

ARBETE OCH HÄLSA

1992:

29. Åsa Kilbom (Ed):
Early retirement and social security systems. – The situation of elderly workers in Denmark, Finland, Norway and Sweden.
30. Björn Arvidson:
NEG and NIOSH Basis for an Occupational Health Standard. Ethyl ether.
31. Björn Hellman:
NIOH and NIOSH Basis for an Occupational Standard. Chlorobenzene.
32. Désirée Gavhed och Ingvar Holmér:
Arbete i kyla. Beklädnad, värmebalans och fysiologisk påverkan.
33. Petter Kristensen:
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 102. Uorganiske syreareosoler.
34. Rolf Lindman:
Chronic trapezius myalgia – a morphological study.
35. Per Garberg och Johan Högberg:
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 103. Selen.
36. Gunnar Johanson and Pierre-Olivier Droz (Eds):
Pharmacokinetic modelling in occupational health. Proceedings from an international workshop held in Leysin, Switzerland, March 4-8, 1990.
37. Anders Kjellberg, Ulf Landström, Maria Tesarz, Lena Söderberg och Elisabeth Åkerlund:
Betydelsen av icke-fysikaliska faktorer för bullerstörning i arbetet.
38. Lars Järup:
Dose-response Relations for Occupational Exposure to Arsenic and Cadmium.
39. Berndt Stenlund:
Osteoarthritis of the acromioclavicular joint and shoulder tendinitis and their relation to occupational factors and sports.
40. Ralph Nisell och Eva Vingård:
Arbetsrelaterade sjukdomstillstånd i rörelseorganen.
41. Per Malmberg, Hans Hedenström och Britt-Marie Sundblad:
Prospektiv undersökning av lungfunktion och kvartsexponering hos stenkrossare.
42. Ulf Landström, Anders Kjellberg, Maria Tesarz och Elisabeth Åkerlund:
Samband mellan exponeringsnivå och störningsgrad för buller i arbetslivet.
43. Staffan Skerfving:
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 104. Organiskt bly.
44. Sture Holmberg:
Luftutbyte och ventilationskvalitet i rum.

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Anders Kjellberg
Redaktionskommitté: Åsa Kilbom, Elisabeth Lagerlöf, Anders Colmsjö och Nils Stjernberg.
Grafisk produktion: Eva Nilsson
© Arbetsmiljöstiftelsen och författarna.

Arbetsmiljöstiftelsen, 171 84 Solna

45. Bengt Sjögren och Carl-Gustaf Elinder:
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 105. Aluminium.
46. Per Lundberg (Ed):
Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 13.
47. Per Lundberg (Ed):
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XIII.
48. Anders Kjellberg, Björn Sköldström och Maria Tesarz:
Ansikts-EMG som indikator på bullerstörning.
49. Gösta Gemne, Ronnie Lundström och Jan-Erik Hansson:
Skador och besvär av arbete med handhållna vibrerande maskiner. Kunskapsöversikt för kriteriedokumentation.
50. Irma Åstrand:
Bibliografi över doktorsavhandlingar som tagits fram med handledning från Arbetsmiljöstiftelsen.

1993:

1. Brita Beije and Per Lundberg (Eds):
Criteria Documents from the Nordic Expert Group 1992.
2. Björn Hilt:
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 106. Krystallinsk silika.
3. Staffan Krantz, Carl-Otto Frykfors, Lars Pejryd, Nils-Einar Wahlgren och Peter Westerholm:
Nya material och morgondagens arbetsmiljö.
4. Gunnar Aronsson och Anneli Strömberg:
Arbetsinnehåll och ögonbesvär vid bildskärmsarbete. En empirisk studie vid televerket, ett landsting och en kommun.
5. Sverre Langård:
Criteria Document for Swedish Occupational Standards. Chromium.
6. Gösta Gemne, Ronnie Lundström and Jan-Erik Hansson:
Disorders induced by work with hand-held vibrating tools. A review of current knowledge for criteria documentation.
7. Svend Erik Mathiassen:
Variation in shoulder-neck activity. Physiological, psychophysical and methodological studies of isometric exercise and light assembly work.
8. Elizabeth Åhsberg, Francesco Gamberale och Lennart Hallsten:
Föreställningar om åldersförändringar och arbetsprestation. En enkätundersökning bland yngre och äldre tjänstemän.
9. Mårten Eriksson och Lennart Hallsten:
Avveckling och ohälsa. Ohälsosymptom hos statsanställda före och under en avveckling.

Arbete och Hälsa 1993:34

Nordiska Expertgruppen för
Gränsvärdesdokumentation

109. Dieselavgaser

Brita Beije



Vid Arbetsmiljööinstitutet arbetar drygt 300 forskare med arbetslivets miljö. Forskningen leds av 30 professorer. Institutet bedriver i stor utsträckning tillämpad forskning, men vissa problemområden kräver också riktad grundforskning.

Institutets vetenskapliga kompetens finns inom sex olika ämnesområden: fysiologi, kemi, medicin, psykologi, teknik och toxicologi. Denna breda kompetens gör att olika problem kan angripas tvärvetenskapligt.

Institutet svarar för utbildning av företagsläkare, företagssköterskor, skyddsingenjörer, företagssjukgymnaster och beteendevetare inom företagshälsovården.

Information om arbetsmiljöforskning är en annan viktig uppgift för institutet.

© Arbetsmiljööinstitutet och författarna 1993

ISBN 91-7045-239-3

ISSN 0346-7821

Förord

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet. Den består för närvarande av:

- | | |
|----------------------|--|
| •Helgi Gudbergsson | Heilsuverndarstödin, Reykjavik |
| •Petter Kristensen | Statens Arbeidsmiljööinstitut, Oslo |
| •Per Lundberg (ordf) | Arbetsmiljööinstitutet, Solna |
| •Vesa Riihimäki | Institutet för arbetshygien, Helsingfors |
| •Adolf Schaich Fries | Arbejdsmiljööinstitutet, København |

Målsättningen för arbetet är att ge ett vetenskapligt underlag inför diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Underlaget syftar till att från publicerad vetenskaplig litteratur komma fram till ett dos-respons-/dos-effekt-förhållande och en kritisk effekt, så långt detta är möjligt. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen. Den nationelle ledamoten fungerar som referent. Förslaget diskuteras av expertgruppen och bearbetas därefter av författaren innan det blir antaget.

Redaktionell granskning sker vid gruppens sekretariat vid Arbetsmiljööinstitutet i Solna. Vetenskaplig sekreterare är Brita Beije.

Endast artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion åberopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade materialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av docent Brita Beije, Arbetsmiljööinstitutet, 171 84 Solna, Sweden.

Dokumentförslaget har vid expertgruppens möte den 30 augusti - 1 september 1993 antagits som dess dokument.

Brita Beije
Sekreterare

Per Lundberg
Ordförande

Innehållsförteckning

Introduktion	1
1. Fysikalisk-kemisk sammansättning	1
2. Förekomst och exponering	5
3. Analysmetoder	9
4. Deponering och clearance	10
5. Distribution och biotransformation	11
6. Allmän toxicitet	14
7. Akuttoxicitet	17
8. Organeffekter	17
8.1. Kardiovaskulära organ	17
8.2. Andningsorgan	17
8.2.1. Människa	17
8.2.2. Djur	19
8.3. Centrala nervsystemet	21
8.4. Reproduktiva organ	22
9. Genotoxicitet	22
9.1. DNA addukter	25
10. Carcinogenicitet	26
10.1 Människa	26
10.2. Djur	40
11. Mekanismer för DE-inducerad carcinogenes. Relevans för riskvärdering	43
12. Exponering-respons relation och riskvärdering	44
13. Forskningsbehov	48
14. Diskussion och utvärdering	49
15. Sammanfattning	52
16. Summary	52
17. Referenser	53

Förkortningar

AHH	Arylhkolvätehydroxylas
AQI	Luftkvalitetsindex (Air Quality Index)
ARP	Respirabel partikelfraktion, justerad för partiklar från tobaksrök
BALF	Bronkoalveolär lavage vätska
BaP	Benzo(a)pyren
CA	Kromosomaberrationer
CD	Koldamm
CHD	Coronary heart disease
CI	Konfidensintervall
CV	Avstängningsvolym (Closing volume)
DE	Dieselavgaser
DEP	Partikelfasen i dieselavgaser
DF	Dieselbränsle
DNA	Deoxyribonukleinsyra
EPA	"Naturvårdsverket" (Environmental Protection Agency)
FEV%	Forcerad utandningsvolym i % av FVC
FEV1.0	Forcerad utandningsvolym under 1 sek
FVC	Forcera vitalkapacitet
GI	Tarmkanalen
GSH	Glutation
HC	Kolväten
HDD	Tunga dieselfordon
IARC	International Agency for Research on Cancer
LDD	Lätta dieselfordon
MN	Mikrokärnor
MSHA	Mine Safety and Health Administration (USA)
MTU	Michigan Technologic University (USA)
NIOSH	National Institute of Occupational Safety and Health (USA)
NP	Nitropyren
OEL	Gränsvärde
OR	Odds ratio
PAH	Polycykliska aromatiska kolväten
PAM	Makrofager från lungalveolerna
Phe	Fenantren
PMR	Proportionellt mortalitetsratio
RCD	Respirabelt brännbart damm
RR	Relativ risk
SCE	Systerkromatidutbyte
SMR	Standardiserad mortalitetsratio
TLCO	Transfer faktor för CO
USBM	United States Bureau of Mines
USEPA	United States Environmental Protection Agency
VC	Vitalkapacitet

Introduktion

I arbetsmiljön är det vanligtvis omöjligt att skilja mellan exponering för dieselavgaser (DE) och dieselångor. De grupper som är mer direkt exponerade för framförallt avgaser (och inte dieselångor), såsom parkeringsvakter och tulltjänstemän, är alltför små och dessutom är de även exponerade för bensinavgaser. Ett annat problem vid uppskattningen av DEs hälsorisker är det faktum att sammansättningen av DE kan variera avsevärt beroende på vilken typ av dieselolja som används, liksom även motortyp, körförhållanden, som t.ex. tung eller lätt last, hastighet etc. I djurstudier har intresset framförallt fokuserats på partikelfractionen i DE, eftersom den innehåller ett stort antal polyaromatiska kolväten (PAH), vilka är kända som mutagener och carcinogener. Vidare är endast partikelfasen nödvändig för att inducera lungtumörer hos råttor. Oron för gasfasen har framförallt riktats mot svavelinnehållet i dieseloljan, vilken därför har sänkts kraftigt över åren. Emellertid innehåller gasfasen också föreningar med känd carcinogen potential (t.ex. formaldehyd) eller med en co-carcinogen effekt. Litteraturen om DE är oerhört omfattande, varför detta dokument framför allt har tagit upp litteratur som publicerats 1988 och senare, med tyngpunkten lagd på humanstudier när sådana finns. Viktigare äldre studier har också refererats, särskilt när det har gällt carcinogenitet. För detaljerad information om studier publicerade före 1988 hänvisas läsaren till de översiktsartiklar som publicerats av IARC (99), NIOSH (152) och USEPA (221).

1. Fysikalisk-kemisk sammansättning

Inga entydiga fysikalisk-kemiska data finns tillgängliga för DE.

Dieselavgaser (DE; tabell 1) produceras under förbränning av dieselolja och den innehåller *gaser* såsom kolmonoxid, svaveloxider, kväveoxider, aldehyder (bl a acetaldehyd, akrolein, bensaldehyd och formaldehyd), andra föreningar, t ex PAH, som bensen och nitrerade PAH etc, och en *partikelfraktion* (DEP). Generellt minskar partikelkoncentrationen i DE med ökande cetannummer (se nedan). Partikelfractionen innehåller kolkärnor som tenderar att bilda kedjor eller andra aggregat under förbränningsprocessen; mer än 95 % av dessa partikelaggregat är <1 µm i diameter (41, 44, 55, 72, 36, 56, 190, 197, 215, 224, 233). Organiska föreningar, som PAH, liksom även sulfater och nitrater är associerade till kolkärnorna. Ett stort antal PAH har identifierats och kvantifierats (tabell 2; 69, 70, 166, 176, 189, 214, 233, 234). Emellertid är dieselavgaser en blandning av hundratals föreningar, vilka kan variera i sammansättning på grund av åtskilliga faktorer; dieselskällan, motorns design, körförhållanden, tungt dieselfordon (HDD), lätt dieselfordon (LDD) etc (232). En av föreningarna som identifierats i DE, den kraftigt mutagena dinitropyren, har föreslagits vara en artefakt som bildats i samband med provinsamlingen (120).

Dieselolja (tabell 2) är en oljefraktion som erhållit från det mittersta destillatet vid petroleumseparation. Den förekommer i flera olika sorter (t ex D1-D9), med olika kokpunkter och används för olika motortyper. En av dem är synonym med dieselolja No 2. Sammansättningen varierar, med blandningar av framförallt alifatiska, olefina, cykloparafina och aromatiska kolväten, samt även lämpliga tillsatser, t ex för att förbättra flödet vid kyla (olefin-ester-copolymerer), antistatiska ämnen, antikorrosionskemikalier (alkenylbarnstensäror, estrar, polymersyror,aminsalter), antioxidanter, antiskummedel (silikoner), biocider (iminer, aminer etc). Den svagt viskösa bruna vätskan är lättantändlig. Organometalliska föreningar, t ex barium, kalcium, mangan och järn, har

Tabell 1. Ett exempel på variationen i DE sammansättningen pga olika typer av dieselbränsle (D1-D9). Siffrorna har uppskattats från diagram som presenterats i Westerholm och Egeback (235).

	D1 ^a	D2 ^a	D4 ^a	D5 ^a	D6 ^a	D7 ^a	D8 ^a	D9 ^a
Partiklar (g/km)	0,4 ^b /0,3 ^c	0,4 ^b /0,32 ^c	0,45 ^b /0,37 ^c	0,46 ^b /0,34 ^c	0,5 ^b /0,37 ^c	0,45 ^b /0,3 ^c	0,46 ^b /0,34 ^c	0,45 ^b /0,2 ^c
Partikulärt kol (g/km)	0,17 ^b	0,18 ^b	0,18 ^b	0,24 ^b	0,25 ^b	0,23 ^b	0,26 ^b	0,22 ^b
Lösl. org. fraktion (mg/km)	10 ^b	8 ^b	20 ^b	40 ^b	70 ^b	28 ^b	25 ^b	30 ^b
Kolväten (HC) (g/km)	1,2 ^b /0,8 ^c	1,3 ^b /0,8 ^c	1,35 ^b /0,8 ^c	1,2 ^b /0,9 ^c	1,3 ^b /0,8 ^c	1,4 ^b /1,0 ^c	1,5 ^b /1,1 ^c	1,35 ^b /0,8 ^c
CO (g/km)	2,4 ^b /2,1 ^c	3,5 ^b /2,5 ^c	3,4 ^b /2,3 ^c	2,9 ^b /1,9 ^c	3,1 ^b /1,8 ^c	3,3 ^b /2,2 ^c	2,8 ^b /1,9 ^c	2,5 ^b /2,0 ^c
NO _x (g/km)	11,8 ^b /9,5 ^c	12,5 ^b /10 ^c	12,5 ^b /10 ^c	12,8 ^b /10 ^c	13 ^b /10 ^c	12,5 ^b /9,9 ^c	11,8 ^b /9,8 ^c	12 ^b /9,8 ^c
Nitrat (mg/km)	1,0 ^b	2,0 ^b	3,1 ^b	0,5 ^b	1,8 ^b	2,6 ^b	n a	0,5 ^b
Sulfat i vattenfas (mg/km)	n a	n a	36 ^b	3 ^b	18 ^b	5 ^b	n a	n a
Lösl. sulfater (mg/km)	n a	n a	28 ^b	2 ^b	14 ^b	4 ^b	n a	n a
Formaldehyd (g/km)	0,12 ^b	0,14 ^b	0,08 ^b	0,08 ^b	0,06 ^b	0,26 ^b	0,12 ^b	0,06 ^b
Acetaldehyd (g/km)	0,05 ^b	0,04 ^b	0,02 ^b	0,06 ^b	0,03 ^b	0,05 ^b	0,07 ^b	0,06 ^b
Etylen (mg/km)	n a	n a	31 ^b	40 ^b	33 ^b	38 ^b	40 ^b	33 ^b
Propylen (mg/km)	n a	n a	9,5 ^b	11 ^b	8 ^b	12 ^b	7 ^b	7,5 ^b

Tabell 1 forts.

	D1	D2	D4	D5	D6	D7	D8	D9
<u>Oxygenerade och lätta aromatiska föreningar</u>								
Akrolein (mg/km)	18,5 ^b	15 ^b	8 ^b	16 ^b	14,5 ^b	12 ^b	13 ^b	15 ^b
Metakrolein (mg/km)	3,2 ^b	2,2 ^b	1,8 ^b	2,4 ^b	2,3 ^b	1,8 ^b	1,8 ^b	2,2 ^b
Bensen (mg/km)	8 ^b	5 ^b	5,5 ^b	6 ^b	7 ^b	4 ^b	4,5 ^b	5 ^b
Toluen (mg/km)	9 ^b	4,5 ^b	3 ^b	6 ^b	5 ^b	2,5 ^b	2 ^b	2,5 ^b
<u>Polycykliska aromatiska kolväten</u>								
Den org. lösl. fraktionen (g/km)	0,18 ^b	0,21 ^b	0,18 ^b	0,18 ^b	0,2 ^b	0,18 ^b	0,16 ^b	0,16 ^b
PAH (summa 29), associerade till partikelfasen (µg/km)	40 ^b	30 ^b	20 ^b	110 ^b	220 ^b	100 ^b	70 ^b	120 ^b
PAH (summa 29), associerade till den semi-flyktiga fasen (µg/km)	110 ^b	<5 ^b	10 ^b	100 ^b	220 ^b	30 ^b	50 ^b	140 ^b
1-Nitropyren, associerat till partikelfasen (µg/km)	0,6 ^b	0,1 ^b	0,85 ^b	0,25 ^b	1,1 ^b	0,15 ^b	0,15 ^b	0,1 ^b

a D1-D9 motsvarar DE emission från de olika dieselbränslena (D1-D9) som testats. För vidare information om bränslena, se tabell 2.

b Buss cykel

c US transient cykel

d De 29 PAHerna är listade i tabell 2^c

n a = ej analyserad

Tabell 2. Sammansättning av några typer av dieselbränslen, efter Westerholm och Egeback (235).

Diesel typ	Cetan no	Täthet (g/L)	SKP (°C)			Aromater (vol%)			Olefiner (vol%)	Kväve (wt%)	Svavel (wt%)	EHN (wt%)	Summa 29 PAH (mg/l)
			Totalt	Mono-	Di-	Tri	Totalt	Mono-					
D1	52,8	811,7	261	1,8	1,8	<0,05	<0,05	1,4	0,212	<0,01	-	1,6±0,9	
D2	50,0	821,3	260	16,6	16,2	0,4	<0,05	2,0	0,34	<0,01	-	4,1±0,4	
D4	47,2	832,0	261	23,0	18,1	4,9	<0,05	2,2	3,9	0,29	-	1,39	
D5	47,0	831,3	323	25,1	21,1	3,8	0,2	1,6	29,2	0,02	-	340±17	
D6	48,3	836,8	364	26,1	20,2	4,8	1,1	1,0	110	0,16	-	1100±270	
D7	44,7	808,3	300	20,0	17,2	2,7	0,1	0,9	14,3	0,02	0,0	230±40	
D8	55,7	808,7	299	20,5	17,2	2,7	0,6	0,2	207	0,01	0,2	180±21	
D9	52,8	813,2	301	17,3	14,5	2,2	0,6	0,7	11,0	<0,01	-	310±25	

EHN = ethylnitrat

SKP = slutligt kokpunkt

PAH = polyaromatiska kolväten

Bränsle D5, D6, D7 och D8 finns kommersiellt tillgängliga på den svenska marknaden.

Bränsle D5, D7 och D8 användes allmänt för city bussar.

Bränsle D8 motsvarar D7 med EHN (2000 ppm) tillsatt för att underlätta tändningen.

Bränsle D9 är en blandning av "cracked" petroleumljor med ett lågt svavelinnehåll.

De 29 PAHerna är:

2-Metyl-9H-fluoren, Dibensotiofen, 4-Metyl-dibensotiofen, 3-Metyl-dibensotiofen, Bens(o)fluoranten, Cyklopenta(cd)pyren, Bens(o)antracen, Krysene/tritonylen, Bens(o)fluoranten, Bens(o)pyren, Bens(o)pyren, Perylen, Indeno(1,2,3-cd)fluoranten, Indeno(1,2,3-cd)pyren, Picen, Bens(o)ghi)perylene, Koronen, Fenantren, Antracen, 3-Metyl-fenantren, 2-Metyl-antracen, 4 & 9-Metyl-antracen, 1-Metyl-fenantren, Fluoranten, Pyren, 1-Metyl-7-isopropyl-fenantren, Bens(o)fluorene 2-Metyl-pyren, 1-Metyl-pyren

använts för att minska dieselröken (77). Föreningen för svenska biltillverkare och försäljare (BIL) föreslog, under 1989, en miljöriktad dieselolja med följande specificering av huvudkomponenterna; svavel 0,001 viktprocent (max), aromater 5 volymprocent (max), olefiner 1 volymprocent (max), initial kokpunkt 180 (min), slutlig kokpunkt 300 (max), täthet 830 + 30 kg/m och cetannummer på minst 50. Under 1993, har ungefär en tredjedel av den mängd diesel som produceras i Sverige en svavelhalt på <0,01 % och ett PAH-innehåll på <5 %. Staten Kalifornien har bestämt att låg svavelhalt, 500 ppm (vikt) och lågt aromatinnehåll, 10 volymprocent eller mindre, skall krävas f.o.m. den 1 oktober 1993.

Cetannumret anger förmågan att snabbt antändas. Vanligtvis innebär ett högre cetannummer att oljan lättare antänds. Emellertid måste även andra egenskaper som t ex förblandning av förbränningsfraktionen, förblandat förbränningsindex och diffusionsförbränningsindex läggas till för att ge en tillförlitlig beskrivning av förbränning och emissionskaraktäristik.

2. Förekomst och exponering

Dieselolja används i diesel eller semidiesel för höghastighetsmotorer, som behöver ett bränsle med låg viskositet och måttlig flyktighet. De tyngre sorterna används för järnvägsmotorer och marina dieselmotorer. Under 1990 utfördes den inhemska transporten i Sverige till 52 % på dieseldrivna långtradare. Inom EG (Europeiska Gemenskapen) användes långtradare till 59 %, medan i USA endast 25 % var långtradare. En annan stor källa till DE-exponering finns inom gruvindustrin.

I Stockholm introducerades de första dieseldrivna bussarna i början av 1930-talet och sedan 1945 har alla bussar haft förbränningsmotorer som drivs med diesel. Under senare år har emellertid etanol introducerats som ett tänkbart alternativ till diesel. Vissa bussar i Stockholm körs på etanol sedan slutet av 1980-talet. I Köpenhamn har ett annat alternativ till diesel valts; dagens bussar körs på rapsolja. De nordiska länderna minskar antalet dieseldrivna motorfordon där det är möjligt, framförallt på grund av den potentiella hälsoriskerna för människor.

Under 1992 producerade/sålde raffinaderierna i Sverige 2 994 000 m³ diesel, vilket var en ökning, jämfört med 1991, på ca 400 000 m³. Under första halvåret 1993 förbrukades 1 335 000 m³ diesel, vilket är något högre än under motsvarande period 1992. Av den i Sverige använda volymen är 75-80 % miljödiezel, klass I och II, där klass II svarar för den största andelen. Arbetsplatser med DE-exponering i Sverige är garage och terminaler för bussar och långtradare, magasin där truckar används, rorofartyg och gruvor. I gruvorna förekommer emellertid ett ständigt arbete med att ersätta diesel med elektricitet. Vidare exponeras brandsoldater och förare av entreprenadmaskiner för DE.

Under 1992 använde Danmark 1 478 000 m³ vanligt diesel och 727 000 m³ miljödiezel, vilken har låg halt av svavel och PAH (183).

Norge använde, under 1992, 1 398 000 m³ diesel, av vilket endast en mindre andel var miljödiezel (118).

I Finland är den uppskattade användningen av diesel, under 1993, 1 459 000 ton, varav ca 370 000 ton är miljödiezel (Ditydiezel, miljöklass II). Andelen miljödiezel beräknas uppgå till 70-80 % av totala dieselförbrukningen under 1994 (172).

På Island används ca 320 000 ton diesel per år (74).

I en studie av Westerholm och Egeback (235) testades 8 olika dieselljor i två motorfordon, en Scaniabuss och en Volvovastbil. DE-emissionen analyserades (tabell 1) med avseende på CO, NOx, HC (kolväten) och partiklar, vilka alla är reglerade i Sverige,

samt även de oreglerade föroreningarna aldehyder, PAH, aromater, olefiner och några fler. Resultaten visar att det finns en tydlig korrelation mellan dieseloljans täthet och cetannummer, å ena sidan, och emissionen av föroreningar å den andra. Det förelåg också en korrelation mellan PAH-halten i olja och emissionen av PAH i avgaserna.

I London introducerades dieselbussar redan under 1930-talet och under 1950-talet hade de ersatt alla spårvagnar och trådbussar.

Robertson och medarbetare vid institutet för yrkesmedicin i Edinburgh (174) studerade konsekvenserna av att använda diesel-FSV (Free Steel Vehicles) i brittiska kolgruvor. I alla tre gruvgångar som studerades, var halten av giftiga utsläpp låg. De högsta halterna som uppmättes för NO₂, CO och formaldehyd var 0,3 ppm, 15 ppm resp. 0,5 ppm, dvs långt under det dåvarande UK OEL (3 ppm, 50 ppm resp. 2 ppm). Endast spårhalter av PAH (inkl. pyren, benso(a)antracen, krysen, benso(a)pyren och bensofluoranten) upptäcktes, alla vid koncentrationer under 80 ng/m³. Inga mätningar av DE-partikelkoncentrationer utfördes. Författarna förklarade de låga värdena med god ventilation, noggrant underhåll av motorfordon och god arbetspraxis.

I USA introducerades diesellok 1928 och 1959 var 95 % av loken dieseldrivna. De flesta långtradare hade inte dieselmotorer förrän senare delen av 1950 eller tidigt 1960-tal och de flesta mindre lastbilarna hade fortfarande bensindrivna motorer. Emellertid var uppskattningen för 1988 att 1,35 miljoner arbetare på 80 000 arbetsplatser i USA

exponerades för förbränningsprodukter från dieselmotorer. Några av dessa yrken fanns inom gruvnäringen, jordbruket, motorfordonsunderhåll, gaffeltruckskörning, långtradarkörning och tunnel- och broskötsel (152). I en studie över de yrkeskategorier som exponeras mest för DE, var den procentuella andelen DE-exponering inom ett yrke; 49,7 % för järnvägsarbetare, 47,0 % för långtradarchaufförer, 46,5 % för entreprenadmaskinförare och 45,7 % för jordbrukare. I en annan studie över DE-exponering som omfattade 651 män involverade i motortransportarbete (30,6 %), var den procentuella fördelningen; mekaniker och reparatörer utom elektriker (13,2 %), schaktning, sortering, stensättning (9,1 %), malm- och stenbrytning (8,6 %) (194). Se även tabellerna 3 och 4.

Två gruvor, en i Illinois och den andra i Utah, har jämförts med avseende på föroreningsgraden på grund av DE-exponering (136). Trots stora skillnader i ventilation, Illinoisgruvan tillförde mer än en och en halv gånger så mycket luft som Utahgruvan, fanns det ingen skillnad i föroreningsgrad. Med hjälp av inert separationsteknik uppmättes partikelhalten till mellan 0,31 och 0,77 mg/m³ för partikelstorleken <1 µm, på olika platser i gruvan. Den inkommande luften hade en partikelhalt på 0,10 mg/m³ (Utah) och 0,22 mg/m³ (Illinois). NO₂-halten i gruvan varierade mellan 0,26 och 0,53 ppm (inluft 0,17 ppm i Utah och 0,14 ppm i Illinois) och halten NO mellan 1,10 och 4,38 ppm (inluft 0,11 ppm i Utah och 0,51 ppm i Illinois).

Tabell 3. Några arbetsplatser med uppmätt DE-exponering.

Arbetsplatser	Land (mg/m ³)	Partikelkoncentr.	Kommentarer	Referens
Bussgarage plats A	USA	0,138 0,137 0,584-1,143	utomhus (tak) inomhus (ej busskörning) inomhus (busskörning)	229
Bussgarage plats B	USA	0,033 0,047 0,105-0,346	utomhus (tak) inomhus (ej busskörning) inomhus (busskörning)	229
Bussgarage	Sverige	0,46 ^a)		219
Billfärja	Sverige	0,1-0,3	(under lastning ~20 min)	219
RoRo-fartyg	Sverige	0,13-0,59 0,3-1,0	lastning (vinter) lastning (sommar)	219
Underjordiska gruvor	USA	0,2 1,7	beräknat medelvärde beräknad ogynnsam situation	230
Rundhus	Finland	1,99		145
Lokpersonals-hytt	Finland	0,38		145

a) Exponering för både bensin- och dieseldrivna fordon

Tabell 4. Några exempel på arbetare exponerade för dieseldrivna fordon i USA.

