć mogło mieć to związek ze zmniejszoną świadomością choroby. W kilku badaniach w USA sugerowano wzrost częstości alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u studentów collegiów podczas ostatnich 70 lat [Hagy i Settipane, 1969]. W Anglii liczba pacjentów na 1000 zgłaszających się do lekarza pierwszego kontaktu z powodu sezonowego alergicznego nieżytu nosa wzrastała systematycznie po każdym kolejnym badaniu krajowym aż do lat 80. [General Registry Office, 1958; Royal College of General Practitioners, 1974, 1986] z 11 w roku 1971 do 19,7 na 1000 osób w roku 1981. Jednakże Ross i Fleming [Ross i Fleming, 1994] w oparciu o tygodniowe sprawozdania Royal College of General Practitioners nie znaleźli potwierdzenia wzrostu częstości alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w kolejnej dekadzie.

Częstość przetrwałego alergicznego nieżytu nosa

Częstość występowania przetrwałego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa różni się w zależności od populacji i wynosi 1,14% w Korei Południowej, 2,6% w Korei Północnej [Min i wsp., 1997], 5,2% w USA

[Hagy i Settipane, 1998], 8% w Szwecji [Hattevig i Kjellman, 1990] i 12,7% w Holandii [Droste i wsp., 1996]. Częstość tej choroby w populacji angielskiej oceniono w jednym z badań na 13% [Sibbald i Rink, 1991]. Szczyt częstości rozpoznania przypada na wiek 10-19 lat [Viner i Jackman, 1976]. W badaniu Mina i wsp. [Min i wsp., 1997] sugerowano, że wiek, miejsce urodzenia, miejsce aktualnego zamieszkania i gęstość zaludnienia mogą wpływać na częstość występowania przetrwałego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Nie stwierdzono natomiast korelacji dla stanu cywilnego, palenia papierosów oraz wagi ciała. Jednakże autorzy wymienili również 17 zależności, które wskazywały na możliwość mimowolnego „łowienia” wyników istotnych statystycznie. Dlatego też każda z wymienionych zależności wymaga dalszych badań, zanim możliwe będzie wnioskowanie o niej.

Alergia i zanieczyszczenie środowiska

Nos oczyszcza około 7000 litrów powietrza dziennie, stąd badania *in vitro* mogą niedokładnie odzwierciedlać zmiany, które mogą pojawiać się w dłuższym okresie czasu przy narażeniu na umiarkowane stężenie substancji zanieczyszczających. Dlatego też szczególnie istotne są badania epidemiologiczne, mimo trudności w kontrolowaniu pozostałych zmiennych.

Czynniki środowiskowe, takie, jak zanieczyszczenie środowiska oraz narażenie na kurz domowy, są wskazywane jako odpowiedzialne za zwiększenie objawów nieżyty nosa [Holt, 1996], jednakże dane epidemiologiczne na poparcie tej tezy są ograniczone [Durham i wsp., 1997; *Committee on the medical effects of air pollutants*, 1995]. Gniazdowska i Jemow [Gniazdowska i Jemow, 1990] oraz Antova [Antova, 1993] zaobserwowali, że osoby mieszkające na obszarach zurbanizowanych częściej chorują na nieżyt alergiczny nosa i astmę. Krishna i wsp. na podstawie analizy danych literaturowych stwierdzili, że możliwy jest związek między stężeniem ozonu oraz alergiczną chorobą dróg oddechowych [Krishna i wsp., 1995]. Ishizaki i wsp. [Ishizaki i wsp., 1987] wykazali, że częstość uczuleń na alergeny cedru wynosiła 13,2% przy autostradach, 8,8% w miastach i na terenach rolniczych, 5,1% na terenach o małym ruchu samochodów, lecz podobnym stężeniu alergenów cedru oraz 1,7% w górach, gdzie nie rosły drzewa cedrowe i nie jeździły samochody. Weiland i wsp. [Weiland i wsp., 1994] na podstawie badania kwestionariuszowego 2050 dzieci w wieku szkolnym dotyczącego częstości występowania alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i uwzględniającego natężenie ruchu drogowego, stwierdzili wzrost częstości zapaleń (z 21,4% do 27,1%) w miejscach, gdzie nasilenie ruchu było większe. Ryzyko względne, po uwzględnieniu m.in. wpływu wieku, płci, liczby rodzeństwa wynosiło 1,36 przy du-

