

# Helseeffekter av byluftpartikler

Magne Refsnes, Marit Låg, Ragna B. Hetland og Per E. Schwarze

Nasjonalt folkehelseinstitutt, Divisjon for miljømedisin, Avdeling for luftforurensning og støv

Korrespondanse: Per E. Schwarze, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo

Telefon: 22042386 Telefaks: 22042243 E-post: per.schwarze@fhi.no

## SAMMENDRAG

Svevestøv i byluft består av forbrenningspartikler og mineralpartikler med svært forskjellige størrelser og kjemiske egenskaper. Svevestøvet kan deles inn i størrelsesfraksjoner som  $PM_{10}$  ( $PM \leq 10 \mu m$ ),  $PM_{2,5}$  ( $PM \leq 2,5 \mu m$ ) og  $PM_{0,1}$  ( $PM \leq 0,1 \mu m$ ). Nyere befolkningsstudier viser en assosiasjon mellom økning i dødelighet og sykkelighet (pga. lunge- og hjertekarsykdommer) og kortvarige økninger i svevestøvs-konsentrasjoner i byluft. Den relative risikoen (RR) er rundt 1,005 ved en økning av  $PM_{10}$  på  $10 \mu g/m^3$ , uten noen observert terskelverdi, selv ved nivåer under  $10 \mu g/m^3$ . Kronisk eksponering for svevestøv er mindre undersøkt, men årelang eksponering for  $PM_{2,5}$  er assosiert med en RR som er omlag 10 ganger større enn ved korttids-eksponering. Befolkningsstudiene indikerer at enkelte grupper synes å være spesielt følsomme (lungesyke, hjertesyeke og barn). Hos frivillige individer i kammer- og feltstudier, fant man effekter både i luftveiene og i hjerte-karsystemet ved konsentrasjoner av svevestøv ( $PM_{2,5}/PM_{10}$ : 100-200  $\mu g/m^3$ ) som kan forekomme i episoder med økt luftforurensning. Dyreforsøk med høyere konsentrasjoner ga kraftigere responser. De eksperimentelle studiene understøtter befolkningsstudiene i at byluftpartikler representerer et helseproblem. Både befolkningsstudiene og eksperimentelle studier indikerer at enkelte individer er mer sårbare enn andre. Ved lave til middels konsentrasjoner av byluftpartikler synes det å foreligge en diskrepans mellom disse studietypene som kan skyldes at de mest sårbare individene ikke er inkludert i eksperimentelle forsøk. Studier med mennesker, dyr og celler viser at fysisk/kjemiske egenskaper ved partiklene (størrelse, innhold av metaller, organiske forbindelser, endotoksiner etc.) er sentrale for de observerte effektene av svevestøvet. Mer kunnskap både om helseeffekter ved lave konsentrasjoner, samt egenskaper ved partikler, er nødvendig.

Refsnes M, Låg M, Hetland RB, Schwarze PE. **Ambient air particles and adverse health effects.**

*Nor J Epidemiol* 2004; 14 (2): 145-154.

## ENGLISH SUMMARY

Ambient particulate matter (PM) comprises particles from different combustion processes and a variety of mineral particles. The particles vary widely in size distribution and chemical/physical characteristics. PM is often divided into size fractions with different aerodynamic diameters:  $PM_{10}$  ( $PM \leq 10 \mu m$ ),  $PM_{2,5}$  ( $PM \leq 2.5 \mu m$ ) and  $PM_{0,1}$  ( $PM \leq 0.1 \mu m$ ). Recent population studies have found an association between an increase in mortality and morbidity due to lung and/or cardiovascular disease and short-term increases in PM. The relative risk (RR) was approximately 1.005 for an increase in  $10 \mu g/m^3$   $PM_{10}$ , without an observed threshold even at concentrations below  $10 \mu g/m^3$ . Chronic exposure has been investigated to a lesser extent, but long-term exposure to  $PM_{2,5}$  has been found to be associated with an approximately 10-fold greater increase in RR than short-term exposures. Experimental studies with volunteers in chamber and field studies show mild lung or cardiovascular responses at concentrations of ambient particles ( $PM_{2,5}/PM_{10}$ : 100-200  $\mu g/m^3$ ) that may occur during episodes of air pollution. Animal studies at higher concentrations have shown stronger responses. The experimental studies support the epidemiological evidence for an adverse health effect of PM. Both population- and experimental studies indicate the existence of vulnerable individuals. At low to average ambient concentrations there seems to exist a discrepancy between the results of population- and experimental studies that might be due to the absence of the most vulnerable individuals in the experimental studies. Together with cell culture experiments, human and animal studies indicate the importance of physical and chemical properties of the particles (size, content of metals, organics, endotoxins, etc.) for the observed effects. More knowledge about adverse health effects induced by low concentrations of PM and the critical particle characteristics, is required.

## INNLEDNING

Høye nivåer av luftforurensning i byer og tett befolkede områder er et gammelt problem. Allerede på slutten av 1800-tallet var det leger som hadde mistanke om at

forurenset luft førte til dødsfall, og da spesielt blant barn og eldre. Men det var først med "The Big Smoke" i London vinteren 1952/53, der en periode med ekstremt høye nivåer av luftforurensning førte til at 12 000 mennesker døde, at luftforurensning som årsak til

sykdom og død for alvor kom på dagsorden (1). Tiltak for å begrense den generelle luftforurensningen ble satt i verk, og fra 1960-tallet og fram til i dag har luftkvaliteten gradvis blitt bedre. Til tross for dette viser nyere studier en sammenheng mellom dagens konsentrasjoner av byluftpartikler og helseskader knyttet til både luftveiene og hjerte-karsystemet. Det er da naturlig å stille spørsmål om det kun er konsentrasjonen av partikler i luften som er av betydning, eller om partikkelstørrelse og/eller andre fysiske/kjemiske egenskaper ved partiklene kan påvirke risikoen for helseeffekter. I så fall, hvilke komponenter er mest knyttet til effekten av partikler og hvilken betydning har for eksempel steinpartikler generert ved bruk av piggdekk i denne sammenhengen? Et annet sentralt spørsmål er om enkelte grupper i befolkningen er mer følsomme for helseeffekter av svevestøv enn andre.