Arbetsbeskrivning	Sot µg/m ³	Kommentarer	Referens
Järnvägsarbetare	17-134	Respirabla partiklar	247, 248
Lastbilsförare	~20		254
Dockarbetare kall* varm*	18,5 27,3	Submikrometerstort elementärt kol från helskift (8 tim), personl. provtagare med modifierad insamlingskasset (ref. 136).	254
Mekaniker kall varm	44,4 7,1		254
Lokalförare kall varm	3,1 8,3		254
Motorvägs, bakgrund kall varm	1,9 5,3		254
Bostadsomr. bakgrund kall varm	1,7 1,1		254
Långdistans förare kall varm	2,4 7,6		254

* Kall (<50° F = <10° C) eller varm (>50° F = >10° C) väderlek

Halterna av dieselavgaspartiklar (DEP) som kolgruvearbetare exponeras för, har beräknats av McCawley och medarbetare (137) till mellan ca 0,3-0,7 mg/m³ och Hanev (79) har rapporterat mätningar mellan 0,2-1,0 mg/m³ i kolgruvor och 0,3-1,5 mg/m³ i metall- och icke-metallgruvor.

Den kanadensiska gruvindustrin använder också stora mängder diesel med 3 000-4 000 enheter under jord, jämfört med 500 enheter i USA.

För att reducera DEP-utsläppen har motorfordonstillverkare producerat olika avgassamlare. Rasmussen et al (171) har visat att i dieslbilar, utrustade med sådana avgassamlare, fastnar 87-92 % av den totala mängden partikelmateriell i filtret (samlat på 20 inch x 20 inch teflonbelagt fiberglasfilter). The US Bureau of Mine (USBM) och the Ministry of Labour of Ontario (72) har sponsrat adaptationen av en avgassamlare, gjord av ett keramiskt filterelement, till dieselmotorer inom gruvindustrin. Standarddata för keramiska filters prestanda, med antagande att dieselmotorn inte arbetar tillräckligt hårt för att orsaka förbränning av uppfångat sot och med kontinuerlig regenerering av filtret, innefattar 90% sotretention, en svag ökning av CO och försumbara förändringar i andra luftkvalitetsindex (Air quality index, AQI, se kapitel 6 och tabell 5). Maximala livslängden för filtren är >4 000 timmar. Användningen av keramiskt filter ökar luftkvaliteten under jord, tar bort rök och ökar därmed sikten och säkerheten, eliminerar onödigt underhåll samt reducerar diesellukt och buller. Redan under 1991 fanns det ett antal gruvor som hade installerat filter för uppsamling av DEP:

Motorfordonstyp	Kanadensiska gruvor	Internationella (icke kanadensiska) gruvor
LHD	14	11
Gruvtåg	6	20
Grävmaskiner & traktorer	3	11
Lastmaskiner	3	
Bultmaskiner	2	1
Kranbilar	24	47

Ulfvarson och medarbetare (220) har studerat lungfunktionen hos 15 arbetare (medianålder 39, mediananställningstid 9 år) som exponerades för DE vid en 3 km lång tunnelbyggnadsplats. Lastbils- och lastmaskinförare, bergssprängare och andra studerades. Dieselmotorerna drevs av s.k. lätt dieselbränsle, med ett lägre innehåll av svavel än s.k. tung dieselolja. Damm, respirabelt damm, CO, NO och NO₂ mättes med hjälp av en personburen uppsamlingsanordning som beskrivits av Ulfvarson och Alexandersson (218). Filtren på avgasrören var av keramisk typ, vilket minskade partikelemissionen med 85%. Ingen oxidationskatalysator användes för gaskomponenterna. Andningsskydden var antingen "air stream helmets" som hade ett grovt och ett fint dammfilter, eller en halvmask med dammfilter. Det officiellt uppmätta läckagevärdet var <0,1%. Dammhalten reducerades signifikant från 2,61 ± 1,32 mg/m³ (n=35), utan filter, till 1,80 ± 0,728 mg/m³ (n=16), med filter på avgasröret. Substanser i gasfasen fastnade dock inte i någon större utsträckning i filtret.

Tabell 5. Medelxponering av LHD operatörer från tre metallgruvor i Kanada utan någon skyddsutrustning på maskinerna och med användning av diesel innehållande 0,2% svavel, från Grenier & Hardcastle (72).

Förorening	Konc.(medelv)	AQI	Hälsorisk
RCD/sot	0,85 mg/m ³	57%	Cancer
SO ₂	1,19 ppm	22%	Irriterande & andnöd
NO ₂	0,80 ppm	11%	Sura reaktioner i lunga & ödem
NO	5,68 ppm	8%	-"
CO	2,65 ppm	2%	Affinitet till hemoglobin

AQI (Luftkvalitetsindex) = 2,80

3. Analysmetoder

Det förekommer problem i samband med mätningar av lösningsmedelsextraherbart material från partiklar och substituerade PAH eller allmänna förbränningsgaser, eftersom de är allmänt förekommande i arbetsmiljön vid nivåer som ligger över den normala bakgrundsföroreningen från källor som tobaksrök och arbete med lösningsmedel, bränslen, oljor och gaser. Vidare visade Zaebs och medarbetare (254) att yttertemperaturen kan påverka exponeringsgraden av DE. Det finns ingen consensus rörande vilken/vilka förening/er som skulle kunna ge ett tillförlitligt mått på DE-exponering. Benzo(a)pyren (BaP) har använts som en indikator för DE-exponering i många tidigare studier. Om man jämför BaP-innehållande dieselemmissioner från olika motorer kunde de uppkomna tumörnivåerna relateras till de uppmätta BaP-halterna. BaP-halten är däremot inte lämplig för jämförelse mellan komplexa blandningar från olika källor som t.ex. diesel, koksugn, taktjära etc (149, 150). Partikelanalys som använder gravimetriska metoder eller termaloptiska analyser är mer allmänna idag.

Gravimetriska metoder har använts i många studier av DE-exponerade arbetare. Olyckligtvis är den gravimetriska metoden ganska okänslig, med en detektionsgräns på 200 µg/filter och den brister i specificitet eftersom andra partiklar kan orsaka en varierande och potentiellt stor positiv bias.

Gravimetrisk bestämning av submikrometerstora partiklar med en användarvänlig "dichotomous" uppsamlingskasset som är konstruerad för att kunna ta emot och samla luftburna partiklar med en massaerodynamisk mediandiameter på <1 µm användes av Mine Safety and Health Administration (MSHA), USBM och NIOSH när dieselaerosolxponering mättes i kolgruvor (136). NIOSH visade 1986, i samarbete med USBM, att inert separationsteknik kan användas för att separera dieselpartiklar från kolgruvodamm (136), de förra har en partikelstorlek som är <1 µm.

Termal-optisk analys kvantifierar var för sig elementärt kol och organiska (flyktiga och halvflyktiga) kolföreningar i partiklar som samlats upp i ett filter (32, 108, 254). Denna metod är 100 gånger känsligare än den gravimetriska metoden (detektionsgräns ≈ 2 µg/filter). Ungefär 60-80 % av kolet i DEP är elementärt kol, medan tobaksrök antas bestå nästan fullständigt av organiskt kol (endast ≤ 2% elementärt kol och således ingen signifikant positiv bias). Vidare kommer nästan allt partikelkol som är förknippat med motorfordonstrafik från DE, tillskottet från andra källor, som t.ex. bensinavgaser och debris från gummidäck tycks vara minimal (164).

Mätningar av ARP (respirabel partikelmängd, justerad för tillskottet från tobaksrök som beräknats genom kvantifiering av nikotin, som extraherats från samma filter) har

använts av Woskie och medarbetare (247, 248) i en studie av DE-exponering av järnvägsarbetare i 13 yrken från fyra järnvägar i USA. De genomsnittliga exponeringarna i USA var; 31-35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ för kontorister/speditörer/stationsföreståndare; 50-66 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ för signalskötare; 65-77 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ för ingenjörer/brandmän; 83-95 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ för bromsare/konduktörer; och 125-157 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ för lokverkstadsarbetare. Genom att använda de begränsade historiska data som fanns tillgängliga kunde de visa att den tidigare DE-exponeringen hade varit ungefär konstant mellan 1950-talet och 1983.

Nyligen har Cantrell och Rubow (33), i samarbete med Marple et al (129), utvecklat en personlig dieselaerosoluppsamlare för USBMs räkning. Kriterierna för utformningen av samlaren är baserade på *storleksselektiv uppsamling* med en storleksseparation på $0,8 \pm 0,1 \mu\text{m}$ och en flödes hastighet för uppsamlingen på 2 l/min. Koldamm och DE kan separeras och mätas på basis av storleken.

Vid Michigan Technological University (MTU) har man visat att vardera av de viktigaste föroreningarna (CO, NO, NO₂, SO₂, och RCD) och AQI i dieseldrivna gruvor är relaterade funktioner av CO₂-koncentrationen vid användning av en enda maskin (72). MTU föreslår att CO₂ skulle kunna användas som surrogat för DE-mätningar, vilket skulle ge ett billigt och tillförlitligt mått också för den nödvändiga monitoreringen av hur ett motorfordon uppfyller kraven på reglering. Möjligheterna att utvidga CO₂ som ett surrogat vid automatiserad monitorering och kontroll av gruvventilationen är under utveckling (72).

För laboratorieanalyser av DE-komponenter, finns det i princip tre olika körcykler; en busscykel, en amerikansk transient cykel för tunga fordon och "13 mode" testet, ECE R49 (237).

Busscykeln har utvecklats vid universitetet i Braunschweig, Tyskland. Den simulerar körförhållandena för en buss i citytrafik. Körsträckan är 11 km och tiden 29 minuter. Tophastigheten är 58,2 km/timme och den genomsnittliga hastigheten 22,9 km/timme.

USAs federala cykel för tunga fordon är en transient cykel definierad av ett schema för hastighet vs. tid. Den simulerar tung trafik som körs i cityområden och på motorväg. Dess varaktighet är cirka 2 x 18 minuter, tophastigheten är 93,3 km/timme och den genomsnittliga hastigheten är 30,4 km/timme.

Den *européiska ECE R49 cykeln* är en "13 mode, steady state driving cycle". Motorn körs vid en konstant hastighet med tio belastade perioder och tre perioder med tomgångskörning. Cykeln är konstruerad så att motorn kan köras i en motortestbänk.

4. Deponering och clearance

Förutom komplexiteten hos DE-emissionen, är ett annat viktigt problem vid uppskattning av risken för människan, associerat till deponeringen av DEP i luftvägarna och clearance av partiklarna och/eller PAH som är associerat till partiklarna (12, 35, 37, 64-68, 162, 210, 251). Realistiska studier rörande biotillgängligheten av PAH, tex mängden PAH som elueras från partiklarna i luftvägarna och/eller lungorna liksom även hastigheten med vilken PAH skulle kunna elueras, är mycket svåra att genomföra.

Redan under 1970- och 1980-talen, diskuterades betydelsen av biotillgängligheten av PAH och det visades, in vitro, att dessa kunde extraheras från DEP i biologiska vätskor. I en senare studie har Bevan och Ruggio (12) använt fosfolipidvesiklar som består av dimyrostoylfosfatidylkolin (DMPC) för att eluera PAH från DEP.

Lungretentionen av en radioaktivt laddad modell-PAH, (³H)benzo(a)pyrene (³H-BaP), har studerats av Sun et al (210). Han- och honrättor av typen Fischer 344 exponerades under 30 minuter för DEP-associerad ³H-BaP genom inhalation via nosen. Den totala

aerosolmassan, kalkylerad med en minutvolym på 270 ml/minut för råttor, var $31,6 \times 10^3$ ng och totalt inhalerat ³H-BaP var 45 ng. Baserat på en lungdeponeringseffektivitet på 16 % (35) kalkylerades den initiala lungdeponeringen av aerosolen till $5,1 \times 10^3$ ng för ³H-BaP till 7,1 ng. Lungclearance av inhalerat ³H-BaP ägde rum i två faser. Den initiala fasen var mycket snabb med en biologisk halveringstid på <1 timme, följt av en långtidskomponent med en biologisk halveringstid på 18 ± 2 dagar. Den senare fasen representerade $50 \pm 2\%$ av den totalt kalkylerade mängden ³H-BaP som initialt deponerats i lungorna.

Ett antal modeller har utvecklats, primärt för att förutsäga deponeringen av DEP i andningsorganen hos människan, men också frisättandet av PAH från deponerat DEP.

Yu och Xu (251) utvecklade en sådan modell för att förutsäga deponeringen av DEP; deponeringsfraktionen för människa (0,23) överensstämde med experimentresultat från studier med frivilliga (37). Emellertid påverkas deponeringen i luftvägarna av förändringar i andningshastigheten och fördelningen av partikelstorlek. Det tycks vara en stor interindividuell variabilitet i deponeringshastigheten. Dessa faktorer har beaktats i den vidare utvecklingen av denna modell (252, 253).

Gerde och medarbetare (64-68) har nyligen gjort ett försök att lösa problemen med DEP-retentionen och frisättningen av PAH från DEP samt PAH-retention. De utvecklade en teoretisk modell för retentionen av PAH i bronkerna och i alveolregionen. Enligt deras modell är de två viktigaste determinanterna för retentionstiden för ometaboliserad lipofil substans i en specifik cell beroende av fördelningskoefficienten för lipid/vatten samt avståndet till det närmaste blodkapilläret. Ju större fördelningskoefficient och ju längre diffusionsavstånd, desto längre blir retentionstiden. Sålunda skulle retentionen av PAH vara fundamentalt olika i bronkerna, där avståndet mellan luft och kapillärblodet förmodligen överstiger 50 μm och alveolerna med ett avstånd på omkring 0,5 μm . Med sin teoretiska modell har Gerde och medarbetare (64) visat att BaP kan stanna kvar i bronkerna i timmar, jämfört med <1 minut i alveolerna. Vidare kunde de demonstrera att situationen vid lågdosexponering, vilken är typisk för människans DE-exponering, leder till en snabb frisättning av PAH från DEP (65).

Tabell 6 och 7 ger några exempel på lungbelastning och clearance i råttor som exponerats via inhalation för DEP.

5. Distribution och biotransformation

Eftersom BaP har använts som en indikatorsubstans för DE, har åtskilliga forskare studerat upptaget, distributionen och biotransformationen av BaP i kombination med DE exponering. Två sådana studier har inkluderats här.

BaP-metabolismen har undersökts i A/Jax möss som exponerades för DE, utspädd med filtrerad luft till ett spädningsförhållande på 16:1 till 18:1 (=6 mg/m³ DEP) under 8 tim/dygn, 7 dagar/vecka i 9 månader (216). DE-exponerade och icke-exponerade möss fick ¹⁴C-BaP via intratrakeal instillation. Inom två timmar efter instillationen detekterades radioaktivitet i hela musen, mest i lungor, lever och mag-tarmkanal. Efter 24 tim hade en avsevärd del av radioaktiviteten omdistribuerats till tarmkanalen. Efter 168 tim fanns bara spår av radioaktiviteten kvar i tarmslemhinnan. Kvalitativt var det ingen påtaglig skillnad mellan DE-exponerade och icke-exponerade möss.

Tabell 6. Sotbelastning i lungan från råttor som exponerats för DEP.

Stam	Dos	Exponering	Lungbelastning (mg)	Veckor efter expon.	Referens
F 344 råttor	50 µg/m ³ *	20tim/d, 7d/v 4 veckor	0,047±0,003	0	206
			0,019±0,003	6	
			0,000±0,001	26	
		13 veckor	0,313±0,041	0	
			0,030±0,019	52	
			26 veckor	0,323±0,024	
		0,049±0,018		13	
		0,123±0,011		26	
		0,023±0,023		52	
		52 veckor	0,557±0,033	0	
			0,236±0,013	13	
			0,201±0,035	26	
0,100±0,039	52				
F 344 råttor	0 mg/m ³ 0,35 3,3 7,0	7tim/d, 5d/v	0	88, 89	
			0,6		
		30 månader	12,0		
			20,0		

* Det föreligger en potentiell, allvarlig felkälla pga att partikelconc. i bakgrundsluften i kammare varierade mellan 6-20 µg/m³ beroende på antalet djur i kammaren. Författarna använde emellertid en höghastighetsprovinsamlare som effektivt reducerade bakgrundstillskottet till högst 2-4% av DEPkoncentrationen.

Tabell 7. Lung clearance i råttor som exponerats för DEP och ³H-BaP.

Stam	Dos	Totalt inhalerat	Initial lung deponering +	Exponeringstid	Kommentarer	Referens
F 344 råttor (260 26)	3900/5,5* ng/l (endast inhalation genom nosen)	31600/45 ng	5100/7,1 ng	30 min - 26 d	Lung clearance t _{1/2} <1tim (0-30) t _{1/2} =18±2 d (30'-26tm) efter 26 d; ~20% kvar Max halt ³ H-radioakt. i andra organ: 0-30; esofagus, tunn- tarm, lever, njurar och blod 2-6tim; mage, blindtarm och tjocktarm efter 5 d: ³ H-radioakt. ej detekterbar Utsöndring: total mängd ³ H-radioakt: 7,5±1,2 ng ekviv. ³ H-BaP I urin; 17± 3% till dag 8 I feces; 83±6% till dag 12	210

* DEP-associerad ³H-BaP

+ Baserad på en minutvolym i rätta på 270 ml/min och en deponeringseffektivitet i lungan på 16%.

I en annan studie (34) gavs DE-exponerade och icke-exponerade möss $^3\text{H-BaP}$ via intratrakeal instillation och förekomsten av $^3\text{H-BaP}$ och dess metaboliter (t ex icke-konjugerade primära metaboliter, sulfatkonjugat, glukuronider, glutationer och andra konjugat) mättes. Två timmar efter instillationen återfanns primära metaboliter i lever och lunga, men mycket litet var konjugerat. Okonjugerat BaP förekom huvudsakligen i form av fri BaP och fenolmetaboliter. Lungan hos DE-exponerade möss hade mindre kapacitet att göra sig av med bundet BaP en vecka efter installation. Innehållet i blindtarmen i en "24 timmars" mus innehöll en del fritt BaP, en stor mängd primära metaboliter och mycket litet konjugat. Antingen hade konjugaten hydrolyserats av bakteriefloran i tjocktarmen eller också hade slemhinnecellerna i tunntarmen metaboliserat BaP och sedan utsöndrat de primära metaboliterna tillbaka in i lumen. Under de första 16 timmarna efter instillation hade 18 % av BaP utsöndrats i urinen från icke-exponerade möss och 14 % av BaP hade utsöndrats i urinen från DE-exponerade möss. DE hämmade förmågan att föra bort de små BaP-mängderna. Förlängning av den tid som carcinogener finns i lungan ökar markant den carcinogena risken.

Distribution och biotransformation av BaP har också studerats efter 30 minuters inhalation av DEP-associerad $^3\text{H-BaP}$ i F 344 råttor. Inom 30 minuter efter exponering observerades de högsta halterna radioaktivitet i matstrupen, tunntarmen, lever, njure och blod, medan de högsta halterna i mage, blindtarmen och tjocktarmen uppmättes mellan 2-6 timmar efter exponering. Efter att ha uppnått maximum sjönk halterna exponentiellt och efter 5 dagar innehöll endast lungorna detekterbara halter av radioaktivitet (från nära 40 % ner till 20 % efter 25 dagar). Efter dag 8 utsöndrades ingen ytterligare radioaktivitet i urinen medan avsevärda mängder uppmättes i feces tom dag 12. Den totala mängden utsöndrad BaP var $7,5 \pm 1,2$ ng $^3\text{H-BaP}$ -ekvivalenter, varav 17 ± 3 % i urinen och 83 ± 6 % i feces. I lungorna återfanns 65 % av den totala ^3H -radioaktiviteten som BaP, 17 % som BaP-fenoler (3-OH- och 9-OH-) och 18 % som BaP-kinoner (-1,6-kinon och -3,6-kinon) 30 minuter efter exponeringen. Tjugo dagar efter exponeringen var motsvarande värden 76, 13 respektive 5 % (209-211).

Gerde och medarbetare (66-68) har studerat blodclearance av BaP och fenantren (Phe) hos beaglehundar genom att exponera dem för en bolus luftburna kristaller av BaP (77 mg $^{14}\text{C-BaP}$) eller Phe (28 mg $^{14}\text{C-Phe}$) i ett enda andetag och blodclearance av BaP och Phe monitorerades genom upprepade blodprover. Hälften av BaP och Phe försvann från alveolerna inom 2,4 respektive 1 minut. Clearance från blodet fortsatte med en halveringstid (mätt över 4 timmar) på 2,5 timmar för Phe och 2,0 timmar för BaP, vilket indikerar ett i huvudsak perfusionsbegränsat upptag av Phe och ett diffusionsbegränsat clearance av BaP. Clearance kurvan för BaP var monofasisk, medan Phe-clearance var multifasisk (66-68).

Bevan och Ruggio (12) har studerat elueringen av BaP från DEP efter intratrakeal instillation av 1 mg DEP med associerat $^3\text{H-BaP}$ (i 0,3 ml 0,15 M NaCl) till SpD hanrättor. Omkring 50 % av radioaktiviteten fanns kvar i lungorna tre dagar efter instillationen, 30 % utsöndrades i feces och resten distribuerades mellan organen; ca 3 % i levern och urinen, ca 2,5 % i magsäcken, ca 2 % i tarmarna och övriga kroppen.

6. Allmän toxicitet

I Kanada har medicinare använt en metod för att utvärdera den allmänna toxiciteten av DE; luftkvalitetsindex (air quality index, AQI) (60), vilket matematiskt jämnar de fem toxiska elementen (uttryckt i mg/m^3) i avgaserna med deras respektive gränsvärden;

$$\text{AQI} = \frac{\text{CO}}{50} + \frac{\text{NO}}{25} + \frac{\text{RCD}}{2} + 1,5 \left(\frac{\text{SO}_2}{3} + \frac{\text{RCD}}{2} \right) + 1,2 \left(\frac{\text{NO}_2}{3} + \frac{\text{RCD}}{2} \right)$$

RCD= Respirabelt förbränningsdamm

Maximum för AQI har satts till 3 så att vävnadsskador eller minskning av den respiratoriska funktionen kan undvikas. Se också tabell 5.

Det bör noteras att RCD/sot är kraftigt viktat i ekvationen (förekommer 3 gånger), vilket återspeglar förmågan hos RCD/sot att orsaka vävnadsskada när det förekommer i samband med sura gaser, liksom även dess potentiella carcinogenicitet. Det andra viktiga bidraget till AQI kommer från SO_2 , vilket emellertid kan reduceras genom att använda oljor med lågt svavelinnehåll (d v s <0,1 %).

Lungans fagocytiska celler (alveolära makrofager och neutrofila granulocyter) har stor betydelse när DEP inhaleras. Neutrofiler som renats fram från friskt humanblod, erhållet från friska vuxna bloddonatorer, inkuberades med DEP, sulfat eller DEP + sulfat i ett chemiluminiscens-test. Humanneutrofiler uppvisade en klart förhöjd fagocytosaktivitet efter inkubering med DEP + sulfat (100 till 196 %), medan substanserna var för sig inte hade någon effekt. Neutrofiler isolerade från nötblod påverkades mycket kraftigare av behandlingen. Dieselsot hade en svagt stimulerande effekt på fagocytosen (100 till 150 %) och DEP + sulfat orsakade en signifikant ökning (100 till 269 %) medan sulfat ensamt hämmade fagocytosen (100 till 73 %). Aktiverade granulocytens syreupptag reducerades i alla tre behandlingsgrupper (92).

För att studera DE-effekten på vissa biotransformationsenzym i lever och lunga exponerades hanrättor av Fisher 344-typ av Chen och Vostal (39) genom inhalation av ren luft eller DE utspätt till en partikelkoncentration på $750 \mu\text{g}/\text{m}^3$ eller $1500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ under 20 tim/dag, 5,5 dagar/vecka i 9 månader. Ingen skillnad observerades i kropp, lever eller lungvikter mellan kontroller och exponerade råttor. Inga statistiskt signifikanta förändringar i arylkolvätehydroxylas (AHH) aktiviteten i levermikrosomer observerades under 9 månader, medan AHH-aktiviteten i lungmikrosomer hade reducerats efter 9 månader vid $1500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ jämfört med kontroller; $8,4 \pm 0,6$ respektive $13,0 \pm 1,0$ picomoler/min/mg protein. Ingen signifikant effekt observerades på cytokrom P 450-halten i levermikrosomer (39). Det visades också att DEP kan fungera som en inducerare av AHH-aktiviteten i råttlungmikrosomer efter en daglig i.p. injektion under fyra dagar med 25 mg DEP/kg kroppsvikt/dag (213 % induktion) och 120 mg DEP/kg kroppsvikt/dag (938 % induktion). AHH-aktiviteten i levermikrosomer från samma råttor inducerades endast vid 25 mg DEP/kg kroppsvikt/dag (140 %), utan någon effekt vid 120 mg DEP/kg kroppsvikt/dag, medan den hepatiska cytokrom P450-aktiviteten hämmades av både 25 (97 % av kontroll) och 120 mg (77 % av kontroll) DEP/kg kroppsvikt/dag. I en andra studie (40) exponerades F344-råttor (hanar), via inhalation, för utspädd DE med partikelkoncentrationen $1500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ eller $6000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ DEP under 20 tim/dag, 7 dagar/vecka och 2-28 dagar. Alveolära makrofager från lungan (PAM) erhöles genom lavage. Antalet PAM som erhöles per djur ökade ungefär 1,5 gånger ($P < 0,005$) efter $6000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ under 14 dagar jämfört med kontrollerna. Efter 28 dagars exponering ökade antalet makrofager 1,3 gånger ($P < 0,05$) vid $1500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ och 2 gånger vid $6000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($P < 0,05$) jämfört med kontroller. AHH-aktiviteten efter 14 dagars exponering för respektive dos påverkades inte, medan 28 timmars DE-exponering reducerade AHH-aktiviteten från 0,179 (kontroll) till 0,130 ($1500 \mu\text{g}/\text{m}^3$) och 0,196 (kontroll) till 0,091 ($6000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ picomoler/min/ 10^6 celler. Se även tabell 8.

Tabell 8. Effekter av exponering för DE gasfas och/eller partikelfas (DEP) på lever och lunga hos apor, råttor, möss och hamstrar.

Djurart	n	Casias	DEP mg/m ³	Exponering	Effekter	Reftrens
Apor Cynomolgus	60	+	2,0 1,0 + 1,0 CD	7 tim/d, 5 d/v	Lungfunktion; inga restriktiva lungsjukdomar, men obstruktiv respons. CD även lägre forcerat utandningsflöde	123
Fischer 344 hanrättor	6	+	0,75-1,5 ^a 0,75 ^a 1,5 ^a	20 tim/d, 5,5 d/v 1-9 mån 1-9 mån	Lever mik. P450; ingen effekt Lung mik. AHH akt; ingen effekt vid 0,75 mg/m ³ Lung mik. AHH akt; signif. red. vid 6&9 mån (65% av kontr)	39
Fischer 344 hanrättor	40	+	1,5-6,0 ^a	20 tim/d, 7 d/v 2-28 d	PAM ökade med 50% (p<0,05) vid 6,0 mg/m ³ under 14 d och =20% (p=0,08) vid 15 mg/m ³ under 30 d AHH akt red (p<0,05) vid 29 d PAM ökade vid 20% at 4 d AHH akt red (ND) at 1,5 d	40
SPF Wistar hanrättor	96	+	-	19 tim/d, 5 d/v 3 mån	Lung clearance; ingen effekt Lung clearance; ökade 2,5 gånger	85
SPF Wistar hanrättor	92 95	+	- 4,24	19 tim/d, 5 d/v 12 mån	Lungfunktion; ingen effekt Lungfunktion; compliance signif reducerad, resistansen significant förhöjd	85
Syrisk guld hamster hanar & honor	96	+	-	19 tim/d, 5 d/v 12 mån	Lung clearance; ingen effekt Lung clearance; icke-signifikant minskning	85
Fischer 344 rättor	-	-	250 µg/m ³ 1500 µg/m ³ 250 µg/m ³ 1500 µg/m ³	20 tim/d, 5,5 d/v 6 v 20 tim/d, 5,5 d/v 12 v 53 v	Lever mik. förmåga att ox BaP är signif. red till 58% av kontroller Lever mik. förmåga att ox BaP är signif. red till 50% av kontroller Lung mik. förmåga att ox BaP är signif. red. till 55% av kontroller Lung mik. förmåga att ox BaP är signif. red. till 6% av kontroller	145,188

a) DE spädd med luft; b) intratrakealt; PAM = lungalveolära makrofager; CD = koldamm; ND = signifikansen ej beräknad

DE-exponering av SpD rättor, 14,2 ppm (v/v, genomsnittet för veckomedelvärdena) under 15, 33 eller 42 dagar ökade AHH-aktiviteten i lungorna efter 33 och 42 dagar (5,8±0,24 vs 4,19±0,32 och 5,11±0,24 vs 3,67±0,28) och i levern efter 33 och 42 dagar (150±6,3 vs 117,5±4,6 och 164±10,9 vs 113,9±8,9). Epoxidehydratas (EH) aktiviteten påverkades inte i något av de båda studerade organen (119, 163, 167).

7. Akuttoxicitet

Kahn et al (109) har rapporterat en akut överexponering för DE hos 13 gruvarbetare, av vilka 12 hade symptom som slemhinneirritation, huvudvärk och yrsel, åtta rapporterade illamående, fyra hade symptom med en känsla av överklighet ("att vara hög") och halsbränna, tre rapporterade svaghet, domningar och stickningar i extremiteter samt kräkningar och två upplevde andnöd. Symptomen ledde till förlorad arbetstid, men gick tillbaka inom 24-28 timmar.

