

NR 2008;42:3

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 28

Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden
Ed. Johan Montelius

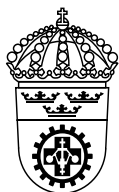
ARBETE OCH HÄLSA

|

VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISBN 978-91-85971-03-9

ISSN 0346-7821



ARBETSMILJÖ
VERKET



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Arbete och Hälsa

Skriftserien Arbete och Hälsa ges ut av Arbets- och miljömedicin vid Göteborgs universitet. I serien publiceras vetenskapliga originalarbeten, översiktsartiklar, kriteriedokument, och doktorsavhandlingar. Samtliga publikationer är referegranskade.

Arbete och Hälsa har en bred målgrupp och ser gärna artiklar inom skilda områden.

Instruktioner och mall för utformning av manus finns att hämta på Arbets- och miljömedicins hemsida <http://www.amm.se/aoh>

Där finns också sammanfattningar på svenska och engelska samt rapporter i fulltext tillgängliga från och med 1997 års utgivning.

Arbete och Hälsa

Chefredaktör: Kjell Torén
Redaktion: Maria Albin, Ewa Wigaeus
Tornqvist, Marianne Törner, Wijnand Eduard,
Lotta Dellve och Roger Persson
Teknisk redaktör: Gunilla Rydén
Redaktionsassistent: Anna-Lena Dahlgren

© Göteborgs universitet & författare 2008
Göteborgs universitet, 405 30 Göteborg

ISBN 978-91-85971-03-9
ISSN 0346-7821
<http://www.amm.se/aoh>
Tryckt hos Elanders Gotab, Stockholm

Redaktionsråd:

Tor Aasen, Bergen
Berit Bakke, Oslo
Lars Barregård, Göteborg
Jens Peter Bonde, Århus
Jörgen Eklund, Linköping
Mats Eklöf, Göteborg
Mats Hagberg, Göteborg
Kari Heldal, Oslo
Kristina Jakobsson, Lund
Malin Josephson, Uppsala
Bengt Järvholm, Umeå
Anette Kærgaard, Herning
Ann Kryger, Köpenhamn
Svend Erik Mathiassen, Gävle
Sigurd Mikkelsen, Glostrup
Gunnar D. Nielsen, Köpenhamn
Catarina Nordander, Lund
Karin Ringsberg, Göteborg
Torben Sigsgaard, Århus
Staffan Skerfving, Lund
Kristin Svendsen, Trondheim
Gerd Sällsten, Göteborg
Allan Toomingas, Stockholm
Ewa Wikström, Göteborg
Eva Vingård, Uppsala

Förord

Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden vid Arbetsmiljöverket har till uppgift att ta fram och värdera tillgängliga data vilka kan användas som vetenskapligt (främst medicinskt-toxikologiskt) underlag för Arbetsmiljöverkets förslag till hygieniska gränsvärden. Kriteriegruppen skall inte föreslå något gränsvärde men så långt möjligt ange dos-respons- respektive dos-effekt-samband, samt ange den kritiska effekten vid exponering i arbetsmiljö.

Sökning av litteratur sker med hjälp av olika databaser som t.ex. Arblin, Chemical abstracts, Cheminfo, Medline (Pubmed), Nioshtic, RTECS, Toxline. Därutöver används information i befintliga kriteriedokument från t.ex. WHO, EU, US NIOSH, den Nederländska expertkommittén samt den Nordiska Expertgruppen. I några fall tar Kriteriegruppen fram egna kriteriedokument.

Bedömningar görs av all relevant publicerad originallitteratur som återfunnits vid datasökning och i kriteriedokument. I undantagsfall används information från handböcker och "svåråtkomliga" dokument som t.ex. rapporter från US NIOSH och US EPA. Utkast till underlag skrivs vid Kriteriegruppens sekretariat eller av forskare utsedd av sekretariatet. Författaren till utkast framgår av innehållsförteckningen. Vid bedömningen av det vetenskapliga underlaget kvalitetsgranskas informationen i referenserna. I en del fall kan arbeten uteslutas ur underlaget om de inte uppfyller vissa kriterier. I andra fall kan de inkluderas med kommentaren att de bedöms icke vara användbara som underlag. Efter diskussion av utkastet vid Kriteriegruppens möten godkänns de och antages som Kriteriegruppens vetenskapliga underlag (consensus).

Detta är den 28:e omgången underlag som publiceras och de har godkänts i Kriteriegruppen under perioden december 2006 till och med september 2007. Dessa och tidigare publicerade underlag redovisas i bilaga (sid 54).

Johan Högberg
Ordförande

Johan Montelius
Sekreterare

Kriteriegruppen har följande sammansättning (september 2007)

Maria Albin		Yrkes- och Miljömedicin, Universitetssjukhuset, Lund
Anders Boman		Arbets- och Miljömedicin, Norrbacka, Stockholm
Per Eriksson		Institutionen för Evolutionsbiologi, Uppsala Universitet
Sten Flodström		Kemikalieinspektionen
Lars Erik Folkesson		Metallindustriarbetareförbundet
Sten Gellerstedt		LO
Per Gustavsson		Arbets- och Miljömedicin, Norrbacka, Stockholm
Johan Högberg	Ordförande	Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet och Arbetsmiljöverket
Anders Iregren		Arbetsmiljöverket
Gunnar Johanson	Vice ordförande	Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet och Arbetsmiljöverket
Bengt Järvalho		Yrkes- och Miljömedicin, Norrlands Universitetssjkh, Umeå
Kjell Larsson		Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
Carola Lidén		Arbets- och Miljömedicin, Norrbacka, Stockholm
Johan Montelius	Sekreterare	Arbetsmiljöverket
Gun Nise		Arbets- och Miljömedicin, Norrbacka, Stockholm
Bengt Sjögren		Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
Claes Thyrsson		Grafiska Fackförbundet
Kjell Torén		Arbets- och miljömedicin, Göteborg
Marianne Walding	Observatör	Arbetsmiljöverket
Margareta Warholm	Observatör	Arbetsmiljöverket
Olof Vesterberg		

Innehåll

Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden:	
Ozon ¹	1
Kväveoxid ²	25
Kvävedioxid ²	35
Sammanfattning	53
Summary	53
Bilaga: Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer	54

¹ Britt-Marie Sundblad Lung- och Allergiforskning, Institutet för miljöforskning, Karolinska institutet.

² Utkast av Bengt Järholm, Yrkesmedicin, Inst. för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå Universitet.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Ozon

2007-02-07

Underlaget uppdaterar tidigare vetenskapligt underlag från 1987 (83) och är baserat på publicerade originalartiklar som registrerats i databaser t.o.m. mars 2006.

Kemisk-fysikaliska data

CAS nr	10028-15-6
Kemisk formel	O ₃
Molvikt	48
Kokpunkt	-111,3 °C
Smältpunkt	-192,5 °C
Densitet	1,96 g/l (25 °C, 101,3 kPa)
Omräkningsfaktorer	1 ppm = 2 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,5 ppm

Vid rumstemperatur är ozon en irriterande och korrosiv, blåaktig gas med karakteristisk lukt (kan kännas vid elektriska urladdningar). Nio av tio försökspersoner känner lukten av ozon vid 0,02 ppm (50). Vid 0 °C löser sig maximalt 0,49 ml ozon i 100 ml vatten. Ozon bryts ner till syrgas och halveringstiden är cirka 30 minuter vid rumstemperatur. Halveringstiden påverkas av hur förorenad miljön är – ju mer förorenad luft desto kortare halveringstid. Ozon är ett starkt oxidationsmedel och är explosivt vid höga koncentrationer.

Förekomst, användning

Ozon bildas genom elektriska urladdningar eller fotokemiska reaktioner i ultraviolett strålning (UV-ljus, våglängd 185-210 nm) och finns i varierande koncentration i atmosfären. I närvaro av UV-ljus och luftföroreningar, framförallt kvävedioxid (NO₂) och flyktiga organiska föreningar, kan ozon bildas (65). Faktorer som påverkar den lokala ozonkoncentrationen i marknivå är bl.a. temperatur, solstrålning och markhöjd. Ozonnivåerna är generellt högre under sommaren än under vintern. Under vintern i Sverige ligger ozonnivåerna (månadsmedelvärden) på omkring 0,025 ppm (IVL, Svenska Miljöinstitutet 2004/2005, www.ivl.se/miljo/projekt/ozon/) medan 8 timmarsmedelvärden under

vår och sommar kan överstiga 0,06 ppm med enstaka noteringar upp mot 0,1 ppm (SLB-analys, Luftvårdförbundet, 2005, www.slb.mf.stockholm.se/slb). Halterna av ozon i gaturum är under de flesta förhållanden mycket låga genom att överskott av NO från den lokala trafiken bryter ner ozon i en snabb reaktion under bildning av NO₂ och O₂.

När ozon passerar från den yttre miljön till inomhusmiljön sjunker halten kraftigt på grund av att ozon binds till olika ytor, t.ex. i ventilationsanläggningar. I en amerikansk studie uppskattade man t.ex. att halten inomhus var 20% av halten utomhus (116).

Naturvårdsverket har i Sverige ansvar för kontrollen av att miljö kvalitetsnormen (SFS 2004:661, <http://lagen.nu/2001:527>) följs via mätningar där ozonhalterna är högst. I USA gör E.P.A. (U.S. Environmental Protection Agency) kontinuerliga sammanställningar av luftkvalitetsstandard för marknära ozon (http://www.epa.gov/ttn/naaqs/standards/ozone/s_o3_cr_td.html).

I ett projekt undersöktes ozonexponeringen med tre individuella heldagsmätningar hos 115 personer som svetsade i svartplåt. Sex av 306 mätningar låg över 0,1 ppm och ytterligare 18 mätningar låg över 0,05 ppm. Det enskilt högsta mätvärdet var 0,33 ppm (detektionsgräns ca 0,005 ppm). Svetsmetoderna som i huvudsak användes var MIG- och MAG-svetsning, men även TIG-, pinn- och pulversvetsning förekom (personligt meddelande 2005, Håkan Tinnberg, Yrkes- och Miljömedicin i Lund). Vid skyddsgassvetsning i rostfritt stål och aluminium är ozonhalterna i allmänhet högre (72, 123).

Vid flygning på hög höjd har lufthalter på 0,4 ppm ozon tidigare uppmätts i trafikflygplan (106, 118). Dessa halter är inte jämförbara med dagens halter, medelhalt 0,01 ppm och maximalt värde 0,04 ppm, som uppmättes i en senare studie där friskluften i kabinen passerar genom en "ozon-converter" (80).

Blekning av pappersmassa är en arbetsmiljö där man i Sverige sedan 1993 använder ozon (120). Yrkesmässigt är det svårt att fastställa de exakta halter som den enskilde arbetaren utsätts för, då halterna lokalt varierar mycket. Mycket höga exponeringsnivåer på över 10 ppm har förekommit vid olyckor. Halter uppmätta med stationära mätningar visade normalt låga ozonhalter (mindre än 0,04 ppm) men med korta exponeringstoppar vid flera tillfällen. Halter över 0,05 ppm uppmättes 19 dagar per månad och halter över 0,3 ppm, 10 dagar per månad i ett mixerrum på ett massabruk (97, 98).

Andra arbeten eller branscher där ozonexponering kan förekomma är bl.a. i samband med produktion av vissa kemikalier, raffinering av mineraloljor, inom plastindustrin (39), sterilisering av kirurgisk apparatur, vattenrening, doftneutralisering av luft (4, 117) och vatten, samt vid fotokopiering (134).

För exponeringshalter i olika branscher, se vidare under rubriken: Studier av yrkesverksamma.

Bestämning av ozon i luft

Mätning av ozon i arbetsplatsluft kan utföras antingen personburet eller stationärt. Vid kontinuerlig eller upprepad kontakt med ozon väljs i första hand personburen

provtagning. Arbetsmiljön kan vara komplex och innehålla många reaktiva ämnen (t.ex. svetsarbete), andra ger mer ”ren ozonexponering”, t.ex. arbete i blekerier. Samtidig förekomst av andra luftföroreningar som reagerar med ozon gör det svårt att generalisera från arbetsplats till arbetsplats, även om arbetsuppgifterna liknar varandra.

Mätning av marknära ozon i omgivningsluft kan göras kontinuerligt i fasta punkter, vanligen placerade ett par meter över marknivå eller på tak. Bl.a. reaktioner med andra ämnen kan leda till att taknivåerna inte överensstämmer med dem i t.ex. gatuplanet.

Marknära ozon i den allmänna miljön bildas genom kemiska reaktioner mellan kväveoxider och flyktiga organiska ämnen (VOC). Reaktionen påskyndas vid inverkan av solljus och höga temperaturer. Ozonhalterna kan uppvisa stor variation beroende på väderförhållanden, årstid, tid på dygnet samt förändringar i mängden långväga transporterat ozon. I Sverige är den dominerande källan till ozon i den allmänna miljön intransport från centrala delar av Europa. I länder med höga utsläpp av VOC, hög solstrålning och temperatur blir bidragen från lokala källor dominerande. Ozonet kan brytas ned av kväveoxid från bilavgaser. Ozonhalterna i Sverige är därför lägre i storstäder än på landsbygden. Särskilt höga halter av marknära ozon kan uppstå när högtrycksområden med svaga vindar stannar över centrala Europa under lång tid. Luften över kontinenten hinner då bli kraftigt förorenad. När föroreningarna förs upp mot Sverige blir resultatet en så kallad ozonepisod, vilket innebär att ozonhalterna under några dygn blir två-tre gånger högre än normalt. Medan extremvärdena (episoderna) under senare år tycks avta, förefaller medelhalterna av ozon öka i svenska tätorter (källa: www.naturvardsverket.se).

Upptag, biotransformation, utsöndring

Analyser av in- och utandningsluft visar att omkring 90% av inhalerat ozon absorberas i andningsvägarna. En stor del (30-40%) absorberas redan i näsa och mun. Ozonmolekylerna reagerar mycket snabbt med komponenter i det vätskeskikt som täcker luftvägsepitetet varvid reaktiva metaboliter (reactive oxygen species, ROS) bildas (se vidare under rubriken Toxiska effekter). Detta medför att ozon i oförändrad form knappast ens når fram till de ytligaste cellagren i andningsvägarna och det är än mer osannolikt att ozon når den systemiska cirkulationen (31, 109).

Tillsammans med vatten kan ozon bilda metaboliter som t.ex. väteperoxid (31). Ozons halveringstid i vatten är mellan 5 och 20 minuter beroende på vattnets pH.

Toxiska effekter

Ozonets toxiska effekter antas bero på bildning av fria reaktiva radikaler som t.ex. reagerar med sulfhydrylgrupper på proteiner eller ger nedbrytning av omättade fettsyror (8, 33, 92, 104). Arachidonsyra frigörs och bildar prostaglandiner i luftvägarna vid ozoninducerad cellskada, vilket via olika vägar kan orsaka inflammation och bronkiell hyperaktivitet (10, 39, 112). Exponering av

miljöfarliga oxidativa gaser som bl.a. ozon leder till oxidativa förändringar av peptider och proteiner i lungorna (66, 94, 109).

Luftvägar

Experimentella humanstudier

Försämring av lungfunktionen (forcerad vitalkapacitet (FVC) och forcerad expiratorisk volym under 1 sekund (FEV_1)) samt symptom såsom hosta, bröstsmärta, andnöd och huvudvärk har konstaterats efter exponering för 0,5 ppm ozon, upp till 6 timmar (67). Även ökad bronkiell reaktivitet har noterats vid exponering under kortare tid (2 timmar) för liknande koncentrationer av ozon (112). Inga förändringar i lungfunktionen (FEV_1) noterades dock hos försökspersoner som exponerades under vila för ozonhalter lägre än 0,4 ppm under 2 timmar (89). Man såg inte heller någon effekt på lungfunktion eller luftvägskänslighet för kallluft, när 24 friska män exponerades under intermitterant arbete för ozonhalter mellan 0,08 och 0,16 ppm. Exponering för 0,16 ppm ozon upplevdes i denna studie som luftvägsirriterande (82). I studier av Adams (2) användes studieprotokoll med 6,6 timmars exponering för olika koncentrationer, 0,04, 0,06, 0,08 och 0,12 ppm. Inga signifikanta effekter vad gällde lungfunktion eller symptom observerades vid ozonkoncentrationer lägre eller lika med 0,06 ppm. En signifikant FEV_1 -sänkning och kraftigare symptom (sammanvägning av irritation i halsen, hosta, andnöd samt smärta vid djupa andetag) sågs vid koncentrationen 0,08 ppm. Signifikanta effekter rapporterades också med den högre koncentrationen (0,12 ppm) i denna studie. I två andra studier gav exponering för 0,08 ppm ozon under sammanlagt 6,6 timmar och med 5 timmars arbete, signifikant påverkan på både lungfunktion och luftvägskänslighet (54, 88) samt i en av studierna rapporterades även symptom (88). Ett dosrelaterat svar (ozonkoncentrationer från 0,15 till 0,25 ppm) för flera lungfunktionsvariabler och symptom har också visats vid exponering under intermitterant mycket tungt arbete (75). Effekten på lungfunktion ökar alltså med ozonkoncentration, arbetsbelastning och exponeringstid.

Ozoneffekten tycks avta med åldern (89). I en studie där 146 män och 94 kvinnor exponerades för 0,42 ppm under 1,5 timmar sjönk FEV_1 med 16% hos både yngre män och kvinnor (yngre än 35 år). Hos medelålders män (äldre än 35 år) sjönk FEV_1 med 12% och hos medelålders kvinnor med 6% (48).

I en studie av Frampton och medarbetare framkom det att friska rökare, som exponerades för 0,22 ppm under 4 timmars arbete angav färre symptom och blev mindre känsliga i luftvägarna än friska aldrig-rökare (hos 29% av aldrig-rökarna och 12% av rökarna sjönk FEV_1 med mer än 15%). Man fann också att med antalet paketår (kumulativ tobakskonsumtion, t.ex. 1 paketår = ett paket cigaretter om dagen i ett år eller två paket i ett halvt år) minskade ozonkänsligheten (>15% sänkning av FEV_1). Detta kan vara resultatet av en selektion, dvs. att rökare är okänsligare individer (41). Den förklaringen stöds inte av en tidigare studie (38) där 10 rökare exponerades (0,4 ppm i 2 timmar) före och efter 6 månaders rökstopp. Ingen effekt sågs innan rökstoppet av ozonexponeringen, däremot observerades en sänkning av luftvägsflöden (FEF_{25-75}) efter rökstoppet.

Vid upprepade korttidsexponeringar för 0,2 ppm ozon under 4-5 dagar i följd har man konstaterat toleransutveckling (adaptation) med minskning av akuta symptom, lungfunktionspåverkan, retbarhet i luftvägarna samt vissa markörer för inflammation. Men trots adaptation kvarstår inflammationen (64). Toleransen kan kvarstå i 7-20 dagar, men stora individuella skillnader föreligger (19, 35, 55). Denna adaptation har studerats i framförallt djurförsök (32, 59, 68), se nedan under djurdata.

Ökade halter av inflammatoriska celler, företrädesvis neutrofila granulocyter samt olika inflammationsmarkörer (t.ex. prostaglandin E₂, interleukin 6 och 8) har uppmätts både i de centrala (biopsi) och perifera luftvägarna (BAL, bronkoalveolärt lavage) till följd av ozonexponeringen. Dessa inflammatoriska förändringar kunde visas redan 1 timme efter 0,3-0,4 ppm ozonexponering under 1-2 timmars tungt arbete (73) och ökat antal neutrofila granulocyter redan efter 1 timmes exponering (0,15 ppm) (111). Liknande inflammatoriska effekter i bronksköljvätska, med ökad andel neutrofila vita blodkroppar och interleukin-6, visades i en annan studie vid ännu lägre ozonhalter, 0,08 ppm, under 6,6 timmar med tungt arbete (34). Däremot kunde inte Blomberg och medarbetare påvisa någon neutrofil, varken i luftvägar eller i luftvägsmuskulatur (biopsi) hos försökspersoner som utsatts för lätt arbete och 0,2 ppm ozonexponering under 2 timmar (15). Denna skillnad i resultat jämfört med andra exponeringsstudier skulle enligt författarna kunna bero på relativt låg ozondos. Ingen signifikant skillnad i utandad kväveoxid (NO) som markör för oxidativ stress och inflammation kunde visas vid exponering av elva friska personer för 0,2 ppm ozon i 2 timmar, jämfört med exponering för frisk luft (100). Man har inte heller kunnat påvisa något klart samband mellan förändring i lungfunktion och ökning av tidiga inflammationsmarkörer (9).

Betydelsen av genetiskt betingad känslighet för ozonexponering har också studerats. I en experimentell studie (30) exponerades 22 frivilliga försökspersoner för ozon (0,1 ppm, 2 timmar, intermittent arbete) och biomarkörer för inflammation och oxidativ stress analyserades i utandningskondensat och blod. Stora interindividuella skillnader i nivåer av biomarkörer, både före och efter exponering, observerades. Störst effekt av ozonexponeringen sågs bland de individer (n = 8) som hade genotypkombinationen ”vildtyp” (187 Pro) av NAD(P)H: kinonoxidoreduktas (NQO1vt) och avsaknad av glutationtransferas M1 (GSTM1null). Resultaten stöder en tidigare studie från samma forskargrupp (14), där effekter på lungfunktion och serumnivåer av lungspecifikt Clara cell protein (CC16, tidig markör för lungepitelskada) mättes före och efter 2-timmars cykling med ozon-nivåer i omgivningen mellan 0,032 och 0,1 ppm. Vid cykling där ozonnivån översteg 0,08 ppm sågs försämrad lungfunktion och ökning av serumnivåerna av CC16 i gruppen av individer med genotypen NQO1vt och GSTM1null, medan enbart CC16-nivåerna ökade i gruppen av individer med andra genotyper. Man fann ingen relation mellan effekten på CC16 i serum, dvs. epitelskada, och sänkning i lungfunktion, efter exponering för 0,2 ppm ozon under 2 timmar (16). Nivåerna av 8-OHdG (en biomarkör för interaktion mellan reaktivt syre och DNA)

ökade också i den "känsliga" genotyp-gruppen (30). Att GSTM1 kan ha betydelse antyds också i en studie på barn med astma i Mexico City, där effekten av ozon på luftvägsflöden (FEF₂₅₋₇₅) var större (-2,9% per 0,05 ppm) hos barn som saknade GSTM1 jämfört med dem som har denna gen (-0,6% per 0,05 ppm ozon) (107). Genotypen (-308 G/A) för TNF- α (tumor necrosis factor α) har nyligen visats ha betydelse för sänkningen av FEV₁ efter kontrollerad exponering för ozon (0,2-0,4 ppm, 2-4 timmar, intermittent arbete, 51 astmatiker och friska icke-rökare) (132).

Ozon har visats förstärka astmatiska reaktioner hos redan sensibiliserade individer. Vissa studier visar att astmatiker reagerar med kraftigare obstruktion än friska. Större sänkning av FEV₁ och luftvägsflöde efter 2 timmars intermittent exponering för 0,4 ppm ozon sågs hos en grupp astmatiker jämfört med en frisk kontrollgrupp (74). Däremot var det ingen skillnad när det gällde effekter på lungvolym och bronkreaktivitet i denna studie. I en annan studie var det skillnad mellan astmatiker och friska i det inflammatoriska svaret (sputum) men inte i lungfunktion. Effekter sågs efter 1 timmes exponering under vila och lätt arbete med 0,25 ppm men inte med 0,125 ppm ozon (52). Pip i bröstet rapporterades hos 9 av 17 astmatiker, men inte hos någon icke-astmatiker efter exponering för 0,16 ppm under några timmar (53). Alveolära makrofager men inte neutrofila granulocyter ökade i de nedre luftvägarna hos astmatiker efter 4 dagars upprepade exponeringar för 0,2 ppm ozon i 4 timmar (7). Ozonexponering av personer med allergisk astma ger förstärkt ökning av eosinofila granulocyter om exponeringen föregås av en allergenexponering, vilket skulle tyda på synergistisk effekt (124). Data i denna studie visar också att profilen på den inflammatoriska effekten av ozonexponering kan ändras (eosinofil istället för neutrofil) om luftvägsinflammation föreligger hos de exponerade personerna.