### HVA ER BYLUFTPARTIKLER?

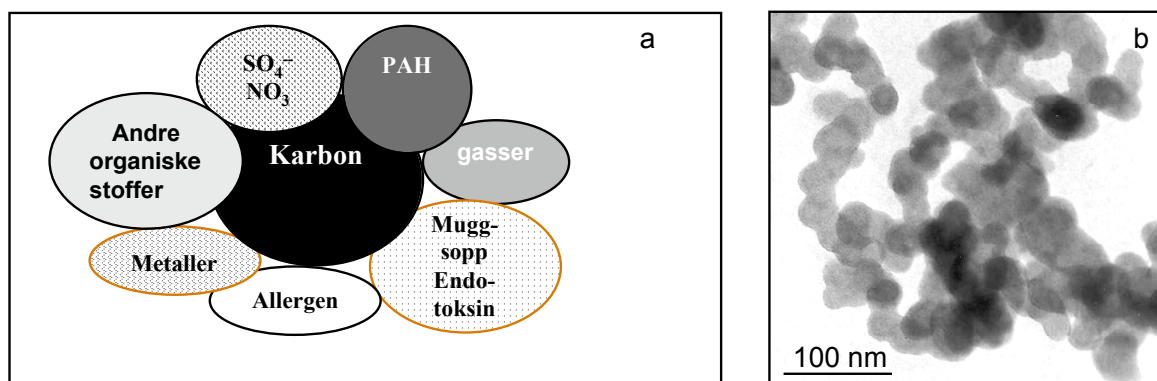
Svevestøvet i bylufta består av en rekke fysiske og kjemiske meget forskjellige komponenter. Partiklene (PM) kommer fra ufullstendig forbrenning av fossilt brennstoff til oppvarming, utslipp fra store forbrenningsovner til energiproduksjon, avfallsforbrenning, utslipp fra industriell virksomhet, eksos fra trafikk, utslipp i andre land transportert over til dels store avstander, slitasjepartikler fra kjøring på veier og biologiske komponenter (soppsporer, allergener osv). Bidraget fra disse kildene til den lokale luftforurensningen varierer med klima, sesong, sted og tid på døgnet. Som oftest måles mengden byluftpartikler som masse per kubikk-meter luft, men det finnes også målinger av antallet partikler per luftmengde og av svertningsgraden på filter. Under måling av partikkelmasse benyttes ofte en inndeling i størrelsesfraksjoner. I PM<sub>10</sub>-fraksjonen har  $\geq 50\%$  av partikler en aerodynamisk diameter på  $\leq 10 \mu\text{m}$ . De største av disse (PM<sub>2,5-10</sub>) kalles for grovfraksjonen og de fleste mineralpartikler fra veidekkeslitasje vil finnes her. Andre vanlige fraksjonsbetegnelser er PM<sub>2,5</sub> (finfraksjonen) og PM<sub>0,1</sub> (ultrafine partikler).

Aggregerte sotpartikler fra forbrenningsprosesser dominerer finfraksjonen. Ultrafine partikler domineres også av forbrenningspartikler. Noen av disse partiklene er sotpartikler, mens noen er dannet ved kondensering av kjemiske stoffer. Sure partikler som sulfater og nitrater, hovedsakelig transportert fra andre land, finnes blant ultrafine og fine partikler. I bylufta dominerer små partikler med hensyn til antallet ( $> 99\%$ ), mens de vektmessig har mindre betydning. Partiklene i grovfraksjonen er antallmessig relativt få, men de kan utgjøre mer enn halvparten av partikkelmassen. De fine og ultrafine partiklene har et stort overflateareal sammenlignet med partikler i grovfraksjonen, og de kan derfor ha bundet mange andre komponenter (metaller, PAH-forbindelser, allergener etc.) til overflaten (Fig. 1). Allergener er påvist på overflaten av sotpartikler (2), mens de ikke synes å være bundet til overflaten av mineralpartikler. I grovfraksjonen derimot finnes mer endotoksiner enn i finfraksjonen (3,4). Mineralpartikler, som mest forekommer i grovfraksjonen, kan også variere betydelig i sammensetning og egenskaper.

I byer og tettsteder i Norge forekommer de høyeste konsentrasjoner av svevestøv som regel på kalde dager med tørt vær og tørr veibane i piggdekkseongen. På dager med forurensningsepisoder kan konsentrasjoner over  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  PM<sub>10</sub> og maksimalnivåer opp mot  $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$  PM<sub>10</sub> forekomme i Oslo, og da dominerer ofte mineralpartikler. Under andre meteorologiske betingelser kan eksospartikler sammen med vedfyring også gi relativt høye nivåer. Gjennomsnittsnivåene i Oslo ligger derimot betydelig lavere, rundt  $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$  i årsmiddel. I sommerhalvåret dominerer eksospartikler, men partikler fra andre land (langtransporterte partikler) utgjør også en betydelig andel av forurensningen (5).

### HELSEEFFEKTER

Helseeffekter av luftforurensning er blitt undersøkt ved befolkningsstudier, samt ved eksperimentelle studier. De eksperimentelle studiene er utført med frivillige



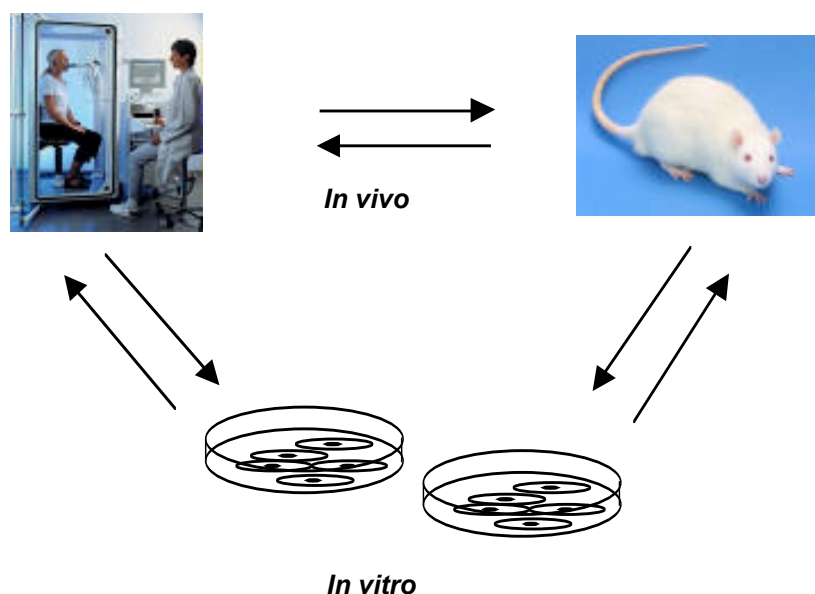
**Figur 1.** a) Illustrasjon av mulig sammensetning av forbrenningspartikkel. b) Bilde av aggregat av forbrenningspartikler, tatt med transmisjons elektronmikroskop.

personer i kammer, feltstudier, forsøksdyr og cellekulturer fra både mennesker og dyr (Fig. 2). Slike studier er spesielt nyttige for å belyse om svevestøvet, og ikke andre luftforurensningskomponenter, gir helseeffekter.

