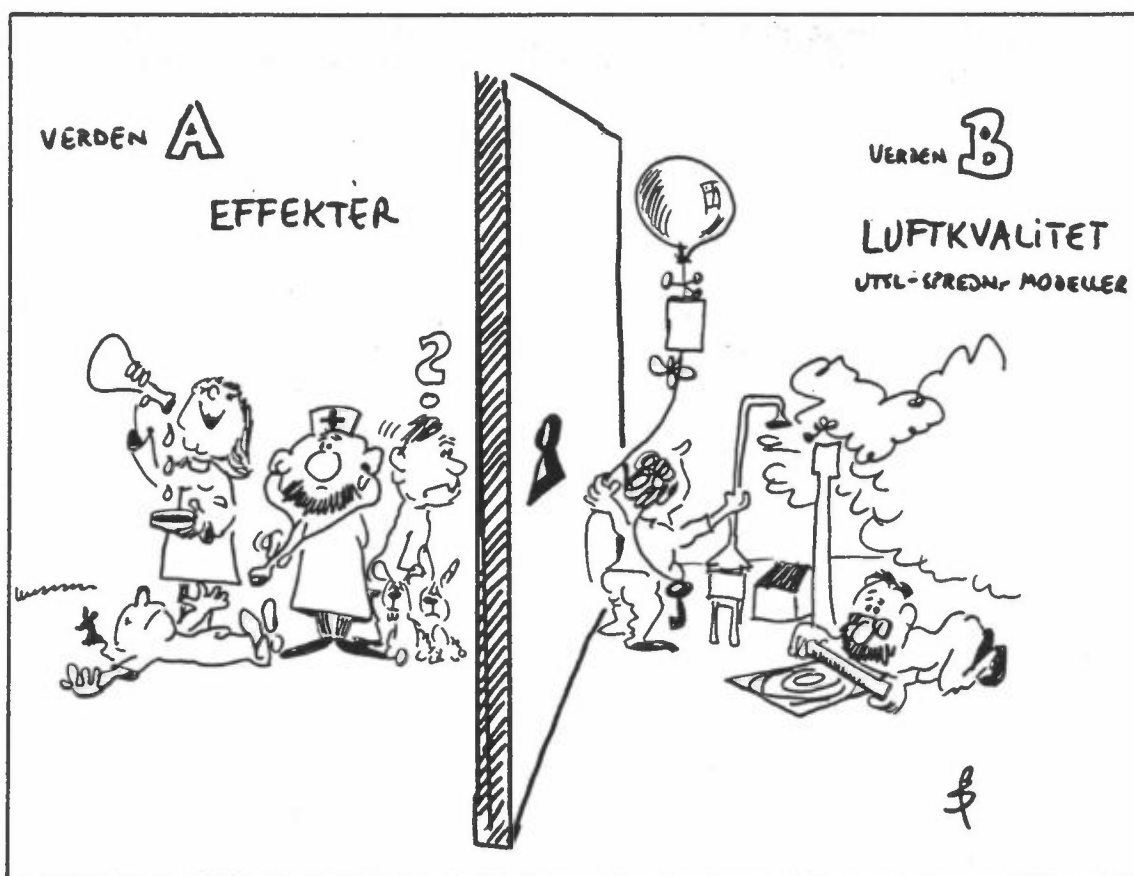


# SEMINAR ON HEALTH EFFECTS OF AIR POLLUTION 8-10 NOVEMBER 1982 AT NILU



Nordisk Ministerråd

NILU  
TEKNISK RAPPORT NR 1/83  
REFERANSE: 22982  
DATO: MARS 1983

SEMINAR ON HEALTH EFFECTS OF  
AIR POLLUTION  
8-10 NOVEMBER 1982 AT NILU  
EDITED BY  
JOCELYNE CLENCH-AAS

NORWEGIAN INSTITUTE FOR AIR RESEARCH  
P.O.BOX 130, N-2001 LILLESTRØM  
NORWAY

ISBN--82-7247-376-3

FOREWORD

De miljømæssige effekter af energiomsætning har gennem de senere år indtaget en væsentlig plads i det nordiske miljøpolitiske samarbejde under Nordisk Ministerråd. Som led i dette har ministerrådet sat en række projektaktiviteter igang med henblik både på at skaffe nyviden om problemerne og på at skabe baggrundsmateriale for fælles nordiske beslutninger om hvordan de miljømæssige effekter af energiomsætningen bedst imødegås.

Det anses for vigtigt, at de indgreb, som samfundene må foretage for at afhjælpe generne fra energiomsætningen, bedømmes samlet, således at den bedst mulige effekt både for helse og for miljø opnåes.

Ministerrådet har derfor fundet det vigtigt at stimulere til øget forskning om de helsemæssige effekterne af luftforurening og at indhente synspunkter fra aktive forskningsmiljøer i Norden om hvilke problemer, man finder er væsentlige og hvilke kompetence som findes i disse institutioner.

Der stilles i øget grad krav om at forskningen bidrager med kundskab, når myndighederne skal træffe beslutninger om forebyggende og afhjælpende foranstaltninger. En aktiv dialog mellem forskningsmiljøerne og mellem forskere og myndighederne er derfor nødvendig.

Seminaret om helsevirkninger af luftforurening må ses som et led i denne dialog og rapporten fra seminaret er et redskab, som forhåbentlig vil kunne være til nytte i nogen tid frem over. Dialogen må føres videre og myndighederne vil tage sin del af arbejdet med dette. De konkrete former vil blive diskutert bl.a. på baggrund af erfaringerne fra dette seminar.

Nordisk Ministerråd

Henrik Wickmann

Sekretariatet december 1982





TABLE OF CONTENTS

	Page
FOREWORD .....	3
1 INTRODUCTION .....	7
2 PROGRAM FOR THE SEMINAR ON THE HEALTH EFFECTS OF AIR POLLUTION .....	9
3 THE SEMINAR .....	14
3.1 Air quality .....	14
3.2 Biological testing .....	15
3.3 Epidemiological studies .....	18
3.4 General conclusions .....	20
4 WORKSHOPS .....	22
5 CONCLUSION .....	24
APPENDIX A: Abstracts of short papers	
APPENDIX B: Papers	
APPENDIX C: Proposals from workshops	
APPENDIX D: Participant list	



SEMINAR ON HEALTH EFFECTS OF AIR POLLUTION  
8-10 NOVEMBER 1982 AT NILU

1 INTRODUCTION

World-wide, sources of energy are changing to meet diminishing fuel supplies and increasing energy demands. Coal, wood, oil and gasoline release different profiles of combustion products into the air. In addition to the main products water vapour and carbon dioxide, the variable amounts of particulates, sulphur dioxide, nitrogen oxides and a whole range of organic components are emitted by the combustion of these fuels. (Nuclear energy and radioactivity were beyond the scope of this seminar.) Composition and relative concentration also depend on combustion conditions as well as the existence and efficiency of air pollution control devices.

The seminar particularly dealt with one group of air pollutants, the polyaromatic hydrocarbons (PAHs) which are produced by combustion of all the fuels mentioned. The basic structure of the PAHs are a condensed benzene ring system that can be heterogenous, i.e. containing nitrogen and oxygen within the 6-membered rings. When these molecules are formed during combustion they are in a reactive state and substitutions of, for example nitrate, can occur in side chains. Ample evidence, both in cellular and animal models has linked certain PAHs, and often to a greater degree their metabolites, to cancer. Recently, methodology has been developed that can measure even extremely low levels of these compounds in the air.

Much effort is being put into studying the health effects of ambient PAHs. However, it is not just PAHs that are emitted in energy production. Some of the nitrogen analogs of PAH occur in very low quantities, yet their carcinogenicity may be 100 times as great. Therefore their effects, both individually and in combination with other pollutants such as  $\text{NO}_x$ ,  $\text{SO}_2$ , CO and particulates, cannot be ignored either.

Concern over the effect to human health of energy production led officials of the four Nordic countries Denmark, Finland, Norway and Sweden to specifically request that ways be found to increase Nordic collaboration in the study of the health effects of air pollution, since such cooperation would increase efficiency and productivity by pooling valuable scientific resources.

As a result, the Nordic Council of Ministers decided to ask one representative from each country to invite both well established and young researchers currently active in the field of health effects of air pollution, to come together and discuss current and future research plans. The four principle contacts were: Denmark - Ulla Høy Davidsen, Finland - Olli Heinonen, Norway - Harald Siem and Sweden - Jan Åke Gustafsson. The Norwegian Institute for Air Research (NILU) was asked to organize this Nordic seminar and this work was undertaken by Jocelyne Clench-Aas.

2 PROGRAM FOR THE SEMINAR ON THE HEALTH EFFECTS OF AIR  
POLLUTION

Monday 8.november 1982

- 20.00-20.10 Registration and opening by seminar's chairman  
Jocelyne Clench-Aas
- 20.10-20.20 Director Brynjulf Ottar gives a welcome  
speech and describes NILU.
- 20.20-21.20 Smørgåsbord
- 21.20-22.00 Tour of NILU

Tuesday 9.november 1982

- 08.30-08.35 Opening by session leader Harald Siem,  
Oslo Helseråd

DENMARK

- 08.35-08.45 Direct genotoxicity testing of particulate  
environmental pollutants.  
Ole Andersen, Institutt for samfundsmedicin,  
Odense Universitet.
- 08.45-08.55 Mikrokalorimetrisk metode til bestemmelse af  
cytotoxiske effekter fra luftforureninger,  
in vitro.  
Bo Holma, Hygiejnisk institutt, København,  
Universitetet.
- 08.55-09.05 Sammenhæng mellem akut sygelighed og dødelighed  
i Storkøbenhavn og variationer i luftforuren-  
ingsniveauet.  
Dorte Kronborg og Lene Theil Skovgaard,  
Statistisk forskningsenhed, Københavns uni-  
versitet
- 09.05-09.20 Discussion.

NORWAY

- 09.20-09.30 Toksikologiske aspekter vedrørende luftforurensninger.  
Tore Aune, Statens institutt for folkehelse.
- 09.30-09.40 Genetiske skader av miljøfaktorer.  
Anne-Lise Børresen, Institutt for medisinsk genetikk, Universitetet i Oslo.
- 09.40-09.50 Health Effects of Air Pollution.  
Jocelyne Clench-Aas, Norsk institutt for luftforskning.
- 09.50-10.00 Inhalasjon av kroppsfrømmede substanser: Effekter på smånagere.  
Odd G. Nilsen, Institutt for farmakologi og toksikologi, Universitetet i Trondheim.
- 10.00-10.10 Kanserogene og mutagene stoffer fra energi-omvandling.  
Thomas Ramdahl, Sentralinstitutt for industriell forskning.
- 10.10-10.20 Biologiske korttidstester ved evaluering av relativ lungekreft-risiko av ulike typer luftforurensninger.  
Tore Sanner, Laboratorium for miljø- og yrkesbetinget kreft, Radiumhospitalet.
- 10.20-10.30 Kort-tids testsystem som hjelpemiddel for evaluering av aktiviteten av frømmede stoffer i lungen.  
Linda R. White, Institutt for biofysikk, Universitetet i Trondheim.
- 10.30-10.40 Discussion
- 10.40-11.00 Coffee break

SWEDEN

- 11.00-11.05           Oversikt över pågående forskning i Sverige.  
Jan Åke Gustafsson, Karolinska institutet.  
Inst. för medicinsk näringslära.
- 11.05-11.15           Chemical characterization of organic compounds  
in automobile exhausts.  
Tomas Alsberg, Analytisk kemi, Arrhenius-  
laboratoriet, Stockholms Universitet.
- 11.15-11.25           Atmosfärskemisk omvandling av PAH i närvaro av  
NO<sub>2</sub>, HNO<sub>2</sub> och HNO<sub>3</sub>.  
Eva Brorström, Institutet för vatten- och  
luftvårdsforskning.
- 11.25-11.35           Partikelburna luftföroreningar som detekteras  
med Ames Salmonella-test för mutagenicitet.  
Göran Löfroth, Nordiska Hälsovårdshögskolan.
- 11.35-11.45           Tätortsluft och genotoxiska effekter.  
Siv Osterman-Golkar og Margareta Törnqvist,  
Wallenberglaboratoriet, Strålningsbiol. Inst.
- 11.45-11.55           Genotoxiska effekter av bilavgaser.  
Ulf Rannug, Wallenberglaboratoriet, Avd. för  
toxikologisk genetik.
- 11.55-12.05           Toxicitet av luftföroreningar på lungvävnad  
och lungceller in vitro.  
Lennart Romert, Wallenberglaboratoriet,  
Avd. Cellulär Toxikologi.
- 12.05-12.15           Karakterisering av organiska luftutsläpp.  
Identifiering och biologiska effekter av  
substanser med affinitet til TCDD-receptorn.  
Rune Toftgård, Karolinska Institutet, Inst.  
för medicinsk näringslära.
- 12.15-12.25           Upptag och effekter av partikelbundna polycyk-  
liska kolväten i isolerad perfunderad lunga.  
Sam Törnquist, Karolinska Institutet, Inst. för  
medicinsk näringslära.
- 12.25-12.30           Discussion
- 12.30-13.30           Lunch



FINLAND

- 13.30-13.40 Inverkan av vädret, luftföroreningarna och aeroallergenerna på astmasymptomer.  
Paula Kuusisto, Lungkliniken Pikonlinna, Taucs.
- 13.40-13.50 Foderjästallergi i Äänekoski stad.  
Antti Koivikko, Barnkliniken, Aucs.
- 13.50-14.00 Luftförhållandena och hälsotillståndet i Valkeakoski stad.  
Tuula Putus-Tikkanen, Folkhälsoinstitutet.
- 14.00-14.10 Luftvägsallergi i omgivningen av en foderjästfabrik.  
Henrik Nordman, Institutet för Arbetshygien.
- 14.10-14.20 Discussion
- 14.20-15.25 Coffee break
- Session leader - Jan Åke Gustafsson, Karolinska Institutet, Institutet för medicinsk näringslära.
- 14.40-15.25 Mekanismen for cancerudvikling i relation til luftforurening.  
Presentation by Jørgen Kieler, Miljø- og Cancer Laboratoriet, Danmark, with discussion.
- 15.25-16.10 Epidemiologiska aspekter på lungcancersjuklighet i stad och landsbygd.  
Presentation by Olav Axelson, Yrkesmedicinska avdelingen, Regionsjukhuset Linköping, Sverige, with discussion.
- 16.10-16.30 Coffee break
- 16.30-17.15 Bruk av medisinsk fødselsregister i vurdering av luftforurensningseffekter.  
Presentation by Tor Bjerkedal, Inst. for forebyggende medisin, Universitetet i Oslo, Norge, with discussion.
- 17.15-18.15 Workshops: Group 1: Toxicology.  
Group 2: Epidemiology.
- 19.30 Dinner
- Evening Evening discussion.

Wednesday 10.november 1982

Session leader - Olli P. Heinonen,  
Folkhälsolaboratoriet.

- kl 09.00-09.45      Användning av spirometri i miljömedicinsk forskning.  
Presentation by Pekka Roto, Institutet för arbetshygien, Tammerfors, Finland, with discussion.
- 09.45-10.30      Relative tilskudd av forurensninger til menneske og miljø.  
Presentation by Bjarne Sivertsen, NILU, Norge, with discussion.
- 10.30-11.00      Coffee break
- 11.00-12.00      Concluding discussion.
- 12.00-12.15      Meeting with the press.
- 12.15-              Closing lunch.

### 3 THE SEMINAR

The seminar was organized such that 22 scientists from the Nordic countries each presented a brief, 10 minute sketch of work just completed, currently in progress or in the planning stage at his/her institution. Five speakers presented papers that more fully detailed epidemiological and experimental methods used in assessing the effects of air pollution on human health. The presentations were concentrated in three general areas: 1) air quality, 2) toxicological and in vitro biological testing, and 3) epidemiological or population studies. The following is a brief summary of the presentations. The referenced abstracts and papers appear in Appendices A and B.

#### 3.1 Air quality

Very few presentations dealt with air quality alone since the seminar's theme was health effects. However, much work is being done in the Nordic countries to improve measurements and deepen our understanding of the chemistry of the atmosphere. Correct methodology is of utmost importance especially concerning organic compounds. Sampling systems need to generate sufficiently large samples, filters need to be properly designed; and care needs to be taken to account for partitioning between gas and particulate phases (A 11 - A 19).

Substances emitted into the atmosphere by combustion, do not remain unaltered and atmospheric chemical transformations of PAH in combination with other pollutants such as  $\text{NO}_2$ ,  $\text{HNO}_2$  and  $\text{HNO}_3$  can be of great importance (A 12). Some of these substituted forms are much more carcinogenic than the component originally emitted.

Knowledge of emissions and air chemistry allow the designing of compartment models. Such models are useful in estimating 1) the relative contribution to pollution of each of several sources, and 2) individual exposure. B. Sivertsen (B V) gave a thorough review of the design and use of compartment models.

### 3.2 Biological testing

Air pollution as a causal or aggravating factor has been linked to: inflammatory, immunologic, hematologic, allergic and other systemic diseases, in addition to its role in carcinogenesis. To assess the risk to human health of air pollution one can follow three main paths. Direct testing on the cellular level, toxicological testing on the animal model and human population studies. Such a three-pronged approach has allowed assessment of risk both from actual observed cases and from a deeper understanding of mechanisms. Cellular toxicology allows direct observation and measurement of the toxic effects of compounds on cell organelles and cell function. Animal toxicology allows more direct assessment of toxic effects of compounds on the organ level. Human studies allow both the short term and long term composite effect of toxic compounds to be measured.

However, in the later years, it is the role of air pollution (especially PAH) in mutagenesis and carcinogenesis that has been in focus. A great deal of work has been done to develop and expand the in vitro bioassay systems. In their simplest form these biological tests consist of exposing a cell culture to a compound. If the compound produces a transformation in the cell, a transformed cell culture will develop and be visible on the plate. As the air quality measurements improve to include very low concentrations of a greater number of components in the air, it becomes more necessary to relate biological testing closely to the air quality profiles of both the gas and particulate fractions (A 1, A 8, A 13, A 14).

But there are many variations to this simple test. Of primary importance is the choice of cell culture. One traditional test uses the Salmonella bacteria. Many other cell cultures are possible such as: hamster embryo cells, liver cells, fibroblasts, epithelial cells, alveolar macrophages etc. Two factors are important in choosing and interpreting the results of biological tests using different cell cultures: 1) which organ and 2) which animal **species the cell culture originated from.** J. Kieler (B I) thoroughly reviewed the interpretation of results from biological tests stemming from different cell cultures.

In addition to varying the cell origin, one can add organ homogenates to the cell culture. These homogenates contain various enzyme systems that can transform chemicals into their metabolites. Frequently, the metabolites are more carcinogenic or mutagenic than the original substance. There are large differences between organ systems with respect to the activity of different enzyme systems.

In vitro biological testing is a useful tool both to screen for potential carcinogenic compounds and for delving deeper into possible mechanisms. They provide a rapid and relatively inexpensive procedure for comparative cancer risk assessment of air pollution resulting from different means of energy production. In one study (A 15), diesel driven cars were found to produce the greatest number of revertants (transformed cell colonies) and methanol driven cars the least. However, all these tests may produce false positives and false negatives, and more development is needed before they can be used as a regular screening procedure. In Norway the results of different biological tests administered in different laboratories, are compared in order to establish a battery of tests for characterizing the genotoxic potential of compounds in the air (A 9).

The characterization of the biological effect of a compound can be carried one step further. A receptor has been identified in the cytoplasm of the cell that binds PAHs and other compounds. Binding to this protein (called the TCDD receptor), increases the activity of the enzyme aryl hydrocarbon hydroxylase (AHH). PAH metabolism is carried out by an enzyme system, the mixed function oxidases (MFO), of which AHH is the most important. These MFOs consist of a cytochrome (P 450) and an electron transporting chain. Work was presented that identified potentially carcinogenic substances through their affinity to the TCDD receptor (A 17). Also radioactive tracers built into the carcinogens themselves have been used to follow their intracellular incorporation by macromolecular binding and the subsequently formed metabolite profiles (A 4).

Research is also focusing on pollutant mixtures. More refined methodology can increase the ability to measure subtle biological effects. One method was presented that continuously measured total cell metabolism through the use of microcalorimetric methods. The ability of pollutant compounds to alter metabolism can thus be measured (A 2). Although inhalation toxicology in the animal model is a more satisfying method to study the health effects of air pollution, it is a costly and time consuming method. Therefore, methods have been derived that combine in vivo exposure (exposure in the living organism) in the rodent with in vitro biological testing (A 10). The living rat or mouse can be exposed either through inhalation or intratracheal instillation (allowing the measure of either chronic or acute effects of chemical compounds). Following the in vivo exposure, the alveolar macrophages and lung fibroblasts can be cultured in vitro and tested through the more traditional methods.

To find out how air pollution affects human health, one can, as previously mentioned, proceed on different levels. The cellular level gives the most concrete answers as to how the chemicals produce their effects. But one cannot ignore the complexity of the organism as a whole. Other factors such as blood circulation, hormonal level, and the immune system can modify these observed phenomena. Thus studies should also be done at the organ level and on the entire organism.

The effect of air pollution on the two principle defense mechanism of the lung, tracheal cilia that push particles back out and alveolar macrophages that engulf foreign particles have been examined (A 16). The perforated lung was used to examine the uptake, metabolism and elimination of PAH (A 18). Finally, inhalation toxicology has been used in rats to examine damage to organs. Kidney and lung seem to be the most sensitive. The future of inhalation toxicology, however, lies in combining exposure to several compounds testing both for simultaneous exposure and previous exposure. This approach seems most promising for examining the effects of solvents (A 7).

Although both cellular and animal models provide detailed answers to mechanism, the problem of relevance to humans always remains. To circumvent this one can use human cell cultures, a method used by a team measuring genetic damage produced by environmental factors. Air pollution does not affect all individuals equally. Screening methods are being developed using two dimensional separation techniques that allows isolation of mutant proteins in both exposed and unexposed populations. In addition, attempts are being made to characterize genetic variation in sensitivity to air pollution, using for example high or low inducibility of lymphocyte AHH (A 5).

### 3.3 Epidemiological studies

A conclusive determination of air pollution's effect on human health requires support from human population studies. First it is necessary to itemize possible effects. These would include 1) mortality - numbers of individuals dying of diagnosed cancer, heart disease, lung disease, etc., 2) morbidity - number of individuals contracting infections, allergic, pulmonary diseases etc, and 3) decrease in quality of life through increased symptomatology of disease, decreased lung function, odor detection, presence of headaches, etc.

Several methods are available to investigate mortality and morbidity in differently exposed populations. Using time series and other forms of trend analysis one can correlate death records with measured pollution levels (A 3). In addition to death records the Nordic countries have well developed public registers. These registers allow documenting morbidity as well. The cancer and birth registers are the best developed. Information thus stored can be used to examine birth weight, birth defects or onset of a particular cancer type not only by time but also by location. Different areas of the country can be compared with each other. Correlations suggestive of a possible air pollution effect (such as increased lung cancer around a particular smelter) support more in-depth study. A thorough description of how the

birth registry is organized and possibly can be used to search for an air pollution effect was given by T. Bjerkedal (B III). However, in undertaking such epidemiological studies several problems need to be taken into consideration. First comes the problem of confounding factors. Age, smoking, nutrition are all well known parameters that can themselves alter morbidity and mortality. Statistical methods exist to correct for differences in these parameters between populations. O. Axelson (B II) gave a detailed literature review showing how confounding factors such as smoking, exposure to radon daughters both in tightly insulated homes, and at the workplace, and other work related exposure, can interact (synergistically, additively, etc.) with ambient air exposure in cancer morbidity. The second problem concerns the lag between exposure and effect. When examining morbidity and mortality it is important to remember that it represents the sum effect of a long period of exposure. This is particularly significant with respect to cancer morbidity. Therefore, one must be very cautious of, for example, predicting future cancer mortality rates based on current mortality figures. Emissions of certain pollutants has increased in the last 10 years. Cancer mortality today reflects exposure of as much as 30 years ago.

However, morbidity by air pollution can be examined in different ways. Data on, for example, hospital admissions, emergency room visits, reported sick days at work and at school, can also be correlated over time to measured air pollution levels. Populations living under different exposure conditions can be compared using the cross-sectional study. Random samples of individuals living under known exposure conditions are questioned for disease prevalence as well as symptomatology and other characteristics of quality of life. After correcting for confounding factors such as age and smoking, one can look for an air pollution effect. Using such a study method, air pollution in one area was found to significantly explain the prevalence of certain diseases and symptoms, especially among women (A 6).



Persons suffering from asthma are a highly susceptible population subgroup. Therefore much work has been and is continuing to be done on lung function and symptomatology in asthmatics. However, as pointed out by P. Roto (B IV), comparability in studies requires a certain uniformity in equipment used, parameters measured and population screening methods. Results of several cross-sectional studies on the relationship of asthma symptomatology and air pollution were reported (A 20, A 21).

The final epidemiological method to investigate the effect of air pollution on human health is the cohort study. Subgroups of individuals are followed over time. Parameters such as disease prevalence, symptomatology, odor detection, etc. can be related to measured pollutant concentration levels.

### 3.4 General conclusions

The seminar gave an overview of the research areas currently being investigated in the four countries as well as the research needs. To define research needs a clear goal is required. The ultimate goal of research into the health effects of air pollution is to:

- characterize ambient pollutant profiles
- identify pollutants of potential concern
- identify "at risk" individuals (at risk both through life-style and biologically)
- identify mechanisms well enough to possibly one day be able to medically intervene to help highly susceptible individuals
- establish acceptable "safe" limits.

The wide variety of papers presented is suggestive of ways in which Nordic cooperation can be advantageous in the future:

- 1) exchange of information and ideas
- 2) full use of existing expertise in each of the four countries
- 3) accumulation of larger data bases

- 4) increase in the numbers of geographically defined areas available for comparison
- 5) division of scientific work to increase productivity.

However, certain problems need to be solved to acquire these advantages:

- 1) measurement techniques and methodology need to be standardized
- 2) common reference standards need to be developed
- 3) means to increase communication and dissemination of information found.

#### 4 WORKSHOPS

Two workshops were held in order to put forth specific proposals and highlight areas for future Nordic collaboration. One workshop dealt with toxicological and in vitro cellular testing and the second dealt with epidemiological and population testing.

Five specific proposals from both groups were put forth:

- 1) Between Norway and Sweden - examination of the relationship between the TCDD receptor and AHH inducibility in human lymphocytes
- 2) Between Norway and Sweden - a 3 year "post-doctoral" fellowship to examine solvent interactions in inhalation toxicology
- 3) Between Denmark and Sweden - continued development of methods to measure the effects of various agents on different cell populations' total metabolism and enzyme activity
- 4) Between Finland, Norway and Sweden - standardization of methods used in surveillance of symptoms of bronchial asthma in areas of heavy air pollution
- 5) Between Finland and Norway - examination of the feasibility of establishing a "question bank" for use in various types of epidemiological investigations.

The two workshops each asked for the formation of a coordinating committee, consisting of 8 members, two from each of the four countries.

The toxicological workshop defined the need of developing an interdisciplinary, Nordic research team to develop a larger research program that could improve efficiency in handling common problems, for example, 1) studying air pollution problems from diesel vehicles, 2) collecting information on research in each country, 3) creating a particle bank that would provide standard reference samples for analyses, 4) comparing short-term biological testing results on the same samples in the four countries. The proposed coordinating committee should plan this cooperation.

The epidemiology - population study workshop stressed the need for epidemiology as a screening procedure in evaluating the toxic effects of air pollutants. Two methods were stressed: the study of sensitive population groups, such as individuals suffering from bronchial asthma, and the study of both long term and short term effects in large scale epidemiological investigations. This can be done in two ways: 1) by interview or questionnaire investigations; a proposal was put forth for Nordic standardization of questions, and 2) by analysis of existing statistical data in the birth register, the cancer register, the mortality register etc.

The suggested coordinating committee should meet three times during 1983, to draft a more concrete proposal of cooperation and comparable research for 1984.

Finally it was concluded in both workshops that this form of seminar was productive and should be repeated at regular intervals of, for example, two years. A meeting of the four contact people is anticipated in April 1983 to detail budget considerations for 1984. It was proposed that NILU should continue as central coordinator for the proposed projects, should they be funded.

Details of the specific proposals and budget information can be found in Appendix C.

5 CONCLUSION

The two day seminar concluded with a lively yet important session with all participants present. The recurrent theme during the seminar, the need for greater communication, was more fully discussed. Interdisciplinary collaboration should be expanded. Those measuring air quality require more information on pollutants of interest from those measuring health effects. Those doing in vitro, in vivo and population studies need to expand their communication with each other.

However, communication needs further development in yet other directions. Representatives from the administrative bodies in the four countries pointed out the many difficulties they encounter in using research findings, especially from animal trials, to satisfy political needs. Therefore it is necessary for specialists to give good detailed information on the biological effects of air pollution, along with an overview of how this information fits into the overall picture of health effects of pollution.

Researchers must assume it as their own responsibility to present their results simply and clearly and thus to help decision makers in their determinations. They must also clearly define the statistical limits of their investigations. They are the only ones competent enough to set their findings into proper perspective as pertains to future implications. Decision makers need to be clearly informed as to the reservations that must be made due to validity of methodology, extrapolation from large to small doses as well as extrapolation from one environmental setting (e.g. the industrial workplace) to others (e.g. air in cities). It is the researchers responsibility to provide the information and the administrators to use it.

The theme of the seminar was to increase Nordic cooperation in the study of the health effects of air pollution. It was the first meeting of its kind, and was considered successful by the participants. It served as an occasion for exchange of scientific

information and methods, and the contact between younger and more established researchers from the four countries was expanded. Also the contact between administrators and researchers was furthered.

This seminar outlined the needs in the field which must be met:

- 1) The authorities should define what questions they feel should be given priority. What are the most pressing problems and specifically what questions do they need an answer to? It is hoped that such formulations can be given by the end of 1983.
- 2) The researchers need more contact and scientific exchange. The present seminar was a step forward, and it was felt that this should be continued in the future. There is a great need for standardization of methods in the areas of toxicology, in vitro testing, and epidemiology.

It was suggested to form both a toxicology and epidemiology coordinating committee to clarify these problems in 1983, and the Nordic Council of Ministers (Nordisk Ministerråd) should in 1983 be asked to help finance the necessary travel expenditures that such communication between the four countries requires.

It was hoped that by the end of 1983 both sides - authorities and researchers - could get together to agree on specific research plans that take full advantage of the multiple scientific resources in the four countries.



APPENDIX A  
ABSTRACTS OF SHORT PAPERS



## DIRECT GENOTOXICITY TESTING OF PARTICULATE ENVIRONMENTAL POLLUTANTS

Ole Andersen, Institute of Community Health, Department of Hygiene, Odense University, Odense, Denmark.

Current evaluation of genotoxicity of particulate environmental pollutants - often complex mixtures containing both organic and inorganic compounds with known or suspected carcinogenic potentials - is based almost exclusively on testing organic extracts in various systems (Ames' Salmonella assay, mammalian cell mutagenicity tests, clastogenicity and SCE tests, in vitro transformation tests, and skin carcinogenesis test). These procedures have been indispensable for obtaining information about genotoxicity of emissions from various sources (automobiles, power plants, district heating and industrial boilers, residential heating) as well as the genotoxicity of particles in ambient air. Relatively few inhalation or intratracheal instillation experiments or other direct in vivo tests of raw particles or total exhausts have been performed due to the prohibitively high costs of such studies. Very few direct short-term tests for total particles are available for linking together studies with extracts with such in vivo studies.

We have used an established macrophage cell line of murine origin, P388D<sub>1</sub>, supplied by Dr. Clyde Dawe, NCI, for direct testing of particles. These cells avidly engulf particles. The SCE test was used for measuring genotoxicity. Latent organic carcinogens (Dimethylnitrosamine and benzo(a)pyren) did not increase SCE, indicating loss of metabolic capacity in these transformed cells. Several pure metal compounds - often present in coal flyash - increased SCE, indicating genotoxic effects. A series of precipitated samples and emission samples of coal and oil fly ash were tested. Some of these samples increased SCE. This finding indicates the presence in these samples of potentially carcinogenic compounds, able to express their genotoxic potential in integral particles. This test system offers a suitable system for direct evaluation of genotoxic effects of particulate air pollutants and ranking the potential hazards associated with different forms of energy production.

(Supported by grants from project Coal, Health, Environment, Sweden).

MIKROKALORIMETRISK METODE TIL BESTEMMELSE AF CYTOTOXISKE EFFEKTER  
FRA LUFTFORURENINGER, IN VITRO.

B. Holma, M. Monti, S. Thorén og J. Wadsö, Københavns Universitet,  
Hygiejnisk Institut, Danmark, Lunds Universitet, Termokemiska  
Laboratoriet, Kemi Centrum, Lunds Universitet, Forsknings Avd. 1,  
Lasarettet i Lund, Sverige.

I samarbejde mellem Københavns og Lunds Universiteter er en  
mikrokalorimetrisk korttids testmetode udviklet til studier  
af cytotoxiske effekter på lungemakrofager.

Metoden medgiver kontinuerlig registrering af cellernes totale  
metabolisme således, at ændringer i metabolismen kan studeres  
ved eksposition for enkelte eller kombinationer af stoffer.  
Energiniveauet for den basale metabolisme hos lungemakrofager  
fra kaniner er bestemt, og studier pågår for at undersøge effek-  
terne fra stoffer i luftforureninger.

SAMMENHÆNG MELLEM AKUT SYGELIGHED OG DØDELIGHED I STORKØBENHAVN  
OG VARIATIONER I LUFTFORURENINGSNIVEAUET

Dorte Kronborg og Lene Theil Skovgaard, Statistisk Forsknings-  
enhed, København, Danmark.

I samarbejde med Miljøstyrelsen undersøges det, om der i Storkø-  
benhavn er en tidsmæssig samvariation mellem på den ene side luft-  
kvaliteten, målt ved luftens indhold af en række forureningsagen-  
ter, og på den anden side dels den akutte sygelighed og dels døde-  
ligheden af hjerte og respirationspatienter.

Luftkvaliteten i Storkøbenhavn er - siden slutningen af 60'erne -  
registreret af Københavns kommune og disse data kombineres med  
data fra Landspatientregisteret, der indeholder oplysninger om  
indlæggelser fra 1977 og fremefter, samt DIKE's (Dansk Institut  
for Klinisk Epidemiologi) dødsårsagsregister.

TOKSIKOLOGISKE ASPEKTER VEDRØRENDE LUFTFORURENSNINGER

Tore Aune, Statens institutt for folkehelse, Oslo, Norge.

I studier med lungevev fra kanin benyttes mikrosomer fra hele lunger, samt hel-celler/mikrosom-preparater fra utvalgte celletyper fra lungene (Clara- og Type II celler), isolert med elutriator. Disse celletypene er spesielt rike på aktiveringsenzymmer (cytochrom P-450 assosierte monooksygenaser), som muliggjør studier av selve aktiverings-/avgiftningsprosessen, samt eventuell innflytelse av hemmere og induktorer av monooksygenasene. Metabolittene av radioaktivt merkede modellkarsinogener studeres med kombinert høytrykksvæskeskromatografi/væskescintillasjonsteller, og man studerer både metabolittprofiler og kovalent binding til makromolekyler.

I forbindelse med kjemiske analyser av utendørsluft (NILU), utfører SIFF mutagenitetsmålinger av ekstrakter av partikulære og mere flyktige luftforurensninger, for å studere luftens innhold av forbindelser med gentoksisk potensiale.

