

# Inquinamento atmosferico urbano e allergopatie respiratorie

## *Urban air pollution and allergic respiratory diseases*

G. D'AMATO, L. CECCHI\* \*\*, M. D'AMATO, G. LICCARDI

Unità Operativa Complessa di Malattie Respiratorie e Allergiche, Azienda Ospedaliera ad Alta Specialità di Rilievo Nazionale "A. Cardarelli", Napoli; \* Centro Interdipartimentale di Bioclimatologia, Università di Firenze; \*\* Azienda Sanitaria 10, Specialistica Allergologica, Firenze, Italy; \*\*\* Unità Operativa Complessa di Pneumotisiologia, Dipartimento di Malattie Respiratorie, Azienda Ospedaliera ad Alta Specialità di Rilievo Nazionale "V. Monaldi", Napoli

### Parole chiave

Allergia respiratoria • Iperreattività bronchiale • Inquinamento e allergia • Agenti inquinanti ed aeroallergeni

### Key words

Respiratory allergy • Airways hyperreactivity • Climate changes and allergy • Bronchial asthma

### Riassunto

Sia la prevalenza che la severità delle malattie allergiche respiratorie come l'asma bronchiale sono aumentate negli anni recenti. Tra i fattori implicati in queste epidemie ci sono gli inquinanti degli ambienti esterni ed interni. L'urbanizzazione con i suoi alti livelli di emissioni veicolari e con lo stile di vita occidentale favorisce l'incremento della patologia allergica respiratoria nella maggior parte dei paesi occidentali e le persone che vivono in ambienti urbani tendono ad essere più colpite da queste patologie rispetto a quelle che vivono nelle zone rurali. Nei soggetti allergici l'esposizione all'inquinamento atmosferico aumenta la reattività delle vie aeree nei riguardi degli aeroallergeni. Il polline costituisce un buon modello mediante il quale è possibile studiare l'interazione tra inquinamento atmosferico e malattie allergiche respiratorie. Diversi fattori influenzano questa interazione come il tipo di agente inquinante, la specie vegetale in causa, fattori climatici, grado di iperreattività delle vie aeree e di sensibilizzazione dei soggetti esposti. Inoltre il danno e la peggiorata attività di depurazione delle vie aeree determinati dall'inquinamento atmosferico potrebbero facilitare la penetrazione e l'accesso degli allergeni inalati verso le cellule del sistema immunitario, inducendo sensibilizzazione delle vie aeree. Ne consegue che una aumentata risposta agli aeroallergeni ed una aumentata infiammazione delle vie aeree favorita dall'inquinamento atmosferico potrebbero fornire una spiegazione relativa all'aumentata prevalenza di malattie allergiche respiratorie nelle aree urbane.

### Summary

A change in the genetic predisposition is an unlikely cause of the increasing frequency in allergic diseases because genetic changes in a population require several generations. Consequently, environmental factors such as climate change and indoor and outdoor air pollution may contribute to explain the increasing frequency of respiratory allergy and asthma. Over the past two decades there is increasing interest in studies regarding effects on human health of climate changes and urban air pollution. Climate change induced by anthropogenic warming of the earth's atmosphere is a daunting problem and there are several observations about the role of urbanization, with its high levels of vehicle emissions and a westernized lifestyle in the rising frequency of respiratory allergic diseases observed in most industrialized countries. There is also evidence that asthmatic subjects are at increased risk of developing exacerbations of bronchial obstruction with exposure to gaseous (ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide) and particulate inhalable components (PM) of air pollution. An enhanced IgE-mediated response to aeroallergens and enhanced airway inflammation could account for the increasing frequency of respiratory allergy and bronchial asthma, because atmospheric concentrations of airborne allergens and air pollutants are frequently increased contemporaneously. Scientific societies such as European Academy of Allergy and Clinical Immunology, European Respiratory Society and World Allergy Organization have organized committees and task forces to produce documents to focalize this topic and to plan prevention measures.