Sandström och Rudell (182) studerade det bronkoalveolära svaret på DE inhalation med hjälp av bronkoalveolärt lavage (BAL). Åtta friska ickerökare exponerades under en timme för DE, från en dieselmotor på tomgång, som späts ut med luft. Mediankoncentrationen i inandningsluften var 3,7 ppm NO, 1,6 ppm NO₂, 27 ppm CO, 3x10⁶ partiklar/cm³ och 0,3 mg/m³ formaldehyd. En svag men signifikant ökning av antalet neutrofiler återfanns i den bronkoalveolära delen (BAP) av BAL vätskan, men inte i vätskan från bronkerna (BP). Det totala antalet mastceller i BP reducerades av DE exponeringen, men påverkades ej i BAP. Författarna drog slutsatsen att DE exponering ger upphov till en annorlunda akut inflammatorisk reaktion i lungan hos människa än exponering för enbart SO₂ eller NO₂, och att denna effekt kan bero på DEP, PAH eller andra komponenter i DE.

8. Organeffekter

8.1. Kardiovaskulära organ

Edling och Axelson (54) visade att den kraftigast exponerade gruppen vid ett bussföretag, dvs bussgaragearbetare, hade fyra gånger förhöjd risk att dö av hjärt- kärlsjukdomar efter justering för rökning, samt hänsyn tagen till 10 års exponering och minst 15 års latenstid. CO-exponering föreslogs som en trolig orsak.

I en studie av Rosengren och medarbetare (175) visades det att medelålders buss- och spårvagnsförare (n=103) i Göteborg, Sverige, hade en incidens av ischemisk hjärtsjukdom (CDH) på 18,4 % jämfört med 6,4 % bland de andra yrkesgrupperna (n=6 596), OR=3,3. Uppföljningstiden utsträcktes till ett medelvärde på 11,8 år. Det förelåg också en ökad risk för taxiförare, dock ej statistiskt signifikant, medan ingen risk observerades för långtradarchaufförer. Den ökade incidensen för CHD kunde inte förklaras av andra kända riskfaktorer (t ex rökvanor, serumkolesterol, blodtryck, alkohol). Dock skulle luftförorening pga bilavgaser kunna vara en viktig faktor, eftersom CO är kopplat till kardiovaskulära sjukdomar.

8.2. Andningsorgan

8.2.1. Människa

Vattenslösningar av DEP kan oxidera biologiska molekyler. En av huvudkomponenterna i luftföroreningar i tätortsmiljö är CO₂, som tycks samverka synergistiskt med DEP-

toxiciteten i vattenlösningar (91, 223). Sålunda tycks DEP + SO₂ vara ansvariga för vissa åkommor i bronkerna samt lungdysfunktioner, speciellt hos känsliga individer som t ex astmatiker.

Wong och medarbetare (244, 245) studerade 34 156 manliga medlemmar i en fackförening för entreprenadmaskinförare, vilka varit utsatta för potentiell DE-exponering. Mortaliteten pga emfysem var signifikant förhöjd, 116 döda jämfört med 70,17 förväntade. Ökningen av SMR till 165,3 var också signifikant (p=0,01). Det var emellertid omöjligt att uppskatta betydelsen av DE i sammanhanget.

Ames och medarbetare (5) har studerat kroniska luftvägseffekter hos DE-exponerade kolgruvearbetare. Förändringar i den respiratoriska funktionen och utvecklingen av kroniska respiratoriska symptom mättes under 5 år i 280 DE-exponerade gruvarbetare och 838 kontrollgruvarbetare från kolgruvor under jord i USA. Ingen koppling kunde upptäckas mellan DE-exponering och respiratoriska effekter (såsom kronisk hosta och slem eller andnöd) eller reducerad lungfunktion (FVC eller FEV_{1,0}). Författarna föreslog att resultaten borde tolkas med viss försiktighet, trots justering för confounders såsom ålder, rökning och koldammeffekter. I en annan studie visade Ames och Trent (6) att det inte förelåg någon "healthy worker" effekt bland DE-exponerade kolgruvearbetare, dvs de som hade vissa respiratoriska skador och symptom lämnade inte sina arbeten oftare än de utan symptom.

Wolff (239) har granskat data på effekterna av SO₂ och NO₂ på mukociliärt clearance. SO₂ är kraftigt vattenlöslig och absorberas därför primärt i näsan och övre luftvägarna med en snabb minskning av koncentration nedför luftvägarna. NO₂ tenderar att producera effekter framför allt i området för de terminala bronkiolerna. Studier av NO₂-effekter är mycket begränsade och utförda på djur. Exponering av människa för 1-5 ppm SO₂ orsakar signifikant lägre mukuscience i näsan, medan 5 ppm ökar clearance i bronkerna hos både kroppsarbetande och stillasittande människor, med en större effekt hos kroppsarbetande individer. Andra studier visar mycket liten effekt av SO₂. Exponering för SO₂ under långa perioder vid mycket höga doser (=500 ppm) producerar förändringar som är karakteristiska för kronisk bronkit. Effekten tycks vara ökad sekretion eftersom cilieaktiviteten inte är förändrad. Astmatiker skulle kunna lida av ökat luftvägsmotstånd vid SO₂-halter så låga som 0,25 ppm.

Jacobsen och medarbetare (105) undersökte huruvida långtidsexponering för låga koncentrationer kväveoxider (NO och NO₂) skulle kunna vara kopplad till ökad känslighet för infektioner i luftvägarna. Nära 20 000 gruvarbetare från nio brittiska kolgruvor intervjuades och 7 463 av dem rapporterade förkylningar, influensa och bronkit. Man fann ingen koppling mellan långtidsexponering för kväveoxider i gruvorna och frånvaro från arbetet p.g.a infektioner i luftvägarna. Kväveoxidhalterna i de brittiska kolgruvorna var under 1970-talet jämförbara med de halter som uppmättes i vissa städer med luftföroreningar från motorfordonstrafikens avgasutsläpp.

Bofetta och medarbetare (16) analyserade mortaliteten hos 461 981 män, under en tvåårsperiod, i relation till DE exponering och anställning i utvalda yrken med DE exponering (se kapitel 10.1). De fann ingen koppling mellan DE exponering och mortalitet för icke-neoplastiska lungsjukdomar. Den statistiska upplösningen var emellertid ganska låg. En vidare analys av en större kohort eller med en längre uppföljningsperiod skulle vara nödvändig.

I sin studie över lungfunktionerna hos 15 arbetare som exponerades för DE vid ett tunnelbygge (se kapitel 2) testade Ulfvarson och medarbetare (220) effektiviteten hos olika skyddsutrustningar (filter på avgasröret och andningsskydd) som skydd mot lungirritation pga DE. Individerna fungerade som sina egna kontroller. I studien mättes FVC, FEV_{1,0}, FEV %, TL_{CO}, VC, CV och CV %. Alla parametrar mättes när

avgasrörsfiltret användes och VC, CV % och TL_{CO} mättes i testet med andningsskydd (218). Författarna drog slutsatsen att det är möjligt att utvärdera utrustningens skydd mot DE-exponering genom att mäta akuteffekter på lungfunktionen hos yrkesmässigt exponerade individer. Vidare skyddade de katalytiska avgasrörsfiltren mot effekterna av DE-exponering på FVS hos förare; medelvärdet för förhållandet filter/icke-filter var 1,044 (p<0,001). Inga direkt detekterbara effekter observerades med andningsskyddet. Emellertid var antalet individer litet och ett visst obehag vid användningen av andningsskyddet kan ha påverkat dess användningen.

Krause och medarbetare (117) utvärderade specifika parametrar (funktionella lungdiagnostiska och laboratorieparametrar) både hos gruvarbetare som exponerades för DE och kontrollpersoner. Tre grupper studerades; en DE-exponerad grupp med 380 gruvarbetare; 381 gruvarbetare med liknande arbete, men utan DE-exponering; den tredje gruppen (187 gruvarbetare) hade viss exponering för DE. Inga skillnader i frekvensen observerades i andningsresultaten pga DE-exponering. Den enda laboratorieparameter som DE-exponeringen påverkade var merkatursyreutsöndringen i urin vilken, emellertid, kan påverkas även av andra faktorer.

8.2.2. Djur

Subkroniska studier av DE-exponering av råttor tyder på vissa övergående förändringar under de första veckorna, vilka dock försvinner helt efter cirka 18 veckor. Trots dess irriterande gaser, tycks DE-emission producera få förändringar i mukociliärt clearance (239, 241, 242). Emellertid orsakar NO₂, per se, skada på clearance i luftstrupen hos råttor som exponeras för 6 ppm under 6 veckor, men inte vid lägre halter, och 15 ppm NO₂ i två timmar reducerade clearancehastigheten i slemhinnan i luftstrupen hos får, medan 7,5 ppm inte hade någon effekt (241). I tabell 8 har några effekter av DE gasfasen och DEP på lunga och lever sammanställts.

I en långtidshalationsstudie av Lewis et al (123, 124) användes både råttor och apor. Huvudavsikten med råttorna var att uppskatta de kroniska biologiska effekterna av DE, inkluderande tumörcidenser. Aporna användes för att studera effekterna av långtidsexponering på organsystem med emfas på andningssystemet. Avvanda Fisher-344 råttor (864 hanar och 288 honor) och 60 Cynomolgusapor (hanar, Macaca fascicularis) exponerades 7 tim/dag, 5 dagar/vecka under 24 månader, med 72 råttor av varje kön per exponering och 15 apor per exponering. Ytterligare 576 hanråttor (144/exponering) avlivades vid 3, 6, 12 och 24 månader för att ge en uppskattning av toxikologiskt respons som en funktion av exponeringstiden (dos). När 24 månaders-exponeringen av råttorna hade avslutats, utfördes korttidsexponering (1-6 månader) av råttor och möss för att studera partikelclearance från lungorna och dominant letalmutagenicitet hos råttor samt känsligheten för virusinfektioner hos möss. De fyra experimentatmosfärerna var: filtrerad, tempererad omgivningsluft, kontroll (FA); 2 mg/m³ respirabelt koldamm (<7 µm) (CD); 2 mg/m³ DEP med specifika begränsningar avseende gas eller ångkonstituent, som oxider av kol, kväve och svavel, ammoniak och kolväten (DE); och 1 mg/m³ respirabelt koldamm + 1 mg/m³ DEP med samma gas och ångkoncentrationer av luftföroreningar som i DE, dvs ca 10 ppm CO, ca 8 ppm NO, ca 1,5 ppm NO₂, ca 0,7 ppm SO₂ och ca 0,6 ppm NH₃. Det visades att både DEP och CD partiklar deponerades i lungorna och kvarhölls i den alveolära vävnaden. Hyperplasi i alveolära typ II celler och lung lipidosis var mest påtaglig hos råttor som exponerades för enbart DE. Det fanns emellertid inga evidens för emfysem eller kronisk bronkit och endast minimal fibros observerades i anslutning till de återstående partiklarna. Både DE och CD partiklar påverkade försvarsmekanismen hos lungan. Reaktionen som är kopplade till fagocytos aktiverades av CD, men hämmades av DEP. Hos DE-exponerade

möss (honor CD-1) ökade influensans allvarlighetsgrad samtidigt som interferonproduktionen minskade. Hos apor observerades mild obstruktiv luftvägsåkomma efter DE, CD eller DECD behandling. Ingen induktion av xenobiotiska metaboliserande enzym i lungan eller levern (råttor) observerades och humoral och cellulär immunitet påverkades inte signifikant (råttor). Inga evidens för kronisk toxicitet, som viktökning, förhållandet organ-kroppsvikt eller kliniska parametrar observerades (råttor och apor). Inga synergistiska effekter mellan DE och CD kunde påvisas.

Wolff et al (240) mätte den inflammatoriska reaktionen som orsakades av DE och kimirök genom att analysera bronkoalveolär lavagevätska (BALF) hos exponerade råttor samt genom histopatologiska analyser. F344/N råttor (hanar) exponerades under 7 tim/dag, 5 dagar per vecka i 12 veckor för DE och kimirök vid en partikelkoncentration på 10 mg/m^3 . Kontrollgruppen exponerades för filtrerad luft. Inhalation av de två lika stora partiklarna gav en jämförbar lungbelastning. Av DE-partiklarna bestod 33 % av massan av extraerbar organiskt material, jämfört med 0,04 % för kimirök. Vid slutet av en 12 veckors exponering uppvissade råttor som exponerats för DE-sot eller kimirök likartade svaga inflammatoriska reaktioner, med en statistiskt signifikant ($p < 0,01$) ökning av polymorfonukleära neutrofiler ($1,5 \times 10^3 \pm 0,4$ celler för DE, $1,7 \times 10^3 \pm 0,5$ celler för kimirök och $0,03 \times 10^3 \pm 0,03$ celler för filtrerad luft) och surt proteinas ($42 \pm 2 \text{ } \mu\text{g}$ lösligt hemoglobin/4 tim/ml för DE, $42 \pm 3 \text{ } \mu\text{g}$ lösligt hemoglobin/4 tim/ml för kimirök och $30 \pm 2 \text{ } \mu\text{g}$ för lösligt protein/4 tim/ml för filtrerad luft) samt även liknande histopatologiska reaktioner. Den största histopatologiska effekten var förekomsten av ett stort antal stora alveolära makrofager innehållande svarta partiklar, i luftvägarnas lumen i de distala, terminala bronkerna och de proximala alveolära kanalerna. Det förekom mild hypertrofi i typ II celler och hyperplasi i lungor hos DE-exponerade råttor, men endast typ II cell hyperplasi i lungorna hos kimirökexponerade råttor. De inflammatoriska reaktioner som producerades av kimirök och DE var jämförbara och dessa reaktioner skulle kunna leda till förhållanden som kan orsaka promotion och progression av lungcancer.

Henderson och medarbetare (88, 89) har studerat biokemiska och cytologiska förändringar i BALF och i lungvävnad från råttor och möss. F344/Crl råttor (hanar och honor) och CD-1 möss exponerades 7 tim/dag, 5 dagar/vecka under upp till 30 månader för utspädd DE från lätta dieselfordon innehållande 0,35, 3,5 eller 7 mg partiklar/ m^3 . Var sjätte månad utfördes analyser på BALF och på lungvävnad. Inga biokemiska eller cytologiska förändringar observerades i BALF eller i lungvävnad i någondera art som exponerats för den låga dosen. I de två högre dosnivåerna observerades kroniska inflammatoriska reaktioner hos båda arterna med dosberoende ökning av inflammatoriska celler, cytoplasmiska (CDH, GSH-R) och lysosomala (BG2U, surt proteinas, AcP) enzymer och protein i BALF. Efter ett års exponering hade råttorna utvecklat fokala områden med fibros i anslutning till förekomsten av sot, medan mössen endast visade en fin fibrillär förtjockning av ett enstaka alveolärt septa i den högeponerade gruppen. Hos råttorna var också β -glukoronidas-aktiviteten och hydroxyprolin-innehållet högre i BALF. Glutation (GSH) halten och GSH redukas aktiviteten var förhöjda i BALF på ett dosberoende sätt (möss > råttor). I lungvävnaden från exponerade djur, följde både cytoplasmiska enzymer (CDH, GSH-R) och lysosomala enzymer (BG2U, surt proteinas, AcP) mönstret i BALF, men ökningen var mindre än i BALF. Cytokrom P450-innehållet i lungvävnaden var reducerad hos råttor vid alla exponeringsnivåer. I muslungorna observerades ingen sådan effekt. Liksom Wolff och medarbetare (240), visade även Henderson och medarbetare (88) att rena kolpartiklar orsakar reaktioner i råttlunga som liknar dem som orsakas av DEP, dvs de observerade effekterna uppkommer troligen pga partiklarna per se.

Hanråttor, totalt 72 (Charles River), exponerades för DE koncentrationerna 0, 250 och $1\,500 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ DEP under 20 tim/dag och 5 1/2 dag per vecka. Efter 12, 24 och 36 veckors exponering, avlivades råttorna och lungorna analyserades med morfologiska och biologiska metoder. Lungvikten var signifikant förhöjd ($p < 0,01$) efter 12 veckors exponering för $1\,500 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ DEP. Totala lungkollageninnehållet ökade proportionellt med förändringen i lungvikt. Cellinnehållet i lungvävnaden (DNA) var signifikant förhöjt vid $1\,500 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ efter sex månader. Prolylhydroxylas, ett enzym intimt kopplat till kollagensyntesen, var förhöjt endast efter 12 veckors exponering, varefter dess aktivitet minskade med åldern hos råttorna. Fosfolipider och kolesterol ökade signifikant hos råttor som exponerats i 36 veckor för $1\,500 \text{ mg/m}^3$. Fettsyraprofilen påverkades inte signifikant (13, 38, 142, 221).

Fisher 344 råttor exponerades för DE vid två koncentrationer, $250 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ och $1\,500 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ DEP. Ett års exponering hade ingen effekt på storleken hos råttorna eller deras leverar. Emellertid ökade lungvikten vid den högre exponeringsdosen. Lungmikrosomernas förmåga att oxidera BaP var förminskad vid båda koncentrationerna. Levermikrosomerna var mindre benägna att oxidera BaP sex respektive tolv veckor efter exponeringen, men skiljde sig inte från kontrollerna efter ett år (38).

Lungfunktionen testades hos 25 Fisher 344 råttor (hanar) som exponerades kroniskt för utspädd DE. Partikelkoncentrationen var $1\,500 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ och exponeringstiden var 20 tim/dag, 5,5 dagar/vecka under 267 dagar. När data rörande lungtrycket, lungans luftflöde och volym, samt andningshastigheten jämfördes med data från 25 kontroller (ren luft), noterades inga signifikanta förändringar i lungfunktioner pga DE (73).

Vostal och medarbetare (224) studerade effekten av utspädd DEP ($1\,500 \text{ } \mu\text{g/m}^3$) och DECD (DE + koldamm) på den lymfatiske transporten av inhalerade DE partiklar. Prebronkiala och prevaskulära aggregat från den lymfoida vävnaden innehöll DEP även efter kort exponering med låg dos. Efter ett eller två års exponering, undersöktes tio Fisher 344 råttor från vardera exponeringsgrupp med avseende på effekter på funktionell residualkapacitet, luftvägsresistans och konduktans. Råttor som exponerats under två år undersöktes också med avseende på maximal flödesvolymanalys. Inga signifikanta skillnader observerades mellan de olika behandlingsgrupperna med avseende på funktionell residualkapacitet, luftvägsresistans eller alveolär morfometri. Emellertid observerades signifikanta obstruktiva skador hos råttor i DECD-gruppen. Av de 10 exponerade råttorna, visade sex stycken en markant sänkning av flödesvolymen (30-40 % av kontrollerna).

I hamster, möss och råttor har man visat att redoxbalansen i lungan kan påverkas genom inhalation av DE-partiklar. Vidare kan inflammatoriska reaktioner provoceras fram och parallellt också en minskning av lungclearance. Ofiltrerat dieselsot kan också provocera fram adenocarcinom i lungan (85, 87).

I andra studier, med DE-exponering vid högre halter, observerades morfologiska förändringar i lungparekymet hos marsvin och katter som exponerats för DE (61). Vidare har en reduktion av lungfunktionen rapporterats hos råttor, hamster och katter som exponerats för DE (57) liksom även hos råttor och apor som exponerats för koldamm (123, 124, 144, 200).

8.3. Centrala nervsystemet

I en studie (114) med bussgaragearbetare, som utsatts för höga DE emissioner under lång tid, kunde man påvisa nedsatta funktioner med hjälp av neuropsykologiska tester, samt neuroasteniska symptom. Graden av DE-exponering var ej mätt, men under vintern hölls

motorerna ofta igång hela natten. Elva garagearbetare som exponerats för höga halter DE under 2-29 år klagade alla på akuta symptom som huvudvärk, yrsel, utmattning, slemhinneirritation, illamående, magproblem och diarré. Av de sju personer som varit anställda i mer än 5 år klagade sex på glömska, koncentrationssvårigheter, irritabilitet, ökat sömnbehov, psykiska förändringar och reducerad könsdrift. Neuropsykologisk undersökning visade att fem av dem hade nedsatta funktioner, dock huvudsakligen av lägre dignitet.

Bofetta och medarbetare (se kapitel 10.1; 16) observerade en dos-responseeffekt för DE-exponeringstiden och cerebrovaskulär sjukdom; RR för 1-15 års DE-exponering var 1,43 (95 % CI 0,89-2,29) och RR för >15 års DE-exponering var 1,68 (95 % CI 1,06-2,66). Högt CO-halt gavs som förklaring av författarna.

8.4. Reproduktiva organ

Ett in vitro testsystem med humanspermatozoer har använts av Fredriksson och medarbetare (59) för att studera effekten av DEP extrakt. Den högsta koncentrationen som testades var 0,38 mg partiklar, ekvivalent med 0,06 µg PAH/100 µg spermie suspension. De omedelbara effekterna var mycket måttliga, men med ökande exponering (≤18 timmar) inducerades motilitet, linearitet, "straight line velocity" och "curviline velocity" vid de lägre doserna (0,38 µg) och därefter minskade effekterna igen. Vid den högsta dosen (0,38 mg) återstod mycket få rörliga spermier, vilket gör data ganska osäkra.

Lewis och medarbetare (123) utförde analys på semen från apor (*Cynomolgus*) som exponerats för DE (2,0 mg sot/m³), koldamm (2,0 mg/m³), DEP + koldamm (1,0+1,0 mg/m³) eller filtrerad luft. Spermimotilitet, genomsnittlig spermietäthet samt frekvensen abnormala spermier var i stort sett jämförbara i de fyra grupperna.

DE-exponering, 14,2 ppm (v/v, genomsnittet för veckomedelvärdet) under 15, 33 eller 42 dagar ökade arylkolvätehydroxylas (AHH) aktiviteten signifikant i prostatakörteln hos SpD-CD råttor jämfört med kontroller (1,3±0,28 vs 0,29±0,06; 0,94±0,08 vs 0,28±0,16; 0,6±0,02 vs 0,3). Däremot var inte AHH-aktiviteten i testis påverkad. Epoxidhydratas (EH) aktiviteten påverkades varken i prostatakörteln eller i testis (119). Effekter på reproduktionen i form av spermieabnormaliteter har påvisats i syrisk hamster efter exponering via inhalation för DE (DEP; 12 mg/m³, 8 tim/dag, 7 dagar/vecka under 3,5 månader) och hos C57B1/6 x C3H F1-möss efter intraperitoneala injektioner av DEP 50, 100 eller 200 mg/kg kroppsvikt under 5 dagar (163, 167).

9. Genotoxicitet

Ett stort antal mutagena organiska föreningar är associerade till DEP, av vilka nitro-PAH sannolikt hör till de mest potenta (43, 97, 143, 171, 176, 177). Dessa föreningar är biotillgängliga efter deponering i lungan, vilket har beskrivits i kapitel 4 (25, 113, 241). Det finns emellertid också viss mutagen aktivitet associerad till DE gasfasen (99, 107, 125-127, 130). Se också tabell 9.

Fredga et al (58) mätte kromosomförändringar (kromosomaberrationer, CA och systerkromatidutbyten, SCE) i lymfocyter från 12 lastbilsförare som körde dieselfordon (6 rökare och 6 ickerökare). Ingen information gavs om DE-exponeringsnivån. Både kromosombrott och gaps ökade hos ickerökande förare av dieseldrivna långtradare (3,6 resp. 7,7 % CA) jämfört med ickerökande kontroller (1,4 resp 4,3 % CA). Emellertid var ökningen inte statistiskt signifikant. Ingen effekt observerades på SCE-frekvensen hos

DE-exponerade jämfört icke-exponerade kontroller. En studie av Nordenson och medarbetare (153) av kromosomaberrationer hos gruvarbetare, som arbetade under jorden och exponerades för DE under 2-9 år, visade inte någon ökning av frekvensen CA (brott och gaps) i lymfocyter från DE-exponerade gruvarbetare jämfört med kontroller.

Schenker och medarbetare (185) mätte urinmutageniciteten, efter ett arbetsskift, på 87 järnvägsarbetare som utsatts för en varierande mängd DE-exponeringar, med Salmonella TA 98 ± S 9 mix i mikrosuspension. DE-exponeringen mättes under arbetsskiftet (7-10 timmar) med en personlig uppsamlingspump med konstant flöde. Respirabla partikelkoncentrationen justerades för tillskottet från omgivande tobaksrök (uppskattat från nikotinkoncentrationen i behandlade filter). Respirabla partikelkoncentrationen (RSP) justerades för den omgivande tobaksröken (ETS) ger en justerad respirabel partikelkoncentration för DE-exponeringen (ARP). De fann ingen oberoende association mellan DE-exponering (som ARP) och urinmutageniciteten efter ett skift bland rökare eller icke rökare. Mutagenicitet i urin och feces från DE-exponerade arbetare har också studerats av Willems och medarbetare (237) i en "plate-incorporation assay," med Salmonella TA 98 (urin och feces) och TA 100 (feces) som teststammar. Ingen indikation på ökad incidens och/eller grad av urinmutagenicitet i feces eller urin kunde observeras.

I långtidinhalationsstudien av Lewis och medarbetare (123) med fyra olika exponeringsförhållanden enligt beskrivning i kapitel 8.2.2, samlades benmärgsceller från femur från F344-råttor (hanar) som exponerats under 24 månader och Swiss-Webster CD-1 möss (honor) som exponerats under 6 månader, för bestämning av mikrokärnor (MN). Den genomsnittliga frekvensen MN i polykromatiska erythrocyter från Swiss-Webster-CD 1- möss som exponerats för DE eller DECD under 6 månader, var dubbelt så hög som för kontrollgrupperna. Ingen skillnad observerades i F344 råttor som exponerats under 24 månader (data saknades). SCE i lymfocyter studerades hos tio F344-råttor (hanar) som exponerats under tre månader för vanlig luft (kontroll) eller kombinerad DECD-exponering. Den genomsnittliga frekvensen SCE var 0,22 per kromosom för kontroller och 0,23 per kromosom för exponerade råttor. Dominanta letaleffekter studerades med F344-råttorna efter 6 månaders exponering, 15 hanrättor per behandling och 2 obehandlade F-344-honor. Levande och döda implantat och preimplantationsförluster var jämförbara i de fyra behandlingarna. Således observerades inte några dominanta letaleffekter (data saknades). Incidensen sex-bundna recessiva letalmutationer i *Drosophila melanogaster* (bananflugor) ökade inte efter 8 timmars exponering för utspädd DE (2,2 mg sot/m³) (99, 192).

Åtskilliga in vitro studier har utförts med cellkulturer med mammalieceller (82, 99, 112). Hasegawa och medarbetare (82) undersökte induktionen av SCE och CA i kinesisk hamster V79-celler samt morfologiska transformationer i BALB/c 3T3-celler efter behandling med DEP från lätta och tunga motorfordon. Lätta motorfordon producerade DEP som påverkade antalet celler med CA (huvudsakligen kromatid" gaps" och brott) på ett dosrelaterat sätt. Emellertid orsakade endast den högsta testade dosen (250 µg/ml) en signifikant (p<0,01) ökning (från 3 % i kontroller till 17 % hos behandlade). Antalet celler med SCE ökade också på ett dosberoende sätt upp till 1,6 gånger vid den högsta testade dosen (200 µg/ml). DEP producerad av tungt motorfordon hade ingen effekt på CA, men ökade antalet celler med SCE (upp till 1,3 gånger). I båda fallen var kontrollvärdet 7,5 SCE/cell. I BALB/c 3T3-celler inducerade DEP (30 och 50 µg/ml) från det lätta motorfordonet ett signifikant antal transformerade Typ III foci (0,24 resp. 0,40 foci/platta, jämfört med 0 foci/platta i kontrollen). DEP (10-50 µg/ml) från det tunga motorfordonet orsakade ingen signifikant ökning av antalet transformerade celler. När ett antal Typ III foci isolerades från kulturer som behandlats med DEP från lätta eller tunga motorfordon och därefter injicerades (10⁶ celler/djur) subkutant i nakna möss (BALB/c

Tabell 9. Mutagen aktivitet i DE från en Scania 113 buss som körts enligt busscykeln, beskriven i kapitel 3.

	partikel fas		semi-flyktig fas	
	TA 98 -S9 +S9 (revertanter/ml)*	TA 100 -S9 +S9 (revertanter/ml)*	TA 98 -S9 +S9 (revertanter/ml)*	TA 100 -S9 +S9 (revertanter/ml)*
D1	7	30	-1NS	-3NS
D2	15	50	6	25
D4	28	90	10	35
D5	25	90	3NS	17
D6	48	120	1,5NS	10
D7	16	60	4,5	10
D8	5	10	3NS	85
D9	20	70	1,5NS	35
				7NS
				25
				36
				35
				23
				35
				33
				38

Mutagenicitet mätt i ett "plate-incorporation" test med Salmonella typhimurium TA 98 och TA100

D1-D9 sammansättning, se tabell 1

NS = icke-signifikant

* Värdena har tagits från diagram i Westerholm & Egeböck (235)

nu/nu), producerade de transformerade cellerna från båda DEP-källorna tumörer vid injektionsstället i de nakna mössen. Obehandlade och otransformerade celler producerade inga tumörer ens vid doser så höga som 10^7 celler per djur.