żym nasileniu ruchu drogowego (95% przedział ufności: 1,05–1,77). Ross i Fleming [Ross i Fleming, 1994] wykazali, że częstość występowania kataru siennego zmieniała się z roku na rok, proporcjonalnie do liczby pyłków w powietrzu i była nieco większa na obszarach uprzemysłowionych. Goh i wsp. [Goh i wsp., 1986] sugerowali na podstawie badań dzieci w wieku szkolnym w Singapurze, że istnieje związek między występowaniem zapalenia zatok u dzieci mieszkających na obszarach uprzemysłowionych oraz stężeniem SO₂. Suonpaa i Antila [Suonpaa i Antila, 1990] zaobserwowali trzykrotny wzrost hospitalizacji z powodu ostrego zapalenia zatok czołowych w okresie pięciu lat w jednym mieście w Finlandii i przypisali to zanieczyszczeniu środowiska, jednak bez podania danych na poparcie tej hipotezy. Ross i Fleming [Ross i Fleming, 1994] stwierdzili podobną częstość alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w całej Anglii i Walii w latach 1981-92, przy braku danych wskazujących na wpływ zanieczyszczenia, jako że wielkość i przedziały czasowe wystąpienia szczytu zachorowań były podobne we wszystkich regionach. Dodali oni jednak zastrzeżenie, że jakkolwiek ich badanie wskazuje, iż regionalne zanieczyszczenie powietrza nie powoduje efektów miejscowych, to jednak poziomy zanieczyszczenia na obszarze całego kraju mogą być wystarczająco wysokie, by spowodować efekt ogólnokrajowy.

Von Mutius i wsp. [von Mutius i wsp., 1992] porównali częstość występowania chorób alergicznych między Monachium w Niemczech Zachodnich i Lipskiem w Niemczech Wschodnich, w drugim z miast odnotowano szczególnie wysokie stężenia SO₂ i substancji cząsteczkowych. Autorzy stwierdzili, że u uczniów w wieku 9-11 lat alergiczny nieżyt nosa występował istotnie rzadziej w bardziej zanieczyszczonym mieście. Geller-Bernstein i Klein i wsp. [Geller-Bernstein i Levin, 1987; Klein i wsp., 1992] nie znaleźli różnic w czasie pojawiania się pierwszych napadów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa między dziećmi ze zurbanizowanych terenów Izraela w porównaniu do dzieci z terenów rolniczych. Charpin i wsp. [Charpin i wsp., 1988] nie wykazali różnic w częstości alergicznego nieżyty nosa między przemysłowymi i rolniczymi terenami Francji. Badając kohortę 12335 osób w wieku 23 lat stwierdzili, że częstość sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa bardziej zależy od regionu urodzenia, niż aktualnego miejsca zamieszkania, lecz nie obserwowali wyraźnych różnic między terenami przemysłowymi i rolniczymi. Badania z zastosowaniem skórnych testów *prick* nie wykazały różnic czułości między populacjami terenów uprzemysłowionych i rolniczych [Zwick i wsp., 1991]. Nie jest jasne, czy większa częstość występowania alergicznego nieżyty nosa na obszarach zurbanizowanych, wykazana w niektórych badaniach, jest spowodowana zanieczyszczeniem środowiska, wyższym

stężeniem roztoczy kurzu domowego czy innymi czynnikami [Min i wsp., 1982]. Zwick i wsp. [Zwick i wsp., 1991; Popp i wsp., 1989] zaobserwowali wzrost uczulenia na alergeny wziewne w obszarach bardziej zanieczyszczonych. Dowse i wsp. [Dowse i wsp., 1985] dostarczyli danych wskazujących, że wzrost częstości występowania astmy w Papui Nowej Gwinei był spowodowany wzrostem stężenia roztoczy kurzu w domach. Samir i wsp. [Samir i wsp., 1997] stwierdzili wyższy poziom kadmu u 30 pacjentów z alergicznym nieżytem nosa w porównaniu do osób z zapaleniem niealergicznym i w stosunku do grupy kontrolnej. Autorzy ci przyjęli tezę, że wyższy poziom kadmu odzwierciedlał większe narażenie na zanieczyszczenie powietrza, lecz metoda badania nie jest odpowiednia do określania przypadkowych zależności. *The International Study of Asthma And Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee* [1998] wykazało, że w rejonach o najwyższych poziomach zanieczyszczenia związkami cząsteczkowymi i dwutlenkiem siarki, wskaźniki astmy oraz zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek były ogólnie niskie, podczas, gdy na obszarach o wysokich stężeniach ozonu poziomy częstości były średnio wysokie, zaś na niektórych obszarach o minimalnym zanieczyszczeniu częstości były wysokie. Raport dotyczący zanieczyszczenia powietrza i chorób alergicznych [*Working Party of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 1995] stwierdzał, że nadal nie jest jasne w jakim stopniu występowanie atopii jest powiązane ze stężeniem zanieczyszczenia powietrza.

Trevino [Trevino, 1996] i Albright i Goldstein [Albright i Goldstein, 1996] sugerowali, że zanieczyszczenie może powodować obniżenie aktywności komórek T-supresorowych, co może prowadzić do wzrostu aktywności komórek B i zjawiska alergii, jednakże *Committee on medical effects of air pollutants* [1995] wykazał w badaniach na ochotnikach brak synergistycznego działania zanieczyszczenia środowiska.