## GENETISKE SKADER AV MILJØFAKTORER

Anne-Lise Børresen og Kåre Berg, Institutt for medisinsk genetikk, Universitetet i Oslo, Norge.

Vi har siden 1978 drevet en "feasibility study" for å etablere en forskergruppe for studier av genetiske skader hos mennesket forårsaket av miljøfaktorer. Dette forskningstiltaket har omfattet 2 hovedfelter.

### 1. Utvikling av systemer for overvåking hos mennesket av mulige genetiske skader forårsaket av miljøfaktorer

Vi har etablert en teknikk som kan avsløre gametiske mutasjoner hos mennesket ved påvisning av mutante proteiner. Denne metoden er basert på fremstilling av proteinmønster ved en todimensjonal separasjonsteknikk (O'Farrell teknikk), og vi har kunnet identifisere flere tidligere ukjente genetiske varianter. Systemet gir potensielle muligheter for å separere 7 000 protiner, og den påviser nesten utelukkende individuelle genprodukter. Vår "feasibility study" gir grunnlag for kostnadsberegninger av overvåkningsprogram, og viser at denne fremgangsmåten er realistisk, men arbeids- og ressurskrevende. Det haster med å etablere "basislinjen" for hyppigheten av mutante proteiner hos lite eksponerte mennesker. Hyppigheten i utvalgte eksponerte befolkningsgrupper kan deretter vurderes og løpende overvåkes.

### 2. Forsøk på å avsløre genetisk variasjon i mottagelighet for skadevirkninger av mutagene stoffer.

I dette arbeid studeres i første rekke induserbarheten av enzym-systemet aryl hydrocarbon hydroxylase (AHH) i dyrkede lymfocytter. Induksjonen skjer ved polycykliske aromatiske hydrokarboner (PAH). Høy induserbarhet synes å være assosiert med lungecancer. Vi har kunnet vise i en større tvilling- og familiestudie at minst 3/4 av variasjonen i AHH induserbarhet er arvelig. Dette kan bety at personer med genetisk bestemt høy induserbarhet har større fare enn andre for å utvikle lungecancer når de eksponeres for PAH. På sikt ønsker vi å foreta prospektive undersøkelser. Hvis disse faller positivt ut, vil det ha implikasjoner for forebyggende medisin.

For å finne ut i hvilken grad personer med lav induserbarhet er beskyttet, undersøker vi om eldre, friske personer og personer med psoriasis som blir behandlet med sterke hudcarcinogener, har lav AHH-aktivitet, og om det kan være én av årsakene til at de har unnsloppet cancer.

En "stamkultur" av lymfocytter fra personer med høy induserbarhet forsøker vi å benytte til å se på induserende effekt av biologiske væsker, luftekstrakter og kjemiske stoffer andre enn PAH.

## HEALTH EFFECTS OF AIR POLLUTION

Jocelyne Clench-Aas, Norwegian Institute for Air Research, Lillestrøm, Norway.

In 1979, Norwegian Institute for Air Research (NILU), undertook a large epidemiological study in Porsgrunn, a heavily industrialized area of southern Norway. This cross-sectional questionnaire study (5806 individuals) found greater number of complaints of airway diseases and symptoms in the more heavily polluted Porsgrunn area than in the control, low pollution area, Larvik.

NILU will, in the coming year pursue the possibility of initiating an in-depth study of symptomatology and disease episodes in a susceptible sub-population of asthmatics in the Skien-Porsgrunn area. This study using a daily log, will use each individual as his own control.

NILU will also expand its epidemiological investigations to cover morbidity and mortality, through the use of existing data. Much statistical data is gathered in the Scandinavian countries that can be combined and compared, giving a preliminary overview of the possible health effects of air pollution.

Much work has been done and will continue to be done to develop and test compartment models that evaluate individuals' exposure to air borne toxic substances such as lead and cadmium.

Norwegian Institute for Air Research (NILU), Sentralinstitutt for inudstriell forskning (SI) and Statens institutt for folkehelse (SIFF), have done much work on analysis, quantification and short-term mutagenicity testing of polyaromatic hydrocarbon mixtures in air whose pollution stems from several origins. In particular, studies either recently completed or nearing completion include PAH-emissions from the Norwegian and Swedish aluminum industry and air quality from sections of Oslo with dense traffic. Studies have also been undertaken to compare different biological tests at different institutions.

A substantial part of the work on health effects of air pollution done by NILU has been done under contracts with the pollution authorities (Miljøverndepartementet og Statens forurensningstilsyn).

INHALASJON AV KROPPSFREMMEDE SUBSTANSER: EFFEKTER PÅ SMÅGNAGERE

Odd. G. Nilsen, Institutt for farmakologi og toksikologi, avdeling for medisin, Universitetet i Trondheim, Norge.

Institutt for farmakologi og toksikologi i Trondheim har i løpet av de siste årene bygget opp en forskningsgruppe i inhalasjons-toksikologi med støtte fra NAVF. Vi disponerer 4 inhalasjonskamre av rustfritt stål og glass hvor en samtidig kan eksponere opp til 120 smågnagere (rotter). Effekter av inhalerte løsningsmidler, anestesigasser og phthalat syre estere på lunge, lever, nyre, testikkel, sirkulerende testostosterone nivåer og legemiddelomsetning er sentrale problemområder. Organskader undersøkes lysmikroskopisk og elektronmikroskopisk, dessuten undersøkes effekter på enzymsystemer som deltar i metabolisk aktivering og deaktivering av kjemikalier. Nyre og lunge ser ut til å være mer følsomme for skader enn lever og kortkjededede alkoholer nedsetter nivåene av testostosterone hos rotte. Instituttet vil utvikle metoder for eksponering av aerosoler og støv. En relevant problemstilling i luftforurensning/avgass spørsmålet vil være om en tidligere eller samtidig eksponering for f.eks. løsningsmidler vil kunne øke opp-taket eller endre lungedeponeringen av visse typer luftforurensning-er og dermed gjøre store arbeidsgrupper mer utsatt for lunge og/eller systemeffekter av luftforurensninger enn andre befolknings-grupper. Systemeffekter (reproduksjonsforstyrrelser) av metanol etter inhalasjon synes videre å være av stor betydning grunnet et kommende storforbruk av metanol f.eks. i bensin og som en viktig komponent ved ilandføring av gass fra Nordsjøen.

KANSEROGENE OG MUTAGENE STOFFER FRA ENERGIOMVANDLING  
(inkludert prosjekt: Mutagene og kreftfremkallende stoffer  
fra bilavgasser).

Thomas Ramdahl, Sentralinstitutt for industriell forskning,  
Oslo, Norge.

Prosjektet er tenkt delt i fire delprosjekter:

#### 1. Prøvetaking

Det siktes mot å komme frem til anbefalte metoder for prøvetaking av potensielle kreftfremkallende stoffer i utslipp fra faste anlegg, i bilavgasser og i omgivelsesluft.

#### 2. Relative emisjonsfaktorer

På bakgrunn av litteraturverdier beregnes og sammenstilles det relative utslipp av enkelte mutagene forbindelser og/eller grupper av slike forbindelser fra ulike kilder knyttet til energiomvandling.

#### 3. Identifisering av mutagener

Utslippsprøver fra varmeprodukerende anlegg karakteriseres så langt som mulig ved en kombinasjon av biologisk testing/kjemisk analyse. Målet er å identifisere komponenter med mutagen aktivitet. Tilsvarende undersøkelse utføres på prøver som har fått anledning til å reagere med omgivelsesluften, dvs. prøver av plymen fra samme anlegg.

#### 4. Helse/miljøeffekter

Alt arbeid som gjøres innenfor prosjektet har som overordnet målsetting å skaffe informasjon som kan benyttes til å vurdere helsevirkninger og tiltak mot slike. Prosjektet vil støtte og følge med i virksomhet som gir metoder for hvordan slike vurderinger skal kunne gjennomføres, og så langt mulig anvende disse på prosjektresultatene.



BIOLOGISKE KORTTIDSTESTER VED EVALUERING AV RELATIV LUNGEKREFT  
RISIKO AV ULIKE TYPER LUFTFORURENSNINGER

Tore Sanner, Laboratorium for miljø- og yrkesbetinget kreft, NHIK,  
Radiumhospitalet, Oslo, Norge.

Epidemiologiske undersøkelser, eksperimentelle undersøkelser på dyr og forsøk med biologiske korttidstester i forbindelse med luftforurensninger har gitt sterke holdepunkt for at eksponering for forurensninger i omgivelsesluft øker risikoen for lungekreft. Det foreligger ikke data som gjør det mulig å anslå lungekreft-risiko ved ulike typer luftforurensninger. Det synes lite sannsynlig at man i fremtiden vil kunne oppnå resultater fra epidemiologiske undersøkelser som kan kaste lys over dette problemet. Vurderinger i forbindelse med kreftrisiko ved eksponering til forurensninger fra ulike kilder, må i stor grad basere seg på dyreforsøk og biologiske korttidstester. Ved vurdering av relativ risiko for forurensninger i omgivelsesluft fra ulike kilder, er det grunn til å anta at målinger med biologiske korttidstester vil få en stadig større anvendelse. Spesielt vil forsøk hvor det benyttes et batteri med forskjellige tester, sannsynligvis komme til å spille en vesentlig rolle. I regi av Statens Forurensningstilsyn ble det i 1981 foretatt en undersøkelse for å vurdere bruken av 8 forskjellige biologiske korttidstester. Prøver fra omgivelsesluft i Oslo ble innsamlet av Norsk Institutt for Luftforskning. Svevestøv mindre enn 3.5  $\mu\text{m}$  ble samlet på glassfiberfilter og gassformige forbindelser absorbert på polyuretan-skum. Filter og propper ble ekstrahert hver for seg, og prøvene ble undersøkt i biologiske korttidstester ved 8 forskjellige institusjoner i Oslo-området. Det ble funnet signifikante utslag med Salmonella mutagentesten, hamster embryo-celletransformasjonstest, måling av kromosomskader på humane lymfocytter dyrket in vitro, og ved undersøkelser av protein-syntese i lymfocytter in vitro.

KORTTIDS TESTSYSTEM SOM HJELPEMIDDEL FOR EVALUERING AV AKTIVITETEN  
AV FREMMEDE STOFFER

Linda R. White, Institutt for biofysikk, NTH, Trondheim, Norge.

En rekke tester er etablert for å kunne sammenligne reaksjoner når rottelunge in vivo eller lunge cellekultur in vitro eksponeres til fremmede stoff. Målet er å kunne få en tidlig indikasjon av den biologiske aktiviteten som kunne ventes. Rotter in vivo eksponeres enten ved inhalasjon eller ved intratrakeal instillasjon. Både alveolære makrofager og lungefibroblaster er dyrket in vitro. Testene kan brukes for å studere lungeirritasjon ved akutt eksponering men bør også egne seg til kroniske studier. Testene er brukt til en rekke støv, men ser også ut til å kunne benyttes til studier av tungmetaller og løsningsmidler.

Prosjektet støttes av NTNF.

CHEMICAL CHARACTERIZATION OF ORGANIC COMPOUNDS IN AUTOMOBILE EXHAUSTS.

Tomas Alsberg, Analytisk kemi, Stockholms Universitet, Sverige.

A cryogenic gas phase sampling system for the sampling of automobile exhausts will be described. The sampling system is designed to generate samples large enough for testing in biological test systems. Data describing the distribution of PAH between the particulate and gas phase, respectively, will be presented.

A scheme for the fractionation of exhaust sample extracts will be discussed. Also, preliminary results from the chemical analysis of a fractionated exhaust particulate extract sample are presented.

ATMOSFÄRSKEMISK OMVANDLING AV PAH I NÄRVARO AV  $\text{NO}_2$ ,  $\text{HNO}_2$  OCH  $\text{HNO}_3$

Eva Brorström, Institutet för Vatten- och Luftvårdsforskning (IVL), Sverige.

Atmosfärskemisk omvandling av polycykliska aromatiska kolväten (PAH) i närvaro av de reaktiva gaserna  $\text{NO}_2$ ,  $\text{HNO}_2$  och  $\text{HNO}_3$  har studerats. PAH-bärande sot bildades genom förbränning av propan i rökgasgenerator och uppsamlades på filter. Filtren placerades i en flödesreaktor och exponerades för de reaktiva gaserna. Före exponering delades filtren så att en referens erhöles. Endast en reaktiv gas studerades åt gången. Halten, exponeringstid och fuktighet varierades i de olika försöken. PAH-profilerna, d.v.s. fördelningen mellan de olika PAH-komponenterna, jämfördes mellan referens och exponerat prov, och nedbrytningen eller omvandlingen av enskilda PAH-komponenter kunde beräknas.  $\text{NO}_2$ -halterna varierade från 0.07-4 ppm, och redan vid lägsta halten, vilken ligger i nivå med utomhusluften, kunde en minskning av reaktiva PAH, t.ex. bensa(a)antracen och bens(a)pyren märkas. Resultatet visade också att de skedda reaktionerna var beroende av  $\text{NO}_2$ -koncentrationen, exponeringstiden samt fuktigheten. Identifiering av reaktionsprodukter gjordes med GC-MS. I försöken med 2 resp. 4 ppm  $\text{NO}_2$  kunde mono-nitro-PAH identifieras i de exponerade proven. Halten av vissa kinoner hade också ökat i dessa prov.

PARTIKELBURNNA LUFTFÖRORENINGAR SOM DETEKTERAS MED AMES SALMONELLA-TEST

Göran Löfroth, Nordiska Hälsovårdshögskolan, Göteborg och Wallenberglaboratoriet, Stockholms Universitet, Stockholm, Sverige.

Vid förbränning av kolhaltiga bränslen bildas ett stort antal komplexa föreningar. Dessa kan i atmosfärskemiska reaktioner ge upphov till ytterligare andra föreningar. Bland dessa ämnen återfinns sådana som ger mutagen effekt i Ames Salmonella-test antydande att de är potentiella carcinogener (initiatorer). Den mutagena effekten av partikelburna luftföroreningar orsakas till största delen eller uteslutande av polycykliska kolväten som kan ha flera olika funktionella grupper.

Med Salmonella-testet kan bl.a. särskiljas a) ämnen som är mutagena i bakteriesystemet utan tillsats av andra metaboliserande system; b) ämnen som har olika mutagen effekt i nitroreduktasdeficienta och -proficienta bakteriestammar; c) ämnen som kräver tillsats av metaboliserande system för att ge mutagen effekt. Samtliga dessa typer av föreningar kan förekomma i rök- och avgaser och i av dessa förorenad luft.

Med beaktande av hittills gjorda rön med avseende på den kemiska sammansättningen av partikelburna luftföroreningar torde deras eventuella carcinogena effekt ej nödvändigtvis vara lokaliserad till andningsorganet ("lungcancer").

Under de senaste decennierna har den kemiska sammansättningen av luftföroreningarna ändrats, bl.a. genom att emissionen av kväveoxider ökat kraftigt. Detta kan ha lett till att andelen oxygenerade och nitrerade polycykliska kolväten har ökat i förhållande till konventionella polycykliska aromatiska kolväten (PAH). Resultat av epidemiologiska studier med avseende på cancer och luftföroreningar som utförts under 1970-talet och tidigare och som reflekterar exponeringar 20-50 år tidigare kan sålunda ej med säkerhet utnyttjas för extrapolering in i framtiden.

## TÄTORTSLUFT OCH GENOTOXISKA EFFEKTER

Siv Osterman-Golkar og Margareta Törnqvist, Wallenberglaboratoriet  
Strålningsbiol. Inst. Stockholm, Sverige.

Om sambanden mellan dos och respons anses vara linjära tyder förekomsten av mutagener och carcinogener i tätortsluft på en förhöjd risk för genotoxiska effekter.

En riskuppskattning kan i princip genomföras på två sätt: a) med hjälp av epidemiologiska metoder b) med utgångspunkt från doserna av enskilda komponenter. Härvid uppskattas antingen expositionsdos baserad på någon ledsubstans (oftast BaP) eller vävnadsdoser baserade på kemiska förändringar i makromolekyler, t.ex. hämoglobin. Sistnämnda metod medger identifiering av komponenter som är väsentliga ur risksynpunkt.

Tillämpning av de två metoderna på svenska förhållanden ger överensstämmande resultat och tyder på en tätortsrisk av storleksordningen 10 lungcancerfall per 100 000 personer och år och kanske 3 gånger fler cancerfall totalt.

## GENOTOXISKA EFFEKTER AV BILAVGASER

Ulf Rannug och Annica Sundvall, Avd. för Toxikologisk Genetik, Wallenberglaboratoriet, Stockholms Universitet, Stockholm, Sverige.

Den genotoxiska effekten av bilavgaser har undersökts med Ames mutagenicitetstest på Salmonella typhimurium. Partikeleextrakt från personbilar representerande en mängd bränsle/motor kombinationer inkluderande både nutida handelsbränslen och alternativa motorbränslen har testats. Resultaten visar att en grov uppdelning i tre olika grupper kan göras på basis av den mutagena effekten av partikeleextrakten. Den högsta mutagena effekten erhöles med dieseldrivna bilar (100 000 - 700 000 revertanter/km). Prover från metanol- eller LPG-drivna bilar gav de lägsta effekterna, mindre än 20 000 revertanter/km. I denna grupp återfinns även katalysatorförsedda bensinbilar. Övriga bensin- eller bensin/alkohol-drivna bilar gav effekter motsvarande en mellangrupp, d.v.s. mellan 20 000 och 100 000 revertanter/km. Andra faktorer som påverkar avgassammansättning och avgasernas genotoxiska effekt har också studerats t.ex. starttemperatur och körcykel. Även den icke partikelbundna delen av avgaserna har studerats ur genotoxicitetssynpunkt. Även i dessa fall har mutagena effekter erhållits. Effekterna har, för vissa bränsletyper, varit av samma storleksordning som partikeleextraktens.

Den fortsatta forskningen har inriktats på bensindrivna personbilar, där kemisk och biologisk karakterisering av både partikelfasen och gasfasen utgör det första delmålet. För detta ändamål har fraktionering och mutagentestning av partikeleextrakt påbörjats. För gasfasen måste provtagningsmetodikens inverkan först undersökas. Fördelningen av genotoxiska komponenter mellan partiklar och gasfas och faktorer som påverkar denna fördelning kommer också att studeras. Den eller de substansgrupper som identifieras som genotoxiska i Ames test kommer även att undersökas i mutationstest på däggdjursceller för en verifiering av resultaten.

## TOXICITET AV LUFTFÖRORENINGAR PÅ LUNGVÄVNAD OCH LUNGCELLER IN VITRO.

V.S.M. Bernson, B. Pettersson och L. Romert, Stockholms Universitet, Wallenberglaboratoriet, Stockholm, Sverige.

Kroppens huvudsakliga försvar mot inhalerade luftföroreningar och smittoämnen består av ett cilierat epitel och fagocyterande alveolära makrofager.

Luftvägarnas insida är beklädd med ett cilierat epitel som transporterar slem och i slemmet ingående "föroreningar" från lungans djupare delar mot svalget (mucociliära escalatorn). Ett intakt transportsystem är av största vikt för lungans renhållning. Skador på ciliesystemet leder till sjukdomar av typen kronisk bronkit men det är också troligt att "smutsiga" partiklar som under lång tid får stanna i lungan orsakar såväl akuta vävnadsskador som olika typer av kroniska vävnadsskador. Som testsystem för ciliotoxiska effekter av luftföroreningar använder vi luftstrupe från kycklingfoster.

Den andra viktiga försvarsmekanismen i lungan är de alveolära makrofagerna. Huvuduppgiften för dessa celler är att fagocytera (upptaga) partiklar som med inandningsluften kommer ner i lungorna. För att klara denna uppgift är det naturligtvis av största vikt att makrofagerna per se inte förgiftas av de inhalerade partiklarna/substanserna. Lungmakrofagerna fungerar således som renhållningsarbetare i lungan och avlägsnas huvudsakligen via den mucociliära eskalatorn varvid de når svalget. Effekten av luftföroreningar på makrofagens funktioner har studerats på isolerade lungmakrofager från råtta och kanin.

Effekt av luftföroreningar och kemikalier på de här presenterade in vitro systemen kommer att redovisas.



KARAKTERISERING AV ORGANISKA LUFTUTSLÄPP. IDENTIFIERING OCH BIOLOGISKA EFFEKTER AV SUBSTANSER MED AFFINITET TILL TCDD-RECEPTORN

Rune Toftgård, Inst. för medicinsk näringslära, Karolinska Institutet, Huddinge Sjukhus, Huddinge, Sverige.

Under första delen av projektet inriktades arbetet på utveckling och optimering av en bestämningsmetod för undersökning av förekomsten i komplexa blandningar av komponenter med affinitet till TCDD-receptorn. Receptorn är ett protein som finns i cellens cytoplasma och som specifikt binder polyaromatiska kolväten och andra föreningar, som kan inducera bildningen av vissa typer av enzymet cytokrom P-450. Undersökningar har visat att det i extrakt av partikelprover från stadsluft (Stockholm och Göteborg) i betydande utsträckning finns substanser med affinitet till TCDD-receptorn. Förekomst av kända organiska föreningar, främst PAH, kan endast förklara en mindre del av effekten. Olika nivåer av ozon och kvävedioxid påverkar inte i nämnvärd grad mängden substanser med receptoraffinitet. Ett antal rena PAH och nitroderivat av PAH har undersökts och vissa substanser från båda grupperna har en hög affinitet till TCDD-receptorn. Erhållna resultat pekar på att en hittills okänd grupp av substanser med receptoraffinitet förekommer i stadsluft.

## UPPTAG OCH EFFEKTER AV PARTIKELBUNDNA POLYCYKLISKA KOLVÄTEN I ISOLERAD PERFUNDERAD LUNGA

Sam Törnqvist, Karolinska Institutet, Inst. för medicinsk  
näringslära, Huddinge, Sverige.

Luftföroreningar tas upp till kroppen via lungan och kan verka  
toxiskt, dels i lungvävnaden, dels i övriga organ efter vidare-  
transport med cirkulationen.

För att studera upptag, metabolism och frisättning av PAH, har  
vi använt den isolerade perfunderade lungan som experimentell  
modell, vilket efbjuder in vivo liknande förhållanden genom bi-  
behållen cellulär struktur, ventilation och cirkulation.

De polycykliska kolvätena förekommer i emissionerna från bilar,  
kolkraftverk m.m. De partiklar vartill PAH adsorberats når de  
nedre andningsvägarna och alveolerna under förutsättning av en  
aerodynamisk diameter understigande 10 $\mu$ m.

Som modellsubstans har vi använt Bens(a)pyren i mikrokristallin  
form och adsorberad till luftprovspartiklar. Partiklarna insamlades  
från gatu- och trafikmiljö i Göteborg.

Studerade parametrar : \* B(a)P upptag till cirkulationen efter intra-  
tracheal instillation  
\* Frisättning och bildandet av B(a)P metaboliter  
i lungvävnaden och cirkulationen  
\* Analys av kovalent inbindning till DNA av  
B(a)P metaboliter

Resultaten visar \* Skillnader i frisättningshastigheten för B(a)P  
mellan gruppen instillerad med mikrokristallint  
och partikeladsorberat B(a)P.  
\* Skillnader i metabolitmönster mellan grupperna,  
andelen fenoler sjunker och diolerna ökar.  
\* Skillnader i kovalent inbindning till DNA.

Slutsatser av försöksserien.

Luftprovspartiklarna påverkar frisättningshastigheten av B(a)P. Frisättning-  
en sker långsammare för B(a)P partikeladsorberad än för B(a)P i form av  
mikrokristallin suspension. Följden i lungan blir en förlängd exponerings-  
tid för vävnaden.

Metabolitmönstret visar på en ökad relativ betydelse för dioler jämfört  
med fenoler, mätt efter en perfusionstid på 150 min. Diolerna transformeras  
till diolepoxyder vilka reagerar med och binder kovalent till DNA.

Ett förändrat metabolitmönster kan förmodas återverka på andelen av given  
dos B(a)P som göres tillgänglig för mutagen och karcinogen verkan.

PROVTAGNING AV LUFTBURET STOFF I TÄTORTSMILJÖ FÖR BIOLOGISKA  
TESTER

Bengt Steen, Institutet för vatten och luftvårdsforskning (IVL),  
Göteborg, Sverige.

Vid provtagningsmomentet görs det första valet i ett testförfarande. Var, när och hur prov tas är ofta av avgörande betydelse för slutresultatets användbarhet och för hur man tolkar det. Det är därför naturligt att man vid studier av hälsoeffekter i tätorter först försöker ta fram goda provtagningsmetoder. I ett läge där resultaten från de biologiska testerna ännu är få, är det emellertid svårt att avgöra vad som är en bra och vad som är en dårlig metod. Reproducerbarhet vid vissa kemiska analyser är t.ex. inte nödvändigtvis liktydigt med reproducerbarhet vid biologiska tester.

Den ansats till provtagningsförfarande, som vi gjort, har därför i hög grad präglats av krav på flexibilitet. Stora provmängder och största möjliga handlingsfrihet vid provbehandlingen har eftersträvat. En avvägning har gjorts mellan de konflikterande kraven på stora prov och lätt flyttbara provtagare. Den provtagare, som vi fann bäst motsvara dylika önskemål, består av ett elektrofilter (ESP) och är försett med en föravskiljare för stora icke-respirabla partiklar och en absorbent bädd för gasfasen, där valfria granulära absorbentmaterial kan användas. Kollektorelektrodena har värtäckts med ett skikt av ledande teflon för att avskiljt stoff lätt skall kunna skrapas eller tvättas av. Provtagaren arbetar med ett flöde om  $3700 \text{ m}^3/\text{h}$  utan gasfasabsorbent, och med ungefär halva flödet om absorbent användes.

Vid jämförelser med prov som erhållits med en konventionell "High Volume Sampler" (HVS) dvs en provtagare som suger  $50-100 \text{ m}^3/\text{h}$  genom ett fiberfilter, får man i regel lägre halter om provet tagits med en ESP. Delvis beror skillnaderna på att ESP'en enbart tar den respirabla partikelstorleksfraktionen och delvis beror de på skrapnings, avtvättnings och extraktionsstegen.

Förhållandet mellan de halter, som uppmätts med HVS (index <sup>1</sup>) och ESP (index <sup>''</sup>) kan skrivas:

$$\frac{C'}{C''} = \frac{f_1' \cdot f_2' \cdot f_3' \cdot f_4' \cdot f_5'}{f_1'' \cdot f_2'' \cdot f_3'' \cdot f_4'' \cdot f_5''}$$

där index 1 anger insugningseffektiviteten

index 2 anger passage genom föravskiljaren

index 3 anger avskiljning i filtret.  $f_3$  kan vara både större  
(extra gasfasabsorption) och mindre än 1.

index 4 anger överföring från filter till extraktionsmoment  
e.d.

index 5 anger den del av extraherat prov som överförs i lösning.

De flesta av dessa faktorer synes kunna antaga värden i storleksordningen 50-95%, vilket kan resultera i markanta skillnader mellan  $C'$  och  $C''$ . Med ett större jämförelse material än det vi förnärvarande har bör dessa skillnader emellertid kunna kontrolleras.

VÄDERETS, LUFTFÖRORENINGARNAS OCH AEROALLERGENERNAS INVERKAN  
PÅ ASTMASYMPTOMEN

Paula Kuusisto, Lungkliniken Pikonlinna Taucs, Tammerfors, Finland

En mångfasetterad undersökning i vilken Folkhälsoinstitutet, Meteorologiska institutet samt Universitetscentralsjukhusen i Helsingfors, Kuopio, Åbo och Tammerfors deltar och till vilken man även får uppgifter från universitetsstäderna och från den aerobiologiska arbetsgruppen i Finland.

I undersökningen deltar 129 vuxna astmatiker från Helsingfors, Kuopio, Åbo och Tammerfors. Patienterna har ursprungligen utvalts till en annan undersökning vars uttagningsgrund var ett nästan dagligt behov av astmamedicin, dessutom förutsatte man bl.a. icke-rökning, en jämförelsevis kort väg till undersökningscentralen och samarbetsförmåga. Patienterna har karaktäriserats i förhållande till atopi, hyperreaktivitet och beroendet av steroider. Uppgifterna har icke analyserats, men av allt att döma lider största delen av patienterna av s.k. intrinsic astma.

Kontrollen av patienterna har räckt ett år. Till kontrollen har hört förändret av en dagbok över astman per kalenderdag. I dagboken har antecknats symptomen (hosta och upphostningar per dygn, andnöd på dagen och natten, grader 0-3), mediciner (tabletternas och sprayningarnas antal) och peak flow-värdena kl 7 och 19, samt på natten om det förekommer andnöd som fordrar medicinering. I dagboken har dessutom antecknats symptom som tyder på respiratorisk infektion (snuva, halsont, feber) samt friluftsliv. Patienternas tillstånd har granskats med 4-6 veckors mellanrum. På detta sätt har uppgifterna registrerats i en sådan form att de kan behandlas med ADB och på detta sätt har man fått reda på det aktuella hälsotillståndet. Under hela kontrolltiden har patienterna skötts på det sätt som sjukdomen fordrar och gruppen har övervakats av samma läkare och sjuksköterska i varje center.

Under kontrolltiden har stått till förfogande väderleksuppgifter från Meteorologiska institutet: storvädertyperna (strömnings- och stagnationstyperna), väderleksobservationerna (temperaturen,

fuktigheten, lufttrycket etc.) samt väderleksfenomenen (fronterna och åska). I varje undersökningscentral finns det en observationsstation. Varje dygn använder man sig av två uppgifter från varje observation som motsvarar GMT-tiden kl 8 och 20.

Beträffande luftens föroreningar finns det observationer från alla undersökningscentraler. Nästan hela tiden och alla punkter täcker SO<sub>2</sub>-halten och bestämmelserna för svävande partiklar.

Som dagliga uppskattningsvärden för allergenerna står till förfogande pollen av 18 typer samt sju av de vanligst förekommande sportyperna i Åbo och Kuopio.

Av tidigare gjorda liknande undersökningar härstammar nästan alla från US. Enligt dessa undersökningar är nästan 10% av astmatikerna känsliga för föroreningarna i luften. Astmarisken (symptomen, medicineringen) ökar med 5-15% på grund av luftens föroreningar. Risken för astma har ökat på grund av luftens relativa fuktighet, högtryck, lågtryck och temperatur samt i kusttrakterna på grund av inlandsvinden. Beträffande den naturliga inverkan av allergenerna förekommer det överraskande få undersökningar och enligt dessa är verkan av allergenerna obetydlig eller bristfällig.

LUFTFÖRHÖLLANDENA OCH HÄLSOTILLSTÅNDET I VALKEAKOSKISTAD  
Tuula Putus-Tikkanen, Folkhälsoinstitutet, Helsingfors, Finland.

#### UNDERSÖKNINGENS MÅLSÄTTNING

Undersökningens allmänna målsättning är att klarlägga förhållandet mellan den svavelföreninghaltiga luften i samhället och hälsan med tillhjälp av epidemiologiska undersökningsmetoder enligt hälsoregister. Som en speciell målsättning försöker man klarlägga hälsoverkningsarna av luften i Valkeakoski. Som ett specialdrag för Valkeakoski förekommer både kolsvavla, svavelväte och -dioxid i luften. På jämförelseorterna saknas kolsvavla och svavelväte.

Som specificerade sjukdomsgrupper är målsättningen att klarlägga verkningsarna av en långvarig utsättning för luftens svavelföreningar på befolkningens

1. totala dödlighet och spädbarnsdödligheten
2. hjärt- och blodkärllssjukdomar
3. akuta luftvägsinflammationer, kroniska luftrörskatarrer, lungemfysem och astma och försämringen av symptomen på dessa sjukdomar
4. benägenhet för dementia och multinervinflammation
5. sockersjuka
6. cancersjukdomar
7. medfödda missbildningar
8. benägenhet för missfall

#### SAMMANDRAG AV RESULTATEN

De huvudsakliga föroreningarna i luften i Valkeakoski är kolsvavla, svavelväte, svaveldioxid och svävande partiklar. På grundval av de publicerade undersökningsrapporterna över den förorenade luftens hälsorisker valdes till föremål för undersökningen sådana sjukdomar och fenomen som utvisar befolkningens hälsotillstånd och över vilka uppgifter finns färdigt registrerade. Dessa är:

- total- och spädbarnsdödligheten
- hjärt- och blodkärllssjukdomar samt hypertoni
- akuta och kroniska sjukdomar i andningsorganen samt astma
- dementia och nervinflammation
- sockersjuka
- cancer
- medfödda missbildningar
- missfall och dödfödda

De huvudsakliga kunskapskällorna var:

- Statistikcentralens dödsorsaksregister
- Tammerfors centralsjukhuskets arkiveringsregister
- Folkpensionsanstaltens register över kostnadsfria läkemedel och arbetsoförmögenhetspensionsregistret
- Cancerregistret
- Medicinalstyrelsens register över medfödda missbildningar

Undersökningen utfördes genom att man jämförde befolkningens hälsotillstånd i Valkeakoski, Mänttä, Nokia, Tammerfors och Vammala.

I de orter som varit föremål för undersökningen är luften i Vammala renast. De huvudsakliga föroreningarna i luften i Mänttä, Nokia och Tammerfors är svaveldioxid och olika partiklar.

Den totala dödligheten var i Valkeakoski åren 1966-1978 av samme storleksklass som i Mänttä, Nokia och Vammala, men statistiskt betydligt större än i Tammerfors.

Spädbarnsdödligheten var på alla undersökta orter obetydlig och mellan orterna fanns icke heller statistiskt betydande skillnader.

Hjärt- och blodkärslsjukdomarna som en hel sjukdomsgrupp var i proportion till befolkningen lika ofta dödsorsak i alla fem kommuner. Patienter som vårdats på sjukhus i Valkeakoski för hjärt- och blodkärslsjukdomar var i proportion till befolkningen flere än i Vammala, men färre än i Mänttä och Tammerfors åren 1973-1978.

Kranskärslsjukdomar, artärernas förkalkning och till dem nära hörande sjukdomstillstånd var i Valkeakoski statistiskt betydligt oftare dödsorsak än i Tammerfors. Jämfört med andra kommuner förekom ingen significant skillnad. Sjukhusvård för dessa sjukdomar hade Valkeakoskiborna erhållit i proportion oftare än invånarna i Nokia, Tammerfors och Vammala, men mindre ofta än Mänttäborna. Kostnadsfria läkemedel för hjärtinsufficiens erhöll invånarna i Valkeakoski åren 1969-1980 jämförelsevis oftare än invånarna i Tammerfors och Vammala. Jämfört med Mänttä och Nokia förekom ingen statistiskt betydande skillnad. Under senare år hade nye rättigheter för erhållandet av kostnadsfria läkemedel för patienter med hjärtinsufficiens beviljats mindre ofta än för invånarna i Mänttä, Nokia och Tammerfors.

Blodcirkulationsrubbningar i hjärnan var enligt uppgifterna från dödsorsaksregistret dödsorsak på alle de undersökta orterna nästan lika ofta. Enligt uppgifterna från sjukhusens arkiveringsregister förekom blodcirkulationsrubbningar i hjärnan mindre ofta i Valkeakoski än i Mänttä, Nokia och Tammerfors.

Högt blodtryck som dödsorsak uppvisade icke stora avvikelser i olika kommuner. Även sjukhusvården för denna sjukdom var i Valkeakoski relativt lika allmän som i andra kommuner, i Mänttä var den dock allmännare. Kostnadsfria läkemedel för högt blodtryck hade beviljats Valkeakoskiborna mindre ofta än invånarna i Mänttä, Tammerfors och Vammala.