Ett stort antal mutagenicitetsstudier med Salmonella-testet har utförts med DE och DEP (8, 99, 112, 171, 189, 191, 226, 227). Lösligt eller extraherat organiskt material från partikelfractionen användes i de tidigare studierna och resultaten visade en entydigt positiv effekt, både med och utan exogent metaboliserande system från råttlever. Genom fraktionering av DEP-extrakten kunde man visa att den mutagena aktiviteten var kopplad till de måttligt polära och kraftigt polära neutrala fraktionerna (99, 189). Ytterligare separation av den neutrala fraktionen på basis av polaritet resulterade i mutagen aktivitet, företrädesvis, i de aromatiska, måttligt polära och kraftigt polära oxygenerade fraktionerna (97, 99, 189). Kemisk karakterisering visade att nitro-PAH orsakade 20-55 % av mutageniciteten från DEP (191). Andra oxiderade PAHer som förekommer associerade till DEP har visat sig vara mutagena mot *S. typhimurium*. Vidare demonstrerade Rasmussen och medarbetare (171) att dieslbilar utrustade med tillverkarens avgassamlare, uppvisade en reduktion av mutageniciteten i Ames-testet, vilket var en direkt följd av den 87-92 % reduktionen av partiklar. Det har också visats (226, 227) att fysiologiska vätskor, som dipalmitoyllecitin (förekommer i lungsurfaktant) har förmågan att lösa agens från DEP, vilka är mutagena i Salmonella-testet. Keane och medarbetare (112) har visat att DEP upplöst i en vattenlösning av dipalmitoylfosfatidylkolin, vilket är en huvudkomponent i lungsurfaktant, inducerar mutagenicitet i Salmonella TA 98 (2-4 gånger) och SCE i kinesisk hamster V79-celler (ungefär 30-65 %). Den genotoxiska aktiviteten var kopplad till den sedimentterande fraktionen, dvs partikelfractionen. Det har också visats att filtrerat DE är mutagent i *S. typhimurium* och *E. coli*, men endast i frånvaro av ett exogent metaboliskt system (99, 107, 125-127, 130).

9.1. DNA addukter

Wolff et al (240) exponerade F344/N råttor (hanar) 7 tim/dag, 5 dagar/vecka i 12 veckor för DE eller kimrök med en partikelkoncentration på 10 mg/m^3 . Kontrollgruppen exponerades för filtrerad luft. Genotoxiciteten bedömdes med hjälp av ^{32}P -postlabeling metoden för att mäta DNA addukter i lungan. Inhalation av de två partikeltyperna med snarlik storlek resulterade i jämförbar lungbelastning. Av DE-partiklarnas massa var 33 % extraherbara organiska föreningar, jämfört med 0,04 % för kimrök. Mutageniciteten i Salmonella TA98 utan S9 var 0,4 revertanter/ μg extrakt för organiskt dieselsotextrakt och $<0,02$ revertanter/ μg för kimrökextrakt. Halten totala DNA-addukter var signifikant högre ($p < 0,05$) i lungor från DE-exponerade råttor (16 addukter/ 10^9 baser) än i lungor från råttor som exponerats för filtrerad luft (7,5 addukter per 10^9 baser), medan det inte var någon signifikant skillnad mellan kimrök exponerade råttor (≈ 11 addukter per 10^6 baser) och filtrerad luft. Den högsta halten DNA-addukter förekom i perifera lungan, där tumörbildningen är lokaliserad.

Bond och medarbetare (22-24, 26) har visat att både DE och 1-nitropyren (NP) inducerade DNA-addukter i lungvävnad från F344/N-råttor (11-15 veckor gamla hanar), som exponerats 7 tim/dag, 5 dagar/vecka upp till 12 veckor för utspädd DE ($0,35$ - 10 mg sot/m^3) eller 4 tim/dag, 1 dag/vecka upp till 12 veckor för NP (2 mg/m^3) eller NP adsorberad på kimrök (NP/CB; $2 \text{ mg NP} + 98 \text{ mg CB/m}^3$). Möss behandlades också genom intratrakeal instillation med $^3\text{H-NP}$ (4, 5, 9, 10 - $^3\text{H-NP}$; $1,8 \text{ Ci/mmol}$). DNA-adduktnivåerna var oberoende av DE-exponeringskoncentrationen; $0,35$, $3,5$, $7,0$ och $10,0 \text{ mg DEP/m}^3$ gav upphov till $13,6$, $13,1$, $14,0$ resp $14,0$ DNA addukter per 10^9

baser. Kontrollvärdet var 7,3 addukter per 10^9 baser. Vidare bör det noteras att antalet DNA-addukter var förhöjd ($13,6 \pm 1,7$ addukter/ 10^9 baser) vid en exponeringskoncentration ($0,35 \text{ mg sot/m}^3$) som inte signifikant ökar lungtumörincidensen enligt Mauderly et al (132, 135). Detta antyder att ytterligare faktorer troligen spelar en roll vid DE inducerad lungcarcinogenicitet. Studien med NP, vilken gav upphov till C8-dG-AP DNA-addukter, indikerade att lungvävnaden är kapabel att metaboliskt aktivera NP till en reaktiv metabolit som binds till DNA. Emellertid visade de NP-inducerade C8-dG-AP-addukterna att DE inducerade addukter visar olika mönster i postlabelling-metoden (24).

Törnqvist och medarbetare (217) exponerade F 344 råttor och syrisk guldhämster under 16 tim/dag, 5 dagar/vecka under 2 år för DE eller filtrerad DE. DE-gaserna spädades med omgivande luft till 8,2 %, 2,7 % resp. 0,9 %. Den observerade dosrelaterade incidensen av lungcancer hos råttor som exponerades för ofiltrerad DE (27) korrelerades till förekomsten av Hb-addukter i blodet. Den genomsnittliga åldern för addukter i erytrocyterna vid jämviktstillstånd var ca 18 dagar (erytrocyters livslängd är ungefär 60 dagar i råttor och hamster). Ingen långtidsanpassning observerades.

10. Carcinogenicitet

Redan 1955, visades det att DE-extrakt kunde vara carcinogena om de applicerades på mushud (116). Den verkliga oron för DEs potentiella carcinogenicitet utvecklades inte förrän under senare delen av 1970-talet, när Huisingh et al (98) publicerade resultat som visade att DE extrakt var mutagena i bakterietester. NIOSH (152) och IARC (99) har publicerat omfattande översiktsartiklar som täcker studierna rörande DE-exponering och cancer fram till slutet av 1980-talet. Emellertid har en del av de viktigare studierna från den perioden medtagits nedan tillsammans med studier som publicerats mellan 1988 och 1993. En sammanfattning av majoriteten av epidemiologiska studier rörande lung och blåscancer presenteras i tabellerna 10 och 11. En sammanfattning av lungtumörincidensen hos djur efter långtidsexponering för DE presenteras i tabell 12.

10.1 Människa

I en mortalitetsstudie bland medlemmar i en fackförening för entreprenadmaskinförare, visade Wong och medarbetare (245) en samlad mortalitet för hela cohorten (34 156 män och åtskilliga undergrupper), som var signifikant lägre ($\text{SMR}=81,4$ $p=0,01$) än förväntat när jämförelse gjordes med den nationella nivån. SMR för all cancer reducerades också ($\text{SMR}=93,0$ $p=0,05$). Emellertid ökade den förväntade mortaliteten pga levercancer ($\text{SMR}=166,7$ $p=0,05$), emfysem ($\text{SMR}=165,3$ $p=0,01$) och olyckor ($\text{SMR}=127,0$ $p=0,01$). Med hjälp av fackföreningspersonal, reducerades de 200 olika yrkestitlarna till 20 funktionella yrkestitlar, vilka grupperades vidare till tre kategorier med potentiell exponering för DE-avgaser; hög, låg och okänd exponering. Mortaliteten pga alla sammantagna orsaker och all cancer var signifikant lägre för alla tre grupperna. Det förekom ingen signifikant ökning av levercancer och inte heller av lungcancer. I gruppen som bestod av individer som saknade "dispatch history", dvs individerna utförde samma arbete under hela perioden, observerades däremot en signifikant ökning av lungcancer ($\text{SMR}=119,3$ $p=0,05$), magcancer ($\text{SMR}=199,1$ $p=0,01$), leukemi och aleukemi ($\text{SMR}=265,9$, $p=0,05$), samt även en ökning av emfysem ($\text{SMR}=235,5$ $p=0,01$). Ingen hänsyn hade tagits till rökning.

Garshick och medarbetare har utfört en fall-kontrollstudie (62) och en retrospektiv kohortstudie (63) av dödsfall i lungcancer och DE-exponering hos amerikanska järnvägsarbetare. Man tog hänsyn till confounders som asbestexponering och rökning. Asbestexponering hos järnvägsarbetare förekom huvudsakligen under ånglokseran, som slutade under 1959. Kategorin med asbestexponering baserades på arbete som innehades 1959 (eller om möjligt tidigare) eller det senaste arbete som hade innehaft om individen pensionerats före 1959. Uppgifter om rökning erhöles från anhöriga. Fall-kontrollstudien gjordes för att testa hypotesen att DE-exponering resulterar i en ökad risk för lungcancer. Ingen effekt av DE-exponering observerades för fall som var ≥ 64 år gamla vid dödstillfället (under 1981-1982) och deras matchade kontroller (slumpmässigt utvalda arbetare, som inte hade cancer på sin dödsattest, dog pga självmord eller av okänd orsak). I den yngre gruppen, ≤ 64 år vid dödsfallet och 20 år i DE-exponerade arbeten, observerades både en ökad prevalens och duration av DE-exponering. Ett signifikant förhöjt odds ratio för lungcancer observerades ($\text{OR}=1,41$, 95% $\text{CI}=1,06-1,88$). Eftersom riskökningen var låg är det emellertid svårt att utesluta andra confounders. För att konfirmera dessa resultat utförde Garshick och medarbetare (63) en omfattande retrospektiv kohortstudie med 55 407 vita manliga järnvägsarbetare som var 40-60 år gamla 1959 och som hade arbetat under 10-20 år inom järnvägen. Cohorten följdes till slutet av 1980. Även denna studie stödjer hypotesen att yrkesmässig exponering för DE resulterar i en liten, men signifikant, förhöjd risk för lungcancer.

Siemiatycki et al (193, 194) har utfört en stor populationsbaserad fall-kontrollstudie i Montreal som fokuserade på yrkesexponering som en potentiell riskfaktor. I en del av studien undersöktes 10 typer av avgaser och förbränningsprodukter, bland annat DE, med avseende på eventuell association till flera olika cancersites. Intervjuer utfördes med 3 726 patienter (män; 35-70 års ålder). Genom djupintervjuer erhöles detaljerad information om arbetsbakgrunden och möjliga confounders. Kemister och yrkeshygieniker överförde varje arbete till en lista med potentiell exponering; 651 individer var exponerade för DE i någon utsträckning. Av 15 undersökta cancer typer visade endast lungcancer en statistiskt signifikant ($p=0,05$) koppling till DE ($\text{OR}=1,3$ 90% CI 1,1-1,6) och även en dos-responseffekt baserad på kort- och långtidsexponering (kort- och långtidsexponeringar definierades med en 10 års "cut point") Kopplingen mellan DE och ändtarmscancer var inte statistiskt signifikant, men data antydde en svag dos-responseffekt. Både lungcancer (skvamös cell) och prostatacancer visade en icke-signifikant ökning ($\text{OR}=1,2$), vilket dock antyder en koppling till DE-exponering. Lungcancer risken var högre för individer med DE-exponering under kort tid än för individer med DE-exponering under lång tid. Risken för prostatacancer pga DE-exponering visade en liknande dos-respons som koloncancer.

Bofetta och medarbetare (16) analyserade mortaliteten under en tvåårs period för 461 981 män, med kända rökvanor och 40-79 års ålder, i förhållande till DE-exponering och till anställning i utvalda yrken med DE-exponering. Individerna utvaldes från 1 200 000 män och kvinnor, som enrullerades under 1982 till en långtids-cohortstudie i den amerikanska "Cancer Prevention Study II". De fyllde i ett konfidentiellt frågeformulär vid tiden för inskrivningen. Bland de 461 981 individerna gav 92 038 ingen information om DE-exponering, 62 800 exponerades för DE och 307 143 var icke-exponerade. Den relativa risken (RR) var 1,05 för exponerade individer för alla mortalitetsorsaker och 1,18 för lungcancer mortalitet efter justering för ålder, rökning och annan yrkesmässig exponering, såsom asbest, kol och stendamm, koltjära, bensinavgaser. DE-exponering under 1-15 år visade RR för alla dödsorsaker på 0,94 (95% CI 0,85-1,05) och för lungcancer 1,05 (95% CI 0,94-1,56). Signifikansen för trenden ($0,05 < p < 0,10$) antyder en dos-respons effekt. Vidare antyds det att interaktionen mellan DE och rökning är

additiv snarare än multiplikativ. Järnvägsarbetare, långtradarchaufförer, entreprenadmaskinförare och jordbruksarbetare var de yrkeskategorier som exponerades mest frekvent för DE. Det bör nämnas att DE-exponerade jordbruksarbetare uteslöts från vidare studier endast pga att de visade en låg mortalitetsrisk i lungcancer i den preliminära analysen. I stället studerades gruvarbetare vidare, trots det faktum att endast 14,4 % rapporterade DE-exponering, eftersom andra studier har indikerat hög DE-exponering bland gruvarbetare. Den i gruvor potentiella confoundern radon nämndes inte i studien. RR för lungcancer var förhöjd hos järnvägsarbetare (1,59; 95 % CI 0,94-2,69) långtradarchaufförer (1,24; 95% CI 0,93-1,66) entreprenadmaskinförare (2,60; 96 % CI 1,12-6,06) och gruvarbetare (2,67; 95 % CI, 1,63-4,37). Den totala mortaliteten var också förhöjd; järnvägsarbetare (RR 1,43; 95 % CI 1,20-1,72), entreprenadmaskinförare (RR 1,70; 95 % CI 1,19-2,44), gruvarbetare (RR 1,34; 95 % CI 1,06-1,68) och långtradarchaufförer (RR 1,19; 95 % CI 1,07-1,31). När långtradarchaufförer med rapporterad DE-exponering (18 fall) och de utan exponering (18 fall) jämfördes, fanns det ingen skillnad i lungcancerrikt (RR=1,22 resp. 1,19). Det förekom emellertid en möjlig dos-respons effekt när DE-exponeringens duration jämfördes; för långtradarchaufförer med 1-15 års DE-exponering (6 fall) var RR=0,87 (95 % CI 0,33-2,25) och för de med 16 års DE-exponering (12 fall) var RR=1,33 (95 % CI, 0,64-2,75). Referenskategorierna var icke-exponerade långtradarchaufförer. Det fanns alltså fall i de andra yrkeskategorierna, för att göra en liknande analys. Mortaliteten för alla maligna tumörer var förhöjd (dock ej signifikant) och det förekom inga dödsfall pga kronisk bronkit när man studerade alla DE-exponerade individer utan hänsyn till yrke. Mortalitet pga Hodgkin's sjukdom och lymfoid leukemi var förhöjd bland dem som exponerats för DE. Ingen ökning av non-Hodgkin lymfoma eller av annan leukemi än lymfoid noterades. Signifikant ($p < 0,05$) förhöjning av dödsfall pga cerebrovaskulär sjukdom, arterioskleros, lunginflammation och influensa, levercirrhos och olycksfall påvisades också. Ingen koppling fanns mellan DE-exponering och mortalitet i blåscancer.

Boffetta et al (14, 15) utförde fall-kontrollstudie över yrkesmässig DE-exponering och lungcancerrikt. De data som användes i studien erhöles från en stor, pågående fall-kontrollstudie över tobaksrelaterade sjukdomar som också använts av Iyer och medarbetare (104). Yrkena sammanfördes med utgångspunkt från DE-exponeringen. Analysen omfattade 2 584 lungcancerfall och 5 099 kontroller som intervjuades på sjukhuset vid diagnostillfället av tränade intervjuare som använde ett strukturerat frågeformulär. Ingen ökad risk noterades för yrken med möjlig exponering och endast en blygsam ökning av OR för yrken med sannolik exponering (OR 1,31; 95 % CI 1,03-1,69) och för långtradarchaufförer per se (OR 1,31; 95 % CI 1,09-1,57). Riskökningen försvann när man kontrollerade för rökning och utbildning. Lungcancerrikt enligt DE-exponeringens duration (upp till 30 år) visade en trend mot ökad risk med ökande duration för självrapporterad DE-exponering ($p < 0,12$). Emellertid var trenden primärt orsakad av ett högt punktvärde i kategorin över 30 års ålder. En ytterligare analys utfördes med långtradarchaufförer som var kors-klassificerad med självrapporterad DE-exponering. Resultaten överensstämde dock med dem som rapporterats ovan (OR 1,25; 95 % CI 0,85-2,76).

Gustavsson et al (76) undersökte mortalitet och lungcancerförekomst bland bussgaragearbetare i Stockholm, Sverige. Alla 695 män, som hade arbetat som mekaniker, servicemän och liknande, hade varit anställda i minst 6 månader mellan 1945 och 1970. DE-exponeringen uppskattades av en yrkeshygieniker och halten (exponeringsintensiteten) klassificerades för varje arbetsperiod under arbetslivet på en sex-gradig skala. Cohort och fall-kontroll-metodik användes för analysen och en standardisering för yrkesmässig aktivitet utfördes för att reducera risken för bias pga

"healthy worker effect". Förväntade antal dödsfall och cancrar beräknades enligt person-år-metoden (99). Sex kontroller valdes ut för varje fall och individer med en primär form av lungcancer (20 fall) valdes som fall. Resultaten visade att den totala mortaliteten i cohorten motsvarade den förväntade när lokala data, justerade för yrkesaktivitet, användes som kontroll. Åtskilliga histologiska lungcancer typer var representerade, samt även två mesoteliom, men antalet var för litet för att några slutsatser rörande en förhöjning av den individuella cancertypen skulle kunna dras. Det förekom 17 dödsfall orsakade av lungcancer mot 13,9 förväntade och 4 fall av esofagus cancer mot 2,1 förväntade. I fall-kontrollstudien, ökade emellertid den relativa risken (RR) för lungcancer med ökande DE-exponering när beräkningen utfördes med logistisk regression. Det var inte möjligt att ta fram data över rökvanor i den retrospektiva studien.

I fall-kontrollstudien är det inte troligt att rökvanorna skiljde sig substantiellt mellan arbetare med hög och låg exponering, eftersom båda grupperna tillhörde samma yrkeskategori. Analysen av lungcancer mortaliteten i förhållande till ökande kumulativ DE-exponering tydde inte på ett dos-responsförhållande. Med hänsyn tagen till den totala dammnivån, uppskattar författarna att 20 års arbete i bussgarage med en total dammnivå på $0,9 \text{ mg/m}^3$ kan leda till en fördubbling av lungcancer risken.

Steenland et al (201) utförde en fall-kontrollstudie över dödsfall i lungcancer inom "Teamster Union" baserad på 996 fall och 1 085 kontroller, vilka dog under 1982-1983 efter att ha ansökt om pensionering. De fyra viktigaste yrkesinriktningarna inom "Teamster Union" var långtradarchaufförer, lastbilmekaniker och dockarbetare. Det fanns emellertid ingen information om huruvida männen körde diesel- eller bensindrivna lastbilar. Anhörigas data jämfördes med data hos "Teamster Union" för att få en uppfattning om avgasexponering. Av de män, som genom anhöriga identifierades som framförallt förare av dieseldrivna fordon, var 90 % långtradarchaufförer enligt "Teamster Union" och motsvarande proportioner var 82 % för mekaniker och 81 % för dockarbetare. Det förekom positiva trender i lungcancer risken i förhållande till anställningstidens längd för långtradarchaufförer efter 1959 eller 1964 (Teamster work history) och för lastbilschaufförer som framförallt kört dieseldrivna lastbilar (information från anhöriga). För lastbilsförare som kört 35 år eller längre och framförallt dieseldrivna lastbilar var odds ratio för lungcancer 1,89 (95 % CI 1,04-3,42), när justering gjorts för ålder, rökning och asbest.

Burns och medarbetare (29) studerade de yrkesmässiga riskfaktorer som var kopplade till lungcancer i en fall-kontrollstudie i vilken tjocktarms- och ändtarmscancer användes som kontroller. Yrke och rökvanor erhöles genom telefonintervjuer med 5 935 lungcancerfall och 3 956 kontroller. De observerade en signifikant ökad risk inom yrken som, från andra studier, är kända för DE-exponering. Schaktnings- och gruvarbetare hade OR=4,01, jordbruksarbetare OR=2,05, lastbilschaufförer OR=1,88, motorfordonsmekaniker OR=1,72 och järnvägsarbetare OR=1,27.

Emmelin och medarbetare (56) utförde en matchad fall-kontrollstudie på lungcancer bland svenska dockarbetare från 15 hamnar. DE-exponering uppskattades indirekt från data över den årliga dieselkonsumtionen. Under den studerade perioden förekom ett system med arbetsrotation, vilket ledde till liknande exponeringshalter för alla hamnarbetare. I studien ingick 51 fall och 176 kontroller. Rökvanorna erhöles från utskickade frågeformulär från de kontroller som fortfarande var vid liv samt från anhöriga till avlidna kontroller. För icke-rökare med låg DE-exponering var odds ratio för lungcancer 1,0, för medium DE-exponering OR=1,16 och för hög DE-exponering OR=2,9. För rökare var OR-värdena 3,7, 10,7 respektive 28,9. Resultaten tyder på en oberoende effekt av DE-exponering och en stark interaktion mellan rökning och DE. Se även tabell 10.

Tabell 10. Epidemiologiska studier av lungcancer och DE exponering.

Undersökningsmetodik	Undersökt befolkningsgrupp (uppföljningsår)	Resultat	Kommentarer	År (Referens)
Cohort	15 995 manår, transportanställda (4 år), London	84 dödsfall. RR=1,42 för bussgaragearbetare. Signif. N.R.	DE-exponering efter arbetshistorik. Ingen kontroll av rökvanor	1957 (168)
Cohort	6 506 järnvägsarbetare Baltimore och Ohio (5 år)	6506 dödsfall. RR=0,88 för mest sannolika exponering. Signif. N.R.	DE-exponering efter arbetshistorik. Ingen kontroll av rökvanor	1959 (110)
Cohort	3 886 gruvarbetare (27 år), potaska USA	433 dödsfall anmälda, ingen ökning i lungcancer	Användning av diesel i gruvor. Ingen kontroll av rökvanor	1973 (231)
Cohort	179 756 medlemmar i US Teamster Union (0,25 år)	245 dödsfall. RR=1,21 för hela cohort. RR=1,37 för åld. 50-59	Exponeringsuppskattning från tillhörighet i fackförening	1975 (122)
Fall-kontroll	3 938 fall (lungcancer dödsfall) från sjukhus i Los Angeles Kommun. Matchade kontr (5 år)	SMR=165 för lastbilschaufförer S.S. (109 fall) SMR=344 för taxi-chaufförer (23 fall)	Exponeringsuppskattning från senaste arbete. Ingen kontroll av rökvanor	1976 (140)
Fall-kontroll	6 434 fall Buffalo, N.Y. Matchade kontroller (10 år)	RR= 0,92 för lastbils-, taxi- och busschaufförer. RR=0,94 för tågmekaniker och brandmän N.S.	Exponeringsuppskattning från yrke. RR för 66 fall. Kontroll av rökvanor	1977 (51)
Fall-kontroll	US 3rd Natl Cancer Survey, 22 fall, matchade kontr. (3 år)	RR=1,52 för manliga lasbilschaufförer N.S. (22 fall)	Yrke från intervju. Kontroll av rökvanor	1977 (238)
Cohort mortalitet	Transportanst. (20 000) i London, inkl. bussgaragearbetare, män, anställda ≥ 25 år	667 fall, lungcancer Mortality ratio: Busschaufförer 1,34 Busskonduktörer 1,34 Verkstadsmekaniker 1,11 Mekaniker, centralverkst 1,50 Förare och vakter 1,15	Höga koncentrationer dieselavgaser i bussgarage. Inga uppgifter om rökning	1981 (228)
Cohort mortalitet	34 027 Svenska manliga lastbilschaufförer (12 år)	RR=1,33 för hela cohorten S.S.	Exponering från arbetshistorik. Ingen kontroll för rökvanor.	1981 (1)
Cohort mortalitet	1 558 New Jersey fordonsbesiktningmän (29 år)	233 dödsfall RR=1,02 för hela cohorten Signif. NR	Exponering från antal år i arbetet. Ingen kontroll av rökvanor	1981 (205)

Tabell 10 forts.

Undersökningsmetodik	Undersökt befolkningsgrupp (uppföljningsår)	Resultat	Kommentarer	År (Referens)
Cohort mortalitet	43 826 pensionerade järnvägsarbetare (12 år), Kanada	RR=1,00 (icke exp.) RR=1,35(sannolik. exp.) (p<0,013) RR=1,20 (möjlig. exp.) (p<0,001)	Beräknad exponering från yrke vid pensionering. Ingen kontroll av rökvanor	1983 (96)
Cohort mortalitet	8 684 bussunderhållsarbetare (8 år), London	701 dödsfall. RR=1,01 för hela cohort. Signif. N.R.	DE exponering inte nämnd. Ingen kontroll av rökvanor	1983 (180)
Fall-kontroll	Engelsk-Walesisk befolkning. 598 fall, 1 180 kontroller (5 år)	RR=1,3 (alla DE exponerade yrken.; n=172) S.S. RR=1,1 ("hög" DE exponering; n=32) N.S.	Carc. av broncher. Sysseles. genom dödsbevis. Ingen kontroll av rökvanor	1984 (45)
Fall-kontroll	502 fall & 502 kontroller (2 år) 18 sjukhus, USA	RR=1,4 totalt DE exp. (45 fall) RR=1,9 för tung utrustning reparation & maskinister N.S.	Sysseletsättning genom intervju. Kontroll av rökvanor	1984 (78)
Cohort pilotstudie mortalitet	2 519 vita manliga ≥ 10 år vid järnvägsarbete, USA	SMR för cohort=87 SMR för DE exponering vs icke-exponering var 1,42 \pm 0,50. N.S.	DE exponering från yrkesklassificering	1984 (186)
Prospektiv studie över cancerdödlighet, cohort	34 156 män med möjlig DE exponering från tung anläggningsutrustning, fackfören. för maskinister SanFrancisco. Nationella värden	Allmän cancer dödlighet avsevärt lägre än förväntat SMR=93,0 (p<0,05) Dödlighet från lungcancer som förväntat (309 observ. mot 313,44 förv.) Ökande trend med ökande expon.tid; SMR=45,3 (<5 år) SMR=107,5 (10-14 år) Även positiv trend med latenstid; <10 yr; SMR=65,6 >20 yr; SMR=112,2	Brist på adekvat arbetshistorik. Ej justerad efter rökvanor	1985 (245)
Retrospektiv cohort cancermortalitet	6 071 Svenska hamnarbetare (20 år)	1 062 dödsfall SMR=89 alla orsaker S.S. SMR=132 för lungcancer mortalitet (S.S.) SMR=168 för lungcancer morbiditet (S.S.)	DE exponering från arbetshistorik. Ingen kontroll av rökvanor	1986 (75)

Tabell 10 forts.

Undersökningsmetodik	Undersökt befolkningsgrupp (uppföljningsår)	Resultat	Kommentarer	År (Referens)
Fall-kotroll	US Teamsters Union, ingen uppgift om storlek (2 år)	7 643 dödsfall RR=2,26, mekaniker RR= 1,54, lastbilschauff. RR=1,32, hamnarbetare RR=1,16, övriga Signif. N.R.	Exponering från arbetshistorik. Ingen kontroll av rökvanor	1987 (200)
Fall-kontroll	589 fall av lungcancer och 1 035 kontroller. Nordsvenska befolkningen (6 år)	Yrkeschaufförer; OR=1,0 (≥1 år) (n=72) OR=1,2 (≥20 år) (n=37) Gruvarb. under markytan; OR=2,7 (≥1 år)(n=25) OR=9,8 (≥20 år)(n=16)	Sysselsättning från frågeformulär via posten. Kontroll av rökning	1987 (50)
Cohort	694 Svenska bussbolagsanställda (32 år)	Alla orsaker (195 dödsfall); RR=0,8, Tumörer (35 dödsfall); RR=0,7. Ingen skillnad mellan tjänstemän och busschaufförer eller bussgaragearbetare	Exponering från arbetshistorik. Ingen kontroll av rökvanor	1987 (53)
Fall-kontroll studie över dödsfall	1 256 lungcancerfall och matchade kontroller, järnvägsarbetare i USA	Arbetare ≤64 år vid dödsfall. DE exponering 20 yr: OR=1,41 (p=0,02)	DE exponering (år) från utvärdering av arbete (inga data). Rökvanor via närmaste anhöriga. DE exponering ökar lungcancer risken	1987 (62)
Fall-kontroll	506 fall och 721 kontroller. Befolkning i New Mexico (exkl. bronkeoalveolärt carcinom) (år)	RR=0,6 för all DE exponering (7 fall) Signif. N.R.	Sysselsättning från intervju. Kontroll av rökvanor	1987 (121)
Fall-kontroll	1 260 fall, 2 084 kontroller. Fransk befolkning (4 år)	RR=1,42, fordonsförare (n=128) RR 1,35, Maskinister för transportutrustning (n=157) RR=2,14, Gruvarb. (n=22) RR=1,24, Bönder (n=137) S.S.	Sysselsättning från frågeformulär. Kontroll av rökvanor	1988 (11)

Tabell 10 forts.