### Byluftpartikler og dødelighet

De fleste befolkningsstudier er utført som tidsserie- eller panelstudier. Slike studier har vist at endringer i luftforurensningssituasjonen over tid er assosiert med økt dødelighet ved langt lavere konsentrasjoner enn en tidligere var klar over. Dødsårsak kan tilskrives lunge- sykdom og/eller hjerte-karsykdom. I en nylig publisert meta-analyse av studier utført i Europa, (APHEA-2, "Air Pollution and Health: A European Approach") kom man fram til følgende risikoestimer for økning i antall dødsfall relatert til økning i eksponering for svevestøv (se Tabell 1) (6). Risikoestimatene fra denne meta-analysen stemmer godt overens med amerikanske beregninger fra NMMAPS ("National Mortality, Morbidity and Air Pollution Study") som fant en relativ risiko (RR) for total dødelighet på 1,005 per 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  økning i  $\text{PM}_{10}$ . I en re-analyse med reviderte

statistiske metoder ble estimatet nedjustert til 1,002 for total dødelighet (7), mens en tilsvarende re-analyse av APHEA-2 dataene ikke endret risikoestimatene (8). Amerikanske undersøkelser av  $\text{PM}_{2,5}$  viser signifikante assosiasjoner med noe høyere risikoestimer enn det man finner for  $\text{PM}_{10}$  (9). Et sentralt spørsmål er om en har greid å utelukke at andre luftforurensningskomponenter enn partikler er ansvarlig for eller bidrar til den observerte dødeligheten. Undersøkelsene i USA er utført i forskjellige områder der ulike andre forurensningskomponenter, som sulfater og ozon, også er av betydning. Studiene har forsøkt å korrigere for dette, og samlet sett finner man en uavhengig sammenheng mellom helseeffekter og eksponering for partikler. Også studier andre steder i verden, med store ulikheter i forurensningsprofil og demografiske forhold, synes å vise tilsvarende uavhengige effekter av partikler. Enkelte steder er det imidlertid vanskeligere å påvise en uavhengig effekt av partikler. Eksempelvis korrelerer ofte nivået av nitrogenoksider med partikler, slik at man ikke kan slutte hvilken parameter som forårsaker effektene og hvilken som fungerer som indikator. I noen byer er det ingen eller en meget svak sammenheng



**Figur 2.** Eksperimentelle studier med mennesker og dyr (*in vivo*), samt cellekulturer (*in vitro*).

**Tabell 1.** Økning i relativ risiko (RR) for dødsfall ved økt eksponering for svevestøv (per 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Tabellen viser RR og 95% konfidensintervaller (CI) av studier inkludert i en meta-analyse av europeiske studier utført av R. Anderson et al. for WHO SAC (6).

Helseutfall	$\text{PM}_{10}$		Sot*	
	RR	(CI)	RR	(CI)
Total dødelighet, eksklusive ulykker	1,006	(1,004;1,008)	1,006	(1,004;1,008)
Dødelighet grunnet luftveissykdom	1,013	(1,005;1,020)	1,006	(1,002;1,015)
Dødelighet grunnet hjerte-karsykdom	1,009	(1,005;1,013)	1,004	(1,002;1,007)

\*Sot målt som "black smoke" (BS)

mellom dødelighet og partikkelkonsentrasjonene (10). Det er usikkert om slike observasjoner skyldes at andre komponenter har større betydning, sammensetningen av partiklene, feilklassifiseringer i datasettet eller at det ikke er tilstrekkelig kontrollert for andre faktorer.

Eksponering for økte nivåer av svevestøv over lang tid (flere år) er mindre undersøkt, men noen få kohortestudier fra USA og Nederland tyder på at risikoen for økt forekomst av dødsfall grovt sett øker 10 ganger sammenlignet med korttidseffekter (11-13). Denne effekten ser ut til å slå ut i redusert forventet levetid for den eksponerte befolkningen (13,14). Künzli har beregnet at en økning på  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  i årsmiddel for  $\text{PM}_{10}$  vil resultere i til sammen ca. 40 000 ekstra dødsfall i Østerrike, Sveits og Frankrike, med en redusert levetid på mellom 6 og 24 måneder (15). Det er imidlertid knyttet store usikkerheter til slike beregninger. Det er ingen norsk undersøkelse som viser en assosiasjon mellom langvarig eksponering for svevestøv og dødelighet. Imidlertid viste en norsk undersøkelse en assosiasjon mellom risiko for dødsfall av hjertekar- og lungesykdom og eksponering for nitrogenoksid (årgjennomsnitt). Dessverre hadde man ikke mulighet til å beregne eksponeringen for svevestøv i denne undersøkelsen. Sannsynligvis fungerer nitrogenoksid her som en indikator for luftforurensning (16).

### ***Byluftpartikler og luftveissykdommer***

Registrering av sykkelighet har generelt vært mindre pålitelig enn bruk av dødsregistre. Det er en av grunnene til at det er få europeiske undersøkelser med risikoestimer for økning eksempelvis av sykehusinnleggelser assosiert med økt eksponering for partikler. En meta-analyse av amerikanske studier viser økt risiko for luftveissykdommer i den delen av befolkningen som var eldre enn 65 år (6). Økning i sykdomsrisiko var på samme nivå som økning i dødelighet. For andre alderskategorier ligger estimatene fra enkeltundersøkelser på samme nivå som for den eldre delen av befolkningen (14). To norske undersøkelser fra Drammen viste en sammenheng mellom konsentrasjonen av benzen (og andre flyktige organiske komponenter) og innleggelse på sykehus, mens partikler ikke syntes å ha noen betydning når de flyktige komponentene var inkludert i analysen (17,18). I dette tilfellet synes benzen å være en god indikator for forurensning fra bileksos. Langtidseksponering for økte nivåer av  $\text{PM}_{10}$  er assosiert med en økt forekomst av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Derimot er det foreløpig ikke vist at langtidseksponering for svevestøv fører til økt forekomst av astma (19). I en undersøkelse av ungdom i California var langtidseksponering for økte nivåer av luftforurensning, inkludert partikler, assosiert med en redusert lungeutvikling og dårligere lungefunksjon (20).

Svevestøv har i eksperimentelle studier forårsaket effekter på lunge og luftveier både i mennesker og dyr. Studier med frivillige personer er utført med en enkel

eksponering over kort tid (timer) og med konsentrasjoner noe høyere enn det som vanligvis finnes i omgivelsesluft, men som kan forekomme under episoder med økt luftforurensning i norske byer. Det er studert effekter av oppkonsentrerte byluftpartikler (såkalte CAPs) og dieseleksos (inneholdende partikler) ved eksponering i spesialbygde kamre. CAPs ( $\text{PM}_{0,1-2,5}$ ) inkluderer ikke grove eller ultrafine partikler. I et konsentrasjonsområde av CAPs med snitt rundt  $170-200 \mu\text{g}/\text{m}^3$  er det blitt observert milde betennelsesreaksjoner og skade på epitelceller, men ingen effekt på lungefunksjon (21,22). Andre studier med friske frivillige viste at eksponering for dieseleksos ga svak betennelsesreaksjon ved  $108 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{PM}_{10}$  og mer markant reaksjon ved  $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (23,24). Ulempen med disse forsøkene er at dieseleksos også inneholder nitrogenoksid som kan bidra til inflammasjonsresponsen.