På grund av dessa resultat förefaller det icke som om kolsvala och svavelväte i de halter som förekommer i luften i Valkeakoski ens efter en långvarig exposition skulle öka benägenheten för krans- kärslsjukdomar, artärernas förkalkning, blodcirkulationsrubbningar i hjärnan och högt blodtryck hos ortsbefolkningen.

Sjukdomar i andningsorganen som en hel sjukdomsgrupp var som dödsorsak i Valkeakoski av samma storleksklass som i de andra undersökta kommunerna. Vad sjukhusvården beträffar var situationen en annan. Beträffande sjukdomaran i andningsorganen hade Valkeakoskiborna sökt sjukhusvård enligt statistiken betydligt oftare än Vammalaborna, men mindre ofta än invånarna i Mänttä, Nokia och Tammerfors.



De akuta sjukdomarna i andningsorganen undersökta som en sjukdomsgrupp ledde till samma resultat: Skillnaderna i dödlighet var små mellan kommunerna, men sjukhusvård förekom oftare på orter, på vilka luftens kvalitet var sämre. I Vammala var vården relativt liten och i Tammerfors störst. Andra kommuner placerade sig däremellan.

Långvariga sjukdomar i andningsorganen, kronisk luftrörskatarr och lungemfysem var som dödsorsak jämförelsevis av samme storleksklass i Valkeakoski som i de andra undersökta kommunerna. I sjukhusvården konstaterade man igen ett uppenbart samband med luftens kvalitet: sjukhusvård för kronisk luftrörskatarr och lungemfysem förekom minst i Vammala och mest i Mänttä och Tammerfors. De övriga kommunerna placerade sig mellan dessa. Skillnaderna var statistiskt betydande.

Astma ledde sällan till döden. I astmadödligheten förekom icke statistiskt större skillnader mellan kommunerna. Till sjukhusvård ledde astman i Valkeakoski nästan lika ofta som i de övriga kommunerna. I Tammerfors fanns flere behandlade astmatiker och behandlingsgångar än i Vammala. Valkeakoskiborna erhöll kostnadsfria läkemedel för astma mera sällan än Tammerforsborna. Som förorsakare till arbetsoförmögenhet förekom inga avvikelser beträffande astman i de undersökta kommunerna.

Som ett sammandrag av resultaten beträffande sjukdomar i andningsorganen kan man konstatera, att/de halter av kolsvavla och svavelväte som förekommer i luften icke torde vara betydande vid uppkomsten av dessa sjukdomar. Däremot kan svaveldioxiden och olika partiklar ha ett samband med dessa sjukdomars förekomst. Tobaksrökning är dock på de undersökta orterna desto vanligare ju mer förorenad luften är. Detta försärrar tolkningen av resultaten.

Av sjukdomarna i nervsystemet var dementia och multinervinflammation enligt uppgifterna från registren sällsynta sjukdomar på de undersökta orterna. Alternativa diagnoser som dödsorsak eller som orsak till sjukhusvård, kostnadsfria läkemedel och arbetsoförmögenhet förekom också sparsamt. I Valkeakoski förekom dementia och neurologiska sjukdomar en aning mindre ofta än i Tammerfors och multinervinflammation i proportion ungefär lika ofta som i andra kommuner enligt de källor som fanns till förfogande. Av lösningsmedels- og svavelväteförgiftningspatienterna vårdades på sjukhus åren 1973-1979 i Valkeakoski i medeltal fyra och i Nokia tre per år.

Sockersjuka var enligt de uppgifter som erhöles från olika källor lika allmän hos befolkningen i Valkeakoski som hos befolkningen i de övriga undersökta kommunerna.

Cancersjukdomar som en hel sjukdomsgrupp förekom åren 1955-1974 hos befolkningen i Valkeakoski enligt uppgifterna från cancerregistret i tämligen samma mån som hos befolkningen i övriga kommuner då ålders- och könsskillnadernas inverkan standardiserades. I Vammala hade männen cancer statistiskt betydligt mera sällan än i de övriga kommunerna.

Lungkräfta förekom under observationstiden statistiskt betydligt mindre ofta i Vammala och cirka dubbelt oftare i Tammerfors. Övriga kommuners åldersstabiliserade förekomstvärden för både mäns och kvinnors lungkräfta var närmare Tammerfors' än Vammalas värden. Den ringa förekomsten av lungkräfta hos män i Vammala förklaras av en mindre förekomst av lungkräfta över huvud taget än i de övriga kommunerna. Männen i Vammala röker hälften mindre cigaretter än männen i de övriga kommunerna.

Strupkräfta och kräfta i urinblåsan förekom i alla kommuner i samma mån som lungkräfta. Skillnaderna var icke statistiskt betydande.

Leukemi förekom åren 1955-1974 mest hos männen i Valkeakoski, ehuru en statistiskt betydande skillnad icke fanns mellan kommunerna. I sjukdomsfall-jämförelse-undersökningen där som jämförelsebefolkning valdes patienter som insjuknat i kräfta i tjocktarmen i Valkeakoski, konstaterade man inga betydande skillnader mellan de bosättningszoner som bildats på grund av förekomsten av riskabla halter. Typfördelningen av leukemin i Valkeakoski motsvarade den hela landet omfattande fördelningen. Knappt en tredjedel av alla leukemifall förekom hos under 20-åringar. Ett arbete där man utsattes för kolsvavla hade heller ingen inverkan på förekomsten av leukemi hos män.

Medfödda missbildningar förekom i Valkeakoski åren 1964-1980 i samma mån som i övriga kommuner. Missbildningarnas typfördelning var densamma som i hela landet.

Missfall förekom icke i Valkeakoski i högre grad än i de övriga kommunerna.

Beträffande förekomsten av dödfödda skiljde sig Valkeakoski icke från övriga kommuner.

APPENDIX B  
PAPERS

B I

Carcinogenese studier in vitro  
i relation til luftforurening

Jørgen Kieler  
Fibiger Laboratoriet  
Ndr. Frihavnsgade 70  
DK-2100 København Ø

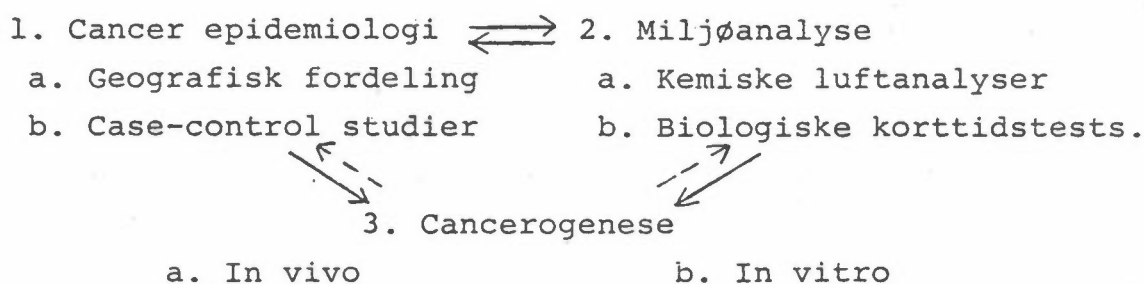
Jørgen Kieler  
CARCINOGENESE STUDIER IN VITRO  
I RELATION TIL LUFTFORURENING

Indledning.

Luftforurening kan være en medvirkende årsag til mange forskellige lidelser. Allergi, inflammatoriske og andre non-neoplastiske sygdomme er formentlig langt hyppigere følger af luftforurening end maligne tumorer. Alligevel indtager luftforureningens betydning for lungecancer og andre maligne neoplasmer en central position i debatten om luftforureningens helbredsmæssige konsekvenser.

Udgangspunktet for de overvejelser, man kan gøre sig i denne forbindelse, vil som oftest være enten cancerepidemiologiske iagttagelser eller resultater af miljøanalyser (tabel 1).

Tabel 1.



Variationen i den geografiske fordeling af forskellige cancerformer kan skabe mistanke om tilstedeværelsen af lokale miljøbetingede årsager, herunder også luftforurening. Mistanken kan uddybes igennem relevante case-control studier, og indicier af stigende

vægt vil muligvis kunne indsamles ad denne vej og dermed give anledning til en mere detaljeret miljøanalyse.

Den kemiske analyse af såvel den partikulære som den gasformige luftforurening indtager en stadig voksende rolle i mange landes miljøkontrol. Ifølge sagens natur omfatter den primært kun kendte stoffer, og det vil være uoverkommeligt at gøre den komplet. Det er imidlertid lykkedes ved sådanne undersøgelser at påvise en række kendte procancerogener og promutagener, specielt derivater af polycykliske aromatiske kulbrinter. Ingen af disse forbindelser er imidlertid fundet i så store koncentrationer, at der er grundlag for at tillægge et enkelt stof en afgørende ætiologisk rolle. Cancerogenesen er en multifactoriel proces, i hvilken de enkelte komponenter kan have en synergistisk, additiv eller antagonistisk virkning. Overfor denne problematik kommer den kemiske analyse til kort.

Det er derfor betydningsfuldt, at der igennem de senere år er udviklet en række korttidstests, heriblandt især en række mutagenicitetstests, der kan give os et indtryk af den samlede effekt af forskellige luftprøver. Der er udført talrige undersøgelser af udeluftprøver med Ames test (se 1). Kombineret med den kemiske analyse bliver der herefter mulighed for at studere de enkelte komponenters relative betydning i større enkeltheder.

I Silicien i Polen foregår der i øjeblikket en omfattende undersøgelse af den meget store luftforurening, der er karakteristisk for dette som for andre store industriområder.

En mangedobling af mængden af svævestøv er herunder blevet påvist i sammenligning med mindre industrialiserede områder, og parallelt hermed fandtes en

forhøjet Ames test i bakteriækulturer, som ikke var tilsat mikrosomale aktivatorer.

Ved tilsætning af S9 fandtes en reduktion af Ames testen, formentlig på grund af bindingen af direkte virkende mutagener til proteinstof (personlig meddelelse). Lignende iagttagelser er præsenterede på dette seminar.

Vi må således regne med, at forurenede luft indeholder en øget koncentration ikke alene af promutagener, men også af mutagener, og formentlig dermed også af ultimate cancerogener. Dette er en vigtig iagttagelse.

Miljøanalyser kan suppleres med cancerepidemiologiske data, som vil kunne styrke eller svække formodningen om de pågældende stoffers cancerætiologiske rolle blandt mennesker. Det må imidlertid understreges, at et tilfredsstillende bevis for en cancerogen effekt fortsat kræver experimentelle cancerogenese forsøg.

Sådanne forsøg udføres traditionelt in vivo under anvendelsen af forskellige forsøgsdyr. Der er internationalt vedtagne regler (2) for, hvordan sådanne undersøgelser skal udføres. Bl.a. stilles der krav om, at forsøgsdyrene skal exponeres for de stoffer, der er genstand for undersøgelse, på en måde, der er sammenlignelig med den humane exposition. Exponeringen i inhalationskamre tilfredsstiller dette krav, og hud penslinger kan accepteres. Subcutan injektion af luftbårne faktorer er imidlertid i klar modstrid med de internationalt accepterede krav. Sådanne undersøgelser (se 1) kan højst afsløre et cancerogent potentiale, men siger meget lidt om den humane risiko.

Bortset fra disse og andre metodologiske problemer er der imidlertid et principielt spørgsmål at tage stilling til. Talrige forsøg har vist, at der består store interspecies variationer i følsomheden overfor pro-cancerogener og cancerogener. Dette vanskeliggør extrapolationen fra dyr til mennesker.

Extrapolationsproblemet bliver imidlertid endnu større, når man konstaterer, at der også indenfor den enkelte art kan bestå store interindividuelle variationer i følsomheden over for cancerogene påvirkninger. Der kan ifølge Harris et al. (3) være tale om 10-150-folds følsomhedsvariationer. Som et praktisk eksempel kan nævnes, at kun 1 ud af 12, der ryger mere end to pakker cigaretter om dagen, får lungekræft.

Ved vurderingen af miljøets betydning for cancerincidensen er der således 3 grupper af faktorer, som må tages i betragtning:

a) Udsættelsen for exogene cancerogener og procancerogener.

b) Udsættelsen for exogene cocancerogener, promotorer og modifikatorer.

c) Tilstedeværelsen af endogene prædisponerende faktorer.

Prædispositionen kan bero på en række vidt forskellige endogene reaktioner. Eksempelvis kan nævnes aktivering og detoxifikation af procancerogener, endogen produktion af cocancerogener, promotorer og modifikatorer, variationer i interaktionen mellem cellulære makromolekyler og cancerogener, og variationer i DNA repair. Forekomsten af cellulære oncogener og "movable genetic elements" kan tænkes at være andre betydningsfulde variable.

For så vidt som disse forskellige beror på faktorer lokaliserede til targetorganerne, består der en mulighed for at belyse dem i in vitro forsøg.



CANCEROGENESE IN VITRO.

In vitro forsøg må principielt omfatte to sammenligninger:

1. En sammenligning af humane og homologe animalske vævs eller cellers reaktion med kemiske cancerogener.
2. En sammenligning af animalske vævs og cellers reaktion med kemiske cancerogener in vitro og in vivo.

Det primære targetorgan for luftbårne cancerogener er respirationsvejene og huden. De vigtigste secundære targetorganer er nyre og blære. Synkning af pulmonale macrofager der har phagocyteret luftbårne partikler, gør også fordøjelseskanalen til et targetorgan.

Forskellige forsøgsmodeller er anvendt til studiet af cancerogenese in vitro. Hyppigst anvendes imidlertid permanente cellestammer dyrkede i monolag eller som suspensionskulturer. Nogle forskere har dog foretrukket at foretage initieringen i primære organkulturer, som man derefter kan lade vokse ud i cellekulturer med henblik på afprøvningen af deres tumorigenicitet.

CELLEKULTURER

De fleste cellestammer, der finder anvendelse, er fibroblaster, deriverede fra gnavere af forskellig art. Transformation af sådanne celler efter behandling med kemiske cancerogener er rapporteret i talrige tilfælde, heriblandt også af forfattere som har anvendt benzenekstrakter af svævestøv (4, 5, 6).

Kemisk induktion af malign transformation af humane fibroblaster in vitro er rapporteret af 5 forskergrupper.

Den første meddelelse kom fra Indien, hvor Ravishankar et al. (7) behandlede normale humane hudfibroblaster med urethan. Cellerne ændrede herunder morfologi, blev mere epithellignende og udviklede tumorigene egenskaber afslørede ved transplantation til kæbeposen på cortisonbehandlede hamstre.

Den anden meddelelse stammer fra Kakunaga (8) som på NCI, Bethesda, behandlede humane hudfibroblaster med 4-nitroquinolin-1-oxid og N-methyl-N-nitro-N-nitroso-guanidin. Fibroblasterne viste morfologiske forandringer, aneuploidi, og udviklede evnen til at vokse i halvblød agar (anchorage independence) samt til at producere tumorer i nøgne mus.

Milo og medarbejdere (9,10) behandlede humane hudfibroblaster med 17 forskellige kemiske cancerogener. For 16's vedkommende påvistes en transformerende effekt, bl.a. visende sig ved vækst i halvblød agar. Ved transplantation af agarkolonier til præirradierede nøgne mus producerede disse celler mesenchymale tumorer. Det påvistes iøvrigt, at cellerne var mest følsomme i S-fasen.

I yderligere to tilfælde er det lykkedes kemisk at transformere humane fibroblaster deriverede fra tumorer. Igel og medarbejdere (11) brugte således fibroblaster fra neurofibromer, som blev tumorigene efter urethanbehandling in vitro, og Rhim et al (12) inducerede tumorigenicitet i fibroblaster fra en klon fra en osteosarcomkultur ved behandling med N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidin.

Der har været en række andre rapporter om kemisk induktion af transformation af humane fibroblaster. Men da de anvendte transformationskriterier ikke omfatter udviklingen af tumorigenicitet, kan der ikke siges at foreligge noget bevis på en malign omdannelse.

Da 80% af human cancer er carcinomer, må en epithelcellekultur å priori siges at være en mere relevant model end en fibroblastkultur. In vitro forsøg har vist, at de fleste procancerogener metaboliseres i langt højere grad i epithelceller end i stromale fibroblaster (13), og da aktivering, henholdsvis detoxifikation netop er en af de faktorer, der kan betinge forskelle i følsomhed, er det vigtigt at benytte epithelceller.

Dyrkningen af epithelceller har imidlertid vist sig langt vanskeligere end dyrkningen af fibroblaster. En af årsagerne hertil er tendensen til differentiering, som til sidst medfører at væksten går i stå.

Induktion af malign transformation ved behandling af animalske epithelcellelinier er rapporteret af flere forfattere, som har dyrket epithelceller fra lever (14, 15), spytkirtel (16), blære (17, 18) og hud (19, 20, 21). Derimod foreligger der ingen meddelelser om transformation af humane epithelcellelinier. Forsøg med organkulturer og primære kulturer skal omtales siden.

Anvendelsen af permanente cellelinier til cancerogeneseforsøg in vitro rejser flere principielle spørgsmål.

Evnen til uendelig vækst- af Pontén beskrevet som infinite growth transformation (22) - anses af nogle forfattere (22, 23) som et malignitetskriterium. Hvis dette er tilfældet, må permanente cellelinier principielt siges at være uegnede til carcinogeneseforsøg, da de jo allerede er maligne. Spørgsmålet er imidlertid ikke afklaret, bl.a. fordi det er usikkert hvor lang tid eller hvor mange passager en cellelinie skal have vokset in vitro, før man kan tale om "infinite growth transformation".

Murine fibroblaster viser en stærk tendens til tilsyneladende spontan transformation in vitro; men vi har dog i vort laboratorium været i stand til at propagere sådanne celler i 20 måneder, uden at de har udviklet tumorigene egenskaber (24). Ligeledes har vi været i stand til at etablere flere år gamle linier af normale humane blære-epithelceller, som endnu er non-maligne ifølge de malignitetskriterier, som vi anvender (25, 26).

Det synes således at være muligt at etablere omend ikke evige, så dog langvarige non-maligne cellelinier. Dette betyder imidlertid ikke nødvendigvis, at de er normale. Vi ved, at de i mange tilfælde viser kromosomale abnormiteter, og det vil muligvis være mere korrekt at betragte dem som præmaligne. Humane cellelinier synes dog at være mere stabile m.h.t. kromosomtallet og "spontan" transformation end mange animalske cellelinier, og humant materiale er derfor også i denne sammenhæng at foretrække.

Anvendelsen af humane epithelcellelinier til cancerogeneseforsøg kræver en definition af klare malignitetskriterier.

I fibroblastkulturer er der beskrevet en lang række biokemiske og morfologiske transformationskriterier; men det er især dannelsen af foci af morfologisk ændrede celler med et ændret vækstmønster, der bruges som mål for kemisk induceret transformation. I en del tilfælde har man vist, at sådanne transformerede celler er tumorigene; men i mange tilfælde undlades tumorigenicitetstesten.

For epithelcellers vedkommende er der ikke beskrevet tilsvarende karakteristiske transformationskriterier.

Vi har forsøgt at belyse korrelationen mellem tumorigenicitet og andre tegn på transformation i kulturer af murine lungeceller, som under langvarig dyrkning undergår tilsyneladende spontan transformation (24). Resumerende kan jeg sige, at bronchiale epithelcellekulturer kan undergå tilsyneladende spontan malign transformation visende sig ved tumorigenicitet uden karakteristiske ændringer i morfologi eller vækstmønster. Det samme gælder pulmonale fibroblaster. I nogle tilfælde ledsages den maligne transformation af murine lungefibroblaster dog af morfologiske forandringer, som vi har kaldt rundcelletransformation. Samtidig erhverver de evnen til at vokse i halvblød agar, viser øget saturation density og nedsat behov for serum (Tabel 2).

Table 2;  
 CHARACTERIZATION OF NORMAL AND TUMORIGENIC ST-L  
 CELL LINES WITHOUT (R<sup>-</sup>) AND WITH (R<sup>+</sup>) SIGNS OF  
 ROUND CELL TRANSFORMATION.

	Normal ST-L	R <sup>-</sup> ST-L	R <sup>+</sup> ST-L
Morphological transf.	-	-	+
Cytology	Flat, fibroblastic	Flat, fibroblastic	Round
Cell surface	Smooth (+) microvilli	Smooth (+) microvilli	Hairy +++microvilli
Chromosomes	Aneuploid	Aneuploid	Aneuploid
Doubling time in vitro	>24 hr	>24 hr	<24 hr
Saturation density	Normal	Normal	Above normal
Growth without serum	-	-	+
Colonies in soft agar	-	-	+
Multilayer growth	-	-	+
Loss of intercellular adhesiveness	-	-	+
Invasion in vitro	-	+	+
Tumorigenicity in newborn	-	+	+
Tumorigenicity in adult	-	+	-
Invasion in vivo	-	+	+
Expression of viral antigens			
p30	"Present but no	+++	++
gp70	quant. data".	+	+++

Vi kan med sikkerhed sige, at mangelen på de sidstnævnte transformationskriterier ikke udelukker, at cellerne er blevet maligne. Derimod er det mere usikkert, om disse transformationskriterier kan betragtes som et sikkert tegn på malign omdannelse. Vore forsøg med humane blæreceller, som skal omtales om lidt, tyder ikke herpå.

Både morfologisk transformerede og ikke-transformerede, men tumorigene museceller er i stand til at invadere fragmenter af kyllingefosterhjerter in vitro og destruere dem. Denne egenskab korrelerer særdeles vel med cellernes tumorigenitet.

I vore bestræbelser på at etablere pålidelige malignitetskriterier in vitro har vi også foretaget en række undersøgelser af humane blære epithelceller af normal og tumoroprindelse (25, 26, 27, 28). I disse forsøg har vi fundet fuldstændig korrelation mellem tumorigenitet i nøgne mus og invasion i kyllingefosterhjerter in vitro (26).

Derimod er der ikke nødvendigvis korrelation mellem invasivitet og vævets oprindelse, idet flere cellelinier af tumoroprindelse har vist sig non-tumorigene. Disse cellelinier er også non-invasive. Formentlig drejer det sig om normale eller præneoplastiske cellulære subpopulationer.

Vækst i halvblød agar og serumbehov synes at være mindre pålidelige malignitetskriterier. Ved høje cellekoncentrationer fandtes flere non-maligne cellekriterier at kunne vokse i halvblød agar, og nogen sikker forskel mellem normale og maligne cellers serumbehov kunne ikke påvises.

Vi har også undersøgt disse celleliniers angiogene aktivitet i ST/a mus og deres alkaliske fosfatase aktivitet, og har herunder fundet, at forøget angiogenese korrelerer med tumorigenitet og invasivitet (29), medens nedsat alkalisk fosfatase aktivitet korrelerer med vævets oprindelse (30), men derimod ikke nødvendigvis med cellernes tumorigenitet.

I praksis er tumorigenicitet i nøgne mus og invasivitet in vitro blevet de malignitetskriterier vi anvender i forsøg med humane epithelceller. Morfologiske forandringer, kromosomale forandringer, ændringer i væksthastighed og serumbehov, øget saturation density samt vækst i halvblød agar anser vi kun for indicier.

Efter at have etableret pålidelige malignitetskriterier har vi påbegyndt sammenlignende undersøgelser af normale humane og rotte blæreepithelcellers reaktion på kendte cancerogener in vitro, samt sammenlignende undersøgelser af de samme cancerogeners effekt på rotte blæreepithelceller in vitro og in vivo. Disse forsøg er endnu i deres vorden. Det er dog lykkedes Britta Christensen at inducere malignitet i rotte blæreceller in vitro og in vivo med ethylnitrosourea.

Kulturer af humane blære epithelceller er foreløbig blevet behandlet med ethylnitrosourea, benzo(a)pyren, benzidin og 4 nitroquinolin-1 oxyd uden transformerende effekt.

Spørgsmålet om, hvorvidt humane blæreepithelceller in vitro metaboliserer de tilsatte carcinogener er belyst af Autrup et al. (31) i forsøg i vort laboratorium. Disse undersøgelser viste, at benzo(a)pyren, nitrosodimethylamin, nitrosopyrrolidin samt aflatoxin B1 bindes til DNA i 3 non-maligne humane blærecellelinier. Det sås endvidere, at bindingsniveauet for benzo(a)pyren var højere i humane blæreceller end i rotteblæreceller. Bindingen af nitrosopyrrolidin og aflatoxin B1 var væsentlig lavere end bindingen af nitrosodimethylamin, og nitrosoethylmethylamin bandtes slet ikke.

Blandt de organisk opløselige metabolitter, der dannes i disse kulturer var benzopyrenets 7,8 - og 9,10 dioler de vigtigste.

Nitrosaminernes omsætning kunne også demonstreres ved dannelsen af radioaktivt  $\text{CO}_2$  og aldehyder i alle 3 humane cellelinier. Målt på denne måde fandtes også nitrosoethylmethylamin at blive metaboliseret, selvom der ikke kunne påvises nogen binding til DNA.

Disse metaboliske undersøgelser giver os således ingen forklaring på, hvorfor det endnu ikke er lykkedes os kemisk at inducere malign transformation af vore humane blærecellelinier, medens det er lykkedes med rotteblæreceller.

Selvom vore blærecellelinier er i stand til at metabolisere forskellige procancerogener, så betyder dette ikke nødvendigvis, at der dannes mutagener. Denne mulige forklaring på vore hidtil negative resultater er under undersøgelse.

Blandt andre nærliggende muligheder, som må overvejes, kan nævnes forskelle i væksthastigheder. De humane blærecellelinier vokser relativt langsomt, hvilket bl.a. medfører, dels at kun få celler befinder sig i den sensitive S-fase under carcinogenbehandlingen, og dels at chancen for DNA repair forøges. Efter initieringen kræves der mindst een celledeling, før DNA modifikationen er fixeret. Herefter følger en expressionsperiode, der efter et varierende antal celledelinger ender med manifestationen af den maligne phænotype. DNA repair er muligt et godt stykke ind i expressionsperioden, som ifølge Little (32) dels omfatter en proliferativ fase og dels en hvilefase, i hvilken de transformerede foci udvikler sig. Proliferationsfasen omfatter et varierende antal cellecykler - for murine fibroblasters vedkommende op til 10-15 celledelinger, for humane epithelcellers vedkommende muligvis flere. Det kan derfor tænkes, at vi i vore forsøg endnu befinder os i expressionsperioden, og at netop den langsomme vækst gør humane celler mere resistente.



### ORGANKULTURER

Organkulturer - også kaldet explantatkulturer eller primære kulturer foretrækkes af en del forfattere til cancerogeneseforsøg frem for cellekulturer. Fordelene er først og fremmest sikkerheden for at arbejde med normalt væv og ikke præneoplastisk væv, samt muligheden for at foretage histologiske undersøgelser, der kan sammenlignes med in vivo studier. Kombineret med etableringen af egentlige cellekulturer fra de behandlede explantater får man desuden mulighed for at foretage de kvantitative undersøgelser af vækst, transformationsfrekvens, tumorigenicitet o.l., som kun kan opnås i cellekulturer.

Indtil videre foreligger der kun een meddelelse, ifølge hvilken det er lykkedes ved behandling af humane organkulturer med kemiske cancerogener at inducere malign transformation af humane epithelceller. Det drejer sig om Parsa og medarbejderen (33) undersøgelser af dimethylnitrosamins cancerogene effekt på organkulturer af humane, voksne pancreasexplantater. Tumorigeniciteten påvist ved transplantation til nøgne mus. Ved autoradiografi fandtes en selektiv virkning på ductale og acinære celler.

For luftforureningsproblematikken er undersøgelser af humane organkulturer fra respirationsvejene af særlig interesse. Lasnitzki (34) var den første, der forsøgte at inducere neoplastiske forandringer i humane embryonale lungeexplantater. Hun anvendte benzo(a)pyren og fraktioner af cigaretrøg og fandt bl.a. hyperplasi og pladeepithelcelle metaplasi af det bronciale epithel. Lignende resultater er opnåede med diethylnitrosamin (35) og nitrosomethylurea (36) af andre forfattere.

Crocker og medarbejdere (37) behandlede explantater af voksen human bronchial mucosa med benzo(a)pyren

og med en blanding af luftforureningsfaktorer. Bortset fra en toxisk effekt fandt de ingen forskel mellem behandlede explantater og kontrolexplantater. Begge viste hyperplasi.

Den cancerogene effekt af luftforurening er således endnu ikke påvist i primære kulturer af relevant væv. Derimod foreligger der omfattende undersøgelser af carcinogen metabolismen i sådanne kulturer. Ikke mindst Curtis og medarbejdere (3, 13, 38, 39) har ydet et betydeligt bidrag, som bl.a. har vist, at polynucleære aromatiske hydrocarboner kan inducere aryl hydrocarbon hydroxylase aktivitet i human bronchial mucosa in vitro (38). Under metabolismen dannes både toksiske fenoler og cancerogene epoxider, som bindes til DNA, hvilket især fører til carcinogen-guanin adduct dannelse. Både i hydrocarbon hydroxylase aktiviteten og i carcinogen-adduct dannelsen består der store interindividuelle forskelle. Også mellem forskellige organer - f.eks. lunge og lever er der påvist kvantitative og kvalitative forskelle.

Aryl hydrocarbon hydroxylase aktivitet kan også induceres i pulmonale macrofager, hvilket kan have betydning for aktivering af partikelbundne procancerogener.

Stoner og medarbejdere (40) har vist, at benzopyren ikke alene metaboliseres i organkulturer af human bronchus, men også af human blære med carcinogen-DNA adductdannelse til følge. Dette er i overensstemmelse med vore undersøgelser af blærecellekulturer (31). Evnen til at metabolisere procancerogener bevares altså under fortsat dyrkning.

Også nitrosaminer metaboliseres af humant bronchievæv i organkulturer, hvilket dels medfører en alkylering af DNA, specielt i N-7 positionen i guanin, og dels

dannelsen af CO<sub>2</sub> og formaldehyd (13). Som tidligere nævnt har vi fundet en lignende aktivitet i humane blæreceller.

Spørgsmålet, om der består nogen korrelation mellem den cancerogene effekt og den metaboliske kapacitet, er selvfølgelig af stor interesse både med henblik på vurderingen af nye potentielle cancerogener og med henblik på vurderingen af enkelte individers risiko.

Harris og medarbejderes undersøgelser (13) tyder på, at der består en sådan korrelation, og det er derfor tænkeligt, at undersøgelser af denne art ikke blot kan føre til en dybere forståelse af carcinogenesisen, men også kan få praktisk anvendelse i bekæmpelsen af f.eks. luftforurening.

---

Etableringen af humane in vitro modeller kan blive et værdifuldt bidrag til cancerogeneseforskningen på følgende områder:

1. Påvisningen af humane cancerogener.
2. Påvisningen af interspecies og inter-individuelle følsomhedsvariationer.
3. Påvisning af kronisk cancerogen påvirkning.
4. Studiet af initieringsprocessen.
5. Påvisningen af cocancerogener, promotering, anticancerogener.

Endnu foreligger der imidlertid et betydeligt metodologisk forarbejde, før man kan gøre sig håb om en praktisk anvendelse af sådanne modelsystemer.

#### LITTERATUR

1. Madsen, E.S., Nielsen, P.A., og Pedersen, J.C. Specialerapport Københavns Universitet, Institut for sporeplanter, 1981
2. U.I.C.C. Technical Report Series. Vol. 2, Geneva 1969

LITTERATUR (fortsat)

3. Harris, C.C., Trump, B.F., Grafstrom, R. og Autrup H.  
J. Cell Biochem. 18: 285, 1982.
4. Freeman, A.E., Price, P.J., Bryan, R.J., Gordon, R.J. Gilden, R.V.  
Kelloff, G.J. og Huebner, R.J.  
Proc. Nat. Acad. Sci. 68: 445, 1971.
5. Rhim, J.S., Cho, H.Y., Rabstein, L., Gordon, R.J., Bryan, R.J.  
og Gardner, M.B.  
Nature 239: 103, 1972.
6. Gordon, R.J., Bryan, R.J., Rhim, J.S., Demoise, C., Wolford, R.G.,  
Freeman, A.E., og Huebner, R.J.  
Int. J. Cancer 12: 223, 1973.
7. Ravishankar, A.G., Rapat, C.V, Talageri, V.R., Mashelkar, B.N.  
og Ranadive, K.J.  
Indian J. Cancer 12: 286, 1975.
8. Kakunaga, T. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75: 1334, 1978
9. Milo, G.E. og DiPaolo, J.A. Int. J. Cancer 26: 805, 1980.
10. Milo, G.E., Oldham, J.W., Zimmermann, R., Hatch, G.G. og  
Weisbrode, S.A. In Vitro 17: 719, 1981.
11. Igel, H.J., Freeman, A.E., Spiewak, J.E. og Kleinfeld, K.L.  
In Vitro 11: 117, 1975.
12. Rhim, J.S. Park, D.K., Arnstein, P., Huebner, R.J., Weisburger, E.K.  
og Nelson-Rees, W.A. Nature 256, 751, 1975.
13. Harris, C.C. Autrup, H., Stoner, G.D. og Trump, B.F.  
I: Pathogenesis and Therapy of Lung Cancer (C.C. Harris ed.),  
Marcel Dekker, New York 1978, Pp. 559-607.

14. Williams, G.M., Elliot, J.M. og Weisburger, J.H.  
Cancer Res. 33: 606, 1973.
15. Weinstein, I.B. Yamaguchi, N., Gebert, R. og Kaighn, M.E.  
In Vitro 11: 130, 1975.
16. Brown, A.M. Cancer Res. 33: 2779, 1973.
17. Hashimoto Y. og Kitagawa, H.S.  
Nature 252: 497, 1974.
18. Summerhayes, J.C. og Franks, L.M. J.Natl.Cancer Inst.62: 1017, 1979.
19. Elias, P.M., Yuspa, S.H., Gullino, P.M., Morgan, D.L.,  
Bates, R.R. og Lutzoiév, M.A.  
J. Invest. Dermatol. 62: 569, 1974.
20. Fusenig, N.E., Samuel, W., Thorn, W. og Worst, P.K.M.  
ISERM 19, 219, 1973.
21. Colburn, N. I: In vitro Carcinogenesis - Guide to the  
Literature - Recent Advances Laboratory Procedures  
(H. Autrup og U. Saffiotti eds.), NCI Carcinogenesis Technical  
Report, Series 44, DHEW Publ. No. (NIH) 78-844, 1978, Pp. 57-64.
22. Pontén, J. Virol Monogr. 3, Springer 1971, Pp. 1-45.
23. Hayflick, L., Second Decennial Review Conference on Cell,  
Tissue and Organ Culture (B.B. Westfall ed.). Nat. Cancer Inst.  
Monogr. 26: 355-385, 1967.
24. Kieler, J., Briand, P., Van Peteghem, M.C. og Mareel, M.  
In Vitro 15: 758, 1979.
25. Vilien, M. & al. Europ.J.Cancer & Clin.Oncol. I tryk.
26. Christensen, B. & al. Under udarbejdelse.