Undersökningsmetodik	Undersökt befolkningsgrupp (uppföljningsår)	Resultat	Kommentarer	År (Referens)
Prospektiv studie mortalitet cancer	461 981 män från 50 delstater i USA (2 år)	DE exponering 1-15 år: För alla orsaker: RR=0,94. För lungcancer RR=1,05 DE exponering ≥16 år; alla orsaker RR=1,09, lungcancer RR=1,21. Tidstrend; 0,05<p<0,1. Lastbilschauff.; RR=1,03 (ej DE) RR=0,87 (DE 1-år) RR=1,33 (DE >år)	DE exponering från arbetsutvärdering (inga data). Kontroll för rökning, ålder och annan yrkesexponering	1988 (16)
Retrospektiv cohort	55 407 män, vita i arbete 10-20 år, Järnvägsarbetare, USA	1 694 lungcancer av 17 068 dödsfall; RR=1,45 (p=0,005) för gruppen m. längsta DE exponeringen (30 år i tjänsten)	DE expon. beräknad av yrkeshygieniker Genomsnittlig respirabla partiklar. 71-141 µg/m ³ . Justerad för rökning. DE exponering ökar lungcancer risken	1988 (63)
Befolkningsbaserad fall-kontroll studie	3 726 cancer patienter Montreal, Kanada, varav 651 DE exponerings fall	Lungcancer (skvamös cell) OR=1,2 (81 fall) Kort-låg exp OR=1,5 (n=13) Kort-hög exp OR=1,6 (n=16) Lång-låg exp OR=1,0 (n=24) Lång-hög exp OR=1,1 (n=28)	Högre risk vid kort exponering än vid längre exponering. Kontroll för rökning	1988 (194)
Morbiditet cancer	2 465 bussförare, 87 cancerfall, 3 städer i Danmark	Morbiditetsratio; SMR = 85 för lungcancer	Okänd DE-exponering Cancerregister Kontroll för rökning	1988 (151)
Fall-kontroll befolkning	2 291 fall av lungcancer, 2 570 kontroller, sjukhusstudier och allmän befolkning i FL, LA, NJ i USA (1-4 år)	OR=1,5, lastbilschauff. (>10 år) OR=2,1, förare av tung utrustn. (>10 år) S.S. OR=2,0 för all avgasrelaterad syssels. (>10 år)	Sysselsätt. från intervju. Kontroll för rökning. Ej skilt mellan DE och bensin exponering	1989 (83)
Retrospektiv cohort	695 bussgaragearbetare, kontrollgrupp; allmän befolkningen Stockholm, Sverige	SMR=122 lungcancer SMR=115 allmän befolkn.		1990 (76)
Fall-kontroll studie inom cohort	20 fall, 120 kontroller	DE (1-10 år) SMR=97 DE (10-30 år) SMR=152 DE (>30 år) SMR=127		1990 (76)

Tabell 10 forts.

Undersökningsmetodik	Undersökt befolkningsgrupp (uppföljningsår)	Resultat	Kommentarer	År (ref)
Fall-kontroll	996 fall (död, lungcancer) och 1085 kontr (död exkl. lung- och blåscancer). Teamster Union, USA (2 år)	Alla lastbilschauff. anst. efter 1959; OR=1,55 Diesel lastbilschaufförer (≥35 år); OR=1,89 N.S. (56 fall, 36 kontroller)	Ingen DE mätning Info fr närmast anhörig. Kontroll för rökvanor	1990 (201)
Fall-kontroll	2 584 fall 5 099 kontroller 18 sjukhus (10 år) USA	Fall: män med primär lungcancer. Egen rapporterad exponering: OR=0,90 (1-15 yr) OR=1,04 (16-30 yr) OR=2,39 (>31 yr) Sysseles. med sannolik exp: OR=0,52 (1-15 år) OR=0,70 (16-30 år) OR=1,49 (>31 år) Lastbilschaufförer: OR=1,83 (1-15 år) OR=0,94 (16-30 år) OR=1,17 (>31 år)	DE exponering genom arbetsutvärdering (ingen info). Justerad för rökning, asbest, ålder, utbildning	1990 (15)
	Subanalys av 477 fall och 949 kontroller	DE exponering visade en svag riskökning med ökande exponeringstid (p<0,12) beroende på ett högt värde ≥31 år	Självrapporterad DE-exponering. Möjlig minnesbias	
Fall-kontroll	5 935 lungcancer fall, 3 956 colon & ändtarmscancer som kontroller	Gruvmaskinister OR=5,03, tung lastbilschaufförer, försäljare & bönder OR=2,3, fordonsmekaniker OR=1,7	Sysselesättning och tobaksanvändning från tel. intervju Ingen DE mätning	1991 (29)
Fall-kontroll	50 lungcancer fall, 154 matchade kontr (levande&döda). Hamnarbetare vid Svenska hamnar	Icke-rökare; OR=1,0 (låg DE exp) OR=1,6 (mellan DE exp) OR=2,9 (hög DE exp) Rökare; OR=3,7 (låg DE exp) OR=10,7 (mellan DE exp) OR=28,9 (hög DE exp)	Info från frågeformulär och närmast anhöriga	1993 (56)

N.R. = ej rapporterad

N.S. = ej signifikant

OR = sannolikhetsförhållande (odds ratio)

RR = relativ risk

SMR = standardiserad mortalitetsförhållande (standardized mortality ratio)

S.S. = statistiskt signifikant

Silverman och medarbetare (196) rapporterade en förhöjd risk för cancer i urinblåsan bland lastbilsförare, samt en signifikant trend med ökande anställningstid som lastbilsförare. Vidare uppvisade förare av dieselfordon en signifikant förhöjd risk jämfört med icke-lastbilsförare. I en annan studie (195) som undersökte förhållandet mellan anställning i yrken med potentiell exponering för motoravgaser och risk för blåscancer, fann man att lastbilsförare och paketbud hade en statistiskt signifikant, 50-procentig ökning, av risken för blåscancer. Hänsyn togs till yrke, rökning, alkohol och kaffekonsumtion samt ett antal demografiska variabler. Trenden för risk ökade med ökande anställningstid som lastbilsförare ≥50 år. Man hade emellertid inte gjort någon uppdelning mellan DE-exponering och bensinexponering.

Wynder och medarbetare (249) utförde en sjukhusbaserad fall-kontrollstudie (194 fall och 582 kontroller) med män i åldern 20-80 år, vid 18 sjukhus i sex amerikanska städer, under tiden januari 1981 till maj 1983. Fallen var individer med histologiskt fastställd primär blåscancer som diagnosticerats inom 12 månader före intervju. Kontroller var individer som fanns på sjukhuset under samma period pga sjukdomar som inte var tobaksrelaterade. Förhållandet mellan exponering för DE och frekvensen blåscancer undersöktes. Den yrkesmässiga exponeringen för DE uppskattades genom att använda NIOSH guidelines ("hög" exponering ≥20 % anställda, måttlig 10-19 % exponerade och "minimal" exponering <10 % exponerade), med yrkestitlar som definierats enligt yrkeshygienisk standard såsom varande trolig hög exponering. Denna grupp omfattade buss- och lastbilschaufförer, reparatörer och förare av entreprenadmaskiner, järnvägsarbetare och lagerbiträden. Data justerades för potentiella confounders såsom ålder, rökvanor och socioekonomisk status. Det förekom ingen koppling mellan blåscancer och anställning i yrken med DE-exponering, OR var 0,85 (0,18-4,14 95% CI) för lagerarbetare och materialförvaltare, 0,90 (0,44-1,87 95 % CI) för buss- och lastbilschaufförer, 2,0 (0,34-11,61 95 % CI) för järnvägsarbetare och 0,75 (0,16-3,53 95 % CI) för entreprenadmaskinförare och mekaniker. Yrken utan DE-exponering användes som kontrollgrupp. Det fanns inga evidens för en synergistisk effekt mellan rökning och anställning i ett yrke med DE-exponering. Relativa odds för blåscancer vid anställning i ett yrke med DE-exponering, efter justering för rökvanor var 0,87 (95 % CI 0,47-1,58). Wynder & Miller (250) utförde en ad hoc studie för att undersöka huruvida lastbilschaufförers livsstil kunde vara en confounder i den observerade korrelationen mellan DE-exponering och cancer. Intervjun med 206 vita män, 25-60 års ålder, vid ett långtradarfik i Bloomsburg, NJ, indikerar att långtradarchaufförer har en ganska ovanlig livsstil med mycket rökning, (76 % var rökare och 50 % rökte >35 cigaretter/dag), omåttligt kaffedrickande (70 % drack ≥6 koppar kaffe/dag), intag av fet föda och mycket mjölkprodukter, samt frekvent användning av "pep" piller för att hålla sig igång. Studier som involverar lastbilschaufförer måste således betraktas med försiktighet, såvida man inte tagit noggrann hänsyn till dessa confounders.

Iyer och medarbetare (104) undersökte effekten av DE-exponering och risk för blåscancer genom att använda data från en stor pågående fall-kontrollstudie av tobaksrelaterad neoplasm vid American Health Foundation. De 136 fallen var patienter med histologiskt fastställd primär cancer i blåsan. De 272 kontrollerna hade en nyligen ställd diagnos av icke-tobaksrelaterade sjukdomar. Exponering för DE baserades på yrkestitlar och självrapporterad exponering. DE-exponering under arbete och hobbyaktiviteter samlades in. Yrkena fördes samman a priori i tre kategorier med trolig yrkesmässig DE-exponering: låg sannolikhet för exponering (referens exponering), möjlig exponering och sannolik exponering. Självrapporterad DE-exponering behandlades separat. Inga faktiska exponeringsdata gavs emellertid. Det fanns en svag

Tabell 11. Epidemiologiska studier av blåscancer och DE-exponering.

Undersökningsform	Undersökt befolkningsgrupp (uppföljningsår)	Resultat	Kommentarer	År (Referens)
Fall-kontroll	356 män och 105 kvinnor med nyligen diagnostiserad och histologiskt styrkt cancer i nedre urinvägarna. Lokalbefolkning som kontroller.	Ingen ökad risk skiljd från ånga.	DE exponeringen ej damm, smuts och rök.	1972 (46)
Yrkesmortalitetsstudie	300 000 män ≥ 20 år i olika yrken.	Bussförare PMR=83 Taxiförare PMR=117 Lastbilsförare PMR=112 Tankbilsförare PMR=138 alla 8 fordonsförare tillsammans PMR=121 (S.S.)	Exponering specifik för DE okänd.	1976 (141)
Retrospektiv sjukhus-baserad fall-kontrollstudie	6 434 män och 7 515 kvinnor med en av 22 cancertyper; matchade kontroller från Buffalo, N.Y.	Ökad men ej statistiskt signifikant risk RR (34 fall) för blåscancer i yrken med trolig DE-exponering. Gruvarbetare RR=1,38 Buss-, lastbils- och taxi-chaufförer RR=1,25 Lokförare + brandmän RR=1,63	Exponering specifik för DE okänd. Justerad för rökvanor.	1977 (51)
Fall-kontroll	7 518 fall (kvinnor+män) kontroller ej redovisade (3 år) US 3rd Natl Cancer Survey.	Relativa odds: Transport 1,59 Järnväg 0,35 Lastbilsförare 0,91 Gruvarbetare 1,61	DE-exponering ej redovisad.	1977 (238)
Populations-baserad fall-kontrollstudie	480 män och 152 kvinnor med nyligen diagnost. blåscancer, matchade kontroller från Kanada (3 år).	Ökad risk vid yrkes-exponering för damm eller gaser. Signifikant ökning för anställda vid järnvägsindustri. Ej statistiskt signifikant risk för DE exponering.	Info genom intervjuer. DE exponeringen ej skiljd från exponering för trafikångor.	1980 (95)
Fall-kontrollstudie mortalitet	347 dödsfall av blåscancer; 347 matchade kontroller (icke-cancer dödsfall).	Oljeraffineri OR=4,46 (n=6) Jordbruk OR=1,00 (n=38) Gruvarbete OR=0,50 (n=7) Transportarbete OR=1,16 (n=15) Transportmedel, buss- och lastbilsförare, maskinförare & bilmekaniker möjlig ökad risk.	DE-exponering ej redovisad. Ej justerad för rökvanor.	1981 (71)

Tabell 11. forts.

Undersökningsform	Undersökt befolkningsgrupp (uppföljningsår)	Resultat	Kommentarer	År (Referens)
Cohort mortalitetsstudie	43 826 manliga pensionärer (1965-1977), 17 838 dödsfall i cohorten, järnvägsarbetare i Kanada (12 år).	Ingen höjd risk för dödsfall av blåscancer efter trolig exponering för dieselångor. RR=1,03, för samtliga dödsfall (175 fall).	Exponering för dieselångor.	1983 (96)
Retrospektiv cohort	8 684 bussunderhållsarbetare i London 701 dödsfall (8 år).	RR=1,39 N.S.	Inga exponeringsdata, ingen kontroll för rökvanor.	1983 (180)
Populations-baserad sjukdomsfall-kontrollstudie	303 nyligen diagnostiserade, histologiskt styrkta fall av cancer i nedre urinvägarna hos manliga (vita) invånare, kontroller (allmänna befolkningen) i Detroit, US (1 år).	Ökad risk för lastbilsförare RR=2,1. Signifikant trend med ökande anställningstid som lastbilsförare; RR=1,4 (<10 år, n=23) RR=5,5 (>10 år, n=16) (p=0,004) DE-exponerade lastbilsförare hade ökad RR jämfört med icke DE-exponerade lastbilsförare och icke lastbilsförare.	Specifik exponering för DE okänd. Justerad för confounders. Okända rökvanor.	1983 (196)
Fall-kontroll dödsstatistiker	291 fall, 578 lokala kontroller. England och Wales (5 år).	RR=1,0, samtliga DE-exponerade yrken (n=68) RR=1,7, yrken med "hög" DE-exponering (n=19) N.S.	DE-exponering uppskattad genom yrkes-exponeringsmatris. Ingen kontroll av rökvanor.	1984 (45)
Retrospektiv cohort	501 dödsfall bland järnvägsarbetare i USA (15 år).	RR=0,76 samtliga dödsfall N.S.	Inga exponeringsdata. Ingen kontroll av rökvanor.	1984 (186)
Fall-kontroll blåscancer-dödsfall	325 fall, 673 kontroller (andra dödsorsaker bland invånarna). Vita invånare i NH&VT, US (5 år).	OR=1,0 (DE 0 år; n=197) OR=0,9 (DE 1-19 år; n=5) OR=2,1 (DE 20-29 år; n=5) OR=3,2 (DE 30-39 år; n=6) OR=1,7 (DE >40 år; n=7) Signifikant trend med ökande antal år.	Själv-rapporterad DE-exponering. Info från närmast anhörig. Kontroll för rökvanor.	1985 (93)
Fall-kontroll sjukhus	512 fall, 596 sjukhuskontroller, Turin, Italien (5 år).	RR=1,2 lastbilsförare (n=16) Signif. N.R.	Info genom intervju. Ingen justering för rökning.	1985 (222)

Tabell 11 forts.

Undersökningsform	Undersökt befolkningsgrupp (uppföljningsår)	Resultat	Kommentarer	År (Referens)
Restrospektiv cohort	3 243 dödsfall, US heavy equipment maskinister (14 år).	RR=1,18 samtliga dödsfall oavsett exponering. N.S.	Ingen kontroll av rökning.	1985 (245)
Sjukhusbaserad fall-kontrollstudie	194 fall och 582 kontroller från 18 sjukhus i 6 USA städer (2,5 år)	OR=0,90, buss & lastbilsförare (n=10). OR=2,0 järnvägsarbetare (n=2). OR=0,75 entreprenad-, maskin-, mekaniker (n=2) Yrken som uppfyller NIOSH exponeringskriterier. OR=0,16 (medel DE) OR=1,68 (högt DE) N.S.	Info från frågeformulär. Inga DE-mätningar. Justerad för rökning.	1985 (249)
Fall-kontroll Intervjuer	Fall; 1 909 vita män med histologiskt styrkt carcinom i urinblåsan. Kontroller; 3 569 vita män från allmän befolkning. US Natl Bladder Cancer Study (1 år).	RR=2,2, lastbilsförare 15-24 år (n=59) RR=1,7, lastbilsförare 10-14 år (n=58) RR=1,3, lastbilsförare 5-9 år (n=102) RR=2,0, taxiförare >10 år (n=16). RR=1,3, bussförare >10 år (n=16) S.S. för tidstrend.	Info genom intervju. Inga DE-mätningar. Många confounders för lastbilsförare. Kontrollerad för rökning.	1986 (195)
Fall-kontroll hospital	117 fall, 117 sjukhus och 117 grannskapskontroller, La Plata, Argentina (2,5 år)	RR=4,31 lastbil & järnvägsförare (n=20) S.S. RR=6,22 oljeraffinering S.S.	Info genom intervju. Efter kontroll för rökning; RR=4,31 minskade RR=6,22 ökade.	1987 (102)
Fall-kontrollstudie av population	371 fall, 771 lokala kontroller, Köpenhamn, Danmark (2 år)	RR=1,55, landtransport arbetare. RR=2,4, lastbils-, buss- och taxiförare (≥30 år) (n=9) Signifikant tidstrend; RR=0,7 för 1-9år (n=11) RR=1,6 för 10-19år (n=13) RR=3,5 för 20-29år (n=9)	Info genom intervju. Kontroll för rökning.	1987 (106)
Populationsbaserad fall-kontroll mortalitetsstudie	731 dödsfall av blåscancer, 1 468 kontroller (alla övriga dödsorsaker), Ohio, US	OR=12,0, lastbilsförare ≥20 år (S.S.) OR=2,2, järnvägsarbetare ≥20 år (S.S.)	DE exponering ej redovisad. Ej kontrollerad för rökning.	1987 (200)

Tabell 11 forts.

Undersökningsform	Undersökt befolkningsgrupp (uppföljningsår)	Resultat	Kommentarer	År (Referens)
Populationsbaserad fall-kontrollstudie	826 fall, 792 kontroller från samma område i 4 kanadensiska städer (3 år)	OR=1,53 (309 män ≥6 månader i DE eller trafik ångor) (S.S.) OR=1,69, DE exponering 8-28 år (S.S.) Även tidstrend: OR=0,62 (19 kvinnor någonsin exponerade) OR=0,49 (exponering 8-28 år).	Kontrollerad för rökning.	1988 (173)
Långtids prospektiv mortalitetsstudie (cohort)	62 800 DE-exponerade från the US Cancer Prevention Study II.	RR=1,43 för DE exponering 1-15 år (n=7) RR=0,94; för DE-exponering >15 år (n=5)	Kontrollerad för rökning.	1988 (16)
Morbiditet cancer	2 465 bussförare, 87 cancerfall 3 städer i Danmark	Morbiditetsratio; SMR=204 för blåscancer	Okänd DE-expon. Cancerregistret Kontrollerad för rökning	1988 (151)
Registercohort	Samtliga svenska män födda i Sverige, lönearbetande, 10 123 fall av blåscancer, 7 432 fall bland oväntade subjekt.	RR=0,98 för DE-exponering (n=332) 10 123 fall av blåscancer.	Cancer och miljöregistret. Självrapporterade arbeten. Inga DE-halter eller exponeringsperioder.	1989 (202)
Mortalitets- och cancerincidens	708 bussgaragearbetare 1958-1984. Kontroller från nationell statistik.	SMR=66		1990 (76)
Sjukhusbaserad fall-kontrollstudie	136 män med blåscancer; 272 jämförbara kontroller med andra cancerformer (utom lungcancer) och icke-maligna sjukdomar	OR=1,1 för möjlig DE-exponering. OR=0,7 för trolig DE-exponering Lastbilskörning OR=0,5 NS.	Inga DE-mätningar. Kontroll av rökning.	1990 (104)
Populationsbaserad fall-kontrollstudie	256 fall med urinvägs-cancer; 287 kontroller. Samtliga män födda 1911-1945 och boende i Sthlm 1985-1987.	RR=1,7 (n=25) för samtliga exponerade RR=1,3 (låg DE-exp.) RR=2,2 (medel DE-exp.) RR=2,9 (hög DE-exp)	Info genom frågeformulär. DE-exponering klassificerad av yrkeshygieniker.	1990 (204)

n = antal individer
 NS = ej signifikant
 OR = odds ratio
 PMR = proportionell mortalitet
 RR = relativt ratio
 SS = statistiskt signifikant

ökning av den icke-justerade risken för blåscancer (OR=1,4; självrapporterad DE exponering) vilken, efter kontroll för rökning och utbildning, inte var signifikant vid 5 % CI. Inte heller lastbilskörning, det enda specificerade yrket med tillräckligt antal fall och kontroller för att möjliggöra en separat analys, visade någon koppling till blåscancer.

Steineck och medarbetare (203) utförde en populationsbaserad fall-kontrollstudie av urinvägscancer i Stockholm. Studien baserades på män födda mellan 1911 och 1945 som levde i Stockholm 1985-1987. Information om exponering erhöles genom ett frågeformulär per post. En yrkeshygieniker klassificerade individer som varande exponerade eller icke-exponerade samt definierade exponeringstiden och uppskattade den årliga dosen (låg, medel och hög). För 25 DE-exponerade män (19 kontroller), var RR för urinvägscancer 1,7 (0,9-3,3 95 % CI); för låg DE exponering var RR=1,3 (0,6-3,3 95 % CI), för måttlig DE-exponering var RR=2,2 (0,7-6,6 95 % CI), och för hög DE-exponering var RR=2,9 (0,3-30,0 95 % CI). Se även tabell 11.

10.2. Djur

En sammanfattning av djurstudier finns presenterad i tabell 12.

Cancerstudierna har utförts med möss, råttor och hamstrar som exponerats under lång tid för i första hand DE, genom inhalation av utspädd DE emission, DEP eller filtrerad DE. Studierna med möss gav varierande resultat med de olika stammarna och de definierar inte klart ett carcinogent respons. Honmöss tycktes mer känsliga än hanmöss. NMRI-möss (honor) reagerade på DE-exponering, (19 tim/dag, 5 dagar/vecka under 28 månader för 4,2 mg sot/m³) med en signifikant ökad lungtumörincidens (32 % jämfört med 13 % i kontroller) och filtrerat DE ökade lungtumörincidensen med 28 % (85, 87). Möss som fick en initial cancerbehandling före DE-exponeringen uppvisade motsägande resultat. Strain A-möss, som exponerades för DE (6 mg sot/m³, 8 tim/dag, 7 dagar/vecka i 7 månader) uppvisade en ökning av antalet lungtumörer hos honorerna men inte hos hanarna, medan antalet lungtumörer minskade hos både hanar och honor vid 12 mg sot/m³. Sencarmöss som exponerades för DE vid 6 mg sot/m³ 8 tim/dag, 7 dagar/vecka i 15 månader, följt av 12 mg sot/m³, reagerade med en ökad lungtumörincidens hos honor, men ingen effekt hos hanar (161). När stam A/J-möss exponerades för DE 0,25, 0,75 och 1,5 mg sot/m³, 20 tim/dag, 7 dagar/vecka i 8 månader hade antalet tumörer en tendens att minska med ökande exponeringskoncentration (111). CD-1 möss påverkades inte av DE upp till 7,1 mg sot/m³ 7 tim/dag, 5 dagar/vecka i 24 månader (135). En annan negativ studie publicerades av Takemoto et al (213) med C57BL/6N och ICR möss (DE, 2-4 mg sot/m³ under 4 tim/dag, 4 dagar/vecka i 24 månader). Emellertid utvecklade inte heller 15 F344 råttor, som exponerats på samma sätt, några lungtumörer, vilket väcker ett visst tvivel mot den studien. I den negativa studien med CD-1 möss (135), var veckoeponeringen, dvs koncentration x exponeringstid (CxT) endast 62 % av den som NMRI möss fick, vilken gav positiv effekt (85) (249 vs 399 mg x tim x m⁻³). Den maximala exponeringen/vecka för sot (CxT) som användes för C57BL och ICR möss var endast 64 mg x tim x m⁻³, en dos som inte förväntas vara carcinogen hos råttor. Det är således möjligt att trenden mot en ökad lungtumörincidens skulle kunna bli signifikant vid högre exponering och större gruppstorlek.

Råttor är mer känsliga för DE-exponering än möss och de uppvisar ingen skillnad i tumörutvecklingen mellan hanar och honor. I studien av Brightwell och medarbetare (28) exponerades F 344-råttor (hanar och honor) genom inhalation för DE (2,2 och 6,6 mg sot/m³) under 24-30 månader. Båda grupperna utvecklade en signifikant ökning av lungtumörer. Ingen ökning observerades emellertid när råttor exponerades för samma

Table 12. Sammanfattning av lungcancerincidensen observerad i långtidsstudier med djur som exponerats upprepade gånger för DE genom inhalation.

Stam	Antal	Exponering		Sot mg/m ³	Lungtumör incidens (%)	Referenser	
		tim/d	d/v månader				
F344 råttor	24	20	7	15(+8)	0	0	110, 236
					0,25	1,7	
					0,75	5,0	
					1,5	1,7	
F344 råttor	180	7	5	24	0	3,3	123, 124
					2,0	3,8	
F344 råttor	22	8	7	24	0	4,5	103
	22				4,9 (LD)	42,1 ^c	
F344 råttor	288	16	5	24(+6) ^b	0	1,4	27
					0,7	0,7	
					2,2	9,7 ^c	
					6,6	38,5 ^c	
F344 råttor	220	7	5	30	0	0,9	132, 135
					0,35	1,3	
					3,5	0,5	
					7,0	7,5 ^c	
F344 råttor	126	16	6	30	0	0,8	101
					0,46	0,8	
					0,96	0,8	
					1,84	3,3	
					3,73	6,5 ^c	
Wistar råttor	95	19	5	32	0	0	85, 87
					4,2	15,8 ^c	
F344 råttor	123	16	6	30	0	3,3	212 (LDD)
					0,1	2,4	
					0,4	0,8	
					1,1	4,1	
					2,3	2,4	
F344 råttor	123	16	6	30	0	0,8	212 (HDD)
					0,5	0,8	
					1,0	0,8	
					1,8	3,3	
					3,7	6,5 ^c	

Tabell 12 forts.

Stam	Antal	tim/d	Exponering d/v	månader	Sot mg/m ³	Lungtumör incidens (%)	Referenser
Stam A möss	-	8	7	~7	6 12	+) -0 -	161
Stam A/J möss	-	20	7	8	0,25 0,75 1,5	- - -	110
Sencar möss	-	8	7	15	6 + 12	+) -0	110
CD-1 möss)	-	7	5	24	0,35 3,5 7,1	- - -	123, 124
C 57 BL/6N möss	-	4	4	24	2-4	(+) n.s.	213*
ICR möss	-	4	4	24	2-4	(+) n.s.	213*
NMRI möss)	96	19	5	28	0 4,2 0 ^a	2% 13% ^c 18% ^c	85, 87
Syrisk hamster 0	-	6	5	livstid (~20 mo)	7,3	-	47
Syrisk hamster 0	96	7-8	5	"	3,9	-	85, 87
Syrisk hamster () och 0)	96	19	5	"	4,2	-	85, 87
Syrisk hamster () & 0, lika antal)	312	16	7	24	0,7 2,2 6,6	- - -	27, 28

a) = filtrerad DE, b) = råttor som överlevt 2 års DE exponering behövs för ytterligare 6 månaders observation utan någon DE-exponering c) = signifikant skillnad från incidensen för kontroller

* F344 råttor negativ med samma behandling

n.s. = icke signifikant

CD = koldamm

+ = ökning av lungtumörfrekvensen jämfört med kontroller

- = ingen ökning av lungtumörfrekvensen jämfört med kontroller

DE-koncentration, men med sotfraktionen bortfiltrerad. En inhalationsstudie av Mauderly et al (132, 135) med olika DE-exponeringskoncentrationer (0,35, 3,5 eller 7,0 mg/m³, 7 tim/dag, 5 dagar/vecka i 30 månader) resulterade i lungtumörer hos 12,8 % av de råttor som exponerats för 7 mg/m³, hos 3,6 % av råttorna som exponerats för 3,5 mg/m³ men påverkade inte förekomsten av lungtumörer i gruppen som fått 0,35 mg/m³ (1,3 % vs 0,9 % hos kontrollerna). Heinrich och medarbetare (85) exponerade Wistar-råttor (honor) för 4,2 mg sot/m³ DE, vilket orsakade en signifikant ökning av lungtumörer, men ingen ökning observerades med filtrerad DE. I studien inkluderades också råttor som injicerats subkutant (sc) med dipentylnitrosoamin (DPN), känd som inducerare av luftvägstumörer efter sc-injektion i råttor. Ingen syncarcinogen effekt med DE-exponering observerades. Ishihara (100) exponerade F 344 råttor (hanar och honor) för DE från antingen 1,8 L LDD eller 11,0 L HDD motorer. En signifikant ökning av lungtumörincidensen observerades endast i gruppen som exponerats för HDD, 3,7 mg/m³. Skillnaden i effekt med LDE och HDE är svår att förklara. Halterna av de flesta gaser var jämförbara vid jämförbara sotkoncentrationer. Koncentrationen kolväten var i ångfasen relativt sett högre för HDE än för LDE, medan koncentrationen sot-associerad BaP och 1-NP var relativt sett lägre för HDE. I motsats till tumörincidenserna rapporterades graden av epitelhyperplasi vara större i lungor från råttor som exponerats för LDE. Takaki et al (212) har gjort inhalationsstudier med F 344 råttor som exponerats för DE under lång tid. De såg endast cancer hos råttor som exponerats för 3,7 mg/m³ HDE, 16 tim/dag, 6 dagar/vecka i 30 månader. De drog slutsatsen att det fanns ett tröskelvärde för uppkomsten av lungtumörer runt 4 mg/m³ i partikelkoncentration.

Långtidsinhalationsstudien av Lewis och medarbetare (123, 124) med F 344 råttor som beskrivits i kapitel 8.2.2, visade inga evidens för en ökad tumörfrekvens i råttor.