Det er gjort langt flere dyrestudier enn humane studier med svevestøv. De fleste dyrestudier er gjort med svært høye konsentrasjoner av ulike typer partikler, inkludert byluftpartikler, med en enkel eksponering over en kort periode (timer, dager) eller med gjentatt eksponering over lang tid (måneder, år). Slike dyrestudier viser at ulike typer svevestøv kan utløse betennelsesreaksjoner og lungeskader. Disse responsene synes viktige både ved akutt helseskade og utvikling av kronisk lungesykdom.

Det har i den senere tid vært økende fokus på mulig betydning av svevestøv for utvikling og forsterkning av astma, da dette er en sykdom med en sterk inflammatorisk komponent. Dyreforsøk har vist at dieseleksospartikler forsterker den allergiske, inflammatoriske responsen ved samtidig eksponering for allergener (ovalbumin, pollen) (25,26). Tilsvarende effekter synes å forekomme hos mennesker. Det er vist at eksponering av astmatikere i en veitunnel i 30 minutter, med påfølgende provokasjon av et allergen 4 timer senere, ga en noe forsterket effekt på lungefunksjon og astmarelaterte symptomer ved  $\text{PM}_{2,5}$ -konsentrasjoner i tunnelen  $\geq 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (27).

Eksperimentelle studier støtter observasjonene som er gjort i befolkningsstudier, men det er en diskrepans mellom de konsentrasjoner som gir effekt i disse typer studier. Helseeffektene kan også skyldes samvirke mellom ulike komponenter (14). I eksperimentelle dyrestudier er det vist synergieffekter mellom svevestøv, gasser (som ozon) og endotoksin (28). Kunnskapen om slike interaksjoner er foreløpig forholdsvis begrenset, og kan muligens forklare noe av divergensen mellom befolkningsstudier og eksperimentell forskning. Videre forskning er nødvendig for å få økt kunnskap om helseeffekter av forskjellige blandinger av luftforurensningskomponenter.

### ***Byluftpartikler og hjerte-karsykdommer***

Befolkningsstudier viser en assosiasjon mellom dødsfall og innleggelse på sykehus for hjerte-karsykdom og svevestøvkonsentrasjon i bylufta (6). Det er stor inte-

resse for hvordan svevestøv kan gi effekter på hjerte-karsystemet. Foreløpig er det begrenset kunnskap fra eksperimentelle studier som kan understøtte funnene fra befolkningsstudier. Det er vist i rotte at CAPs kan gi celleendringer i blod (29), mens Gong og medarbeidere (22) i kammerstudier med menneske ikke fant at CAPs ( $174 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) ga slike effekter, og heller ikke forandringer av koagulasjonsfaktorer i blodet. Eksponering av mennesker for CAPs ( $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), og rotter for dieseleksospartikler, er imidlertid vist å gi en signifikant økning av fibrinogen i blodet (21,30). Eksponering av hamster for relativt høye konsentrasjoner av dieseleksospartikler er rapportert å gi aggregering av blodplater og perifer trombedannelse (31). Videre har CAPs forårsaket økt variasjon i hjerterytme både hos mennesker og hunder. Dette er blitt tolket som en økning i parasympatisk påvirkning av hjertet (22,32). Dette kan muligens disponere for utvikling av hjertearytmier, men mer forskning på dette feltet er påkrevd.

I eksperimentelle studier er det stort sett observert milde betennelsesreaksjoner og små endringer i hjerte-karsystemet. Det kan diskuteres i hvilken grad disse endringene forklarer de mer alvorlige helseutfall som observeres i befolkningsstudier. Sammenhengen mellom eksponering for svevestøv og lungesykdom har vært studert gjennom lengre tid, og synes å være godt dokumentert. Kunnskapen om sammenhengen mellom hjerte-karsykdom og svevestøv er imidlertid av nyere dato og mer begrenset.

### ***Byluftpartikler og lungekreft***

Befolkningsstudier viser at eksponering for svevestøv ( $\text{PM}_{2.5}$ ) er assosiert med en forhøyet risiko for lungekreft (11). Også en undersøkelse fra Norge indikerer at økte nivåer av luftforurensning, og da muligens svevestøv, kan assosieres med lungekreft (33). Etter langvarig eksponering av rotter for dieseleksospartikler i høye konsentrasjoner har man funnet skadelige effekter i lunge, inkludert økt proliferasjon, fibrose og kreft. Det er imidlertid ikke avklart om disse effektene kan tilskrives de høye konsentrasjonene, og en overbelastning ("overload") av lungene, slik at resultatene fra dyreforsøk dermed ikke er overførbare til de relativt lave konsentrasjonene av svevestøv som mennesker utsettes for (34). Både dieseleksospartikler og andre forbrenningspartikler har PAH-forbindelser bundet til overflaten. Disse forbindelsene er gentoksiske og kreftfremkallende, men det er usikkert hvilke rolle de spiller ved de konsentrasjoner man finner i bylufta.

### ***Mekanismer for helseeffekter utløst av svevestøv***

#### *Luftveissytemet*

Betennelsesreaksjoner i luftveiene er normalt en forsvarsprosess mot bakterier og andre infeksiose agens, men kan også forsvare kroppen mot svevestøv. Ved for kraftig eller vedvarende betennelsesreaksjon i forhold til vevets beskyttelsesmekanismer vil imidlertid skade kunne utløses. I betennelsesprosessen deltar

ulike celletyper i et komplekst samspill hvor en lang rekke mediatorer (cytokiner, eikosanoider) er involvert (35,36). Epitelceller er den celletypen som først kommer i kontakt med svevestøvet og er således sentrale i inflammasjonsresponsen. Skade på disse synes viktige både for akutte helseeffekter og ved utvikling av kroniske lungesykdommer, som KOLS og astma. Under utvikling av astma synes både inflammasjon og parallelt en remodellering av lungevevet med økt proliferasjon av fibroblaster og myofibroblaster, å ha stor betydning (36). Makrofager er også viktige aktører i betennelsesreaksjoner. De fagocytterer partikler og reduserer dermed nivået av svevestøv som andre celletyper eksponeres for. Samtidig skiller makrofagene ut pro-inflammatoriske cytokiner, eksempelvis tumor nekrose faktor-alfa (TNF- $\alpha$ ), som forsterker frigjøringen av kjemokiner fra epitelceller og andre celletyper. Kjemokiner som interleukin-8 (IL-8) er sentrale i rekruttering av nøytrofile inflammasjonsceller til skadestedet (35). Betennelsesreaksjoner kan også ha betydning for utvikling av lungekreft på grunn av økt dannelse av reaktive oksygenforbindelser og økt proliferasjon (37). Imidlertid synes en direkte reaksjon mellom komponenter i svevestøvet og genmaterialet å være av størst betydning for kreftutvikling.