I en tidig översiktsartikel från 1981 dras slutsatsen att det inte finns några klara belägg för synergistisk verkan mellan ozon, svaveldioxid och kvävedioxid undersökt med experimentella exponeringar (40). Däremot uppmättes luftvägsobstruktion hos astmatiker i en studie där 13 astmatiker mellan 12 och 18 år exponerades för 0,12 ppm ozon i kombination med svaveldioxid (70). Exponering för 0,12 ppm ozon under 45 minuter följdes av exponering för 0,1 ppm svaveldioxid vilket i denna studie gav en signifikant sänkning av FEV₁. Effekter sågs inte efter exponering för enbart ozon eller svaveldioxid. I ett kammarförsök exponerades försökspersoner (8 atopiker) för ozon 0,3 ppm, för kontorsdamm 75 μm^3 och kombinationen av båda under tre timmar. Enbart exponering för endera faktorerna hade svag eller ingen effekt och det var först när de kombinerades som effekter sågs (93).

Studier av yrkesverksamma

Svetsare exponeras för en blandning av metallpartiklar, men även gaser så som ozon, kväveoxid (NO), kvävedioxid (NO₂) och koloxid (CO). I samband med svetsning har de högsta ozonhalterna uppmätts vid svetsning med skyddsgas i aluminium och rostfritt stål, 0,1 – 0,6 ppm (11, 72, 113). Det finns studier från 1950-talet där mycket högre ozonhalter uppmätts (mellan 1 och 5,5 ppm) (45).

I ljuset av dagens erfarenhet verkar dessa mätresultat vara orimligt höga. Symptom på kronisk bronkit som slemhosta och trånghet i bröstet rapporterades hos fler svetsare, särskilt rökare, än hos kontroller (17). Den komplexa exponering som svetsare utsätts för gör det svårt att fastslå orsakssamband mellan symptom och i detta fall ozon. Sjögren och Ulfvarson kunde dock i en studie visa att respiratoriska symptom ökade signifikant relaterade till ozonkoncentrationen, men inte till partikelhalt, vid svetsning i aluminium (113).

Blekeriarbetare exponeras normalt för låga halter ozon (mindre än 0,04 ppm). Korta högre exponeringskoncentrationer förekommer vid flera tillfällen per månad, i samband med olyckstillbud och gasläckage (98). Arbetare som utsätts upprepade gånger för sådana exponeringstoppar visade tecken på inflammation i luftvägarna, utandad NO hos dessa var 90,0 nl/min jämfört med 58,8 nl/min hos arbetare som inte utsätts för några sådana exponeringstoppar (99). Ökad förekomst av astmasymptom som andnöd och pip i bröstet rapporterades (98) och även ökad förekomst av astma när 228 blekeriarbetare från tre blekerier studerades (97). Vid en uppföljningsstudie visade det sig att bland arbetare som uppgivit att de utsätts för exponeringstoppar redan före första undersökningstillfället, var kronisk luftvägsobstruktion vanligare (16,1%) än hos arbetare som inte blivit utsatta för exponeringstoppar (3,7%) (91). Det bör påpekas att flera arbetare i dessa studier tidigare också varit exponerade för klorjordioxid (ClO₂) eller svaveldioxid (SO₂), men att denna exponering inte utgör en riskfaktor för astma men däremot för kronisk bronkit (49).

I samband med flygning på höga höjder uppgav cirka 8% av flygpersonalen måttliga eller svåra respiratoriska symptom utan någon påverkan på lungfunktionen (2 veckor efter flygningen) (118). Ozonhalten uppgavs under 2 timmar i medeltal till 0,4 ppm. I en liknande undersökning rapporterade personal som flög på hög höjd 3-4 gånger oftare symptom än de som flög på låg höjd (106). Försämrad FEV₁ uppmättes hos 6 personer som under 12 veckors flygning exponerats för 0,5 ppm ozon under 3 timmar/dag, 6 dagar/vecka. Var däremot ozonhalten under 0,2 ppm såg man ingen lungfunktionspåverkan (45). Låg luftfuktighet 6% (1-27%) och stora temperaturvariationer (22,2°C i medeltemperatur, variationsbredd 17,4-26,8) inverkar också på luftkvaliteten i kabinen och eventuella symptom (80). I en annan studie redovisade kabinpersonal kraftigare symptom än både piloter och en kontorsarbetande kontrollgrupp. Atopi och passiv rökning var viktiga faktorer för utfallet (81). Numera är rökning förbjuden på de flesta flyg, men det är inte uteslutet att andra miljöfaktorer, förutom ozon, kan påverka flygpersonals och passagerares eventuella symptom.

Ozongenererande utrustning har också använts vid rengöring av lokaler (t.ex. hotellrum) för att ta bort tobaksrök och andra oönskade lukter. Städpersonal som vistats i rum där en ozongenerator varit på, eller som kommit in alldeles efter att generatoren slagits av (ej angivet hur lång tid efter), har rapporterat ögon- och/eller halsirritation. I en experimentell situation uppmättes ozonhalter på upp till mer än 2 ppm i ett rum under ozonbehandling och 0,2 och 0,1 ppm, 10 respektive 15 minuter efter ozonbehandling (117).

Studier av ozon i omgivningsmiljöer

Med befolkningsbaserade studier har man undersökt exponeringen för luftföroreningar vilka brukar inkludera mätning av ozon (O₃), kvävedioxid (NO₂) och partiklar (PM_{2,5} eller PM₁₀). Vid studier av kortvarig exponering för ozon har symptom och lungfunktion varit de utfallsvariabler som främst studerats och dessa studier har företrädesvis utförts på platser med höga exponeringsnivåer (sommartid). Med longitudinella studier har effekter på människa av långvarig exponering studerats, vilket visar sig som kronisk sjukdom (21, 22).

Tre studier har undersökt om tillväxten av lungor hos unga personer påverkas av halten ozon i utomhusmiljön och kommit till olika resultat. Tager *et al.* (116) fann att medelhalten ozon hade påverkat FEF₂₅₋₇₅ och FEF₇₅ (återspeglar luftvägsmotståndet i de perifera luftvägarna) hos personer uppväxta i Kalifornien, medan en annan studie av unga personer (10-18 år) inte kunde påvisa någon sådan effekt (44). Studien av Tager *et al.* fann effekten huvudsakligen hos personer med små perifera luftvägar (FEF₂₅₋₇₅/FVC, luftvägsmotstånd relaterat till lungvolymen). En österrikisk studie fann att tillväxten av lungor hos barn under tre år påverkades av halten ozon sommartid (42).

Skillnaden mellan friska personer och personer med luftvägssjukdomar, som t.ex. astma har också specialstuderats. Flera studier talar för att man kan relatera visst insjuknande i astma, och framför allt kraftigare symptom och ökat antal attacker av astma och därmed ökad medicinering och sjukhusvistelse, just till ozonhalten (119). En studie visade på en ökad risk att få astma för män som levde och arbetade i områden med höga ozonkoncentrationer (87). Barn med astma eller luftvägssymptom uppvisar inte större absolut sänkning av lungfunktionen än friska men kan ändå uppvisa större känslighet pga. lägre basalvärden. McConnell *et al.* visade att risken för barn som sportar ute att få astma är större än hos andra barn och att också tiden de tillbringade ute spelade roll (86).

Dödlighet i hjärt- och lungsjukdom till följd av ozonexponering är en annan utfallsvariabel som studerats i epidemiologiska studier (bl.a. redovisade i ett temanummer, *Epidemiology*, volym 16, 2005, t.ex. ref. 13 och 58). En Europeisk studie (APHEA-1, Air Pollution and Health: a European Approach) visade att i 6 städer ökade den dagliga mortaliteten med 2,9% (95% konfidensintervall: 1,0-4,9) med varje 0,025 ppm ökning av ozonhalten, mätt på den maximala ozonkoncentrationen under 1 timma (121). Vid en senare utvidgad studie där 23 städer inkluderades (APHEA-2) kunde man också visa påverkan av ozon på mortaliteten men bara under den varmare perioden av året (46). En stor Amerikansk studie (NMMAPS, the National Mortality, Morbidity and Air Pollution Studies) visade också på ett svagt samband mellan ozonexponering och mortalitet under sommaren (108). En ökning med 0,01 ppm ozon ökade dödligheten med 0,41%. För luftkvalitetsstandard för marknära ozon i USA; se vidare under rubriken: Förekomst, användning.

Ozon är ett av många olika ämnen i luftföroreningar i den allmänna miljön och har ofta används som en indikator på kemiska oxidanter, men WHO (128)

bedömer att det finns en effekt av marknära ozon i sig. WHO's senaste rekommendationer för riktlinjer vad det gäller luftkvalitet har sänkts från 0,06 ppm till 0,05 ppm högsta daglig ozonhalt under 8 timmar (128). I studier av effekter av ozon i den allmänna miljön finns till skillnad från en arbetande befolkning känsliga individer i större omfattning.

Korttidsstudier av ozonexponering i olika omgivningsmiljöer har också rapporterats. En grupp med 29 amatör cyklister (medelålder 25 år, variationsbredd 18 till 37 år) undersöktes upprepade gånger före och efter både träning (hjärtfrekvens i medeltal 161 slag/min, medelventilation 70 l/min) och tävling (hjärtfrekvens 176 slag/min, medelventilation 90 l/min) i Holland. Träningspassen och tävlingarna pågick i medeltal 75 minuter och ozonhalten var i medeltal 0,0435 ppm (variationsbredd 0,013 till 0,0975 ppm). Ett signifikant samband sågs mellan försämrad lungfunktion (FVC, FEV₁, PEF) och ozonhalt, även när ozonhalter över 0,06 ppm uteslöts ur analysen. Vid begränsning till observationer under eller lika med 0,04 ppm sågs däremot ingen effekt. Effekterna på lungfunktionen var mer uttalade tidigt än sent på sommaren. Luftvägssymptom (andnöd, tungt att andas och pipande andning) rapporterades mer frekvent (endast andnöd signifikant) med ökande ozonkoncentration upp till 0,1 ppm (20). Spektor och medarbetare såg i en annan studie försämrad lungfunktion vid liknande ozonnivåer hos barn som vistades 4 veckor på ett sommarläger i New Jersey (114). Samma grupp visade också försämring av lungfunktionen hos 30 friska icke-rökande vuxna som tränade ute några timmar varje dag under en sommar (ozonhalter lägre än 0,08 ppm) (115). Träningsintensitet och träningstid varierade stort (ventilation mellan 20 och 153 l/min, träningstid mellan 15 och 55 minuter). Lungfunktionen hos 58 säsongsarbetare (medelålder 44 år, variationsbredd 10 till 69 år) sysselsatta med bärplockning (uppskattat som medeltungt arbete, medelventilation 30 l/min) undersöktes under två månader på sommaren i Canada (18). Den dagliga maximala omgivningsexponeringen för ozon var i medeltal (1 timmes medelvärde) 0,04 ppm (variationsbredd 0,013 till 0,084 ppm). Man fann ett signifikant samband mellan försämrad lungfunktion (FEV₁ och FVC) över dagen och ozonhalten. Effekten kvarstod morgonen efter. Lungfunktionsförsämringen över dagen var fortfarande signifikant när endast dagar med värden på 0,04 ppm och lägre togs med i analysen (18). Barn som vistades på ett sommarläger visade tecken på inflammation i luftvägarna (signifikant höjda NO-värden på kvällen jämfört med utandat NO mätt på morgon) när ozonhalterna var 0,07 ppm eller högre under 8 timmar/dag. Förändringarna i NO var inte relaterade till lungfunktion (95).

Djurdata

Mekanismerna bakom ozoninducerad inflammation och hyperreaktivitet i luftvägarna, liksom bakomliggande orsaker för uppkomst av vävnadsskador (hyperplasi och hypertrofi) i lungorna har studerats i flera djurförsök (27). Tidiga förändringar som effekt av ozonexponering varierar dock mellan arter och stammar.

Karakteristiskt för den akuta effekten är att den ofta är fördröjd efter exponering för 0,5 ppm eller lägre medan koncentrationer över 0,8 ppm ger omedelbar pro-inflammatorisk förändring. Ett kakeksiliknande tillstånd uppkom hos möss efter 3 nätter (8 timmar) exponering för 1 ppm ozon. Mössen förlorade 14% av sin ursprungsvikt och man såg nedreglering av flera olika gener samt interferonberoende gener i levern (77). Efter 1 veckas exponering av råttor med en bakgrundsexponering på 0,06 ppm ozon kombinerat med högre exponering under 9 timmar/dygn (kontinuerligt ökad dos upp till 0,25 ppm efter halva tiden, därefter minskande halt ner till 0,06 ppm), 5 dygn/vecka, såg man akut vävnadsreaktion med epitelinflammation, interstitiellt ödem och cellhypertrofi samt invandring av makrofager (25).

Kronisk exponering för samma låga halt ozon orsakade epitelinflammation och interstitiell fibros i den proximala alveolära regionen samt invandring av bronkiella epitelceller. Några fibrosförändringar kunde inte påvisas då möss exponerades för 0,2 och 0,5 ppm ozon (78). Påverkan på lungans morfologi och funktion har iakttagits vid upprepade exponeringar hos Makak-apor. Aporna som exponerades för 0,15 ppm och 0,3 ppm, 8 tim/dag under 6 eller 90 dagar uppvisade tillväxt (hyperplasi och hypertrofi) av kubiska celler i de finaste luftvägarna redan efter 6 dagar vid den lägsta exponeringsnivån (47).

Man har visat på flera faktorer som är nödvändiga för invandringen av neutrofila granulocyter och därmed uppkomst av hyperreaktiva luftvägar, som uppreglering av kemokin-receptor CXCR2 som uttrycks på neutrofiler, monocyter och T-celler (61) liksom pro-inflammatoriska cytokinen TNF- α (28). Också aktivering av komplementsystemet, som inducerar neutrofil inflammation och hyperreaktivitet i luftvägarna, sågs efter ozonexponering av möss för 2 ppm i 3 timmar (102). Eosinofila granulocyterna visades ha dubbla roller efter akut ozonexponering av marsvin för 2 ppm ozon i 4 timmar. Eosinofilerna medverkade till uppkomsten av hyperreaktivitet i luftvägarna i ett tidigt skede och senare vid reparationen av de skadade parasympatiska nerverna (133). En ökning av alveolära makrofager hos kaniner har visats 7 dagar efter en enstaka exponering för 0,1 ppm ozon (36).

Kväveoxid (NO) påverkar inflammation samt orsakar vasodilatation och bronkdilatation. När olika isoformer av NO-syntas (NOS) mättes i lungvävnad hos möss efter exponering, såg man uppreglering av eNOS (endotelt) och nNOS (neuronalt) vilket skulle kunna orsaka ökad luftvägskänslighet efter exponeringen för ozon (60).

Ozontolerans med minskning av markörer på inflammation och oxidativ stress över tid har visats i ett exponeringsförsök där sex kalvar exponerades för 0,75 ppm ozon, 12 tim/dag under 7 dagar (68). Adaptation av luftvägarnas metakolin-känsligheten hos möss som exponerades för 2 ppm ozon i 4, 8 eller 12 veckor har också visats (59).

Genetiska faktorer har också studerats i djurförsök för att finna eventuella grupper med ökad risk för negativa effekter av ozon (132). Man har funnit ett klart genetisk orsakssamband till reaktionen på ozon hos olika djurstammar och

identifiering av aktuella gener (t.ex. TNF- α) har också gjorts (110). Toll-like receptor 4 (Tlr-4, även inblandad i medfödd immunitet och endotoxinkänslighet) framkom som en stark genetisk kandidat till variansen i ozon-inducerad lung-hyperpermeabilitet i en studie där möss exponerats i 72 timmar för 0,3 ppm ozon (69).

Att luftvägsallergi utgör en riskfaktor vid upprepad ozonexponering har också visats i djurförsök. Den antigenpresenterande aktiviteten, mätt som uttryck av antigenpresenterande molekyler på cellytan (Ia, B7.1, B7.2 och CD11b/c), ökade hos allergeninducerade djur (med ovalbumin, OVA) efter exponering med olika doser av ozon (0,3-1 ppm). Denna ökade aktivitet föreslås förvärra allergiska symptom (71). Även allergiska nässymptom orsakade av infiltration av eosinofila granulocyter förvärrades dosberoende (0,1-0,6 ppm ozon) hos OVA-inducerade marsvin (57). Hyperplasi i alveolära luftvägsepitelet med ökad luftvägsresistans och sänkt dynamisk compliance påvisades hos allergen-inducerade (OVA) gnagare efter 5 veckors ozonexponering (1 ppm) (43). Däremot hade ozon (0,3 ppm) ingen påverkan på emfysemutvecklingen hos möss där emfysem inducerats med cigarettök (84).

Samverkansmekanismer har också studerats i djurförsök. Endotoxin och ozon-exponering förstärker och förlänger tillsammans den inflammatoriska processen, med ökade halter kemokiner och cytokiner samt ökad ödembildning i lungorna (62, 125). Hos råttor som exponerades för en yrkesmässigt relevant halt av Cr(VI) ($360 \mu\text{g Cr/m}^3$) i kombination med 0,3 ppm ozon uppvisades ändring av mekanismer bakom lung-clearance av Cr-partiklar (partikelupptag och bearbetning av alveolära makrofager). Denna ozonrelaterade ändring i clearance skulle kunna utgöra en ökad hälsorisk (carcinogen) hos svetsare som exponeras för olösliga och svagt lösliga Cr-föreningar (29).

När exponeringen sker under arbete (gång) har det på råttor visats att skador når längre ner i luftvägarna (85). Man visade också en additiv effekt mellan ozon och formaldehyd i denna studie.

Övriga effekter

Vid fotokopiering i dåligt ventilerade rum visade en studie (134) att det fanns ett samband mellan ökad halt av ozon och minskade halter av bl.a. antioxidanter i kroppen. Åttio icke-rökande personer som kopierade jämfördes med 80 kontrollpersoner i denna studie där ozonhalten varierade mellan 0,05 och 0,2 ppm. Exponeringsmätningarna i studien är dock så bristfälliga att några dos-responssamband inte kan bestämmas.

Cirkulatoriska effekter som påverkan på hjärtfrekvens och blodtryck har visats vid försök på råttor som exponerades 3 timmar med 1 ppm ozon medan djur som exponeras för luft förblev opåverkade. Även EKG-påverkan observerades (122). Samma forskargrupp fann att antalet episoder med bradykardi ökade med ökad halt ozon samtidigt som man fick påverkan på hjärnaktiviteten (6). Anatomiskt har man också sett tecken på extra- och intracellulära ödem i hjärta hos råttor, efter

exponering för 0,7 ppm ozon under 5 dagar. Dessa resultat skulle indikera att exponering för sådana nivåer påverkar hjärta och hjärna (105).

Sömnrubbingar har noterats hos djur som exponerats för ozon. Fysiologiska och biokemiska förändringar (t.ex. katekolaminer, serotonin och acetylkolin) i centrala nervsystemet kan vara orsak till dessa störningar. I en studie visades rubbing i sömn-vaken cykeln hos råttor efter exponering i 24 timmar för 0,5 ppm ozon. Dessutom sågs störning i hjärtrytm och acetylkolinutsöndring (3).

Oxidativ stress i huden som effekt av ozonexponering har studerats av Valacchi *et al.* I en studie där ett hudparti på möss exponerades med en engångsdos, 8 ppm i 2 timmar, kunde man påvisa oxidation av lipider och proteiner i huden (127). I en senare studie av samma grupp exponerades möss för 0,8 ppm, 6 timmar/dag i 6 på varandra följande dagar, vilket inducerade pro-inflammatoriska mediatorer och skyddande proteiner både i lungor och i huden (126).

Mutagenicitet, Carcinogenitet, Reproduktionseffekter

Ozon är mutagent i bakterier, *E.coli* (76) och *Salmonella* (129) samt jästceller, *Saccharomyces cerevisiae* (37). DNA-skada orsakad av ozon är också mutagent i humana celler (293-KMT11 cellinje). *In vitro* exponering av plasmid-DNA med 20 ppm ozon under 10, 30 eller 60 minuter följt av transfektion av plasmiden till cellerna och efterföljande DNA replikation visade mutationer i den humana cellinjen. Mutationerna var av samma slag som de som orsakas av reaktiva syreintermediärer (63). Genotoxisk effekt i cellkultur har påvisats vid ozonhalter mellan 0,15 och 1 ppm (22).

Lungadenom har inducerats hos möss av stammen A/J (som har lätt för att utveckla lungadenom) men inte hos möss av den mer resistenta Swiss-Webster stammen. En signifikant ökning sågs efter exponering för 0,8 ppm under 8 timmar per natt, 7 nätter i veckan under 18 veckor, men ingen ökning vid 0,4 ppm ozon (79). I en annan studie där honmöss av A/J stammen exponerades sammanlagt 9 månader för 0,12, 0,5 och 1 ppm kunde man inte konstatera någon cancerogen effekt av ozonexponeringen (130). I en NTP-studie exponerades möss (B6C3F₁) för 0,06, 0,25 och 1 ppm ozon under 6 timmar per dag, 5 dagar i veckan under 105 veckor (två år) eller 130 veckor (livstid, endast de två högsta exponeringarna). En signifikant ökning av alveolära/bronkiolära adenom och carcinom sågs i honmöss och en icke signifikant ökning i hanmöss vid den högsta exponeringen jämfört med oexponerade kontroller (51, 96). Ingen ökad tumörförekomst sågs hos råttor (F344/N) exponerade på samma sätt i 105 eller 125 veckor. Inte heller sågs någon ökning av NNK (4-[N-metyl-N-nitrosamino]-1-[3-pyridyl]-1-butanon) -inducerade lungtumörer hos hanråttor exponerade för 0,5 ppm ozon (96). NTPs egen bedömning av studien var att det finns "equivocal evidence" och "some evidence" för carcinogen aktivitet av ozon i han- respektive honmöss av stammen B6C3F₁, men "no evidence" i F344/N råttor (96). Tumörer har inte uppträtt hos råttor eller hamstrar. Hos hamstrar som exponerats under 6 månader för 0,8 ppm sågs ingen tumörbildning, varken i perifera lungor eller i näshålan (131). En annan studie där råttor exponerades för 0,05 ppm ozon, 10 timmar per dag i 13 månader sågs inga

adenom eller carcinom (56). Behandlades råttorna däremot med N-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamin (BHPN) före exponering för ozon och kvävedioxid såg man en signifikant ökad tumörbildning. Eftersom tumörer endast uppträtt hos ett djurslag är det svårt att värdera betydelsen av ozonexponering för människa (22).

Ingen signifikant ökning av antalet kromosomskador kunde konstateras hos 30 försökspersoner som exponerats för 0,4 ppm ozon under 4 timmar (90). Hos försökspersoner sågs en ökning av 8-hydroxy-2'-deoxyguanosin (en biomarkör för interaktion mellan reaktivt syre och DNA) efter ozonexponering för 0,1 ppm under 2 timmars intermitterant arbete (30).

En befolkningsstudie har t.ex. visat signifikant positiv korrelation mellan ozonkoncentration och nivån av DNA-addukter i blod hos vuxna i Florens (101) och en annan studie har visat tecken på genetisk skada i celler från munhåleslemhinna i form av en högre förekomst av mikrokärnor hos de studenter som under sommaren vistats i en stad med hög ozonnivå (i medeltal 50 dagar över det fastställda gränsvärdet på 0,09 ppm), jämfört med de som vistats i en stad med lägre nivå. Vidare sågs en ökning av mikrokärnor i celler från munhålan då 15 studenter exponerades för 0,2 ppm under 4 timmar (26). Fler enkelsträngsbrott på DNA i näsepitel hos barn och vuxna exponerade för luftföroreningar med höga halter ozon i Mexico City (medeltal 0,25 ppm) jämfört med en kontrollgrupp, kan vara bevis på att ozonexponering leder till DNA-fragmentering (23).

