

Institutet för miljömedicin

Karolinska institutet

IMM-rapport 1/96

Ozon

Hälsoriskbedömning och förslag till riktvärden

**Sammanfattning av kriteriadokumentet
"Health risk evaluation of ozone"
utarbetat vid IMM av**

Gunnar Bylin
Ian Cotgreave
Lars Gustafsson
Fredrik Nyberg
Göran Pershagen
Jan Sundell
Katarina Victorin
André Zuber



Stockholm 1996

FÖRORD

Institutet för miljömedicin har på uppdrag av Statens naturvårdsverk utarbetat ett kriteriadokument om ozon och på basis av detta rekommenderat riktvärden. Kriteriadokumentet kommer att publiceras i *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* tillsammans med en omfattande litteraturlista. Denna rapport utgör en sammanfattning på svenska av de bedömningar som gjorts i kriteriadokumentet.

SAMMANFATTNING

Förhöjda halter av marknära ozon beror huvudsakligen på komplexa kemiska reaktioner mellan kväveoxider och flyktiga organiska föreningar. Koncentrationerna av marknära ozon på landsbygden i Västeuropa är i medeltal 40-70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Halterna är högst på sommaren och utanför städerna. En timmes maxvärden kan uppgå till 300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ i Centraleuropa och 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ i Sverige.

Många studier har utförts som rör ozons hälsoeffekter, både experimentella undersökningar med laboratoriedjur, kontrollerade humanstudier och epidemiologiska studier. I djurexperiment har morfologiska effekter på lungvävnad inducerats efter inhalation av ozon, liksom effekter på försvars-mekanismer, inflammation, fibros och tumörer. Den lägsta testade koncentration som givit upphov till dessa effekter är 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Vid denna koncentration har man sett hyperplastiska förändringar, proinflammatoriska förändringar och en sensibilisering mot allergen.

I kammarstudier på människa som varat i 1-6 timmar har luftvägssymptom och lungfunktionsnedsättningar påvisats, såväl som ökad bronkiell reaktivitet och inflammatoriska reaktioner. Dessa effekter har förekommit till och med vid den lägsta testade koncentrationen, 160 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ i 6 timmar. Försämrad lungfunktion vid dagliga 1-timmes maxvärden på 160 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ har också demonstrerats i epidemiologiska studier, och vissa studier tyder på effekter även vid lägre koncentrationer. Andra effekter som har setts i epidemiologiska studier är en ökning av luftvägssymptom, intagningar på sjukhus och akutbesök för respiratoriska tillstånd vilka korrelerar med dagliga 1-timmes maxvärden på 240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ och lägre. Med utgångspunkt från dessa data och en säkerhetsfaktor på 2 rekommenderas ett 1-timmes riktvärde för ozon på 80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Detta värde avser att skydda även den mest känsliga delen av befolkningen. Det föreslagna riktvärdet överskrider för närvarande och bör betraktas som ett mål för åtgärder syftande till att förhindra ogynnsamma hälsoeffekter.

Det experimentella och epidemiologiska underlaget för en riskbedömning rörande långtidsexponering är mycket svagare än för korttidsexponering, och därför rekommenderas inget riktvärde för långtidsexponering. Det föreslagna korttidsriktvärdet bör dock innebära visst skydd mot eventuella effekter av ozon till följd av långtidsexponering.

HÄLSORISKBEDÖMNING OCH REKOMMENDERADE RIKTVÄRDEN

Bedömning av hälsoeffekter

Ozon är en luftförorening med regional spridning. Förhöjda halter av marknära ozon beror huvudsakligen på atmosfärskemiska reaktioner mellan emissioner av flyktiga organiska föreningar och kväveoxider. De halter av marknära ozon som förekommer på landsbygden i Västeuropa är i medeltal 40-70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Bakgrundshalterna i slutet av 1700-talet var omkring 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. På sommaren är ozonhalterna högre än på vintern och en nivå på 120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ överskrids 20-150 timmar per år i södra Sverige och 150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ överskrids 2-20 timmar. Dessa värden överskrids betydligt oftare i centrala och västra Europa. Ozonkoncentrationen varierar under dagen så att halterna är högst på eftermiddagen och lägst tidigt på morgonen.