#### *Hjerte-karsystemet*

Det er uklart hvordan svevestøv kan føre til skade på hjerte-karsystemet, men følgende mekanismer er aktuelle: 1) Svevestøvet kan øke koaguleringsprosessen i blodet og dermed føre til hjerteinfarkt (21,30,31). 2) Svevestøvet kan påvirke det autonome nervesystemet og dermed disponere for hjertearytmier (21,32). 3) Svevestøvet kan føre til hypertrofi av hjertet, og dette kan fremme risikoen for hjertesvikt. Det er holdpunkter for at ultrafine partikler kan passere over i blodkarsystemet og dermed nå hjertet. Alternativt kan løselige komponenter fra partiklene eller inflammasjonsmediatorer fra lungene komme over i blodkarsystemet og forårsake effekter på hjertet.

#### *Cellulære mekanismer*

Mekanismene for hvordan svevestøvet påvirker celler og gir cytokindannelse og celledød er fremdeles forholdsvis lite klarlagt. Studier med cellekulturer fra lunge og hjerte er derfor nyttige for å utrede hvordan svevestøv virker på disse organene. Slike studier tyder på at opptak av partiklene i epitelceller ikke er nødvendig for respons. Partiklene synes å reagere med reseptorer på celleoverflaten, og dermed utløse raske signalresponser i cellene som deretter leder til cytokindannelse (38). Mekanismene for effekt kan imidlertid variere med partikkeltype og tilheftede komponenter på partikkeloverflaten. Studier av disse grunnleggende prosessene er sentrale for forståelsen av deler av sykdomsutviklingen etter partikkeleksponering, og kan også gi verdifull kunnskap om hvilke cellulære parametere som er mest egnet til å bruke som markører i befolkningsstudier.

### ***Terskelnivå for effekt av byluftpartikler***

Tidligere befolkningsundersøkelser viste økninger i risiko for sykdom og død ved svært høye nivåer av luftforurensning. Man antok derfor at under et visst nivå ville ikke luftforurensning ha noen negativ betydning for folks helse. Nyere studier tyder imidlertid på at risikoen for helseeffekter øker lineært selv ved meget lave nivåer av luftforurensning generelt og svevestøv spesielt, slik at det ikke kan påvises noen terskel for effekt (39). På bakgrunn av disse resultater har WHO bestemt seg for å angi dose-responsfunksjoner uten terskel istedenfor å foreslå retningslinjer for luftkvalitet for svevestøv (9,14). Ut fra den generelle kunnskapen om effekter av toksiske, men ikke-gentoksiske stoffer, synes det imidlertid mest plausibelt at det foreligger en terskel for helseeffekter. I eksperimentelle studier med svevestøv tyder data på en slik dose-terskel for effekt. Dette gjelder selv i følsomme personer, som astmatikere. Imidlertid er det bare forholdsvis "friske" astmatikere som deltar i denne typen eksperimentelle studier. Forklaringen på forskjellene som observeres i de to studietypene, er antakeligvis at befolkningsstudiene inkluderer langt flere personer med svært stor variasjon av følsomhet (barn, eldre, hjertekarsyke og lungesyke etc.), og at disse gruppene har ulike individuelle terskler for effekt. Ved sammenlånning av alle de "individuelle dose-responskurvene" vil dose-responskurven for den samlede befolkningen bli tilsynelatende lineær.

### ***Følsomme grupper for byluftpartikler***

Det har vært vanskelig å peke ut enkeltpersoner med spesielt stor risiko for uønskede helseeffekter av luftforurensning. Befolkningsstudier kan tyde på at individer med eksisterende lungesykdom, hjertekarsykdom og diabetes, samt fostre, spedbarn og eldre er sårbare grupper i forhold til effekter av svevestøv (14,40). Videre indikerer en nylig publisert undersøkelse at langvarig eksponering for økte nivåer av luftforurensning, inkludert svevestøv (PM<sub>2,5</sub>), fører til varig redusert lungefunksjon hos tenåringer (20), noe som kan tyde på at lungene under utvikling har økt følsomhet. Til forskjell fra befolkningsstudier inkluderes stort sett unge, friske personer i eksperimentelle studier. Enkelte eksperimentelle studier har imidlertid inkludert "følsomme" personer som for eksempel individer med mild grad av astma. Disse studiene er hovedsakelig utført med eksponering for dieseleksos (108 µg/m<sup>3</sup>), og viser svake, men kvalitativt forskjellige responser hos astmatikere og friske (23). En forsterket allergisk respons på pollen er som tidligere beskrevet, funnet hos astmatikere etter eksponering for mer enn 100 µg/m<sup>3</sup> PM<sub>2,5</sub> i en veitunnel (27). Slike studier med astmatikere tyder på at effekter av partikler på allergiske immunresponser er forskjellige hos friske og syke individer, men den relative betydningen av genetisk bakgrunn og pre-eksisterende sykdom er ikke avklart. Det er også etablert sensitive dyremo-

deller. I dyremodeller med kronisk bronkitt, hjertekarforstyrrelser eller lungeskader er det observert økt følsomhet for svevestøv (21,29,30,41).