Sambandet mellan exponering för partiklar (PM₁₀), svaveldioxid och ozon i omgivningsluften och mortalitet respektive incidens av lungcancer undersöktes i en kohort av 6338 icke rökande sjundedagsadventister i Kalifornien (1, 12). Bland männen ökade både lungcancerincidens och mortalitet med ökande exponering för såväl partiklar, svaveldioxid som ozon. Bland kvinnor var sambandet med ozon svagt. Författarna påpekar att tolkningen försvåras av att ozonhalten samvarierade starkt med PM₁₀-halten, men en analysmodell som inkluderade båda luftföroreningarna tydde på att ozon skulle kunna ha en egen carcinogen effekt. I den stora American Cancer Society-studien, omfattande ca 500 000 vuxna i USA, förelåg inget samband mellan ozonhalt och lungcancermortalitet (103).

Ozon är inte klassificerat avseende carcinogenicitet av IARC (International Agency for Research on Cancer) eller EU.

Hos dräktiga möss som exponerades under hela dräktigheten (0,1-0,2 ppm, 7 timmar/dag, 5 dagar/vecka) förekom ökning av den neonatala dödligheten (45). Även onormala kontraktioner i livmodern påvisades hos råttor under dräktighetsdag 5 och 10 efter exponering för 3 ppm ozon (24).

Dos-effekt/Dos-respons samband

Samband mellan effekter och exponering för olika lufthalter av ozon hos människa har sammanfattats i tabell 1. I tabell 2 sammanfattas effekter i djurförsök vid exponering för låga halter ozon.

Symptom (hosta och inandningssvårighet), ökad retbarhet och akut sänkning av lungfunktionen (7-8%) kunde sammankopplas med exponering för ozonnivåer

på 0,08 ppm i experimentella studier (se tabell 1). Däremot i en studie där ozon-nivåerna under lätt arbete var 0,06 ppm sågs ingen effekt av exponeringen. Stora individuella variationer i känslighet för ozon förekommer. Vid högre koncentrationer, 0,16 ppm, upplevs kraftigare symptom (pip i bröstet) och fler sjukdomsattacker förekommer hos personer med astma och/eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom, vilket leder till fler akuta sjukhusbesök.

Det finns viss samstämmighet mellan studier av yrkesexponerade och experimentella studier på människa och djur. De visar att ozonexponering ger inflammatoriska förändringar i luftvägsepitelet. Ökat antal neutrofila granulocyter har visats både hos kaniner som exponerats för 0,1 ppm och i humanstudier vid exponering för ozonhalter ner till och med 0,08 ppm. Också den ökade antigenpresenterande aktiviteten som mätts hos allergeninducerade djur visar att luftvägsallergi utgör en riskfaktor för förvärrande av symptom hos allergiker vid upprepade ozonexponeringar.

Om ozon är cancerframkallande hos människa kan ej bedömas. Ozon är mutagen i *in vitro*-tester och människor exponerade för ozonhalter på 0,1 ppm får DNA skador. Tumörer har studerats vid djurexponering men endast påvisats hos ett djurslag (möss). Ett statistiskt samband mellan ozonhalt och ökat insjuknande och dödlighet i cancer hos män har påvisats, men annan exponering kan ha medverkat.

Hos arbetare i olika branscher som exponeras för låga ozonhalter har effekter i samband med exponering påvisats främst med ökning av olika luftvägssymptom. Kronisk luftvägsobstruktion har observerats hos blekeriarbetare som genom t.ex. gasläckage utsatts för upprepade korta exponeringstoppar. Ofta förekommer komplex exponering som vid svetsning vilket gör det svårt att fastslå dos-effekt/dos-respons samband.

I befolkningsstudier har man funnit samband mellan halten av ozon i utomhusluft och dödlighet, sjuklighet och luftvägssymptom. Det finns också sådana studier som antyder att ozonhalten kan påverka tillväxten av lungorna. I några av dessa studier har man funnit effekter av ozon vid lägre nivåer (lägre än 0,06 ppm) än i experimentella studier. En förklaring till denna skillnad kan vara att befolkningsstudier inkluderar känsligare individer, t.ex. barn, gamla och sjuka. Även i korttidsstudier med omgivningsexponering för ozon har effekter visats, både på barn och vuxna. I en studie på amatörcyklister sågs försämrad lungfunktion vid mycket tungt arbete (cykeltävling/träning) och en exponeringsnivå $\leq 0,06$ ppm ozon och i en studie av säsongarbetare (bärplockning) med medeltungt arbete vid $\leq 0,04$ ppm. En förklaring till de låga effektnivåerna, jämfört med kammarstudierna, är den högre arbetsbelastningen i dessa korttidsstudier. Det har även föreslagits att andra faktorer i omgivningen kan potentiella ozoneffekterna (115). Att överföra dessa fynd med omgivningsexponering till arbetsmiljön försvåras vidare av att i omgivningsmiljön mäts ozon som en markör för en föroreningsituation som kan skilja sig väsentligt från den i en arbetsmiljö. Ozon är en av många föroreningar och dessa kan samvariera med ozon.

Slutsatser

Den kritiska effekten vid exponering för ozon bedöms vara luftvägssymptom och försämrad lungfunktion. I experimentella studier har sådana effekter påvisats vid ozonhalter ner till 0,08 ppm under 6 timmars lätt arbete. I korttidsstudier med omgivningsexponering, där ozon används som en indikator på föroreningar i omgivningsmiljön, har effekt på lungfunktionen visats vid lägre exponeringsnivåer.

Tabell 1. Effekter på människa experimentellt exponerade för låga halter av ozon och i korttidsstudier med ozonexponering i omgivningsmiljön.

ppm	Exponering		Antal försöks- personer	Effekter	Ref.
	längd (tim)	arbetstyngd*			
0,4	1-2	Vila	13	Ingen påverkan på FEV ₁	89
0,4	2	Vila	30 män	Ingen ökning av antalet kromosomskador	90
0,4	2	Medeltungt arbete, 1 tim	7 män 3 kvinnor	Ökad bronkiell reaktivitet (metakolin)	112
0,22	4	Tungt arbete	56 aldrig-rökare 34 rökare	Rökare hade färre symptom och mindre FEV ₁ -sänkning än aldrig-rökare	41
0,16	7,6	Lätt arbete	17 astma 13 norm	Astmasymptom (pip i bröstet) hos astmatiker (9 av 17)	53
0,16	2	Mycket tungt arbete, 1 tim	24 män	Luftvägsirriterande	82
0,15	1 (3 dagar)	Vila	5	Ökat antal neutrofila granulocyter i nedre luftvägar	111
0,15	2	Mycket tungt arbete, 0,9 tim	20 män	Koncentrationsrelaterad effekt på luftvägsflöden, konduktans och TLC (total lung capacity), samt symptom	75
0,12	0,75	Vila	8 män 5 kvinnor med astma	Större sänkning av FEV ₁ och V _{max} hos astmatiker vid exponering för O ₃ + SO ₂ än enbart O ₃	70
0,1	2	Lätt intermittent arbete	12 män 10 kvinnor	DNA skador. Förändring i biomarkörer för inflammation och oxidativ stress	30
0,08	6,6	Tungt arbete	38 män	Ökad luftvägskänslighet och symptom. Sänkt FEV ₁ (8,4%)	88
0,08	6,6	Medeltungt arbete	22 män	Försämrad lungfunktion (7,1%) Ökad bronkiell reaktivitet (metakolin)	54

Tabell 1. Fortsättning.

ppm	Exponering		Antal försöks- personer	Effekter	Ref.
	längd (tim)	arbetstyngd*			
0,08	2	Mycket tungt arbete, 1 tim	24 män	Ingen signifikant försämring av lungfunktion eller ökad bronkiell reaktivitet (kalluft). Milt irriterande	82
0,08	6,6	Tungt arbete	18 män	Ökad antal neutrofila granulocyter, PGE ₂ , LDH och IL-6 i BAL	34
≤0,08**	29 (15 -55) min/tillfälle	Lätt till mycket tung träning	20 män 10 kvinnor	Försämrad lungfunktion	115
0,08	6,6	Lätt arbete	15 män 15 kvinnor	Symptom och försämring av lungfunktion	2
0,06	6,6	Lätt arbete	15 män 15 kvinnor	Inga symptom eller lungfunktionsförändringar	2
≤0,06**	75 (10 - 145) min/tillfälle	Cykling, mycket tungt arbete	29 män	Försämrad lungfunktion	20
≤0,06**	4 veckor	Sommarläger	53 pojkar 38 flickor	Sänkta PEF-värden	114
≤0,04**	11 tim/d 2 månader	Medeltungt arbete	26 män 32 kvinnor	Försämrad lungfunktion	18
0,02	-	-	10	9 av 10 känner lukt	50

*Arbetstyngd klassificerad enligt AFS 2005:17 (5).

**Omgivningsexponering.

Tabell 2. Effekter i djurförsök vid exponering för låga halter av ozon.

Exponering		Djurart	Effekter	Ref.
ppm	längd			
1,0	5 d/v x 5 v	Möss (allergen-inducerade)	Hyperplasi i alveolära luftvägs-epitelet. Ökad luftvägsresistans	43
1,0	3 tim	Råttor	Påverkan på hjärtfrekvens och blodtryck	122
1,0	6 tim/d, 5 d/v x 130 v	Möss	Signifikant ökning av adenom och carcinom i lunga	51
1,0	8 tim/natt x 3 nätter	Möss	Viktminskning	77
1,0	6 tim/d, 5 d/v x 9 månader	Möss (A/J, honor)	Ingen cancerogen effekt	130
0,8	6 tim/d x 6 d	Möss	Induktion av pro-inflammatoriska mediatorer i lunga och hud	126
0,8	8 tim/natt 7 nätter/v x 18 v	Möss (A/J)	Ökning av lungadenom	79
0,8	6 månader	Hamster	Ingen adenom eller carcinom bildning	131
0,7	5 d	Råttor	Förändring i hjärtats morfologi	105
0,5	3 x 60 min/v 2 v	Möss	Ingen fibrosförändring	78
0,5	24 tim	Råttor	Rubbningar i vaken-sömn cykeln	3
0,3	72 tim	Möss	Lunghyperpermeabilitet	69
0,3	3 d/2 v x 3	Råttor (allergen-inducerade)	Ökad antigenpresenterande aktivitet	71
0,3	8 tim/natt 5 nätter/v i upp till 32v	Möss	Ingen påverkan på emfysemutvecklingen	84
0,06 + 0,25* (maxexp)	1v (78v) 5 d/v	Råttor	Akut vävnadsreaktion (1 v) Fibros (78 v)	25
0,2	7 tim/d, 5 d/v under hela dräktigheten	Möss	Ökad neonatal dödlighet	45
0,15	8 tim/d x 6 d	Apor	Hyperplasi och hypertrofi i finaste luftvägarna	47
0,1-0,6	5 v	Marsvin (allergen-inducerade)	Dosberoende nässymptom och ökning av eosinofiler	57
0,1	2 tim	Kaniner	Ökning av alveolära makrofager	36
0,05	10 tim/d x 13 månader	Råttor	Ingen adenom eller carcinom bildning	56

* Djuren exponerades under ett dygn för: 0,12 mg/m³ i 15 timmar. Därefter ökades koncentrationen kontinuerligt till maximalt 0,5 mg/m³ för att därefter minskas kontinuerligt tillbaka till 0,12 mg/m³ under totalt en 9-timmarsperiod.

Referenser

1. Abbey DE, Nishino N, McDonnell WF, Burchette RJ, Knutsen SF, Lawrence Beeson W, Yang JX. Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:373-382.
2. Adams WC. Comparison of chamber and face-mask 6.6-hour exposures to ozone on pulmonary function and symptoms responses. *Inhal Toxicol* 2002;14:745-764.
3. Alfaro-Rodriguez A, Gonzalez-Pina R. Ozone-induced paradoxical sleep decrease is related to diminished acetylcholine levels in the medial preoptic area in rats. *Chem Biol Interact* 2005;151:151-158.
4. Algebo P, Ringmar A, Norén O, Torén A. *Behandling av ventilationsluft från svinstall med ozon - en utvärdering*. JTI-rapport, Lantbruk & Industri 312, 2003.
5. Arbetsmiljöverket. Hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar. *Arbetsmiljöverkets författningssamling AFS 2005:17*. Arbetsmiljöverket, Solna, 2005.
6. Arito H, Uchiyama I, Arakawa H, Yokoyama E. Ozone-induced bradycardia and arrhythmia and their relation to sleep-wakefulness in rats. *Toxicol Lett* 1990;52:169-178.
7. Arjomandi M, Witten A, Abbritti E, Reintjes K, Schmidlin I, Zhai W, Solomon C, Balmes J. Repeated exposure to ozone increases alveolar macrophage recruitment into asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:427-432.
8. Balchum OJ, O'Brien JS, Goldstein BD. Ozone and unsaturated fatty acids. *Arch Environ Health* 1971;22:32-34.
9. Balmes JR, Chen LL, Scannell C, Tager I, Christian D, Hearne PQ, Kelly T, Aris RM. Ozone-induced decrements in FEV1 and FVC do not correlate with measures of inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:904-909.
10. Beckett WS, McDonnell WF, Horstman DH, House DE. Role of the parasympathetic nervous system in acute lung response to ozone. *J Appl Physiol* 1985;59:1879-1885.
11. Beckett WS, Pace PE, Sferlazza SJ, Perlman GD, Chen AH, Xu XP. Airway reactivity in welders: a controlled prospective cohort study. *J Occup Environ Med* 1996;38:1229-1238.
12. Beeson WL, Abbey DE, Knutsen SF. Long-term concentrations of ambient air pollutants and incident lung cancer in California adults: results from the AHSMOG study. *Environ Health Perspect* 1998;106:813-823.
13. Bell ML, Dominici F, Samet JM. A meta-analysis of time-series studies of ozone and mortality with comparison to the national morbidity, mortality, and air pollution study. *Epidemiology* 2005;16:436-445.
14. Bergamaschi E, De Palma G, Mozzoni P, Vanni S, Vettori MV, Broeckaert F, Bernard A, Mutti A. Polymorphism of quinone-metabolizing enzymes and susceptibility to ozone-induced acute effects. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1426-1431.
15. Blomberg A, Mudway IS, Nordenhäll C, Hedenström H, Kelly FJ, Frew AJ, Holgate ST, Sandström T. Ozone-induced lung function decrements do not correlate with early airway inflammatory or antioxidant responses. *Eur Respir J* 1999;13:1418-1428.
16. Blomberg A, Mudway I, Svensson M, Hagenbjörk-Gustafsson A, Thomasson L, Helleday R, Dumont X, Forsberg B, Nordberg G, Bernard A. Clara cell protein as a biomarker for ozone-induced lung injury in humans. *Eur Respir J* 2003;22:883-888.
17. Bradshaw LM, Fishwick D, Slater T, Pearce N. Chronic bronchitis, work related respiratory symptoms, and pulmonary function in welders in New Zealand. *Occup Environ Med* 1998;55:150-154.
18. Brauer M, Blair J, Vedal S. Effect of ambient ozone exposure on lung function in farm workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:981-987.
19. Bromberg PA, Hazucha MJ. Is "adaptation" to ozone protective? *Am Rev Respir Dis* 1982;125:489-490.

20. Brunekreef B, Hoek G, Breugelmans O, Leentvaar M. Respiratory effects of low-level photochemical air pollution in amateur cyclists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:962-966.
21. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet* 2002;360:1233-1242.
22. Bylin G, Cotgrave I, Gustafsson L, Nyberg F, Pershagen G, Sundell J, Victorin K, Zuber A. Health risk evaluation of ozone. *Scand J Work Environ Health* 1996;22 Suppl 3:104 p.
23. Calderon-Garciduenas L, Osnaya-Brizuela N, Ramirez-Martinez L, Villarreal-Calderon A. DNA strand breaks in human nasal respiratory epithelium are induced upon exposure to urban pollution. *Environ Health Perspect* 1996;104:160-168.
24. Campos-Bedolla P, Vargas MH, Montano LM. Effect of acute ozone exposure on pregnant rat uterus contractile responses. *Reprod Toxicol* 2002;16:269-273.
25. Chang LY, Huang Y, Stockstill BL, Graham JA, Grose EC, Menache MG, Miller FJ, Costa DL, Crapo JD. Epithelial injury and interstitial fibrosis in the proximal alveolar regions of rats chronically exposed to a simulated pattern of urban ambient ozone. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992;115:241-252.
26. Chen C, Arjomandi M, Qin H, Balmes J, Tager I, Holland N. Cytogenetic damage in buccal epithelia and peripheral lymphocytes of young healthy individuals exposed to ozone. *Mutagenesis* 2006;21:131-137.
27. Chitano P, Hosselet JJ, Mapp CE, Fabbri LM. Effect of oxidant air pollutants on the respiratory system: insights from experimental animal research. *Eur Respir J* 1995;8:1357-1371.
28. Cho HY, Zhang LY, Kleeberger SR. Ozone-induced lung inflammation and hyperreactivity are mediated via tumor necrosis factor-alpha receptors. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;280:L537-L546.
29. Cohen MD, Sisco M, Baker K, Bowser D, Chen LC, Schlesinger RB. Impact of coexposure to ozone on the carcinogenic potential of inhaled chromium. 1. effects on retention and on extra- and intracellular distribution. *J Toxicol Environ Health A* 2003;66:39-55.
30. Corradi M, Alinovi R, Goldoni M, Vettori M, Folesani G, Mozzoni P, Cavazzini S, Bergamaschi E, Rossi L, Mutti A. Biomarkers of oxidative stress after controlled human exposure to ozone. *Toxicol Lett* 2002;134:219-225.
31. Cotgreave IA. Absorption and metabolic fate of ozone - the molecular basis of ozone-induced toxicity. *Scand J Work Environ Health* 1996;22 Suppl 3:15-26.
32. Cross CE, De Lucia AJ, Reddy AK, Hussain MZ, Chow CK. Ozone interactions with lung tissue. Biochemical approaches. *Am J Med* 1976;60:929-935.
33. DeLucia AJ, Mustafa MG, Hussain MZ, Cross CE. Ozone interaction with rodent lung. III. Oxidation of reduced glutathione and formation of mixed disulfides between protein and nonprotein sulfhydryls. *J Clin Invest* 1975;55:794-802.
34. Devlin RB, McDonnell WF, Mann R, Becker S, House DE, Schreinemachers D, Koren HS. Exposure of humans to ambient levels of ozone for 6.6 hours causes cellular and biochemical changes in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991;4:72-81.
35. Dimeo MJ, Glenn MG, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA, Boushey HA. Threshold concentration of ozone causing an increase in bronchial reactivity in humans and adaptation with repeated exposures. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:245-248.
36. Driscoll KE, Vollmuth TA, Schlesinger RB. Acute and subchronic ozone inhalation in the rabbit: response of alveolar macrophages. *J Toxicol Environ Health* 1987;21:27-43.
37. Dubeau H, Chung YS. Genetic effects of ozone: induction of point mutation and genetic recombination in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 1982;102:249-259.
38. Emmons K, Foster WM. Smoking cessation and acute airway response to ozone. *Arch Environ Health* 1991;46:288-295.
39. Fabbri L, Mapp C, Rossi A, Sarto F, Trevisan A, De Rosa E. Pulmonary changes due to low level occupational exposure to ozone. *Med Lav* 1979;70:307-312.

40. Folinsbee LJ. Effects of ozone exposure on lung function in man: a review. *Rev Environ Health* 1981;3:211-240.
41. Frampton MW, Morrow PE, Torres A, Cox C, Voter KZ, Utell MJ. Ozone responsiveness in smokers and nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:116-121.
42. Frischer T, Studnicka M, Gartner C, Tauber E, Horak F, Veiter A, Spengler J, Kuhr J, Urbanek R. Lung function growth and ambient ozone. A three-year population study in school children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:390-396.
43. Funabashi H, Shima M, Kuwaki T, Hiroshima K, Kuriyama T. Effects of repeated ozone exposure on pulmonary function and bronchial responsiveness in mice sensitized with ovalbumin. *Toxicology* 2004;204:75-83.
44. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, McConnell R, Kuenzli N, Lurmann F, Rappaport E, Margolis H, Bates D, Peters J. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351:1057-1067.
45. Grenquist-Nordén B. *Nordiska Expertgruppen för gränsvärdesdokumentation* 70. Ozon. Arbete och Hälsa 1986;28:1-49. Arbetskyddsverket, Solna.
46. Gryparis A, Forsberg B, Katsouyanni K, Analitis A, Touloumi G, Schwartz J, Samoli E, Medina S, Anderson HR, Niciu EM, Wichmann HE, Kriz B, Kosnik M, Skorkovsky J, Vonk JM, Dortbudak Z. Acute effects of ozone on mortality from the "Air pollution and health: a European approach" project. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1080-1087.
47. Harkema JR, Plopper CG, Hyde DM, St George JA, Wilson DW, Dungworth DL. Response of macaque bronchiolar epithelium to ambient concentrations of ozone. *Am J Pathol* 1993;143:857-866.
48. Hazucha MJ, Folinsbee LJ, Bromberg PA. Distribution and reproducibility of spirometric response to ozone by gender and age. *J Appl Physiol* 2003;95:1917-1925.
49. Henneberger PK, Olin AC, Andersson E, Hagberg S, Torén K. The incidence of respiratory symptoms and diseases among pulp mill workers with peak exposures to ozone and other irritant gases. *Chest* 2005;128:3028-3037.
50. Henschler D, Stier A, Beck H, Neumann W. Geruchsschwellen einiger wichtiger Reizgase (Schwefeldioxyd, Ozon, Stickstoffdioxyd) und Erscheinungen bei der Einwirkung geringer Konzentrationen auf den Menschen [The odor threshold of some important irritant gases (sulfur dioxide, ozone, nitrogen dioxide) and the manifestations of the effect of small concentrations on man]. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 1960;17:547-570. (på tyska)
51. Herbert RA, Hailey JR, Grumbein S, Chou BJ, Sills RC, Haseman JK, Goehl T, Miller RA, Roycroft JH, Boorman GA. Two-year and lifetime toxicity and carcinogenicity studies of ozone in B6C3F1 mice. *Toxicol Pathol* 1996;24:539-548.
52. Holz O, Jorres RA, Timm P, Mucke M, Richter K, Koschyk S, Magnussen H. Ozone-induced airway inflammatory changes differ between individuals and are reproducible. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:776-784.
53. Horstman DH, Ball BA, Brown J, Gerrity T, Folinsbee LJ. Comparison of pulmonary responses of asthmatic and nonasthmatic subjects performing light exercise while exposed to a low level of ozone. *Toxicol Ind Health* 1995;11:369-385.
54. Horstman DH, Folinsbee LJ, Ives PJ, Abdul-Salaam S, McDonnell WF. Ozone concentration and pulmonary response relationships for 6.6-hour exposures with five hours of moderate exercise to 0.08, 0.10, and 0.12 ppm. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1158-1163.
55. Horvath SM, Gliner JA, Folinsbee LJ. Adaptation to ozone: duration of effect. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:496-499.
56. Ichinose T, Sagai M. Combined exposure to NO₂, O₃ and H₂SO₄-aerosol and lung tumor formation in rats. *Toxicology* 1992;74:173-184.
57. Iijima MK, Kobayashi T. Nasal allergy-like symptoms aggravated by ozone exposure in a concentration-dependent manner in guinea pigs. *Toxicology* 2004;199:73-83.