27. Don, P., Kieler, J. og Vilien, M. I: Cell Movement & Neoplasia (M. de Brabander, ed.). Pergamom Press, 1980, Pp. 121-130.
28. Don, P. og Kieler J. I: Biology of the Cancer Cell (K. Letnansky ed.) Kugler Publications 1980, Pp. 327-346.
29. Kaminski, M., Kieler, J. og Christensen B. Under udarbejdelse.
30. El-Houssini, M., Kieler, J. og Christensen, B. Under udarbejdelse.
31. Autrup, H. Grafstrom, R.C., Christensen, B. og Kieler J. Carcinogenesis 2: 763, 1981.
32. Little, J.B. I: Methods for Carcinogenesis Tests at the Cellular Level and the Evaluation for the Assessment of Occupational Cancer Hazards. Fondazione Carlo Elba 1977, Pp. 14-30.
33. Parsa, I. Marsch, W.H., Sutton, A.L. og Butt, K.M.H. Am. J. Pathol. 102: 403, 1981.
34. Lasnitzki, I. Br. J. Cancer 10: 510, 1956.
35. Matos, E.L. Bal, E. og DeLustig, E.S. Oncology 32: 319, 1975.
36. Kolesnichenko, T.S. Vopr. Onkol. 21: 79, 1975.
37. Crocker, T.T., O'Donnel, T.V. og Nunes, L.L. Cancer Res. 33, 88, 1973.
38. Harris, C.C. Autrup, H., Stoner, G., Yang, S.K., Leutz, J.C., Gelbom, H.V., Selkirk, J.K., Connor, R.J., Barrett, L.A., Jones, R.T., McDowell, E. og Trump, B.F. Cancer Res. 37: 3349, 1977.

39. Autrup. H., Wefald, F.C., Jeffrey, A.M., Tate, H., Schwartz, R.D., Trump, B.F. og Harris C.  
Int. J. Cancer 25: 293, 1980.
40. Stoner, G.D., Daniel F.B., Schenck, K.M., Schut, H.A.J., Goldblatt, P.J. og Sandwisch, D.W.  
Carcinogenesis 3: 195, 1982.





B II

Epidemiologiska aspekter på lungcancersjuklighet  
i stad och landsbygd.

Olav Axelson  
Yrkesmedicinska avdelningen  
Regionsjukhuset  
58185 Linköping, Sverige

Att rökvanorna i hög grad bestämmer lungcancersjukligheten i en befolkning är allmänt accepterat (Surgeon General 1979), men sambandet är inte av enkel och direkt karaktär utan influeras av olika faktorer. En klar indikation i detta avseende erhöles bl a från observationer beträffande sydafrikaners höga cigarettkonsumtion men ändå jämförelsevis måttliga lungcancersjuklighet (Dean 1959). Det har vidare konstaterats en relativt högre lungcancersjuklighet hos brittiska immigranter än hos infödda sydafrikaner, men också en jämförelsevis låg lungcancersjuklighet hos rökare i glesbygdsområden (Dean 1961). Inverkan av yrkesmässiga förhållanden på lungcancersjukligheten har länge varit känd och vissa yrken har varit mer drabbade än andra, men en del sysselsättningar har också varit förenade med en påtagligt låg lungcancersjuklighet (se t ex Hueper 1966 för översikt av tidiga arbeten). Olikheter i rökvanor mellan yrken torde utgöra viss förklaringsgrund för iakttagna skillnader, men medger knappast möjlighet att förklara mer än en c:a dubblerad lungcancerincidens i ett yrke jämfört med ett annat, då eljest mycket stora differenser i rökvanor måste föreligga (jfr Axelson 1978).

Inom en större population tycks yrkesmässiga faktorer spela en relativt blygsam roll för lungcancersjukligheten, såsom framgår av en amerikansk studie (Hammond 1972). Yrkesmässig exponering hos män för damm, rök, gaser och röntgenstrålar gav således endast en obetydligt högre relativ risk jämfört med oexponerade. I storstadsområden uppgick relativa risken till 1.23 för de exponerade mot 0.98 för de oexponerade medan skillnaden t.o.m. var omvänd utanför storstadsområdena, nämligen 0.97 mot 1.00 inom

mindre städer. På rena landsbygden förelåg en relativ risk av 0.98 mot 0.85. De angivna värdena för relativ risk med hänsyn till yrkesexpositioner skall således ses i relation till lungcancersjukligheten hos yrkesmässigt icke speciellt exponerade personer i mindre städer utanför storstadsområdena.

#### Inverkan av industriell verksamhet

En rad industriella riskfaktorer har efter hand identifierats och studerats mera detaljerat, varvid man inte sällan har kunnat konstatera att lungcancersjukligheten i en speciell yrkesgrupp inte bara utgör summan av effekten av rökning och en speciell yrkesmässig exposition, utan en ömsesidig förstärkningseffekt eller synergism har kunnat påvisas. Det mest kända exemplet härvidlag torde utgöras av den närmast multiplikativa interaktionen mellan rökning och asbestexposition (Saracci 1981), men liknande förhållanden tycks gälla också för andra yrkesmässiga expositioner, t ex för arsenik (Pershagen et al 1981), och har iakttagits vid radondotterexposition i amerikanska urangruvor (Archer et al 1973).

Beträffande gruvarbetare finns även andra studier, där situationen närmast tett sig additiv beträffande exposition för radondöttrar och rökning (Edling 1982). I ett par populationer tycks rökande gruvarbetare t.o.m. ha kommit lindrigare undan än de icke rökande kamraterna (Axelson och Sundell 1978; Dahlgren 1979), men det bör betonas att dessa senare iakttagelser är väl förenliga också med en additiv situation, om hänsyn tas till möjlig inverkan från slumpvariationen i de data som föreligger.

Samtidigt har man kunnat konstatera, att rökande gruvarbetare tycks kunna ha en något kortare induktions-latenstid än de icke rökande kollegorna (Archer et al 1973; Axelson och Sundell 1978; Edling 1982). De svenska gruvarbetarpopulationerna har varit åldersmässigt mogna och det kan mycket väl komma att visa sig att även icke-rökande amerikanska gruvarbetare i ett längre perspektiv kommer att drabbas av lungcancer, så att den bild av utpräglad multiplikativ effekt mellan rökning och radondotterexposition, som nu föreligger, kan förändras i riktning mot en mera additiv modell.

Inför fortsättningen tilldrar sig en speciell aspekt intresse beträffande det omvända förhållandet mellan rökning och lungcancer i två av studierna (med vilka även data i den tredje studien av Edling i och för sig är förenliga), nämligen det faktum att alfastrålningen från radondöttrar är obetydligt penetrerande samtidigt som rökande gruvarbetare tenderar att drabbas av bronkit i ökad utsträckning jämfört med icke-rökande kollegor (Sluis-Cremer et al 1967; Jørgensen och Swensson 1970). Bronkit torde få anses innebära ett förtjockat slemlager i luftvägarna, vilket redan vid 10 $\mu$ m:s ökad tjocklek kan teoretiskt beräknas ungefärligen halvera dosen av alfastrålning till bronkepitelet (Walsh 1970) och därmed rimligen minska möjligheterna till cancerinduktion. Visst experimentellt stöd finns också för denna möjlighet i ett hundförsök, då nämligen rökande, gruvdamm- och radondotterexponerade hundar visade sig drabbas av färre näs- och lungcancerfall än icke-rökande hundar med samma exponering; 20 hundar ingick i vardera gruppen och två cancerfall uppträdde bland rökarna mot åtta bland icke-rökarna

(Pacific Northwest Laboratory 1978). Också i fråga om kemisk carcinogenes, nämligen såsom betingad av klorometyleter, har möjligheten av en skyddseffekt från rökning utlöst bronkit diskuterats, eftersom icke-rökarna i detta sammanhang egendomligt nog också visat sig mest drabbade av lungcancer (Weiss 1976). De anförda exemplen berör endast små och speciella populationer men har valts för att illustrera de komplexa förhållanden som tycks kunna förekomma, samtidigt som extrema situationer av detta slag kan belysa sådana orsakssamband och patogenetiska mekanismer, som eljest inte skulle uppmärksammas. En del omständigheter, som berörs i det följande, kommer sålunda att återknytas till ovannämnda iakttagelser.

#### Lungcancer i tätort och glesbygd

Som påpekats inledningsvis har sådana skillnader i lungcancersjuklighet mellan olika populationer noterats att detta svårigen kan förklaras av en högre cigarettkonsumtion hos en del av dessa. Utöver de iakttagelser som i det föregående refererats (Dean 1959, 1961) må nämnas, att man även i flera andra undersökningar funnit en högre lungcancer mortalitet i stora städer än i landsbygdsområden. I en studie (Prindle 1959) noterade man en mer än dubbelt så hög sjuklighet i större städer jämfört med landsbygden trots att skillnaden i rökvanor framstod som ganska måttlig, 48.5% jämfört med 42.5%. En c:a dubbelt så stor lungcancersjuklighet i inre Belfast som på landsbygden har iakttagits (Dean 1966, 1979) och gradienten förelåg även med hänsyn tagen till cigarettkonsumtion och hos icke-rökare. Ytterligare likartade iakttagelser har redovisats av andra

författare, (t.ex. Haenszel et al 1962; Hitosugi 1968). Från Sverige finns motsvarande iakttagelser om en högre lungcancersjuklighet i tätorter än på landsbygd i olika cigarettkonsumtionsklasser, låt vara att antalet fall i materialet är litet i vissa rökkategorier (Cederlöf et al 1975). Det har också sitt intresse i sammanhanget att studier över lungcancersjukligheten i Norrland (Larsson och Sandström 1978) har visat mycket stora skillnader, storleksordningen 10-15 gånger, mellan olika kommuner vad gäller män, varvid glesbygdskommuner legat mycket lågt fränsett där gruvverksamhet förekommit. Några motsvarande skillnader mellan de olika kommunerna har emellertid inte kunnat konstateras för den kvinnliga delen av befolkningen, något som möjligen skulle kunna indikera inverkan av yrkesmässiga faktorer.

I en nyligen publicerad studie från Erie county, New York (Vena 1982) studerades lungcancerförekomsten med hänsyn till rökning, allmän luftförorening och yrkesmässig exposition definierad som ett antal högriskyrken. Lungcancersjukligheten i den yrkesmässigt exponerade subpopulationen var påtagligt förhöjd i yngre åldrar med relativa risker omkring 3-6, varierande med de olika kriterier som användes i analyserna. Samtidigt var motsvarande relativa risk i åldrar över 60 år under förväntat, men endast få fall och kontroller ingick i vissa av studiens subpopulationer.

Av samma studie framgick också lungcancersjuklighetens beroende av cigarettökning och luftförorening, varvid framkom att enbart luftföroreningar endast i liten utsträckning bidrog till lungcancerriksen, men att långvarig exposition för

luftföroreningar tillsammans med rökning och/eller yrkesmässiga riskfaktorer gav en mer än additiv effekt, även om det begränsade materialet innebär att data i och för sig kan vara förenliga också med en additiv risksituation. Partikelförekomsten användes som index för luftförorening i studien, och olika komponenter i luftföroreningar antogs korrelera relativt väl med denna.

I ett försök att sammanfatta de erfarenheter som finns av skillnader i lungcancerfrekvens mellan land och stad, och med hänsyn till de uppgifter som finns i litteraturen beträffande lungcanceröversjuklighet hos koksverksarbetare, så har Carnow (Carnow 1978) föreslagit en ökning i lungcancer-risk motsvarande en kumulativ incidens av 0.025% per ng/m<sup>3</sup> bens(a)pyren. Den epidemiologiska validiteten i dessa beräkningar ter sig dock mindre klar och kan nog ifrågasättas. I en annan sammanställning (Doll 1978) har den kombinerade effekten av alla atmosfäriska cancerogener i frånvaro av cigarettökning uppskattas till ungefär 5 fall av lungcancer per 100.000 personår i europeiska befolkningar, men svårigheterna och osäkerheterna i extrapolationer av detta slag är betydande, till vilket bidrar rökningens relativt tidigare och snabbare utveckling i städerna.

En internationell arbetsgrupp (WHO 1972) har ifråga om luftföroreningars betydelse för uppkomsten av lungcancer hänvisat till, och synbarligen mer eller mindre accepterat, ett uttalande från 1970 av Royal College of Physicians of London, som konkluderat att bevisen mot betydelsen av allmän luftförorening som orsak till lungcancer är starkare än bevisen för ett samband härvidlag. Man påpekar särskilt att skillnaden mellan stad och

land i lungcancersjuklighet är störst i länder med låg föroreningsgrad, såsom i Skandinavien. Vidare åberopas epidemiologiska studier från USA av Winkelstein 1967 och från Storbritannien av Buck och Braun 1964, vilka påvisat samband mellan luftförorening och kronisk respirationsvägssjukdom, men inte någon association med lungcancer. Under hänvisning till immigrantstudier från USA, Sydafrika, Nya Zeeland och Australien (jfr även t.ex. Dean 1959; 1961; 1979), vilka alla ger vid handen att invandrare från Storbritannien har en högre lungcancer-risk än personer födda i respektive länder, drar man dock slutsatsen att det finns starka indikationer på en omgivningsfaktor som opererat redan tidigt i livet. WHO:s arbetsgrupp uttrycker slutligen tveksamhet om luftförorening verkligen är ansvarig för den s.k. stadsfaktorn.

#### Inomhusexposition för radon och radondöttrar

Radon och radondotterförekomst i bostäder har under senare år alltmer uppmärksammats, men betydelsen härav har varit omdiskuterad. Mätningar av radonkoncentrationer i svenska bostäder utfördes redan under 50-talet (Hultqvist 1956) och man fann genomsnittliga halter mellan 0.5 och 1.9 pCi/l (eller 19-70 Bq/m<sup>3</sup>), varvid trähus visade de lägsta nivåerna och hus av stenmaterial de högsta koncentrationerna, dock låg tegelhus jämförelsevis lägre. Undersökningar har efterhand tillkommit från andra länder (jfr UNSCEAR 1977, pp 74-79) och har i regel visat koncentrationer av ungefär samma storleksordning som i de svenska bostäderna, men det förefaller som om ökande isolering i samband



med energisparande kan leda till betydligt ökade radon- och radondotterkoncentrationer inomhus, ett förhållande som också blivit föremål för diskussion med hänsyn till å ena sidan energisparande, och å andra sidan utbyggnad av kärnkraftverk (jfr t.ex. Hurwitz et al 1981).

Mer omfattande mätningar har emellertid kommit igång först under de senaste åren och, som det förefaller, främst i Norge och Sverige, men relativt lite material är ännu publicerat. Norska undersökningar (Stranden et al 1979) har visat genomsnittligt ungefär dubbelt så höga radonkoncentrationer i stenhus som i trä- och tegelhus med medelvärden i området 1-2 pCi/l (37-74 Bq/m<sup>3</sup>) och maxvärdena skiljer sig på motsvarande sätt mellan betong- och trähus med 6.7 resp 3.7 pCi/l (248-137 Bq/m<sup>3</sup>). Tegelhus låg tämligen lågt i maxvärde, nämligen 5.8 pCi/l (215 Bq/m<sup>3</sup>). Variabiliteten i koncentrationerna var emellertid betydande och bl.a. noterades atmosfärstrycket inverka, särskilt i hus med liten ventilation. Erfarenheter från Sverige indikerar att radon- och radondotterkoncentrationerna i bostäder torde ha ökat c:a 2-3 ggr sedan mitten av 50-talet (Swedjemark 1979). Sannolikt har nivåerna tidigare varit ännu lägre bl.a. beroende på sämre isolering, men främst på grund av uppvärmning med hjälp av spisar, kakelugnar och kaminer innebärande avsevärd termisk ventilation, och det kanske bör påpekas att centralvärme infördes tidigare i städer än på landsbygden. Vidare kan nämnas att de mätningar, som genom hälsovårdsnämndernas försorg f.n. pågår i Sverige, visat att inte sällan mycket extrema radon- och radondotterkoncentrationer kan finnas, varvid tillförsel av radon från marken (särskilt från uran- och radiumhaltig, vittrad eller

bränd alunskiffer men också från grus) tycks vara avgörande för dessa mycket höga nivåer. Ett provisoriskt gränsvärde för radondotterhalten på 400 Bq/m<sup>3</sup> har introducerats i Sverige vad gäller krav på åtgärder i befintliga bostäder. Med hänsyn till vistelsetiden i bostäder motsvarar detta den standard som f.n. tillämpas i gruvor såväl i Sverige som t.ex. i USA. Flera tusentals hus håller av allt att döma högre koncentrationer, och närmare detaljer härvidlag kan förväntas bli publicerade under den närmaste tiden.

Även om således energisituationen och de ökande erfarenheterna av mycket höga radondottervärden i vissa bostäder inger farhågor inför framtiden, så är det också av stort intresse att försöka klargöra i vad mån ett epidemiologiskt samband kan konstateras mellan radondotterförekomst i bostäder och lungcancersjuklighet. Två svenska studier som belyser dessa förhållanden har redovisats, och summeras kortfattat i det följande.

Den första av dessa är en fall-kontroll-studie från 1979 (Axelson et al 1979). För att minska inflytandet av "storstadsfaktorer" utfördes studien på ren landsbygd, varvid fall och kontroller utvaldes från död- och begravningsböckerna i 28 församlingar i södra Östergötlands och Örebro län. Studien begränsades till att gälla män och kvinnor över 40 år och till perioden 1965-1977. Som fall utvaldes de som dött i lungcancer, nämligen 37 personer, och som preliminära kontroller de tre personer som stod närmast före och efter respektive fall i död- och begravningsboken, tillsammans 222 individer. Vidare erhöles från denna källa de avlidnas adresser. Aldershänsyn m.m. (se originalpublikationen) lämnade slutligen 178 kontroller kvar för analysen.

Expositionen skattades mot bakgrund av tidigare redovisade mätningar (Hultqvist 1956; Swedjemark 1979) och med hänsyn till boendeform vid dödstillfället. En indelning gjordes i tre kategorier, nämligen trähus utan källare (expositionskategori 0), stenhus med källare (kategori 2) samt övriga hustyper (kategori 1). Trähusboende bedömdes medföra den lägsta expositionen för radon respektive radondöttrar och stenhus med källare den högsta. Resultatet av studien (Tabell I) indikerar en omkring femfaldig ökning av risken att dö i lungcancer för människor som bott i stenhus med källare jämfört med dem som bott i trähus utan källare. Vid jämförelse mellan dem som bodde i alla andra typer av hus än källarlösa trähus och dem som bodde i denna senare kategori var risken för lungcancer ungefär dubblerad.

Under 1981 redovisades preliminära resultat från en annan studie (Axelson et al 1981) utförd med samma principiella uppläggning som den första och som hänför sig till Ölands befolkning. Denna gång togs emellertid hänsyn till såväl hustyp som till uppskattbar radonavgång från marken i främst alunskifferområden. Fall och kontroller utvaldes under tidsperioden 1960-1978 från död- och begravningsböckerna i samtliga 34 församlingar på Öland. Studien begränsades till att gälla personer över 40 år, såväl män som kvinnor, då inga fall inträffat i lägre åldrar. Efter metodologiskt motiverade restriktioner av materialet (se originalpublikationen) återstod 27 fall respektive 183 kontroller, vilka samtliga uppfyllde villkoret att ha bott 30 år eller mer på dödsadressen.

Tabell I . Fördelning av lungcancerfall (ICD 162-163) och kontroller (olika icke-cancer-diagnoser) i expositions-kategorier, dvs trä-, "blandad typ" och stenhus. Den beräknade bakgrundspopulationen är hämtad från 1970 års folkräkning (studieperiod 1965-1977)

Ålder	Kön	Fall/Kontroll	Expositions-kategori				Beräknad genomsnitts- population
			0	1	2	1+2	
40-69	Man	F	4	5	3	8	4.663
		K	15	12	1	13	
	Kvinna	F	0	4	1	5	3.918
		K	5	5	2	7	
70-79	Man	F	5	7	2	9	961
		K	15	14	2	16	
	Kvinna	F	1	0	0	0	991
		K	18	11	1	12	
≥ 80	Man	F	2	1	0	1	405
		K	25	10	1	11	
	Kvinna	F	1	1	0	1	392
		K	23	16	2	18	
RRK (råratkvot)			1.0	2.1	5.2	Mantel-extension:	
SMR (stand. mortalitetskvot)			1.0	1.8	5.2	$\chi^2(1) = 3.96$	
SRR <sup>a</sup> ( stand. ratkvot)			1.0	1.7	4.8		
RK Mantel-Haenszel							
- punkttestimat			1.0		1.8		
- 90 % konf. intervall			0.99-3.2				

<sup>a</sup>Expositions-kategori 0 som standard

Kategorisering av expositionen gjordes enligt följande med hänsyn till boendeform och husbelägenhet med avseende på geologiska förhållanden, varvid möjligheten för radonavgång från alunskiffer, "strålningsmark", in i husen ansågs betydelsefull. Trähus utan källare men ej på strålningsmark hänfördes till expositions-kategori 0; trähus med källare på strålningsmark samt sten/puts/tegelhus med källare på all sorts mark eller sten/puts/tegelhus utan källare på strålningsmark betecknades som kategori 2 medan övriga hustyper betecknades som kategori 1. Kategori 0 bedömdes medföra den lägsta expositionen för radon respektive radondöttrar och kategori 2 den högsta. För att få en uppfattning om validiteten i klassificeringen utfördes (med hjälp av radiofysiska institutionen i Lund) en spårfilmsmätning i 12 slumpmässigt utvalda hus av de totalt klassade, Tabell II. Mätningarna visade att medelkoncentrationen radondöttrar (mätt i Bq/m<sup>3</sup>) var betydligt högre i hus på strålningsmark än i hus på icke strålningsmark, och avsevärt högre i hus klassade som kategori 2 än i hus i kategori 0. Fortsatta mätningar har genomförts och omfattar nu en stor andel av de för studien aktuella husen men resultaten föreligger ännu ej. Denna undersökning (Tabell III) indikerar en tvåfaldig riskökning att dö i lungcancer för människor som bott i hus tillhörande expositions-kategori 1 plus 2 jämfört med dem som bott i hus tillhörande kategori 0.

En pågående enkätstudie om rökvanor hos fall och kontroller visar, då halva materialet är insamlat, att de noterade skillnaderna i fråga om lungcancersjuklighet mellan olika expositions-kategorier icke enbart kan förklaras utifrån rökvanor.

Tabell II . Resultat från spårfilmsmätning i 12 av totalt 210 klassade hus på Öland. Kodakfilm, 1 månads exponeringstid, 5 filmer/hus (utvärdering vid radiofysiska institutionen i Lund)

	Medelkonc radondöttrar Bq/m <sup>3</sup>	
	aritmetriskt mv	geometriskt mv
Hus på strålningsmark (6 st)	248	132
Hus på icke strålningsmark (6 st)	33	31
-----		
Hus klassade exp 0 (2 st)	28	27
Hus klassade exp 1 (5 st)	39	37
Hus klassade exp 2 (5 st)	287	161

Tabell III. Fall och kontroller med boendetid  $\geq 30$  år på dödsadressen. 27 fall och 183 kontroller

Ålder	Kön	Fall/Kontroll	Expositionskategori			
			0exp	1	2	1+2
40-69	Man	F	2	3	3	6
		K	18	3	2	5
	Kvinna	F	1	0	2	2
		K	9	4	1	5
70-79	Man	F	2	2	2	4
		K	17	12	4	16
	Kvinna	F	4	1	0	1
		K	22	9	3	12
$\geq 80$	Man	F	2	1	1	2
		K	19	14	3	17
	Kvinna	F	1	0	0	0
		K	27	10	6	16
Totalt	Man	F	6	6	6	12
		K	54	29	9	38
	Kvinna	F	6	1	2	3
		K	58	23	10	33
RRK			1.0	1.3	3.9	2.0
SMR			1.0	1.2	4.2	2.0
SRR			1.0	2.1	5.0	2.8
Mantel-Haenszel, $\chi^2(1)$				0.3	7.1	2.8
RK M-H			1.0	1.3	4.1	2.0
95 % konf. intervall				0.5-3.5	1.4-11.5	0.9-4.6
Mantel extension, $\chi^2(1)$						5.8

Det finns heller knappast anledning misstänka att rökvanor skulle vara korrelerade till boendeform och geologiska förhållanden. Däremot synes rökningen innebära en effektmodifiering såtillvida att främst rökarna i hus med sannolika, högre radonhalter drabbas av lungcancer, Tabell IV.

De redovisade studierna synes stödja misstanken om ett samband mellan lungcancer och exponering för radondöttrar i bostäder. Man kan ha olika åsikter om värdet av dessa undersökningar och hur deras resultat skall tolkas, men det förtjänar måhända att framhållas att i detta fall får en specifik hypotes sin bekräftelse i två efter varandra gjorda undersökningar, låt vara att materialen är små. En jämförelse av de riskestimat som kan erhållas ur gruvarbetarpopulationer på olika håll i världen (BEIR III, 1980) visar en mycket god överrensstämmelse med vad som teoretiskt kan beräknas för icke-rökare ur den första av de båda refererade studierna (motsvarande jämförelser avses sedermera bli utförda även beträffande den senare), Tabell V (Edling et al 1982).

Med utgångspunkt från kunskapen om radondotterinducerad lungcancer hos gruvarbetare och med hänsyn till resultaten i redovisade epidemiologiska studier, låt vara av pilotkarktär, förefaller det som om lungcancersjukligheten i befolkningen mycket väl kan influeras av radon och radondotterexposition. Det kan i sammanhanget också nämnas att en positiv korrelationsstudie har redovisats från staten Maine i USA (Hess et al 1979) beträffande lungcancer och radon i hushållsvatten. Vidare finns en svensk, positiv korrelationsstudie mellan lungcancerincidens



Tabell IV. Fall av lungcancer och kontroller med kända rökvanor och som levat 30 år eller mer på samma (döds-)adress; en undergrupp av föregående tabell

Rökvanor	Fall/kontroller	Expositionskategori				Ratkvot	
		0	1	2	1+2	Exp 1+2	Rökning*
Icke-rökare	F	5	1	3	4	1.4	8.3
	K	44	17	8	25		
Rökare	F	2	4	4	8	6.0	
	K	9	4	2	6		
Totalt	F	7	5	7	12		
	K	53	21	10	31		
RRK		1.0	1.8	5.3	2.9	*i exp.kat. 1+2; ratkvot i exp.kat. 0 är 2.0	
SMR		1.0	1.8	5.2	2.9		
SRR		1.0	1.7	4.9	2.7		
RK Mantel-Haenszel							
- punktestimat		1.0	1.5	4.8	2.5		
- 95 % konf. intervall			0.4-6.0	1.3-17.0	0.8-7.2		
$\chi^2(1)$ Mantel-extensionen					4.9		

Tabell V. Riskestimat för lungcancer per working level month (WLM) och per  $10^6$  personår för personer äldre än 50 år i olika svenska befolkningar och estimat från BEIR III. För grundläggande antaganden och beräkningar se Axelson och Edling 1980

Befolkning <sup>a</sup>	WLM/livstid	Lungcancer per WLM och per $10^6$ personår
Manliga zink-bly-gruvarbetare	412.5	34.8
Boende i trähus på landsbygden		
Män	2.4	26.7
Kvinnor	2.4	24.2
Boende i stenhus och "blandad typ"		
Män	4.4	27.7
Kvinnor	4.4	32.3
Kvinnor $\geq$ 50 år 1972	4.6	32.8
BEIR III estimat för svenska män $\geq$ 50 år 1972 som standard	-	27.6

<sup>a</sup>Den svenska befolkningen omfattar endast icke-rökare

och bakgrundens gammastrålning i de olika länen, vilken i stort torde vara proportionell mot befolkningens radon- och radondotterexposition (Edling et al 1982).

Försök till konklusion beträffande effekten av radon och radondöttrar

Frågan blir slutligen hur väl en hypotes om inverkan av radon och radondotterexposition kan förklara iakttagna avvikelser från ett enkelt dos-responssamband mellan rökning och lungcancer, särskilt som dessa avvikelser även har tagits till utgångspunkt för att fundamentalt ifrågasätta kausaliteten mellan rökvanor och lungcancer (Passey 1962; Burch 1978).

Skillnader i lungcancerförekomst mellan stad och land förefaller väl kunna passa med en betydligt lägre radondotterexposition för landsbygdsbefolkning än för tätorternas invånare dels genom att (åtminstone i Sverige och Norge) bostäderna i glesbygd tenderar att i stor utsträckning utgöras av trähus, dels genom att stadspopulationer i stor utsträckning vistas inomhus. Även de geografiska skillnader i lungcancer-risk som kan noteras över världen, t.ex. relativa risker kring 2 eller 3 för rökare jämfört med icke-rökare i flera studier från södra och östra Asien (för ett antal referenser se t.ex. Burch 1978), liksom den mycket låga lungcancersjukligheten i ett land som Nigeria, tycks väl kunna förklaras med en fri luftcirkulation i bostäderna och bättre klimatologiska förutsättningar för utevistelse, dvs låg radondotterexposition.

En del andra, till synes egendomliga förhållanden är också av speciellt intresse. Sålunda undersöktes (Ashley 1967) relationerna mellan förekomst av bronkit och lungcancer i England och Wales, och man fann en förhållandevis låg lungcancersjuklighet i områden där bronkitsjukligheten var hög, samtidigt som bronkitsjukligheten korrelerade positivt med graden av luftförorening, särskilt i kolgruve- och textilindustriområden. Som en konklusion föreslogs att kronisk lungsjukdom associerad med damminhalation skulle innebära ett skydd mot lungcancerutveckling, något som då även skulle förklara kolgruvarbetares relativt låga lungcancersjuklighet. Slutsatsen erinrar i mycket om vad som i det föregående diskuterats beträffande radon-dotterexponerade gruvarbetare och personer exponerade för klorometyleter.

I sammanhanget passar även ett par andra iakttagelser in, nämligen observationen (Ferris 1973) att kronisk respirationsvägssjukdom ökar med ökande grad av inhalation i alla cigarettkonsumtionsklasser, samtidigt som det sedan länge varit känt att inhalerares lungcancersjuklighet jämfört med icke-inhalerare är låg med en relativ risk av 0.9 (Fischer 1959). En motsvarande iakttagelse om något lägre lungcancersjuklighet hos inhalerare kan också återfinnas för storrökare i andra studier (Doll och Peto 1976; Cederlöf et al 1975). En annan studie har dock givit avvikande resultat med högre lungcancerfrekvenser hos bronkitiker (Rimington 1971). Det bör vidare observeras att personer som är storrökare också torde vara benägna att i hög grad inhalera, och således uppstår en confoundingsituation mellan cigarettkonsumtion och inhaleringsbenägenhet, vilket måste beaktas i analysen av rökdata. En relativt färsk rapport av Doll

och medarbetare (Doll et al 1980) gällande 22 års observationer av brittiska kvinnliga läkare, visar just en sådan korrelation mellan graden av cigarettkonsumtion och benägenheten att inhalera, men dessutom har storrökarna i genomsnitt också rökt längre än lågkonsumenterna.

Sammanfattande tycks man kunna hypotetisera att rökning och radondotterexposition tenderar att samverka multiplikativt vad gäller lungcancer och att rökningen genom promotorverkan förkortar latenstiden. Om inhalation och/eller samtidig belastning av luftföroreningar ger upphov till bronkit, tenderar denna att skydda mot alfastrålningen från radondöttrar så att färre fall induceras.

Kritiska synpunkter har emellertid framförts beträffande möjligheten att radon och radondotterexposition i befolkningen kan vara betydelsefull för lungcancersjukligheten (Cohen 1982). Argumenteringen har bl.a. gått ut på att riskestimaten ur BEIR III (jfr Tabell V) är för höga och skulle prediktera en större lungcancersjuklighet än som iakttagits i USA. Emellertid har expositionsnivåerna för radon och radondöttrar i denna kritik uppfattats som oföränderliga över tiden och antagits motsvara vad som nuförtiden kan registreras. Vidare beaktas inte det förhållandet att även om endast en additiv relation föreligger mellan rökningens och radondotterexpositionens effekter så skulle den senare förorsaka en så stor andel fall bland rökarna som motsvarar deras andel i populationen; argumenteringen synes i stället vara att rökarens lungcancer endast vore hänförlig till rökningen. Ett ytterligare egendomligt påstående är att enbart småcellig odifferentierad lungcancer skulle uppträda efter

radondotterexposition medan erfarenheterna istället visar att allt fler av övriga tumörtyper efterhand uppträder bland amerikanska urangruvarbetare (Saccomanno 1981), dvs olika histologiska typer av lungcancer förefaller således ha varierande induktions-latenstid. Med beaktande av dessa synpunkter och efter nödvändiga justeringar blir Cohens beräkningar snarare ett stöd för än en övertygande kritik mot sambandet mellan radon och radondotterexposition och lungcancer i den allmänna befolkningen.

En intressant och aktuell fråga är den passiva rökningens betydelse för lungcancer, och ett par studier har visat positiv association (Trichopholus et al 1981; Hirayama 1981), medan en annan (Garfinkel 1981) inte fann något samband i ett amerikanskt material. I detta sammanhang är det av klart intresse att iakttagelser finns om att radondotterkoncentrationen tenderar att vara proportionell mot partikelkoncentrationen och öka med partikelstorleken (Kruger och Nöthling 1979), en aspekt som är relevant med hänsyn till rökpartiklars tendens att aggregera efter hand. Den eventuella effekten av passiv rökning skulle kanske därför i viss utsträckning kunna vara hänförlig till radondotterexposition. Komponenter i sidostömsröken har uppmärksamats som kanske särskilt aggressiva ur hälsosynpunkt, men det förefaller således rimligt att i sammanhanget också beakta adhearerade radondöttrar.

En annan aspekt av passiv rökning hänför sig till det förhållandet att högre radondotterexpositioner tenderar att förekomma i stadsmiljöer, både med hänsyn till byggnadsmaterial i husen och på grund av längre vistelsetider inomhus för

stadsbefolkning. Detta leder till en förväxlingssituation (confounding) vad avser tänkbara effekter av olika agens, vilket inte hittills har närmare beaktats. Det är till och med möjligt att under antaganden om en måttlig effekt från radondotterexposition (av den storleksordning som erhållits i husstudierna), såsom kopplad till urbanisering och inomhusvistelse, mer eller mindre helt förklara de effekter som sätts i samband med passiv rökning såsom uttryck för confounding.

Slutligen finns frågan varför kvinnor tenderar att uppvisa relativt lägre relativa risker för lungcancer med hänsyn till rökning, samtidigt som lungcancerincidensen förefaller vara av samma storleksordning vad gäller icke-rökande män och kvinnor. Man kan spekulera i huruvida tidigare livsmönster med hushållsarbete som dominerande aktivitet för kvinnor kan ha inneburit lägre exponering för radondöttrar och därmed färre inducerade fall, som sedan promoverats av rökning. Härvidlag är emellertid omständigheterna ännu alltför oklara för att ge något egentligt underlag för mer definitiv prövning av hypotesen om radondotterexpositionens roll för lungcancerutveckling. Pohl och Pohl-Ruling (1977) har i samband med dosberäkningar arbetat med olika lungventilationsvolymen för män och kvinnor vid olika aktiviteter, och man kan med intresse notera att kvinnor ligger på en luftförbrukning av ungefär hälften mot män i olika aktiviteter från sovande tillstånd, då skillnaden är minst till tungt arbete, då skillnaden är störst. Detta innebär otvivelaktigt en högre exposition totalt sett för männens vidkommande vid samma radondotterkoncentration, men skillnader i luftvägarnas storleksförhållanden torde verka utjämnande. Vidare

finns en iakttagelse beträffande amerikanska urangruvarbetare om en förhållandevis högre lungcancerrisk för småväxta (Archer et al 1978). Detta talar i viss mån emot att skillnaden mellan män och kvinnor i andningsvolym tillsammans med radondotterexposition skulle kunna åberopas som förklaringsgrund till skillnaderna i lungcancersjuklighet. Det kan dock knappast heller i dagsläget uteslutas att detta förhållande kan vara betydelsefullt, liksom möjligen även skillnader i andningsdynamiken vad gäller avskiljning av radondöttrar på olika nivåer i andningsvägarna. Härvidlag bör de kritiska avstånden med hänsyn till alfastrålningens penetrans observeras (Walsh 1970) och man kan i dessa möjligen även få en förklaring till luftstrupecancers relativa sällsynthet.