Fyra livstidsstudier med syrisk hamster, som exponerats via inhalation för DE, har alla varit negativa, ingen exponeringsrelaterad ökning av lungtumörincidensen observerades (se tabell 12; 27, 47, 85). I studierna av Brightwell et al (27) och Heinrich et al (86), injicerades en del hamstrar med dietylnitrosoamin (27) eller BaP, dibenzantracene (DBA) eller nitrosaminer (86) för att studera en möjlig co-carcinogen effekt vid DE-exponering.

11. Mekanismer för DE-inducerad carcinogenes. Relevans för riskvärdering

Mauderly och medarbetare (134) har föreslagit att den DE-inducerade carcinogeniciteten sker via en "initierings - promotions" väg. Bildningen av DNA-addukter i lungan indikerar initieringshändelsen och den progressiva ackumuleringen av sot tillhandahåller promotions-faktorer. Kronisk DE-exponering orsakar också kronisk aktiv inflammation i lungan, vilket följs av cytotoxicitet, epitelproliferation, epitelmetaplasi och fokal fibros (85, 87, 89, 133). Den ökade celledelningen i epitelet ökar sannolikheten för att en kemiskt inducerad DNA-skada propageras och uttrycks som transformerade preneoplastiska eller neoplastiska cellpopulationer. Detta resonemang stöds av det faktum att lungtumörer är sena fenomen. I en studie (132, 135) observerades mer än 80 % av tumörerna efter 24 månaders exponering. I en annan studie (236) ökade inte tumörincidensen hos råttor som exponerats i endast 15 månader, trots att veckoexponeringen CxT (koncentration x exponeringstid) översteg den halt som orsakar cancer vid mer utdragen exponering. Råttorna i denna studie observerades under mer än 8 månader efter avslutad exponering.

Betydelsen av den inflammatoriska och proliferativa aktiviteten framkommer vidare i studien av Bond och medarbetare (17, 18), vilken visar att DE-exponering vid 0,35 mg

sot/m³, vilket inte inducerar cancer (132, 135), ökade halten DNA-addukter i lungan hos råttor till samma nivå som orsakas vid tumörincidens (3,5 och 7,1 mg/m³). Sothalten i det förra fallet skulle kunna vara för låg för att orsaka de nödvändiga inflammatoriska och proliferativa reaktionerna. Vidare visade Bond och medarbetare (17, 18) att den DE-exponeringsrelaterade DNA-adduktbildningen och reparationen i lungan tycks etablera ett jämviktsförhållande på addukt-nivå under de första månaderna av kontinuerlig exponering.

12. Exponering-respons relation och riskvärdering

Efter den första rapporten om DEPs mutagena aktivitet (97), tvingades US EPA att utveckla basen för en ny approach för cancerriskuppskattningen av DE-emissioner (3, 178). Emellertid var de begränsade data som fanns tillgängliga från djur och epidemiologiska studier inte tillräckliga för att bedöma cancerrisker. Den uppskattade humanrisken kalkylerades därför genom att använda den komparativa potensmetoden, i vilken den carcinogena risken vid DE-emission uppskattades genom jämförelse med kända humancarcinogen, t ex emission från koksugn. Följande ekvation användes:

$$EHR_{\text{diesel}} = HR_{\text{koksugn}} \left(\frac{BP_{\text{diesel}}}{BP_{\text{koksugn}}} \right)$$

EHR = uppskattad humanrisk

HR = humanrisk

BP = potens i biotestet

RBP = relativpotens i biotestet = $\left(\frac{BP_{\text{diesel}}}{BP_{\text{koksugn}}} \right)$

RBP erhöles från förhållandet mellan lutningen för dos-responserna från samma in vitro eller in vivo studier.

Uppskattningen av cancerrisk orsakad av DEP-exponering bestämdes genom att jämföra den carcinogena och mutagena potensen av DEP extrakt med motsvarande för emission från koksugn, taktjära och cigarettroktjära (alla orsakar lungcancer hos människa) i ett batteri av in vitro genotoxicitetstester samt tumörinitiering i mushud och långtidsstudier med avseende på cancer.

Som bas för jämförelsen av carcinogen potens räknade man vid USEPA (3, 178) fram den så kallade "unit risk" för varje emissionskälla. "Unit risk" definierades som livstids sannolikhet för mortalitet i luftvägscancer pga konstant livstidsexponering för 1 µg/m³ bensenlöslig organisk ekvivalentemission i den inandade luften och den förutsägs med hjälp av den linjära extrapoleringsmodellen utan tröskelvärde. Med användning av den komparativa potensmetoden sträckte sig livstidsrisken från 0,2 x 10⁻⁴ till 0,35 x 10⁻⁴ risk units/µg DEP/m³ inandad luft för de lätta dieselbilar som användes i studien och 0,02 x 10⁻⁴ risk units/µg DEP/m³ inandad luft för de tunga dieselmotorerna.

Nyligen har Nesnow (148) följt upp denna approach genom att undersöka det kvantitativa förhållandet mellan risken för lungcancer hos människa och bildningen av mushudtumörer av fyra kända humana luftvägscarcinogener av komplexa blandning. Målet var att finna en metod att förutsäga de humana hälsoeffekterna av komplexa omgivningsemissioner för riskevaluering och riskbedömning. Nesnow inkluderade DEP-fractionen som en av de kända humancarcinogenerna, de andra var emission från koksugn, taktjära och cigarettroök. SENCAR möss (40 av vardera könet) exponerades för fem doser av varje blandning i både tumörinitieringsprotokollet och de kompletta cancer-

protokollen. Ingen könsskillnad observerades. Baserat på data över förekomsten av mushudpapillom (149), blev den relativa potensen (koksugn=1,0) koksugn: taktjära: DE: cigarettroök, 1,0: 0,20: 0,15: 0,0011. När tumörincidensdata jämfördes (3) blev de relativa värdena koksugn: taktjära: DE: cigarettroök: 1,0: 0,22: 0,16: 0,0027. Den humana cancerrisken definierades som livstids sannolikhet för dödsfall pga luftvägscancer orsakad av konstant livstids exponering för 1µg/m³ bensenlöslig organisk ekvivalentemission för emission från taktjära och cigarettroök. Denna riskuppskattning baserades på en linjär extrapoleringsmodell utan tröskelvärde (3). Mauderly och medarbetare (132, 135) kalkylerade unit risk vid DE-exponering från inhalationsstudier med F 344 råttor, genom att använda en linjär flerstegs-extrapoleringsmodell (2) vilket gav en uppskattad risk på 1,2 x 10⁻⁵ livstidsrisk/µg partiklar/m³. Detta justerades ytterligare för andelen organiskt material som extraherats från partiklarna (2), med användning av värden från Albert och medarbetare (3), vilket gav en unit risk för human lungcancer på 0,7 x 10⁻⁴ livstidsrisk/µg organiskt material/m³. Induktionen av papilloma i SENCAR mushud av DE var 0,31 papillom/mus vid 1 mg organiskt material (95 % konfidensintervall) och TD 25 (dos i mg som ger 25 % möss med papillom var 1,0) (149). Korrelationen mellan tumör data från tumörinitiering i mushud och unit risk estimat var relativt god, med en korrelationskonstant på 0,95 och en lutning på 0,89. Den nära överensstämmelsen mellan de två metoderna, vilka använde helt olika vetenskapliga grunder, antaganden, tumörincidenser och målvävnader, antyder att den komparativa potensmetoden kan vara av stort värde i samband med riskuppskattning.

Under 1990 gjorde NIOSH (254) en explorativ uppskattning av risken för lungcancer pga yrkesmässig exponering för DE bland gruvarbetare, baserat på den tidigare beskrivna studien med Fisher 344 råttor vilken rapporterats av Mauderly och medarbetare (132, 135). Tumörresponsdata användes i Armitage-Dolls flerstegsmodell, vilken räknar med en åldersberoende exponeringseffekt. Modellen användes för alla tumörer (benigna och maligna) och för enbart malignt myoplasm. Potensen (unit risk) uppskattades från en linjär approximation av resultaten från flerstegsmodellen. En biologiskt ekvivalent dos utvecklades för att överföra resultaten från luftburen exponering av råttor till människor, vilka justerades för skillnaderna i vikt, andningshastighet, deponeringsfraktion och den procentuella andel tid som exponering sker. Författarna understryker emellertid att det finns ett stort mått av osäkerhet rörande effekterna av exponering på lungclearancemekanismer och deponeringshastighet hos människa. För gruvarbetare ökade den extrapolerade livstidsrisken för lungcancer från 1 till 2 % per mg/m³ partikelfas (DEP). Baserad på en DEP-exponering på 1-5 mg/m³ uppskattades överrisken till ungefär 1,5-3 på 100, med antagande av exponering under hela det arbetsföra livet, dvs 47 år, och med justering för kroppsmassan, vilken är proportionell mot lungmassan (målvävnaden).

Den extrapolering som gjorts av Oberdorster och Yu (154) från råttor till människa är baserad på lungdosimetri för en inhalerad partikelförening, med hänsyn tagen till råttospecifik och humanspecifik deponering samt partiklarnas retentionsegenskaper. Avsikten var att komma fram till en ekvivalent humanexponering (EHE). Antagandet görs att samma kvarvarande (ackumulerad) dos per gram lunga (eller per ytenhet av luftrummetts ytskikt i luftvägarna) hos människa och råttor resulterar i samma effekter. Denna hypotetiska modell för patogenesen av lungeeffekter, inducerade av DE i råttor, omfattar både fibrotiska och carcinogena effekter, vilka har observerats i de långtidsstudier på råttor som sammanfattats av Ishinishi och medarbetare (101). Aktiveringen av inflammatoriska celler föreslås spela en central roll genom att vara ansvariga både för epitelcellproliferationen (viktig i den carcinogena responsen) och för en ökad tillgänglighet av partiklar i lunginterstitiet (viktigt för den fibrotiska responsen).

Partikelytan kan vara av väsentlig betydelse för aktivering av inflammatoriska celler och en möjlig roll för organiska föreningar antyds också i detta schema. Resultaten från dessa studier tyder på att den carcinogena effekten av DE hos råttor är primärt orsakad av den höga koncentrationen av olösliga partiklar och endast till mindre än 1 % beroende på den carcinogena effekten av de organiska föreningar som finns associerade till partiklarna. I DE-exponerade arbetare å andra sidan, kan lungtumörfrekvensen inte förklaras av enbart en partikeleffekt, eftersom den risk för människor som framkommit i den epidemiologiska studien av DE-exponerade jämvägsarbetare var alltför hög (63). Om ytterligare epidemiologiska studier kan verifiera dessa resultat måste det finnas andra mekanismer vid sidan av partikeleffekterna som t ex effekter på grund av de organiska föreningar som är associerade till partiklarna eller effekter på grund av föreningar i gasfasen.

Pepelko och Chen (160) har uppskattat den carcinogena risken av inandad DE, baserat på hypotesen att den mest potenta komponenten i DE för induktion av tumörer är DEPs oorganiska kolskelett. Detta antagande var baserat på det faktum att kimirök, ett agens liknande DEP-skelettet, har visat sig vara ungefär lika effektivt som DE att inducera lungtumörer i djur (131). Författarna bestämde koncentrationen för oorganiskt kol i målorganet genom att använda en omfattande dosimetrisk modell. Epitelvävnaden, som fodrar lungan och de små luftvägarna, antas vara det viktigaste målet, eftersom vävnadsskadan var mest påtaglig där och tumörer tycks uppkomma där (132, 135). Tre kroniska djurcancerstudier med Fisher 344 råttor betraktades som acceptabla (28, 101, 132, 135). När man extrapolerade från djur till människa var det koncentrationen av partiklar per ytenhet i lungorna som ansågs vara den mest korrekta dosekvivalensparametern. Man använde den dosimetrisk modell som utvecklats av Yu och medarbetare (251-253) och som designats speciellt för att efterlikna DEP-retentionen i rått- och humanlungor. Modellen räknar med parametrar som respirationshastighet, lungyta, effektiviteten vid partikeldeponering, transport av partiklar till lymfnoder vid lungan samt både normal och lägre clearancehastigheter (pga höga exponeringskoncentrationer). Resultaten jämfördes med mer konventionella metoder för att uppskatta humandosis. Uppskattningen av unit risk, definierad som 95 % övre konfidensgränsen för cancerrisken pga kontinuerlig livstidsexponering för $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ DEP, varierade mellan $1,0\text{--}4,6 \times 10^{-5}$ med ett geometriskt medelvärde på $1,7 \times 10^{-5}$.

Som nämnts tidigare (se kapitel 4) tycks transport genom diffusion vara en viktig mekanism vid clearance av PAH från lungan. Därför är det rimligt att anta att skillnaden mellan diffusionsavståndet för diffusion i andnings- och icke-andningsvävnaderna i lungan, kan vara av betydelse. I alveolerna är avståndet mellan luften och det kapillära blodet ungefär $0,5 \mu\text{m}$, medan det troligen överstiger $50 \mu\text{m}$ i bronkerna. För BaP, till exempel, har Gerde och medarbetare (67, 68) uppmätt en biologisk halveringstid i alveolerna på ungefär 2,3 minuter och i bronkerna på ungefär 1,4 timmar. Det bifasiska mönstret för PAH-clearance från lungorna tycks, till stor del, bero på den snabba penetrationen in till blodströmmen av PAH som deponerats i den alveolära regionen, följt av en mycket långsammare clearance av det PAH som har undgått mukociliär clearance och nått epitelet i bronkerna. Det har också visats att ju större dos, desto större fraktion tas upp ometaboliserad från lungorna (17, 18, 64, 65). Extrapolering från djurstudier med mycket höga doser till humanexponeringssituationen med mycket lägre, men många fler doser, kan därför leda till en undervärdering av den humana risken.

När PAH är adsorberad eller precipiterad på inerta dammpartiklar ökar deras retention drastiskt, troligen på grund av bildning av stora dammaggregat i lungan (64, 65). I

Tabell 13. Sammanfattning av uppskattad "unit risk" för cancer vid livslångt arbete. Exponering beräknad från DE-uppskattningar.

"Unit Risk" per $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Metod	År (Referens)
$1,6 \times 10^{-3}$	Relativ potens ^{a,b} (STT)	1983 (81)
$4,7 \times 10^{-5}$	Relativ potens ^{a,b} (STT)	1984 (49)
$2\text{--}3,5 \times 10^{-5}$ LDD $0,2 \times 10^{-5}$ HDD	Relativ potens ^a (STT)	1983 (3)
$1,7 \times 10^{-5}$	Relativ potens ^{a,b} (CB)	1986 (2)
$0,7 \times 10^{-5}$	Flerstegsmodell ^c (CB)	1986 (2)
$4\text{--}8 \times 10^{-5}$	Flerstegsmodell ^{b,c} (CB)	1988 (165)
8×10^{-5}	Logistisk regressionsmodell (CB)	1989 (139)
$1\text{--}2 \times 10^{-5}$ (kan underskatta tidsrisken)	"Time-to-tumour" modell ^b (CB)	1990 (198)
$1,0\text{--}4,6 \times 10^{-5}$	Omfattande dosimetrisk modell ^d (CB)	1993 (160)
$5,6 \times 10^{-3}$	Epidemiologisk analys ^{b,e}	1983 (81)
$0,6\text{--}2 \times 10^{-3}$	Epidemiologif	1989 (139)

STT = korttidstest; CB = cancerstudie

^a Baserat på jämförelse mellan den relativa potensen hos DE-extrakt i djurförsök och potensen hos andra komplexa blandningar med liknande kemisk sammansättning (t ex emission från koksugnar) för vilka det finns information om risk från epidemiologiska studier.

^b Rapporterade riskestimat justerades för att motsvara 47 års exponering för DE (198).

^c Baserat på anpassning till "the quantal form" av flerstegsmodellen, Albert et al (2) använde denna modell på data från Mauderly et al (135). Pott och Heinrich (165) använde den på data från Mauderly et al (135), Brightwell et al (28) och Heinrich et al (85).

^d Baserat på studier av Brightwell et al (28), Ishinishi et al (101) och Mauderly et al (135). Extrapolering från djur till människa med partikelkoncentrationen per ytenhet i lungan som dosekvivalent parameter. Dosimetrisk modell enligt Yu & Yoon (252) och Yu et al (253).

^e Baserat på en övre gränsuppskattning av risker härledda från en studie på bussförare i London (228).

^f Baserat på studien av jämvägsarbetare av Garshick et al (62).

djurstudier resulterar sålunda en långsam frisättning av partikelassocierad PAH i en förlängd exponering av omgivande vävnader från ett begränsat antal behandlingar. Emellertid är det inte troligt att större aggregat av inert damm bildas vid de mycket lägre doser som är typiska för humanexponeringar. Under sådana förhållanden med lågdosexponering kommer partikelassocierad PAH snabbt att frisättas från partiklarna. Oavbruten exponering av målvävnaderna för PAH är således resultaten från upprepade exponeringar snarare än ökad retention. Detta indikerar att den omedelbara skada som

orsakas av PAH, när de passerar genom organ och vävnader är viktigare vid fastställande av effekterna av exponeringar än betydelsen av kvarhållen partikelassocierad

PAH i samband med lungcancer. Det finns en del experimentella studier som stödjer dessa modellprediktioner (90, 209, 211). Vidare har man endast funnit låga koncentrationer av PAH i humanlungor även när lungorna är kraftigt belastade med partiklar från tätortsluft, vilka antas bära PAH i höga koncentrationer (31, 116).

Uppskattning av humanrisk från djurdata involverar ett stort mått av osäkerhet, eftersom ett antal antaganden är nödvändiga; t ex rörande formen på dos-responskurvan i lågdosregionen och de biologiska skillnaderna mellan djur och människa (2, 3, 48, 49, 81, 139, 160, 165, 198, 253-254). Vidare finns det starka indikationer på att höga doser av DEP påverkar lungclearancemekanismerna. Den totala partikelbelastningen i lungan har rapporterats vara avsevärt mycket större i högexponerade grupper än vad som förutsatts från extrapolering från lågdosgrupperna. Långtidsexponeringar för partiklar har också visat sig minska den alveolära clearancehastigheten i experimentella studier där man använt radioaktiva spårämnen (132, 135). Sålunda är inte målvävnadsdosen (biologiska dosen) direkt proportionell mot luftkoncentrationen om den carcinogena potensen för deponerade partiklar beror på residensstiden. Andra problem som är kopplade till riskuppskattning för människa är det faktum att arbetare kan exponeras för partiklar från andra källor än DE (i kolgruvor med total partikelnivå $\leq 2 \text{ mg/m}^3$ och i andra gruvor $\leq 10 \text{ mg/m}^3$) samt att rökning, kronisk obstruktiv lungsjukdom och emfysem minskar lungclearance av partiklar. Se även tabell 13.

13. Forskningsbehov

- Det finns ett behov av specifika exponeringsdata som är relaterade till epidemiologiska studier för att en tillförlitlig kvantitativ uppskattning skall kunna göras för exponerade arbetare. Vidare skulle det vara värdefullt med en biologisk markör för DE-exponering hos människa.
- Deponering och retention av DEP i luftvägarna behöver studeras vidare, liksom eluering av organiska föreningar från DEP.
- Ett visst intresse bör också riktas mot den möjliga additiva eller synergistiska effekten som gaskomponenterna i DE skulle kunna ha tillsammans med partikelfasen.
- De mekanismer som orsakar diskrepansen mellan effekten av DE-exponering i olika arter, inkluderande människan, bör belysas och bättre kunskap om de agens som orsakar cancerinduktion, liksom interaktionen mellan olika agens, vore värdefull. Sådan information skulle även vara till nytta vid framtida utvärderingar av kemiska hälsorisker orsakade av komplexa blandningar.
- Fler studier rörande effekter av DE-exponering på kronisk obstruktiv lungsjukdom behövs, liksom även DE-effekter på CNS.
- För närvarande är det bästa måttet på DE-exponering partikel-/sothalten. Bättre och mer exakta mått på DE-exponering är önskvärd.
- Vissa skydd, som reducerar DE-exponeringen av arbetare - både i dieseldrivna fordonen och i dessas omgivning - har utvecklats, men större reduktioner av DE-exponeringen torde vara möjlig.

14. Diskussion och utvärdering

Många av de epidemiologiska studierna är svåra att utvärdera eftersom de saknar exponeringsdata eller endast har inadekvata data, vilka har erhållits med relativt okända och ospecifika metoder, såsom totalt eller respirabelt damm mätt med gravimetrisk metod eller surrogat som kvävedioxid eller kolmonoxid. De yrkesmässiga grupper som är mest exponerade för, i första hand, avgaser, såsom parkeringsvakter och vakter i tullkurer, exponeras också för bensinavgaser. Dessutom har vissa av de DE-exponerade grupperna, t ex långtradarchaufförer en mycket speciell livsstil som skiljer sig markant från den övriga populationen. Vidare tenderar yrkesmässiga kohorter att ha en mortalitet som är under normalnivån på grund av den så kallade "healthy worker effect" vilken emellertid saknar betydelse när det gäller cancer.

Det finns några få studier gjorda, som visar tecken på obstruktiv lungsjukdom såsom emfysem (245) och förändringar liknande kronisk bronkit (239) eller mer allmän irritation. Det finns också ett antal studier som inte har kunnat påvisa några negativa sådana effekter. Det finns en studie som indikerar att långtidsexponering av bussgaragearbetare med "sannolika" höga DE-halter kan orsaka organisk hjärnskada (114). För närvarande är emellertid dessa data inte tillräckliga evidens för att antyda att DE-exponering kan orsaka allvarliga bestående skador av en mer generell natur.

Risken för cancerinduktion, å andra sidan, måste betraktas som en verklig risk, även om motsatt uppfattning har framförts (115). Canceruppkomst i samband med DE-exponering har studerats intensivt både epidemiologiskt och i laboratoriestudier. Diskussionen kommer därför att fokuseras på denna aspekt. Ett stort antal epidemiologiska studier rörande kopplingen mellan DE-exponering och lungcancer har publicerats sedan 1957. De epidemiologiska studierna avseende ökad risk för lungcancer har utförts på ett flertal arbetspopulationer som lastbils- och långtradarchaufförer (15, 16, 29, 50, 51, 83, 140, 181, 201, 238,), buss- och taxiförare (7, 50, 51, 140, 151, 168, 228), transportarbetare (11, 122, 200, 228), järnvägsarbetare och lokförare (62, 63, 96, 110, 184, 186), bussgaragearbetare (50, 76, 168, 180), mekaniker och besiktningsmän (11, 29, 205, 228), hamnarbetare (56, 75), gruvarbetare över och under jord (11, 29, 50, 231), förare av entreprenadmaskiner (83, 245), jordbruksarbetare (11, 29) och underhållsarbetare på motorväg (10, 128). Resultaten från dessa studier har varierat. Åtskilliga av de positiva studierna kontrollerade inte för viktiga confounders såsom cigarettökning och exponering för asbest eller andra kända yrkescarcinogener. Icke-positiva studier å andra sidan saknade ofta det statistiska underlaget för att detektera en svag koppling. En annan viktig faktor att ha i minnet är det faktum att DE-mätningar ofta saknas och att resultaten därför är relaterade till mer eller mindre noggranna DE-uppskattningar.

Howe och medarbetare (96) fann en förhöjd risk för lungcancer hos pensionärer från kanadensiska järnvägen och denna risk observerades hos arbetare som exponerats för både koldamm och DE. Det fanns ingen adekvat kontroll för rökvanor eller asbestexponering i dessa studier. Boffetta och medarbetare (14-16) fann däremot ingen generell ökning av lungcancer risken i någon av sina studier av individer som arbetade i yrken med sannolik DE-exponering jämfört med individer som aldrig arbetat i sådana yrken. Det fanns emellertid en trend för dos-responseeffekt med ökande tid för självrapporterad DE-exponering, vilket författarna antog berodde på en rapporteringsbias. Det förekom ingen signifikant förhöjning av risk associerat med anställningstidens längd som lastbilsförare. I en av studierna (16), var effekten av DE-exponering och blåscancer risk också undersökt men ingen förhöjd risk observerades.

De största och mest genomarbetade epidemiologiska studier som hittills rapporterats är två studier av Garschick och medarbetare, en fall-kontrollstudie (62) och en retrospektiv kohort mortalitetsstudie (63) på amerikanska järnvägsarbetare (truckförare, entreprenadmaskinförare etc). Båda studierna rapporterade en signifikant koppling mellan exponering för DE och lungcancer bland arbetare som var unga när dieselmotorerna introducerades vid järnvägarna och sålunda hade den högsta exponeringspotentialen. Associationen var oberoende av asbestexponering i båda studierna och cigaretrökning i fall-kontrollstudien.

Två studier, publicerade under 1990, (76, 201) visade en förhöjd lungcancer risk vid ökande ackumulativ DE-dos. I den ena studien (201) togs hänsyn till ålder, rökvanor och asbest. Emellertid var DE-exponeringen uppskattad med hjälp av anhörigdata och register från Teamster Union i USA. I den andra studien (76), som bestod av både en kohort och en fall-kontrollstudie, uppskattades DE-exponeringen av yrkeshygieniker. Rökvanorna var inte kända i kohortstudien och i fall-kontrollstudien antogs det att rökvanorna var jämförbara i de båda exponeringsgrupperna. Författarna föreslog att mer än 20 års arbete i ett bussgarage med en DE emission på 0,9 mg/m³ skulle kunna dubblera lungcancer risken. En studie på svenska hamnarbetare, publicerad 1993 (56), antyder också en dos-response effekt. Emellertid var DE-exponeringen endast uppskattad, med utgångspunkt från åtgången av dieselbränsle. I denna studie visades det vidare att rökning kan tänkas ha en additiv effekt på den lungcancer incidens som orsakas av DE-exponering.

På grund av det faktum att en substantiell mängd DEP troligen sväljes ned så finns det en oro rörande DE-inducerad cancer i andra organ/vävnader än lungan. Blåsan är emellertid det enda andra organ/vävnad som har visat sig påverkad i ett flertal studier. De yrkeskategorier som undersökts epidemiologiskt med avseende på blåscancer är buss- och taxiförare (51, 71, 106, 141, 180, 195, 249), långtradar/chaufförer och last- och tankbilsförare (51, 71, 102, 104, 106, 141, 180, 195, 196, 200, 222, 238, 249), förare av entreprenadmaskiner (71, 249), bussmekaniker (71), lokförare (51, 102), järnvägsarbetare (95, 96, 186, 200, 238, 249), gruvarbetare över och under jord (71, 238) och jordbruksarbetare (71). Silverman och medarbetare (195, 196) har, i två separata studier, demonstrerat en förhöjd risk för blåscancer hos DE-exponerade lastbilschaufförer jämfört med icke-exponerade lastbilschaufförer och den relativa risken ökade med ökande antal år i arbetet. Det stora antalet confounders som är associerade med lastbilschaufförernas livsstil (250) var emellertid inte kontrollerade förutom rökning. Fyra andra studier (tre med kontroll för rökning), har visat en signifikant ökning av blåscancer och även en statistiskt signifikant tidstrend. Två av dessa studier omfattade både långtradar/lastbilschaufförer och järnvägsarbetare, medan en studie omfattade endast lågtradar/lastbilschaufförer och en studie omfattade långtradar/lastbils-, buss- och taxiförare (93, 102, 106, 200). Vidare har en ökning av den relativa risken för blåscancer korrelerats till ökande DE-exponering (204).

En summering av de positiva och icke-positiva epidemiologiska studierna stöder en svag carcinogen effekt när det gäller lungcancer, även om evidensen i stor utsträckning består av indicier. Av rapporterna i tabell 10 visade 21 rapporter en svag ökning av lungcancer risken, av vilka tolv dock ej rapporterade om statistisk signifikans. Tre rapporter visade en ökning som inte var statistisk signifikant, och sju studier visade ingen ökning av lungcancer risken. Tre studier visade en signifikant trend för ökande cancer risk med ökande längd på DE-exponeringen. I tolv studier hade man justerat för rökvanor. Evidensen för blåscancer, orsakad av DE-exponering, är inte heller särskilt starka, men även de pekar på en svag cancereffekt. Av de rapporter som visas i tabell 11 var 13 positiva, dvs en ökad risk för blåscancer observerades. Emellertid var ökningen

statistiskt signifikant endast i fem studier. Åtta studier visade ingen ökning av blåscancer risken och två visade en icke-signifikant ökning. I fyra studier kunde man demonstrera en ökande tidstrend. Nio av studierna hade justerats för rökning. En nackdel med dessa studier är det låga antalet fall, endast ett fåtal studier hade mer än 50 fall.

Det är igen tvekan om att långtidsexponering för höga DE-koncentrationer ($\geq 3,5$ mg sot/m³, 7 tim/dag, 5 dagar/vecka, 30 månader) ökar frekvensen av lungtumörer hos råttor (133, 134, 138, 208, 225). Under denna exponeringsnivå finns det emellertid inte några klara evidens för en ökad tumörincidens. Inhalationsstudier med möss är inkonklusiva, med en ökning av tumörer observerade endast hos honor. Syrisk hamster är opåverkad av DE-exponering på de nivåer som använts (161, 207, 213). Mauderly (131) har kalkylerat förhållandet DE-exponering - lungtumörrespons från råttstudier. Detta var möjligt eftersom alla de stora positiva studierna involverade liknande exponering eller exponering-observationsperioder (30-32 månader). Lungtumörincidensen (%) för exponerade och kontroller plottades mot sotkoncentrationen/vecka x tiden (mg x tim x m⁻³). Lungtumörincidensen hos exponerade råttor skilde sig från kontrollincidensen vid ungefär 100 mg x tim x m⁻³, vilket ledde författaren till konklusionen att det skulle kunna finnas ett tröskelvärde för responsen hos råttor samt att responsen alltså är icke-linjär.