È noto che le allergopatie respiratorie costituiscono il risultato di interazioni tra fattori genetici ed ambientali. Dal momento però che l'aumento di prevalenza di queste patologie è avvenuto nel giro degli ultimi tre decenni<sup>1-5</sup>, non è ipotizzabile l'intervento di variazioni genetiche, mentre è più verosimile l'intervento di fattori ambientali<sup>6-44</sup>. Tra questi l'inquinamento atmosferico svolge un

ruolo importante non solo nell'età adulta ma anche in quella infantile<sup>6-44</sup> e d'altra parte esiste un parallelismo tra incremento dell'inquinamento dell'atmosfera delle città ed aumento di prevalenza della patologia allergica respiratoria, soprattutto nei centri urbani. Diversi studi hanno dimostrato che l'inquinamento ambientale ha effetti proinfiammatori sull'apparato

respiratorio e che l'esposizione ai componenti dell'inquinamento incrementa la risposta delle vie aeree all'inalazione di allergeni in soggetti predisposti. Inoltre, nella maggior parte dei paesi industrializzati, le persone che vivono in zone urbane tendono ad essere più affette da malattie respiratorie rispetto a quelle che vivono in zone rurali.

La risposta individuale agli agenti dell'inquinamento atmosferico dipende dalla sorgente degli agenti inquinanti e dai componenti dell'inquinamento stesso, così come dagli eventi climatici. C'è inoltre evidenza che il vivere vicino a strade con alto livello di traffico automobilistico si associ a patologie respiratorie. Il traffico automobilistico, con le sue emissioni gassose e particolate (polveri inalabili) costituisce infatti il più elevato contributo all'inquinamento atmosferico nella maggior parte delle città.

I più abbondanti inquinanti atmosferici nelle aeree urbane con elevati livelli di traffico veicolare sono le polveri respirabili con un diametro aerodinamico inferiore a 10  $\mu$  (PM<sub>10</sub>), il biossido di azoto (NO<sub>2</sub>) e l'ozono (O<sub>3</sub>). Gli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla funzione polmonare dipendono largamente dal tipo di inquinante in causa, dalla sua concentrazione ambientale, dalla durata dell'esposizione all'inquinante e dalla ventilazione totale delle persone esposte. È stato osservato che l'esposizione agli agenti dell'inquinamento atmosferico urbano ritarda lo sviluppo fisiologico del polmone nell'età pediatrica<sup>16-38</sup>.

Gli aeroallergeni come quelli liberati dai granuli pollinici e dalle spore fungine inducono ostruzione bronchiale in soggetti con sensibilizzazione allergica a questi antigeni ed i pollini allergenici vengono ampiamente usati per studiare le interazioni tra l'inquinamento atmosferico e le allergopatie respiratorie IgE-mediate. I granuli pollinici anemofili, il materiale paucimicronico atmosferico di derivazione vegetale e quello che deriva dal citoplasma di granuli pollinici rotti per shock osmotico durante i temporali possono causare l'insorgenza di sintomi allergici nei soggetti predisposti<sup>6-9 56-60</sup>. Nel produrre questi effetti essi interagiscono inoltre anche con altri contaminanti atmosferici.

C'è anche evidenza che il danno delle mucose delle vie aeree e il peggioramento della depurazione mucociliare indotto dall'inquinamento atmosferico

**Tab. I.** Come gli inquinanti possono aumentare le risposte acute delle vie aeree agli allergeni.

Aumento della permeabilità epiteliale.

Infiammazione delle vie aeree che facilita le risposte agli allergeni (aumento del reclutamento ed attivazione delle cellule infiammatorie).

Aumentato stress ossidativo delle vie aeree.

Aumento del rilascio dei neuropeptidi.

**Tab. II.** Razionale relativo alla interazione tra componenti dell'inquinamento atmosferico ed allergeni nell'indurre allergia respiratoria.

1. Le componenti dell'inquinamento atmosferico possono interagire con i granuli pollinici, conducendo ad aumentato rilascio di antigeni caratterizzati da allergenicità modificata.
2. Le componenti dell'inquinamento atmosferico possono interagire con particelle di piccole dimensioni che derivano da piante e che veicolano allergeni. Queste sono in grado di raggiungere le vie aeree periferiche con l'aria inalata inducendo asma in soggetti sensibilizzati.
3. Le componenti dell'inquinamento atmosferico, soprattutto ozono, PM e SO<sub>2</sub> svolgono un effetto infiammatorio nelle vie aeree di soggetti suscettibili causando aumento di permeabilità, facilitata penetrazione degli allergeni pollinici nell'epitelio delle vie aeree e più facile interazione con le cellule del sistema immunitario. C'è anche evidenza che i soggetti predisposti presentano un'aumentata reattività delle vie aeree indotta dall'inquinamento atmosferico e da aumentata responsività delle vie aeree verso gli allergeni dei pollini inalati.
4. Le componenti dell'inquinamento atmosferico, in particolare le polveri incombuste del diesel, presentano un effetto immunologico adiuvante sulla sintesi di IgE in soggetti atopici.