### Epilog

De skillnader som finns i lungcancermönster hos befolkningar i olika länder och mellan städer och landsbygd, har länge tilldragit sig ett intresse varvid man främst kommit att fästa sig vid allmänna luftföroreningar. Trots kännedomen om radon och radondöttrar i den allmänna miljön, så har de nivåer som uppmätts i allmänhet varit relativt låga och uppfattats som väsentligen betydelselösa. Den kunskap som erhållits under senare år beträffande förekomst av tidvis rätt höga nivåer liksom preliminära epidemiologiska indikationer på ett samband med lungcancersjukligheten, gör att man i den fortsatta forskningen måste lägga en betydligt större vikt vid inverkan från radon och radondöttrar vad gäller epidemiologiska studier, då confounding-problematik kan uppkomma gentemot rökning. Hittills har



synbarligen sådana aspekter inte alls beaktats i de riskestimat som framtogs för rökning. Inom toxikologiskt betonad forskning förefaller det indicerat att ägna uppmärksamhet åt eventuella interaktionsfenomen i effekterna mellan kemiska substanser, främst av typen polyaromatiska kolväten, och alfastrålning. Möjligen kan hänsynstaganden härvidlag komma att bättre förklara de iakttagelser som har gjorts epidemiologiskt med hänsyn till urbanisering och luftföroreningar och som talar för att lungcancersjukligheten i inte obetydlig utsträckning är beroende av andra faktorer än rökning, samtidigt som rökvanornas betydelse inte nog kan understrykas, i synnerhet med hänsyn till möjligheterna av prevention.

Referenser

- Archer V E, Wagoner J K, Lundin F E Jr: Uranium mining and cigarette smoking effects on man. J Occup Med 15: 204-211, 1973
- Archer V E, Dean Gilliam J, James L A: Radiation, smoking and height relationships to lung cancer in uranium miners. In: H E Nieburgs (Ed), Proceedings of the Third International Symposium on Detection and Prevention of Cancer, April 26-30, 1976, New York. Marcel Dekker Inc., New York, 1978
- Axelsson O: Aspects on confounding in occupational health epidemiology. Scand J Work Environ & Health 4: 85-89, 1978
- Axelsson O, Sundell L: Mining, lung cancer and smoking. Scand J Work Environ Health 4: 46-52, 1978
- Axelsson O, Edling C, Kling H: Lung cancer and residency: a case-referent study on the possible impact of exposure to radon and its daughters in dwellings. Scand J Work Environ Health 5: 10-15, 1979
- Axelsson O, Edling C: Health hazards from radon daughters in dwellings in Sweden. In: W N Rom and V E Archer (Eds), Health implications of new energy technologies. Ann Arbor Science Publishers Inc., 1980, chapter 7.
- Axelsson O, Edling C, Kling H, Andersson L, Ringnér Å: Lung cancer and radon in dwellings. Lancet 2: 995-996, 1981
- Burch P R J: Smoking and lung cancer: The problem of inferring cause. J R Statist Soc 141, part 4: 437-477, 1978
- Carnow B W: The urban factor and lung cancer. Environm Health Perspect 22: 17-21, 1978
- Cederlöf R, Friberg L, Hrubec Z, Lorich U: The relationship of smoking and some social covariables to mortality and cancer morbidity. A ten-year follow-up in a probability sample of 55 000 Swedish subjects age 18 to 69. Dept of Environmental Hygiene, The Karolinska Institute, Stockholm 1975

- Cohen B L: Failures and critique of the BEIR III lung cancer risk estimates. Health Phys 42: 267-284, 1982
- Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation, National Academy of Sciences. BEIR III (Typescript edition). Washington, DC 1980
- Dahlgren E: Lungcancer, hjärt-kärlsjukdom och rökning hos en grupp gruvarbetare. Läkartidningen 76: 4811-4814, 1979
- Dean G: Lung cancer among white South Africans. Br Med J 2: 852-857, 1959
- Dean G: Lung cancer among white South Africans. Br Med J 2: 1599-1605, 1961
- Dean G: Lung cancer and bronchitis in Northern Ireland 1960-1962. Br Med J 1: 1506-1514, 1966
- Dean G: The effects of air pollution and smoking on health in England, South Africa and Ireland. J Irish Med Assoc 72: 284-289, 1979
- Doll R, Peto R: Mortality in relation to smoking: 20 years' observation on male British doctors. Br Med J 2: 1525-1536, 1976
- Doll R: Atmospheric pollution and lung cancer. Environm Health Perspect 22: 23-31, 1978
- Doll R, Gray R, Hafner B, Peto R: Mortality in relation to smoking: 22 years' observations on female British doctors. Br Med J 280: 967-971, 1980
- Edling C: Lung cancer and smoking in a group of iron ore miners. Am J Ind Med 3: 191-199, 1982
- Edling C, Comba P, Axelson O, Flodin U: Effects of low-dose radiation - a correlation study. Scand J Work Environ Health, suppl 1: 59-64, 1982
- Ferris B G J R: Chronic bronchitis and emphysema. Medical Clinics of North America 57: 637-649, 1973
- Fisher R A: Smoking. The cancer controversy. Some attempts to assess the evidence. Edinburgh: Oliver and Boyd, 1959
- Garfinkel L: Time trends in lung cancer mortality among non-smokers and a note on passive smoking. JNCI 66: 1061-1066, 1981

- Haenszel W, Loveland D B, Sirken M G: Lung cancer mortality as related to residence and smoking histories. I. White males. JNCI 28: 947-1000, 1962
- Hammond E C: Smoking habits and air pollution in relation to lung cancer. In: D J K Lee (Ed), Environmental factors in respiratory disease. New York: Academic Press, 1972, chapter 12
- Hess C T, Norton S A, Brutseart W F, Casparius R E, Coombs E G, Hess A L: Radon-222 in potable water supplies in Maine: The geology, hydrology, physics and health effects. Land Water Resources Center, University of Maine at Orono, Orono, ME 1979 (Completion report projekt A-045-ME)
- Hirayama T: Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. Br Med J 1: 183-185, 1981
- Hitosugi M: Epidemiological study of lung cancer with special reference to the effect of air pollution and smoking habits. Inst Publ Health Bull 17: 237-256, 1968
- Hueper W C: Occupational and environmental cancers of the respiratory system. Berlin, Springer-Verlag, 1966, pp 15-21
- Hultqvist B: Studies on naturally occurring ionizing radiations, with special reference to radiation doses in Swedish houses of various types (Kung Svenska vetenskapsakademiens handlingar, 4:e serien, Band 6, Nr 3). Almqvist & Wiksell Boktryckeri AB, Stockholm 1956
- Hurwitz H Jr, Nero A V Jr, Beyea J: Indoor air pollution. Bull Atom Sci, febr 81: 61-64, 1981
- Jørgensen H, Swensson A: Undersökning av arbetare i gruva med dieseldrift, särskilt med hänsyn till lungfunktion, luftvägssymtom och rökvanor. AI rapport No 16, Arbetarskyddsverket, Stockholm (English summary)
- Kruger J, Nöthling J F: A comparison of the attachment of the decay products of radon-220 and radon-222 to monodispersed aerosols. J Aerosol Sci 10: 571-579, 1979

- Larsson L G, Sandström A: Demographic studies on breast and lung cancer in northern Sweden. Nordic Council Arctic Med Res Rep, No 22: 15-22, 1978
- Pacific Northwest Laboratory, Biology Dept: Study of the combined effects of smoking and inhalation of uranium ore dust, radon daughters and diesel oil exhaust fumes in hamsters and dogs: Final report. National Institute of Environmental Health Sciences, Richland, VA 1978 (HEW contract TD 0212)
- Passey R D: Some problems of lung cancer. Lancet 2: 107-112, 1962
- Pershagen G, Wall S, Taube A: On the interaction between occupational arsenic exposure and smoking and its relationship to lung cancer. Scand J Work Environ Health 7: 302-309, 1981
- Pohl E, Pohl-Ruling J: Dose calculations due to the inhalation of  $^{222}\text{Rn}$ ,  $^{220}\text{Rn}$  and their daughters. Health Phys 32: 552-554, 1977
- Prindle R A: Some considerations in the interpretation of air pollution health effects data. J Air Pollut Control Assoc 9: 12-21, 1959
- Rimington J: Smoking, chronic bronchitis and lung cancer. Br Med J 2: 373-375, 1971
- Sacomanno G: Uranium miner lung cancer study. Progress report 1980-1981. US Dept Energy Contract No DE-AC02-76EVO1826, 1981
- Saracci R: Personal-environmental interactions in occupational epidemiology. In: J C McDonald (Ed), Recent advances in occupational health. London, Churchill Livingstone, 1981, pp 119-128, chapter 11
- Sluis-Cremer G K, Walthers L G, Sichel H F: Chronic bronchitis in miners and non-miners: An epidemiological survey of a community in the goldmining area in Transvaal. Br J Ind Med 24: 1-12, 1967
- Stranden E, Berteig L, Ugletveit F: A study on radon in dwellings. Health Phys 36: 413-421, 1979
- Surgeon General. Smoking and health. A report of the surgeon general. US Dept of Health, Education and Welfare, Washington: Public Health Service 1979

Swedjemark G A: Indoor measurements of natural radioactivity in Sweden.

National Institute for Radiation Protection, Stockholm. SSI: 1979-026,  
1979

Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, MacMahou B: Lung cancer and passive  
smoking. Int J Cancer 27: 1-4, 1981

UNSCEAR 1977 report (UN Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation),  
New York: UN 1977

Vena J E: Air pollution as a risk factor in lung cancer. Am J Epid 116: 42-56,  
1982

Walsh P J: Radiation dose to the respiratory tract of uranium miners - a  
review of the literature. Environm Res 3: 14-36, 1970

Weiss W: Chloromethyl ethers, cigarettes, cough and cancer. J Occup Med 18:  
194-199, 1976

WHO: Health hazards of the human environment. Geneva: WHO 1972



B III

Bruk av medisinske fødselsregister  
i vurderingen av luftforurensningseffekter

Tor Bjerkedal  
Institutt for forebyggende medisin  
Universitetet i Oslo, Norge



BRUK AV MEDISINSK FØDSELSREGISTER I VURDERINGEN AV  
LUFTFORURENSNINGSEFFEKTER.

v/Tor Bjerkedal,  
Institutt for forebyggende medisin,  
Universitetet i Oslo

MILJØRELATERTE FOSTERSKADER

Blant mulige helseskader av luftforurensninger er også skader på foster. Det foreligger imidlertid ingen studier av humane befolkninger som skulle tilsi at de vanlige luftforurensninger som svoveldioksyd og nitrogenoksyder har noen fosterskadelige effekter (1). På den annen side er det utvilsomt at luften til visse tider og på visse steder inneholder forurensninger som vi vet er teratogene, som med andre ord, kan skade et foster i utvikling. Det er også klart at luftforurensninger kan ha mutagene effekter.

Vanskeligheten vi står overfor er å påvise sammenhengene og den relative betydning luftforurensning har for forekomst av fosterskader. Ser vi på dagens kunnskap om årsaker til fosterskader vil det fremgå av Tabell 1, at man regner med ca. 20 prosent som genetisk betinget, ca. 5 prosent er relatert til kromosom avvik, og for bare mellom 6-10 prosent er årsakene vist å være ytre miljøfaktorer. I hele 65-70 prosent av fosterskadene er årsakene ukjent. Dette anslag gir adskillig rom for luftforurensninger som årsak til fosterskade.

Tabellen som er hentet fra Wilson (2) er en klassiker. Den bygger på erkjennelser fra 20 år tilbake og er dessverre like aktuelle i dag som den gang. Det er imidlertid, historisk sett, ikke så lenge siden at sammenhengene mellom miljø og fosterskader klart ble

TABELL 1

CAUSES OF DEVELOPMENTAL DEFECTS IN MAN

---

GENETIC TRANSMISSION	20%
CHROMOSOMAL	3-5%
ENVIRONMENTAL	
RADIATION	<1%
INFECTIONS	2-3%
MATERNAL METABOLIC	1-2%
CHEMICAL	2-3%
UNKNOWN	65-70%

---

AFTER WILSON (1977)

dokumentert. For strålings vedkommende er tiden 1920-årene, infeksjoners rolle ble erkjent i 1940 årene, og først i 1960-årene er turen kommet til medikamenter og andre kjemiske produkter. Erkjennelsen av disse sammenhenger har sin bakgrunn i at observante leger er blitt slått av en uvanlig opphopning i tid og sted av spesielle typer av medfødte misdannelser som det deretter har lyktes å sette i forbindelse med at mødrene hyppigere har vært utsatt for en spesiell faktor under svangerskapet enn andre mødre.

Disse oppdagelser demonstrerer klart at for at vi skal kunne vise at en faktor er teratogen så må det etableres at flere barn fødes med skader når foreldrene, særlig da mødrene, er utsatt for, eksponert for faktoren, enn når mødrene ikke er eksponert. Og, det må føyes til at påpekningen av et årsak-virkningsforhold også er avhengig av at det kan vises at antallet av skadede barn reduseres når faktoren fjernes (3).

For å oppdage at en miljøfaktor, f.eks. luftforurensning, har fosterskadelig virkning kreves det derfor at vi har et system som teller antall barn som fødes med skader, og et system som måler eksposisjon for mulige teratogene luftforurensningskomponenter. Systemene behøver ikke være sofistikerte om effektene er markerte og faktorene uvanlig og lokaliserte. Men, med mindre markerte effekter og mer vanlig og utbredte faktorer, vil det måtte stilles større og større krav til systemene både når det gjelder omfang (dekningsgrad) og detaljrikdom (nøyaktighet) om vi skal ha håp om å finne frem til interessante sammenhenger.

#### MEDISINSK REGISTRERING AV FØDSEL

Medisinsk registrering av fødsel er et system for telling av barn som fødes med skader (4). Systemet kan defineres som en systematisk og standardisert innhenting av opplysninger som er relevante for en

medisinsk vurdering av utfallet av svangerskap. Med systematisk skal forstås at registreringen omfatter alle utfall av svangerskap som har hatt en viss varighet. I Norge er 16 ukers varighet av svangerskapet satt som grense for melding, og meldeplikt er ved norsk lov pålagt jordmødre og leger. Med standardisert menes at opplysningene som skal innhentes er spesifisert og at svaralternativer er presisert.

Systemet ble innført i 1967 og en vesentlig tilskyndelse var bl.a. talidomid katastrofen i begynnelsen av 1960-årene. Et av formålene med systemet er da også som det vil fremgå av Tabell 2 å overvåke forekomsten av medfødte misdannelser, lidelser og skader blant fødte. Et annet formål er å gi grunnlag for undersøkelser med sikte på å avdekke årsakene til medfødte misdannelser og andre fosterskader.

#### System for overvåking av forekomst av medfødte misdannelser og andre fosterskader.

Overvåking av forekomst av fosterskader betyr at man med jevne mellomrom, i Norge hver måned, gjør en optelling av antall fødte barn og antallet av disse som har spesifiserte typer av skader (5). Det observerte antall skadede barn blir så sammenlignet med det antall vi skulle forvente om det ikke har skjedd noen endring i de forhold som bestemmer den registrerte forekomst av fosterskaden. I vurderingen av forskjeller mellom observert og forventet antall gjøres det bruk av statistiske metoder. Disse vil jeg ikke komme nærmere inn på, men jeg vil vise et eksempel på en datautskrift for å gi et inntrykk av systemet slik det har fungert og fortsatt fungerer.

Eksemplet i Tabell 3, er hentet fra optelling av fødte i perioden 20. november til 20. desember 1976. I kolonnen helt til venstre er angitt kodennummer og betegnelse på de misdannelser som er gjenstand for

**MÅLSETTING FOR EN MEDISINSK FØDSELSREGISTRERING**

1. A OVERVÅKE:
  - a. MORBIDITET OG MORTALITET BLANT KVINNER I FORBINDELSE MED SVANGERSKAP OG FØDSEL,
  - b. HYPPIGHET AV MEDFØDTE MISDANNELSER, LIDELSER OG SKADER BLANT FØDTE,
  - c. HYPPIGHET AV FOSTERDØD OG DØDSFALL BLANT SPEDBARN
  
2. A STUDERE ARSAKSFORHOLDENE VED:
  - a. SYKDOM OG DØDSFALL UNDER GRAVIDITET, FØDSEL OG I BARSelperioden,
  - b. MEDFØDTE MISDANNELSER, LIDELSER OG SKADER HOS FØDTE,
  - c. FOSTERDØD OG DØDSFALL BLANT SPEDBARN
  
3. A TILRETTELEGGE EN OPPSØKENDE OG OPPFØLGENDE HELSETJENESTE BLANT SPED- OG SMÅBARN VED:
  - a. REGISTRERING AV BARN MED MANIFESTE OG ERKJENTE MISDANNELSER, LIDELSER OG SKADER VED FØDSEL,
  - b. REGISTRERING AV BARN SOM PGA. SPESIELLE FORHOLD ( VED F.EKS. SVANGERSKAP OG FØDSEL) KAN TENKES Å VÆRE SÆRLIG UTSATT FOR Å UTVIKLE FYSISKE ELLER PSYKISKE DEFEKTER ELLER FUNKSJONSHEMNINGER

TABELL 3

INSTITUTE OF HYGIENE AND SOCIAL MEDICINE UNIVERSITY OF BERGEN  
MEDICAL BIRTH REGISTRY OF NORWAY

DATE TABLE COMPLETED: 770207

MONITORING OF CONGENITAL MALFORMATIONS AND OTHER CONDITIONS OF THE NEWBORN BASED ON MEDICAL REGISTRATION OF BIRTHS OF 16 WEEKS OR MORE OF GESTATION (I.E. ABORTIONS, STILLBIRTHS AND LIVEBIRTHS)

REGISTRATIONS COVER THE TIMEPERIOD: NOV. 20 TO DEC. 20 1976 TOTAL NUMBER OF BIRTHS REGISTERED: 4232

CODE-NUMBER ICD-8TH REVISION (INFORM. MODIFICATIONS)	TYPE OF MALFORMATION AND CONDITION OF NEWBORN	BASELINE FREQUENCY PER 10000	EXPECTED NUMBER	OBSERVED NUMBER (*)	LOWER ALARM	UPPER WARNING	NO. OF CASES
740.9	ANENCEPHALUS	5.1	2.1	1	-	-	5
741.0.9	SPINA BIFIDA	6.1	2.6	3	-	0	6
742.9	CONGENITAL HYDROCEPHALUS	4.2	1.8	2	-	-	5
743.0	ENCEPHALOCELE	1.3	0.5	0	-	-	3
748.0	CHOANAL ATRESIA	0.3	0.1	0	-	-	1
749.0-2	CLEFT PALATE AND CLEFT LIP	18.9	8.0	9	1	3	13
750.2	ATRESIA/STENOSIS OESOPHAGUS	1.3	0.5	0	-	-	3
751.2	ATRESIA/STENOSIS OF RECTUM	1.5	0.6	0	-	-	3
752.0	HERMAPHRODITISM	0.4	0.1	0	-	-	1
752.2	HYPOSPADIAS	7.7	3.3	0+	-	0	7
753.2.6	OBSTRUCT. DEFECTS URIN. SYSTEM	0.4	0.1	0	-	-	1
755.0	POLYDACTYLY	5.8	2.5	4	-	0	6
755.1	SYNDACTYLY	3.7	1.6	4+	-	-	4
755.2	REDUCT. DEFORMITY UPPER LIMB	2.7	1.1	1	-	-	4
755.3	REDUCT. DEFORMITY LOWER LIMB	0.7	0.3	0	-	-	2
759.3	DOWN'S SYNDROME	10.0	4.2	2	-	1	8
740.9-743.9	ANOMALIES OF NERVOUS SYSTEM	18.1	7.7	6	0	3	13
744.0-745.9	ANOMALIES EYE, EAR, FACE, NECK	6.2	2.6	3	-	0	6
746.0-747.9, 778.7	ANOMALIES HEART, VASCULAR S.	16.5	7.0	18++	0	2	12
748.0-751.9	ANOMALIES RESP. DIGEST. SYST.	26.4	11.2	9	1	5	17
752.0-753.9	ANOMALIES URO-GENITAL SYST.	22.0	9.3	28++	1	4	15
754.0-755.5, 755.7-9	ANOMALIES OF LIMBS	67.7	28.7	58++	13	19	38
755.6, 778.5	DISLOC. HIP & ORTOLANI POS.	76.6	32.4	39	16	23	42
755.0-758.9	OTHER CONGENITAL ANOMALIES	12.3	5.2	8	-	1	10
759.0-2, 759.4-9	MULTIPLE CONGEN. ANOMALIES	4.3	1.8	2	-	-	5
	BIRTHWEIGHT <= 2500 GRAMS	548.5	232.1	247	189	207	757
	DEATH BEFORE LABOUR	121.4	51.4	50	30	39	63
	DEATH DURING LABOUR	25.6	10.9	8	1	5	17
	DEATH WITHIN 24 HOURS	56.4	23.9	20	9	15	32

(\*) THE OBSERVED NUMBER IS MARKED WITH:  
 - IF THE OBSERVED NUMBER IS < LOWER ALARM AND - IF > LOWER ALARM AND = < LOWER WARNING  
 ++ IF THE OBSERVED NUMBER IS > UPPER ALARM AND + IF < UPPER ALARM AND => UPPER WARNING

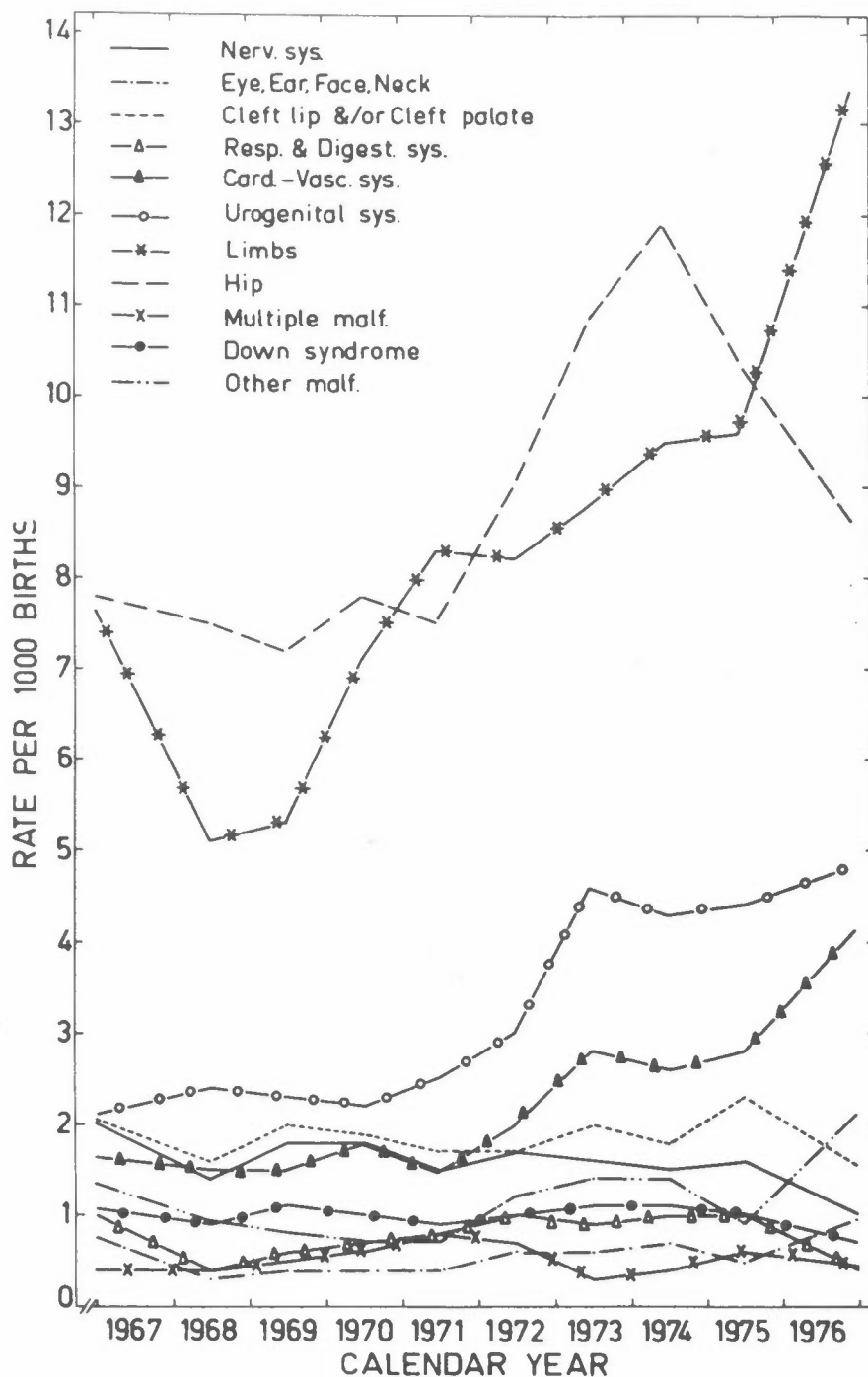
overvåking. Neste kolonne angir de hyppigheter av misdannelser vi legger til grunn for beregning av forventet antall misdannelser blant de registrerte fødte. Derneft følger det observerte antall og så følger de grenser for avvik som statistisk sett vil indikere signifikante forskjeller. Systemet definerer både nedre og øvre grenser og to nivåer svarende til forskjellige signifikans nivåer, benevnt nedre og øvre advarsel, og nedre og øvre alarm. For å lette oversikten er det observerte antall markert med ett pluss eller ett minus tegn om tallet overskrider henholdsvis nedre eller øvre varselgrense men ikke alarmgrense. Overskrider det observerte antall nedre eller øvre alarm grenser markeres tallet med to minus, henholdsvis to plusstegn. For måneden november/desember 1976 kan vi se at det er ett pluss tegn for misdannelsene "hypospadi" og "syndactyli", og to pluss tegn for tre grupper av misdannelser; for hjerte-kar systemet, for urogenital systemet og for ekstremiteter. For disse misdannelsers vedkommende er det denne måneden observert et større antall enn vi skulle forvente ut fra tilfeldige variasjoner fra måned til måned. Oppgaven blir så å finne årsaken til denne statistisk signifikante avvikelse.

#### Undersøkelser ved økning i forekomst av en misdannelse.

For å illustrere gangen i undersøkelser av alarmer vil jeg vise tre transparenter.

Figur 1 viser for 10-året 1967-1976 årlig hyppighet av forskjellige grupper av medfødte misdannelser. For de fleste misdannelsesgruppers vedkommende er hyppigheten liten og ganske konstant. Enkelte misdannelser viser økning, og det gjelder ekstremiteter, hofte, urogenitalsystemet og hjerte-kar. Først ute var ekstremitetmisdannelsene som viste en kraftig økning i 1970 og

FIGURE 1  
PREVALENCE AT BIRTH OF VARIOUS TYPES OF  
CONGENITAL MALFORMATIONS IN  
NORWAY 1967-1976



SOURCE: MEDICAL BIRTH REGISTRY OF NORWAY



1971, tilstrekkelig til å gi alarm i overvåkingsssystemet.

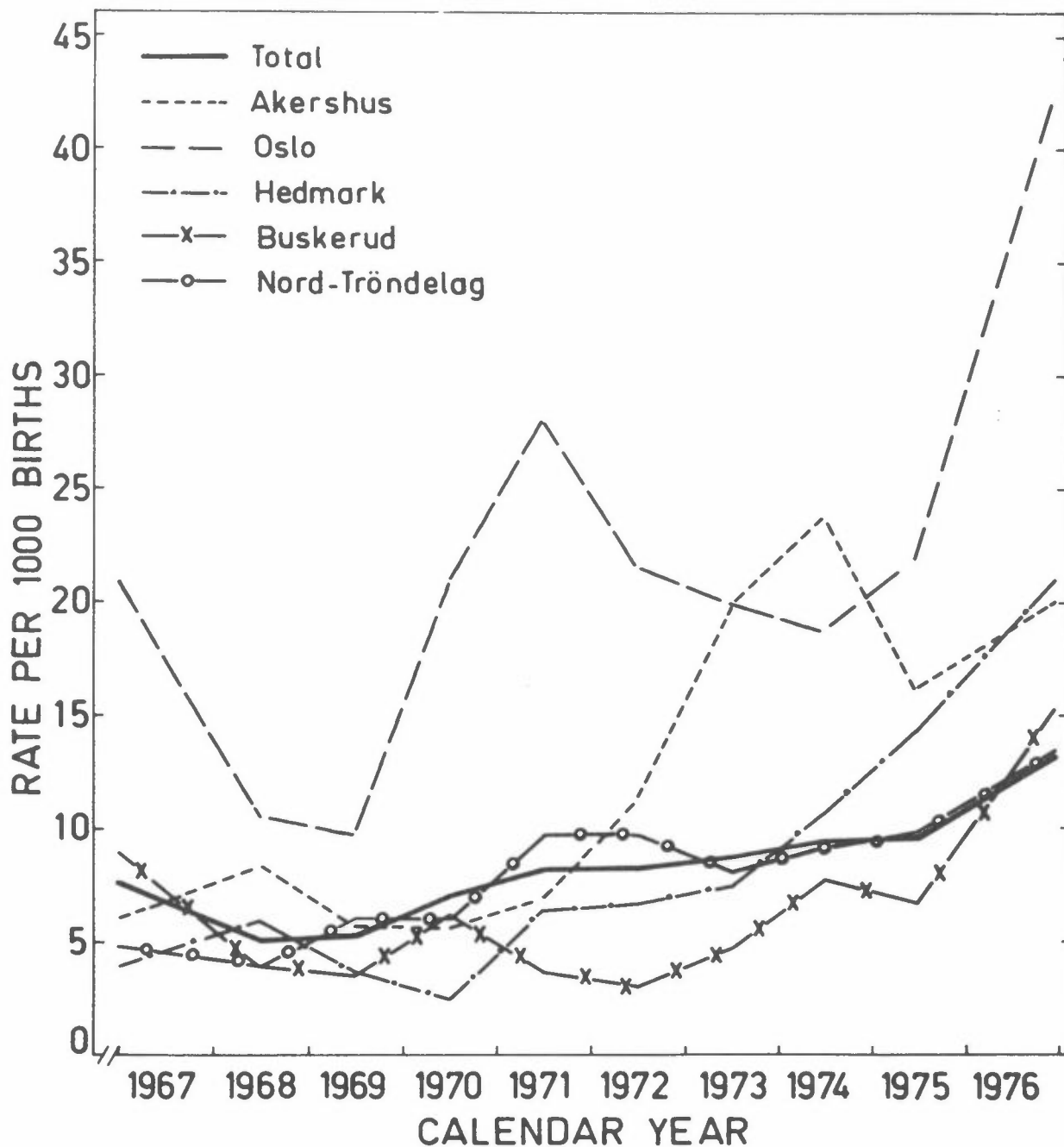
Figur 2 som gir oversikt over årlige rater av ekstremitetsmisdannelser etter fylke viser at økning i 1970-1971 var lokalisert til Oslo og ingen andre fylker på dette tidspunkt.

Figur 3 som gir oversikt over årlige rater ved de enkelte fødeavdelinger i Oslo viser at økningen i 1970-1971 var lokalisert til Ullevål og Aker sykehus. Det var ingen økning ved Rikshospitalet eller andre fødeklinner i Oslo-området.

Ved denne enkle analyse kunne problemet med "alarm" for ekstremitetsmisdannelser lokaliseres til to fødeavdelinger i Oslo. Ved forespørsler til disse avdelinger fikk vi opplyst at de hadde endret sin praksis når det gjaldt registrering av ekstremitetsmisdannelser, spesielt ble det opplyst at de var gått over til å anføre på den medisinske fødselsmelding også mindre betydningsfulle feilstillinger i foten. Denne endring i registreringspraksis var nok til å gi en signifikant økning i det nasjonale overvåkings-system. Det viser at endringer i registreringspraksis alltid må tas med som mulig årsak til en endring i forekomsten av en fosterskade.

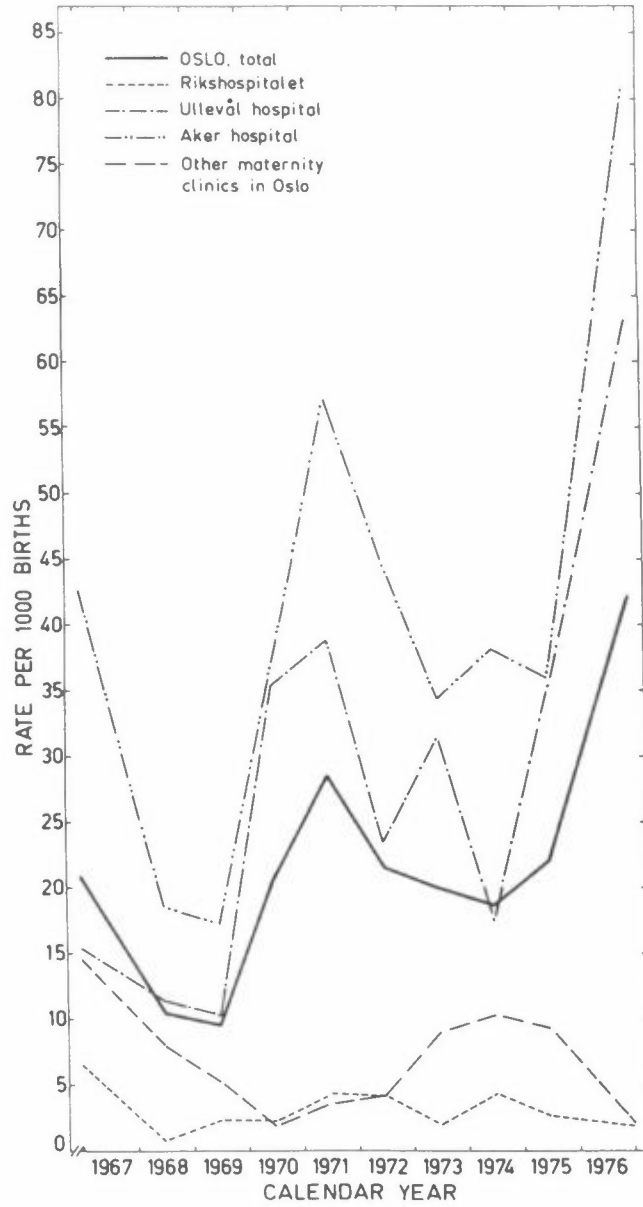
Vi har hatt andre alarmer som nevnt, men ikke alle har vært så enkle å finne ut av som alarmen for ekstremitetsmisdannelser. Økningen i misdannelser i urogenital systemet f.eks. som vi observerte i slutten av 1972 og begynnelsen av 1973 var ikke lokalisert til noe bestemt fylke eller fødeavdeling. Det var, kort sagt, ikke mulig ut fra de opplysninger vi innsamler gjennom den medisinske fødselsmelding å komme på sporet av noen rimelig forklaring. Andre og mer detaljerte opplysninger var nødvendig og disse måtte innhentes spesielt. En case-control undersøkelse

FIGURE 2  
PREVALENCE AT BIRTH OF LIMB MALFORMATIONS  
IN SELECTED COUNTIES IN NORWAY 1967-1970



SOURCE: MEDICAL BIRTH REGISTRY OF NORWAY

FIGURE 3  
PREVALENCE AT BIRTH OF LIMB  
MALFORMATIONS AT VARIOUS  
MATERNITY CLINICS IN OSLO,  
NORWAY 1967-1970



SOURCE: MEDICAL BIRTH REGISTRY OF NORWAY

måtte igangsettes. Gjennomføringen av en case-control undersøkelse med innsamling av data ved hjelp fra det lokale helsepersonell er vanskelig og arbeidskrevende. Erfaringen tilsier at det sannsynligvis ville være bedre om den medisinske fødselsmelding inneholdt en rekke sentrale eksposisjons data, i tillegg til de nåværende data som i alt vesentlig omhandler medisinske forhold. Dette vil gi mulighet for en langt mer dyptpløyende vurdering av signifikante endringer i forekomsten av medfødte misdannelser. Det ville øke sjansen for å gi en forklaring på endringen og det igjen ville gi et bedre utgangspunkt for å formulere langt mer presise og interessante hypoteser.