Kvoten mellan halter av ozon inomhus och utomhus varierar starkt med luftomsättning och byggnadsmaterial, i Sverige ligger det i regel mellan 0,3 och 0,8.

Halterna av ozon är lägre i tätortsområden jämfört med omgivande områden, vilket beror på att ozon reagerar med kvävemonoxid som emitteras från trafiken.

Människans exponering beror på halterna av ozon utomhus och inomhus samt på befolkningens aktivitetsmönster, exempelvis resemönster mellan bostäder och arbetsplatser. De flesta utomhusaktiviteter äger rum på sommaren och under dagtid när halterna av ozon når sitt maxvärde. Dessutom är halterna av ozon höga på landsbygden och i förorter till stora städer, områden där en stor del av befolkningen bor.

Metabolism

Vid inandning av ozon absorberas en stor del (30-40 %) i näsan och/eller munnen. Totalt sett absorberas så mycket som 90 % av inandat ozon i andningsorganen. Vid fysisk ansträngning absorberas proportionellt mer av gasen i de nedre luftvägarna. Effektiviteten i upptaget påverkas inte nämnvärt av halten inandat ozon. På grund av ozons kemiska reaktivitet är det inte troligt att ozon penetrerar slemhinnan i luftvägarna, utom i områden där epitellagret är mycket tunt eller om det saknas surfactant. Ozon absorberas således inte genom epitellagret till cirkulationen. Istället reagerar ozon lätt med biomolekyler som lipider och bildar mer stabila men ändå reaktiva molekyler som ofta har potenta biologiska egenskaper. Reaktiva syre-

metaboliter som väteperoxid och hydroxylradikal bildas också när ozon löses i vätskeskiktet på slemhinnan. Följaktligen är ozons toxicitet i huvudsak koncentrerad till lungan och involverar troligen en mängd sekundära biokemiska mediatorer. Ett av de huvudsakliga målen för ozon och/eller från ozon bildade reaktiva metaboliter är fosfolipiderna som bygger upp biomembranen. Ozon reagerar lätt med fleromättade fettsyror i in vitro system och ger lipidväteperoxider, andra väteperoxider och reaktiva aldehyder. Sådana metaboliter, såväl som molekyler som arachidonsyra, spelar troligen en central roll för ozons cytotoxicitet. På liknande sätt kan den direkta påverkan av ozon, och/eller från ozon bildade reaktiva metaboliter på cellulära proteiner, ogynnsamt ändra deras aktivitet och härigenom bidra till toxiska effekter i lungorna.

Djurstudier

Ett stort antal djurstudier har belyst toxiska effekter av ozon. Djurstudier har visat att det mest påverkade området i lungan är centriacinarregionen (föreningen mellan bronkiolerna och alveolerna). De flimmerhårförsedda epitelcellerna i bronkerna och Typ I-cellerna i alveolerna ersätts när de skadats av ozon med mer resistent icke flimmerhårförsedda celler respektive Typ II-celler. Epitelcellerna kan utveckla hyperplasi och bronkialceller kan ersätta alveolära celler. Förtjockning av lungans tunna elastiska vävnadsskikt och kollagendeposition är tidiga tecken på bindvävsomvandling som ökar gradvis över tiden i långtidsexponeringsstudier. Den lägsta studerade halten ozon som har orsakat morfologiska förändringar hos apor är $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 8 timmar om dagen i 90 dagar.