possano facilitare la penetrazione nell'epitelio respiratorio degli allergeni inalati che vanno quindi più facilmente ad interagire con le cellule del sistema immunitario<sup>7-11 56-60</sup> (Tabb. I, II).

## Inquinanti dell'atmosfera urbana e aeroallergeni

Sebbene la natura e la concentrazione degli inquinanti dell'atmosfera esterna abbiano caratteristiche di variabilità da un'area all'altra, gli inquinanti più abbondanti nelle città sono NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> e PM respirabile. Il biossido di zolfo (SO<sub>2</sub>) è un inquinante aggiuntivo nelle aree industriali. Esistono poi gli aeroallergeni che vengono trasportati e liberati da spore fungine o da particelle derivate da piante (pollini, componenti paucimicroniche di natura vegetale, in alcuni casi polveri di soia, ecc.)<sup>56-60</sup>.

## Ozono

L'ozono è il più importante componente del cosiddetto smog estivo, dal momento che esso costituisce

la componente maggiore degli ossidanti fotochimici e probabilmente rappresenta fino al 90% dei livelli totali degli ossidanti nelle città che godono di un clima mite e soleggiato, quali sono ad esempio quelle dell'area Mediterranea e della California. L'O<sub>3</sub> è generato al suolo da reazioni fotochimiche che coinvolgono radiazioni ultraviolette su misture atmosferiche di composti azotati, in particolare NO<sub>2</sub> e di idrocarburi derivati da emissioni veicolari<sup>38 48</sup>. I livelli di ozono dipendono non solo dalla concentrazione del substrato (NO<sub>2</sub> emesso dalle auto) ma anche dalle radiazioni solari ultraviolette che facilitano la trasformazione di NO<sub>2</sub> in O<sub>3</sub>, producendo lo smog fotochimico.

Gli standard correnti di sicurezza per i livelli di ozono (soglie di attenzione e di allarme) sono frequentemente superati nella maggior parte dei paesi del Mediterraneo<sup>8 9 57 59</sup>. Circa il 40-60% dell'O<sub>3</sub> inalato viene assorbito dalle vie aeree nasali mentre il rimanente raggiunge le vie aeree inferiori.

L'esposizione ai livelli atmosferici aumentati di O<sub>3</sub> causa un deterioramento della funzione polmonare, un aumento della reattività delle vie aeree ad agenti broncocostrittori specifici e non specifici ed è correlato con un rischio aumentato di esacerbazioni asmatiche nei pazienti già affetti da questa patologia<sup>50-56</sup>. I livelli atmosferici di O<sub>3</sub> e di NO<sub>2</sub> sono stati collegati con aumenti di morbidità respiratoria e di ricoveri ospedalieri per asma sia nei bambini che negli adulti<sup>52</sup>.

È stato anche osservato che l'esposizione all'O<sub>3</sub> ha un effetto che facilita l'incremento delle risposte indotte da allergeni, così come un effetto infiammatorio intrinseco nelle vie aeree di asmatici allergici. Inoltre l'O<sub>3</sub> produce un aumento immediato della permeabilità delle cellule epiteliali che potrebbe facilitare l'ingresso di allergeni inalati e di tossine che causano un incremento del rilascio da cellule flogistiche di citochine proinfiammatorie. Dal momento che l'inalazione dell'O<sub>3</sub> da parte dei soggetti sani altera la reattività delle vie aeree inducendo infiammazione, a maggior ragione i soggetti asmatici si dimostrano più sensibili agli effetti acuti di questo agente.