#### KOBLING AV MEDISINSK FØDSELSREGISTER TIL ANDRE REGISTRE

Selv om vi fikk utvidet den medisinske fødselsmelding til å omfatte registrering av en rekke vesentlige forhold, vil det i mange analyser være behov for å supplere med data fra andre registre.

Det vil spesielt være tilfelle ved analyser med sikte på å vurdere bestemte miljøforholds betydning for forekomst av fosterskader, herunder betydningen av luftforurensninger. Koblinger mellom Fødselsregisteret og miljødata-registre er gjort i meget begrenset omfang.

For å illustrere de muligheter som er benyttet vil jeg vise noen analyser som er gjort med utgangspunkt i misdannelser i sentralnervesystemet. Misdannelser i sentralnervesystemet hører til de mest alvorlige misdannelser og er relativt hyppige. I Norge forekommer disse misdannelser med en hyppighet av ca. 1,7 pr. 1000 fødte, dvs. henimot 100 tilfelle pr. år med det fødselstall vi har for tiden, og omfatter misdannelser av hjernen, anencephali, og ryggmargsbrokk, spina bifida, og andre mindre hyppige misdannelser.

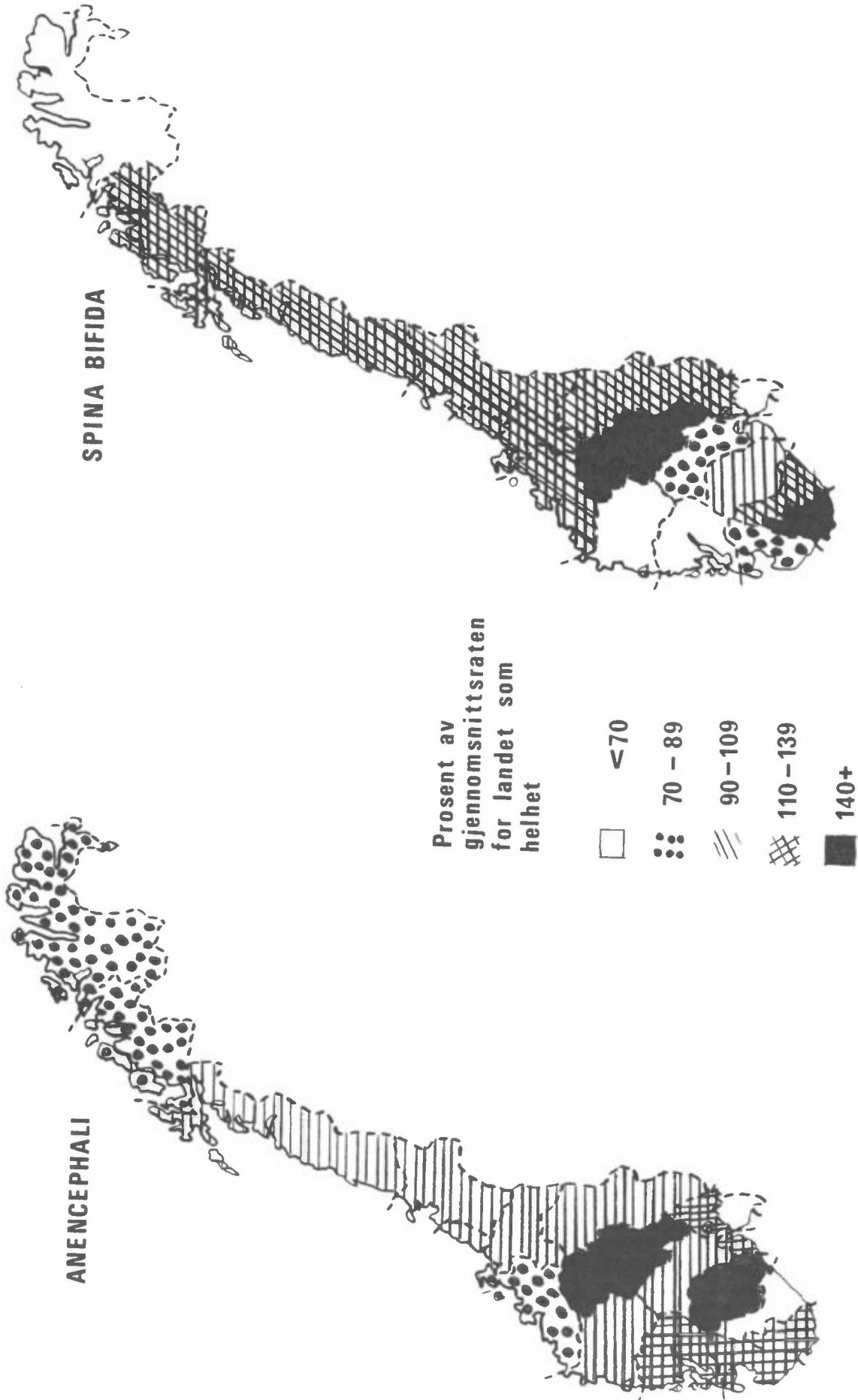
Den geografiske fordeling av anencephali og spina bifida er vist i Figur 4. Den geografiske oppløsning i dette diagram er morens bostedsfylke, en oppløsning som er tilgjengelig i Fødselsregisteret for alle fødte og som derfor ikke krever noen kobling. De som er kjent med Norges geografi vil kunne se at begge typer misdannelser forekommer hyppigst i Oppland fylke, at anencephali i tillegg er hyppig i Telemark, mens spina bifida er hyppig i Aust-Agder. Med referanse til mulige luftforurensningseffekter og med det overfladiske kjennskap jeg har til den geografiske fordeling av luftforurensninger i Norge, er det ikke noe i dette diagram som umiddelbart tyder på noen sammenheng mellom luftforurensning og misdannelser av sentralnervesystemet. Det måtte da være den høyere hyppighet av anencephali i Telemark fylke.

Fylket er utvilsomt en lite sensitiv gruppering for studie av miljøforholds sammenheng med medfødte misdannelser. En noe mer sensitiv gruppering er sannsynligvis Statistisk Sentralbyrås kommuneklassifisering, selv om ikke denne er utarbeidet under hensyntagen til grad av luftforurensning, men ut fra nærings- og befolkningsmessige kriterier. For å benytte denne klassifisering måtte det gjennomføres en kobling til Fødselsregisteret. Den nye dimensjon i geografisk fordeling gir ganske interessante resultater. Fra Figur 5 kan det sees at forekomsten av anencephali og spina bifida varierer med type av kommune moren er bosatt i. Forskjellen er ganske stor mellom "Blandede landbruks- og industrikommuner" som har høyeste frekvens, og "Tjenesteytende og andre kommuner" som har den laveste frekvens. Om disse forskjeller har noe med luftforurensning å gjøre er ikke umiddelbart innlysende. Det er mange forhold som må tas i betraktning i vurderingen av denne fordeling.

Blant alle forhold som kan spille inn har vi vært en del opptatt av å vurdere arbeidsmiljøets betydning.

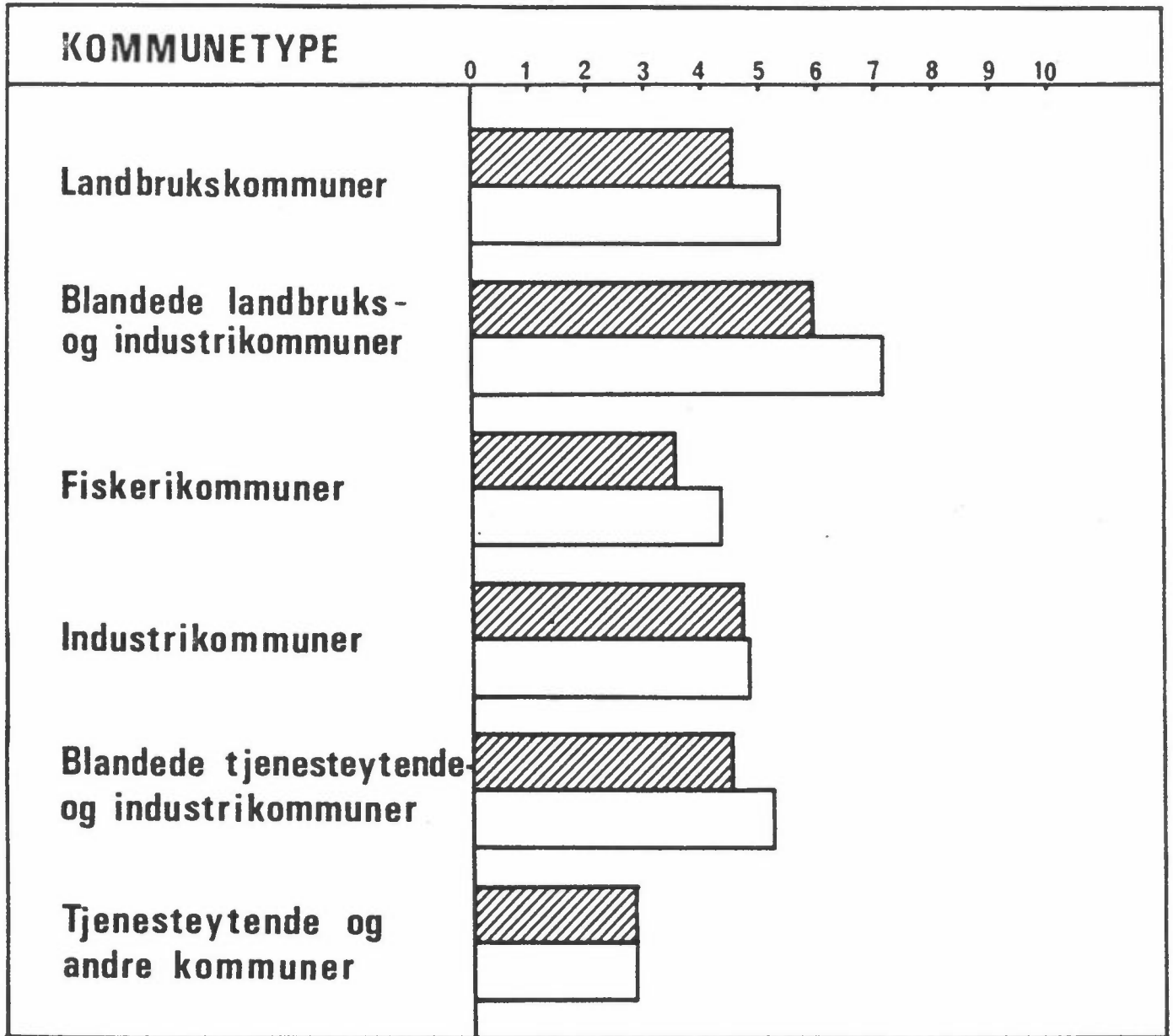
FIGUR 4

# GEOGRAFISK FORDELING



FIGUR 5

**FOREKOMST AV ANENCEPHALI OG SPINA BIFIDA I  
NORGE 1967-1977, ETTER KOMMUNETYPE MØDRENE  
ER BOSATT I**



 Anencephali

 Spina Bifida

Utgangspunktet for disse analyser er kobling mellom Fødselsregisteret og folketellingsdata fra Folketellingen 1970. Gjennom denne kobling er Fødselsregisteret blitt tilført opplysninger om foreldres yrke og utdanning bl.a. I Figur 6 fremkommer et av resultatene av denne kobling, nemlig sammenhengen mellom forekomsten av misdannelser i sentralnervesystemet blant fødte i årene 1970-1973 og mødres yrke ved Folketellingen 1970. Det er vel 5-fold forskjell mellom det å arbeide i akademiske yrker og det å ha arbeid i mekanisk- og elektro-industri. Men om disse forskjeller skyldes yrke eller sosiale faktorer som har sammenheng med yrke, gir ikke disse data svar på. Analyser av denne art kan ikke være mer enn hypoteseskapende. For å teste disse hypoteser er det behov for nye data og fremfor alt mer detaljerte opplysninger om eksposisjoner til mulige teratogene faktorer.

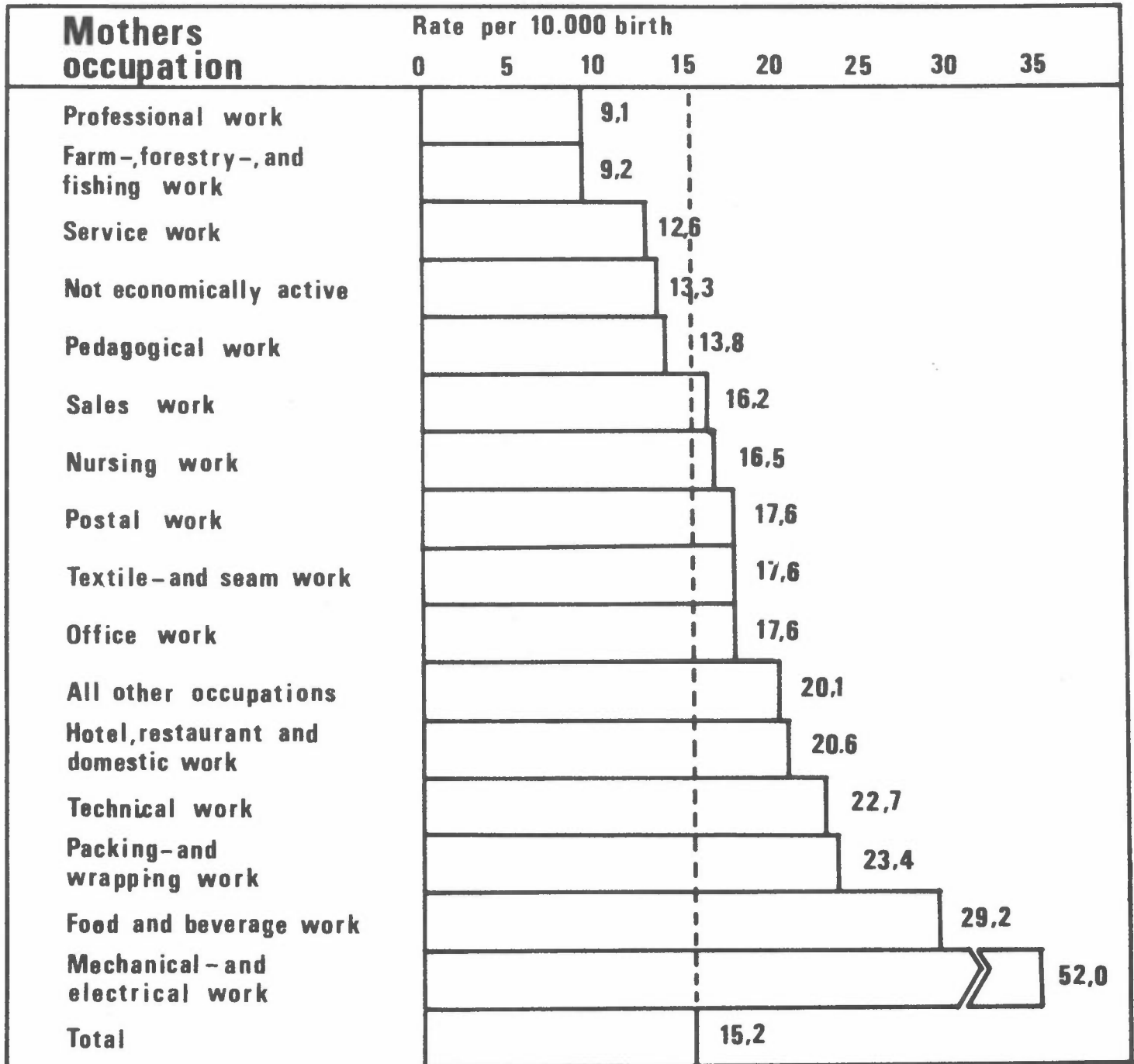
#### BEHOV FOR SAMARBEID

Jeg vil tro at det allerede finnes interessante miljødata. F.eks. har Norges Geologiske Undersøkelser - NGU - i Trondheim gitt grunnlag for å sette geokjemiske data i relasjon til sykdomsforekomst, med andre ord gitt mulighet for geomedisinsk forskning (6). Det eksisterer sikkert andre systematiske og standardiserte miljødata som vil være interessante i studiet av helseeffekter. For oss som registrerer helseeffektene er det nødvendig å få kjennskap til og kontakt med dem som registrerer miljødata. Jeg går ut fra at dette seminar om helsevirkninger av luftforurensninger bl.a. skal tjene nettopp dette formål å bringe sammen forskere med kunnskaper om mulige årsaker og forskere med kjennskap til mulige helsevirkninger. Jeg ser frem til et fruktbart samarbeid i årene fremover.



FIGUR 6

**CNS malformations in Norway 1970 - 1973 according to mothers occupation per November 1. 1970  
(Only occupations with more than 1000 births included)**



REFERANSER

1. Grabowski, C.T., Atmospheric Gases Variation in concentration and some common pollutants. In Handbook of Teratology, I: General Principles and Etiology. Ed. Wilson, J.G. & Fraser, F.C. Plenum Press, New York 1977, Chapter 11.
2. Wilson, J.G., Fed. Proc. 36:1698, 1977.
3. Weatherall, J.A.C., Detection of environmental teratogens. In Birth Defects, Ed. Littlefield, J.W. & Grouchy, J.de, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1978, pp 408-413.
4. Bjerkedal, T., The medical birth registry of Norway. In: Prospective Longitudinal Research: An Empirical Basis for the Primary Prevention of Psychosocial Disorders. Eds. Mednick S.A. and Baert, A.E., WHO, Oxford University Press, Oxford, 1981: 58-60.
5. Bjerkedal, T., Bakketeig, L.S. og Lillestøl, J.: Endringer i forekomsten av medfødte misdannelser, prematuritet og dødfødsel. Et system for overvåking basert på den medisinske fødselsmelding i Norge. Universitetet i Bergen, 1971.
6. Bølviken, B. og Olesen, O.: Geomedisin. Bruk av geokjemiske data i sykdomsforskning. Forskningsnytt, NAVF, 27:26-30, 1982.

B IV

Användning av spirometri i miljö-  
medicinsk forskning

Pekka Roto  
Tammerfors regioninstitut  
för arbetshygien  
SF-331 01 Tampere 10, Finland

## ANVÄNDNING AV SPIROMETRI I MILJÖMEDICINSK FORSKNING

Min avsikt är att först beskriva de mest använda spirometriska metoderna som är tillämpliga i fältarbete och sedan diskutera dessa metoders användbarhet i miljömedicinska studier.

Från miljö- och yrkesmedicinsk synpunkt är de spirometriska mätningar, som ger information om förstadier av kroniska lungsjukdomar, de mest intressanta.

De i fältarbete mest använda spirometriska metoderna är dynamisk spirometri och flow-volume spirometri. I den dynamiska spirometrin mäts den mängd luft, som den undersökta kan blåsa ut efter maximal inandning. Bilder 1 - 3 visar den vanligaste volumetriska parametererna. Bild 4 visar en typisk kurva erhållen genom volymetrisk spirometri.

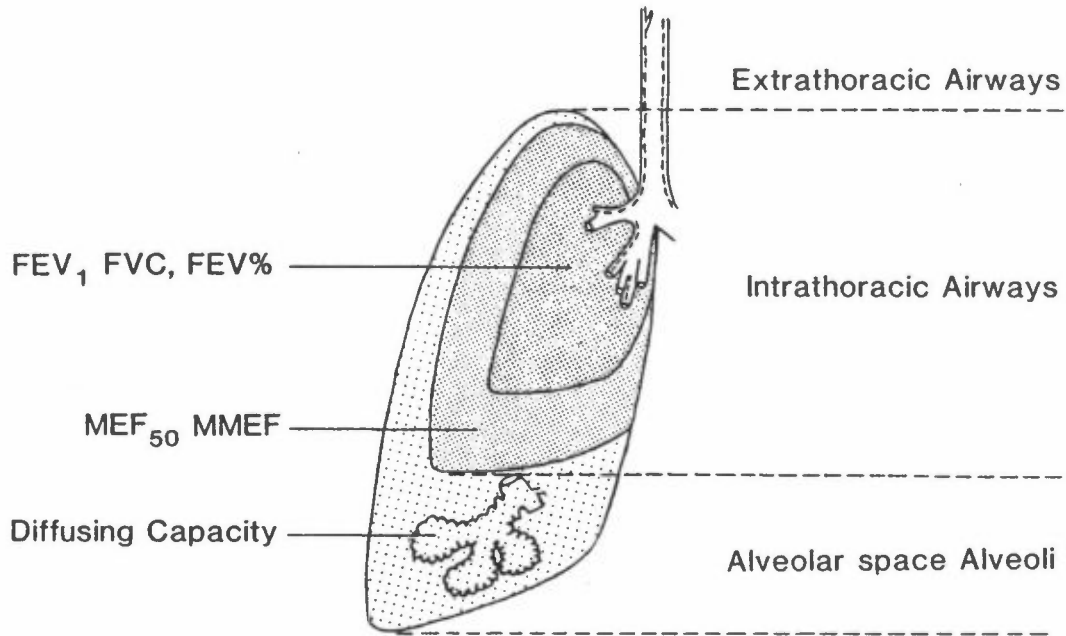
I flow-volume spirometrin mäts luftmängden som den undersökta kan inandas och blåsa ut. Samtidigt följs strömningshastigheten.

Bild 5 visar en typiska flow-volume kurva för utandning.

I praktiken är båda spirometrimetoder reproducerbara, men för flow-volume mätningar behövs en dyrare spirometer.

Spirometrin ger information om luftvägarnas funktionella tillstånd på olika nivåer av luftvägarna. Allmänt kan man säga, att  $FEV_1$  och FVC berättar om de övre luftvägarnas och MMEF och  $MEF_{50}$  om de små lungvägarnas tillstånd.

## Subdivisions of the respiratory tract



Figur 1

### INFORMATION ABOUT LARGE AIRWAYS

**FVC,** "FORCED VITAL CAPACITY" MAXIMAL AMOUNT OF AIR A PERSON CAN EXPIRE SO FAST AS POSSIBLE AFTER MAXIMAL INSPIRATION

**FEV<sub>1</sub>** "FORCED EXPIRATORY VOLUME IN 1 SEC"  
MAXIMAL AMOUNT OF AIR A PERSON CAN BLOW OUT IN 1 SEC

**FEV%** PERCENTAGE OF FEV<sub>1</sub> OUT OF FVC

Figur 2

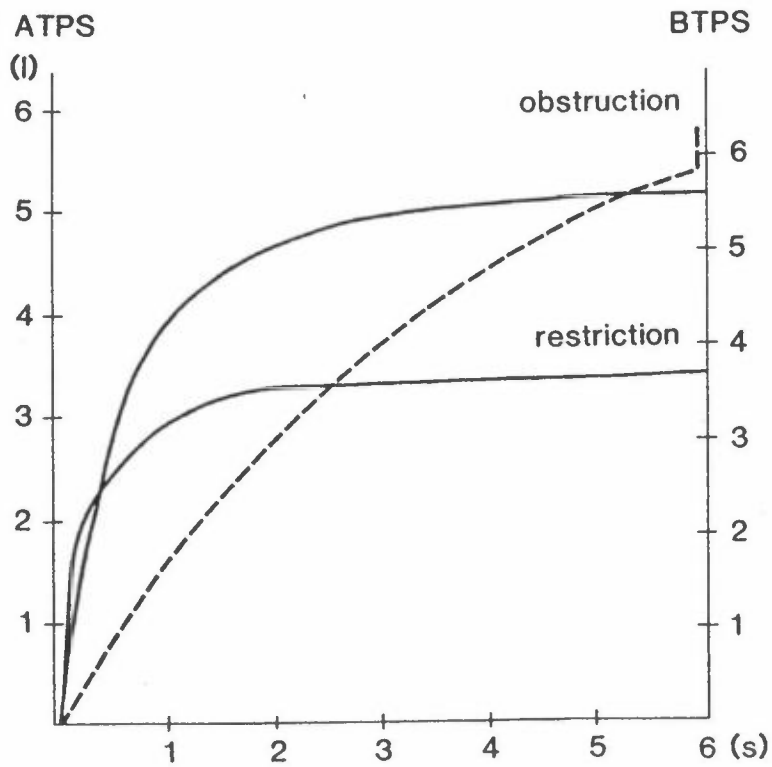
INFORMATION ABOUT SMALL AIRWAYS  
(DIAMETER < 2 MM)

MEF<sub>50</sub> " MID EXPIRATORY FLOW AT 50% OF  $\bar{V}_{VC}$ "

MMEF "MAXIMAL MID EXPIRATORY FLOW  
BETWEEN 25% AND 75% OF FVC"

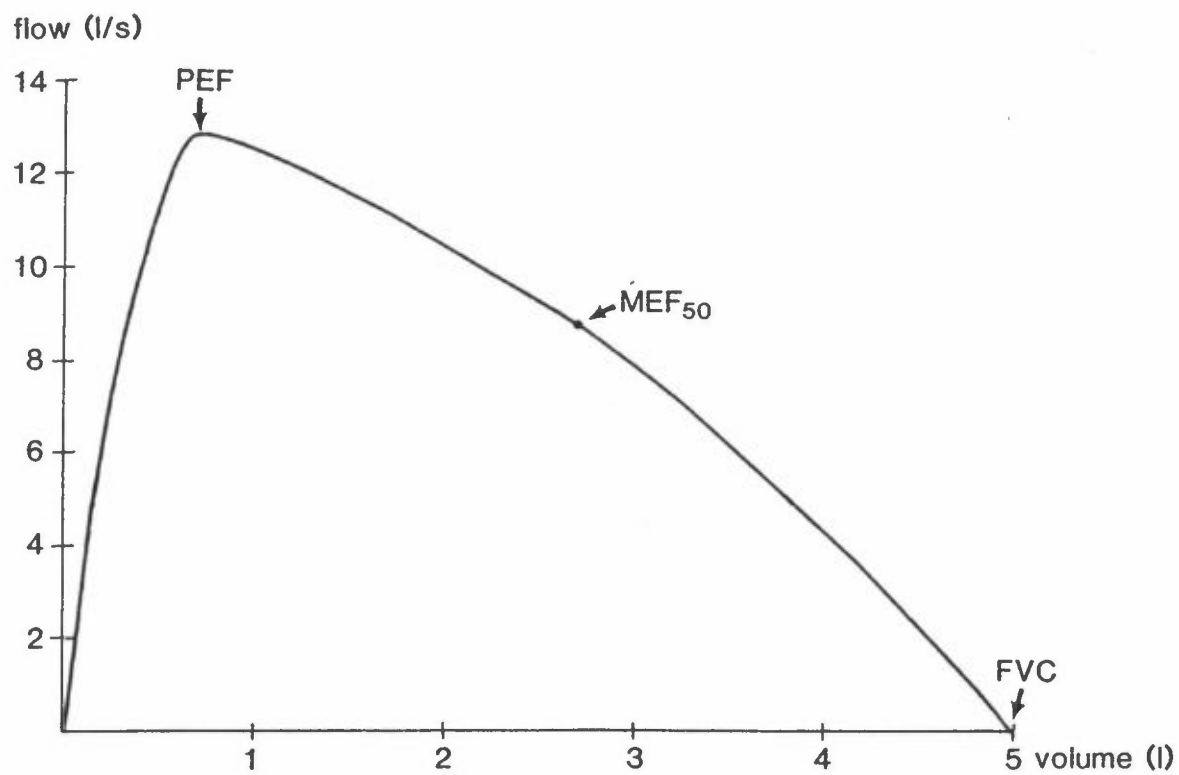
Figur 3

Curve of a volumetric spirometer



Figur 4

### Expiratory flow volume curve



Figur 5

Teoretiskt och kanske från förebyggande synpunkt är de små luftvägar vars diameter är mindre än 2 mm de mest intressanta. De ligger i lungornas perifera delar nära alveolerna. I talrika studier har man påpekat att de tidigaste förändringarna, som man kan mäta i kronisk obstruktiv lungsjukdom (astma, kronisk bronkit och emfysema), framträder i de små luftvägarna. På grupp-basis har rökarna regelbundet lägre resultat i MMEF och  $MEF_{50}$  än ickerykare. Sker detta också vanlig levnadsmiljön som innehåller till exempel höga mängder svaveldioxid vet vi inte säkert.

Bild 6 visar olika typer av patofysiologiska förändringar, som kan sänka MMEF och  $MEF_{50}$  värdena i spirometrin.

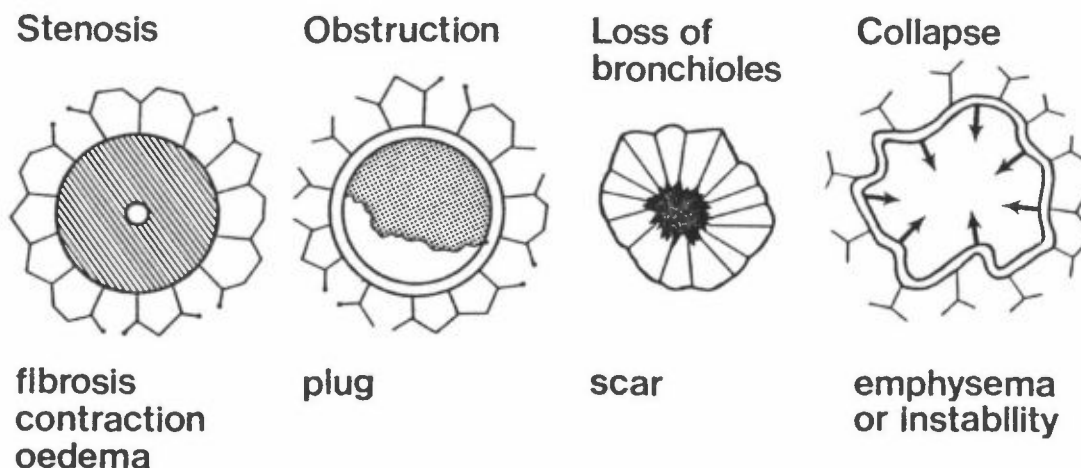
De små lungvägarna är kanske den del av luftvägarna som är mest sensibel för irriterande gaser eller damm. Därför bör information, som erhålles från dem, beaktas i den miljömedicinska forskningen.

Andningsgasens ombyte sker i alveoler. Det finns inte direkta mätningar som kunde användas i stor mängd i fältstudier. Alveoliter kan vara miljöbetingade sjukdomar i områden där det finns till exempel mögelsporer. Därför är det viktigt att få information om alveolernas tillstånd. Diffusionskapacitetsmätning är för närvarande det enda som är tillämpligt i fältstudier. I denna mätning bedöms mängden av koloxid som har absorberats i alveolerna. Mätningen ger indirekt information om det allmänna gasbytet i alveolerna. Mätningen kräver helium- och koloxidgasdetektorer och en normal spirometrisk mätning. Bild 7 visar pågående diffusionskapacitetsmätning.

När man betänker spiometrins användbarhet i den miljömedicinska forskningen, är det informativt att diskutera de faktorer, som inte beror på livsmiljöns tillstånd, men som påverkar spiometrins resultat och resultatets tolkning.



### Diagram of various stenotic changes of the small airways



Figur 6

### FACTORS INFLUENCING RESULTS OF SPIROMETRY

#### TESTEE

- AGE
- HEIGHT
- SMOKING
- RESPIRATORY DISEASE
- PHYSICAL FITNESS
- MEDICINES

#### MEASUREMENT

- AMBIENT AIR PRESSURE
- AMBIENT AIR TEMPERATURE
- CO-OPERATION OF TESTEE
- SKILL OF TESTER
- CALIBRATION OF SPIROMETER
- TIME OF DAY
- VARIATION IN ELECTRICAL CURRENT

Figur 7

Bild 8 visar faktorer som varierar hos varje individ och har inflytande på spirometrins resultat.

Bilden visar också externa faktorer som påverkar mätningssituationen.

Alla dessa faktorer bör beaktas i epidemiologisk forskning. Men kanske det svåraste är att bedöma vilka resultat som är betydelsefulla i förebyggande mening. Saken blir ännu svårare genom att det inte finns normalvärden, som kunde användas överallt i Norden. Det betyder att genomsnittsstudier koncentrerade på spirometri är praktiskt taget utan information, om de inte har egen kontrollgrupp. Denna situation begränsar undersökningarnas generalisering.

Betyder det här att spirometriska studier för närvarande inte är värdefulla för miljömedicinen. Svaret beror på forskningsfrågan. Om vi är intresserade att uppbygga program i vilka vi försöker att följa luftföroreningarnas inverkan på andningsförmågan, måste vi vara försiktiga och inte ha för stora förhoppningar. Många faktorer i luften kan orsaka fynd av samma typ i spirometrin. Kanske borde jag säga att spirometriska studier är ett viktigt tillägg i den miljömedicinska forskningen. Men utan annan information än tillexempel om sjuklighet och luftföroreningar, är de praktiskt taget utan värde. Spirometriska mätningar skulle jag begränsa till follow-up studier. Diffusionskapacitet kunde användas i genomsnittsstudier av alveolit som del av annan information.

Ordentlig kvalitetskontroll och reproducerbara mätningar är villkor, som bör ställas på alla spirometriska studier inom epidemiologi.

SUGGESTIONS FOR IMPROVEMENT OF THE QUALITY OF EPIDEMIOLOGIC  
STUDIES CONTAINING SPIROMETRY AND DIFFUSING CAPACITY

STANDARDIZED OF QUESTIONNAIRE EXPOSURE HISTORY

STANDARDIZED SPIROMETRIC PROCEDURE  
IN EACH NORDIC COUNTRY

USE OF THE SAME TYPE OF EQUIPMENT IN RESEARCH PROJECTS

Figur 8

Till slut några föreslag, som skulle förbättra kvaliteten av epidemiologiska studier, som innehåller spirometriska mätningar, om de kunde förverkligas i det nordiska samarbetet inom miljö- och yrkesmedicin:

- 1 Standardiserat frågeformulär för miljö- och yrkesbetingande exponering.
- 2 Gemensamma rekommendationer för blåsningsteknik i spirometri.
- 3 Användning av samma slags apparat i forskningsprojekt i alla länder.
- 4 Gemensam normalvärde projekt som kunde iakttaga regionala skillnader i populationen.