Morfologiska förändringar är mest markerade efter akut exponering, och speciellt ökningen av antalet makrofager avtar med tiden. Det kvarstår dock ett ökat antal bronkiolära Clara-celler hos apor även efter 90 dagar. I en 2-års-studie med råttor och möss exponerade för $230 \mu\text{g}/\text{m}^3$ påvisades metaplasi (inväxt av Clara-celler i alveolerna). Vid $1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ses hos dessa två arter även ett ökat antal makrofager och lungfibros vid exponeringens slut.

Ozon påverkar även försvarssystemen hos försöksdjur. Mucociliär clearance nedsätts vid $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ och vid denna nivå har också de alveolära makrofagernas funktion förändrats. Vid $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ och över ökar ozon mottag-ligheten för bakteriella lunginfektioner hos möss.

Inandning av ozon ger upphov till inflammation i lungan med en ökning i luftvägarnas permeabilitet, särskilt efter akut exponering. Inflammatoriska mediatorer frisätts från makrofagerna, epitel- och endotelceller. Många av dessa mediatorer deltar i induktionen av lokal inflammation genom att attrahera cirkulerande leukocyter och genom att öka permeabiliteten i epitel- och endotellagret. Detta resulterar ofta i

akkumulering av vätska, protein och leukocyter i luftvägarna. Akuta eller subkroniska exponeringar för så låga halter som $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ozon i upp till 24 timmar inducerar övergående inflammatoriska förändringar i lungorna hos ett flertal försöksdjur. Dessa effekter är övergående och lämnar bara få tecken på permanent förändring i lungans struktur och funktion. Upprepade exponeringar orsakar initialt liknande respons som akut exponering. Med ökande längd av kontinuerlig exponering uppträder emellertid en adaptation och det krävs en kronisk och kontinuerlig exponering av $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ för att inducera proinflammatoriska effekter hos råttor. Många studier pekar på att exponeringsmönstret är av betydelse. Inflammation kan induceras efter kronisk exponering för $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ med regelbundna toppvärden på $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$. De korta perioderna av förhöjd exponering verkar således styra ozons kroniska effekter. Detta exponeringsmönster liknar det som uppträder i omgivningsmiljön och det är viktigt att beakta toppvärden vid bedömning av hälsorisker med ozon i omgivningsmiljön.

Ozon orsakar också övergående effekter på lungfunktionen. Akut exponering ger upphov till en ökad andningsfrekvens och minskad tidal volym (snabb ytlig andning). I djurexperiment har man sett effekter på eftergivlighet i lungan och luftvägsmotstånd samt minskad lungvolym. Ozon underlättar sensibilisering mot inandade allergen hos djur. Efter 4 återkommande dagars exponering för $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ozon kombinerat med korta perioder av exponering för allergen blev möss mer allergiska och ett större antal djur i den exponerade gruppen blev allergiska. Även primater blev oftare sensibiliserade mot allergen då exponeringen kombinerades med $2000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ozon. Data vid lägre koncentrationer hos primater är inte tillgängliga. Ozon ökar också det bronkiella svaret mot allergener och bronksammandragande ämnen hos djur. Effekten beror på luftvägsinflammation orsakad av ozon och ses från $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ och högre.

Kontrollerade studier på människa

Effekter på luftvägarna orsakade av ozon har undersökts i många kontrollerade exponeringsstudier på människa. Några av de studerade effekterna är kvalitativt lika de som observerats i djurexperiment, t ex inflammatoriska reaktioner och effekter på lungfunktion. Exponeringstiden i humanstudierna har varit mellan 40 minuter och 6,6 timmar och ozonkoncentrationen från 160 - $1500 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Nedsättning i lungfunktion, mätt som forcerad vitalkapacitet (FVC), forcerad utandningsvolym på 1 sekund (FEV_1), forcerat utandningsflöde mellan 25 och 75 % av vitalkapaciteten ($\text{FEF}_{25-75\%}$) eller ökat luftvägsmotstånd (S_{aw}) uppträder på ett dosberoende sätt och i vissa studier även vid den lägsta testade dosen, $160 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (6 timmar, fysisk ansträngning). Den lägsta koncentrationen som påverkar lungfunktionen i vila och