W Wielkiej Brytanii liczba pyłków w Londynie raczej spadała, niż wzrastała przez ostatnie 30 lat [Emberlin i wsp., 1993] wskazując, że stężenie pyłków samo w sobie jest mało prawdopodobnym czynnikiem wzrostu alergii. Jedną z teorii zakłada, że zanieczyszczenie może zmienić antygenowość pyłków [Ruffin i wsp., 1984]. Nie wiadomo jednak, czy zanieczyszczenia działają jako hapteny, czy jako czynniki drażniące, powodujące „rozluźnienie” ścisłych połączeń komórkowych (*tight junctions*). Składnikami zanieczyszczenia powietrza są: SO₂, pierwotnie uwalniany przy spalaniu węgla kamiennego i wybuchach wulkanów, stanowiący miernik natężenia zimowego smogu [*Committee on medical effects of air pollutants*, 1995]; ozon, który powstaje w wy-

sokich temperaturach i pod wpływem światła słonecznego z NO₂ i węglowodoru; NO₂, który pochodzi ze spalin samochodowych i spalania paliw i jest miernikiem smogu samochodowego; kwaśne aerozole jak kwas siarkowy, kwas azotowy i chlorowodór oraz substancje cząsteczkowe [Wardlaw, 1997; Schlesinger, 1992]. Substancje cząsteczkowe obecne w powietrzu mogą być pierwotne, emitowane przez elektrownie, samochody i fabryki lub wtórne, tworzone w procesie kondensacji w atmosferze w wyniku reakcji chemicznych [*Committee on medical effects of air pollutants*, 1995]. Zanieczyszczenie substancjami cząsteczkowymi w Wielkiej Brytanii pochodzi pierwotnie z nieefektywnego procesu spalania węgla, w szczególności w kominkach domowych. Zależność między zanieczyszczeniami jest złożona. Istnieje silna ujemna korelacja między ozonem a NO₂ oraz tlenkami azotanów, lecz kilka innych korelacji występuje dla innych zanieczyszczeń [*Advisory group on the medical aspects of air pollution episodes: fourth report*, 1995]. Jedynie cząsteczki mniejsze niż 10 mm mogą dotrzeć do płuc. Oceniano, że same w sobie swobodne cząsteczki nie mają działania na przepływ w nosie po 6 godzinach [Andersen i Proctor, 1982], jakkolwiek badania na zwierzętach sugerowały, że wytwarzanie IgE wzrasta w obecności substancji cząsteczkowych [Murancka i wsp., 1986; Takafuki i wsp., 1987; Bascom i wsp., 1990; Peden i wsp., 1994]. Peden i wsp. [Peden i wsp., 1995] stwierdzili, że osoby z alergicznym nieżytem nosa narażone na działanie ozonu w ilościach 400 cząstek na miliard wykazywały wzrost liczby eozynofiliów w popłuczynach z nosa. Badania nad cząsteczkami zawartymi w spalinach silników diesla wykazały, że związki te mogą indukować miejscowo mRNA do produkcji interleukin (IL) 2, 4, 5, 6, 10, 13 i IFN- γ zarówno w grupie kontrolnej, jak i u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa [Diaz-Sanchez i wsp., 1994] oraz mogą powodować podwyższenie poziomu IgE u palaczy w porównaniu z osobami niepalącymi [Jensen i wsp., 1992]. McKeever i wsp. stwierdzili, że palenie matki nie ma efektu na wzrost alergii [McKeever i wsp., 2002]. Rusznak i wsp. [Rusznak i wsp., 1994] stwierdzili, że wstępne narażenie na NO₂ i ozon może spełniać rolę „primingu” i powodować wzrost odpowiedzi na pyłki dostarczone później. Wang i wsp. [Wang i wsp., 1995] wykazał, że ostre narażenie na NO₂ może „uczulać” eozynofile do aktywności w stosunku do kolejnych alergenów u osób z alergicznym nieżytem nosa. Możliwe jest, że interakcje między substancjami zanieczyszczającymi mogą być wyolbrzymione ze względu na niskie stężenia badanych związków oraz działanie zakłócające wcześniejszego narażenia na otaczające nas zanieczyszczenia [*Committee on medical effects of air pollutants*, 1995].