58. Ito K, De Leon SF, Lippmann M. Associations between ozone and daily mortality: analysis and meta-analysis. *Epidemiology* 2005;16:446-457.
59. Jang AS, Choi IS, Lee JH, Park CS. Prolonged ozone exposure in a murine model of asthma: adaptation of airway responsiveness and airway remodeling. *Respir Res* 2006;7 (Article 24):1-8.
60. Jang AS, Choi IS, Lee JU, Park SW, Lee JH, Park CS. Changes in the expression of NO synthase isoforms after ozone: the effects of allergen exposure. *Respir Res* 2004;5 (Article 5):1-7.
61. Johnston RA, Mizgerd JP, Shore SA. CXCR2 is essential for maximal neutrophil recruitment and methacholine responsiveness after ozone exposure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L61-L67.
62. Johnston CJ, Oberdorster G, Gelein R, Finkelstein JN. Endotoxin potentiates ozone-induced pulmonary chemokine and inflammatory responses. *Exp Lung Res* 2002;28:419-433.
63. Jorge SA, Menck CF, Sies H, Osborne MR, Phillips DH, Sarasin A, Stary A. Mutagenic fingerprint of ozone in human cells. *DNA Repair (Amst)* 2002;1:369-378.
64. Jorres RA, Holz O, Zachgo W, Timm P, Koschyk S, Muller B, Grimminger F, Seeger W, Kelly FJ, Dunster C, Frischer T, Lubec G, Waschewski M, Niendorf A, Magnussen H. The effect of repeated ozone exposures on inflammatory markers in bronchoalveolar lavage fluid and mucosal biopsies. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1855-1861.
65. Katsouyanni K. Ambient air pollution and health. *Br Med Bull* 2003;68:143-156.
66. Kelly FJ, Mudway IS. Protein oxidation at the air-lung interface. *Amino Acids* 2003;25:375-396.
67. Kerr HD, Kulle TJ, McIlhany ML, Swidersky P. Effects of ozone on pulmonary function in normal subjects. An environmental chamber study. *Am Rev Respir Dis* 1975;111:763-773.
68. Kirschvink N, Fievez L, Bureau F, Degand G, Maghuin-Rogister G, Smith N, Art T, Lekeux P. Adaptation to multiday ozone exposure is associated with a sustained increase of bronchoalveolar uric acid. *Free Radic Res* 2002;36:23-32.
69. Kleeburger SR, Reddy S, Zhang LY, Jedlicka AE. Genetic susceptibility to ozone-induced lung hyperpermeability: role of toll-like receptor 4. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22:620-627.
70. Koenig JQ, Covert DS, Hanley QS, van Belle G, Pierson WE. Prior exposure to ozone potentiates subsequent response to sulfur dioxide in adolescent asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:377-380.
71. Koike E, Watanabe H, Kobayashi T. Exposure to ozone enhances antigen-presenting activity concentration dependently in rats. *Toxicology* 2004;197:37-46.
72. Korczynski RE. Occupational health concerns in the welding industry. *Appl Occup Environ Hyg* 2000;15:936-945.
73. Koren HS, Devlin RB, Becker S, Perez R, McDonnell WF. Time-dependent changes of markers associated with inflammation in the lungs of humans exposed to ambient levels of ozone. *Toxicol Pathol* 1991;19:406-411.
74. Kreit JW, Gross KB, Moore TB, Lorenzen TJ, D'Arcy J, Eschenbacher WL. Ozone-induced changes in pulmonary function and bronchial responsiveness in asthmatics. *J Appl Physiol* 1989;66:217-222.
75. Kulle TJ, Sauder LR, Hebel JR, Chatham MD. Ozone response relationships in healthy nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:36-41.
76. L'Herault P, Chung YS. Mutagenicity of ozone in different repair-deficient strains of *Escherichia coli*. *Mol Gen Genet* 1984;197:472-477.
77. Last JA, Gohil K, Mathrani VC, Kenyon NJ. Systemic responses to inhaled ozone in mice: cachexia and down-regulation of liver xenobiotic metabolizing genes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;208:117-126.

78. Last JA, Ward R, Temple L, Kenyon NJ. Ovalbumin-induced airway inflammation and fibrosis in mice also exposed to ozone. *Inhal Toxicol* 2004;16:33-43.
79. Last JA, Warren DL, Pecquet-Goad E, Witschi H. Modification by ozone of lung tumor development in mice. *J Natl Cancer Inst* 1987;78:149-154.
80. Lindgren T, Norback D. Cabin air quality: indoor pollutants and climate during intercontinental flights with and without tobacco smoking. *Indoor Air* 2002;12:263-272.
81. Lindgren T, Norback D. Health and perception of cabin air quality among Swedish commercial airline crew. *Indoor Air* 2005;15 Suppl 10:65-72.
82. Linn WS, Avol EL, Shamoo DA, Spier CE, Valencia LM, Venet TG, Fischer DA, Hackney JD. A dose-response study of healthy, heavily exercising men exposed to ozone at concentrations near the ambient air quality standard. *Toxicol Ind Health* 1986;2:99-112.
83. Lundberg P (red). Ozon. *Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden*. 8. Arbeta och Hälsa 1987;38:161-178. Arbetsmiljööinstitutet, Solna.
84. March TH, Barr EB, Finch GL, Nikula KJ, Seagrave JC. Effects of concurrent ozone exposure on the pathogenesis of cigarette smoke-induced emphysema in B6C3F1 mice. *Inhal Toxicol* 2002;14:1187-1213.
85. Mautz WJ. Exercising animal models in inhalation toxicology: interactions with ozone and formaldehyde. *Environ Res* 2003;92:14-26.
86. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, London SJ, Islam T, Gauderman WJ, Avol E, Margolis HG, Peters JM. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet* 2002;359:386-391.
87. McDonnell WF, Abbey DE, Nishino N, Lebowitz MD. Long-term ambient ozone concentration and the incidence of asthma in nonsmoking adults: the AHSMOG Study. *Environ Res* 1999;80:110-121.
88. McDonnell WF, Kehrl HR, Abdul-Salaam S, Ives PJ, Folinsbee LJ, Devlin RB, O'Neil JJ, and Horstman DH. Respiratory response of humans exposed to low levels of ozone for 6.6 hours. *Arch Environ Health* 1991;46:145-150.
89. McDonnell WF, Stewart PW, Andreoni S, Seal E, Jr., Kehrl HR, Horstman DH, Folinsbee LJ, Smith MV. Prediction of ozone-induced FEV1 changes. Effects of concentration, duration, and ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:715-722.
90. McKenzie WH, Knelson JH, Rummo NJ, House DE. Cytogenetic effects of inhaled ozone in man. *Mutat Res* 1977;48:95-102.
91. Mehta AJ, Henneberger PK, Toren K, Olin AC. Airflow limitation and changes in pulmonary function among bleachery workers. *Eur Respir J* 2005;26:133-139.
92. Menzel DB. Ozone: an overview of its toxicity in man and animals. *J Toxicol Environ Health* 1984;13:183-204.
93. Mølhave L, Kjaergaard SK, Sigsgaard T, Lebowitz M. Interaction between ozone and airborne particulate matter in office air. *Indoor Air* 2005;15:383-392.
94. Mustafa MG. Biochemical basis of ozone toxicity. *Free Radic Biol Med* 1990;9:245-265.
95. Nickmilder M, Carbonnelle S, de Burbure C, Bernard A. Relationship between ambient ozone and exhaled nitric oxide in children. *JAMA* 2003;290:2546-2547.
96. NTP. *Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of Ozone (CAS NO. 10028-15-6) and Ozone/NNK (CAS NO. 10028-15-6/64091-91-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies)*. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program (Technical report 440), 1993.
97. Olin AC, Andersson E, Andersson M, Granung G, Hagberg S, Torén K. Prevalence of asthma and exhaled nitric oxide are increased in bleachery workers exposed to ozone. *Eur Respir J* 2004;23:87-92.
98. Olin AC, Granung G, Hagberg S, Adriansson M, Brisman J, Dalander O, Karlsson B, Torén K. Respiratory health among bleachery workers exposed to ozone and chlorine dioxide. *Scand J Work Environ Health* 2002;28:117-123.

99. Olin AC, Ljungkvist G, Bake B, Hagberg S, Henriksson L, Torén K. Exhaled nitric oxide among pulp mill workers reporting gassing incidents involving ozone and chlorine dioxide. *Eur Respir J* 1999;14:828-831.
100. Olin AC, Stenfors N, Torén K, Blomberg A, Helleday R, Ledin MC, Ljungkvist G, Ekman A, Sandström T. Nitric oxide (NO) in exhaled air after experimental ozone exposure in humans. *Respir Med* 2001;95:491-495.
101. Palli D, Saieva C, Grechi D, Masala G, Zanna I, Barbaro A, Decarli A, Munnia A, Peluso M. DNA bulky adducts in a Mediterranean population correlate with environmental ozone concentration, an indicator of photochemical smog. *Int J Cancer* 2004;109:17-23.
102. Park JW, Taube C, Joetham A, Takeda K, Kodama T, Dakhama A, McConville G, Allen CB, Sfyroera G, Shultz LD, Lambris JD, Giclas PC, Holers VM, Gelfand EW. Complement activation is critical to airway hyperresponsiveness after acute ozone exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:726-732.
103. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002;287:1132-1141.
104. Pryor WA, Squadrito GL, Friedman M. The cascade mechanism to explain ozone toxicity: the role of lipid ozonation products. *Free Radic Biol Med* 1995;19:935-941.
105. Rahman I, Massaro GD, Massaro D. Exposure of rats to ozone: evidence of damage to heart and brain. *Free Radic Biol Med* 1992;12:323-326.
106. Reed D, Glaser S, Kaldor J. Ozone toxicity symptoms among flight attendants. *Am J Ind Med* 1980;1:43-54.
107. Romieu I, Sienra-Monge JJ, Ramirez-Aguilar M, Moreno-Macias H, Reyes-Ruiz NI, Estela del Rio-Navarro B, Hernandez-Avila M, London SJ. Genetic polymorphism of GSTM1 and antioxidant supplementation influence lung function in relation to ozone exposure in asthmatic children in Mexico City. *Thorax* 2004;59:8-10.
108. Samet JM, Dominici F, Curriero FC, Coursac I, Zeger SL. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987-1994. *N Engl J Med* 2000;343:1742-1749.
109. Sandström T. Respiratory effects of air pollutants: experimental studies in humans. *Eur Respir J* 1995;8:976-995.
110. Savov JD, Whitehead GS, Wang J, Liao G, Usuka J, Peltz G, Foster WM, Schwartz DA. Ozone-induced acute pulmonary injury in inbred mouse strains. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31:69-77.
111. Schelegle ES, Siefkin AD, McDonald RJ. Time course of ozone-induced neutrophilia in normal humans. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1353-1358.
112. Seltzer J, Bigby BG, Stulbarg M, Holtzman MJ, Nadel JA, Ueki IF, Leikauf GD, Goetzl EJ, Boushey HA. O₃-induced change in bronchial reactivity to methacholine and airway inflammation in humans. *J Appl Physiol* 1986;60:1321-1326.
113. Sjögren B, Ulfvarson U. Respiratory symptoms and pulmonary function among welders working with aluminum, stainless steel and railroad tracks. *Scand J Work Environ Health* 1985;11:27-32.
114. Spektor DM, Lippmann M, Liroy PJ, Thurston GD, Citak K, James DJ, Bock N, Speizer FE, Hayes C. Effects of ambient ozone on respiratory function in active, normal children. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:313-320.
115. Spektor DM, Lippmann M, Thurston GD, Liroy PJ, Stecko J, O'Connor G, Garshick E, Speizer FE, Hayes C. Effects of ambient ozone on respiratory function in healthy adults exercising outdoors. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:821-828.
116. Tager IB, Balmes J, Lurmann F, Ngo L, Alcorn S, Kunzli N. Chronic exposure to ambient ozone and lung function in young adults. *Epidemiology* 2005;16:751-759.
117. Tashiro H, Uchiumi K, Fujishiro K, Oda S, Mori K. Proposed safety measures for work after ozone-induced deodorization in a hotel. *J Occup Health* 2004;46:153-155.

118. Tashkin DP, Coulson AH, Simmons MS, Spivey GH. Respiratory symptoms of flight attendants during high-altitude flight: possible relation to cabin ozone exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;52:117-137.
119. Thurston GD, Bates DV. Air pollution as an underappreciated cause of asthma symptoms. *JAMA* 2003;290:1915-1917.
120. Torén K, Blanc PD. The history of pulp and paper bleaching: respiratory-health effects. *Lancet* 1997;349:1316-1318.
121. Touloumi G, Katsouyanni K, Zmirou D, Schwartz J, Spix C, de Leon AP, Tobias A, Quenel P, Rabchenko D, Bacharova L, Bisanti L, Vonk JM, Ponka A. Short-term effects of ambient oxidant exposure on mortality: a combined analysis within the APHEA project. Air Pollution and Health: a European Approach. *Am J Epidemiol* 1997;146:177-185.
122. Uchiyama I, Simomura Y, Yokoyama E. Effects of acute exposure to ozone on heart rate and blood pressure of the conscious rat. *Environ Res* 1986;41:529-537.
123. Ulfvarson U. Survey of air contaminants from welding. *Scand J Work Environ Health* 1981;7 Suppl 2:1-28.
124. Vagaggini B, Taccola M, Cianchetti S, Carnevali S, Bartoli ML, Bacci E, Dente FL, Di Franco A, Giannini D, Paggiaro PL. Ozone exposure increases eosinophilic airway response induced by previous allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1073-1077.
125. Wagner JG, Van Dyken SJ, Wierenga JR, Hotchkiss JA, Harkema JR. Ozone exposure enhances endotoxin-induced mucous cell metaplasia in rat pulmonary airways. *Toxicol Sci* 2003;74:437-446.
126. Valacchi G, Pagnin E, Corbacho AM, Olano E, Davis PA, Packer L, Cross CE. In vivo ozone exposure induces antioxidant/stress-related responses in murine lung and skin. *Free Radic Biol Med* 2004;36:673-681.
127. Valacchi G, van der Vliet A, Schock BC, Okamoto T, Obermuller-Jevic U, Cross CE, Packer L. Ozone exposure activates oxidative stress responses in murine skin. *Toxicology* 2002;179:163-170.
128. WHO. *WHO air quality guidelines global update 2005*. Report on a Working Group meeting, Bonn, Germany 18-20 October, 2005. World Health Organization 2005:1-25.
129. Victorin K, Ståhlberg M. A method for studying the mutagenicity of some gaseous compounds in *Salmonella typhimurium*. *Environ Mol Mutagen* 1988;11:65-77.
130. Witschi H, Espiritu I, Pinkerton KE, Murphy K, Maronpot RR. Ozone carcinogenesis revisited. *Toxicol Sci* 1999;52:162-167.
131. Witschi H, Wilson DW, Plopper CG. Modulation of N-nitrosodiethylamine-induced hamster lung tumors by ozone. *Toxicology* 1993;77:193-202.
132. Yang IA, Holz O, Jorres RA, Magnussen H, Barton SJ, Rodriguez S, Cakebread JA, Holloway JW, Holgate ST. Association of tumor necrosis factor-alpha polymorphisms and ozone-induced change in lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:171-176.
133. Yost BL, Gleich GJ, Jacoby DB, Fryer AD. The changing role of eosinophils in long-term hyperreactivity following a single ozone exposure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;289:L627-L635.
134. Zhou JF, Cai D, Tong GZ. Oxidative stress and potential free radical damage associated with photocopying. A role for ozone? *Free Radic Res* 2003;37:137-143.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Kväveoxid

2007-06-13

Detta underlag baseras framför allt på en tidigare översikt från WHO (19) och har kompletterats med litteratur som tillkommit därefter. En litteratursökning har skett i december 2005 och kompletterats med viss litteratur därefter. Kriteriegruppen har tidigare, 1986, avgivit ett underlag om kväveoxid (23).

Kemisk-fysikaliska data, förekomst.

CAS-nr	10102-43-9
Synonym	kvävemonoxid
Molvikt	30,01
Molekylformel	NO
Smältpunkt	-163,6°C
Kokpunkt	-151,8°C
Relativ vikt (luft=1)	1,04
Omvandlingsfaktorer	1 mg/m ³ = 0,83 ppm 1 ppm = 1,23 mg/m ³

Kväveoxid (NO) är en färglös och luktlös gas vid rumstemperatur. Den bildas vid förbränning i luft genom oxidering av luftens kväve, t.ex. i förbränningsmotorer och vid svetsning. I huvudsak bildas kväveoxid (90-95%) och till en mindre del kvävedioxid (5-10%). Genom oxidation via luftens syre och ozon ombildas kväveoxiden sedan till kvävedioxid. I ren luft har av 1 ppm kväveoxid efter ca 10 minuter bildats ca 0,5 ppm kvävedioxid (och kvar finns då 0,5 ppm kväveoxid) (35). Kväveoxid kan också bildas genom oxidation av kväve som finns i vissa bränslen, t.ex. kol och olja, i gödningsmedel, sprängämnen, färger och vid tillverkning av kvävehaltiga kemikalier. Kväveoxid kan även bildas i fodersilos. De globalt stora källorna för bildning är förbränning av fossila bränslen och biobränslen (19). Det innebär att kväveoxid finns i den allmänna miljön, såväl inomhus som utomhus.

Tobaksrök innehåller kväveoxider. I en studie rapporteras halten kväveoxid i tobaksröken till 98-135 mg/m³, medan halten kvävedioxid var 150-226 mg/m³ (8, citerad i ref. 37).

Endogen kväveoxidbildning

Kväveoxid bildas naturligt på många ställen i kroppen och fungerar där som signalsubstans med många funktioner (6, 7, 31). Bildningen och funktionerna är mycket komplexa och ännu ej fullt utredda. Kväveoxid bildas i luftvägarna och kan användas som markör för inflammation. Halten i utandningsluft är beroende av hur snabbt man andas ut. Hos en frisk person i storleksordningen 10 ppb (0,01 mg/m³), medan en person med astma har ca 50 ppb (0,05 mg/m³) vid ett utandningsflöde på 50 ml/s. Rökning påverkar halten av utandad kväveoxid så att rökare har lägre halt än icke-rökare. Detta gäller både friska personer och astmatiker (22, 26). I näsans bihålor kan halten vara 0,5-1 mg/m³. Vissa läkemedel såsom nitroglycerin har sin huvudsakliga effekt via bildning av kväveoxid. Man har uppskattat att EC₅₀ för flödesreglering av kväveoxid är 1-5 nM (11).

Förekomst i arbetsmiljön

Yrkesmässig exponering för kväveoxid som framför allt förekommer i motoravgaser, kan också förekomma vid svetsning, i fodersilos och glasblåsning (23). I gruvor förekommer att man bränner gas (propan) i tilluften för uppvärmning. Vid förbränningen bildas kväveoxid/kvävedioxid. Förhållandet mellan kväveoxid och kvävedioxid kommer bl.a. att bero på var i ventilationskanalerna man mäter, eftersom kväveoxid successivt oxideras till kvävedioxid.

Mycket få mätningar av kväveoxid har rapporterats i litteraturen. I fodersilos har halter mellan 3,7 och 775 mg/m³ uppmätts alldeles ovanför ytan flera dagar efter fyllning. I ett koleldat kraftverk har halter upp till 6,2 mg/m³ uppmätts. I underjordsgruvor där dieselfordon används har halter mellan 0,7 och 9 mg/m³ rapporterats (37).

Upptag, biotransformation, utsöndring

Exponering för kväveoxid förekommer i praktiken endast som gas. Försök på människor vid vila och ansträngning har visat att cirka 90% absorberades vid inandning av halter upp till 6 mg/m³. I djurförsök har något lägre grad av upptag påvisats, särskilt vid högre halter, något som tillskrivits minskad ventilation vid hög exponering för kväveoxid. I försök på hund fann man att 73% av kväveoxiden fastnade i nasofarynx (19). Endogen kväveoxidbildning mäts ibland som ökad nitritkoncentration i blod (29).

Toxiska effekter

Som ovan påpekats är NO en naturligt förekommande substans som förekommer i de flesta organ i kroppen i låga koncentrationer. I äldre litteratur beskrivs svåra förgiftningar vid exponering i silos och tankar för nitrösa gaser. Det har där sannolikt rört sig om blandningar av olika kväveoxider men även andra gaser kan förekomma (19). Litteraturen kring kväveoxid har vuxit lavinartat sedan man upptäckt att kväveoxid är en naturligt förekommande signalsubstans som också

kan användas för medicinsk behandling. En sökning på MedLine från 1996 och framåt på kväveoxid ger drygt 60 000 referenser och en sökning med begränsningen "toxicology" ger drygt 1500 referenser.

Signalmolekylen NO kan relaxera glatt muskulatur för ökad genomblödning, samt motverka cellproliferation genom att aktiverar enzymet guanylatcyklas. NO bildas i bland annat endotelceller och detta katalyseras av enzymer (NO-syntas eller NOS), men kan också (vid hypoxi) bildas i kroppen från nitrit och nitrat. NOS regleras bland annat av cytokiner vid inflammation. NO är reaktivt och kan tillsammans med superoxid bilda peroxyntirit, som kan initiera lipidperoxidering eller skada proteiner. Proteinskadan har förknippats med åldrandet. Reaktionen med superoxid kan, åtminstone vid låga NO-koncentrationer, också leda till att NO motverkar oxidativ stress. Asbest kan katalysera NO-oxidationen till nitrit, motverka NOs signaleffekter och påskynda proteinskador (34).

Inandning av NO har prövats som läkemedel för lungsjuka i syfte att dilatera blodkärl i lungan och då används vanligen halter mellan 5 och 40 ppm (31, 36).

NO kan ha flera verkningsmekanismer av ibland motverkande slag såsom både pro- och antioxidativa effekter liksom pro- och antiinflammatoriska effekter (10, 36). Kväveoxid kan också påverka koaguleringen av blod och orsaka bildning av methemoglobin. Då kväveoxid ges som läkemedel ges det ofta samtidigt med syrgas vilket kan påskynda bildningen av kvävedioxid. Nitroglycerin har som läkemedel sin effekt genom att det lokalt bildas kväveoxid som har kärldilaterande effekt. Kväveoxid har betydelse för reglering av olika organsystem, bl.a. nervsystemet, immunsystemet och det kardiovaskulära systemet. Det kan också påverka cellernas överlevnadsfunktioner på ett komplext sätt, bl.a. både öka och minska apoptos (7).

Effekter vid kortvarig exponering av människa

I äldre litteratur och kortfattade riskblad indikeras att NO vid halter kring 25 ppm under 8 timmar kunde leda till påtagliga symptom från luftvägarna med bl.a. lufthunger och hosta. Vid nivå 100 ppm skulle det råda stor risk för dödliga skador (7). Dessa uppgifter har inte kunnat verifieras i primärreferenser.

I ett försök exponerades personer för NO under 15 minuter i halter mellan 10 och 39 ppm. Luftvägsmotståndet ökade signifikant (ca 10%) vid exponering över 20 ppm (38, citerad i ref. 19). I ett annat försök exponerades friska för 1 ppm NO under 2 timmar. Några signifikanta avvikelser från det normala noterades inte (20, citerad i ref. 19).

I behandling av intensivvårdspatienter med bl.a. andningssvikt, har man doserat NO i halter kring 5-40 ppm. Behandlingarna kan vara upp till en månad, men vanligare är upp till en veckas behandling. Vid dessa nivåer har man kunnat se positiv effekt av behandlingen på lungfunktion, minskad inflammation och man har också noterat sänkt tryck i blodkärlen i lungorna (25, 31, 32). Hos patienter som får NO kan man notera en rebound-effekt vid utsättning av behandlingen (t.ex. att blodtrycket i lungan ökar kraftigt om behandlingen avbryts), varför man vanligen sänker dosen långsamt (7).

Vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) har inflammatoriska mekanismer stor betydelse för sjukdomsutvecklingen. NO är inblandad i dessa inflammatoriska mekanismer och det finns studier som funnit ökad halt av NO i utandningsluft hos personer med KOL, men också studier som funnit normal eller låg halt i utandningsluft jämfört med friska personer. Det pågår också försök att utveckla läkemedel för att minska bildningen av NO i luftvägarna för att på så sätt begränsa inflammationen vid KOL (5, 24). Det har också föreslagits att en viktig mekanism för vissa nu existerande läkemedel (kortison och teofyllamin) är att minska bildningen av NO i luftvägarna (13). Några studier som undersökt om inandad NO ökar risken för KOL hos människa har inte påträffats.