### ***Kilder og kjemiske egenskaper ved byluftpartikler av betydning for helseeffekter***

Bidrag fra forskjellige kilder gjør at sammensetningen av svevestøv varierer mye både i ulike byer og over tid. Den helseskadelige effekten av ulike svevestøvtyper avhenger av konsentrasjonen i bylufta, men også av partiklenes helseskadelige potensiale. Partiklenes evne til å gi helseskade bestemmes av deres fysiske og kjemiske egenskaper, deriblant størrelse, overflateareal og adsorberte stoffer. Hvilke partikkelegenskaper som er viktige, vil kunne variere med type helseskade som utløses. Ulike partikkelegenskaper vil eksempelvis være ansvarlige for å fremme utvikling av kreft og forsterke allergi. Kunnskapen om den relative effekten og bidraget fra ulike typer svevestøv for helseeffekter er forholdsvis begrenset. Imidlertid synes svevestøv fra trafikk å være viktig. Studier fra Nederland tyder på at det å bo nær sterkt trafikkerte gater innebærer en økt risiko (13). Også svevestøv fra industriprosesser har i befolkningsstudier vist seg å gi helseeffekter. Et godt eksempel på dette er studier fra Utah Valley, USA, hvor utslipp fra et smelteverk påvirket sykdom og dødelighet i området (42,43). Forskjellige typer forbrenningspartikler fra oppvarming, industri og transport er vist å forårsake betennelsesreaksjoner og andre toksiske responser i eksperimentelle modeller med mennesker og dyr. Spesielt har forbrenningspartikler fra tungolje vært undersøkt og vist seg å føre til effekter (44). Det har også vært stor interesse for eventuelle effekter av sekundære partikler (sure aerosoler) som dominerer i langtransportert luftforurensning. I befolkningsstudier er det funnet sammenhenger med helseeffekter ved ganske lave konsentrasjoner av sure aerosoler (39). Disse studiene støttes imidlertid ikke av eksperimentelle studier der en finner liten eller ingen effekt, selv ved høye konsentrasjoner (45). Betydningen av denne type partikler er derfor uavklart.

Både partikkelkjernen i seg selv og ulike tilheftede komponenter (metaller, organiske forbindelser, endotoksiner etc.) kan bidra til å utløse effekter (46,47). Dette synes å variere svært med partikkeltype. Kunnskapen er imidlertid mangelfull, og ingen enkelkomponent har så langt kunnet gi en forklaring (14,48,49). Enkelte studier tyder imidlertid på at løselige metaller i svevestøvet er viktige for celledskade og inflammatoriske responser (44,47,50). De eksperimentelle studiene med partikler samlet inn før, under og etter stengning av en smelteverksfabrikk i Utah Valley er spesielt interessante. Disse viser at metallinnholdet i partiklene, i tillegg til endringer i svevestøvkonsentrasjonen, kan ha betydning for skadelige effekter (42). En nylig publisert eksperimentell studie av friske personer viser at metallrike partikler (PM<sub>2,5</sub>) forårsaker mer inflammasjon enn PM<sub>2,5</sub>-fraksjoner med lavere metallinnhold

(51). Metaller som synes spesielt relevante er jern, vanadium, sink og kobber (42,50). Også ekstraherbare organiske forbindelser som PAH kan utløse inflammatoriske, så vel som allergiforsterkende effekter (52). Bakterielle endotoksiner er kjent for å utløse betennelsesreaksjoner, og er hovedsaklig bundet til større partikler (3). Mest sannsynlig er en kombinasjon av flere komponenter på svevestøvet involvert i effektene.

### **Betydning av grovfraksjon, finfraksjon og ultrafine partikler for helseeffekter**

Størrelsen på partikler er av stor betydning for evnen til å gi helseeffekter. Dette skyldes at avsetning og fjerning av partikler fra luftveiene varierer med størrelsen, men også at små partikler kan virke annerledes enn store partikler på de enkelte celler og vev. Avsetningen av partikler følger et meget komplisert mønster. Partikler mindre enn 4  $\mu\text{m}$  kan nå de fineste luftveiene og lungeblærene, mens større partikler hovedsaklig vil avsettes høyere opp i luftveiene. Ultrafine partikler kan avsettes både i øvre og nedre luftveier, og vil i noen grad gå over i blodsirkulasjonen (14). Dette betyr at ulike størrelsesfraksjoner av partikler kan forårsake forskjellige effekter. Ulike størrelsesfraksjoner av partikler har sjelden vært sammenlignet i samme studien. I befolkningsstudier er det sprikende data på hva partikkelstørrelsen betyr for dødeligheten. Omtrent like mange kortidsstudier viser størst betydning av henholdsvis grove og fine partikler. I tillegg viser et tilsvarende antall studier ingen forskjell mellom partikkeltypene (Forsberg, upubliserte data, 53). En mulig årsak til at befolkningsstudier ikke har kunnet gi et entydig svar, er at typen partikler i grovfraksjonen varierer mye både i samme undersøkelse og mellom ulike undersøkelser. Alt fra jorderosjonspartikler til vulkansk aske finnes i denne fraksjonen. Fra amerikanske studier synes det derimot som om finfraksjonen har større betydning for sykdom enn grovfraksjonen (14). Foreløpige resultater fra en svensk undersøkelse kan tyde på at også episoder med høye nivåer av grove partikler dominert av veislitasjestøv kan føre til helseeffekter (Forsberg, upubliserte data). Kohortestudier, der grupper er blitt fulgt over flere år, tyder på at finfraksjonen av partikler har vesentlig større betydning enn grovfraksjonen (14). Det er få undersøkelser på helseeffekter av ultrafine partikler ( $\text{PM}_{0,1}$ ). Imidlertid synes nitrogenoksider ofte å korrelere med ultrafine partikler, og en hypotese er derfor at de observerte sammenhenger mellom nitrogendioksid og helseeffekter kan skyldes ultrafine partikler.

I eksperimentelle systemer er det vist at små modellpartikler gir sterkere responser (cytokindannelse etc.) enn større partikler. Dette kan skyldes den større overflaten til små partikler (49,54). Enkelte nye studier med byluftpartikler kan imidlertid tyde på at dette bildet må nyanseres. Ved sammenligning av partikler fra ulike byer er det således rapportert at grovfraksjonen

er mer potent enn finfraksjonen og ultrafine partikler, når en undersøker evnen til å gi betennelsesreaksjoner. Dette skyldes antagelig ikke størrelsen *per se*, men kan skyldes at grovfraksjonen er anriket med virksomme stoffer som bakterielle endotoksiner. For forsterkning av allergiske responser ser en ikke en tilsvarende større effekt av grovfraksjonen (48).

### **Spesielle svevestøvproblemer i Norden**

Under forurensningsepisoder i vinterhalvåret utgjør partikler dannet ved veislitasje og vedfyring en betydelig andel av svevestøvet. Det er begrenset kunnskap om hvorvidt svevestøv dannet under nordiske forhold forårsaker tilsvarende helseeffekter som svevestøv dannet under andre forhold. Det er derfor knyttet usikkerhet til om resultater/observasjoner av svevestøv (og luftforurensninger) fra andre deler av verden kan overføres til Norden. Partiklene som dannes ved slitasje av veidekke domineres av grove partikler. En gjennomgang av støv fra ulike steintyper indikerer at det er betydelige forskjeller mellom potensialet av disse steintypene til å utløse effekter. Studier av stein brukt i asfaltdekke er vist å indusere cytokiner i cellekulturer og betennelsesreaksjoner i dyreforsøk (49,55,56). Noen veislitasjepartikler synes å kunne gi like stor cytokinrespons som byluftpartikler bestående hovedsakelig av forbrenningspartikler (57). Videre er det uavklart hvilken helseskade svevestøv dannet ved vedfyring forårsaker. Studier av svevestøv under nordiske forhold vil være viktige i vurderingen av hvilke retningslinjer en bør ha for svevestøv i Norge/Norden, og hvilke tiltak som bør settes inn for å redusere mengden av svevestøv.