B V

Relative tilskudd av forurensninger  
til menneske og miljø

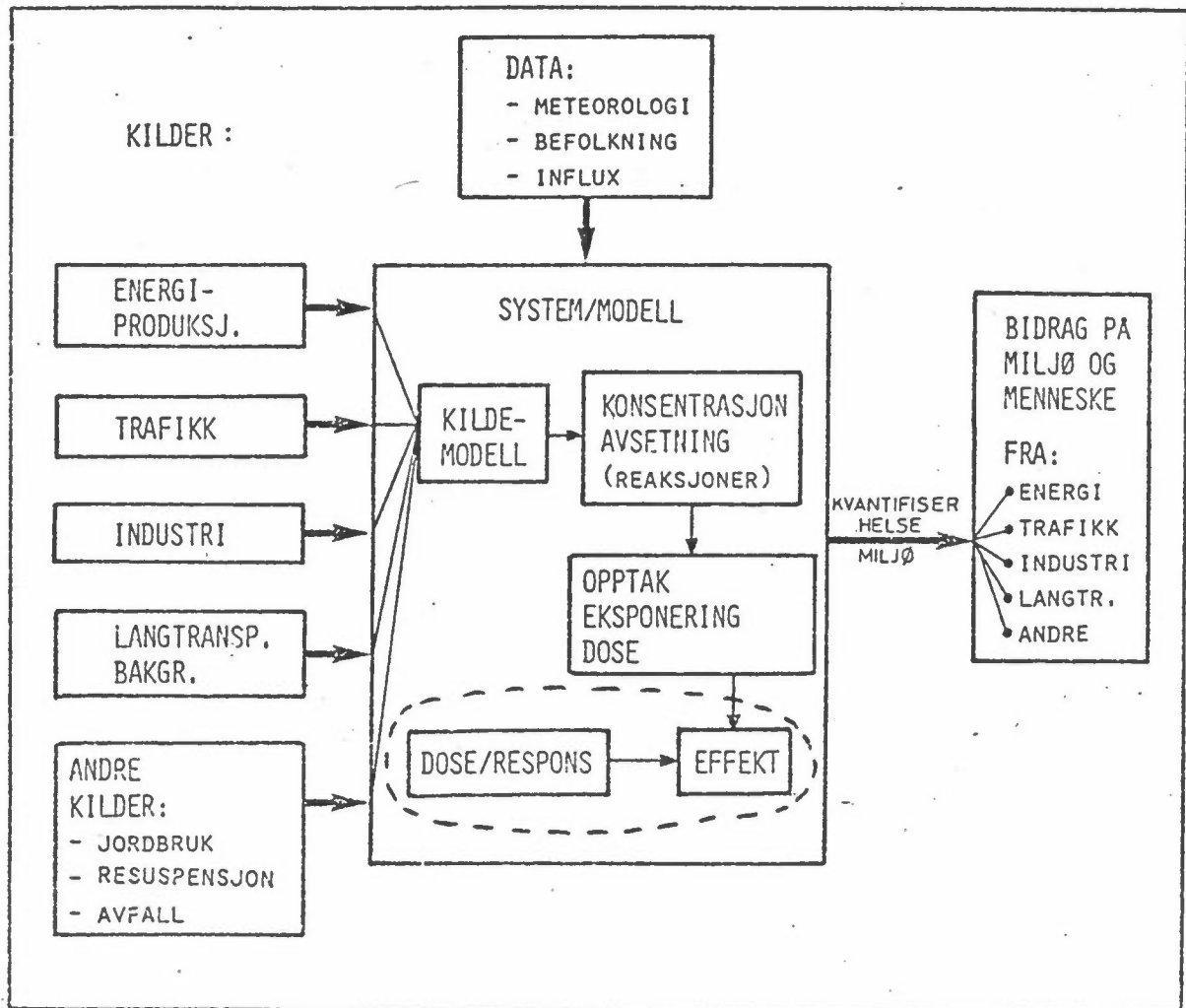
Bjarne Sivertsen  
Norsk institutt for luftforskning  
Lillestrøm, Norge

RELATIVE TILSKUDD AV FORURENSNINGER  
TIL MENNESKE OG MILJØ  
Bjarne Sivertsen,  
Norsk institutt for luftforskning

1 INNLEDNING

Foredraget er basert på et prosjekt under Nordisk Ministerråd (NMR), tilknyttet prosjektene om "Miljøeffekter ved energiproduksjon (MIL)". Prosjektet MIL 4 "Relative bidrag av forurensninger til menneske og miljø fra forskjellige kilder" har til mål å kvantifisere hvor mye forskjellige former for energiproduksjon kan bidra til forureningsbelastningen via luften på mennesker og miljø, sett i forhold til bidragene fra andre kilder (1).

Prosjektets innhold er skissert i figur 1.



Figur 1: Grov prinsippskisse av NMR-prosjektet MIL 4.

Prosjektet er delt inn i fire hovedfaser, der en vesentlig del av arbeidet blir utført i perioden 1982-84 (fase 2 og 3). Deloppgaver er fordelt på 7 institusjoner i Norden med NILU som koordinerende institutt.

Det har vært nødvendig å bygge videre på prosjekter som allerede er igang ved forskjellige institutter i de nordiske land. I noen tilfeller har samme type delprosjekter innenfor spesielle problemområder vært fordelt til forskjellige institusjoner. I løpet av fase 2 og 3 vil det bli arrangert et eller flere seminarer for å avgi statusrapporter og utveksle synspunkter og erfaringer.

## 2 DELPROSJEKTENE

Prosjektets mål som er å kvantifisere energiproduksjonens bidrag til forurensningsbelastningen på menneske og miljø, favner vidt og kan omfatte et meget stort område av forurensninger og virkninger.

Ved diskusjon av hvilke prosjekter en skal satse på i fase 2 og fase 3 av MIL 4, har det vært flere hensyn å ta:

- de økonomiske rammene for MIL-prosjektene er begrenset
- tidsberegninger (MIL 4 skal være avsluttet i 1984)
- pågående nasjonale og internasjonale prosjekter
- foreliggende data/databehov
- forsknings-status, utviklingsbehov

MIL 4's mål er ikke å beregne konsekvenser. Beregningene stopper ved eksponering/dose.

I prosjektforslagene har en bevisst utelatt en del forurensningskomponenter:



- fotokjemiske oksydanter er ikke tatt med i denne undersøkelsen, delvis fordi problemene ikke er spesifikke for energiproduksjon, delvis fordi det går et stort arbeid internasjonalt (OECD) og innen Norden.
- kvikksølv er utelatt fordi dette tas opp i det svenske prosjekt KHM.
- nitratdeposisjon er ikke med på grunn av de vanskelighetene en står overfor på metodesiden (måleteknikk).

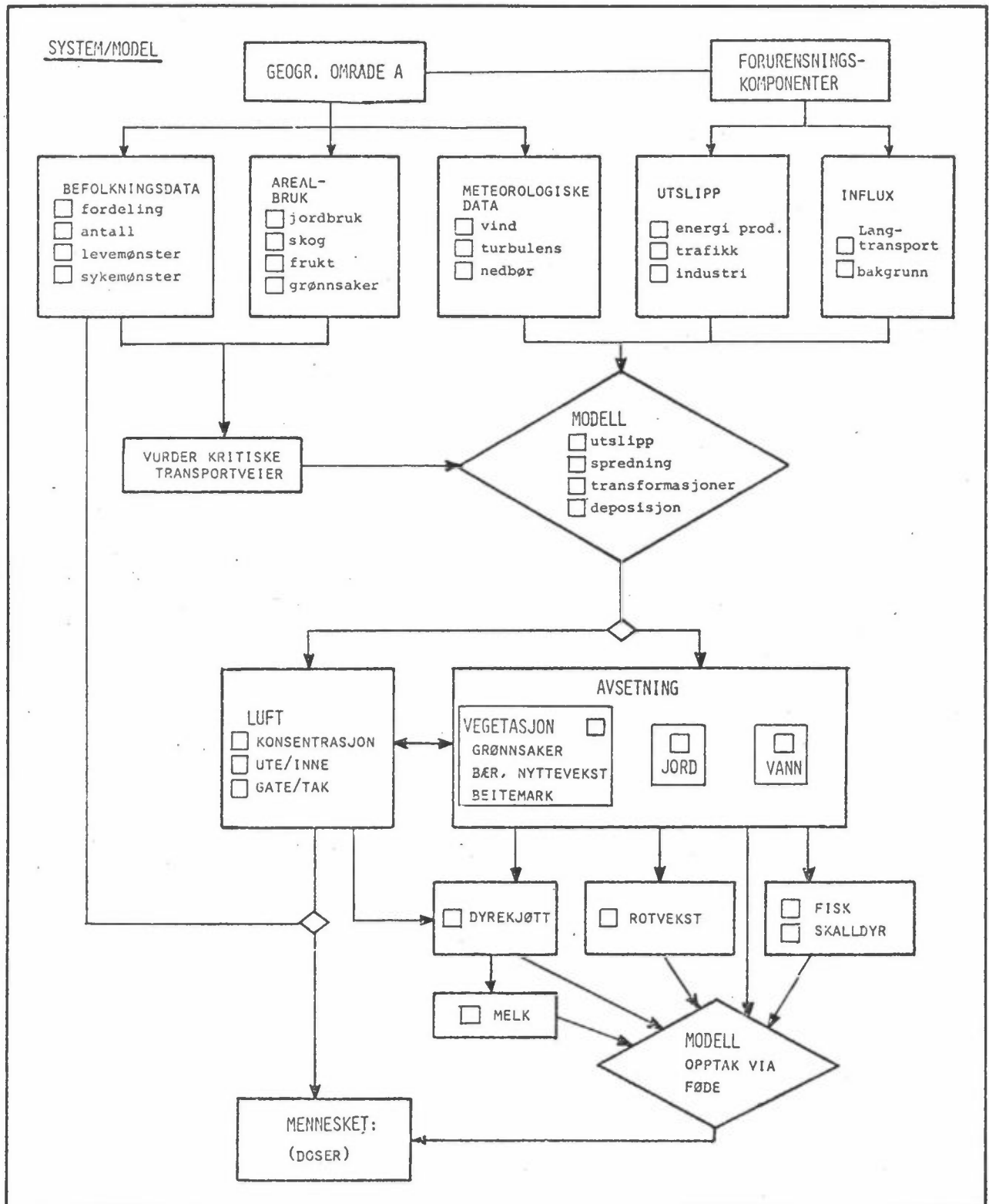
De aktuelle delprosjektene for fase 2 og 3 er etter diskusjoner i prosjektgruppen fordelt på 3 hovedgrupper:

- 1) Eksponering via luft av  $SO_2$  og  $NO_x$
- 2) Eksponering via luft og matvarer av toksiske metaller og POM
- 3) Beregning av relative bidrag ved bruk av reseptormodeller

### 3 KILDEORIENTERTE MODELLER (EKSPONERING)

Figur 2 viser en prinsippsskisse for beregning av eksponeringen via luft til mennesket ved hjelp av kildeorienterte modeller. Prosjektgruppe 1 og 2 omfatter denne type modellsystem, og en vesentlig del av det arbeidet består i:

- tilpasning, eller tilrettelegging av utslippsoversikter, eksempelvis basert på informasjon fra MIL 2, men vesentlig basert på foreliggende data fra nasjonale prosjekter
- beregning av spredning, transformasjon og deposisjon av spesifiserte komponenter som  $SO_x$ ,  $NO_x$ , partikler eller POM
- eksponeringsberegninger i en befolkningsfordeling som endrer seg i konsentrasjonsfeltet (trafikkmiljø, utendørs/innendørs)
- beregning av eksponering via føde, f.eks. for toksiske elementer, karsinogene eller mutagene stoffer



Figur 2: Prinsippskisse for beregning av forurensningsbelastningen via luft og miljø på mennesker .

Modellenes kompleksitet og oppbygging er svært avhengig av:

- kildens form, sammensetning og egenskaper
- geografisk skala
- reseptorer (menneske, dyr, planter)
- mulige opptaksveier, og biologisk halveringstid

Fordi de relative bidragene fra forskjellige kildetyper vil avhenge av hvilket område og hvilke komponenter en vurderer, har prosjektgruppen i MIL 4 valgt å la fase 2 og 3 bestå av en rekke delprosjekter, som samlet vil gi et bilde av de relative eksponeringsbidragene og spredningen i disse resultatene i Norden.

Tabell 1 gir en oversikt over de delprosjektene som bruker kildeorienterte modeller for å kvantifisere de relative bidragene.

*Tabell 1: Oversikt over delprosjekter som anvender kildeorienterte modeller i fase 2 og 3 av MIL 4.*

PROSJEKTGRUPPE	STUDIEOMRÅDE	ANSV.INST.	METODIKK
1 Eksponering SO <sub>2</sub> , NO <sub>x</sub>	a) Helsinki	FMI	Modell: spredn.-befolkn.-eksponering
	b) Oslo	NILU	" " "
	c) Stockholm	SMHI	" " "
	d) Göteborg	IVL/SMHI	Data-analyse NO <sub>2</sub> /andre komp.
2 Eksponering via luft og matvarer av metaller	a) Sjælland	Studsv.En.	Compartmentmodell Cd
	b) Sarpsb.-Fredr.	NILU	Compartmentmodell Pb, Cd

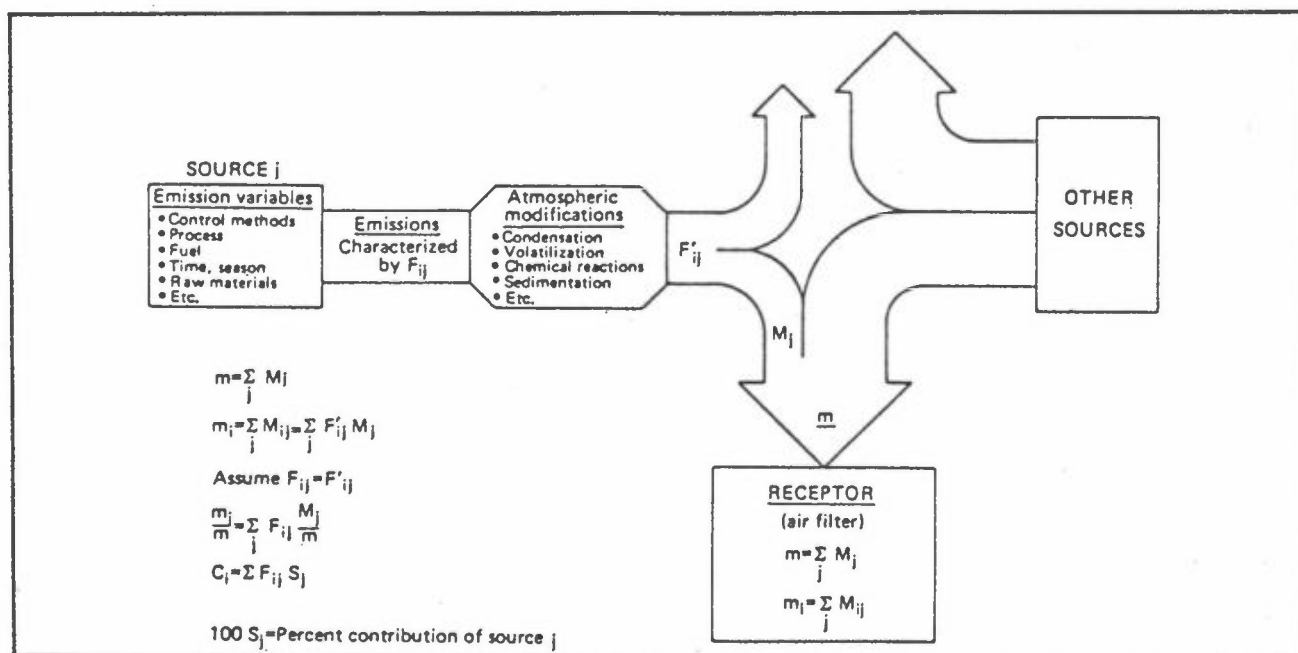
#### 4 RESEPTORMODELLER

Mens kildeorienterte modeller starter med kilden og beregner seg fram til konsentrasjonene, starter reseptormodellene med målte konsentrasjoner og estimerer bidraget fra de forskjellige kildene. Reseptormodellen har særlig vært anvendt på svevestøv-data, ved bestemmelse av partiklenes egenskaper, sammensetning, størrelsesfordeling og tidsvariasjon.

I reseptormodellene anvendes en rekke statistiske/matematiske metoder for å identifisere de forskjellige kildene. Dette krever at en har målt mange variable (komponenter) i hver prøve av et rimelig antall prøver. Flere forskjellige typer reseptormodeller har vært anvendt:

- faktoranalyse
- kjemisk massebalanse
- klusteranalyse
- anrikningsfaktorer
- tidsseriekorrelasjon
- multivariabel analyse
- mønstergjenkjennelse
- forurensningsprosesser

For å kvantifisere relative bidrag fra forskjellige kilder har kjemisk massebalanse oftest vært anvendt. Prinsippene ved denne metoden er vist i figur 3.



Figur 3: Skjematisk framstilling av reseptormodell basert på kjemisk massebalanse-metoder.

To delprosjekter er igangsatt som direkte anvender slike metoder:

- delprosjekt 3a: Tillemping av "source-receptor"-modeller på resipientdata i Norden (IVL)
- delprosjekt 3b: Belastningen av PAH fra forskjellige kilder i Sundsvall estimert ved hjelp av reseptormodeller (NILU)

To andre delprosjekter har tilknytning til denne typen analyser og omhandler: total svevestøvbeklastning i København (inkludert reemisjonens bidrag) og ulike kilders bidrag til tungmetalldeposisjon i Helsingfors analysert fra prøver av moser i området.

Ingen av disse delprosjektene egner seg til å vurdere helseaspektene ved luftforurensningene. De er mer direkte knyttet til MIL 4-problemstillingen "kvantifisering av relative bidrag". Vi skal derfor gå tilbake til de kildeorienterte modellene som fra et helsemessig synspunkt er mer interessante å se nærmere på.

## 5 EKSEMPLER PÅ EKSPONERINGSBEREGNINGER

Det foretas beregninger av bidraget til luftkvaliteten og eksponeringen av mennesker av SO<sub>2</sub> og NO<sub>2</sub> for de største byområdene i Norden, samt eksponering av en del utvalgte toksiske elementer for to områder; Sjælland og Sarpsborg/Fredrikstad. En del arbeid er allerede utført for Oslo, og dette er vist som eksempel nedenfor.

### 5.1 Eksponering av SO<sub>2</sub> og NO<sub>2</sub> i Oslo

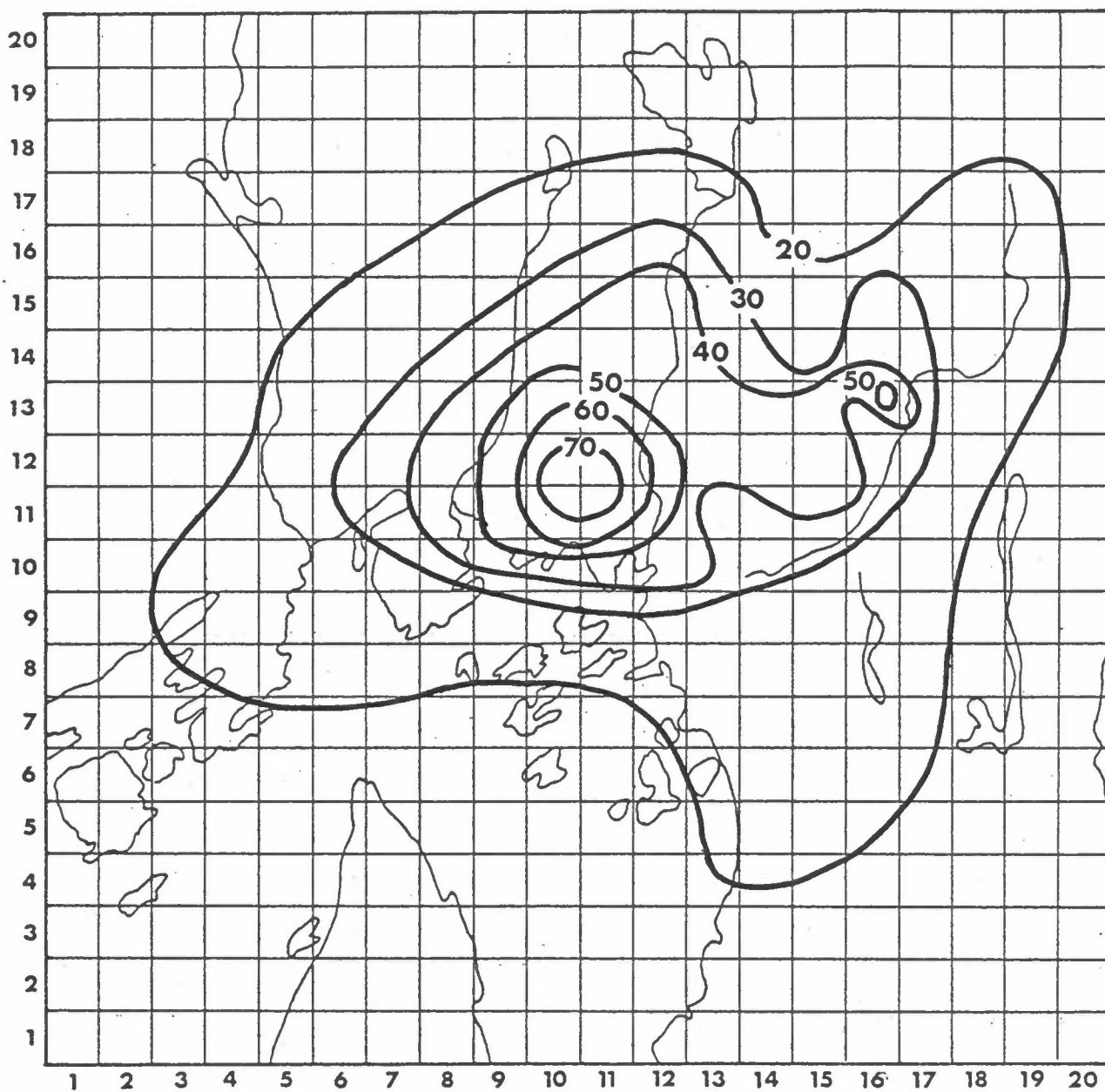
En kartlegging av befolkningseksponeringen for endel luftforurensningskomponenter er utført i samarbeid med Statens forurensningstilsyn (SFT) og Oslo Helseråd (3). Resultatene har dannet grunnlag for en vurdering av helsevirkninger av luftforurensninger på befolkningen i Oslo.

Beregningene består av utslippsoversikter basert på: oljeforbruk (km<sup>2</sup>)/utslippsfaktorer, trafikkteillinger (km vei pr. km<sup>2</sup>)/trafikkarbeid/utslippsfaktorer, kull/koks-forbruk, industriutslipp, søppel-forbrenning. For konsentrasjonsberegningene er det brukt frekvensfordelinger av vind og spredningsforhold samt detaljerte meteorologiske data i forurensningsepisoder.

Forskjellige spredningsmodeller er kombinert:

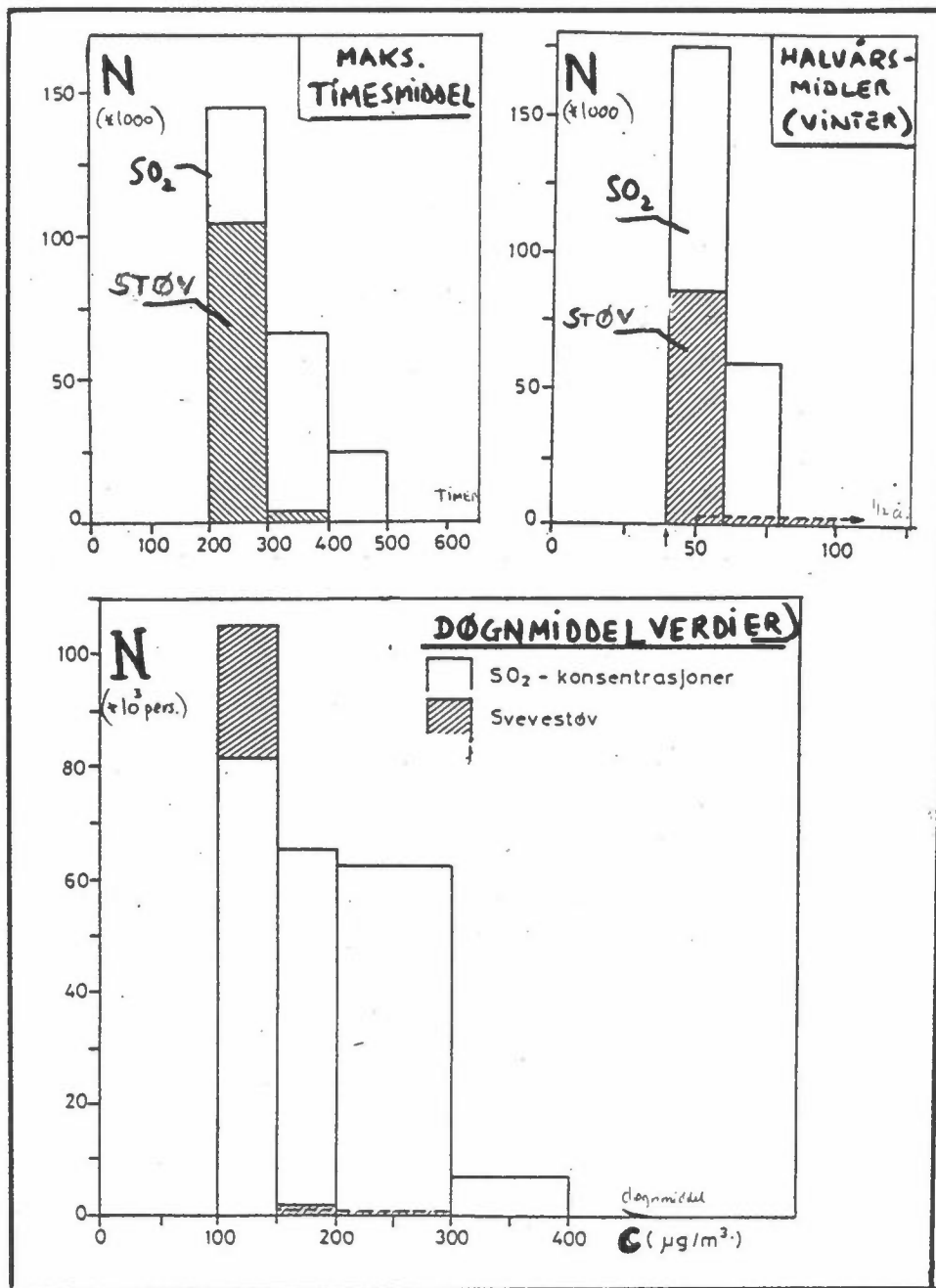
gatemodell (statistisk empirisk) - enkeltkilder (Gauss-modell) - arealkilder i by, langtidsmiddel (multipelkilde Gaussmodell) - episoder (endelig differens) - NO-NO<sub>2</sub> (spesiell modell for transformasjon).

På grunnlag av forurensningskart, som for eksempel vist i figur 4, har en beregnet hvor mange mennesker som eksponeres for luftforurensninger over visse konsentrasjonsgrenser og midlingstider. Eksponeringsberegningene er basert på befolkningsfordeling innen hver km<sup>2</sup>, data fra tidsnyttingsundersøkelsen og om reisemønster og transportmåter. Innendørskonsentrasjoner og eksponeringen i trange gater er spesielt vurdert.



Figur 4: SO<sub>2</sub>-konsentrasjoner over Oslo i vinterhalvåret (µg/m<sup>3</sup>).

Eksponeringen er presentert som vist ved eksempelet i figur 5.



Figur 5: Befolkningseksposering av SO<sub>2</sub> og svevestøv for forskjellige midlingstider. Histogrammene angir hvor mange mennesker som utsettes for konsentrasjon mellom angitte grenser.

Tilsvarende beregninger er utført for nitrogendioksyd (NO<sub>2</sub>).  
En oppsummering av resultatene er vist i tabell 2.

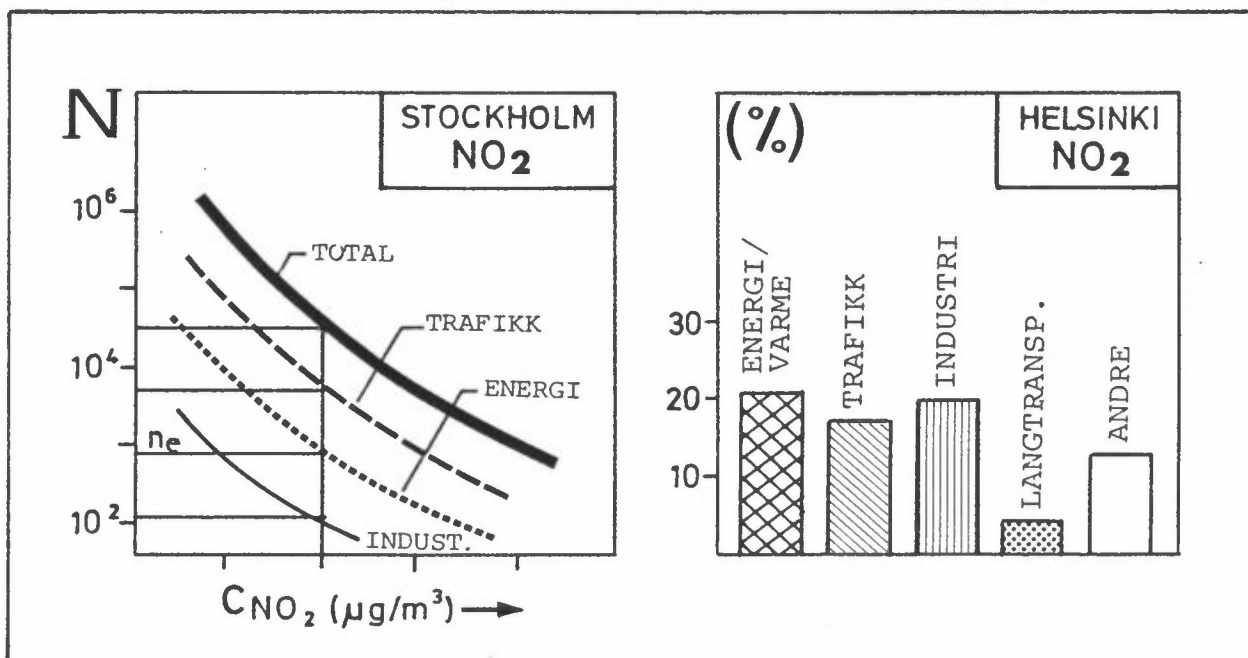


Tabell 2: Antall mennesker eksponert for gitte konsentrasjoner i Oslo.

Komponent	Midlingstid	Konsentrasjon ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Antall mennesker eksponert
$\text{SO}_2$	1 h	200-300	100 000
		> 400	25 000
	døgn	> 300	8 000
$\text{NO}_2$	1 h	200-300	13 000
		> 400	500
	døgn	100-150	2 200

I beregningene som er utført i Oslo hittil kan en ikke skille eksponeringsbidragene fra de forskjellige kildegruppene. Dette er målet med de undersøkelsene som i fase 2 og 3 av MIL 4 utføres for Oslo og dessuten for Helsingfors og Stockholm. I Oslo er det dessuten ønskelig med en etterprøving av en del av metodene.

Resultatene kan da f.eks. presenteres som vist i figur 6.

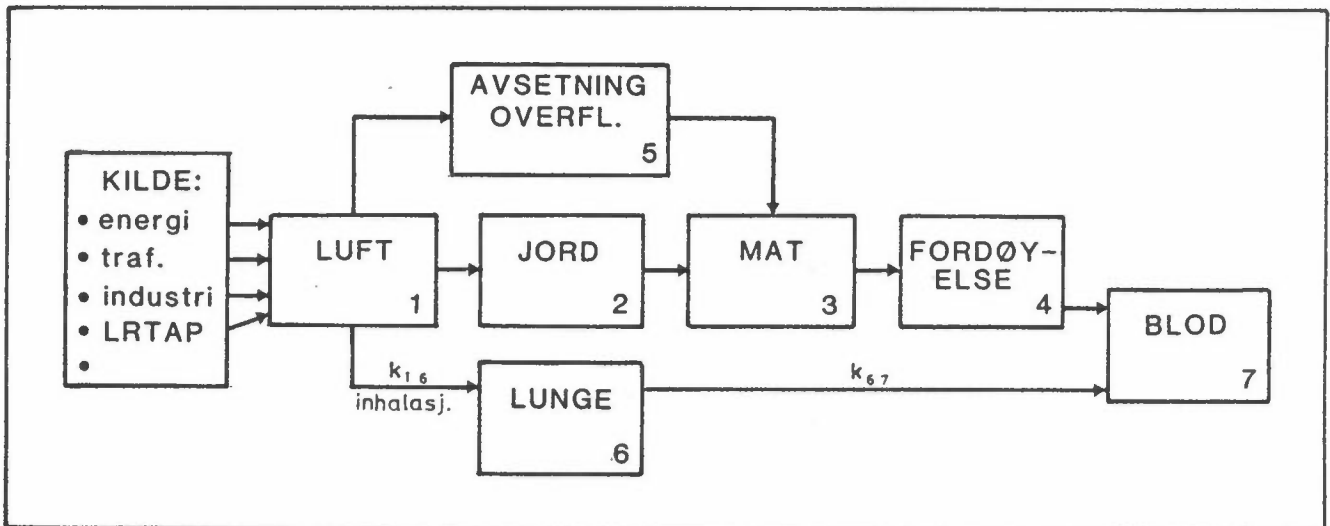


Figur 6: Relativ befolkningseksponering av  $\text{NO}_2$  fra forskjellige kilder:  
 a) antall personer eksponert for maksimale timesmidlet  $\text{NO}_2$ -konsentrasjon i Stockholm  
 b) prosentvis relativt bidrag til total befolkningseksponering av  $\text{NO}_2$  i Helsingfors.

Befolkningsdosen beregnet i figur 6b kan være basert på en kopling av årsmiddel-konsentrasjonsfordeling og befolkningsfordeling. En annen metode går ut på å beregne individ-dosen for et begrenset antall person-grupper, som en kjenner levemønsteret for. Totaldosen fås ved produktet av individ-dose og antall personer i hver gruppe.

### 5.2 Blyeksponering ved inhalasjon og via føde

En enkel kvasistasjonær boksmoell ("compartment-model") for beregning av blyeksponering til blod, som resultat av blyutslipp i luft er testet på data fra Oslo. En prinsippskisse av modellen er vist i figur 7.



Figur 7: En prinsippskisse av en boksmoell for beregning av bly-blodkonsentrasjonen hos utvalgte befolkningsgrupper.

Ved beregninger av inhalasjonsbidraget tas det hensyn til menneskenes bevegelsesmønster, samt konsentrasjoner utendørs/innendørs, i gatetverrsnittet og ved spesielt store utslipp.

Innendørskonsentrasjonen er beregnet av en modell som bl.a. tar hensyn til:

- 1) fluks av forurensninger utenfra og inn i bygningen gjennom dører, vinduer, vegger inkludert filtrerings-effekter
- 2) fluks ut av bygning
- 3) prosesser som fjerner forurensning, avsetning, filtrering, oksydasjon, etc.
- 4) forurensning generert innendørs; røking, koking, støvsuging, etc.

Endring i massen av forurensning innendørs,  $dQ$  ( $\mu\text{g}$ ) er gitt ved:

$$(dQ/dt) = (1 - F)qC_o - qC_i - kQ + S$$

hvor  $F$  = filtrering,  $q$  = luftvolum,  $k$  = utfellingshast.,  
 $C_o$  = utendørskons.,  $C_i$  = innendørskons.,  $S$  = innendørskilder.