NO kan reagera med hemoglobin och bilda nitrosylhemoglobin vilket snabbt oxideras till methemoglobin. Enzymet met-Hb-reduktas reducerar met-Hb tillbaka till Hb (39). Det anges att bildning av Met-Hb vid halter av kväveoxid under 100 ppm vanligen saknar klinisk betydelse hos vuxna (36). Däremot kan risken vara högre hos små barn som har lägre halter av det reducerande enzymet.

Effekterna på blodkoagulationen har varit motsägelsefulla i läkemedelsstudier. I en studie såg man ingen effekt av behandling med 30 ppm kväveoxid under 30 minuter (1). I en annan studie omfattande friska män och kvinnor fann man efter 20-40 minuters inhalation av 5 ppm inhiberad kollageninducerad aggregation av trombocyter samt inhiberat uttryck av p-selektin (12). P-selektin påverkar leukocyters och trombocyters bindning till endotelet i väggen på blodkärl och förhöjda värden kan ses vid t.ex. ökad aktivering av trombocyter (33). Vid 40 ppm förelåg dessutom förlängd blödningstid.

Djurförsök

Kväveoxideffekter har undersökts i ett mycket stort antal djurförsök som i många fall syftat till att närmare studera NOs funktion inom signaltransduktionen och för att testa NO som läkemedel. Den toxikologiska bilden är mycket komplex och kan vara starkt beroende av nivå och samtidig förekomst av andra faktorer, t.ex. syrgas eller bakterier (36).

NO har bronkdilaterande effekt. Hos marsvin som först fick ett bronkkonstringerande ämne fann man dosberoende dilaterande effekt från 2,1 ppm och upp till 300 ppm (9). Effekterna kom snabbt och redan inom 30 sekunder kunde en effekt påvisas.

Hos intuberade grisar som erhöll 0, 10, 40 eller 80 ppm NO under 24 timmar fann man inga patologiska förändringar hos de som fick 10 ppm jämfört med kontroller. Hos grisar som erhöll 40 och 80 ppm noterades visst ödem kring alveolära kapillärer. Hos grisarna som fick 80 ppm noterades dessutom påverkan på lungcirkulationen med sänkt artärtryck (2).

WHO (19) anger i sammanfattningen att NO skulle öka mottagligheten för infektioner hos honmöss som utsatts för NO i nivån 2 ppm under 4 veckor. Författaren uttrycker dock tveksamhet om betydelsen av dessa fynd (3). Ökad bildning av methemoglobin har i djurförsök noterats vid halter från 20 ppm och uppåt (19).

Råttor som under 9 veckor utsattes för 0,5 ppm NO och dessutom varje dag kortvariga exponeringstoppar på 1,5 ppm (2 x 1 timme per dag) utvecklade förändringar i lungorna som liknade förändringar som ses vid emfysem (minskad volym av interstitiet kring alveoler och minskat antal interstitiella celler) jämfört med råttor som fick luft (kontroller) och råttor som utsattes för 0,5 ppm kvävedioxid (28). Samme författare exponerade i ett senare experiment råttor för ren luft, 2 respektive 6 ppm NO under 6 veckor (22 timmar/dag, N=5 per grupp, halt kvävedioxid 0,03 ppm hos exponerade råttor). De råttor som fick NO uppvisade inga interstitiella förändringar, dvs. fynden skiljde sig jämfört med det tidigare experimentet. Däremot förelåg ett ökat antal celler av typ II och makrofager i alveolerna hos exponerade råttor. Exponerade djur hade också en ökad trombocyt-aggregation i lungans kapillärer vilket författarna är förvånade över eftersom de förväntat sig det motsatta (27). I sina slutsatser till den sista studien menar författaren att effekterna av NO liknar de man ser av andra oxidanter, som kvävedioxid och ozon. Mekanismen ansåg man vara att NO får inflammatoriska celler att ansamlas i lungan och författaren menar att detta tillsammans med andra föroreningar, t.ex. partiklar, kan orsaka skador på lungan.

I ett försök utsattes hundar för blandningar av kväveoxid och kvävedioxid, 2,05 + 0,27 alternativt 0,31 + 1,2 mg/m³ (1,7 ppm NO + 0,14 ppm NO₂ alternativt 0,25 ppm NO + 0,63 ppm NO₂), under 7 år (16 h/d), och därefter för ren luft under 32-36 månader (18). I försöket ingick också djur som utsattes för olika blandningar av motoravgaser. Hundarna som utsatts för den högre dosen kvävedioxid (0,63 ppm), men lägre dosen kväveoxid, hade signifikant större lungor och tecken på destruktion av alveolväggar vilket författarna tolkar som tecken på emfysem. Däremot fanns inga signifikanta förändringar av detta slag hos hundarna som utsatts för den högre dosen kväveoxid (1,7 ppm). Förekomsten av hyperplasi i distala luftvägar (acini) var generellt inte förändrad hos hundarna som utsattes för den högre dosen kväveoxid, men ökad i gruppen som utsatts för den högre dosen kvävedioxid (men lägre dos kväveoxid). Gruppen utsatta för den högre dosen kvävedioxid hade dessutom tecken på förlust av cilier i större luftvägar och förekomst av metaplasi. Däremot fanns inga signifikanta sådana förändringar hos de som utsatts för den högre dosen kväveoxid. Vid den högre dosen kväveoxid förelåg en ökad förekomst av interalveolära "porer". Betydelsen av detta är dock oklar. Författarna tolkar förändringarna vid den högre dosen kvävedioxid i första hand som en effekt av kvävedioxid, men uttrycker förvåning att förändringar observerats vid så låga doser. Studien är svårtolkad eftersom det är svårt att avgöra om effekterna beror på kvävedioxid eller kväveoxid eller en synergi dem emellan. Dessutom omfattar studien ett litet antal djur i de olika grupperna (6-12 hundar per exponeringsgrupp).

Tre av fyra kaniner som erhöll 5 ppm NO under 14 dagar (kvävedioxidhalt <0,1 ppm) uppvisade tecken på ödem i alveolerna medan inga sådana förändringar fanns hos kontroller (N=4) (14).

Råttor som upp till sex veckor fick 2,0 ppm NO (+ 0,08 ppm kvävedioxid) uppvisade vissa förändringar i alveolerna som författarna misstänkte kunde vara

tidiga tecken på emfysem med oregelbundet förekommande ödem av alveolerna (4). Förändringarna fanns endast hos djur som exponerats fem eller sex veckor. Vissa liknande förändringar fanns också hos kontroldjur, men ej i samma omfattning. Författarna uttrycker tveksamhet om betydelsen av dessa förändringar. Några andra förändringar som tillskrivs NO påvisades inte.

Råttor som erhöll 15 ppm under 10 timmar uppvisade en förlängd blödningstid och trombocyternas aggregationsförmåga sänktes (21).

Möss exponerades kontinuerligt för 2,4 ppm kväveoxid (<0,04 ppm kvävedioxid) upp till 29 månader. Vid 16 månader hade de exponerade djuren lägre överlevnad än kontroldjur, men vid övriga tidpunkter fanns inga skillnader i överlevnad eller kroppsvikt. Djuren studerades också med histologiska och blodkemiska tekniker vid olika tidpunkter utan att några förändringar beroende på kväveoxid kunde påvisas (30).

Mutagenitet, Genotoxicitet, Cancerogenitet

NO kan på flera sätt interagera med bildning av RNA och DNA och kan orsaka strukturella förändringar av DNA som är potentiellt mutagena. Kromosomaberrationer har påvisats såväl *in vitro* som *in vivo* efter exponering för NO (36).

Eftersom NO har betydelse i inflammatoriska processer har det föreslagits att NO kan öka risken för cancer. P53 och NO kan dessutom interagera vid bildning av cancer, bl.a. genom att p53 hämmar bildningen av ett kväveoxidsyntetas (NOS2) och således minskar bildningen av NO. Sambandet är dock mycket komplext eftersom möss som saknade p53 (-/-) men hade NOS2 (+/+), hade lägre tumörförekomst än möss som både saknade genen för p53 (-/-) och NOS2 (-/-) (15-17).

Kväveoxid har dock en mycket komplicerad roll vid cancerutvecklingen och experimentella studier har visat att NO bl.a. kan stimulera kärlnybildning, hämma och stimulera cellproliferation, hämma och stimulera apoptos beroende på koncentration och interaktion med andra ämnen och molekyler (16).

Några studier avseende människa och risk för cancer har ej påträffats. I ett djurförsök där möss utsattes för 2,4 ppm NO under upp till 29 månader fanns ingen ökad förekomst av tumörer (30).

Reproduktionseffekter

Inga data har påträffats.

Dos-effekt/dos-responssamband

Kväveoxid oxideras snabbt till kvävedioxid och finns därför vanligen i blandningar med kvävedioxid i arbetslivet. Kväveoxid bildas i kroppen och har viktiga funktioner som signalsubstans.

Hos människa finns indikationer på att NO kan ha en positiv effekt bl.a. genom dess vasodilatation och inandad NO används därför som läkemedel i doser mellan

5-40 ppm i syfte att sänka trycket i lungans blodkärl hos svårt lungsjuka personer. Hos friska försökspersoner har man vid 5 ppm funnit påverkan på regleringen av koagulationen och vid 40 ppm påvisas förlängd blödningstid (12). Det sker en dosberoende bildning av methemoglobin vid inandning av NO. Vid NO-nivåer under 100 ppm anses methemoglobinbildningen inte ha klinisk betydelse även om enstaka fall av högre halt methemoglobin rapporterats hos svårt sjuka patienter eller spädbarn (36).

Även hos djur har man noterat påverkan av koagulationen. Hos råttor som utsattes för 15 ppm, sågs en ökad blödningstid, tabell 2. Vid djurförsök under några veckor för halter mellan 0,5 ppm och uppåt har förändringar i alveolerna påvisats, tabell 3. Utseendet på dessa förändringar är dock inte enhetligt mellan studierna. NO har dock många toxiska mekanismer och kan interagera med andra föroreningar och infektioner vilket skulle kunna förklara skillnader i resultat mellan olika studier.

Vid kortvarig, 15 minuters exponering för 10 ppm, ses ett ökat luftvägs- motstånd hos friska försökspersoner. Hos försöksdjur, råttor, ses i långtidsförsök inflammatoriska förändringar i alveolerna från 0,5 till 2 ppm.

Slutsatser

Den kritiska effekten efter kortvarig exponering synes vara påverkan på blodkoagulationen och påverkan på blodtrycket i lungans blodkärl. En mätbar påverkan på blodkoagulationen påvisades i en studie vid 5 ppm efter 20 minuters exponering. Vid kortvarig, 15 minuters exponering för 10 ppm, ses ett ökat luftvägs- motstånd hos friska försökspersoner.

Studier på djur tyder på att NO i halter mellan 0,5-2 ppm under flera veckor ger lungförändringar på alveolär nivå. Typen av förändring varierar dock mellan studierna, vilket gör dem svårtolkade.

Tabell 1. Effekter på människa vid kortvarig exponering för NO.

Nivå (ppm)	Tid	Effekt	Ref.
1	2 timmar	Ingen effekt på lungfunktionen	19
5	20 min	Inhiberad aggregation av trombocyter	12
10	15 min	Ökat luftvägs- motstånd	19
40	40 min	Förlängd blödningstid	12
80	8 timmar	Nivåer av methemoglobin som kan orsaka symptom hos barn behandlade med NO på grund av lungsjukdom	36

Tabell 2. Effekter på djur vid kortvarig exponering för NO.

Nivå (ppm)	Tid	Djurslag	Effekt	Ref.
2,1 upp till 300	Effekt påvisas efter 30 sek	Marsvin	Vidgning av luftvägarna efter behandling med metakolin	9
10	24 tim	Gris	Ingen påverkan	2
15	10 tim	Råtta	Förlängd blödningstid	21
40	24 tim	Gris	Lätt alveolärt ödem	2
80	24 tim	Gris	Lätt alveolärt ödem, sänkt arteriellt tryck i lungartärer	2

Tabell 3. Effekter på djur vid exponering under några veckor eller längre för NO*.

Nivå (ppm)	Tid (veckor)	Djurslag	Effekt	Ref.
0,5 + toppexp. på 1,5	9	Råtta	Alveolära förändringar med minskad volym av interstitiet	28
2	6	Råtta	Inflammatoriska förändringar i alveolerna	27
2	5-6	Råtta	Alveolärt ödem och emfysemliknande förändringar	4
2,4	116 (29 mån)	Mus	Inga förändringar	30
5	4	Kanin	Alveolärt ödem	14
6	6	Råtta	Inflammatoriska förändringar i alveolerna	27

*Hos hundar utsatta för en blandning av kväveoxid (1,7 ppm) och kvävedioxid (0,14 ppm) under 7 år fanns en ökad förekomst av interalveolära porer och en tendens till förändringar förenliga med emfysem, men de sistnämnda förändringarna var ej statistiskt säkerställda (18).

Referenser

1. Albert J, Norman M, Wallen NH, Frostell C, Hjemdahl P. Inhaled nitric oxide does not influence bleeding time or platelet function in healthy volunteers. *Eur J Clin Invest* 1999;29:953-959.
2. Ashley Z, Jugg B, Brown RF, Kenward CE, Platt J, Rice P, Harban FM. Effects of inhaled nitric oxide on the anesthetized, mechanically ventilated, large white pig. *Inhal Toxicol* 2002;14:1175-1185.
3. Azoulay E, Bouley G, Blayo MC. Effects of nitric oxide on resistance to bacterial infection in mice. *J Toxicol Environ Health* 1981;7:873-882.
4. Azoulay E, Soler P, Blayo MC, Basset F. Nitric oxide effects on lung structure and blood oxygen affinity in rats. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1977;13:629-644.
5. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 2004;56:515-548.

6. Bishop A, Anderson JE. NO signaling in the CNS: from the physiological to the pathological. *Toxicology* 2005;208:193-205.
7. Blaise GA, Gauvin D, Gangal M, Authier S. Nitric oxide, cell signaling and cell death. *Toxicology* 2005;208:177-192.
8. Bokhoven C, Niessen HJ. Amounts of oxides of nitrogen and carbon monoxide in cigarette smoke, with and without inhalation. *Nature* 1961;192:458-459.
9. Dupuy PM, Shore SA, Drazen JM, Frostell C, Hill WA, Zapol WM. Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J Clin Invest* 1992;90: 421-428.
10. Gaston B. Summary: systemic effects of inhaled nitric oxide. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:170-172.
11. Gladwin MT, Raat NJ, Shiva S, Dezfulian C, Hogg N, Kim-Shapiro DB, Patel RP. Nitrite as a vascular endocrine nitric oxide reservoir that contributes to hypoxic signaling, cytoprotection, and vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H2026-H2035.
12. Gries A, Herr A, Motsch J, Holzmann A, Weimann J, Taut F, Erbe N, Bode C, Martin E. Randomized, placebo-controlled, blinded and cross-matched study on the antiplatelet effect of inhaled nitric oxide in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2000;83:309-315.
13. Hirano T, Yamagata T, Gohda M, Yamagata Y, Ichikawa T, Yanagisawa S, Ueshima K, Akamatsu K, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M. Inhibition of reactive nitrogen species production in COPD airways: comparison of inhaled corticosteroid and oral theophylline. *Thorax* 2006;61:761-766.
14. Hugod C. Ultrastructural changes of the rabbit lung after a 5 ppm nitric oxide exposure. *Arch Environ Health* 1979;34:12-17.
15. Hussain SP, Harris CC. p53 biological network: at the crossroads of the cellular-stress response pathway and molecular carcinogenesis. *J Nippon Med Sch* 2006;73:54-64.
16. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3:276-285.
17. Hussain SP, Trivers GE, Hofseth LJ, He P, Shaikh I, Mechanic LE, Doja S, Jiang W, Subleski J, Shorts L, Haines D, Laubach VE, Wiltout RH, Djurickovic D, Harris CC. Nitric oxide, a mediator of inflammation, suppresses tumorigenesis. *Cancer Res* 2004;64:6849-6853.
18. Hyde D, Orthoefer J, Dungworth D, Tyler W, Carter R, Lum H. Morphometric and morphologic evaluation of pulmonary lesions in beagle dogs chronically exposed to high ambient levels of air pollutants. *Lab Invest* 1978;38:455-469.
19. IPCS (International Programme on Chemical Safety). Nitrogen oxides. 2nd ed. *Environmental Health Criteria* 188. Geneva: International Programme on Chemical Safety, World Health Organisation 1997.
20. Kagawa J. Respiratory effect of 2-hr exposure to 1.0 ppm nitric oxide in normal subjects. *Environ Res* 1982;27:485-490.
21. Kermarrec N, Zunic P, Beloucif S, Benessiano J, Drouet L, Payen D. Impact of inhaled nitric oxide on platelet aggregation and fibrinolysis in rats with endotoxic lung injury. Role of cyclic guanosine 5'-monophosphate. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:833-839.
22. Kharitonov SA, Robbins RA, Yates D, Keatings V, Barnes PJ. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:609-612.
23. Lundberg P (red.). Kväveoxider. *Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden* 7. Arbete och hälsa 1986;34:29-41. Arbetskyddsverket, Solna.
24. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:258-266, discussion 290-291.
25. Mathru M, Huda R, Solanki DR, Hays S, Lang JD. Inhaled nitric oxide attenuates reperfusion inflammatory responses in humans. *Anesthesiology* 2007;106:275-282.

26. McSharry CP, McKay IC, Chaudhuri R, Livingston E, Fraser I, Thomson NC. Short and long-term effects of cigarette smoking independently influence exhaled nitric oxide concentration in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:88-93.
27. Mercer RR. Morphometric analysis of alveolar responses of F344 rats to subchronic inhalation of nitric oxide. *Res Rep Health Eff Inst* 1999;(88):1-15, discussion 17-19.
28. Mercer RR, Costa DL, Crapo JD. Effects of prolonged exposure to low doses of nitric oxide or nitrogen dioxide on the alveolar septa of the adult rat lung. *Lab Invest* 1995;73:20-28.
29. Nagasaki S, Sertorio JT, Metzger IF, Bem AF, Rocha JB, Tanus-Santos JE. eNOS gene T-786C polymorphism modulates atorvastatin-induced increase in blood nitrite. *Free Radic Biol Med* 2006;41:1044-1049.
30. Oda H, Nogami H, Kusumoto S, Nakajima T, Kurata A. Lifetime exposure to 2.4 ppm nitric oxide in mice. *Environ Res* 1980;22:254-263.
31. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004;84:731-765.
32. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2003;97:989-998.
33. Steinhubl SR, Moliterno DJ. The role of the platelet in the pathogenesis of atherothrombosis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:399-408.
34. Thomas DD, Espey MG, Pociask DA, Ridnour LA, Donzelli S, Wink DA. Asbestos redirects nitric oxide signaling through rapid catalytic conversion to nitrite. *Cancer Res* 2006;66:11600-11604.
35. Tsukahara H, Ishida T, Mayumi M. Gas-phase oxidation of nitric oxide: chemical kinetics and rate constant. *Nitric Oxide* 1999;3:191-198.
36. Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD. The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicol Sci* 2001;59:5-16.
37. WHO. *Recommended health-based occupational exposure limits for respiratory irritants*. Report of a WHO Study Group. World Health Organisation Technical Report Series 707:1-154, 1984.
38. Von Nieding G, Wagner HM, Krekeler H. Investigation of the acute effects of nitrogen monoxide on lung function in man. In: *Proceedings of the Third International Clean Air Congress*. Dusseldorf: Verlag des Vereins Deutscher Ingenieure, 1973; A14-16
39. Young JD, Dyar O, Xiong L, Howell S. Methaemoglobin production in normal adults inhaling low concentrations of nitric oxide. *Intensive Care Med* 1994;20:581-584.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Kvävedioxid

2007-09-12

Detta underlag baseras framför allt på tidigare översikter från DECOS (14) och IPCS (38). Det har kompletterats med litteratur som tillkommit därefter (litteratursökning gjord december 2005). Underlaget utgör en uppdatering av tidigare vetenskapligt underlag publicerat 1986 (49). Dokumentet har också delvis kompletterats med en amerikansk översikt (18).

Kemisk-fysikaliska data.

CAS-nr	10102-44-0
EC-nr	007-002-00-0
Synonym	kväveperoxid
Molvikt	46,01
Molekylformel	NO ₂
Smältpunkt	-9,3 °C
Kokpunkt	21,2 °C
Ångtryck (20 °C)	96 kPa
Relativ vikt (luft = 1)	1,58
Omvandlingsfaktorer	1 mg/m ³ = 0,52 ppm 1 ppm = 1,91 mg/m ³

Kvävedioxid är i flytande form en gul vätska, i gasfas en rödbrun gas som är kraftigt oxiderande. Den har en sötsur lukt med en luktröskel på 0,1-0,4 ppm. Vid 160 °C sönderfaller kvävedioxid i kväveoxid och syre.

Förekomst i arbetsmiljön

Kvävedioxid bildas vid oxidering av luftens kväve vid blixtnedslag och förbränning, t.ex. i motorer och vid svetsning. Det förekommer också vid vulkanisk aktivitet. Vanligen bildas också NO som sedan kan oxideras till kvävedioxid, t.ex. via ozon. Kvävedioxid förekommer i omgivningsmiljön i halter kring 0,01-0,05 ppm och den viktigaste källan i Sverige är avgaser från dieselmotorer (55). Kvävedioxid kan också bildas vid förbränning av hushållsgas och vid användning av gasdrivna fordon, t.ex. inomhus i ishallar. Vid olämpliga förhållanden kan höga halter förekomma i ishallar (64). Vid gasol drivna isma-

skiner är medelhalterna vanligen i storleksordningen 0,1-0,8 ppm, med högsta värden upp mot 3-4 ppm. I speciella situationer har betydligt högre värden uppmätts. Även tobaksrökning kan bidra till förekomst av kvävedioxid.

Yrkesmässigt kan mycket höga halter av kvävedioxider förekomma i slutna utrymmen t.ex. vid gassvetsning, i arbete i silos eller vid sprängning i gruvor. Den vanligaste orsaken är exponering för avgaser från dieselmotorer och då särskilt i slutna utrymmen med bristande ventilation såsom t.ex. i vissa tunnlar och i gruvor.

För yrkesförare i trafik kan halterna överstiga de som förekommer i gatumiljön. Busschaufförer, lastbilsförare och taxichaufförer hade i Stockholm en genomsnittsexponering under en arbetsdag på 0,014-0,016 ppm (0,026-0,030 mg/m³) i slutet av 1990-talet (47). Medelvärdena varierade mellan 0,005 och 0,03 ppm. I en studie av taxiförare i Paris var medelvärdet i fordonen 0,07 ppm, medan bakgrundshalten var 0,04 ppm. I Norge har halter mellan 0,4 och 0,9 ppm uppmätts vid byggnadsarbete under jord, men kortvariga högre värden noterades (9,9 ppm) då arbetare passerade områden där sprängning skett (14). I en svensk järnmalmsgruva uppmättes i början av 2000-talet genomsnittlig halt på 0,15 ppm hos 18 gruvarbetare (range 0,03-0,35) (75).

Upptag, biotransformation, utsöndring

Exponering för kvävedioxid förekommer i praktiken endast som gas och kan som sådan deponeras och absorberas i luftvägarna från övre luftvägar ner till alveolerna. Hos friska försökspersoner absorberades mellan 75 och 90% av inandad kvävedioxid. Kvävedioxid kan vid kontakt med vatten bilda salpetersyra och salpetersyrslighet vilka i sin tur kan sönderfalla under bildning av nitrit och nitratjoner. Några data om upptag via huden har ej påträffats (14). Nitrit kan i kroppen reduceras till kväveoxid vilket är en signalmolekyl (48).

Upptagen kvävedioxid kan via blodet nå alla delar av kroppen. Det finns mycket begränsad kunskap om biotransformation och toxikologiska mekanismer, men man anser att kvävedioxid utövar sin toxicitet delvis genom att vara kraftigt oxiderande (14). Utsöndringen sker genom biotransformation till nitrat som utsöndras via urinen. Inga data har påträffats för människa om halveringstider i blod eller urin. Den största delen av det nitrat som utsöndras i urinen kommer dock från intag av nitrater och nitrit i födan.