Råttstudier, liksom även in vitro genotoxicitetsstudierna indikerar att den huvudsakliga carcinogena potensen är kopplad till DEs partikelaktion, den filtrerade gasfasen ger endast tumörer hos honmöss (27, 28, 85, 101, 103). Även de kemiska analyserna av partikelfraktionerna visar att ett stort antal carcinogena PAH och nitro-PAH finns associerade till DEP. Emellertid ger koldamm och kimrök upphov till lungtumörer hos råttor i samma utsträckning som dieselsot (123, 124, 144, 240). Tumörinduktion hos råttor kan således vara orsakade av en icke-specifik mitogenes (ökad cellproliferation) pga sotinducerad inflammation. Å andra sidan har det visats (19, 20, 21, 245) att DNA-adduktivitet är högre i lungan än i andra andningsvävnader i råttor och dessa halter är särskilt höga i de metaboliskt aktiva typ II lungepitelcellerna. Det finns en studie i vilken honmöss utvecklade lungcancer efter exponering för filterad DE (85). Detta resultat skulle kunna förklaras av sådana komponenter i gasfasen som svaveldioxid och formaldehyd, vilka har cocarcinogen eller carcinogen aktivitet (84).

Baserad på NIOSH översiktsartikel över toxikologisk och epidemiologisk litteratur med avseende på DEs carcinogenicitet (152), och OSHA's Cancer Policy (158) konkluderade NIOSH att hel DE skall betraktas som ett potentiellt yrkescarcinogen, "a potential occupational carcinogen". Den evaluering som gjorts IARC, 1989 (99), fastställer att det finns tillräckliga evidens för carcinogenicitet i experimentdjur som exponerats för hel DE, samt för DEP-extrakt, medan evidensen är ofullständig med avseende på carcinogenicitet hos experimentdjur som exponerats för DE gasfas. Den övergripande evalueringen av IARC fastslår att DE är "probably carcinogenic to humans" (Group 2 A).

Baserat på den idag tillgängliga informationen om effekter av DE-exponeringen blir slutsatsen att den kritiska effekten för hygieniskt gränsvärde är cancer.

15. Sammanfattning

Beije B. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 109. Dieselvagnar. Arbete och Hälsa 1993:34, sid 1-65.

Dokumentet omfattar en litteraturstudie över dieselvagnars (DE) toxiska effekter och en utvärdering av de effekter som bör ligga till grund för fastställande av hygieniskt gränsvärde. Studier som publicerats mellan 1988 och 1993 beskrivs mer detaljerat, medan tidigare studier framför allt har sammanfattats i tabeller. Tyngpunkten har lagts på de epidemiologiska studierna, när sådana finns tillgängliga, men även djurexperimentella långtidsstudier samt korttidstester redovisas. De epidemiologiska studierna har visat en svag ökning av risken för både lung- och blåscancer. Några studier indikerar obstruktiv lungsjukdom, men ett bättre underlag behövs för att fastställa om effekterna är signifikanta och irreversibla. Den kritiska effekten för DE är cancer. Ytterligare forskningsbehov förs fram.

Nyckelord: cancer, dieselvagnar, genotoxicitet, hygieniskt gränsvärde, lunga, lungclearance, obstruktiv lungsjukdom, reproduktionsorgan, riskvärdering, urinblåsan,

16. Summary

Beije B. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. 109. Diesel exhaust. Arbete och Hälsa 1993:34, pp 1-65.

The document presents a literature survey of the toxic effects of diesel exhaust (DE), and an assessment of the effects to be used as a basis for establishing occupational exposure limits for DE. Studies published between 1988 and 1993 are described in more detail, whereas earlier studies are summarized in tables. The emphasis has been put on epidemiological studies when such are available, but also long-term animal studies and short-term tests are presented. The epidemiological studies have revealed a weak increase in both lung and bladder cancer risk. There are some studies indicating obstructive lung disease, but more studies are needed to conclude whether the effects are significant and irreversible. The critical effect for DE is cancer. Further research needs are indicated.

Key words: cancer, diesel exhaust, genotoxicity, lung, lung clearance, obstructive lung disease, occupational exposure limits, reproductive organs, risk assessment, urothelial.

17. Referenser

1. Ahlberg J, Ahlbom A, Lipping H, Norell S, Österblom L. Cancer among professional drivers - a problem-oriented register-based study. *Läkartidningen* 78 (1981) 1545-46. (In Swedish.)
2. Albert R E, Chen C. U.S. EPA diesel studies on inhalation hazards. In: *Carcinogenic and mutagenic effects of diesel engine exhaust*. Ishinishi N, Koizumi A, McClellan R O, Stöber W (eds). Elsevier, 1986 pp 411-419.
3. Albert R E, Lewtas J, Nesnow S, Thorslund T W, Anderson E. Comparative potency method for cancer risk assessment: Application to diesel particulate emissions. *Risk Anal* 3 (1983) 101-117.
4. Amann C A, Sieglä D C. Diesel particles: What are they and why. *Aerosol Sci Technol* 1 (1982) 73-101.
5. Ames R G, Reger R B, Hall D S. Chronic respiratory effects of exposure to diesel emissions in coal mines. *Arch Environ Health* 39 (1984) 389-394.
6. Ames R G, Trent B. Mobility of diesel versus non-diesel coal miners: some evidence on the healthy worker effect. *Brit J Ind Med* 41 (1984) 197-202.
7. Balarajan R, McDowall M E. Professional drivers in London: a mortality study. *British J Ind Med* 45 (1988) 483-6.
8. Ball J C, Greene B, Young W C, Richer J F O, Salmeen I T. S9-activated Ames assays of diesel-particle extracts. Detecting indirect-acting mutagens in samples that are direct-acting. *Environ Sci Technol* 24 (1990) 890-894.
9. Beije B, Möller L. 2-Nitrofluorene and related compounds: prevalence and biological effects. *Mut Res* 196 (1988) 177-209.
10. Bender A P, Parker D L, Johnson R A, Schraber W K, Williams A N, Marbury M C, Mandel J S. Minnesota highway maintenance worker study: Cancer mortality. *Am J Ind Med* 15 (1989) 545-556.
11. Benhamou D, Benhamou E, Flamant R. Occupational risk factors of lung cancer in a French case-control study. *Br J Ind Med* 45 (1988) 231-33.
12. Bevan D R, Ruggio D M. Bioavailability in vivo of benzo(a)pyrene adsorbed to diesel particulate. *Toxicol Ind Health* 7 (1991) 125-139.
13. Bhatnager R S, Hussain M Z, Sorensen K R, VonDoheln F M, Danner R M, McMillan L, Lee S D. Biochemical alterations in lung connective tissue in rats and mice exposed to diesel emissions. In: *Pepelko W E, Danner R M, Clarke N A (eds). Health effects of diesel engine emissions: Proceedings of an International Symposium vol. 1. EPA-600/9-80-057a, 1980 pp. 557-570.*
14. Boffetta P, Harris R E, Wynder E L. Diesel exhaust exposure and lung cancer risk. *Exp Pathol* 37 (1989) 32-38.
15. Boffetta P, Harris R E, Wynder E L. Case-control study on occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer risk. *Am J Ind Med* 17 (1990) 577-591.
16. Boffetta P, Stellman S D, Garfinkel L. Diesel exhaust exposure and mortality among males in the American Cancer Society Prospective Study. *Am J Ind Med* 14 (1988) 403-415.
17. Bond J A, Harkema J D, Henderson R F, Mauderly J L, McClellan R O, Wolff R K. Molecular dosimetry of inhaled diesel exhaust. In: *Assessment of inhalation hazards*, Mohr U, Bates DV, Dungworth DL, Lee PN, McClellan R O, Roe F J C (eds). Springer-Verlag, Amsterdam, 1989.
18. Bond J A, Harkema J R, Henderson R F, Mauderly J L, McClellan R O, Wolff R K. Insights into the molecular mechanisms of diesel exhaust-induced pulmonary carcinogenesis. *Proc Am Ass Cancer Res* 30 (1989) 125.
19. Bond J A, Harkema J R, Henderson R F, Mauderly J L, McClellan R O, Wolff R K. Molecular dosimetry of inhaled diesel exhaust, in: *Assessment of inhalation hazards: Integration and extrapolation using diverse data*, U Mohr (ed), Springer-Verlag, Berlin, 1990.
20. Bond J A, Harkema J R, Henderson R F, Mauderly J L, McClellan R O, Wolff R K. The role of DNA adducts in diesel exhaust-induced pulmonary carcinogenesis. *Prog Clin Biol Res* 340 (1990) 259-269.
21. Bond J A, Johnson N F, Snipes M B, Mauderly J L. DNA adduct formation in rat alveolar type II cells: Cells potentially at risk for inhaled diesel exhaust. *Environ Mol Mutagen* 16 (1990) 64-69.

22. Bond J A, Mauderly J L. Metabolism and macromolecular covalent binding of 14C-1-nitropyrene in isolated perfused/ventilated rat lungs. *Cancer Res* 44 (1984) 3924.
23. Bond J A, Mauderly J L, Wolff R K. Concentration- and time-dependent formation of DNA adducts in lungs of rats exposed to diesel exhaust. *Toxicol* 60 (1990) 127-135.
24. Bond J A, Mitchell C E, Mauderly J L, Wolff R K. Nitropolycyclic aromatic hydrocarbons and diesel exhaust: Potential role of DNA binding in carcinogenicity. *Environ Sci Res* 40 (1990) 189-199.
25. Bond J A, Sun J D, Medinsky M A, Jones R K, Yeh H C. Deposition, metabolism and excretion of 14C-1-nitropyrene coated on diesel exhaust particles as influenced by exposure concentration. *Toxicol Appl Pharmacol* 85 (1986) 102-117.
26. Bond J A, Wolff R K, Harkema J R, Mauderly J L, Henderson R F, Griffith W C, McClellan R O. Distribution of DNA adducts in the respiratory tract of rats exposed to diesel exhaust. *Toxicol Appl Pharmacol* 96 (1988) 336-346.
27. Brightwell J, Fouillet X, Cassano-Zoppi A-L, Bernstein D, Crawley F, Duchosal F, Gatz R, Perczel S, Pfeifer H. Tumours of the respiratory tract in rats and hamsters following chronic inhalation of engine exhaust emissions. *J Appl Toxicol* 9 (1989) 23-31.
28. Brightwell J, Fouillet X, Cassano-Zoppi A-L, Gatz R, Duchosal F. Neoplastic and functional changes in rodents after chronic inhalation of engine exhaust emissions. In: *Carcinogenic and Mutagenic Effects of Diesel Engine Exhaust*. Ishinishi N, Koizumi A, McClellan R, Stöber W (eds). Elsevier Amsterdam, 1986.
29. Burns P B, Swanson M G. The occupational cancer incidence surveillance study (OCISS): Risk of lung cancer by usual occupation and industry in the Detroit metropolitan area. *Am J Ind Med* 19 (1991) 655-671.
30. Buiatti E, Kriebel D, Geddes M, Santucci M, Pucci N. A case control study of lung cancer in Florence, Italy. I. Occupational risk factors. *J Epidemiol Commun Health* 39 (1985) 244-50.
31. Brockhaus A, Tomingas R, Dehnen W, Pott F, Beck EG. Das Verhalten kanzerogener Kohlenwasserstoffe in der Lunge. *Prax Pneumol* 25 (1971) 519-526.
32. Cadle S H, Groblicki P J, Stroup D P. Automated carbon analyzer for particulate samples. *Anal Chem* 52 (1980) 2201-2206.
33. Cantrell B K, Rubow K L. Development of personal diesel aerosol sampler design and performance criteria. *Mining Engineering* 43 (1989) 232-236.
34. Cantrell E T, Tyrer H W. Benzo(a)pyrene metabolism in mice exposed to diesel exhaust: II. Metabolism and excretion. In: *Health Effects of Diesel Engine Emissions: Proceedings of an International Symposium Vol 1*. EPA -600/9-80-057a, 1980 pp. 520-531.
35. Chan TL, Lee PS, Hering WE. Deposition and clearance of inhaled diesel exhaust particles in the respiratory tract of Fisher rats. *J Appl Toxicol* 1 (1981) 77-82.
36. Chan TL, Lee PS, Hering WE. Pulmonary retention of inhaled diesel particles after prolonged exposure to diesel exhaust. *Fundam Appl Toxicol* 4(1984) 624-631.
37. Chan T L, Lippmann M L. Experimental measurements and empirical modeling of the regional deposition of inhaled particles in humans. *Am Ind Hyg Assoc J* 41 (1980) 399-409.
38. Charboneau J, McCauley R. The effect of in vivo exposure of rats to diluted diesel exhaust on microsomal oxidation of benzo(a)pyrene. In: *Health Effects of Diesel Engine Emissions: Proceedings of an International Symposium vol. 1*. EPA -600/9-80-057a, 1980 pp. 498-507.
39. Chen K C, Vostal J J. Aryl hydrocarbon hydroxylase activity induced by injected diesel particulate extract vs inhalation of diluted diesel exhaust. *J Appl Toxicol* 1 (1981) 127-131.
40. Chen K C, Vostal J J. Aryl hydrocarbon hydroxylase induction in rat pulmonary alveolar macrophages (PAMs) by diesel particulates and their extracts. *Drug Chem Toxicol* 7 (1984) 463-476.
41. Cheng Y S, Yeh H C, Mauderly J L, Mokler B V. Characterization of diesel exhaust in a chronic inhalation study. *Am Ind Hyg Assoc J* 45 (1984) 547.
42. Chouroulinkov I, Michiels F-M. Biological effects of diesel engine exhaust and his incidence on health. *Pollut Atmos* 121 (1989) 18-23.
43. Clark C R, Vigil C L. Influence of rat lung and liver homogenates on the mutagenicity of diesel exhaust particulate extracts. *Toxicol Appl Pharmacol* 56 (1980) 110-115.
44. Claxton L D. Characterization of automotive emissions by bacterial mutagenesis bioassay: A review. *Environ Mutagen* 5 (1983) 609-631.
45. Coggon D, Pannett B, Acheson D. Use of job-exposure matrix in an occupational analysis of lung and bladder cancers on the basis of death certificates. *J Natl Cancer Inst* 72 (1984) 61-5.
46. Cole P, Hoover R, Friedell GH. Occupation and cancer of the lower urinary tract. *Cancer* 29 (1972) 1250-1260.
47. Cross F T, Palmer R F, Filipy R E, Busch R H, Stuart B O. Study of the combined effects of smoking and inhalation of uranium ore dust, radon daughters, and diesel oil exhaust fumes in hamsters and dogs. Report no PNL-2744: UC48, Pacific Northwest Laboratory, Richland, 1978.
48. Csicsaky M J, Roller M, Pott F. Risk modelling: which models to chose? *Exp Pathol* 37 (1989) 198-204.
49. Cuddihy R G, Griffith W C, McClellan R O. Health risks from light-duty diesel vehicles. *Environ Sci Technol* 18 (1984) 14A-21A.
50. Damber L A, Larsson L G. Occupation and male lung cancer: A case-control study in northern Sweden. *Br J Ind Med* 44 (1987) 446-53.
51. Decoufle P, Stanislawczyk K, Houten L, Bross J D J, Viadana E. Retrospective Survey of Cancer in Relation to Occupation. DHEW (NIOSH) Publ No 77-178. Cincinnati, U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1977.
52. Deutsch-Wenzel R, Brune H. Untersuchungen zur Carcinogenität von Dieselmotorabgaskondensat und Unterfraktionen im Lungenimplantationstest an Ratten. *Forsch.bericht NTIS/TIB/B89-80828*, 1989.
53. Edling C, Anjou C-G, Axelson O, Kling H. Mortality among personnel exposed to diesel exhaust. *Int Arch Occup Environ Health* 59 (1987) 559-65.
54. Edling C, Axelson O. Risk factors of coronary heart disease among personnel in a bus company. *Intern Arch Occup Environ Hlth* 54 (1984) 181-183.
55. Egeback K E, Mason G, Rannug U, Westerholm R. Characterization of exhaust emission from two heavy duty vehicles fueled with eight different diesel fuels. In: *Catalysis and Automotive Pollution control II*, Crucq A (ed), Amsterdam, 1991, pp 75-91.
56. Emmelin A, Nyström L, Wall S. Diesel exhaust exposure and smoking: A case-referent study of lung cancer among Swedish dock workers. *Epidemiology* 3 (1993) 237-244.
57. Enjalbert P, Huré P, Goasguen J. Moteurs diesel et pollution atmosphérique en espace confiné. 133 ND1704: 1988.
58. Fredga K, Dävring L, Sunner M, Bengtsson B O, Elinder C-G, Sigtryggsson P, Berlin M. Chromosome changes in workers (smokers and nonsmokers) exposed to automobile fuels and exhaust gases. *Scand J Work Environ Health* 8 (1982) 209-221.
59. Fredricsson B, Möller L, Pousette Å, Westerholm R. Human Sperm Motility is Affected by Plasticizers and Diesel Particle Extracts. *Pharmacol & Toxicol* 72 (1993) 128-133.
60. French I W, Milden C A. Health implications of exposure of underground workers to diesel exhaust emissions and update: Contract No OSQ 82-00121, CANMET/EMR, April 1984.
61. Gallagher J E, Jackson M A, George M H, Lewtas J. Dose-related differences in DNA adduct levels in rodent tissues following skin application of complex mixtures from air pollution sources. *Carcinogenesis* 11 (1990) 63-68.
62. Garshick E, Schenker M B, Munoz A, Segal M, Smith T J, Woskie S R, Hammond S K, Speizer F E. A case-control study of lung cancer and diesel exhaust exposure in railroad workers. *Am Rev Respi Dis* 135 (1987) 1242.
63. Garshick E, Schenker M B, Munoz A, Segal M, Smith T J, Woskie S R, Hammond S K, Speizer F E. A retrospective cohort study of lung cancer and diesel exhaust exposure in railroad workers. *Am Rev Respir Dis* 137 (1988) 820-825.
64. Gerde P, Medinsky M A, Bond J A. Contemporary issues in toxicology. Particle-associated polycyclic aromatic hydrocarbons - a reappraisal of their possible role in pulmonary carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 108 (1991) 1-13.

65. Gerde P, Medinsky M A, Bond J A. The retention of polycyclic hydrocarbons in the bronchial airways and in the alveolar region - a theoretical comparison. *Toxicol Appl Pharmacol* 107 (1991) 239-252.
66. Gerde P, Muggenburg B A, Henderson R F. Disposition of polycyclic aromatic hydrocarbons in the respiratory tract of the beagle dog. III. Mechanisms of the dosimetry. *Toxicol Appl Pharmacol* 121 (1993) 328-334.
67. Gerde P, Muggenburg B A, Hoover M D, Henderson R F. Disposition of polycyclic aromatic hydrocarbons in the respiratory tract of the beagle dog. I. The alveolar region. *Toxicol Appl Pharmacol* 121 (1993) 313-318.
68. Gerde P, Muggenburg B A, Sabourin P J, Harkema J R, Hotchkiss J A, Hoover M D, Henderson R F. Disposition of polycyclic aromatic hydrocarbons in the respiratory tract of the beagle dog. II. The conducting airways. *Toxicol Appl Pharmacol* 121 (1993) 319-327.
69. Gharaibeh S H, Abuirjeie M A, Hunaiti A A. Occurrence of benz(a)pyrene in combustion effluents of kerosene and diesel burners. *Bull Environ Contam Toxicol* 41 (1988) 449-453.
70. Gibson T L, Ricci A I, Williams R L. Measurement of polynuclear aromatic hydrocarbons, their derivatives, and their reactivity in diesel automobile exhaust. In: *Chemical Analysis and Biological Fate: Polynuclear Aromatic Hydrocarbons*. Cooke M, Dennis AJ (eds), Battelle Press, Columbia, 1981, pp 707-717.
71. Gottlieb M S, Picckle. Bladder cancer mortality in Louisiana. *J La State Med Soc* 133 (1981) 6-9.
72. Grenier M G, Hardcastle S G. Safety and health in the Canadian mine environment - an overview of ventilation, dust, radiation and diesel emission research. *CIM Bulletin* 83 (1990) 41-46.
73. Gross K B. Pulmonary function testing of animals chronically exposed to diluted diesel exhaust. In: *Pepelko WE, Danner RM, Clarke NA (eds). Health Effects of Diesel Engine Emissions. Proceedings of an International Symposium vol. 2. EPA -600/9-80-057b (1980) pp. 606-624.*
74. Gudbergsson H. Personal communication.
75. Gustafsson L S, Wall S, Larsson L-G, Skoog B. Mortality and cancer incidence among Swedish dock workers - A retrospective cohort study. *Scand J Work Environ Health* 12 (1986) 22-6.
76. Gustafsson P, Plato N, Lidström E-B, Hogstedt C. Lung cancer and exposure to diesel exhaust among bus garage workers. *Scand J Environ Hlth*. 16 (1990) 348-354.
77. Guthrie (Ed) *Petroleum Products Handbook*, McGraw Hill, 1960.
78. Hall NEL, Wynder EL. Diesel exhaust exposure and lung cancer: a case-control study. *Environ Res* 34 (1984) 77-86.
79. Haney R A. Diesel particulate exposures in underground mines. Presented at the Society for Mining, Metallurgy and Exploration Inc. Annual Meeting February 28 - March 3 1990. Salt Lake City Utah.
80. Hannunkari I, Järvinen E, Partanen T. Work conditions and health of locomotive engineers. II. Questionnaire study, mortality and disability. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) 15-28.
81. Harris J E. Diesel emissions and lung cancer. *Risk Analysis* 3 (1983) 83-100.
82. Hasegawa M M, Nishi Y, Tsuda H, Inui N, Morimoto K. Effects of exhaust particles on chromosome aberration, sister chromatid exchange and morphological transformation in cultured mammalian cells. *Cancer Lett* 42 (1988) 61-66.
83. Hayes R B, Thomas R, Silverman D T, Vineis W J, Mason T J, Pickle L W, Correa P, Fontham E T H, Shoenberg J B. Lung cancer in motor exhaust occupations. *Am J Ind Med* 16 (1989) 685-95.
84. Heinrich U, Mohr U, Fuhst R, Brockmeyer C. Investigation of a potential cotumorogenic effect of the dioxides of nitrogen and sulfur, and of diesel-engine exhaust, on the respiratory tract of Syrian golden hamster. *Res Rep Hlth Eff Inst* 26 (1989) 1-27.
85. Heinrich U, Muhle H, Takenaka H, Ernst H, Fuhst R, Mohr U, Pott F, Stöber H. Chronic effects on the respiratory tracts of hamsters, mice and rats after long-term inhalation of high concentrations of filtered and unfiltered diesel engine emission. *J Appl Toxicol* 6 (1986) 383-395.
86. Heinrich U, Peters L, Fuhst R, Mohr U. The effect of automotive exhaust exposure on the carcinogenicity of dipentylnitrosoamine (DPN) in the respiratory tract of rats. *Exp Pathol* 37 (1989) 1-24.
87. Heinrich U, Pott F, Rittinghausen S. Comparison of chronic inhalation effects in rodents after long-term exposure to either coal oven flue gas mixed with pyrolyzed pitch or diesel engine exhaust, in: *Carcinogenic and Mutagenic Effects of Diesel Engine Exhaust*. Ishinishi N, Koizumi A, McClellan R O, Stöber W (eds). Elsevier Science Publishers B.V. 1986, pp 441-455.
88. Henderson R F and Mauderly J L. The toxicity of particles from combustion processes. In: *Toxicology of Combustion Products*. Manzo L and Weetman DF (eds), 1992, pp 11-18.
89. Henderson R F, Pickrell J A, Jones R K, Sun J D, Benson J M, Mauderly J L, McClellan R O. Response of rodents to inhaled diluted diesel exhaust: Biochemical and cytological changes in bronchoalveolar lavage fluid and in lung tissue. *Fund Appl Toxicol* 11 (1988) 546-567.
90. Henry MC, Port CD, Bates RR, Kaufman DG. Respiratory tract tumors in hamsters induced by benzo(a)pyrene. *Cancer Res* 33 (1973) 1585-1592.
91. Hippeli S C, Elstner E F. Diesel soot-catalyzed production of reactive oxygen species: cooperative effects with bisulfite. *Z Naturforsch* 44c (1988) 514-523.
92. Hippeli S C, Elstner E F. Influence of diesel soot particles and sulfite on functions of polymorphonuclear leukocytes. *Free Rad Res Comm* 11 (1990) 29-38.
93. Hoar S K, Hoover R. Truck driving and bladder cancer mortality in rural New England. *J Natl Cancer Inst* 74 (1985) 771-74.
94. Hobbs C H, Mauderly J L. Risk assessment for diesel exhaust and ozone: the data from people and animals. *Clin Toxicol* 29 (1991) 375-384.
95. Howe G R, Burch A B, Miller A B, Cook G M, Esteve J, Morrison B, Gordon P, Chambers L W, Fodor G, Winsor G M. Tobacco use, occupation, coffee, various nutrients, and bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 64 (1980) 701-13.
96. Howe G R, Fraser D, Lindsay J, Presnal B, Yu S Z. Cancer mortality (1965-77) in relation to diesel fume and coal exposure in a cohort of retired railway workers. *J Natl Cancer Inst* 70 (1983) 1015-19.
97. Huisinck J, Bradow R, Jungers R, Claxton L, Zweidinger R, Tejada S, Bungarnder J, Duffield F, Waters M, Simmon V F, Hare C, Rodriguez C, Snow L. Application of bioassay to the characterization of diesel particle emissions. In: *Application of Short-Term Bioassay in the Fractionation and Analysis of Complex Environmental Mixtures*, Waters MD, Nesnow S, Huisinck J L, Sandhu SS, Claxton L (eds). New York: Plenum, 1978, pp. 381-418.
98. Huisinck J L, Bradow R L, Jungers R H, Harris B D, Zweidinger R B, Cushing K M, Gill B E, Albert R E. Mutagenic and carcinogenic potency of extracts of diesel and related environmental emissions: Study design, sample generation, collection, and preparation. In: *Health Effects of Diesel Engine Emission: Proceedings of an International Symposium*. Pepelko W E, Danner R M, Clarke N A (eds), vol 2, U S Environmental Protection Agency, Cincinnati, 1979, pp 788-800.
99. IARC. Diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarenes. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans*, Lyon, vol. 46, 1989.
100. Ishihara T (ed). *Diesel exhaust and health risks. final report of HERP Studies, Health Effects Research Program*, Tsukuba, Japan, 1988.
101. Ishinishi N, Kuwabara N, Nagase S, Suzuki T, Ishiwata S, Kohno T. Long-term inhalation studies on effects of exhaust from heavy and light duty diesel engines on F344 rats. In: *Ishinishi N, Koizumi A, McClellan R O, Stöber W (eds) Carcinogenic and mutagenic effects of diesel engine exhaust. Proceedings of the Symposium on Toxicological Effects of Emissions from Diesel Engines*, Tsukuba City, Japan, July 26-28 1986. Elsevier, Amsterdam 1986, pp346-360.
102. Iscovich J, Castelletto R, Esteve J, Munoz N, Colanzi R, Coronel A, Deamezola I, Tassi V, Arslan A. Tobacco smoking, occupational exposure and bladder cancer in Argentina. *Int J Cancer* 40 (1987) 734-40.
103. Iwai K, Udagawa T, Yamagishi M, Yamada H. Long-term inhalation studies of diesel exhaust on F344 SPF rats: Incidence of lung cancer and lymphoma. In: *Carcinogenic and Mutagenic Effects of Diesel Engine Exhaust*. Ishinishi N, Koizumi A, McClellan R O, Stöber W (eds). Elsevier, Amsterdam, 1986.
104. Iyer V, Harris R, Wynder E. Diesel exhaust exposure and bladder cancer risk. *Eur J Epidemiol* 6 (1990) 49-54.