For små partikler kan ligningen reduseres til:

$$\bar{C}_i = (1 - F)\bar{C}_o + \bar{S}/q$$

Denne ligningen er anvendt for våre data i Oslo hvor det finnes empiriske uttrykk for  $F$  og  $\bar{S}$ .

Midlere årseksponering av bly ble estimert på basis av beregnede middelkonsentrasjoner i de forskjellige aktivitetsklassene (nærmiljøene) som vist i tabell 3.

Tabell 3: Årsmiddeleksponering av bly ( $\mu\text{g}\cdot\text{y}\cdot\text{m}^{-3}$ ) som resultat av inhalasjon for forskjellige befolkningsgrupper i Oslo.

Group of people	Living outside centrum	Living inside centrum
Employed - factory	0.61 <sup>1)</sup>	0.96
Employed - offices	0.36	0.76
Unemployed parter	0.20	0.74
School student	0.22	0.65
Retired person	0.22	0.78
The "average" person in Oslo	0.36	0.83

<sup>1)</sup>An example estimate of the annual exposure of lead to a person living at Malmøya and working in a factory at Økern is given below:

$$\begin{aligned}
 E(\text{Pb})_p &= \sum_i t_i \cdot [\text{Pb}]_i = (\text{work, factory, Økern}) + (\text{home, Malmøya}) + \\
 &\quad (\text{store, restaurant, Stortorget}) + (\text{sidewalk, centrum, Stortorget}) + (\text{work outside home, Malmøya}) + \\
 &\quad (\text{transit, Økern}) + (\text{play, park Malmøya}) \\
 &= (5.3 \cdot 1.5 + 14.9 \cdot 0.16 + 0.3 \cdot 0.6 + 1.1 \cdot 1.89 + \\
 &\quad 0.6 \cdot 0.16 + 1.2 \cdot 1.5 + 0.6 \cdot 0.16) / 24 \\
 &= 0.607 \mu\text{g}\cdot\text{y}\cdot\text{m}^{-3}
 \end{aligned}$$

Disse dataene ble igjen brukt til å beregne blyeksponeringen til blod via inhalasjon antatt at et gjennomsnitts voksent menneske puster  $8000 \text{ m}^3$  pr. år, at partikkelretensjonen i lungene er 35%, at absorpsjonen i blod er 50% og at oppholdstiden for bly i blod er ~ 23 dager. ( $T_{1/2} \sim 16 \text{ d}$ ).

Blyeksponeringen via matvarer ble estimert ut fra data om blykonsentrasjonen i en del vesentlige matvarer i Østlandsområdet. Det ble her antatt at absorpsjon av bly til blod fra fordøyelsessystemet var 10%, og at forbruket var som for en gjennomsnitts voksen person. Her har en i den siste tiden videreført "compartment"-modellen for ut fra emisjonsdata å kunne estimere konsentrasjonene i de forskjellige "compartments", luft, jord, røtter, bladverk, kjøtt, melk, etc.

Dette arbeidet videreføres i forbindelse med undersøkelser av luftforurensningssituasjonen i Sarpsborg/Fredrikstad etter oppdrag fra SFT.

Estimat av totaleksponering av bly i Oslo (4) har vist at opptaket via inhalasjon for et menneske som bor ved bykjernen (Økern) og jobber i sentrum, representerer omtrent 30% av den totale eksponeringen.

Tabell 4 viser også at et menneske som bor utenfor Oslo og ikke eksponeres for blybelastningen i gatene, bare får ca 10% av blybelastningen via inhalasjon. Den dominerende kilden til blyopptaket i Oslo er biltrafikken.

Tabell 4: Total eksponering av bly ( $\mu\text{g}$  pr dl blod pr år).

Sted	Eksponeringsgruppe	Eksponering ( $\mu\text{g}\cdot\text{y}\cdot\text{dl}^{-1}$ blod)		% inhalert av total
		via inhalasjon	via føde)	
Oslo	Bor og arbeider nær sentrum	1.4	3.7	27
	Bor utenfor, arbeider nær sentrum	0.6	3.7	14
	Bor og arbeider utenfor sentrum	0.4	3.7	10
Tur (Polen)	I landsby v/kullfyrt kraftverk	0.3	16.7	1.8

I området rundt et stort kullfyrt kraftverk (og annen industri) i Polen fører nedfallet av bly over et stort landbruksområde til at eksponeringen via matvarer dominerer helt over eksponeringen via inhalasjon. Inhalasjonsandelen er bare 1.8% av total eksponering her.

## 6 AVSLUTTENDE KOMMENTAR

Den videreføringen av konsentrasjonsberegninger til også å kunne beregne eksponering, som er inkludert i en del av MIL 4-prosjektene, er et viktig skritt videre for å få et bedre grunnlag til vurdering av helseaspektene ved luftforurensningene.

Det vil fortsatt bli arbeidet særlig med å:

- bedre innendørs/utendørs konsentrasjonsberegninger
- bruke befolkningsdata; fordeling og livsmønster
- framskaffe bedre informasjon om produksjon, forbruk og innhold av forurensninger i matvarer
- etablere modeller for å beregne konsentrasjonene i de forskjellige næringskjedene
- verifisere eksponeringsberegninger mot data for konsentrasjoner i forskjellige organer.

## 7 REFERANSER

- (1) Sivertsen, B. MIL 4, Relative bidrag av forurensninger til menneske og miljø fra forskjellige kilder (fase 1). Lillestrøm 1982. (NILU OR 50/81.)
- (2) Sivertsen, B. MIL 4, Relative bidrag av forurensninger til menneske og miljø fra forskjellige kilder, Program for fase 2 og 3. Lillestrøm 1982. (NILU OR 20/82.)
- (3) Grønskei, K.E.  
Gram, F.  
Larssen, S. Beregning av sprednings- og eksponeringsforhold for visse luftforurensningskomponenter i Oslo. Lillestrøm 1982. (NILU OR 8/82.)
- (4) Pacyna, J.M.  
Sivertsen, B. Exposure of lead entering the human body through inhalation. Lillestrøm 1982. (NILU TR 1/82.)

APPENDIX C  
PROPOSALS FROM WORKSHOPS  
GROUP 1: TOXICOLOGY  
GROUP 2: EPIDEMIOLOGY

STUDY TOX 1

FÖRSLAG TILL NORDISKT SAMARBETSPROJEKT

Deltagare: Institutt for medisinsk genetikk, Universitetet i Oslo :

Dr. Anne-Lise Børresen

Prof. Kåre Berg

Dr. Terje Hovland

Institutionen för Medicinsk Näringslära

Karolinska Institutet:

Dr. Rune Toftgård

Fil.kand Bo Franzén

Prof. Jan-Åke Gustafsson

Relation receptorinteraktion och AHH- inducibilitet i humana lymfocyter.

Konkreta samarbetspunkter:

- förekomst av TCDD-receptor i lymfocyter från personer med genetiskt karakteriserad AHH-inducibilitet.
- korrelation mellan receptornivå och inducerbarhet
- betydelsen av genetiska faktorer för receptornivå
- korrelation receptoraffinitet och induktionsförmåga för specifika ligander
- förekomst av TCDD-receptor i andra humana cellinjer (fibroblaster)
- uppkomst av specifika DNA-addukter vid exposition för B(a)P in vitro, bindning till specifika sites?
- AHH-aktivitet i färskpreparerade lymfocyter som expositionsått
- transport av TCDD-receptorligander över cellmembran via lipoproteinreceptorer?



Önskemål om resurser:

Medel för forskarutbyte på pre-doktor nivå. Avser kortare perioder för att utnyttja teknik befintlig på respektive laboratorium.

Driftsmedel för utförandet av ovanstående samarbetsprojekt.

STUDY TOX 2

NORDISK SAMARBEID

Institutt for farmakologi og toksikologi, Avdeling for medisin ,  
Universitetet i Trondheim, Norge v/dosent Odd G. Nilsen.

Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige v/prof. Jan-Åke  
Gustafsson.

Prosjekt: Lett flyktige forbindelser (løsningsmidler) i luft-  
forurensningssammenheng.

Trondheim har bygget ut ekspertise i inhalasjonstoksikologi, og har i den sammenheng konstruert inhalasjonskamre hvor en samtidig kan eksponere opp til 120 smånagere for forskjellige konsentrasjoner av luftforurensninger ved forskjellig tidslengde. En har dessuten ekspertise i toksikokinetikk; dvs. hvordan substanser absorberes, akkumuleres og elimineres i organismen. Det er av sentral betydning å vite disse egenskaper for et kjemikalium om en skal kunne utføre en forsvarlig risikoevaluering.

Sentralnervesystemet er spesielt utsatt ved eksponering (inhalasjon) av løsningsmidler. Metoder til å studere slike effekter er utviklet ved Karolinska Institutet i Stockholm.

Ved et samarbeid kan en utføre en grundig evaluering av helse-  
risiko forbundet med inhalasjon av aktuelle løsningsmidler i for-  
urensningssammenheng (f.eks. bilavgasser, industri og privat for-  
bruk) ved samtidige studier av akkumuleringsegenskaper og CNS-  
effekter.

Det vil være ønskelig å knytte en Nordisk stipendiat til et slikt  
prosjekt. Den rekrutterte stipendiat bør være norsk, slik at det  
toksikologiske miljø i Norge, etter samarbeidets avslutning kan  
bli styrket med en person med erfaring fra et nordisk toksikologisk

miljø.

Tid for prosjektet: 3 år, 2 år: Sverige  
1 år: Norge

Etableringstilskudd for midlertidig opphold i Sverige bør skaffes. Om stipendiaten velger å pendle Norge/Sverige pga. familiesituasjonen bør det gis reisetilskudd. Det bør også gis midler til dekning av driftsutgifter.

Den utvalgte stipendiat bør kunne dokumentere visse basalkunnskaper i toksikologi.

Et arrangement med utbytting av stipendiater eventuelt "post-doctorates" bør etableres mer permanent i Nordisk sammenheng.

STUDY TOX 3

ANSØGNING OM ØKONOMISK BIDRAG TIL INTERNORDISK  
SAMARBEJDE MELLEM DANMARK OG SVERIGE

Hygiejnisk Institut  
Københavns Universitet

Termokemiska Laboratoriet  
Kemi Centrum  
Lunds Universitet  
samt Forskningsavd. 1  
Medicinska Kliniken  
Lasarettet i Lund

Angående udvikling af metode for studier over forskellige agens effekter på forskellige cellepopulationers totalmetabolismer og enzymaktiviteter samt enkelte cellers vitalitet i relation til exposition for disse agens og kombinationer af disse.

På den svenske side er der udviklet en teknik for mikrokalorimetrisk studier af forskellige cellepopulationers metabolisme (varmeafgivelse). For at kunne tilpasse metoden til de ønskede studier indenfor toksikologien arbejdes der for tiden med udvikling af teknikken for at medgive kontinuerlig tilførsel af ønskede substanser med den målsætning at kunne studere forandringer i cellernes totale metabolisme før og efter exposition. Herved opnås en mulighed til at registrere den momentane forandring ved cellernes kontakt med exponeret agens.

Den mikrokalorimetrisk metode, som vi arbejder med, muliggør studier af forandringer i varmeproduktionen på ca. 1 milliondedels °C i cellepopulationer ned mod 100-50.000 celler med et energiniveau på ca. 10 pW . Metoden er således meget sensitiv men uspecifik.

Vi har derfor udviklet en metode på den danske side, som muliggør studier på enkelte cellers viabilitet og kan stille denne i relation til cellernes indhold af forskellige metalpartikler. Denne metode er specifik og bygger på en kombination af lys-og scan-

ningelektronmikroskopi med energi dispersiv røntgen analyse.

Ved at kombinere begge disse metoder opnås et interessant "instrument" for studier af cytotoxiske kombinationseffekter af f.eks. forskellige metalpartikler.

Studierne omfatter endog registrering af effekter på forskellige enzymsystemer og kan endvidere egne sig til immunologi og cancerforskning. De cellepopulationer, som for tiden studeres, er alveolære makrofager fra kaninlunger, men studierne kan også udføres på andre cellelag endda fra mennesker.

Projektet, som er i god udvikling, har økonomiske vanskeligheder først og fremmest vedrørende transporten mellem begge universiteter. Videre kræves en del kompletterende udrustning i form af ampuller til mikrokalorimeter "Bioaktivitetsmonitor LKB" samt en impaktor for partikelseparationer. Det instrument, som vi arbejder med, har været den eneste internationalt forekommende. For nyligt er det begyndt at markedsføres, og vi har købt det første eksemplar til instituttet i København. Det ville være meget positivt at få hjælp til projektet, så det internordiske samarbejde kan forstærkes og at "know-how" på området kan spredes i Norden, bl.a. ønsker vi samarbejde med Wallenberglab. i Stockholm. Derfor søges Nordisk Ministerråd om følgende:

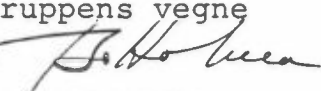
Rejseomkostninger, Lund-Malmø-Kbh.-Stkh.....	15.000	Dkr.
Bidrag til telefonomkostninger.....	5.000	-
2 sæt ampuller, specieltilvirket i rustfrit stål, á 12.000 kr. ....	24.000	-
Impaktor .....	29.000	-
Mikromekaniske konstruktioner .....	25.000	-
2 sæt kaninbure á 8.000 kr. + moms .....	20.000	-
uforudset .....	<u>10.000</u>	-

IALT:

128.000 Dkr.

=====

I projektet deltager:  
Prof. Ingemar Wadsö  
Doc. Mario Monti  
Dr. fil.lic. Sven Arne Thorén  
Prof. med.dr. Bo Holma

På projektgruppens vegne  
Bo Holma   
Hygiejnisk Institut  
Blegdamsvej 21  
2100 København Ø

STUDY EPI-1

STANDARDIZATION OF METHODS USED IN SURVEILLANCE OF  
SYMPTOMS OF BRONCHIAL ASTHMA IN AREAS OF HEAVY AIR POLLUTION

It has been reported since the 1960's that persons suffering from bronchial asthma are particularly sensitive to cigarette smoke. In a population study in Finland in 1980, persons with respiratory symptoms typical to bronchial asthma, reported as a response to interview questions, that cigarette smoke was most often aggravating their symptoms. In Metropolitan New York City, symptoms of bronchial asthma and the visits to physicians of these patients increased when SO<sub>2</sub> concentration in the air exceeded 310 µg/m<sup>3</sup> (Cohen et al, 1974). The lowest concentration of SO<sub>2</sub> in the air, that has been reported to aggravate the symptoms is 200 µg/m<sup>3</sup> (Cohen 1972).

Surveillance of symptoms of asthma by self-administered diary and daily measurement of PEF value of the patient for longer periods of time can be related to the variation of local air pollutant concentration. This gives a basis to determine the regulatory highest value of substances in community air.

In Finland this methodology has been applied in three studies on possible effect of air pollution on persons suffering from bronchial asthma. Similar studies are in the planning stages in Norway and Sweden.

It is desirable that registration of symptoms could be standardized as far as possible. To achieve this, research workers involved in these on-going studies must meet to discuss the matter and agree on all details. It is estimated to take 3 meetings during 1983. Estimated expenses are 35.000 NOK

Tentative group membership:

Paula Kuusisto - Finland  
Tuula Putus-Tikkanen- Finland  
Jocelyne Clench-Aas - Norway  
Yet to be determined (1) - Sweden

STUDY EPI 2

A common tool in epidemiological investigations is the questionnaire. Many groups have independently developed and used questionnaires. We are proposing that members from each country get together to discuss the possibility of setting up a questionnaire bank. This would provide a fund of questions to be used in studies in each country that could then be compared one with another.

That which needs to be done is

- 1) Establish general areas of interest (e.g. reproductive history, smoking habits, daily logs etc.)
- 2) Set up a format for such a questionnaire bank
- 3) Collect currently utilized questionnaires with information on their use and feasibility.
- 4) Discuss common translational problems.
- 5) Set up common data base systems.

Membership in this group is tentatively:

Finland, Pekka Roto	Norway, Jocelyne Clench-Aas
Denmark, to be determined	Sweden, to be determined.

1. Epidemiologisk koordinerende komité

Bestående av 8 medlemmer, to fra hvert land. Komitéen skal møtes tre ganger i løpet av 1983.

Mål: Å utvikle et tverrfaglig forskningsprogram i epidemiologi.

Blant de opprinnelige forslag er:

1. Kartlegging av forurensning og helseinformasjon fra dataregistre slik som helse- og fødselsregisteret.
2. Standardisering av metodikk og databearbeiding.

2. Toxikologisk koordinerende komité

Bestående av 8 medlemmer, to fra hvert land. Komitéen skal møtes tre ganger i løpet av 1983.

Mål: Å utvikle et mer tverrfaglig nordisk forskningsprogram.

Vedlagt følger sammendrag fra Ole Andersen, Danmark og Tore Sanner, Norge som gir nærmere informasjon om mulige emner denne komitéen kan ta opp.

3. Administrativ komité

For å sikre at eventuelle nydannede prosjekter blir fullført, behøves en sentral koordinering. Dette gjelder spesielt de to koordinerende komitéene. Det er foreslått at NMR oppnevner Dr. Jocelyne Clench-Aas til å fortsette sin rolle som sentral koordinator ut 1983.



Addendum til 2.toksikologisk koordinerende komité.

SAMMENDRAG FRA OLE ANDERSEN, DANMARK

1. Koordinering: Der bør nedsættes et fællesnordisk koordinationsudvalg for luftforureningsforskning. Dette udvalg skal via nationale repræsentanter indsamle oplysning om pågående forskning med henblik på optimal internordisk kontakt og videnuudveksling, optimal udnyttelse af ressourcer, samt initiering af fællesnordiske projekter.

2. Information: På grundlag af det ovenfor foreslående udvalgs arbejde bør der oprettes et "kartotek" over pågående luftforureningsforskning i de nordiske lande, inden for:

- prøvetagningsteknologi
- fysisk karakterisering
- kemisk karakterisering
- biologisk testning

af partikulær og anden luftforurening. Oplysningerne vil naturligt fordele sig i:

- projekt-katalog
- metodekatalog
- prøvecatalog (partikler, kondensater, filtre, ekstrakter)

Et sådant katalog vil fremme tværfaglige, internordiske projekter.

3. "Prøvebank": På grundlag af allerede eksisterende prøver fra tidligere og igangværende projekter bør oprettes en fællesnordisk "prøvebank" med prøver som omtalt under "prøvekatalog". Denne bank bør også indeholde referencestoffer, f.eks. Nitropyrener, asbest,  $Ni_3S_2$ , poolede luftforureningsprøver, standard kulflyveaske og standard Dieselemission. Da luftforureningsprøver er kostbare vil adgang til sådanne prøver sandsynligvis kræve dokumentation for anvendelsens relevans. Prøvebanken behøver ikke at være fysisk samlet på et sted, men kan fungere ved i det ovenfor foreslående prøvecatalog at anføre hvilke prøver, der er tilgængelige for nye projekter.

4. Korrelationsstudie: Der bør initieres et internordisk korrelationsstudie af en eller få partikulære luftforureningsprøver, med direkte short term in vivo test af partiklerne, direkte assay af partiklerne in vitro i fagocyterende celler, samt indirekte assay af tilsvarende

organiske ekstrakt(er) i en række genotoksicitets-tests fra Salmonella assay'et over in vitro tests i pattedyrceller til hud carcinogenese test in vivo i SENCAR mus. Dette studie bør hovedsagligt gennemføres ved frivillige bidrag fra deltagerne.

Realisering af forslag 1-3 vil ikke kræve store udgifter, da en stor del allerede er realiseret i mindre målstock, f.eks. i de svenske projekter omkring kulforbrændings- og automobilemissioner.

På grund af en forventet stor fremtidig forskningsinvestering i Dieselemissioner, hvor den partikulære Dieselemissions mulige carcinogenicitet for tiden diskuteres vil et korrelationsstudie med Dieselpartikler være meget relevant.

Addendum til 2.toksikologisk koordinerende komité

SAMMENDRAG FRA TORE SANNER, NORGE

Hensikten med prosjektet er å evaluere bruk av toksikologiske korttidstester ved vurdering av relativ lungekreftrisiko i forbindelse med ulike typer forurensninger i omgivelsesluft. Prosjektet er målrettet og vil være av verdi for myndighetene i forbindelse med eventuelle tiltak for reduksjon av luftforurensning.

Ved vurdering av lungekreftrisiko ved luftforurensninger er epidemiologiske undersøkelser en viktig del. Imidlertid vil det ved vurdering av relativ risiko ved forskjellige forurensningskilder, f.eks. diesellavgasser, avgasser fra bensinmotorer, vedfyring, ulike industriutslipp osv. være vanskelig å få gode epidemiologiske data. Dette skyldes delvis at utviklingen av kreft tar lang tid, og at det i denne perioden skjer både kvalitative og kvantitative forandring av forbindelsene i utslippene, såvel som i livsstil hos befolkningen, og da spesielt når det gjelder sigarettforbruk. Ved vurdering av relativ risiko av utslipp i omgivelsesluft, må man foreta en samlet vurdering av epidemiologi, dyreforsøk, kjemisk sammensetning samt resultater fra biologiske korttidstester.

Biologiske korttidstester spiller idag en viktig rolle i de vurderinger som foretas vedr. helserisiko av kjemiske stoffer. Når det gjelder forurensninger i omgivelsesluft, har bruken av biologiske korttidstester hittil i stor utstrekning gått ut på å vise utslag samt å prøve å identifisere de stoffer i omgivelsesluft som forårsaker utslagene. De ulike korttidstestene gir tildels utslag på forskjellige typer forurensninger, og det er derfor ønskelig å benytte et batteri av slike biologiske korttidstester, dersom resultatene skal brukes til å sammenligne risiko ved ulike utslipp. Statens forurensningstilsyn startet derfor i 1981 et forprosjekt for å vurdere hvilke biologiske korttidstester som eventuelt kunne gå inn i et slikt batteri. På bakgrunn av disse undersøkelsene, kom man frem til 4 biologiske korttidstester som det ville være ønskelig å benytte i en videre undersøkelse.

I fase II av prosjektet som det søkes om midler til, vil omgivel-  
sesluft med forurensninger fra spesifikke kilder bli undersøkt.  
Det er ønskelig å foreta målinger på 2-5 forskjellige utslipps-  
kilder (f.eks. avgasser fra bensinmotorer, dieselmotorer, vedfyring  
og eventuelt et eller to forskjellige industri-anlegg) med de 4  
biologiske korttidstestene som ble benyttet under fase I. Det kan  
være aktuelt å utvide prøve-repertoaret med ytterligere en eller  
to biologiske korttidsprøver. Innsamlingene og målingene bør  
gjøres minst 2 ganger for å kontrollere reproduserbarheten av  
resultatene. Helst bør det foretas flere innsamlinger for å kunne  
vurdere årstidsvariasjoner. I tillegg til de biologiske korttids-  
testene må det gjøres visse kjemiske analyser. Det vil være til-  
strekkelig å samle prøver på filter. Prosjektet kan - om ønskelig  
- legges opp på en slik måte at deler av prosjektet utføres i  
ulike land.

På basis av resultatene vil det bli gjort forsøk på å vurdere  
den relative lungekreftrisiko ved de undersøkte utslippskilder.  
Ved vurderingen vil resultater fra de biologiske korttidstestene  
og annet tilgjengelig materiale (dyreforsøk og epidemiologiske  
undersøkelser, samt kjemisk sammensetning) bli benyttet. Til  
slutt vil det på basis av evalueringene bli vurdert hvor gode de  
anvendte metoder har vært.

BUDSJETTFORSLAG FOR 1983

Stud. Tox 1 (6 medlemmer)

Reiseutgifter for 2 reiser á 2 personer NOK 20.000

Stud. Tox 2 (2 medlemmer)

En planleggingsreise á 1 person " 5.000

Stud. Tox 3 (4 medlemmer)

Reiseutgifter for 2 reiser á 2 personer " 20.000

Stud. Epi. 1 (4 eller 5 medlemmer)

Reiseutgifter for 3 reiser á 4 personer " 35.000

Stud. Epi. 2 (3 eller 4 medlemmer)

Reiseutgifter for 2 reiser á 3 personer " 30.000

Koordinerende komité - tox (8 medlemmer)

3 møter á 6 personer " 100.000

Koordinerende komité - epi (8 medlemmer)

3 møter á 6 personer " 100.000

Totalsøknad NOK 310.000

Underposter - toxikologiske undersøkelser Nkr. 145.000

- epidemiologiske " " 165.000

Et møte mellom de fire kontaktpersoner for å diskutere de enkelte forslag for 1984 vil finne sted i april 1983. Nkr. 5.000

Administrativ koordinering ved NILU (J.Clench-Aas) " 35.000

Et foreløpig budsjettforslag for 1984 vil ligge på ca 1 million NOK. likelig fordelt mellom de to gruppene toksikologi og epidemiologi.

APPENDIX D  
PARTICIPANT LIST

PARTICIPANT LIST

Responsible for the seminar

Jocelyne Clench-Aas,  
Ph.D., Dr. Res. Science

Norsk institutt for luftforskning  
Postboks 130,  
N-2001 LILLESTRØM  
Tel: 47-2-714170

Nordisk Ministerråd

Konsulent Henrik Wickmann

Nordisk Ministerråd  
Sekretariatet  
Postboks 6753, St.Olavs plass  
OSLO 1  
Tel: 47-2-111052

PROJECT GROUP - CONTACT PERSON FROM THE FOUR COUNTRIES  
-----

DENMARK

Læge Ulla Høy Davidsen

Miljøministeriet  
Miljøstyrelsen  
Strandgade 29  
DK-1401 KØBENHAVN K  
Tel: 45-1-578310

FINLAND

Professor Olli P. Heinonen

Folkhälsolaboratoriet  
Hästhölmvägen 5N  
SF-00840 HELSINGFORS 84  
Tel: 358-0-7014457

NORWAY

Ass. overlege Harald Siem

Oslo Helseråd  
St.Olavs plass 5  
OSLO 1  
Tel: 47-2-201070

SWEDEN

Professor Jan-Åke Gustafsson

Karolinska Institutet  
Inst. för medicinsk näringslära  
Huddinge sjukhus, F69  
S-141 86 HUDDINGE  
Tel: 46-8-7461000

DENMARK

Cand.scient. Ole Andersen

Institut for Samfundsmedicin,  
Afdeling for Miliømedicin  
Odense Universitet  
J.B. Winsløvsvej 19  
DK-5000 ODENSE C  
Tel: 45-9-113333  
Lokal: 4765

Ingeniør Elsa Bach

Dansk institut for Klinisk  
Epidemiologi  
Svanemøllevej 25  
DK-2100 KØBENHAVN Ø  
Tel: 45-1-207777

Professor, dr.med. Bo Holma

Hygiejnisk Institut  
Blegdamsvej 21  
DK-2100 KØBENHAVN Ø  
Tel: 45-1-426062

Læge Anders Ottar Jensen

Sundhedsstyrelsen  
St. Kongensgade 1  
DK-1264 KØBENHAVN K  
Tel: 45-1-141011

Overlæge, dr.med. Jørgen Kieler

Fibiger Laboratoriet  
Ndr. Frihavnsgade 70  
DK-2100 KØBENHAVN Ø  
Tel: 45-1-260850

Cand.scient. Dorte Kronborg

Statistisk Forskningsenhed  
Universitetsparken 5  
DK-2100 KØBENHAVN Ø  
Tel: 45-1-353133  
Lokal: 569

Cand.scient. Preben Aagaard  
Nielsen

Miljøministeriet  
Miljøstyrelsen  
Strandgade 29  
DK-1401 KØBENHAVN K  
Tel: 45-1-578310



FINLAND

Biträdande prof.  
Antti Koivikko

Barnkliniken, Åucs  
SF-205 20 ÅBO 52  
Tel: 358-21-611611/2435

Dr. Paula Kuusisto

Lungkliniken Pikonlinna  
Taucs  
SF-335 20 TAMMERSFORS 52  
Tel: 358-31-772251

Overlege Henrik Nordman

Institutet för Arbetshygien  
Haartmansgatan 1  
SF-002 90 HELSINGFORS 29  
Tel: 358-0-47471

Dr. Tuula Putus-Tikkanen

Folkhälsoinstitutet  
Tavastvägen 6 A 10  
SF- 005 30 HELSINGFORS 53  
Tel: 358-52-45559

Dr. Pekka Roto

Tammerfors regioninstitut  
för arbetshygien  
PL 487  
SF-331 01 TAMPERE 10  
Tel.: 358-31-608111

NORWAY

Dr.philos. Tore Aune

Statens institutt for folkehelse  
Postuttak  
OSLO 1  
Tel: 47-2-356020

Dr.res.nat. Georg Becher

Sentralinstitutt for industriell  
forskning  
Postboks 350, Blindern  
OSLO 3  
Tel: 47-2-695880

Cand.real. Christel Benestad

Sentralinstitutt for industriell  
forskning  
Postboks 350, Blindern  
OSLO 3  
Tel: 47-2-695880

Professor dr.med. Tor Bjerkedal

Universitetet i Oslo  
Institutt for forebyggende  
medisin  
Gydas vei 8  
OSLO 3  
Tel: 47-2-466850

Overing. dr.philos. Anne-Lise Børresen	Oslo Helseråd Avdeling for medisinsk genetikk Postboks 1036, Blindern OSLO 3 Tel: 47-2-454115
1.konsulent Per Døvle	Miljøverndepartementet Postboks 8013 DEP OSLO 1 Tel: 47-2-419010
Overing. Berit Kvæven	Statens forurensningstilsyn Postboks 8100 DEP OSLO 1 Tel: 47-2-229810
Overlege Kjell E. Langaker	Rikstrygdeverket Drammensveien 60 OSLO 2 Tel: 47-2-444570
Dr.philos. Odd G. Nilsen	Institutt for farmakologi og toksikologi Avdeling for medisin Universitetet i Trondheim Eirik Jarlsgt 10 N-7000 TRONDHEIM Tel: 47-75-98844
Instituttssjef Brynjulf Ottar	Norsk institutt for luftforskning Postboks 130, N-2001 LILLESTRØM Tel: 47-2-714170
Siv.ing. Thomas Ramdahl	Sentralinstitutt for industriell forskning Postboks 350, Blindern OSLO 3 Tel: 47,2-695880
Forskningsssjef Tore Sanner	Laboratorium for miljø og yrkesbetinget kreft NHIK, Radiumhospitalet Montebello OSLO 3 Tel: 47-2-554080

Forsker Bjarne Sivertsen	Norsk institutt for luftforskning Postboks 130, N-2001 LILLESTRØM Tel: 47-2-714170
Ass.instituttsjef O.F.Skogvold	Norsk institutt for luftforskning Postboks 130, N-2001 LILLESTRØM Tel: 47-2-714170
Overing. Trond Syversen	Statens forurensningstilsyn Postboks 8100 DEP OSLO 1 Tel: 47-2-229810
Forskningsleder Karin E. Thrane	Norsk institutt for luftforskning Postboks 130, N-2001 LILLESTRØM Tel: 47-2-714170
Linda R. White Ph.D.	Universitetet i Trondheim Norges Tekniske Høgskole Institutt for biofysikk Sem Sælandsvei 9 N-7034 TRONDHEIM NTH Tel: 47-75-93436

SWEDEN

Fil.kand. Tomas Alsberg	Analytisk Kemi Arrheniuslaboratoriet Stockholms Universitet S-106 91 STOCKHOLM Tel: 46-8-162440
Professor Olav Axelson	Yrkesmedicinska avdelningen Regionsjukhuset S-581 85 LINKÖPING Tel: 46-13-191441
Byrådirektør Carl Elis Boström	Tekn. avd. Statens Naturvårds- verk Box 1302 S-171 25 SOLNA Tel: 46-8-981800
Fil.kand. Eva Brorström	Institutet för vatten- och luftvårdsforskning Box 5207 S-402 24 GÖTEBORG Tel: 46-31-810280

Fil.kand. Bo Franzén	Karolinska Institutet Inst. för medicinsk näringslära Huddinge Sjukhus, F69 S-141 86 HUDDINGE Tel: 46-8-7463323
Professor Göran Löfroth	Nordiska Hälsovårdshögskolan Medicinaregatan S-413 46 GÖTEBORG Tel: 46-31-853582
Fil.kand. Lennart Möller	Karolinska Institutet Inst. för medicinsk näringslära Huddinge Sjukhus, F69 S-141 86 HUDDINGE Tel: 46-8-7463355
Dosent Siv Osterman-Golkar	Strålningsbiol. Inst. Wallen- berglaboratoriet Stockholms Universitet S-106 91 STOCKHOLM Tel: 46-8-163672
Dosent Ulf Rannug	Avd. för Toxikologisk genetik Wallenberglaboratoriet Stockholms Universitet S-106 91 STOCKHOLM Tel: 46-8-163676
Fil.kand. Lennart Romert	Avd. Cellulär Toxikologi Wallenberglaboratoriet Stockholms Universitet Box 50027 S-104 05 STOCKHOLM Tel: 46-8-150480/224
Tekn.dr. Bengt Steen	Institutet för Vatten- och Luftvårdsforskning Box 5207 S-402 24 GÖTEBORG Tel: 46-31-810280
Dr.med.sci. Rune Toftgård	Karolinska Institutet Inst. för medicinsk näringslära Huddinge Sjukhus, F69 S-141 86 HUDDINGE Tel: 46-8-7463357
l.byråsekreter Ulla Torsmark	Forskningsavdelningen Statens naturvårdsverk S-171 25 SOLNA Tel: 46-8-981320

Fil.kand. Margareta Törnqvist

Strålningsbiologi  
Wallenberglaboratoriet  
Stockholms Universitet  
S-106 91 STOCKHOLM  
Tel: 46-8-163665

Apotekare Sam Törnquist

Karolinska Institutet  
Inst. för medicinsk näringslära  
Huddinge Sjukhus, F69  
S-151 86 HUDDINGE  
Tel: 46-8-7463357





# NORSK INSTITUTT FOR LUFTFORSKNING

**NILU**  
 TLF. (02) 71 41 70

(NORGES TEKNISK-NATURVITENSKAPELIGE FORSKNINGSRÅD)  
 POSTBOKS 130, 2001 LILLESTRØM  
 ELVEGT. 52.

RAPPORTTYPE TEKNISK RAPPORT	RAPPORT NR. TR 1/83	ISBN--82-7247- 376-3
DATO FEBRUAR 1983	ANSV.SIGN. B. Ottar	ANT. SIDER 187
TITTEL Seminar on health effects of air pollution 8-10 November 1982 at NILU		PROSJEKTLEDER Jocelyne Clench-Aas
FORFATTER(E) Jocelyne Clench-Aas		NILU PROSJEKT NR. 22982
		TILGJENGELIGHET** A
OPPDRAAGSGIVER Nordisk Ministerråd		OPPDRAAGSGIVERS REF.
3 STIKKORD (å maks. 20 anslag) Helseeffekter      Luftforurensning		Energi
REFERAT (maks. 300 anslag, 5-10 linjer)		
TITLE Seminar on health effects of air pollution 8-10 November 1982 at NILU		
ABSTRACT (max. 300 characters, 5-10 lines. This report reviews on-going and future research in Scandinavia concerning the health effects of air pollution. The seminar concluded by outlining future needs in : 1) scientific research, 2) improved cooperation between countries and 3) communication of information.		

\*\*Kategorier: Åpen - kan bestilles fra NILU      A  
 Må bestilles gjennom oppdragsgiver      B  
 Kan ikke utleveres      C