Studi epidemiologici hanno evidenziato che alte concentrazioni ambientali di O<sub>3</sub> si associano con una frequenza aumentata di attacchi asmatici. Altri studi hanno documentato un incremento di ricoveri ospedalieri o nei dipartimenti di emergenza per malattie respiratorie, compresa l'asma, dopo giornate in cui erano state rilevate alte concentrazioni di O<sub>3</sub>. Peden et al.<sup>7</sup> hanno osservato un aumento di eosinofili anche nel liquido di lavaggio broncoalveolare 18 h dopo l'esposizione all'O<sub>3</sub>. Poiché l'infiammazione delle vie aeree indotta da O<sub>3</sub> può durare diversi giorni e le esacerbazioni asmatiche correlate con O<sub>3</sub> spesso si manifestano diversi giorni dopo l'esposizione, sembra verosimile che l'aumento indotto da O<sub>3</sub> nella preesistente infiammazione delle vie aeree aumenti la suscettibilità alle esacerbazioni asmatiche.

È stato anche osservato che l'incidenza di nuove diagnosi di asma si associa con l'esercizio intenso in ambienti con alte concentrazioni di O<sub>3</sub>. Ne consegue che l'esercizio all'aria aperta in zone inquinate può contribuire allo sviluppo di asma nei bambini. Comunque l'O<sub>3</sub> può colpire sia le vie aeree inferiori che superiori inducendo effetti avversi maggiori nei soggetti asmatici rispetto a quelli sani.

Complessivamente i risultati di questi studi dimostrano un effetto dose-dipendente ed indicano che la concentrazione di O<sub>3</sub> e del tempo di esposizione sono momenti critici, con una soglia possibile intorno ai livelli di O<sub>3</sub> di 0,1-0,2 ppm.

### Biossido di azoto (NO<sub>2</sub>)

Il biossido di azoto (NO<sub>2</sub>), un precursore dello smog fotochimico, si trova nell'aria esterna dei centri urbani e nelle regioni industriali e, in concomitanza con la luce solare (radiazioni ultraviolette) e in presenza di idrocarburi, induce la produzione di O<sub>3</sub>. La sorgente maggiore di NO<sub>2</sub> nell'atmosfera esterna è costituita dagli scarichi dei veicoli<sup>38 48</sup>, sebbene lo NO<sub>2</sub> venga rilasciato nell'ambiente anche da piante e da altre sorgenti.

Negli ambienti interni l'esposizione maggiore allo NO<sub>2</sub> si ha allorché si utilizza gas di cucina e riscaldamento a cherosene. La maggior parte dello NO<sub>2</sub> ambientale è comunque generata dalla combustione di combustibili fossili. Come l'O<sub>3</sub> lo NO<sub>2</sub> è un inquinante di tipo ossidativo, sebbene sia clinicamente meno reattivo e quindi probabilmente meno potente come agente proinfiammatorio.

I livelli esterni di NO<sub>2</sub> non sono generalmente associati con variazioni notevoli della funzione polmonare nei pazienti asmatici.

### Biossido di zolfo (SO<sub>2</sub>)

Lo SO<sub>2</sub> è generato primariamente dalla combustione di combustibili fossili contenenti zolfo e rilasciati in atmosfera come risultato soprattutto di attività industriale che utilizza carbone ed olio ad alto contenuto di zolfo. È stato chiaramente dimostrato che lo SO<sub>2</sub> induce broncocostrizione acuta in soggetti asmatici a concentrazioni bene al di sotto di quelle richieste ad indurre questa risposta in soggetti sani. Contrariamente a quanto avviene con l'O<sub>3</sub>, l'effetto di broncocostrizione di SO<sub>2</sub> inalato in soggetti asmatici si osserva dopo periodi estremamente brevi di esposizione, soprattutto con la respirazione orale ad alte frequenze di ventilazione, come avviene durante gli esercizi fisici. Se i dati sulle risposte dei soggetti asmatici all'esposizione allo NO<sub>2</sub> non sono significativi, è invece acclarato che brevi esposizioni, di meno di 1 ora, a basse concen-

trazioni di SO<sub>2</sub>, possono indurre broncocostrizione in questi soggetti. Contrariamente agli inquinanti come NO<sub>2</sub> ed O<sub>3</sub>, lo SO<sub>2</sub> ha un effetto rapido sulla funzione polmonare in soggetti asmatici e vengono osservate risposte significative in due minuti.