under kortare tid (2 timmar) är omkring $1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Dessa effekter på lungfunktion åtföljs ofta av subjektiva symptom som hosta, värk i bröstet och andfåddhet. Exponering med toppvärden verkar vara viktigare än exponering på jämn nivå. Det finns stor variation i känslighet för ozon mellan individer, men effekten är ganska väl reproducerbar hos samma individ. I motsats till kvävedioxid verkar ozon ge upphov till samma effekter på lungfunktion och retbarhet i luftrören hos personer med astma och normala personer. Nya rapporter om inflammatoriska reaktioner i luftvägarna antyder dock att astmatiska personer kan vara känsligare för ozon än normala personer. Patienter med astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom har ofta en försämrad lungfunktion, vilket betyder att även om den ozoninducerade sänkningen av lungfunktionen hos dessa grupper är jämförbar med den hos normala personer, så är den kliniska betydelsen av förändringen mycket större.

En ozoninducerad ökning av retbarheten i luftrören har rapporterats hos friska personer i koncentrationer ned till $160 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (6 timmar, fysisk ansträngning). Ökad retbarhet i luftrören vid inandning av allergen har rapporterats hos astmatiska personer efter exponering för $240 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ozon i vila. Detta fynd antyder att ozon kan öka effekterna av luftburna allergener, vilket skulle vara av stor betydelse. Ytterligare en rapport talar för en samverkan mellan ozon och allergen, men det finns också två andra preliminära rapporter som inte visar någon effekt. Ingen bestämd slutsats kan därför dras huruvida ozon förstärker den allergiska reaktionen.

En försämrad syreupptagning och reducerad prestationsförmåga under hårdträning är en annan ogynnsam effekt av ozon som har visats i koncentrationer på omkring $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$, men även ned till $120\text{--}140 \mu\text{g}/\text{m}^3$ i en studie.

Liksom i djurförsök har inflammatoriska reaktioner påvisats hos människa genom att analysera lungsköljvätskan vid ozonkoncentrationer ned till $160 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (6 timmar, fysisk ansträngning). Upprepad daglig exponering för ozon ger en minskning av akuta symptom och lungfunktionspåverkan efter den andra exponeringsdagen. Även retbarhet i luftrören och vissa markörer på inflammation verkar reduceras vid upprepade exponeringar, medan andra markörer på inflammation inte gör det. Den försvagning av effekten som uppträder vid upprepade exponering kan inte riktigt förklaras och komplicerar tolkningen av fynden från kontrollerade studier på människa. Många av de akuta effekterna måste dock betraktas som ogynnsamma i sig, även om ingen förutsägelse rörande kroniska effekter kan göras.

Epidemiologiska studier

Epidemiologiska studier rörande korttidsexponering för ozon har undersökt olika typer av effekter såsom symptom, lungfunktionspåverkan, intagningar på sjukhus och dödlighet. Ett vanligt sätt har varit att bedöma ogynnsamma hälsoeffekter i relation till förändringar i luftföroreningsnivåer mellan timmar eller dygn under perioder som varat i flera veckor till år. Det är väsentligt att kontrollera effekter av andra faktorer, inkluderande temperatur och andra luftföroreningar, såväl som variation över årstider och långtidstrender vid evaluering av effekterna av korttidsexponering för ozon.