Zależność między astmą a alergicznym nieżytem nosa

W niektórych badaniach wskazywano, że alergiczny nieżyt nosa wyprzedza rozwój astmy [Anderson i wsp., 1986; Wright i wsp., 1994]. Zarówno w alergicznym nieżycie nosa, jak i astmie alergicznej zwykle można wykazać markery atopii i podczas, gdy obie choroby często pojawiają się jednocześnie, nie jest jasne, dlaczego jedni pacjenci cierpią na alergiczny nieżyt nosa, inni na astmę lub obie choroby razem [Braunstaahl i wsp., 2003]. Zależność między alergicznym nieżytem nosa a astmą jest silna i istnieją wiarygodne dane wskazujące, że poprawa astmy jest skorelowana z poprawą stanu klinicznego u osób z katarciem siennym [Greisner i wsp., 2000].

Podsumowanie

Istnieją wiarygodne dane, że ludzki genom ma istotny wpływ na prawdopodobieństwo rozwoju markerów atopii. Okazało się, że w regulacji bierze udział kilka genów, z których każdy wnosi wkład do wzrostu ryzyka

alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [Cookson i wsp., 1989; Daniels i wsp., 1996]. Jednakże geny nie działają w izolacji. Działanie ich jest uzależnione od zmian w innych genach człowieka oraz środowisku, na które jest narażony.

Badania epidemiologiczne, w których oceniano wzrost występowania alergicznego nieżytu nosa, łącznie ze zmiennymi, które mogą być odpowiedzialne za te zmiany bądź być markerami dotychczas nieznanymi czynników etiologicznych, okazują się obiecującym kierunkiem dalszych badań naukowych. W połączeniu z nimi biologia molekularna alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa pomaga nam w zrozumieniu, co się dzieje na poziomie komórkowym, jakkolwiek model Th1/Th2 jest prawdopodobnie zbyt uproszczony dla wyjaśnienia pełnego spektrum tej choroby. Dlaczego u niektórych osób, u których występują markery atopii mają objawy chorobowe, a inni nie? Dlaczego i jak u niektórych ludzi rozwijają się objawy alergii, z których większość mija z wiekiem? Mamy jeszcze wiele do wykrycia.

Piśmiennictwo

1. Aberg N (1989) Birth season variation in asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 19: 643-648.
2. Aberg N, Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B (1995) Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin Exp Immunol* 25: 815-819.
3. Advisory group on the medical aspects of air pollution episodes (1995) Advisory group on the medical aspects of air pollution episodes: fourth report: Health effects of exposures to mixtures of air pollutants. London. Department of Health. HMSO. p 1-125.
4. Albright J F and RA Goldstein (1996) Airbourne pollutants and the immune system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 114: 232-238.
5. Alm JS, Lilja G, Pershagen G (1997) Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 350: 400-403.
6. Alm JS, Swartz J, Lilja G, SCeynius A, Pershagen G (1999) Atopy in children and families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 353: 1485-1488.
7. Andersen IB and DF Proctor (1982) The fate and effects of inhaled materials. *The Nose*. Eds. D. F. Proctor and I. B. Andersen. Amsterdam. Elsevier Biomedical Press, p 423-455.
8. Andersen HR, Bland JM, Patel S, Peckham C (1986) The natural history of asthma in childhood. *J Epidemiol Community Health* 40: 121-129.
9. Antova T (1993) The effect of air pollution on the allergic reactivity of the population. *Probierni Na Kligienata (Sofia)* 18: 20-31.
10. Australian Bureau of Statistics (1991) 1989-1990 National Health Survey: Asthma and other respiratory conditions, Australia. Canberra. Commonwealth of Australia. Catalogue number 4373.0.p 1-77.
11. Bahana SL (1992) Factors determining development of allergy in infants. *Allergy Proceedings* 13: 21-26.
12. Bascom R, Naclerio RM, Fitzgerald TK, Kagey-Sobotka A, Proud D (1990) Effect of ozone inhalation on the response to nasal challenge with antigen in allergic subjects. *Am Rev Resp Dis* 140: 594-601.
13. Berger A (2000) Science Commentary: Th1 and Th2 responses: what are they? *BMJ* 321: 424.
14. Binder E, Holopamen E, Malmberg H, Salo O (1982) Anamnetic data in allergic rhinitis. *Allergy* 37: 389-396.
15. Bodner C, Godden D, Seaton A (1998) Family size, childhood infections and atopic diseases. *Thorax* 53: 28-32.
16. Bostock J (1819). Case of a periodical affectation of the eyes and chest. *Medico-Chirurg Transac* 10: 161-162.
17. Braunstaahl GJ, Hellings PW (2003) Allergic rhinitis and asthma: the link further unravelled. *Curr Opin Pul Med* 9: 46-51.
18. Broder I, Higgms MW, Mathews KP, Keller JP (1974) Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Tecumseh, Michigan III. Second survey of the community. *J Aller Clin Immunol* 53: 127-138.
19. Broder I, Higgins MW, Mathews KP, Keller JP (1974) Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community: Tecumseh, Michigan. *J Aller Clin Immunol* 54: 100-110.
20. Bunnag C, Pacharee P, Yipulakom P (1983) A study of allergic factor in nasal polyp patients. *Ann Allergy* 50: 126-132.
21. Butland BK, Strachan DP, Bynner J, Butler J, Britton J (1997) Investigation into the increase in hay fever and eczema at age 16 observed between 1958 and 1976 British birth cohorts. *Br Med J* 315: 717-721.
22. Caplin I, Hayes TJ, Spahn J (1971) Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy* 29: 631-634.
23. Charpin D, Kleisbauer JP, Lanteaum A, Vervloet D, Lagier F, Charpin J (1988) Existe-t-il un facteur urbain dans l'asthme et l'allergie? *Revue Malad Respiratoires (Paris)* 5: 109-114.
24. Committee on the medical effects of air pollutants (1995) Non-biological particles and health. London. Department of Health. HMSO. 1-139.
25. Cookson W, Hopkm J (1988) Dominant inheritance of atopic immunoglobulin-responsiveness. *Lancet* 1: 86-88.

26. Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM (1989) Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 8650: 1293-1294.
27. Crane J, Pearce N, Shaw R, Fitzharris P, Moyes C (1994) Asthma and having siblings. *Br Med J* 309: 272.
28. Daniels SE, Bhattacharrya S, James A, Leaves NI, Young A, Hill RH, Faux JA, Ryan GF, le Souef PN, Lathrop GM, Musk AW, Cookson WOCM (1996) A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature* 383: 247-251.
29. Diaz-Sanchez D, Dotson AR, Takenaka H, Saxon A (1994) Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. *J Clin Invest* 94: 1417-1425.
30. Dowse GK, Turner KJ, Stewart GA (1985) The association between Dermatophagoides mites and the increase in prevalence of asthma in village communities with the Papua New Guinea highlands. *J Allergy Clin Immunol* 75: 78-83.
31. Drake-Lee AB (1993) Nasal polyps. In: *Allergic and non-allergic rhinitis*. Eds: Mygind N, Naclerio RM. Munksgaard, Copenhagen.
32. Droste JHJ, Kerhof M de Monchy JGR, Schouten JP, Rijcken B, Dutch ECRHS Group (1996) Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE, and eosinophils with nasal symptoms in a community-based population study. *J Allergy Clin Immunol* 97: 922-932.
33. Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Yermeyre PA, van Bever HP (2000) Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clin Exp Allergy* 30: 1547-1553.
34. Durham SR, Gould HJ, Hamid QA (1997) Local IgE production in nasal allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 113: 128-130.
35. Elliotson J (1830) On hay fever. *Lancet* 11: 370-373.
36. Emanuel MB (1988) Hay fever, a post industrial revolution epidemic: a history of its growth during the 19th century. *Clin Allergy* 18: 295-304.
37. Emberlin J, Savage M, Jones S (1993) Annual variations in grass pollen seasons in London 1961-1990: trends and forecast models. *Clin Exp Allergy* 23: 911-918.
38. Farooqi IS, Hopkin JM (1998) Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 53: 927-932.
39. Finn R (1992) John Bostock, hay fever, and the mechanism of allergy. *Lancet* 340: 1453-1455.
40. Fleming DM, Crombie DL (1987) Prevalence of asthma and hay fever in England and Wales. *Br Med J* 294: 279-283.
41. Geller-Bernstein and S Levin (1987) Early-onset hay fever in Israel in children. *Clin Allergy* 17: 329-332.
42. General Registry Office (1958) Morbidity Statistics from general practice. *Studies on medical population subjects* 14: 1-35.
43. Gern JE, Weiss ST (2000) Protection against atopic diseases by measles: a rash conclusion? *JAMA* 283: 394-395.
44. Gergen PJ, Turkeltaub PC, Kovar MG (1987) The prevalence of allergic skin test reactivity to eight common aeroallergens in the US population: results from the second national health and nutrition examination survey. *J Allergy Clin Immunol* 80: 669-670.
45. Gerrard J, Rao D, Morton N (1978) A genetic study of immunoglobulin E. *Am J Hum Genet* 30: 46-58.
46. Gniazdowska B, Jemow A (1990) Epidemiologic studies on allergic diseases among rural and urban schoolchildren in Poland. *Polski Tygodnik Lekarski*. 45: 855-860.
47. Golding J, Peters T (1986) Eczema and hay fever. From birth to five. A study of the health and behaviour of Britain's five-year olds. N Butler and J Golding. Oxford. Pergamon Press. Chapter 12. p 171-186.
48. Greisner WA, Settupane RJ, Settupane GA (2000) The course of asthma parallels that of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 21: 371-375.
49. Hagy GW, Settupane GA (1969) Bronchial asthma, allergic rhinitis and allergy skin tests among college students. *J Allergy* 44: 323-332.
50. Harlin SL, Ansel SR, Myers J, Kephart GM, Gleich GJ (1988) A clinical and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. *J Allergy Clin Immunol* 81: 867-875.
51. Hattevig G, Kjellman N-IM (1990) Development of atopic disease in relation to family history and cord blood IgE levels. Eleven-year follow-up in 1654 children. *Paed Allergy Immunol* 1: 14-20.
52. Geller-Bernstein, Levin S (1987) Early-onset hay fever in Israel m children. *Clin Allergy* 17: 329-332.
53. Goh KT, Lun KC, Chong YM, Ong TC, Tan JL, Chay SO (1986) Prevalence of respiratory illnesses of school children in the industrial, urban, and rural areas of Singapore. *Tropic Geographic Med* 38: 344-350.
54. Golding J, Peters T (1986) Eczema and hay fever. From birth to five. A study of the health and behaviour of Britain's five-year olds. N. Butler and J. Golding. Oxford. Pergamon Press. Chapter 12. p 171-186.
55. Hattevig G, Kjellman N-1M (1990) Development of atopic disease in relation to family history and cord blood IgE levels. Eleven-year follow-up in 1654 children. *Paed Allergy Immunol* 1: 14-20.
56. Holt GR (1996) Effect of air pollution on the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 114: 201-204.
57. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee (1998) Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 351: 1225-1232.
58. Ishizaki K, Koizumi K, Ikemori R, Ishiyama M, Kushibiki E (1987) Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among the residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy* 58: 265-270.
59. Jensen EJ, Pedersen B, Schrridt E, Dahl R (1992) Serum IgE in non atopic smokers and recent exsmokers: relation to lung function, airway symptoms, and atopic predisposition. *J Allergy Clin Immunol* 90: 224-229.
60. Jones NS, Carney AS, Davis A (1998) The prevalence of allergic rhinosinusitis: a review. *JLO* 112:1019-1030.
61. Kelso JM (1996) Skin test results in related and unrelated persons with allergic rhinitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 77: 43-46.
62. Kipelainen M, Terho EO, Helenius H (2000) Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 30: 201-208.
63. Klein K, Dathe R, Gollnilz S, Jager L (1992) Allergies – a comparison between two vocational schools in East and West Germany. *Allergy Suppl* 12: 259-267.
64. Korsgaard J, Dahl R (1983) Sensitivity to house dust mite and grass pollen in adults: influence of the month of birth. *Clin Allergy* 13: 529-535.
65. Kramer MS, Moroz BL (1981) Do breast feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent atopic eczema? *J Paed* 98: 546-550.