La risposta massimale si osserva tra i 5 e i 10 minuti. Ci può anche essere un ripristino spontaneo, 30 minuti dopo la stimolazione, ed un periodo refrattario che dura fino a 48 ore, mentre la ripetuta esposizione a bassi livelli di SO<sub>2</sub> può indurre tolleranza alle esposizioni successive.

## Materiale particolato

Il PM atmosferico che costituisce la componente maggiore dell'inquinamento urbano è una mistura di particelle solide e liquide di origine, dimensione e composizione differenti, tra cui troviamo granuli pollinici ed altre particelle vegetali che trasportano allergeni, nonché spore fungine<sup>7-9 57 59</sup>.

Il PM inalabile, che può raggiungere le vie aeree inferiori, viene definito come PM 10 e PM 2.5 (particelle con un diametro aerodinamico rispettivamente inferiore a 10 e a 2,5 µ). Il parenchima polmonare umano trattiene il PM 2,5 mentre le particelle di diametro medio superiore a 5 ed inferiore a 10 raggiungono solo le vie aeree prossimali, venendo eliminate dalla clearance mucociliare se la mucosa delle vie aeree è normale. Il PM costituisce il più serio problema dell'inquinamento atmosferico in molte città ed esso rappresenta la componente dell'inquinamento atmosferico più consistentemente associata con effetti avversi alla salute.

L'inquinamento da polveri è significativamente associato con l'incremento della mortalità da malattie respiratorie e cardiovascolari, esacerbazioni di allergie, asma, bronchite cronica, infezioni del tratto respiratorio e ricoveri ospedalieri in molte aree geografiche. Inoltre l'OMS stima che l'inalazione del PM sia responsabile di 500.000 morti in eccesso ogni anno nel mondo.

## Particolato incombusto dei motori diesel (DEP)

Il DEP costituisce una quota notevole del PM atmosferico; fino al 90% nell'atmosfera delle più grandi città del mondo! Esso è caratterizzato da un nucleo carbonioso in cui sono assorbiti 18000 differenti composti organici di alto peso molecolare. Il DEP presenta un gran numero di particelle, circa 100 volte più particelle per mille rispetto ai motori a benzina di equivalente potenza. Sebbene i motori a diesel emettano una quantità di CO<sub>2</sub> molto inferiore rispetto ai motori a petrolio, essi emettono 10 volte più NO<sub>2</sub>,

aldeidi e PM respirabili rispetto ai motori a benzina senza piombo e oltre 100 volte in più dei motori con convertitori catalitici. Il DEP esercita i suoi effetti per mezzo dei componenti chimici che esso contiene, in particolare idrocarburi poliaromatici (PAHs). Le particelle si depositano sulla mucosa delle vie aeree e, grazie alla loro natura idrofoba le PAHs consentono ad esse di diffondersi facilmente attraverso le membrane cellulari e di legarsi al recettore citosolico complesso. Attraverso la successiva azione nucleare i PAHs possono modificare la crescita ed il programma di differenziazione delle cellule.

L'esposizione acuta al DEP causa irritazione del naso e degli occhi, variazione della funzione polmonare, variazioni respiratorie, cefalea, senso di fatica e di nausea, mentre l'esposizione cronica si associa a tosse, produzione di sputo e deterioramento della funzione polmonare<sup>45-47</sup>.

Studi sperimentali hanno dimostrato che il DEP provoca sintomi respiratori ed è in grado di modificare la risposta immune nell'uomo ed in animali predisposti. Si ritiene infatti che il DEP eserciti un effetto adiuvante immunologico sulla sintesi di IgE nei soggetti atopici, influenzando la sensibilizzazione agli aeroallergeni<sup>47</sup>. Vari studi<sup>45-57</sup> indicano che il DEP svolge un ruolo nell'aumentare la risposta infiammatoria allergica. Esso può inoltre assorbire gli aeroallergeni rilasciati dai granuli pollinici e può prolungare la permanenza dell'allergene, favorendo un incremento della risposta IgE mediata. IL DEP esercita i suoi effetti mediante componenti come PAHs idrofobiche. Il DEP si deposita sulle superfici mucose delle vie aeree e le cellule epiteliali ed i macrofagi sono le prime cellule a venire in contatto con il PM inalato, mentre i PAHs consentono ad essi di diffondersi facilmente attraverso le membrane delle cellule epiteliali, legandosi ad un recettore citosolico. Mediante l'azione successiva a livello del nucleo i PAHs possono modificare la crescita ed i programmi di differenziazione delle cellule.