Lungfunktionsstudier har givit de mest entydiga sambanden med ozon. Försämring av olika lungfunktionsparametrar som FEV₁, FEF₂₅₋₇₅ och PEF har observerats hos vuxna efter fysisk ansträngning vid ozonhalter under 160 µg/m³ i flera studier. Hos barn har effekter på lungfunktionen setts under denna nivå och inget säkert tröskelvärde kan fastställas. Effekterna motsvarar en genomsnittlig sänkning av lungfunktionen på omkring 5 % efter en ökning av ozonkoncentrationen på 100 µg/m³. Det är inte klart huruvida personer med astma eller luftvägssymptom är känsligare än andra för lungfunktionseffekter av ozon. Personer med obstruktiv luftvägssjukdom påverkas antagligen mer eftersom deras lungfunktion redan är nedsatt. Studier på barn och vuxna, inkluderande personer med astma eller andra luftvägssjukdomar, visar att symptom kan uppträda vid 1-timmes max-ozonkoncentrationer på omkring 300 µg/m³, och med hård fysisk ansträngning vid nivåer ned till 160-200 µg/m³, även om fynden inte är konsistenta. Intagning på sjukhus och akutbesök för respiratoriska sjukdomar har befunnits korrelera med dagliga 1-timmes max-ozonkoncentrationer i studier där halterna uppgått till högst 240 µg/m³.

I undersökningar av effekter till följd av långtidsexponering för ozon har man huvudsakligen gjort tvärsnittsstudier. I dessa studier är det svårt att skilja mellan effekter som är orsakade av långtids- och korttidsexponering. En ökad förekomst av respiratoriska symptom, bronkiell hyperaktivitet, sjukdomar i nedre luftvägarna och sänkt lungfunktion har rapporterats i områden med årsmedelvärden av ozon på omkring 60-80 µg/m³. Vissa studier antyder att denna effekt huvudsakligen beror på tiden över 120 µg/m³ eller högre avgränsningar. I de flesta studierna var halterna av andra luftföroreningar också förhöjda som t ex för SO₂, NO₂ och/eller partiklar, och det är svårt att särskilja betydelsen av ozon. En ökad incidens av astma och respiratorisk cancer antyds vid exponeringar i mer än 500 timmar om året för halter av ozon över 200 µg/m³. Även dessa data måste tolkas försiktigt pga hög korrelation med andra luftföroreningar, speciellt partiklar.

Cancer

Ozons genotoxicitet och carcinogenicitet har undersökts i olika experimentella system. Ozon är genotoxiskt in vitro vid höga koncentrationer och ger upphov till mutationer, kromosomskador och neoplastisk transformation. Det finns inga övertygande bevis för genotoxiska effekter i lymfocyter hos exponerade människor eller djur. I en studie har dock kromosomskador inducerats i lungmakrofager hos råttor som exponerades för 430 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ozon i 6 timmar.

Lungadenom har inducerats hos möss av den känsliga stammen A/J, och i en nyligen genomförd livslång inhalationsstudie med ozonkoncentrationer på 1000 och 2000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ har både adenom och carcinom inducerats i B6C3F₁ möss vid den högre koncentrationen men inte hos råttor. Man fann en ökad frekvens mutationer i *K-ras* onkogenen i tumörer hos ozonbehandlade honmöss. Ozons förmåga att agera som tumörpromotor eller co-carcinogen har undersökts, men kan inte styrkas eftersom en co-carcinogen effekt uppkommit i vissa studier men inte i andra.

Rekommenderade riktvärden

Korttidsexponering

Den bästa informationen om ozons hälsoeffekter kommer från relativt kortvariga höga exponeringar. Eftersom det finns flera bra kammarstudier och epidemiologiska undersökningar, baseras riskbedömningen för korttids-exponering i första hand på humandata.

I flertalet kammarstudier har man genomfört exponeringar som har varat 1-6 timmar medan man i epidemiologiska studier i allmänhet har korrelerat hälsoeffekter till 1-timmens maxvärden under dygn. I kammarstudierna har luftvägssymptom och lungeeffekter som lungfunktionsförsämring, ökad bronkiell hyperreaktivitet och inflammatoriska reaktioner demonstrerats efter exponering för 160 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ vid måttlig fysisk ansträngning under 6 timmar. Lägre koncentrationer än 160 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ har inte testats. Om de undersökta personerna vilar eller om exponeringstiden förkortas, kan högre ozon-koncentrationer tålas utan ogynnsamma effekter.