66. Kramer U, Hemrich J, Wjst M (1999) Age at entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 353: 450-455.
67. Krishna MT, Mudway I, Kelly FJ, Frew AJ, Holgate SJ (1995) Ozone, airways and allergic airway disease. *Clin Exp Allergy* 25: 1150-1158.
68. Lewis SA, Britton JR (1998) Measles infection, measles vaccination and the effect of birth order in the aetiology of hay fever. *Clin Exp Allergy* 28: 1493-1500.
69. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M, Hubbard R (2001) Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: a birth cohort study using West Midlands general practice research database. *Thorax* 56: 758-762.
70. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R (2002) The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Resp Crit Care Med* 166: 827-832.
71. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M, Hubbard R (2002) Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol* 109: 43-50.
72. Marshall A, Owen V, Jones NS (2002) More siblings, less hay fever: more evidence. *Clin Otolaryngol* 27: 352-358.
73. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M (2000) Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *Br Med J* 320: 412-417.
74. Matricardi PM, Rosmini F, Rapicetta M (1999) Atopy, hygiene and anthroposophic lifestyle. *Lancet* 354: 430.
75. Min KU, Kim YY, Kang SV (1982) An epidemiologic study on inhalant allergens in patients with perennial allergic rhinitis. *Kor J Allergy* 2: 78-85.
76. Min Y-G, Jung H-W, Kim HS, Park SK, Yoo KY (1997) Prevalence and risk factors for perennial allergic rhinitis in Korea: results of a nationwide survey. *Clin Otolaryngol* 22: 139-144.
77. Moffat MF, Hill MR, Cornelis F, Schou C, Faux JA, Young RP, James AL, Ryan G, le Souef P, Musk A W, Hopkin JM (1994b) Genetic linkage of T-cell receptor α/β complex to specific IgE responses. *Lancet* 343: 1597-1599.
78. Moffat MF, Hill MR, Cornelis F, Schou C, Faux JA, Young RP, James AL, Ryan G, le Souef P, Musk AW, Hopkin JM (1994a) Genetic linkage of T-cell receptor α/β complex to specific IgE responses. *Lancet* 343: 1597-1599.
79. Morrison-Smith J, Springett VH (1979) Atopic disease and month of birth. *Clin Exp Allergy* 9: 153-157.
80. Murancka M, Susuki S, Kiozumi K (1986) Adjuvant activity of diesel-exhaust particles for the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol* 77: 616-623.
81. Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B (1998) A randomised controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease. *Arch Pediatr Adolescent Med* 152: 734-738.
82. Norrman E, Rosenhall L, Nystrom L, Jonsson E, Stjernberg N (1994) Prevalence of positive skin prick tests, allergic asthma, and rhinoconjunctivitis in teenagers in Sweden. *Allergy* 49: 808-815.
83. Ogino S, Irifune M, Harada T, Matsunaga T, Ishida M (1990) Nasal allergy in medical students. *Rhinology* 28: 163-168.
84. Omenaas E, Jentoft HF, Yollmer WM (2000) No relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults. *Thorax* 55: 454-458.
85. Openshaw P, Walz G (1999) Infections prevent the development of asthma – true, false or both? *J Royal Soc Med* 92: 495-498.
86. Openshaw PJM, Hewitt C (2000) Protective and harmful effects of viral infections in childhood on wheezing disorders and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 162: S40-S43.