### **Betydning av redusert luftforurensning for helseeffekter**

I noen få, meget forskjellige undersøkelser har man funnet at det å redusere luftforurensningen i svært forurensede områder minsker risikoen for helseeffekter i befolkningen. Undersøkelser av luftforurensningen i Utah Valley i USA viste at under en streik der fabrikken ble stengt og forurensningen med svevestøv betydelig redusert, falt dødeligheten i befolkningen. Dødeligheten økte da fabrikken ble gjenåpnet og den var da assosiert med økningen i svevestøvforurensningen (42,43). I en annen undersøkelse fra tre byer i Tyskland, der svevestøvnivåene ble redusert på 1990-tallet, sank prevalensen av bronkitt (58). Innføring av forbud mot å bruke kull som varmekilde i boliger i Dublin førte til reduksjoner i svevestøvforurensningen, og dette kunne assosieres med redusert forekomst av dødsfall. Resultatene derfra viser nedgang i dødstallene både for lungesykdom og hjerte-karsykdom (59). Dagens kunnskap, basert både på befolkningsstudier og eksperimentelle studier, tilsier at en reduksjon i nivåene av svevestøv vil ha en positiv helseeffekt i befolkningen.

## REFERANSER

1. Bell ML, Davis DL. Reassessment of the lethal London fog of 1952: novel indicators of acute and chronic consequences of acute exposure to air pollution. *Environ Health Perspect* 2001; **109** (Suppl 3): 389-394.
2. Ormstad H, Johansen BV, Gaarder PI. Airborne house dust elicits a local lymph node reaction and has an adjuvant effect on specific IgE production in the mouse. *Toxicology* 1998; **129** (2-3): 227-236.
3. Becker S, Soukup JM, Sioutas C, Cassee FR. Involvement of microbial components and toll-like receptors 2 and 4 in cytokine responses to air pollution particles. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; **27** (5): 611-618.
4. Schins RP, Lightbody JH, Borm PJ, Shi T, Donaldson K, Stone V. Inflammatory effects of coarse and fine particulate matter in relation to chemical and biological constituents. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; **195** (1): 1-11.
5. Oslo kommune, Helse- og velferdsetaten. <http://www.hev.oslo.kommune.no/>.
6. Anderson HR, Atkinson RW, Peacock JL, Marson L, Konstantinou K. Meta-analysis of time-series studies and panel studies of particulate matter (PM) and ozone (O<sub>3</sub>). Report of a WHO task group. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2004 (document EUR/04/5042688). <http://www.euro.who.int/>.
7. Health Effects Institute (2003). Revised analyses of time-series studies of air pollution and health. Special report, May 2003.
8. Atkinson RW. Acute effects of air pollution on admissions: reanalysis of APHEA 2. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **169** (11): 1257-1258.
9. Air Quality Guidelines for Europe, 2<sup>nd</sup> Edition. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2000. WHO Regional Publications, European series no 91. <http://www.euro.who.int/>.
10. Aga E, Samoli E, Touloumi G, et al. Short-term effects of ambient particles on mortality in the elderly: results from 28 cities in the APHEA2 project. *Eur Respir J Suppl* 2003; **40**: 28-33.
11. Pope CA 3<sup>rd</sup>, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002; **287** (9): 1132-1141.
12. Dockery DW, Pope CA 3<sup>rd</sup>, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993; **329** (24): 1753-1759.
13. Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S, Fisher P, van den Brandt PA. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 2002; **360** (9341): 1203-1209.
14. Health aspects of Air pollution with Particulate Matter, Ozone and Nitrogen Dioxide. Report on a WHO Working Group. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2003 (document EUR/03/5042688). <http://www.euro.who.int/>.
15. Künzli N. The public health relevance of air pollution abatement. *Eur Respir J* 2002; **20** (1): 198-209.
16. Nafstad P, Haheim LL, Wisloff T, et al. Urban air pollution and mortality in a cohort of Norwegian men. *Environ Health Perspect* 2004; **112** (5): 610-615.
17. Hagen JA, Nafstad P, Skrondal A, Bjorkly S, Magnus P. Associations between outdoor air pollutants and hospitalization for respiratory diseases. *Epidemiology* 2000; **11** (2): 136-140.
18. Oftedal B, Nafstad P, Magnus P, Bjorkly S, Skrondal A. Traffic related air pollution and acute hospital admission for respiratory diseases in Drammen, Norway 1995-2000. *Eur J Epidemiol* 2003; **18** (7): 671-675.
19. Health Impacts of Transport-Related Air Pollution. WHO, European Center for Environment and Health, Bonn Office, February 2004 (in press). <http://www.euro.who.int/>.
20. 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** (11): 1057-1067.
21. Ghio AJ, Huang YT. Exposure to ambient particles (CAPs): A review. *Inhal Toxicol* 2004; **16**: 53-59.
22. Gong H Jr, Linn WS, Sioutas C, Terrell SL, Clark KW, Anderson I, Terrell LL. Controlled exposures of healthy and asthmatic volunteers to concentrated ambient fine particles in Los Angeles. *Inhal Toxicol* 2003; **15** (4): 305-325.
23. Stenfors N, Nordenhäll C, Salvi SS, et al. Different airway inflammatory responses in asthmatic and healthy humans exposed to diesel. *Eur Respir J* 2004; **23**: 82-86.
24. Nightingale JA, Maggs R, Cullinan P, et al. Airway inflammation after controlled exposure to diesel exhaust particulate. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162**: 161-166.
25. Takano H, Yoshikawa T, Ichinose T, Miyabara Y, Imaoka K, Sagai M. Diesel exhaust particles enhance antigen-induced airway inflammation and local cytokine expression in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**: 36-42.
26. Steerenberg PA, Dormans JA, van Doorn CC, Middendorp S, Vos JG, van Loveren H. A pollution model in the rat for testing adjuvant activity of air pollution components. *Inhal Toxicol* 1999; **11** (12): 1109-1122.
27. Svartengren M, Strand V, Bylin G, Järup L, Pershagen G. Short-term exposure to air pollution in a road tunnel enhances the asthmatic response to allergen. *Eur Respir J* 2000; **15**: 716-724.