Le cellule epiteliali umane ed i macrofagi fagocitano il DEP favorendo la produzione di citochine infiammatorie come IL-6, IL-8 e GM-CSF. La IL-8, che è aumentata nei lavaggi nasali e polmonari dei soggetti rinitici e/o asmatici, attiva la chemiotassi dei linfociti, dei neutrofili e degli eosinofili e causa rilascio di istamina, essudazione di liquido plasmatico, contrazione della muscolatura liscia ed aumentata responsività delle vie aeree. I dati sul DEP sono di particolare interesse, considerando l'incremento percentuale delle nuove auto con motori diesel nei paesi industrializzati. Infatti nei primi anni '90 la problematica dell'effetto serra favorito dai motori a benzina ha causato vari provvedimenti nei paesi industrializzati, tra i quali la riduzione delle tasse sui veicoli diesel rispetto a quelli a benzina, al fine di ridurre le emissioni favorevoli l'effetto serra. In Europa, ad esempio, circa il 50% delle nuove auto è equipaggiato con motori diesel grazie a

più bassi costi di mantenimento. Le auto con motori diesel vengono generalmente promosse come amiche dell'ambiente, dal momento che esse producono fino al 25% in meno di CO<sub>2</sub>, che contribuisce in misura

cospicua all'effetto serra. Dal momento però che i motori diesel costituiscono la sorgente maggiore di PM inalabile, forse dovrebbe essere rivista la politica di incoraggiare il loro uso.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Burr ML, Butland BK, King S, et al. *Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart*. Arch Dis Child 1989;64:1452-6.
- <sup>2</sup> Burney PGJ. *Evidence for an increase in atopic disease and possible causes*. Clin Exp Allergy 1993;23:484-92.
- <sup>3</sup> Woolcock AJ, Peat JK. *Evidence for the increase in asthma worldwide*. In: *The rising trend in asthma*. Ciba Foundation Symposium 206. Chichester, UK: John Wiley & Sons 1997, pp. 122-39.
- <sup>4</sup> The International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC). *Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of asthma symptoms*. Eur Respir J 1998;12:315-35.
- <sup>5</sup> European Community Respiratory Health Survey. *Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)*. Eur Respir J 1996;9:687-95.
- <sup>6</sup> D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M. *Environmental risk factors (outdoor air pollution and climatic changes) and increased trend of respiratory allergy*. J Invest Allergol Clin Immunol 2000;10:33-9.
- <sup>7</sup> Peden DB. *Air pollution: indoor and outdoor*. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, et al., eds. *Middleton's Allergy: Principles and practice*. Philadelphia: Mosby 2008, pp. 495-508.
- <sup>8</sup> D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, et al. *Outdoor air pollution, climatic changes and allergic bronchial asthma*. Eur Respir J 2002;20:763-76.
- <sup>9</sup> D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, et al. *Environmental risk factors and allergic bronchial asthma*. Clin Exp Allergy 2005;35:1113-24.
- <sup>10</sup> Gilmour MI, Jaakkola MS, London SJ, et al. *How exposure to environmental tobacco smoke, outdoor air pollutants, and increase pollen burdens influences the incidence of asthma*. Environ Health Perspect 2006;114:627-33.
- <sup>11</sup> Curtis L, Rea W, Smith-Willis P, et al. *Adverse health effects of outdoor air pollutants*. Environ Int 2006;32:815-30.
- <sup>12</sup> Dockery DW, Pope CA, Xu X, et al. *An association between air pollution and mortality in six US cities*. N Engl J Med 1993;329:1753-9.
- <sup>13</sup> Peters A, von Klot S, Heier M, et al. *Exposure to traffic and the onset of myocardial infarction*. N Engl J Med 2004;351:1721-30.