Nitritsalter som bildas från kvävedioxid kan oxideras till nitrater. Kvävedioxid kan binda till omättade lipider och proteiner, t.ex. i cellmembraner. Det anses kunna bidra till förändringar i cellmembraner och vara en mekanism bakom kvävedioxids toxicitet (14).

Några data om utsöndring från människa har inte påträffats. I försök på råttor har man funnit att kvävedioxid och dess nedbrytningsprodukter utsöndras som nitrat i urinen. Den totala utsöndringen av nitrat korrelerade linjärt till lufthalten hos råttor som utsattes för kvävedioxid under 24 timmar och därefter följdes under 3 dygn (62). Möjligheterna att använda nitrat i urin som mått på exponering i luft

hos människa begränsas dock av att människor intar stora mängder nitrat via födan.

Toxiska effekter

Humandata

Det finns flera svåra förgiftningar beskrivna av kvävedioxid. Det har rört sig om olyckor bl.a. vid arbete med salpetersyra och i silos. Hög exponering har lett till svåra förgiftningar med akut lungödem och svåra inflammatoriska tillstånd i luftvägarna. Det förekommer också att personer utsatta för höga nivåer utvecklar en svår och ibland dödlig bronkiolit (inflammation i små luftvägar) efter ett par veckor trots att symptomen initialt varit måttliga (13, 19). Kunskapen om exponeringsnivåer vid dessa olycksfall hos människa saknas.

I svenska ishallar har sedan mitten av 1990-talet inträffat åtminstone sju gasolyckor där gaser från ismaskin varit orsaken. Vanliga symptom har varit hosta, andnöd och bröstsmärtor. Halten av kvävedioxid vid dessa olycksfall har uppskattats till 1-11 ppm via mätningar under förhållanden som liknat de som förekom vid olyckstillfället. I flera fall har också symptom beroende på kolmonoxidförgiftning förekommit (64). En 5-årsuppföljning av personer utsatta för hög halt av kvävedioxid i en ishall (uppskattad nivå 1,3 ppm) indikerade en ökad förekomst av symptom från övre luftvägarna 5 år efter exponeringen (57).

Det finns flera försök där människor under kort tid utsatts för kvävedioxid som redovisas nedan. Vanligen har det varit friska personer, astmatiker eller personer med kroniskt obstruktiv luftvägssjukdom som undersökts. Däremot saknas studier av effekter från lång tids exponering. De epidemiologiska studier som finns avser exponering för blandningar av luftföroreningar, t.ex. dieselavgaser. Där är kvävedioxid en av flera komponenter. Ibland används kvävedioxid som markör för ”luftförorening”, men det är mycket oklart om effekten beror på kvävedioxid.

Effekter vid kortvarig exponering av friska människor

Studier på friska försökspersoner efter exponering 10-20 minuter upp till några timmar vid en enstaka dag eller vid några tillfällen har undersökt påverkan på

- lungfunktion inklusive bronkiell hyperreaktivitet
- inflammationsmarkörer
- försvar mot infektioner.

Förekomst av symptom har redovisats i mycket begränsad omfattning, men tycks uppträda vid högre doser än ovannämnda effekter. Det finns många sådana studier och för en mer komplett översikt av enskilda studier hänvisas till (14, 18, 38, 73).

WHO menade år 2000 att friska försökspersoner sällan påverkades av kortvarig exponering för nivåer understigande 1 ppm, medan en tydlig effekt i form av sänkt lungfunktion kan påvisas efter exponering över 2,5 ppm (73). DECOS menar att tydliga effekter kan påvisas vid nivåer över 2 ppm och att den lägsta nivån där en signifikant effekt påvisats är 1,5 ppm, då en ökad bronkiell hyperreaktivitet påvisats (14, 23). I en översikt från kaliforniska naturskyddsmyndigheten menar

man att säkerställda effekter på luftvägsfunktionen uppträder först kring 4 ppm, men att påverkan på inflammatoriska markörer kan ses i nivåer kring 1,5-2 ppm (18). Nedan redovisas några av de studier som ligger till grund för dessa slutsatser.

Tjugo friska försökspersoner utsattes för 0,2, 0,4 respektive 0,8 ppm kvävedioxid under 2 timmar en dag per vecka under fyra veckor (56, citerad i ref. 14). Inga signifikanta förändringar kunde påvisas i lungfunktion, luftvägsreaktivitet, alveolär permeabilitet eller nasal mukociliär clearance.

Fem friska försökspersoner som var icke-rökare utsattes för 0,6 ppm kvävedioxid under 2 timmar per dag under 4 dagar, kunde inte påvisa någon ökad förekomst av symptom, påverkan på lungfunktion eller förändring i halten av lymfocyter i blod eller bronkoalveolärt lavage (58).

Femton friska personer som utsattes för 1,5 ppm kvävedioxid under 3 timmar hade efteråt en signifikant ökad bronkiell hyperreaktivitet (23). Däremot fann man ingen påverkan i samma försök av 0,6 ppm.

Frampton *et al.* undersökte 21 friska personer som utsattes för kvävedioxid (0,6 respektive 1,5 ppm) under 3 timmar med samtidig intermittent måttlig fysisk ansträngning. Man fann en signifikant trend med minskande antal röda blodkroppar och cirkulerande lymfocyter i blod med ökande dos kvävedioxid. En analys med avseende på fenotyp av lymfocyter (CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, NK-celler) kunde inte påvisa något signifikant samband med kvävedioxid. Det fanns inga signifikanta effekter på antalet celler i bronkiellt eller alveolärt lavage. Det fanns en ökning av neutrofila granulocyter med ökande halt kvävedioxid i både alveolärt och bronkiellt lavage, medan halten lymfocyter var högre vid 0,6 ppm än vid 1,5 ppm. En fenotypning visade dock att halten CD4⁺ lymfocyter ökade med halten kvävedioxid i alveolärt lavage. Resultaten är svårtolkade då de statistiska analyserna är så gjorda att det inte går att avgöra om signifikanta effekter uppträdde vid 0,6 utan endast vid den högre dosen 1,5 ppm (variationsanalys). Dessutom påvisades att epiteliala celler från bronkslemhinnan hos personer utsatta för 1,5 ppm frisatte mer laktatdehydrogenas efter provokation med virus, men man kunde inte påvisa någon förändrad känslighet för virusinfektion (mätt med RSV-virus infektion *in vitro*) beroende på exponering för kvävedioxid. Man fann ingen påverkan på lungfunktionen (FVC, FEV₁, sGaw) (21).

Arton friska icke-rökare som utsattes för 2 ppm kvävedioxid under en timme hade en ökad bronkiell hyperreaktivitet (52). Däremot påverkades inte förekomsten av symptom eller lungfunktionen i övrigt (FEV₁, VC).

Femton personer (4 kvinnor och 11 män) ingick i ett experiment där de utsattes för 2 ppm under 6 timmar, alternativt ren luft. Försöket gjordes i 2 omgångar där BAL antingen togs direkt efter försöket, alternativt 18 timmar senare. Lungfunktion, bronkiell hyperreaktivitet och symptom studerades parallellt. 12 personer deltog i vardera omgången. I BAL noterades en ökad förekomst av neutrofila granulocyter 18 timmar efter exponeringen, men däremot inga förändringar i lungfunktion, bronkiell hyperreaktivitet eller symptom (4).

Blomberg *et al.* exponerade 12 friska försökspersoner för 2 ppm under 4 timmar och fyra på varandra följande dagar (11). Man fann signifikant nedsättningen av

lungfunktion efter första dagens exponering, men påverkan minskade under de påföljande dagarna. Inflammatoriska förändringar studerades via biopsier och bronkialsköljvätskan efter den sista exponeringen och jämfördes med fynden efter exponering för ren luft. Antalet neutrofila leukocyter var ökat i bronkialslemhinna efter exponering för kvävedioxid. Totala antalet celler i bronkialsköljvätskan påverkades inte, däremot var vissa celltyper ökade (CD25+ lymfocyter och HLA-DR+ makrofager) medan andra ej uppvisade någon ökning (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+56+, CD45RO+, CD69+). Myeloperoxidas ökade i bronkialsköljvätskan efter exponering för kvävedioxid medan halten protein minskade. I bronkoalveolär skölvätska kunde man inte påvisa några förändringar av exponeringen.

Arton friska icke-rökare utsattes för tre olika koncentrationer av kvävedioxid (2,25, 4 respektive 5,5 ppm) under 20 minuter och man studerade förändringar i bronkoalveolär skölvätska samt lungfunktion (61). En ökning av antalet mastceller påvisades vid alla doser, medan antalet lymfocyter var ökad vid 4 och 5,5 ppm. Inga förändringar påvisades i lungfunktionen. Författarnas slutsats var att kortvarig exponering vid dessa doser medför en inflammatorisk reaktion i luftvägarna.

I ett randomiserat försök utsattes friska personer för ett influensavirus tillsammans med kvävedioxid (1, 2 eller 3 ppm kvävedioxid respektive luft). Några statistiskt säkerställda skillnader påvisades inte, men författarna menar att exponering för 1-2 ppm kvävedioxid skulle kunna vara förenad med en ökad känslighet för infektioner (29).

Försök med kortvarig exponering av personer med lindrig astma

DECOS rapporterade flera studier där astmatiker utsatts för kvävedioxid experimentellt med eller utan allergen, men gör ingen sammanfattande analys. WHO påpekar att några, men inte alla, studier visat en påverkan med ökad bronkiell reaktivitet i nivåer mellan 0,2 och 0,3 ppm (73). I en översikt från kaliforniska naturskyddsmyndigheten menar man att exponering för 0,25 ppm medför en säkerställd ökad effekt av allergen på luftvägsfunktionen. Man anger också att det finns studier som indikerar att exponering mellan 0,1 och 0,3 ppm ökar den bronkiella reaktiviteten men att fynden inte är samstämmiga eller tillförlitligt beskrivna (18). Nedan redovisas några av de studier som ligger till grund för dessa slutsatser.

Folinsbee gjorde 1992 en metaanalys av 20 studier på astmatiker och hans slutsats var att det förelåg tecken på en ökad bronkiell hyperreaktivitet redan vid nivåer mellan 0,1 till 0,2 ppm (20). Han fann inget dos-responssamband, och ett samband sågs endast vid studier där individerna var i vila under exponering. Exponerades astmatikerna under samtidigt arbete sågs inga effekter ens i studier där exponeringen översteg 0,3 ppm. Hans slutsatser har kritiserats eftersom analysen bygger delvis på studier som inte är publicerade i tidskrifter med peer-review-system (18). Författaren själv uttrycker också en viss reservation i sina

slutsatser för att sambanden ska tolkas som beroende av exponering för kvävedioxid.

Det finns flera studier som undersökt lungfunktionen hos astmatiker vid kortvarig experimentell exponering för kvävedioxid i nivåer kring eller under 0,4 ppm. Tre studier som fann en påverkan på lungfunktionen vid 0,3 ppm redovisas i tabell 2 (3, 7, 44), men det finns flera andra som inte funnit någon sådan effekt (för översikt se ref. 18).

Bylin *et al.* utsatte 8 friska personer och 8 astmatiker för 0,12, 0,24 och 0,48 ppm, samt luft utan kvävedioxid under 20 minuter vid fyra olika tillfällen (12). Hos de friska ökade luftvägsmotståndet vid 0,24 ppm men minskade vid 0,48 ppm, vilket är ett svårtolkat fynd. Hos astmatikerna ökade den bronkiella hyperaktiviteten (histamintest) efter exponering för 0,48 ppm och TGV (torakal gasvolym) var sänkt.

Nitton personer med lindrig astma fick under 30 minuter inandas luft respektive 0,26 ppm kvävedioxid och sedan följde man förändringar i bronkiell reaktivitet, luftvägsmotstånd och torakal gasvolym efter 30 min, 5 timmar, 7 timmar och 7 dagar. Vid exponering för kvävedioxid fanns en signifikant ökning av den bronkiella reaktiviteten efter 5 timmar och dessutom fanns en tendens till ökning efter 30 minuter. I blodprov noterades en ökning av Mac-1 på granulocyter efter 30 min, men övriga blodprover inte visade några förändringar (togs 30 min respektive 27 timmar efter exponering). Fyndet i blodproven är svårtolkat då betydelsen av förändringar i denna markör är oklar (67).

Strand *et al.* undersökte 16 personer med lindrig astma och allergi mot björk eller gräspollen som exponerats för kvävedioxid 0,26 ppm under 30 minuter fyra dagar i rad eller för luft (68). Efter exponeringen utsattes de för en låg dos allergen som var så utprövad så att den inte skulle orsaka symptom. Vid exponering för kvävedioxid och allergen fann man nedsättning av lungfunktionen (FEV_1) och tendens till ökade nattliga symptom jämfört med exponering för luft och allergen.

Ett liknande försök utfört av Barck *et al.* (0,26 ppm i 30 min vid ett tillfälle + allergen hos 13 personer med lindrig astma) rapporterade en ökad förekomst av neutrofila leukocyter och eosinofilt katjoniskt protein (ECP) i bronksköljvätska efter exponering för kvävedioxid och allergen jämfört med luft och allergen. Däremot påverkades inte lungfunktionen eller förekomsten av symptom (6).

Arton personer med lindrig astma som under två dagar utsattes för 0,26 ppm kvävedioxid och allergen (15 min dag ett och 2 x 15 min dag två följt av allergenexponering båda dagarna) hade en ökad förekomst av eosinofilt katjonprotein i sputum och blod jämfört med när de utsattes för luft och allergen på samma sätt (5). Myeloperoxidas var förhöjt i blod men ej i sputum. Inga förändringar sågs i lungfunktion eller symptomförekomst.

Jenkins *et al.* utsatte elva personer med lindrig allergisk astma för 0,2 (6 tim) eller 0,4 ppm (3 tim) kvävedioxid följt av exponering för allergen. Han fann ingen påverkan på bronkiell reaktivitet (mätt som den dos allergen som krävs för att sänka FEV_1 med 20%) vid 0,2 ppm, däremot en signifikant effekt vid 0,4 ppm (41).

Tio personer med lindrig allergisk astma fick vid olika tillfällen inandas luft, 0,1 och 0,4 ppm kvävedioxid och därefter direkt provoceras med allergen (kvalsterdamm). Det fanns en signifikant sänkning av lungfunktionen (FEV_1) vid den högre dosen jämfört med exponering för endast luft och kvalsterdamm (70).

Effekter av kort tids exponering av personer med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Emedan studier av friska försökspersoner och personer med astma avser unga personer omfattar studier av kroniskt obstruktiv lungsjukdom äldre personer eftersom KOL huvudsakligen är en sjukdom hos äldre. Den Kaliforniska naturskyddsmyndigheten menar att resultaten är delvis motstridiga i de studier som publicerats, men att skillnaderna kan bero på skillnader i känslighet hos de studerade grupperna (18). Nedan redovisas några av de studier som ligger till grund för dessa slutsatser.

Tjugo personer med en medelålder på 60 år (13 män och 7 kvinnor) samtliga med kroniskt obstruktiv lungsjukdom fick i ett randomiserat experiment inandas 0,3 ppm kvävedioxid respektive ren luft under 4 timmar. Dessutom undersöktes 20 friska personer på samma sätt. Bland de med kroniskt obstruktiv lungsjukdom noterades en statistisk signifikant sänkning av lungfunktionen (FEV_1) efter exponeringen för kvävedioxid (54).

Arton personer med KOL (medelålder 61 år) fick inandas 0,4 ppm kvävedioxid under 2 timmar utan att någon påverkan på symptom eller lungfunktion kunde påvisas (30).

Studier av kvävedioxid i den allmänna miljön

Sambandet mellan kvävedioxid i luft och hälsa har gjorts i flertal studier där kvävedioxid varit en av flera luftföroreningar i den allmänna miljön. Studier har kunna påvisa samband mellan variationer i halten av kvävedioxider och dödlighet inom en och samma stadsmiljö, men också ökad risk för död i hjärt-kärlsjukdom, lungsjukdom och cancer vid jämförelser mellan städer med olika genomsnittlig halt av kvävedioxid. Sådana studier har kunnat påvisa effekter vid de halter som förekommer i svenska städer. Luftföroreningar har också visats påverka utvecklingen av lungan hos unga personer (28). Halten av kvävedioxid har också använts som en indikator på halten dieselavgaser och hälsoeffekter därav. Eftersom det inte går att avgöra vad som är en effekt av kvävedioxid och vad som är effekt av andra föroreningar (som samvarierar med kvävedioxid), kan inga slutsatser dras om kvävedioxids hälsoeffekter utifrån dessa studier. Genomsnittliga halten av kvävedioxid i Stockholm, Göteborg och Malmö ligger i nivån 0,02- 0,04 mg/m^3 (0,01-0,02 ppm) (55). I en tysk översiktsartikel framhålls att effekter av kvävedioxid vid korttidsförsök på människa påvisats vid 0,4 mg/m^3 (0,2 ppm) men inte vid 0,2 mg/m^3 (0,1 ppm) (45). Samtidigt påpekas att det finns indikationer på att uppkomsten av emfysem skulle kunna ha samband med kvävedioxid och att epidemiologiska studier inte har visat någon nedre gräns under vilken det inte skulle finnas hälsorisker efter långvarig exponering för kvävedioxid.

Riskerna med kvävedioxid har också diskuterats i samband med gasspisar. Vid matlagning kan halter upp till 1 ppm kvävedioxid förekomma (15). Samtidigt förekommer dock också kväveoxid (i halter upp till 2 ppm) och partiklar. Studier av hälsorisker för kvävedioxid vid användning av gasspis för matlagning är motsägelsefulla, men det är inte uteslutet att särskilt känsliga personer kan påverkas (40).

Djurdata

Kortvarig (2-5 min) hög exponering (955-3820 mg/m³) har orsakat lungödem och död hos råttor och mus (14).

Exponering under 3 timmar för 3 ppm tillsammans med en aerosol av bakterier ökade dödligheten hos möss (37). Ett dygns exponering för 3 ppm påverkade den mukociliära transporten hos kaniner (42).

Det finns flera studier där djur exponerats mellan veckor och upp till ett halvt år för kvävedioxid, ibland under samtidig exponering för virus eller bakterier för att studera infektionskänsligheten. Översikten av DECOS redovisar studier där djur utsatts för mellan 0,06 och 2 ppm (14). DECOS tolkar dessa data som att man över 0,5 ppm konsistent finner effekter i luftvägarna såsom ökad infektionskänslighet, förändringar av biokemiska markörer och morfologiska förändringar. Man noterade också att effekterna ibland syntes reversibla. Några studier har undersökt effekter under 0,5 ppm och beskrivs nedan.

Kobayashi *et al.* (43) studerade marsvin utsatta för kvävedioxid under 6-12 veckor för 0,06, 0,5, 1, 2 och 4 ppm och fann att lungfunktionen påverkades från 1 ppm och uppåt.

Ehrlich *et al.* (16) exponerade möss kontinuerligt för 0,1 ppm under 1-6 månader. Under denna period utsattes de för 0,5 ppm under 3 timmar/dag (5 dagar i veckan). Djuren utsattes sedan för bakteriell aerosol. Djur hade ökad dödlighet under vissa tidsperioder vilket författarna tolkar som ökad infektionskänslighet.

Möss som fick 0,34 ppm under 6 veckor (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) uppvisade ökat antal alveolära celler av typ II, ökning av storleken på dessa celler och misstänkt ödem av alveolarväggarna vid kvantitativ bildanalys (63).

Möss som utsattes för 0,5 ppm kvävedioxid under 3-12 månader (6-24 timmar/dag) utvecklade förändringar i luftvägarna förenliga med emfysem. Förändringarna var mest uttalade hos de djur som exponerats mest (10).

Flera experimentella studier där djur utsatts för kvävedioxid under mer än 6 månader har publicerats. I djur som utsatts för 0,5 ppm eller mer under minst 12 månader kan man genomgående i studierna visa på avvikelser från det normala såsom förkortad överlevnad, sänkt försvar mot infektioner och förändrad lungmorfologi (14).

Råttor kontinuerligt exponerade för 0,04, 0,4 eller 4 ppm följdes mellan 9-27 månader (46, 59, 60). Inga effekter påvisades hos de som fått 0,04 ppm. Vid de högre doserna kunde man påvisa effekter på enzymaktiviteter, bl.a. glutationtransferas. Dessutom visades vid den högsta dosen viss interstitiell fibros men bibehållen alveolär struktur. Säkerställda sådana förändringar kunde också noteras

i elektronmikroskopi vid dosen 0,4 ppm, men de var generellt svagare och uppträdde senare än vid 4 ppm.

Hundar utsattes för en blandning av kvävedioxid och kväveoxid (0,27 + 2,05 mg/m³, alternativt 1,2 + 0,31 mg/m³) under 7 år (16 h/d) och därefter för ren luft under 32-36 månader (35). Anledningen till att man blandade två gaser var att man ville efterlikna luftföroreningar som kan förekomma i den allmänna miljön. De hundar som utsatts för den högre dosen kvävedioxid (1,2 mg/m³ = 0,62 ppm) hade signifikant större lungor och tecken på destruktion av alveolväggar. Dessutom fanns cilieförlust och metaplasi i bronker hos de djur som utsatts för den högre dosen. Förändringar hos hundarna som utsatts för den lägre dosen (0,27 mg/m³ = 0,14 ppm) var mindre uttalade. Frånsett en ökning av antalet interalveolära porer var det inga statistiskt signifikanta skillnader jämfört med kontroldjuren. Författarna menar att förändringarna vid den högre dosen kvävedioxid är tidiga tecken på emfysem. Hos gruppen som utsattes för högsta dosen kvävedioxid noterades också förlust av cilier i luftvägarna. Om kväveoxid är potentiell är svårt att avgöra.

Möss exponerade för 0,2 ppm under 16-52 veckor och därefter provocerade med bakterier hade inga avvikelser jämfört med kontroller (51).

Råttor utsatta för 0,5 ppm under upp till 19 månader hade förändringar i de fina luftvägarna (interstitiellt ödem och ökad tjocklek av alveolväggarna, svullnad av alveolära celler typ II) jämfört med kontroller. Dessutom sågs ökad fibros i pleura, men inte i lungvävnad (33).

Möss utsatta för 0,1+0,5 ppm alternativt 0,5 ppm (0,1 ppm kontinuerligt 7d/v + 0,5 ppm, 3 timmar/dag, 5 dagar/v, respektive 0,5 ppm 3 timmar/dag, 5 dagar/v) mellan 1-6 månader och därefter utsatta för bakterier uppvisade signifikant ökad dödlighet hos djur efter 6 månader (17).

Mutagenicitet, Genotoxicitet, Cancerogenicitet

Studier av genotoxicitet visar motstridiga och svårtolkade fynd (14). *In vitro* studier antyder att kvävedioxid skulle kunna vara genotoxiskt. Studier på bananflugor tyder inte på genotoxicitet. Fyra studier fann ingen ökad genotoxicitet (mus: 0,2, 1,9, 9,5 och 19,1 mg/m³; (31)), (råtta: 2,26 mg/m³; (9)), (mus: 38,2 mg/m³; bananflugor: 95,5 mg/m³; (74)), medan två fann en ökad genotoxicitet (råtta: 15,3 – 53,3 mg/m³; (39)), (mus: 57,3, 95,5 mg/m³; (72)). Man har spekulerat i att skillnaderna i fynd kan bero på att kvävedioxider kan bilda andra föreningar som är genotoxiska, t.ex. nitrosaminer, och att sättet att administrera dem på kan ha betydelse.

Inga studier har påträffats om risken för cancer hos människa.

Råttor exponerade för 0,04, 0,4 eller 4 ppm under 27 månader uppvisade ingen ökad förekomst av tumörer (46). Råttor utsatta för 9,5 ppm under 2 år uppvisade heller ingen ökad tumörförekomst (50). I en studie av flera djurslag (råtta, mus, hamster, marsvin, kanin och hund) exponerade 10-18 månader för 1, 5 eller 25 ppm kunde man inte påvisa någon säkert ökad risk för cancer (71). Ingen av dessa

studier avsåg primärt att studera risken för cancer utan var inriktade på andra effekter.