28. Elder AC, Gelein R, Finkelstein JN, Cox C, Oberdorster G. Pulmonary inflammatory response to inhaled ultrafine particles is modified by age, ozone exposure, and bacterial toxin. *Inhal Toxicol* 2000; **12** (Suppl 4): 227-246.
29. Gordon T, Nadziejko C, Schlesinger R, Chen LC. Pulmonary and cardiovascular effects of acute exposure to concentrated ambient particulate matter in rats. *Toxicol Lett* 1998; **96-97**: 285-288.
30. Cassee FR, Boere AJ, Bos J, Fokkens PH, Dormans JA, van Loveren H. Effects of diesel exhaust enriched concentrated PM<sub>2.5</sub> in ozone preexposed or monocrotaline-treated rats. *Inhal Toxicol* 2002; **14** (7): 721-743.
31. Nemmar A, Hoet PHM, Dinsdale D, Vermylen J, Hoylaerts MF, Nemery B. Diesel exhaust particles in lung acutely enhance experimental peripheral thrombosis. *Circulation* 2003; **107**: 1202-1208.
32. Godleski JJ, Verrier RL, Koutrakis P, et al. Mechanisms of morbidity and mortality from exposure to ambient air particles. *Res Rep Health Eff Inst* 2000; **91**: 5-103.
33. Nafstad P, Haheim LL, Oftedal B, Gram F, Holme I, Hjermmann I, Leren P. Lung cancer and air pollution: a 27 year follow up of 16 209 Norwegian men. *Thorax* 2003; **58** (12): 1071-1076.
34. Environmental Health Criteria 171: Diesel fuel and exhaust emissions. World Health Organisation (WHO), Geneva, 1996. <http://www.euro.who.int/>.
35. Driscoll KE, Carter JM, Hassenbein DG, Howard B. Cytokines and particle-induced inflammatory cell recruitment. *Environ Health Perspect*. 1997; **105** (Suppl 5): 1159-1164.
36. Holgate ST, Peters-Golden M, Panettieri RA, Henderson WR. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **111** (1): S18-S36.
37. Emmendoerffer A, Hecht M, Boeker T, Mueller M, Heinrich U. Role of inflammation in chemical-induced lung cancer. *Toxicol Lett* 2000; **112-113**: 185-191.
38. Øvrevik J, Låg M, Schwarze P, Refsnes M. p38 and Src-ERK1/2 pathways regulate crystalline silica-induced chemokine release in pulmonary epithelial cells. *Toxicol Sci* 2004; **81**: 480-490.
39. Schwartz J, Laden F, Zanobetti A. The concentration-response relation between PM<sub>2.5</sub> and daily deaths. *Environ Health Perspect* 2002; **110** (10): 1025-1029.
40. Health aspects of air pollution – Answers to follow-up questions from CAFÉ. Report on a WHO working group. Copenhagen, Regional Office for Europe, 2004 (document EUR/04/5042688). <http://www.euro.who.int/>.
41. Clarke RW, Catalano PJ, Koutrakis P, et al. Urban air particulate inhalation alters pulmonary function and induces pulmonary inflammation in a rodent model of chronic bronchitis. *Inhal Toxicol* 1999; **11** (8): 637-656.
42. Ghio AJ. Biological effects of Utah Valley ambient air particles in humans: a review. *J Aerosol Med* 2004; **17** (2): 157-164.
43. Pope CA. Particulate pollution and health: a review of the Utah valley experience. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1996; **6** (1): 23-34.
44. Ghio AJ, Silbajoris R, Carson JL, Samet JM. Biologic effects of oil fly ash. *Environ Health Perspect* 2002; **110** (Suppl 1): 89-94.
45. Schlesinger RB, Cassee F. Atmospheric secondary inorganic particulate matter: the toxicological perspective as a basis for health effects risk assessment. *Inhal Toxicol* 2003; **15** (3): 197-235.
46. Soukup JM, Becker S. Human alveolar macrophage responses to air pollution particulates are associated with insoluble components of coarse material, including particulate endotoxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001; **171** (1): 20-26.
47. Molinelli AR, Madden MC, McGee JK, Stonehuerner JG, Ghio AJ. Effect of metal removal on the toxicity of airborne particulate matter from the Utah Valley. *Inhal Toxicol* 2002; **14** (10): 1069-1086.
48. Respiratory allergy and inflammation due to ambient particles – A European-wide assessment (RAIAP). Final report 2004; ISBN 82-8082-089-2.
49. Øvrevik J, Myran T, Refsnes M, Låg M, Becher R, Hetland R, Schwarze P. Stone particles induced chemokine release from lung epithelial cells: Importance of size and composition for particle bioactivity. *Ann Occup Med* 2004 (in press).
50. Prieditis H, Adamson IYR. Comparative pulmonary toxicity of various soluble metals found in urban particulate dusts. *Exp Lung Res* 2002; **28** (7): 563-576.
51. Schaumann F, Borm PJ, Herbrich A, et al. Metal-rich ambient particles (particulate matter 2.5) cause airway inflammation in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **170** (8): 898-903.
52. Peden DB. Pollutants and asthma: Role of air toxics. *Environ Health Perspect* 2002; **110** (Suppl 4): 565-568.
53. Anderson HR, Bremner SA, Atkinson RW, Harrison RM, Walters S. Particulate matter and daily mortality and hospital admissions in the west Midlands conurbation of the United Kingdom: associations with fine and coarse particles, black smoke and sulphate. *Occup Environ Med* 2001; **58** (8): 504-510.
54. Hetland RB, Schwarze PE, Johansen BV, Myran T, Uthus N, Refsnes M. Silica-induced cytokine release from A549 cells: importance of surface area versus size. *Hum Exp Toxicol* 2001; **20** (1): 46-55.

55. Hetland RB, Refsnes M, Myran T, Johansen BV, Uthus N, Schwarze PE. Mineral and/or metal content as critical determinants of particle-induced release of IL-6 and IL-8 from A549 cells. *J Toxicol Environ Health A* 2000; **60** (1): 47-65.
56. Becher R, Hetland RB, Refsnes M, Dahl JE, Dahlman HJ, Schwarze PE. Rat lung inflammatory responses after in vivo and in vitro exposure to various stone particles. *Inhal Toxicol* 2001; **13** (9): 789-805.
57. Hetland RB, Cassee FR, Refsnes M, Schwarze PE, Låg M, Boere AJF, Dybing E. Release of inflammatory cytokines, cell toxicity and apoptosis in epithelial lung cells after exposure to ambient air particles of different size fractions. *Toxicol in Vitro* 2004; **18**: 203-212.
58. Heinrich J, Hoelscher B, Wichmann HE. Decline of ambient air pollution and respiratory symptoms in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161** (6): 1930-1936.
59. Clancy L, Goodman P, Sinclair H, Dockery DW. Effect of air-pollution control on death rates in Dublin, Ireland: an intervention study. *Lancet* 2002; **360**: 1210-1214.