87. Panzani RC, Mercier P, Delord Y (1993) Prevalence of patent and latent atopy among a general normal adult population in the south of France by RAST investigation and correlation with circulating total IgE levels. *Allergol Immunopathol* 21: 211-219.
88. Paunio M, Heinonen OP, Yirtanen M (2000) Measles history and atopic disorders: a population-based cross-sectional study. *JAMA* 283: 343-346.
89. Pearson D, Freed D, Taylor G (1997) Respiratory allergy and month of birth. *Clin Allergy* 7: 29-33.
90. Peden DB, Carter J, Dailey LA, Devlin R (1994) The effect of ozone on house dust mite allergen-induced nasal inflammation in asthmatics. *Am J Resp Crit Care Med* 149: A154-A167.
91. Peden DB, Setzer RW, Devlin RB (1995) Ozone exposure has both a priming effect on allergen-induced responses and on intrinsic inflammatory action in the nasal airways of perennially allergic asthmatics. *Am J Resp Crit Care Med* 151: 1336-1345.
92. Pedersen PA and ER Weeke (1981) Allergic rhinitis in Danish general practice. *Allergy* 36: 375-379.
93. Popp W, Zwick H, Steyrer K, Rauscher J, Wanke T (1989) Sensitisation to aeroallergens depends on environmental factors. *Allergy* 44: 572-575.
94. Richards S, Thornhill D, Roberts H, Harries U (1992) How many people think they have hay fever, and what do they do about it? *Br J Gen Practice* 42: 284-286.
95. Ross AM, Fleming DM (1994) Incidence of allergic rhinitis in general practice, 1981-92. *Br Med J* 308: 897-900.
96. Royal College of General Practitioners, Office of Population Censuses and Surveys, Department of Health and Social Security (1974) Morbidity statistics in general practice – second national survey (1970-71). *Studies on Medical Population Subjects*. No. 26.
97. Royal College of General Practitioners, Office of Population Censuses and Surveys, Department of Health and Social Security (1986) Morbidity statistics in general practice – third national survey (1980-1981). London. Government Statistical Service.
98. Ruffin J, Evans V, Banerjee S, Banerjee U (1984) A preliminary study of the allergenicity of red oak (*Quercus rubra*) pollen extract after contamination with some common atmospheric pollutants, e.g. NO₂, SO₂ and CO. *J Polynol* 20: 17-30.
99. Rusznak C, Devalia JL, Herdman MJ, Davies RJ (1994) Effect of six hours exposure to 400PPB nitrogen dioxide (NO₂) and/or 200PPB sulphur dioxide (SO₂) on inhaled allergen response in mild asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 4: 186.
100. Saarinen JM, Kajosaari M, Backman A, Siimes MA (1979) Prolonged breast feeding as prophylaxis for atopic disease. *Lancet* i 2:(8135) 163-166.
101. Samir M, Magdy S, El Fetoh A (1997) Air pollution in relation to allergic and nonallergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123: 746-748.
102. Schlesinger RB (1992) Atmospheric pollution. *Otolaryngol Head Neck Surg* 106: 642-648.
103. Seitipane GA, Chafee FH (1977) Nasal polyps in asthma and rhinitis, a review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 59: 17-21.
104. Shaheen SO (1994) Changing patterns of childhood infection and the rise in allergic disease. *Clin Exp Allergy* 25: 1034-1037.
105. Shaheen SO, Aaby P, Hali AJ, Barker DJP, Heyes CB, Shiell AW (1996) Celi mediated immunity after measles in Guinea-Bissau: historical cohort study. *Br Med J* 313: 969-974.