I epidemiologiska studier har reducerad lungfunktion visats vid 1-timmens maxnivåer under dygn på 160 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ och vissa rapporter tyder på effekter även vid lägre koncentrationer. Det verkar finnas en avsevärd variation i känsligheten för ozon, men det är inte klarlagt om personer med astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom är särskilt känsliga.

Ozon är en jämförelsevis väl studerad luftförorening och effekterna måste anses vara väl dokumenterade. Potentiellt känsliga grupper har testats, även under fysisk ansträngning. Således är bara en liten säkerhetsfaktor motiverad. Det föreligger dock en stor variation i känslighet mellan individer, och effekter har visats även vid den lägsta koncentrationen som testats i humanexperiment, $160 \mu\text{g}/\text{m}^3$. En osäkerhetsfaktor på 2 skulle leda till ett rekommenderat riktvärde på $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ beträffande korttidsexponering. Om riktvärdet uttrycks som 1-timmes maxvärde innebär det en extra säkerhetsmarginal, eftersom vissa av de kontrollerade studierna har utförts med längre exponeringstider.

Långtidsexponering

Det finns inga kontrollerade humanstudier med långtidsexponering och det epidemiologiska underlaget för en riskbedömning är mycket sämre än för korttidsexponering. Man har emellertid i vissa tvärsnittsstudier funnit att långtidsexponering för ozon vid årliga koncentrationer på ca $60\text{-}80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ kan associeras med ökad frekvens av olika symptom och sjukdomar i andningsorganen, även om ozons specifika roll för dessa effekter är osäker. Vissa studier tyder på att effekterna huvudsakligen beror på hur länge halten legat över $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ eller högre.

Hos djur medför långtidsexponering för ozon en adaptiv förminskning av flertalet effekter på lungan. Förhöjda korttidsnivåer av ozon, $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$, kombinerat med långtidsexponering ($120 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ger dock proinflammatoriska effekter hos råttor. Morfologiska effekter som bindvävsomvandling har inducerats i lungvävnaden hos apor efter långtidsexponering. Efter 90 dagars exponering för $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ sågs en ökning av antalet Clara-celler med växt in i alveolerna och en ökning av antalet makrofager i bronkiolerna, vilket tyder på kvarstående inflammation.

De potentiella carcinogena effekterna av ozon måste också beaktas i en riskbedömning av ozon. Lungtumörer har inducerats hos möss efter livslång exponering för $2000 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Eftersom mutationer i *K-ras* onkogenen är vanligare i lungtumörer hos ozonexponerade honmöss, och ozon orsakar mutationer och kromosomala effekter i vissa in vitro test, är ett genotoxiskt verkningssätt möjligt vid tumörinduktion. Om man ser till ozons reaktivitet och cytotoxicitet så behöver dock inte cancerrisken för möss vid låga koncentrationer vara proportionell mot risken vid de höga koncentrationer som användes i cancerstudien, eftersom ozon inaktiveras i det vätskelager som skyddar lungepitelet. Inga tumörer har inducerats hos råttor och hamstrar efter ozonexponering.

Sammantaget ger inte de epidemiologiska och experimentella fynden ett tillräckligt stöd för ett långtidsriktvärde för ozon.

Sammanfattningsvis rekommenderas ett 1-timmes riktvärde för ozon på $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Detta värde avser att skydda även den mest känsliga delen av befolkningen. Det föreslagna riktvärdet överskrids för närvarande och bör betraktas som ett mål för åtgärder syftande till att förhindra ogynnsamma hälsoeffekter. För närvarande kan inte underlaget betraktas som tillräckligt för ett långtidsriktvärde. Det föreslagna korttidsriktvärdet bör dock innebära ett visst skydd mot eventuella effekter av ozon till följd av långtidsexponering.

Institutet för miljömedicin
Box 210
171 77 Stockholm
Tel. 08 - 728 64 00 Fax. 08 - 33 69 81
<http://www.imm.ki.se>