Möss med hög spontanfrekvens av lungtumörer visade signifikant ökning av lungtumörer efter 6 månaders exponering för 10 ppm jämfört med en ”poolad” kontrollgrupp, men ingen effekt sågs vid 1 respektive 5 ppm (2).

För att studera om kvävedioxid kunde fungera som en promotor fick råttor dessutom en injektion av en känd tumörframkallande substans (N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamin). Någon statistiskt signifikant påverkan på tumör frekvensen hade inte exponering för kvävedioxid i doserna 0,04, 0,4 och 4 ppm under 17 månader. Baserat på en numerärt något ökad förekomst av tumörer vid den högsta dosen (4/40 jämfört med 1/40 hos kontroller) drog dock författarna slutsatsen att studien indikerade att kvävedioxid hade en tumörpromotiv effekt vid denna dos (36).

DECOS konstaterar att ingen av dessa djurstudier avseende cancerogenicitet uppfyller dagens kvalitetskrav (14).

Kvävedioxid är inte klassificerat av IARC.

Reproduktionseffekter

DECOS rapporterar tre studier av låg kvalitet och menar att det inte går att basera några slutsatser om eventuell reproduktionstoxicitet på dessa studier (14).

Dos-effekt/dos-responssamband

Kvävedioxid förekommer nästan alltid tillsammans med andra kväveoxider i arbetsmiljön och i den allmänna miljön, vilket försvårar bedömningar av sådana studier.

För människa finns endast experimentella studier vid kort tids exponering, men i gengäld finns det flera sådana studier. I tabell 1 redovisas ett urval av studier för friska personer avseende nivåer där den kritiska effekten observerats. I tabell 2 redovisas studier för personer med lindrig astma.

Efter *kortvarig* exponering av *friska* personer uppträder effekter på lungfunktionen först vid nivåer kring 1,5- 2 ppm, men fynden är inte helt entydiga. Vid dessa nivåer har också tecken på ökad förekomst av inflammatoriska markörer i lungan observerats, tabell 1. En studie har påvisat effekter på inflammatoriska markörer i nivån 0,6-1,5 ppm, men den är gjord på sådant sätt att det inte går att avgöra om effekterna finns endast vid den högre nivån eller vid båda nivåerna (21). En studie av ishockeyspelare som hade varit med om förgiftningstillbud av kvävedioxid i ishallar rapporterade ökad förekomst av symptom från övre luftvägarna 5 år senare (57). Halten i samband med tillbuden är oklar, men under liknande förhållanden hade halter på upp till 11 ppm uppmätts. Personerna hade också varit fysisk aktiva i samband med tillbuden.

Hos *personer med lindrig astma* har en nedsatt lungfunktion vid 0,3 ppm påvisats i tre studier, medan andra studier inte har kunnat påvisa sådana effekter. En ökad bronkiell hyperreaktivitet i nivåer kring 0,2-0,3 ppm har påvisats i vissa

studier. Vid samtidig exponering för allergen och 0,25 ppm kvävedioxid har effekter på lungfunktion, bronkiell hyperreaktivitet och inflammatoriska markörer visats hos sensibiliserade astmatiker, tabell 2. I den vuxna yrkesverksamma befolkningen har drygt 5% astma (53).

I en studie har en övergående påverkan på lungfunktionen påvisats hos personer i 60-års åldern med kroniskt obstruktiv lungsjukdom efter 4 timmars exponering för 0,3 ppm (54).

För människa saknas studier av effekter efter *långvarig* exponering.

Om kvävedioxid används som indikator på luftföroreningar i den allmänna miljön kan effekter på sjuklighet ses vid nivåer som förekommer i svenska städer (0,01-0,02 ppm som medelvärde).

En påverkan på alveolär nivå (misstänkt ödem och cellökning) har noterats hos möss exponerade för 0,34 ppm under 6 veckor (63). Möss kontinuerligt utsatta för 0,1 ppm och intermittent exponering för 0,5 ppm uppvisade ökad infektionskänslighet (16). I andra djurförsök har man efter exponering för 0,5 ppm funnit inflammatoriska förändringar i lungan och tecken på ökad infektionskänslighet, tabell 3 (17, 33). Möss som fått 0,5 ppm under 12 månader hade tecken på emfysem i lungorna (10). Hundar utsatta för 0,6 ppm under 7 år uppvisade lätta emfysemliknade förändringar i lungor och förlust av cilier i luftvägarna (35). Hundarna utsattes samtidigt för kväveoxid (0,3 ppm). Anatomiska förhållanden och på dem baserad matematisk modellering (69) anger dock att de kvantitativa aspekterna på dessa data inte direkt kan överföras till människa.

Slutsatser

I experimentella humana studier är den kritiska effekten av kvävedioxid efter kortvarig exponering påverkan på luftvägarna i form av ökad bronkiell reaktivitet och ökning av inflammatoriska markörer. Hos friska personer ses denna effekt vid nivåer kring 1,5 ppm.

Hos personer med lindrig astma eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom kan påverkan på lungfunktionen påvisas vid nivåer kring 0,3 ppm. Åtminstone 5% av den yrkesverksamma befolkningen torde beröras.

Tabell 1. Ett urval studier av effekter på friska människor vid kort tids exponering för kvävedioxid. För fullständigare genomgång se också (14, 18).

Halt (ppm)	Tid	Antal	Effekt	Ref.
0,6	1 tim	40 (20/20)*	Ingen effekt på lungfunktion	1, 14
0,6	3 tim	9 (2/7)	Ingen effekt på lungfunktion eller bronkiell hyperreaktivitet. Inga signifikanta effekter på inflammatoriska markörer i lungsköljvätska (BAL)	22, 23
0,6	3 tim	21 (9/12)	Ingen effekt på lungfunktion. Ingen påverkan på infektionskänslighet mätt <i>in vitro</i>	21
1	2 tim	16	Ingen effekt på lungfunktion	8
1	2 tim x 2 dagar	15	Ingen effekt på lungfunktion	32
1	2 tim x 3 dagar	21	Ingen effekt på lungfunktion eller bronkiell reaktivitet. Ingen ökad infektionskänslighet	29
1,5	3 tim	15 (3/12)	Ingen förändring i lungfunktion. Ökad reaktivitet i luftvägarna jämfört kontroller. Inga inflammatoriska förändringar i BAL	22, 23
0,6 - 1,5	3 tim	21 (9/12)	Ingen effekt på lungfunktion. Ökning av inflammatoriska markörer i lungsköljvätska (BAL)	21
2	2 tim x 3 dagar	21	Ingen effekt på lungfunktion eller bronkiell reaktivitet. Ingen ökad infektionskänslighet	29
2	1 tim	18 (5/13)	Ökad reaktivitet i luftvägarna	52
2	6 tim	12	Ökning av neutrofila granulocyter i BAL	14, 24
2	4 tim x 4 dagar	12 (4/8)	Påverkan på lungfunktion första dagen, lättare tecken på inflammation i slutet av exponeringen	11
2,25	20 min	8	Ökning av mastceller i BAL	14, 61
3	2 tim x 3 dagar	21	Ingen effekt på lungfunktion eller bronkiell reaktivitet. Ingen ökad infektionskänslighet	29

* kvinnor/män; i vissa studier saknas dessa uppgifter.

Tabell 2. Studier av effekter på människor med lindrig astma vid kort tids exponering för kvävedioxid och allergen. Allergenexponeringen har i studierna getts efter exponeringen för kvävedioxid. För fullständigare beskrivning se också (14, 18).

Halt (ppm)	Tid	Allergen	Effekt	Ref.
0,12	20 min	Nej	Ingen effekt på lungfunktionen	12
0,24	20 min	Nej	Ingen effekt på lungfunktionen	12
0,26	30 min x 4 dagar	Nej	Ingen effekt på lungfunktionen	68
0,26	30 min	Nej	Ökad bronkiell hyperreaktivitet	67
0,3	30 min	Nej	Ökad bronkiell hyperreaktivitet och övergående nedsättning av FEV ₁	7
0,3	3 tim	Nej	Ingen påverkan på bronkiell hyperreaktivitet, men sänkt lungfunktion efter 1 timme och förbättrad efter 3 timmars exponering	3
0,3	30 min	Nej	Lätt övergående sänkning av FVC	44
0,47	20 min	Nej	Ökad bronkiell hyperreaktivitet	12
0,1	1 tim	Ja	Ingen påverkan på lungfunktion	70
0,2	6 tim	Ja	Ingen effekt på lungfunktionen	41
0,26	30 min x 4 dagar	Ja	Övergående försämring av lungfunktionen, tendens till ökade nattliga symptom	68
0,26	30 min	Ja	Ökad förekomst av inflammatoriska markörer i luftvägarna	6
0,26	15 min dag 1 + 30 min dag 2	Ja	Ökad förekomst av inflammatoriska markörer i luftvägarna	5
0,4	6 tim	Ja	Påverkan på lungfunktionen	41
0,4	1 tim	Ja	Påverkan på lungfunktion	70

Tabell 3. Studier av effekter på lungans morfologi i djur vid lång tids exponering för kvävedioxid. Se också (14, 18).

Halt (ppm)	Tid	Djurslag	Effekt	Ref.
0,04	27 mån	Råtta	Inga	46
0,14 (+ 1,7 ppm NO)	7 år	Hund	Antydd förändringar förenliga med emfysem, men förändringarna ej statistiskt signifikanta	35
0,2	12 mån	Mus	Inga	51
0,34	6 veckor	Mus	Ökning av antal och storlek på alveolära celler typ II och misstänkt ödem av alveolväggar	63
0,4	27 mån	Råtta	Svårtolkade	46
0,1 kontinuerligt + 0,5, 3h/d	1-6 mån	Mus	Ökad infektionskänslighet	16
0,5	12 mån	Mus	Pneumonit efter 3 och 6 månader, tecken på ökad infektionskänslighet	17
0,5	19 mån	Råtta	Tecken på inflammation som interstitiellt ödem, ökning av alveolära septa och fibrös pleuraförtjockning	33
0,6 (+ 0,3 ppm NO)	7 år	Hund	Tecken på lätt emfysem och cilieförlust i luftvägar	35
0,8	upp till 33 mån	Råtta	Minimala förändringar	25*, 34*
1	18 mån	Marsvin	Lätt förtjockning av alveolära septa	71*
2	2 år	Råtta	Förändring av cilier i terminala bronkioli	65*, 66*
2	14 mån	Råtta	Minimal effekt, lätt hypertrofi av epitel i terminala bronkioli	27*
2	Upp till 763 dagar	Råtta	Utvidgning av alveoli, cilieförlust och hypertrofi i terminala bronkioli	26*
4	16 mån	Råtta	Hyperplasi av bronkiellt epitel	34*
4	27 mån	Råtta	Fibros	46

*citerad i ref. (14).

Referenser

1. Adams WC, Brookes KA, Schelegle ES. Effects of NO₂ alone and in combination with O₃ on young men and women. *J Appl Physiol* 1987;62:1698-1704.
2. Adkins B, Jr., Van Stee EW, Simmons JE, Eustis SL. Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals. *J Toxicol Environ Health* 1986;17:311-322.

3. Avol EL, Linn WS, Peng RC, Whynot JD, Shamoo DA, Little DE, Smith MN, Hackney JD. Experimental exposures of young asthmatic volunteers to 0.3 ppm nitrogen dioxide and to ambient air pollution. *Toxicol Ind Health* 1989;5:1025-1034.
4. Azadniv M, Utell MJ, Morrow PE, Gibb FR, Nichols J, Roberts NJ, Jr., Speers DM, Torres A, Tsai Y, Abraham MK, Voter KZ, Frampton MW. Effects of nitrogen dioxide exposure on human host defense. *Inhal Toxicol* 1998;10:585-601.
5. Barck C, Lundahl J, Halldén G, Bylin G. Brief exposures to NO₂ augment the allergic inflammation in asthmatics. *Environ Res* 2005;97:58-66.
6. Barck C, Sandström T, Lundahl J, Halldén G, Svartengren M, Strand V, Rak S, Bylin G. Ambient level of NO₂ augments the inflammatory response to inhaled allergen in asthmatics. *Respir Med* 2002;96:907-917.
7. Bauer MA, Utell MJ, Morrow PE, Speers DM, Gibb FR. Inhalation of 0.30 ppm nitrogen dioxide potentiates exercise-induced bronchospasm in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1203-1208.
8. Beil M, Ulmer WT. [Effect of NO₂ in workroom concentrations on respiratory mechanics and bronchial susceptibility to acetylcholine in normal persons (author's transl)]. *Int Arch Occup Environ Health* 1976;38:31-44. (På tyska, engelsk sammanfattning)
9. Bermudez E, Ferng SF, Castro CE, Mustafa MG. DNA strand breaks caused by exposure to ozone and nitrogen dioxide. *Environ Res* 1999;81:72-80.
10. Blair WH, Henry MC, Ehrlich R. Chronic toxicity of nitrogen dioxide. II. Effect on histopathology of lung tissue. *Arch Environ Health* 1969;18:186-192.
11. Blomberg A, Krishna MT, Helleday R, Söderberg M, Ledin MC, Kelly FJ, Frew AJ, Holgate ST, Sandström T. Persistent airway inflammation but accommodated antioxidant and lung function responses after repeated daily exposure to nitrogen dioxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:536-543.
12. Bylin G, Lindvall T, Rehn T, Sundin B. Effects of short-term exposure to ambient nitrogen dioxide concentrations on human bronchial reactivity and lung function. *Eur J Respir Dis* 1985;66:205-217.
13. Darke CS, Warrack AJ. Bronchiolitis from nitrous fumes. *Thorax* 1958;13:327-333.
14. DECOS. Nitrogen dioxide. *Health-based recommended occupational exposure limit*. The Hague: Dutch Expert Committee on Occupational Standards, Health Council of the Netherlands, 2004;01:1-124.
15. Dennekamp M, Howarth S, Dick CA, Cherrie JW, Donaldson K, Seaton A. Ultrafine particles and nitrogen oxides generated by gas and electric cooking. *Occup Environ Med* 2001;58:511-516.
16. Ehrlich R, Findlay JC, Gardner DE. Effects of repeated exposures to peak concentrations of nitrogen dioxide and ozone on resistance to streptococcal pneumonia. *J Toxicol Environ Health* 1979;5:631-642.
17. Ehrlich R, Henry MC. Chronic toxicity of nitrogen dioxide. I. Effect on resistance to bacterial pneumonia. *Arch Environ Health* 1968;17:860-865.
18. EPA. *Review of the California Ambient Air Quality Standard for Nitrogen Dioxide*. Draft April 14, 2006: California Environmental Protection Agency, 2006.
19. Fleming GM, Chester EH, Montenegro HD. Dysfunction of small airways following pulmonary injury due to nitrogen dioxide. *Chest* 1979;75:720-721.
20. Folinsbee LJ. Does nitrogen dioxide exposure increase airways responsiveness? *Toxicol Ind Health* 1992;8:273-283.
21. Frampton MW, Boscia J, Roberts NJ, Jr., Azadniv M, Torres A, Cox C, Morrow PE, Nichols J, Chalupa D, Frasier LM, Gibb FR, Speers DM, Tsai Y, Utell MJ. Nitrogen dioxide exposure: effects on airway and blood cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L155-L165.

22. Frampton MW, Finkelstein JN, Roberts NJ, Jr., Smeglin AM, Morrow PE, Utell MJ. Effects of nitrogen dioxide exposure on bronchoalveolar lavage proteins in humans. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1989;1:499-505.
23. Frampton MW, Morrow PE, Cox C, Gibb FR, Speers DM, Utell MJ. Effects of nitrogen dioxide exposure on pulmonary function and airway reactivity in normal humans. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:522-527.
24. Frampton MW, Voter KZ, Morrow PE, Roberts NJ, Garvras JB, Utell MJ. Effects of NO₂ exposure on human host defense. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:A455.
25. Freeman G, Furiosi NJ, Haydon GB. Effects of continuous exposure of 0.8 ppm NO₂ on respiration of rats. *Arch Environ Health* 1966;13:454-456.
26. Freeman G, Stephens RJ, Crane SC, Furiosi NJ. Lesion of the lung in rats continuously exposed to two parts per million of nitrogen dioxide. *Arch Environ Health* 1968;17:181-192.
27. Furiosi NJ, Crane SC, Freeman G. Mixed sodium chloride aerosol and nitrogen dioxide in air: biological effects on monkeys and rats. *Arch Environ Health* 1973;27:405-408.
28. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, McConnell R, Kuenzli N, Lurmann F, Rappaport E, Margolis H, Bates D, Peters J. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351:1057-1067.
29. Goings SA, Kulle TJ, Bascom R, Sauder LR, Green DJ, Hebel JR, Clements ML. Effect of nitrogen dioxide exposure on susceptibility to influenza A virus infection in healthy adults. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1075-1081.
30. Gong H, Jr., Linn WS, Clark KW, Anderson KR, Geller MD, Sioutas C. Respiratory responses to exposures with fine particulates and nitrogen dioxide in the elderly with and without COPD. *Inhal Toxicol* 2005;17:123-132.
31. Gooch PC, Luippold HE, Creasia DA, Brewen JG. Observations on mouse chromosomes following nitrogen dioxide inhalation. *Mutat Res* 1977;48:117-119.
32. Hackney JD, Thiede FC, Linn WS, Pedersen EE, Spier CE, Law DC, Fischer DA. Experimental studies on human health effects of air pollutants. IV. Short-term physiological and clinical effects of nitrogen dioxide exposure. *Arch Environ Health* 1978;33:176-180.
33. Hayashi Y, Kohno T, Ohwada H. Morphological effects of nitrogen dioxide on the rat lung. *Environ Health Perspect* 1987;73:135-145.
34. Haydon GB, Freeman G, Furiosi NJ. Covert pathogenesis of NO₂ induced emphysema in the rat. *Arch Environ Health* 1965;11:776-783.
35. Hyde D, Orthoefer J, Dungworth D, Tyler W, Carter R, Lum H. Morphometric and morphologic evaluation of pulmonary lesions in beagle dogs chronically exposed to high ambient levels of air pollutants. *Lab Invest* 1978;38:455-469.
36. Ichinose T, Fujii K, Sagai M. Experimental studies on tumor promotion by nitrogen dioxide. *Toxicology* 1991;67:211-225.
37. Illing JW, Miller FJ, Gardner DE. Decreased resistance to infection in exercised mice exposed to NO₂ and O₃. *J Toxicol Environ Health* 1980;6:843-851.
38. IPCS. Nitrogen oxides. 2nd ed. *Environmental Health Criteria 188*. Geneva: International Programme on Chemical Safety, World Health Organisation 1997.
39. Isomura K, Chikahira M, Teranishi K, Hamada K. Induction of mutations and chromosome aberrations in lung cells following in vivo exposure of rats to nitrogen oxides. *Mutat Res* 1984;136:119-125.
40. Jarvis D. Gas cooking and respiratory disease. *Thorax* 1999;54:1054.
41. Jenkins HS, Devalia JL, Mister RL, Bevan AM, Rusznak C, Davies RJ. The effect of exposure to ozone and nitrogen dioxide on the airway response of atopic asthmatics to inhaled allergen: dose- and time-dependent effects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:33-39.
42. Kakinoki Y, Ohashi Y, Tanaka A, Washio Y, Yamada K, Nakai Y, Morimoto K. Nitrogen dioxide compromises defence functions of the airway epithelium. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998;538:221-226.

43. Kobayashi T, Miura T. Concentration- and time-dependent increase in specific airway resistance after induction of airway hyperresponsiveness by subchronic exposure of guinea pigs to nitrogen dioxide. *Fundam Appl Toxicol* 1995;25:154-158.
44. Koenig JQ, Covert DS, Smith MS, van Belle G, Pierson WE. The pulmonary effects of ozone and nitrogen dioxide alone and combined in healthy and asthmatic adolescent subjects. *Toxicol Ind Health* 1988;4:521-532.
45. Kraft M, Eikmann T, Kappos A, Kunzli N, Rapp R, Schneider K, Seitz H, Voss JU, Wichmann HE. The German view: effects of nitrogen dioxide on human health - derivation of health-related short-term and long-term values. *Int J Hyg Environ Health* 2005;208:305-318.
46. Kubota K, Murakami M, Takenaka S, Kawai K, Kyono H. Effects of long-term nitrogen dioxide exposure on rat lung: morphological observations. *Environ Health Perspect* 1987;73:157-169.
47. Lewne M, Nise G, Lind ML, Gustavsson P. Exposure to particles and nitrogen dioxide among taxi, bus and lorry drivers. *Int Arch Occup Environ Health* 2006;79:220-226.
48. Lundberg JO, Feelisch M, Björne H, Jansson EA, Weitzberg E. Cardioprotective effects of vegetables: is nitrate the answer? *Nitric Oxide* 2006;15:359-362.
49. Lundberg P (red.). Kväveoxider. *Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 7. Arbete och hälsa* 1986;34:29-41. Arbetskyddsverket, Solna.
50. Mauderly JL, Bice DE, Cheng YS, Gillett NA, Henderson RF, Pickrell JA, Wolff RK. Influence of experimental pulmonary emphysema on the toxicological effects from inhaled nitrogen dioxide and diesel exhaust. *Res Rep Health Eff Inst* 1989;(30):1-47.
51. Miller FJ, Graham JA, Raub JA, Illing JW, Menache MG, House DE, Gardner DE. Evaluating the toxicity of urban patterns of oxidant gases. II. Effects in mice from chronic exposure to nitrogen dioxide. *J Toxicol Environ Health* 1987;21:99-112.
52. Mohsenin V. Airway responses to 2.0 ppm nitrogen dioxide in normal subjects. *Arch Environ Health* 1988;43:242-246.
53. Montnémy P, Bengtsson P, Elliot A, Lindholm LH, Nyberg P, Löfdahl CG. Prevalence of obstructive lung diseases and respiratory symptoms in relation to living environment and socio-economic group. *Respir Med* 2001;95:744-752.
54. Morrow PE, Utell MJ, Bauer MA, Smeglin AM, Frampton MW, Cox C, Speers DM, Gibb FR. Pulmonary performance of elderly normal subjects and subjects with chronic obstructive pulmonary disease exposed to 0.3 ppm nitrogen dioxide. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:291-300.
55. Naturvårdsverket. *Kvävedioxid och ozon i tätortsluften - Halternas samspel samt konsekvenser för hälsan*. Stockholm: Naturvårdsverket, 2005 (Rapport 5519).
56. Rasmussen TR, Kjaergaard SK, Pedersen OF. Effects among asthmatic and healthy subjects of short term exposure to nitrogen dioxide in concentrations comparable to indoor peak concentrations. In: *5th International Conference on Indoor Air Quality and Climate*, Toronto, 1990. (abstrakt)
57. Rosenlund M, Jungnelius S, Bluhm G, Svartengren M. A 5-year follow-up of airway symptoms after nitrogen dioxide exposure in an indoor ice arena. *Arch Environ Health* 2004;59:213-217.
58. Rubinstein I, Reiss TF, Bigby BG, Stites DP, Boushey HA, Jr. Effects of 0.60 PPM nitrogen dioxide on circulating and bronchoalveolar lavage lymphocyte phenotypes in healthy subjects. *Environ Res* 1991;55:18-30.
59. Sagai M, Ichinose T. Lipid peroxidation and antioxidative protection mechanism in rat lungs upon acute and chronic exposure to nitrogen dioxide. *Environ Health Perspect* 1987;73:179-189.
60. Sagai M, Ichinose T, Kubota K. Studies on the biochemical effects of nitrogen dioxide. IV. Relation between the change of lipid peroxidation and the antioxidative protective system in

- rat lungs upon life span exposure to low levels of NO₂. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;73:444-456.
61. Sandström T, Stjernberg N, Eklund A, Ledin MC, Bjermer L, Kolmodin-Hedman B, Lindström K, Rosenhall L, Angström T. Inflammatory cell response in bronchoalveolar lavage fluid after nitrogen dioxide exposure of healthy subjects: a dose-response study. *Eur Respir J* 1991;4:332-339.
 62. Saul RL, Archer MC. Nitrate formation in rats exposed to nitrogen dioxide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983;67:284-291.
 63. Sherwin RP, Richters V. Hyperplasia of Type 2 pneumocytes following 0.34 ppm nitrogen dioxide exposure: quantitation by image analysis. *Arch Environ Health* 1982;37:306-315.
 64. Socialstyrelsen. *Förbränningsmotordrivna ismaskiner. Utredningsunderlag om kolmonoxid och kvävedioxid i ishallar*. Underlag från experter. Stockholm, 2003-123-13.
 65. Stephens RJ, Freeman G, Crane SC, Furiosi NJ. Ultrastructural changes in the terminal bronchiole of the rat during continuous, low-level exposure to nitrogen dioxide. *Exp Mol Pathol* 1971;14:1-19.
 66. Stephens RJ, Freeman G, Evans MJ. Early response of lungs to low levels of nitrogen dioxide. Light and electron microscopy. *Arch Environ Health* 1972;24:160-179.
 67. Strand V, Salomonsson P, Lundahl J, Bylin G. Immediate and delayed effects of nitrogen dioxide exposure at an ambient level on bronchial responsiveness to histamine in subjects with asthma. *Eur Respir J* 1996;9:733-740.
 68. Strand V, Svartengren M, Rak S, Barck C, Bylin G. Repeated exposure to an ambient level of NO₂ enhances asthmatic response to a nonsymptomatic allergen dose. *Eur Respir J* 1998;12:6-12.
 69. Tsujino I, Kawakami Y, Kaneko A. Comparative simulation of gas transport in airway models of rat, dog, and human. *Inhal Toxicol* 2005;17:475-485.
 70. Tunnicliffe WS, Burge PS, Ayres JG. Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergen in asthmatic patients. *Lancet* 1994;344:1733-1736.
 71. Wagner WD, Duncan BR, Wright PG, Stokinger HE. Experimental study of threshold limit of NO₂. *Arch Environ Health* 1965;10:455-466.
 72. Walles SA, Victorin K, Lundborg M. DNA damage in lung cells in vivo and in vitro by 1,3-butadiene and nitrogen dioxide and their photochemical reaction products. *Mutat Res* 1995;328:11-19.
 73. WHO (World Health Organization). *Air quality guidelines for Europe*. WHO Reg Publ Eur Ser 2000;(91):V-X,1-273.
 74. Victorin K, Busk L, Cederberg H, Magnusson J. Genotoxic activity of 1,3-butadiene and nitrogen dioxide and their photochemical reaction products in *Drosophila* and in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutat Res* 1990;228:203-209.
 75. Ädelroth E, Hedlund U, Blomberg A, Helleday R, Ledin MC, Levin JO, Pourazar J, Sandström T, Järvholm B. Airway inflammation in iron ore miners exposed to dust and diesel exhaust. *Eur Respir J* 2006;27:714-719.