106. Shaheen SO, Aaby P, Hali AJ, Barker DJP, Heyes CB, Shiell AW (1996) Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 347: 1792-1796.
107. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM (1997) The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 275: 77-79.
108. Sibbald B (1993) Epidemiology of allergic rhinitis. *Epidemiol Clin Allergy. Monographs in allergy*. Ed. M.L. Burr. Basel. Karger: 61-79.
109. Sibbald B, Rink E (1991a) Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 46: 895-901.
110. Sibbald B, Rink E (1991b) Labelling of rhinitis and hay fever by doctors. *Thorax* 46: 378-381.
111. Sibbald B, Rink E (1990) Birth month variation in atopic and non-atopic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 20: 285-288.
112. Sporik R, Holgate S, Platts Mills TAE, Cogswell J (1990) Exposure to house-dust mite allergen (Der P1) and the development of asthma in childhood. *N Eng J Med* 323: 502-507.
113. Strannegard IL, Larsson LO, Wennergen G (1998) Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 53: 249-254.
114. Strachan DP (1989) Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J* 299: 1259-1260.
115. Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG (1996) Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child* 74: 422-426.
116. Strachan D, Wickens K., Crane J, Pearce N, Beasley R (2000) Family size, infection and atopy: the first decade of the hygiene hypothesis. *Thorax* 55: S2-S10.
117. Strachan DP (1995) Epidemiology of hay fever: towards a community diagnosis. *Clin Exp Allergy* 25: 296-303.
118. Suonpaa J and J Antila (1990) Increase of acute frontal sinusitis in South-Western Finland. *Scan J Infect Dis* 33: 562-568.
119. Svanes C, Jarvis D, Chinn S (1999) Childhood environment and adult atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 103: 415-420.
120. Takafuki S, Susuki S, Koizumi K (1987) Diesel-exhaust particles inoculated by the intranasal route have an adjuvant activity for IgE production in mice. *J Allergy Clin Immunol* 79: 639-645.
121. Taylor B, Wadsworth J, Golding J, Butler N (1983) Breast feeding, eczema, asthma and hay fever. *J Epidemiol Commun Health* 37: 95-99.
122. Trevino RJ (1996) Air pollution and its effect on the upper respiratory tract and on allergic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 114: 239-241.
123. Van Arsdel P, Motulsky AG (1959) Frequency and heritability of asthma and allergic rhinitis in college students. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae* 9: 101.
124. Viner AS, Jackman N (1976) Retrospective survey of 1271 patients diagnosed as perennial rhinitis. *Clin Allergy* 6: 251-259.
125. Von Mutius E, Fritsch C, Weland S K, Roli G, Magnussen H (1992) Prevalence of asthma and allergic disorders among children in United Germany: a descriptive comparison. *Br Med J* 305: 1395-1399.
126. Von Hertzen, Klaukka T, Mattila H, Haahtela T (1999) Mycobacterium tuberculosis infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions. *J Allergy Clin Immunol* 104: 1211-1214.
127. Von Mutius E, Uli S, Hirsch T, Leupold W, Keil, Weiland SK (1999) Frequency of infections and risk of asthma, atopy and air-way hyperresponsiveness in children. *Eur Resp J* 14: 4-11.
128. Von Mutius E, Martinez FD, Nicolai T, Roell G, Thieman HH (1994) Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Resp Critical Care Med* 149: 358-364.
129. Wang JH, Devalia JL, Duddle JM, Hamilton SA, Davies RJ (1995) Effect of six-hour exposure to nitrogen dioxide on early-phase nasal response to allergen challenge in patients with a history of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 96: 669-676.
130. Wardlaw AJ (1997) Chapter 91. Air pollution and allergic disease. *Allergy and Allergic disease*. Ed. A.B.Kay. Oxford. Blackwell Science. 2: 1395-1411.
131. Weiland SK, Mundt KA (1994) Self reported wheezing and allergic rhinitis in children and traffic density on Street of residence. *Ann Epidemiol* 4: 243-247.
132. Wickens K, Crane J, Pearce N, Beasley R (1999) The magnitude of the effect of smaller family sizes on the increase in the prevalence of asthma and hay fever in the United Kingdom and New Zealand. *J Allergy Clin Immunol* 104:554-558.
133. Wickens KL, Crane J, Kemp TJ, Lewis SJ, DiSouza WJ, Sawyer GM (1999) Family size, infections and asthma prevalence in New Zealand children. *Epidemiology* 10: 699-705.
134. Working Party of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (1995) Air pollution and allergic disease. *Clin Exp Allergy* 25: 1-72.
135. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM (1994) Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 94: 895-901.
136. Zeitz HJ (1988) Bronchial asthma, nasal polyps, and aspirin sensitivity: Samter's syndrome. *Clin Chest Med* 9: 567-576.
137. Zwick H, Popp W, Wagner C (1991) Effects of ozone on the respiratory health, allergic sensitisation, and cellular immune system in children. *Am J Resp Dis* 144: 1075-1079.