- <sup>14</sup> Schwartz J. *Particulate air pollution and daily mortality: a synthesis*. Public Health Rev 1992;19:39-60.
- <sup>15</sup> Dockery DW, Stone PH. *Cardiovascular risks from fine particulate air pollution*. N Engl J Med 2007;356:511-3.
- <sup>16</sup> Boezen HM, van der Zee SC, Postma DS, et al. *Effects of ambient air pollution on upper and lower respiratory symptoms and peak expiratory flow in children*. Lancet 1999;353:874-8.
- <sup>17</sup> Ryan PH, LeMasters G, Biagini J, et al. *Is it traffic type, volume or distance? Wheezing in infants living near truck and bus traffic*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:279-84.
- <sup>18</sup> Ciccone G, Forastiere F, Agabiti N, et al. *Road traffic and adverse respiratory effects in children. SIDRIA collaborative Group*. Occup Environ Med 1998;55:771-8.
- <sup>19</sup> 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.
- <sup>20</sup> Venn A, Lewis S, Cooper M, et al. *Local road traffic activity and the prevalence, severity, and persistence of wheeze in school children: combined cross sectional and longitudinal study*. Occup Environ Med 2000;57:152-8.
- <sup>21</sup> Venn AJ, Lewis SA, Cooper M, et al. *Living near a main road and the risk of wheezing illness in children*. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:2177-80.
- <sup>22</sup> Epton MJ, Dawson RD, Brooks WM, et al. *The effect of ambient air pollution on respiratory health of school children: a panel study*. Environ Health 2008;14:7-16.
- <sup>23</sup> Gauderman W, Avol E, Lurmann F, et al. *Childhood asthma and exposure to traffic and nitrogen dioxide*. Epidemiology 2005;16:737-43.
- <sup>24</sup> Nicolai T, Carr D, Weiland SK, et al. *Urban traffic and pollutant exposure related to respiratory outcomes and atopy in a large sample of children*. Eur Respir J 2003;21:956-63.
- <sup>25</sup> Nordling E, Berglind N, Melén E, et al. *Traffic-related air pollution and childhood respiratory symptoms, function and allergies*. Epidemiology 2008;19:401-8.
- <sup>26</sup> Van Roosbroeck S, Li R, Hoek G, et al. *Traffic-related outdoor air pollution and respiratory symptoms in children: the impact of adjustment for exposure measurement error*. Epidemiology 2008;19:409-16.
- <sup>27</sup> Salvi S. *Health effects of ambient air pollution in children*. Paediatr Respir Rev 2007;8:275-80.
- <sup>28</sup> Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, et al. *Respiratory health and individual estimated exposure to traffic-related air pollutants in a cohort of young children*. Occup Environ Med 2007;64:8-16.
- <sup>29</sup> Brauer M, Hoek G, Van Vliet P, et al. *Air pollution from traffic and the development of respiratory infections and asthmatic and allergic symptoms in children*. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1092-8.
- <sup>30</sup> O'Connor GT, Neas L, Vaughn B, et al. *Acute respiratory health effects of air pollution on children with asthma in US inner cities*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1133-9.
- <sup>31</sup> Kim YK, Baek D, Koh YI, et al. *Outdoor air pollutants derived from industrial processes may be causally related to the development of asthma in children*. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:456-60.
- <sup>32</sup> Frischer T, Studnicka M, Gartner C, et al. *Lung function growth and ambient ozone: a three-year population study in school children*. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:390-6.
- <sup>33</sup> Horak F Jr, Studnicka M, Gartner C, et al. *Particulate*