Sammanfattning

Montelius J (ed). *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden*. 28. Arbete och Hälsa 2008;42:3, pp 62. Arbetsmiljöverket, Solna.

Sammanställningar baserade på kritisk genomgång och värdering av de vetenskapliga fakta, vilka är relevanta som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde. Volymen omfattar de underlag som avgivits från Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden under perioden december 2006 – september 2007.

Nyckelord: Hygieniskt gränsvärde, Kväveoxid, Kvävedioxid, Ozon, Riskvärdering, Toxikologi, Vetenskapligt underlag.

Summary

Montelius J (ed). *Scientific Basis for Swedish Occupational Standards*. 28. Arbete och Hälsa 2008;42:3, pp 62. Swedish Work Environment Authority, Solna.

Critical review and evaluation of those scientific data which are relevant as a background for discussion of Swedish occupational exposure limits. This volume consists of the consensus reports given by the Criteria Group at the Swedish Work Environment Authority from December, 2006 through September, 2007.

Key Words: Nitric oxide, Nitrogen dioxide, Occupational exposure limit (OEL), Ozone Risk assessment, Scientific basis, Toxicology.

An English version "Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXVIII" will be published in Arbete och Hälsa 2008.

BILAGA

Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer

Ämne	Godkänd datum	Publicerad i AoH (år;volym:nr)
Acetaldehyd	1987-02-17	1987:38
Acetamid	1991-12-11	1992:46
Aceton	1987-10-20	1988:31
Acetonitril	1989-09-12	1991:7
Akrylamid	1991-04-17	1992:2
Akrylater	1984-09-12	1985:31
Akrylnitril	1987-04-28	1987:38
Alicykliska kolväten, C ₅ -C ₁₅	1984-04-25	1984:43
Alifatiska aminer	1982-08-25	1983:35
Alifatiska kolväten, C ₁₀ -C ₁₅	1983-06-01	1983:35
Alifatiska monoketoner	1990-09-05	1992:2
Alkaner, C ₁₀ -C ₁₅	1983-06-01	1983:35
Allylalkohol	1986-09-09	1987:38
Allylamin	1983-08-25	1983:35
Allylklorid	1989-06-06	1989:31
Aluminium	1982-04-21	1982:23
reviderat	1994-09-14	1995:18
Aluminiumtrifluorid	2004-09-15	2005:16
p-Aminoazobensen	1980-02-29	1981:19
Ammoniak	1987-04-28	1987:38
reviderat	2005-10-24	2006:9
Ammoniumfluorid	2004-09-15	2005:16
Amylacetat	1983-03-23	1983:35
reviderat	2000-06-14	2000:21
Anilin	1988-10-26	1989:31
Antimon och antimonföreningar	1999-12-08	2000:21
Antrakinon	1987-11-26	1988:31
Arsenik, oorganisk	1980-12-09	1982:8
reviderat	1984-02-15	1984:43
Arsin	1987-10-20	1988:31
Asbest	1981-10-21	1982:23
Barium	1987-06-16	1987:38
reviderat	1994-01-26	1994:29
Bensen	1981-03-04	1982:8
reviderat	1988-02-24	1988:31
Bensoylperoxid	1985-02-13	1985:31
Beryllium	1984-04-25	1984:43
Bly, oorganiskt	1980-02-29	1981:19
reviderat	1990-09-05	1992:2

reviderat	2004-12-08	2005:16
Bomullsdamm	1986-02-19	1986:34
Bornitrid	1993-01-27	1993:36
Borsyra, Borax	1982-10-06	1983:35
Butadien	1985-10-23	1986:34
1-Butanol	1981-06-17	1982:23
Butanoler	1984-06-06	1984:43
1-Butylacetat	1984-06-06	1984:43
Butylacetater	1998-02-11	1998:24
Butylamin	1982-08-25	1983:35
Butylglykol	1982-10-06	1983:35
γ -Butyrolakton	2004-06-02	2004:16
Cyanamid	1998-09-30	1999:25
Cyanoakrylater	1997-03-05	1997:24
Cyanväte	2001-02-07	2001:19
Cykloalkaner, C ₅ -C ₁₅	1984-04-25	1984:43
Cyklohexanon	1982-03-10	1982:23
reviderat	1999-02-24	1999:25
Cyklohexanonperoxid	1985-02-13	1985:31
Cyklohexylamin	1990-02-07	1991:7
Desfluran	1998-05-27	1998:24
Diacetonalkohol	1988-12-14	1989:31
4,4'-Diaminodifenylmetan (MDA)	1987-06-16	1987:38
reviderat	2001-10-03	2002:18
4,4'-diamino-3,3'-diklorofenylmetan (MOCA)	2004-02-04	2004:16
1,2-Dibrom-3-klorpropan (DBCP)	1979-05-30	1981:19
Dicyklopentadien	1994-03-23	1994:29
Dieselavgaser	2002-12-04	2003:15
Dietanolamin	1991-09-04	1992:46
Dietylamin	1982-08-25	1983:35
2-Dietylamoetanol (DEAE)	1995-01-25	1995:18
Dietylglykol	1992-09-16	1993:36
Dietylglykolbutyleter + acetat	1995-01-25	1995:18
Dietylglykoletyleter + acetat	1996-12-11	1997:24
Dietylglykolisobutyleter	1995-01-25	1995:18
Dietylglykolmetyleter + acetat	1996-03-13	1996:24
Dietyltriemin	1982-08-25	1983:35
reviderat	1995-01-25	1995:18
Difenylamin	1995-01-25	1995:18
4,4'- Difenylmetandiisocyanat (MDI)	1981-04-08	1982:8
reviderat	1988-04-27	1988:31
reviderat	2001-05-30	2001:19
Diisocyanater	1981-04-08	1982:8
reviderat	1988-04-27	1988:31
reviderat	2001-05-30	2001:19
Diisopropylamin	1990-02-07	1991:7
Diklorbensener	1998-02-11	1998:24

Diklordifluormetan	1982-06-02	1982:23
1,2-Diklorethan	1980-02-29	1981:19
Diklormetan	1980-02-29	1981:19
Dikumylperoxid	1985-02-13	1985:31
Dikväveoxid	1981-12-09	1982:23
reviderat	2006-06-07	2006:9
N,N-Dimetylacetamid	1994-03-23	1994:29
Dimetyladiolat	1998-12-09	1999:25
Dimetylamin	1997-12-10	1998:24
N,N-Dimetylanilin	1989-12-12	1991:7
Dimetyldisulfid	1986-09-09	1987:38
Dimetyleter	1994-09-14	1995:18
Dimetyletylamin	1991-06-12	1992:2
Dimetylformamid (DMF)	1983-03-23	1983:35
Dimetylglutarat	1998-12-09	1999:25
Dimetylhydrazin	1993-01-27	1993:36
Dimetylsuccinat	1998-12-09	1999:25
Dimetylsulfid	1986-09-09	1987:38
Dimetylsulfoxid, DMSO	1991-12-11	1992:46
Dinitrotoluen	1991-04-17	1992:2
Dioxan	1982-08-25	1983:35
reviderat	1992-03-04	1992:46
Dipropylenglykol	1993-05-26	1993:36
Dipropylenglykolmonometyleter	1990-12-12	1992:2
Disulfiram	1989-10-31	1991:7
Enzymer, industriella	1996-06-05	1996:24
Etanolamin	1991-09-05	1992:46
Etanolånga	1990-05-30	1991:7
Eten (Etylen)	1996-12-11	1997:24
Etylacetat	1990-03-28	1991:7
Etylamin	1982-08-25	1983:35
Etylamylketon	1990-09-05	1992:2
Etylbensen	1986-12-16	1987:38
Etylendiamin	1982-08-25	1983:35
Etylenglykol	1981-10-21	1982:23
Etylenglykoldinitrat	1985-02-13	1985:31
Etylenglykolmetyleter + acetat	1999-06-02	1999:25
Etylenglykolisopropyleter + acetat	1994-11-16	1995:18
Etylenglykolmonopropyleter + acetat	1993-09-15	1994:29
Etylenklorid	1980-02-29	1981:19
Etylenoxid	1981-12-09	1982:23
Etylentiourinämne	2000-09-27	2001:19
Etyleter	1993-01-27	1993:36
Etylglykol	1982-10-06	1983:35
Etylklorid	1991-12-11	1992:46
Fenol	1985-02-13	1985:31
Ferbam	1989-09-12	1991:7

Fibrer, naturliga kristallina (utom asbest)	1991-06-12	1992:2
Fibrer, oorganiska syntetiska	1981-03-04	1982:8
reviderat	1987-12-01	1988:31
Fibrer, syntetiska oorganiska och organiska	1990-05-30	1991:7
Fluorider	2004-09-15	2005:16
Fluorväte	1984-04-25	1984:43
reviderat	2004-09-15	2005:16
Formaldehyd	1979-11-20	1981:19
reviderat	1982-08-25	1983:35
Formamid	1989-12-12	1991:7
Fosforklorider	1998-09-30	1999:25
Fosforoxider	1998-02-11	1998:24
Fotogen	1988-02-24	1988:31
Freoner	1982-06-02	1982:23
Ftalater	1982-12-08	1983:35
Ftalsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7
Furfural	1984-04-25	1984:43
Furfurylalkohol	1985-02-13	1985:31
Gallium	1995-01-25	1995:18
Glutaraldehyd	1998-09-30	1999:25
Glykoletrar	1982-10-06	1983:35
Glyoxal	1995-09-13	1996:24
Grafit	1997-12-10	1998:24
Halotan	1985-04-25	1985:31
2-Heptanon	1990-09-05	1992:2
3-Heptanon	1990-09-05	1992:2
Hexakloretan	1993-09-15	1994:29
Hexametylendiisocyanat (HDI)	1981-04-08	1982:8
reviderat	1988-04-27	1988:31
reviderat	2001-05-30	2001:19
Hexametylentetramin	1982-08-25	1983:35
n-Hexan	1982-01-27	1982:23
n-Hexanal	2006-03-29	2006:9
2-Hexanon	1990-09-05	1992:2
Hexylenglykol	1993-11-17	1994:29
Hydrazin	1992-05-13	1992:46
Hydrokinon	1989-10-31	1991:7
Indium	1994-03-23	1994:29
Industriella enzymer	1996-06-05	1996:24
Isocyansyra (ICA)	2001-12-05	2002:18
Isoforon	1991-02-20	1992:2
Isoforondiisocyanat	1981-04-08	1982:8
reviderat	1988-04-27	1988:31
Isopropanol	1981-12-09	1982:23
Isopropylamin	1990-02-07	1991:7
Isopropylbensen	1982-06-02	1982:23

Isopropylglykol	1994-11-16	1995:18
Järndimetylditiokarbat	1989-09-12	1991:7
Kadmium	1980-01-18	1981:19
reviderat	1984-02-15	1984:43
reviderat	1992-05-13	1992:46
reviderat	2003-02-05	2003:15
Kalciumfluorid	2004-09-15	2005:16
Kalciumhydroxid	1999-02-24	1999:25
Kalciumnitrid	1993-01-27	1993:36
Kalciumoxid	1999-02-24	1999:25
Kaliumaluminiumfluorid	1997-06-04	1997:24
Kaliumcyanid	2001-02-07	2001:19
Kaliumdikromat	2000-05-24	2000:21
Kaliumfluorid	2004-09-15	2005:16
Kaliumhydroxid	2000-03-15	2000:21
Kaprolaktam	1989-10-31	1991:7
Katekol	1991-09-04	1992:46
Klor	1980-12-09	1982:8
Klorbensen	1992-09-16	1993:36
reviderat	2003-04-02	2003:15
o-Klorbensylidenmalononitril	1994-06-01	1994:29
Klordifluormetan	1982-06-02	1982:23
Klordioxid	1980-12-09	1982:8
Klorfenoler	1985-09-04	1986:34
Klorkresol	1990-12-12	1992:2
Kloropren	1986-04-16	1986:34
Kobolt	1982-10-27	1983:35
reviderat	2003-10-22	2004:16
Kolmonoxid	1981-12-09	1982:23
Koppar	1981-10-21	1982:23
Kreosot	1988-10-26	1989:31
Kresol	1998-02-11	1998:24
Krom	1979-12-14	1981:19
reviderat	1993-05-26	1993:36
reviderat	2000-05-24	2000:21
Kromtrioxid	2000-05-24	2000:21
Kumen	1982-06-02	1982:23
Kvarts	1996-03-13	1996:24
Kvicksilver, oorganiskt	1984-04-25	1984:43
Kväveoxider	1985-12-11	1986:34
Kväveoxid	1985-12-11	1986:34
reviderat	2007-06-13	2008;42:3
Kvävedioxid	1985-12-11	1986:34
reviderat	2007-09-12	2008;42:3
Lacknafta	1986-12-16	1987:38
reviderat	2006-11-13	2006:9

Laktater	1995-03-29	1995:18
Laktatestrar	1999-06-02	1999:25
Litium med föreningar	2003-06-04	2003:15
Litiumbornitrid	1993-01-27	1993:36
Litiumnitrid	1993-01-27	1993:36
Lustgas	1981-12-09	1982:23
reviderat	2006-06-07	2006:9
Lösningsmedelsblandning, neurotoxicitet	1985-04-25	1985:31
Maleinsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7
Mangan	1983-02-15	1983:35
reviderat	1991-04-17	1992:2
reviderat	1997-06-04	1997:24
Mesityloxid	1983-05-04	1983:35
Metakrylater	1984-09-12	1985:31
Metanol	1985-04-25	1985:31
Metylacetat	1990-03-28	1991:7
Metylamin	1982-08-25	1983:35
Metylamylalkohol	1993-03-17	1993:36
Metylbromid	1988-04-27	1988:31
4,4'-Metylendianilin (MDA)	1987-06-16	1987:38
reviderat	2001-10-03	2002:18
4,4'-Metylen-di-(2-kloroanilin) (MOCA)	2004-02-04	2004:16
Metylenklorid	1980-02-29	1981:19
Metyletylketon	1985-02-13	1985:31
Metyletylketonperoxid	1985-02-13	1985:31
Metylformiat	1989-12-12	1991:7
Metylglykol	1982-10-06	1983:35
Metylisoomylketon	1990-09-05	1992:2
reviderat	2002-02-06	2002:18
Metylisocyanat (MIC)	2001-12-05	2002:18
Metyljodid	1979-05-30	1981:19
Metylklorid	1992-03-04	1992:46
Metylkloroform	1981-03-04	1982:8
Metylmerkaptan	1986-09-09	1987:38
Metylmetakrylat	1993-03-17	1993:36
Metylpyrrolidon	1987-06-16	1987:38
Metyl-t-butyleter	1987-11-26	1988:31
reviderat	1998-09-30	1999:25
α -Metylstyren	2000-11-01	2001:19
Mjöldamm	1997-12-10	1998:24
Molybden	1982-10-27	1983:35
Monoklorbensen	1992-09-16	1993:36
Monoklorättiksyra	1991-02-20	1992:2
Monometylhydrazin	1992-03-04	1992:46
Monoterpener, några	1987-02-17	1987:38
Morfolin	1982-12-08	1983:35
reviderat	1996-06-05	1996:24
Myrsyra	1988-06-15	1988:31

Natriumfluorid	2004-09-15	2005:16
Naftalen	1998-05-27	1998:24
1,5-Naftylendiisocyanat	1981-04-08	1982:8
reviderat	1988-04-27	1988:31
Natriumcyanid	2001-02-07	2001:19
Natriumhydroxid	2000-08-24	2000:21
Naturliga kristallina fibrer (utom asbest)	1991-06-12	1992:2
Nickel	1982-04-21	1982:23
Nikotin	2004-06-02	2004:16
Nitroetan	1989-04-04	1989:31
Nitroglycerin	1985-02-13	1985:31
Nitroglykol	1985-02-13	1985:31
Nitrometan	1989-06-06	1989:31
Nitropropan	1986-10-28	1987:38
2-Nitropropan	1995-03-29	1995:18
N-Nitrosoföreningar	1990-12-12	1992:2
Nitrosomorfolin	1982-12-08	1983:35
Nitrotoluen	1991-02-20	1992:2
Oljedimma	1981-04-08	1982:8
Organiska syraanhydrider, några	1989-09-12	1991:7
Oxalsyra	1988-02-24	1988:31
Ozon	1987-04-28	1987:38
reviderat	2007-02-07	2008;42:3
Pappersdamm	1990-02-07	1991:7
Penicilliner	2005-11-23	2006:9
Pentaerytritol	1994-11-16	1995:18
1,1,1,2,2-Pentafluoretan	1999-02-24	1999:25
Pentaklorfenol	1985-09-04	1986:34
Pentylacetat	2000-06-14	2000:21
Peroxider, organiska	1985-02-13	1985:31
Piperazin	1984-09-12	1985:31
Plastdamm, vissa	1986-12-16	1987:38
Platina	1997-06-04	1997:24
Polyaromatiska kolväten	1984-02-15	1984:43
Polyisocyanater	1988-04-27	1988:31
Propen	1995-09-13	1996:24
Propionsyra	1987-11-26	1988:31
Propylacetat	1994-09-14	1995:18
Propylenglykol	1984-06-06	1984:43
Propylenglykoldinitrat	1983-05-04	1983:35
Propylenglykolmonometyleter + acetat	1986-10-28	1987:38
Propylenoxid	1986-06-11	1986:34
Pyridin	1992-05-13	1992:46
Resorcinol	1991-09-04	1992:46
Selen och selenföreningar	1985-12-11	1986:34

reviderat	1993-02-22	1993:36
Sevofluran	1998-05-27	1998:24
Silver	1986-10-28	1987:38
Spannmålsdamm	1988-12-14	1989:31
Stearater, några	1993-11-17	1994:29
Stearater, metall-, några	1993-09-15	1994:29
Stenkolsdamm	1986-09-09	1987:38
Strontium	1994-01-26	1994:29
Styren	1980-02-29	1981:19
reviderat	1989-10-31	1991:7
Svaveldioxid	1985-04-25	1985:31
Svavelfluorider	1990-03-28	1991:7
Svavelväte	1983-05-04	1983:35
Syntetiska oorganiska fibrer	1981-03-04	1982:8
reviderat	1987-12-01	1988:31
reviderat	2003-12-03	2004:16
Syntetiska organiska och oorganiska fibrer	1990-05-30	1991:7
Talk, damm	1991-06-12	1992:2
Tenn med oorganiska föreningar	2003-10-22	2004:16
Terpener, vissa mono-	1987-02-17	1987:38
Terpentin	1987-02-17	1987:38
Tetrabrometan	1990-05-30	1991:7
Tetraetyltiuramdisulfid	1989-10-31	1991:7
1,1,1,2-Tetrafluoretan	1995-03-29	1995:18
Tetrahydrofuran	1989-10-31	1991:7
Tetrakloretan	1997-06-04	1997:24
Tetrakloretylen	1980-02-29	1981:19
2,3,4,6-Tetraklorfenol	1985-09-04	1986:34
Tetrametyltiuramdisulfid	1989-10-31	1991:7
Tetranitrometan	1989-04-04	1989:31
Thiram	1989-10-31	1991:7
Tioglykolsyra	1994-06-01	1994:29
Tiourinämne	1987-12-01	1988:31
reviderat	1999-06-02	1999:25
Titandioxid	1989-12-21	1989:31
Tiuramer, vissa	1989-10-31	1991:7
Toluen	1980-02-29	1981:19
reviderat	2002-02-06	2002:18
Toluen-2,4-diamin	2000-11-01	2001:19
Toluen-2,6-diamin	2000-11-01	2001:19
Toluendiisocyanat (TDI)	1981-04-08	1982:8
reviderat	1988-04-27	1988:31
reviderat	2001-05-30	2001:19
Trietanolamin	1982-08-25	1983:35
reviderat	2002-10-23	2003:15
Trietylamin	1984-12-05	1985:31
1,1,1-Trifluoretan	1999-02-24	1999:25
1,1,1-Trikloretan	1981-03-04	1982:8

Trikloretylen	1979-12-14	1981:19
2,4,5-Triklorfenol	1985-09-04	1986:34
2,4,6- Triklorfenol	1985-09-04	1986:34
Triklorfluormetan	1982-06-02	1982:23
Triklorbensener	1992-09-16	1993:36
1,1,2-Triklor-1,2,2-trifluoretan	1982-06-02	1982:23
Trimellitsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7
Trimetylolpropan	1994-11-16	1995:18
Trinitrotoluen	1991-04-17	1992:2
Trädamm	1981-06-17	1982:8
reviderat	2000-06-25	2000:21
Vanadin	1983-03-15	1983:35
Vinylacetat	1989-06-06	1989:31
Vinyltoluen	1990-12-12	1992:2
Vätebromid	1998-02-11	1998:24
Vätefluorid	1984-04-25	1984:43
Väteperoxid	1989-04-04	1989:31
Xylen	1980-02-29	1981:19
reviderat	2005-09-14	2005:16
Zink	1982-04-21	1982:23
Zinkdimetylditiokarbamat	1989-09-12	1991:7
Zinkkromat	2000-05-24	2000:21
Ziram	1989-09-12	1991:7
Ättiksyra	1988-06-15	1988:31

Insänt för publicering december 2007