105. Jacobsen M, Smith T A, Hurley J F, Robertson A, Roscrow R. Respiratory infections in coalmines exposed to nitrogen oxides. Final report on Health Effects Institute Research contract No 84-11. Report No TM/87/14, 1987.
106. Jensen O M, Wahrendorf J, Knudsen J B, Sorensen B L. The Copenhagen case-referent study on bladder cancer. Risks among drivers, painters and certain other occupations. *Scand J Work Environ Health* 13 (1987) 129-34.
107. Jensen T E, Young W, Ball J C, Freeman L E. Direct-acting mutagenicity of diesel particulate extract is unchanged by addition of neat aromatic compounds to diesel fuel. *JAPCA* 38 (1988) 56-58.
108. Johnson R I, Jitendra J S, Cary R A, Huntzicker J J. An automated thermal-optical method for the analysis of carbonaceous aerosol. In ACS Symposium Series, No 167, Atmospheric Aerosol: Source/Air Quality Relationships, (Macias E S, Hopke P K Eds), American Chemical Society, Washington D.C., USA, 1981.
109. Kahn G, Orris P, Weeks J. Acute overexposure to diesel exhaust: Report of 13 cases. *Am J Ind Med* 13 (1988) 405-406.
110. Kaplan I. Relationship of noxious gases to carcinoma of the lung in railroad workers. *J Am med Assoc* 172 (1959) 97-101.
111. Kaplan H L, Springer K J, MacKenzie W F. Studies of potential health effects of long-term exposure to diesel exhaust emissions. Final report no SWRT 01-0750-103. SFRE 1239, Southwest Research Institutet, San Antonio, 1983.
112. Keane M J, Zing S K, Harrison J C, Ong T, Wallace W E. Genotoxicity of diesel-exhaust particles dispersed in simulated pulmonary surfactant. *Mutat Res* 260 (1991) 233-238.
113. King L C, Loud K, Tejada S B, Kohahn M J, Lewis J. Evaluation of the release of mutagens and 1-nitropyrene from diesel particles in the presence of lung macrophages in culture. *Environ Mutagen* 5 (1983) 577-588.
114. Kirkeskov Jensen L, Klausen H, Elsnab C. Organisk hjemeskade hos garagearbejdere efter langtidsudsættelse for dieseludstødningsgasser. *Ugeskr Læger* 151/36 (1989) 2255-2258 (in Danish, summary in English).
115. Klingenberg H, Winneke H. Studies on health effects of automotive exhaust emissions. How dangerous are diesel emissions? *Sci Total Environ* 93 (1990) 95-105.
116. Kotin P, Falk H L, Thomas M. Aromatic hydrocarbons III: Presence in the particulate phase of diesel engine exhausts and the carcinogenicity of exhaust extracts. *Arch Ind Health* 11 (1955) 113-120.
117. Krause M, Kummer G, Friedrich K, Bergert K, Selbmann K. Untersuchungen zur Beurteilung Lungenfunktionsdiagnostischer und Labordiagnostischer Parameter bei Dieselabgasexponierten unter Tage im Vergleich zu Nichtexponierten. *Z gesamte Hyg* 37 (1991) Heft 1, 29-31. (English summary).
118. Kristensen P. Personal communication.
119. Lee I P, Suzuki K, Lee S D, Dixon R L. Aryl hydrocarbon hydroxylase induction in rat lung, liver, and male reproductive organs following inhalation exposure to diesel emission. *Toxicol Appl Pharmacol* 52 (1980) 181-184.
120. Lee P S, Gorski R A, Johnson J T, Soderholm S C. Generation of diesel particles coated with polycyclic aromatic compounds. Evidence suggesting that dinitropyrene formation is a collection artifact. *J Aerosol Sci* 20 (1989) 627-637.
121. Lerchen ML, Wiggins CL, Samet JM. Lung cancer and occupation in New Mexico. *J Natl Cancer Inst* 79 (1987) 639-645.
122. Leupker R, Smith M. Mortality in unionized truck drivers. *J Occup Med* 20 (1978) 677-682.
123. Lewis T R, Green F H Y, Moorman W J, Burg J R, Lynch D W. A chronic inhalation toxicity study of diesel engine emissions and coal dust, alone and combined. *J Am College Toxicol* 8 (1989) 345-375.
124. Lewis T R, Green F H Y, Moorman W J, Burg J A R, Lynch D W. A chronic inhalation toxicity study of diesel emissions and coal dust, alone or combined. In: *Carcinogenic and mutagenic effects of diesel engine exhaust*, Ishinishi N, Koizumi A, McClellan R O, Stöber W (eds), Elsevier, Amsterdam 1986 pp 361-380.
125. Lewtas J. Evaluation of the mutagenicity and carcinogenicity of motor vehicle emissions in short-term bioassays. *Environ Health Perspect* 47 (1983) 141-152.
126. Lewtas J. Genotoxicity of complex mixtures: Strategies for the identification and comparative assessment of airborne mutagens and carcinogens from combustion sources. *Fund Appl Toxicol* 10 (1988) 571-89.
127. Lewtas J, Gallagher J. Complex mixtures of urban air pollutants. In: *Complex mixtures and cancer risk*, IARC Scientific Publ, no 104 (1990).
128. Maizlish N, Beaumont J, Singleton J. Mortality among California highway workers. *Am J Ind Med* 13 (1988) 363-379.
129. Marple VA. Methods for the selective sampling of diesel particulates in mine dust aerosols. Contract J0145022, University of Minnesota, BuMines OFR 44-87, 1986, 94 pp.-NITS PB 881308110.
130. Matsushita H, Goto S, Endo O, Lee JH, Kawai A. Mutagenicity of diesel exhaust and related chemicals. *Dev Toxicol Environ Sci* 13 (1986) 103-118.
131. Mauderly J L. Diesel exhaust. In: *Environmental Toxicants - Human Exposures and Their Health Effects*, (M. Lippman ed), van Nostrand Reinhold, New York, NY, 1992, chapter 5, pp. 119-162.
132. Mauderly J L, Benson J M, Bice D E, Carpenter R L, Evans M J, Henderson R F, Jones R K, McClellan R O, Pickrell J A, Redman H C, Shami S G, Wolff R K. Life-span study of rodents inhaling diesel exhaust: Results through 30 months. In: *Inhalation Toxicology Research Institute LMF-107*, Springfield, VA: National Technical Information Service, 1987, pp. 305-316.
133. Mauderly J L, Gillett N A, Henderson R F, Jones R K, McClellan R O. Relationships of lung structural and functional changes to accumulation of diesel exhaust particles. *Ann Occup Hyg* 32 (1988) 659.
134. Mauderly J L, Griffith W C, Henderson R F, Jones R K, McClellan R O. Evidence from animal for the carcinogenicity of inhaled diesel exhaust. *Environ Sci Res* 40 (1990) 1-13.
135. Mauderly J L, Jones R K, Griffith W C, Henderson R F, McClellan R O. Diesel exhaust is a pulmonary carcinogen in rats exposed chronically by inhalation. *Fundam Appl Toxicol* 9 (1987) 208-221.
136. McCawley M, Cocalis J. Diesel particulate measurement techniques for use with ventilation control strategies in underground coal mines. In: Wheeler R (Ed). *International conference on the Health of Miners*, Ann Am Conf Govern Indust Hyg 14 (1986) 271-281.
137. McCawley M, Cocalis J, Burkhart J, Piacitelli G. Particle size and environmental characterization of underground coal mines: A diesel/non-diesel comparison. Final report. Contract No J 0145006, US Department of the Interior, Bureau of Mines (1990).
138. McClellan R O. Health effects of diesel exhaust; A case study in risk assessment *Am Ind Hyg Assoc J*. 47 (1986) 1-13.
139. McClellan R O, Cuddihy R G, Griffith W C, Mauderly J L. Integrating diverse data sets to assess the risks of airborne pollutants. In: *Assessment of inhalation hazards: Integration and Extrapolation Using Diverse Data*, Mohr U (ed). 1989, pp 3-22.
140. Menck H R, Henderson B E. Occupational differences in rates of lung cancer. *J Occup Med* 18 (1976) 797-801.
141. Milham Jr S. Occupational mortality in Washington State. DHEW Publication No (NIOSH) 76-175-C, United States Government Printing Office, Washington, DC, 1976.
142. Misiorowski R L, Strom K A, Vostal J J, Chvapi I M. Lung biochemistry of rats chronically exposed to diesel particulates. In: *Pepelko W E, Danner R M, Clarke N A (eds). Health Effects of Diesel Engine Emissions: Proceedings of an International Symposium vol. 1. EPA-600/9-80-057a*, 1980, pp. 465-480.
143. Moon R C, Rao K V N, Detrisac C J. Respiratory carcinogenesis of nitroaromatics. *Res Rep Health Eff Inst* 32 (1990) 1-29.

144. Muhle H, Creutzenberg O, Bellmann B, Heinrich U, Mermelstein R. Dust overloading of lungs: Investigations of various materials, species differences, and irreversibility of effects. *J Aerosol Med* 3 (1990) 111-128.
145. Mäkinen R, Mäkelä P. Diesel exhaust substances in roundhouses and locomotive cabs. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) 9-11.
146. Navarro C, Charboneau J, McCauley R. The effect of in vivo exposure to diesel exhaust on rat hepatic and pulmonary microsomal activities. *J Appl Toxicol* 1 (1981) 124-126.
147. Nesnow S. Skin tumors as predictors of human lung cancer for complex emissions. An overview. *Prog Clin Biol Res* 298 (1989) 347-362.
148. Nesnow S. Mouse skin tumours and human lung cancer: relationships with complex environmental emissions. In: Vainio H, Sorsa M, McMichael AJ (eds) *Complex Mixture and Cancer Risk*. IARC 10 (1990).
149. Nesnow S, Triplett L L, Slaga T J. Comparative tumour-initiating activity of complex mixtures from environmental particulate emissions on SENCAR mouse skin. *J Natl Cancer Inst* 68 (1982) 829-834.
150. Nesnow S, Triplett L L, Slaga T J. Mouse skin tumour initiation - promotion and complete carcinogenesis bioassays: Mechanisms and biological activities of emission samples. *Environ Health Perspect* 47 (1983) 255-268.
151. Netterström B. Cancer incidence among urban bus drivers in Denmark. *Int Arch Occup Environ Health* 61 (1988) 217-21.
152. NIOSH. Current Intelligence Bulletin 50: Carcinogenic Effects of Exposure to Diesel Exhaust, USDHHS (NIOSH) Publication, 1988, pp 88-116.
153. Nordenson I, Sweins A, Dahlgren E, Beckman L. A study of chromosomal aberrations in miners exposed to diesel exhausts. *Scand J Environ Health* 7 (1981) 14-17.
154. Oberdörster G, Yu CP. The carcinogenic potential of inhaled diesel exhaust a particle effect? *J Aerosol Sci* 21 (1990) 397-401.
155. Ohgaki H, Hasegawa H, Kato T, Negishi C, Sato S, Sugimura T. Absence of carcinogenicity of 1-nitropyrene, correction of previous results, and new demonstration of carcinogenicity of 1,6-nitropyrene in rats. *Cancer Lett* 25 (1985) 239.
156. Opresko D M, Holleman J W, Ross R H, Carrol J W. Problem definition study on emission by-product hazards from diesel engines for confined space army workplaces. Oakridge National Laboratory Report No AD-A141377 (1984).
157. Orhoefer J G, Moore W, Kraemer D, Truman F, Crocher W, Yang Y Y. Carcinogenicity of diesel exhaust as tested in strain A mice. *Environ Int* 5 (1981) 461-471.
158. OSHA Cancer Policy - 45 FR 5002, Jan 2 1980.
159. Paxman D G, Robinson J C. Regulation of occupational carcinogens under OSHA's air contaminants standard. *Regul Toxicol Pharmacol* 12 (1990) 296-308.
160. Pepelko W E, Chen C. Quantitative assessment of cancer risk from exposure to diesel engine emissions. *Regul Toxicol and Pharmacol* 17 (1993) 52-65.
161. Pepelko W E, Peirano W B. Health effects of exposure to diesel engine emissions. *J Am Coll Toxicol* 2 (1983) 253.
162. Pepelko W E. Feasibility of dose adjustment based on differences in long-term clearance rates of inhaled particulate matter in humans and laboratory animals. *Reg Tox Pharm* 7 (1987) 236-252.
163. Pereira MA. Genotoxicity of diesel exhaust emissions in laboratory animals. In: Lewtas J (ed), *Toxicological Effects of Emissions from Diesel Engines*, Amsterdam, Elsevier, 1982, pp 265-276.
164. Pierson W R, Brachacek W W. Particulate matter associated with vehicles on the road. *SAE Tech Pap Ser No 760039*. *SAE Trans* 85 (1976) 209-227.
165. Pott F, Heinrich U. Neue Erkenntnisse über die krebserzeugende Wirkung von Dieselmotorabgas. *Z gesamte Hyg* 34 (1988) 686-689.
166. Pott F, Heinrich U. Relative significance of different hydrocarbons for the carcinogenic potency of emissions from various incomplete combustion processes. *Compl Mix and Cancer Risk*, IARC: 9 1990.

167. Quinto J, De Marinis E. Sperm abnormalities in mice exposed to diesel particulate. *Mut Res* 130 (1984) 242.
168. Raffle P A B. The health of the worker. *Br J Ind Med* 14 (1957) 73-80.
169. Rannug U. Data from short-term tests on motor vehicle exhausts. *Environ Health Perspect* 47 (1983) 161-170.
170. Rannug U, Sundvall A, Westerholm R, Alsberg T, Stenberg U. Some aspects of the mutagenicity testing of the particulate phase and the gas phase of diluted and undiluted automobile exhaust. *Environ Sci Res* 27 (1983) 3-16.
171. Rasmussen R, Devillez G, Smith L. Influence of particulate trap oxidizers on emission of mutagenic compounds by diesel automobiles. *J Appl Toxicol* 9 (1989) 159-168.
172. Riihimäki V. Personal communication.
173. Risch H A, Burch J D, Miller A B, Hill G B, Steele R, Howe G R. Occupational factors and the incidence of cancer of bladder in Canada. *Br J Ind Med* 45 (1988) 361-67.
174. Robertson A, Garland R P, Cherrie B, Nee J R D. Further environmental aspects of the use of diesel-powered equipments in coal mines. Report No TM/89/01. CEC contract 7270-04/29/08, 1989.
175. Rosengren A, Anderson K, Wilhelmsen L. Risk of coronary heart disease in middle-aged male bus and tram drivers compared to men in other occupations: a prospective study. *Int J Epidemiol* 20 (1991) 82-7.
176. Rosenkrantz H S. Mutagenic and carcinogenic nitroarenes in diesel emissions: Risk identification. *Mut Res* 140 (1984) 1-6.
177. Rosenkrantz H S. Diesel emissions revisited: is the carcinogenicity due to a genotoxic mechanism? *Mut Res* 182 (1987) 1-4.
178. Roy E A, Lewtas J, Nesnow S, Thorslund T W, Anderson E. Comparative potency method for cancer risk assessment: Application to diesel particulate emissions. *Risk Analysis* vol 3 2 (1983) 101-117.
179. Rudell B, Marqvardsen O, Lindström K, Kolmodin-Hedman B. A method for controlled exposure to diesel exhaust from a continuously idling diesel engine. *J Aerosol Sci* 20 (1989) 1281-1284.
180. Rushton L, Alderson M R, Nagarajah C R. Epidemiological survey of maintenance workers in London transport executive bus garages and Chiswick works. *Br J Ind Med* 40 (1983) 340-45.
181. Russell V, Luepker M D, Michele L, Smith M A. Mortality in Unionized Truck Drivers. *J Occup Med* 20 (1978) 677-682.
182. Sandström T, Rudell B. Bronchoalveolar neutrophilia and depressed macrophage phagocytosis following single-exposure to diesel exhaust. *Am Rev Respir Disease* 143 (1991) A 96.
183. Schaich-Fries A. Personal communication.
184. Schenk, T W. A mortality study of locomotive engineers. *Diss Abstr Inter* 50 (1989) 2362-B.
185. Schenker M B, Kado N Y, Hammond S K, Samuels S J, Woskie S R, Smith T J. Urinary mutagenic activity in workers exposed to diesel exhaust. *Environmental Res* 57 (1992) 133-148.
186. Schenker M B, Smith R, Munoz A, Woskie S, Speizer F E. Diesel exposure and mortality among railroad workers: Results of a pilot study. *Br J Ind Med* 41 (1984) 320-327.
187. Schoket B, Hewer A, Grover P L, Phillips D H. ³²P-Postlabelling analysis of DNA adducts in the skin of mice treated with petrol and diesel engine lubricating oils and exhaust condensates. *Carcinogenesis* 10 (1989) 1485-1490.
188. Schreck R M, Soderholm S C, Chan T L, Smiler K L, D'Arcy J B. Experimental conditions in GMR chronic inhalation studies of diesel exhaust. *J Appl Tox* 1 (1981) 67-76.
189. Schuetzle D. Sampling of vehicle emission for chemical analysis and biological testing. *Environ Health Perspect* 47 (1983) 65-80.
190. Schuetzle D, Frazier J A. Factors influencing the emission of vapor and particulate phase compounds from diesel engines. In *Carcinogenic and Mutagenic Effects of Diesel Engine Emissions* (N Ishinishi, A Koizumi, R McClellan and W Stober, Eds) 1986, Elsevier, Amsterdam, pp 41-63.

191. Schuetzle D, Lewtas J. Bioassay- directed chemical analysis in environmental research. *Anal Chem* 1060 (1986) 1075 A.
192. Schuler RL, Niemeier RW. A study of diesel emissions on *Drosophila*. *Environ int* 5 (1981) 431-434.
193. Siemiatycki J, Dewar R, Nadon L, Gerin M, Richardson L, Wacholder S. Association between several sites of cancer and twelve petroleum-derived liquids. *Scand J Work Environ Health* 13 (1987) 493-504.
194. Siemiatycki J, Gerin M, Stewart P, Nadon L, Dewar R, Richardson L: Association between several sites of cancer and ten types of exhaust and combustion products. *Scand J Work Environ Health* 14 (1988) 79-90.
195. Silverman D T, Hoover R N, Mason T J, Swanson G M. Motor exhaust-related occupations and bladder cancer. *Cancer Res* 46 (1986) 2113-2116.
196. Silverman D T, Hoover R N, Albert S, Graff K.. Occupation and cancer of the lower urinary tract in Detroit. *J Nat Cancer Inst* 70 (1983) 237-245.
197. Smith L R. Characterization of exhaust emissions from trap-equipped light-duty diesels. Final Report, prepared under Contract No. A5-159-32, for California Air Resources Board, Sacramento, CA, 1989.
198. Smith R A, Stayner L. An exploratory assessment of the risk of lung cancer associated with exposure to diesel exhaust based on a study with rats. Final Report. Division Standards, Development & Technology Transfer, NIOSH, Cincinnati OH (1990).
199. Steenland N K. Lung cancer and diesel exhaust: A review. *Am J Ind Med* 10 (1986) 177-189.
200. Steenland K, Burnett C, Osorio A M. A case-control study of lung cancer and truck driving in the Teamsters Union. *Am J Publ Hlth* 126 (1987) 247-57.
201. Steenland N K, Silverman D, Hornung R. Case-control study of lung cancer and truck driving in the teamsters union. *Am J Publ Hlth* 80 (1990) 670-674.
202. Steineck G, Plato N, Alfredsson L, Norell S E. Industry-related urothelial carcinogens: Application of a job-exposure matrix to census data. *Am J Ind Med* 16 (1989) 209-224.
203. Steineck G, Plato N, Gerhardsson M, Norell S E, Hogstedt C. Increased risk of urothelial cancer in Stockholm during 1985-87 after exposure to benzene and exhausts. *In J Cancer* 45 (1990) 1012-1017.
204. Steineck G, Plato N, Norell S E, Hogstedt C. Urothelial cancer and some industry-related chemicals: An evaluation of the epidemiologic literature. *Am J Ind Med* 17 (1990) 371-391.
205. Stern FB, Curtis RA, Lemen RA. Exposure of motor vehicle examiners to carbon monoxide; a historical prospective mortality study. *Arch Environ Health* 36 (1981) 59-66.
206. Strom K A, Garg B D, Johnson J T, D'Arcy J B, Smiler K L. Inhaled particle retention in rats receiving low exposures of diesel exhaust. *J Toxicol Environ Hlth* 29 (1990) 377-398.
207. Stöber W. Experimental induction of tumors in hamsters, mice and rats after long-term inhalation of filtered and unfiltered diesel engine exhaust. In: *Carcinogenicity and Mutagenicity of Diesel Engine Exhaust*, Ishinishi N, Koizumi A, McClellan R, Stöber W (eds), Elsevier, Amsterdam 1986, pp 421-439.
208. Stöber W. Interpretation of carcinogenicity and effective dose in chronic exposures of rats to high diesel exhaust concentrations. *Environ Sci Res* 40 (1990) 15-27.
209. Sun JD, Wolff RK, Kanapilly GM. Deposition, retention, and biological fate of inhaled benzo(a)pyrene adsorbed onto ultrafine particles and as a pure aerosol. *Toxicol Appl Pharmacol* 65 (1982) 231-244.
210. Sun J D, Wolff R K, Kanapilly G M, McClellan R O. Lung retention and metabolic fate of inhaled benzo(a)pyrene associated with diesel exhaust particles. *Toxicol Appl Pharmacol* 73 (1984) 48-59.
211. Sun JD, Wolff RK, Maio SM, Barr EB. Influence of adsorption to carbon black particles on the retention and metabolic activation of benzo(a)pyrene in rat lungs following inhalation exposure or intratracheal instillation. *Inhal Toxicol* 1 (1989) 1-19.
212. Takaki, Y, Kitamura S, Kuwabara N, Fukuda Y. Long-term inhalation studies of exhaust from the diesel engine in F-344 rats: the quantitative relationship between pulmonary hyperplasia and anthracosis. *Exp Pathol* 37 (1989) 56-61.
213. Takemoto K, Yoshimura H, Katayama H. Effects of chronic inhalation exposure to diesel exhaust on the development of lung tumors in di-isopropanol, nitrosamine-treated F344 rats and newborn C57BL and ICR mice. In: *Carcinogenic and mutagenic effects of diesel engine exhaust*. Ishinishi A, Koizumi A, McClellan R, Stöber W (eds), Elsevier, Amsterdam, 1986.
214. Tong HY, Karasek FW. Quantitation of polycyclic aromatic hydrocarbons in diesel exhaust particulate matter by high-performance liquid chromatography fractionation and high-resolution gas chromatography. *Anal Chem* 56 (1984) 2129-213.
215. Travis CC, Munro NB. Potential health effects of light-duty diesel exhaust. *Risk Analysis* 3 (1983) 147-155.
216. Tyrer H W, Cantrell E T, Horres R, Lee I P. Benzo(a)pyrene metabolism in mice exposed to diesel exhaust: I. Uptake and distribution. In: *Pepeko W E, Danner R M, Clarke N A (eds). Health effects of diesel engine emissions: Proceedings of an International Symposium vol. 1. EPA-600/9-80-057a, 1980 pp. 508-519.*
217. Törnqvist M, Kautiainen A, Gatz R N, Ehrenberg L. Hemoglobin adducts in animals exposed to gasoline and diesel exhausts. *J Appl Toxicol* 8 (1988) 159-170.
218. Ulfvarson U, Alexandersson R. Reduction in adverse effect on pulmonary function after exposure to filtered diesel exhaust gases. *Am J Ind Med* 17 (1990) 341-347.
219. Ulfvarson U, Alexandersson R, Aringer L, Svensson E, Hedenstierna G, Hogstedt C, Holmberg B, Rosen G, Sorsa M. Effects of exposure to vehicle exhaust on health. *Scand J Work Environ Health* 13 (1987) 505-512.
220. Ulfvarson U, Alexandersson R, Dahlqvist M, Ekholm U, Bergström B. Pulmonary function in workers exposed to diesel exhausts: The effect of control measures. *Am J Ind Med* 19 (1991) 283-289.
221. USEPA. Summary of EPA and other programs on the potential carcinogenicity of diesel exhaust; Technical report no: EPA/AA/CTAB/PA/81-19, 1981 pp 1-63.
222. Vineis P, Magnani C. Occupation and bladder cancer in males: A case-control study. *Int J Cancer* 35 (1985) 599-606.
223. Vogl G, Elstner E F. Diesel soot particles catalyze the production of oxy-radicals. *Toxicol Lett* 47 (1989) 17-23.
224. Vostal J J, Chan T L, Garg B D, Lee P S, Strom K A. Lymphatic transport of inhaled diesel particles in the lungs of rats and guinea pigs exposed to diluted exhaust. In: *Pepeko WE, Danner RM, Clarke NA (eds). Health Effects of Diesel Engine Emissions: Proceedings of an International Symposium vol. 2. EPA -600/9-80-057b, 1980, pp. 625-648.*
225. Vostal J. Factors limiting the evidence for chemical carcinogenicity of diesel emissions in long-term inhalation experiments In: *Ishinishi N, Koizumi R, McClellan R, Stöber W (eds). Carcinogenic and Mutagenic Effects of Diesel Engine Exhaust, 1986, pp 381-396.*
226. Wallace W, Keane M, Hill C, Xu J, Ong T. Mutagenicity of diesel-exhaust particles and oil shale particles dispersed in lecithin surfactant. *J Toxicol Environ Hlth* 21 (1987) 163-171.
227. Wallace W, Keane M, Xing S-G, Harrison J, Gautam M, Ong T. Mutagenicity of diesel exhaust soot dispersed in phospholipid surfactants, in: *Seemayer N, Hadnagy W, Environmental Hygiene II, Springer, Heidelberg, 1990, pp 7-10.*
228. Waller R E. Trends in lung cancer in London in relation to exposure to diesel fumes. *Environ Int* 5 (1981) 479-83.
229. Waller R E, Hampton L, Lawther P J. A further study of air pollution in diesel bus garage. *Brit J Ind Med* 42 (1985) 824-830.
230. Watts W F Jr. Industrial hygiene issues arising from the use of diesel equipment in underground mines. *Inf Circ - US Bureau of Mines* (1987) pp. 4-8.
231. Waxweiler R J, Wagoner J K, Archer V E. Mortality of Potash Workers. *J Occup Med* 15 (1973) 486-89.
232. Waytulonis R W. An overview of the effects of diesel engine maintenance on emissions and performance. *Inf Circ - US Bur Mines* 1C 9141 (1987).

233. Westaway K C. Polynuclear aromatic hydrocarbons and mutagens in the mine environment. Vol. Proceedings of Workshop held 1987 Nov 3-4. Research Needs in Toxicology, DK Myers and RV Osborne (eds).
234. Westerholm R N, Almén J, Hang L, Rannug J U, Egeback K-E, Grägg K. Chemical and biological characterization of particulate-, semivolatile-, and gas-phase-associated compounds in diluted heavy-duty diesel exhausts: A comparison of three different semivolatile-phase samplers. *Environ Sci Technol* 25 (1991) 332-338.
235. Westerholm R, Egeback K-E. Impact of fuels on diesel exhaust emissions. A chemical and biological characterization. Swedish Environmental Protection Agency, Report 3968, 1991, pp 5-158.
236. White H, Vostal J J, Kaplan H L, MacKenzie W F. A long-term inhalation study evaluates the pulmonary effects of diesel emissions. *J Appl Toxicol* 3 (1983) 332.
237. Willems M I, de Raat W K, Wesstra J A, Baker G L, Dubois G, van Dokkum W. Urinary and faecal mutagenicity in car mechanics exposed to diesel exhaust and in unexposed office workers. *Mut Res* 222 (1989) 375-391.
238. William R R, Stegens N L, Goldsmith J R. Associations of cancer site and type with occupation and industry from the Third National Cancer Survey interview. *J Natl Cancer Inst* 59 (1977) 1147-85.
239. Wolff, R K. Effects of airborne pollutants on mucociliary clearance. *Environ Hlth Perspect* 66 (1986) 223-237.
240. Wolff R K, Bond J A, Henderson R F, Harkema J R, Mauderly J L. Pulmonary inflammation and DNA adducts in rats inhaling diesel exhaust or carbon black. *Inhalation Toxicol* 2 (1990) 241-254.
241. Wolff R K, Henderson R F, Snipes M B, Griffith W C, Mauderly J L, Cuddihy R G, McClellan R O. Alterations in particle accumulation and clearance in lungs of rats chronically exposed to diesel exhaust. *Fundam Appl Toxicol* 9 (1987) 154-166.
242. Wolff R K, Henderson R F, Snipes M B, Sun J D, Bond J A, Mitchell C E, Mauderly J L, McClellan R O. Lung retention of diesel soot and associated organic compounds. In *Carcinogenicity and Mutagenicity of Diesel Engine Exhaust*. Ishinishi N, Koizumi A, McClellan R O, Stöber W (eds). Elsevier, Amsterdam 1986, pp 199-211.
243. Wong D, Mitchell C E, Wolff R K, Mauderly J L, Jeffrey A. Identification of DNA damage as a result of exposure of rats to diesel engine exhaust. *Carcinogenesis* 7 (1986) 1595-1597.
244. Wong O, Morgan R W, Kheifets L, Larson S R. Comparison of SMR, PMR, and PCMR in a cohort of union members potentially exposed to diesel exhaust emissions. *Brit J Ind Med* 42 (1985) 449-460.
245. Wong O, Morgan R K, Kheifets L, Larson S R, Whorton M D. Mortality among members of a heavy construction equipment operators union with potential exposure to diesel exhaust emissions. *Brit J Ind Med* 42 (1985) 435-448.
246. Woskie S R, Hammond S K, Smith T J, Schenker M B. Current nitrogen dioxide exposures among railroad workers. *Am Ind Hygiene Assoc J* 50 (1989) 346-353.
247. Woskie S R, Smith T J, Hammond S K, Schenker M B, Garshick E, Speizer F E. Estimation of the diesel exhaust exposures of railroad workers: I. Current exposures. *Am J Ind Med* 13 (1988) 381-394.
248. Woskie S R, Smith T J, Hammond S K, Schenker M B, Garshick E, Speizer F E. Estimation of the diesel exhaust exposures of the railroad workers: II. National and historical exposures. *Am J Ind Med* 13 (1988) 395-404.
249. Wynder E L, Dieck G S, Hall N E L, Lahti H. A case-control study of diesel exhaust exposure and bladder cancer. *Environ Res* 37 (1985) 475-489.
250. Wynder EL, Miller S. Correspondence re: Debra T Silverman et al. Motor Exhaust-related Occupations and Bladder Cancer. *Cancer Res* 46:2113-2116, 1986. Letter to the Editor. *Cancer Res* 48 (1988) 1989-1990.
251. Yu C P, Xu G B. Predictive models for deposition of diesel exhaust particulates in human and rat lungs. *Aerosol Sci Tech* 5 (1986) 337-347.

252. Yu C P, Yoon K J. Retention modelling of diesel exhaust particles in rats and humans. *Research Report* 40 (1990)1-3 Health Effects Institute, Cambridge MA. NIOSH PB 91-116269.
253. Yu C P, Yoon K J, Chen Y K. Retention modeling of diesel exhaust particles in rats and humans. *J Aerosol Med* 4 (1991) 79-115.
254. Zaubst D D, Clapp D E, Blade L M, Marlow D A, Steenland K, Hornung R W, Scheutle D, Butler J. Quantitative determination of trucking industry workers' exposures to diesel exhaust particles. *Am Ind Hyg Assoc J* 52 (1991) 529-541.

Insänt för publicering 1992-12-28