- matter and lung function growth in children: a 3-yr follow-up study in Austrian schoolchildren. *Eur Respir J* 2002;19:838-45.
- 34 Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. *The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age.* *N Engl J Med* 2004;351:1057-67.
  - 35 Gauderman WJ, Vora H, McConnell R, et al. *Effect of exposure to traffic on lung development from 10 to 18 years of age: a cohort study.* *Lancet* 2007;369:571-7.
  - 36 Janssen NA, Brunekreef B, van Vliet P, et al. *The relationship between air pollution from heavy traffic and allergic sensitization, bronchial hyper-responsiveness, and respiratory symptoms in Dutch schoolchildren.* *Environ Health Perspect* 2003;111:1512-8.
  - 37 Sugiri D, Ranft U, Schikowski T, et al. *The influence of large-scale airborne particle decline and traffic-related exposure on children's lung function.* *Environ Health Perspect* 2006;114:282-8.
  - 38 Gauderman W, McConnell R, Gilliland F, et al. *Association between air pollution and lung function growth in Southern California children.* *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1383-90.
  - 39 Pattenden S, Hoek G, Braun-Fahrlander C, et al. *NO<sub>2</sub> and children's respiratory symptoms in the PATY study.* *Occup Environ Med* 2006;63:828-35.
  - 40 Andersen ZJ, Loft S, Ketzel M, et al. *Ambient air pollution triggers wheezing symptoms in infants.* *Thorax* 2008;63:710-16.
  - 41 Annesi-Maesano I, Moreau D, Caillaud D, et al. *Residential proximity fine particles related to allergic sensitization and asthma in primary school children.* *Respir Med* 2007;101:1721-9.
  - 42 McConnell R, Berhane K, Gilliland F, et al. *Prospective study of air pollution and bronchitic symptoms in children with asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:790-7.
  - 43 Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J, et al; GINI Study Group; LISA Study Group. *Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children.* *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1331-7.
  - 44 Saxon D, Diaz Sanchez D. *Air pollution and allergy: you are what you breathe.* *Nat Immunol* 2005;6:223-6.
  - 45 McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, et al. *Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma.* *N Engl J Med* 2007;357:2348-58.
  - 46 Riedl M, Diaz-Sanchez D. *Biology of diesel exhaust effects on respiratory function.* *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:221-8.
  - 47 Diaz Sanchez D, Tsien A, Fleming J, et al. *Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern.* *J Immunol* 1997;158:2406-13.
  - 48 de Marco R, Poli A, Ferrari M, et al, ISAYA study group. *Italian Study on Asthma in Young Adults, The impact of climate and traffic-related NO<sub>2</sub> on the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy.* *Clin Exp Allergy* 2002;32:1405-12.
  - 49 Peden DB, Setzer RW, Devlin RB. *Ozone exposure has both a priming effect on allergen-induced responses as well as an intrinsic inflammatory action in the nasal airways of perennial allergic asthmatics.* *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1336-45.
  - 50 Lin S, Liu X, Le LH, et al. *Chronic exposure to ambient ozone and asthma hospital admissions among children.* *Environ Health Perspect* 2008;116:1725-30.
  - 51 Jorres R, Novak D, Magnussen H. *Effect of ozone exposure on allergen responsiveness in subjects with asthma or rhinitis.* *Am J Resp Crit Care Med* 1996;153:56-64.
  - 52 McConnell R, Berhane K, Gilliland F, et al. *Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study.* *Lancet* 2002;359:386-91.
  - 53 Mudway IS, Kelly FJ. *Ozone and the lung: a sensitive issue.* *Mol Aspects Med* 2000;21:1-48.
  - 54 Uysal N, Schapira RM. *Effects of ozone on lung function and lung diseases.* *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:144-50.
  - 55 Ebi KL, McGregor G. *Climate change, tropospheric ozone and particulate matter, and health impacts.* *Environ Health Perspect* 2008;116:1449-55.
  - 56 D'Amato G. *Urban air pollution and plant-derived respiratory allergy.* *Clin Exp Allergy* 2000;30:628-36.
  - 57 D'Amato G, Cecchi L, D'Amato M, et al. *Urban air pollution and climate change as environmental risk factor of respiratory allergy. An update.* *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010;20:95-102.
  - 58 D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, et al. *Allergenic pollen and pollen allergy in Europe.* *Allergy* 2007;62:976-90.
  - 59 D'Amato G. *Outdoor air pollution and allergic airway disease.* In: Kay AB, Kaplan AP, Bousquet J, et al., eds. *Allergy and Allergic Diseases.* London: Wiley-Blackwell 2008, pp. 1266-78.
  - 60 D'Amato G, Cecchi L. *Effects of climate change on environmental factors in respiratory allergic diseases.* *Clin Exp Allergy* 2008;38:1264-74.

■ Corrispondenza: Gennaro D'Amato, Unità Operativa Complessa di Malattie Respiratorie e Allergiche, Dipartimento di Malattie Respiratorie, Azienda Ospedaliera ad Alta Specialità di Rilievo Nazionale "A. Cardarelli", via Rione Sirignano 10, 80121 Napoli - E-mail: gdamatomail@gmail.com