

# *Luftföroreningshalters relation till fibrinogenhalten i blod*

Utfört av

Bertil Forsberg, Mats Eliasson, Bo Segerstedt, Bengt Järvholm

Umeå universitet

Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin

Programområde

Hälsorelaterad miljöövervakning

Kontrakt nr 215 0112

# **Luftföroreningshalters relation till fibrinogenhalten i blod**

Bertil Forsberg, Mats Eliasson, Bo Segerstedt, Bengt Järholm

**Rapport till Naturvårdsverket  
Avtal 215 0112, dnr 721-2295-01Mm**

**Umeå universitet  
Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin  
2002**

## **Sammanfattning**

Som ett specialprojekt om hälsorelaterad miljöövervakning har studerats om hälsoundersökningsdata avseende fibrinogenhalt i blod kan användas som en indikator på luftföroreningspåverkan. Bakgrunden är att det under senare år har publicerats flera studier i vilka samband konstaterats mellan dygnets eller de senaste dygnens luftföroreningshalt (främst partiklar eller avgaskomponenter) och det dygnsvisa antalet dödsfall eller sjukhusinläggningar p g a hjärtsjukdom. Mekanismerna bakom effekterna är inte helt klarlagda, men mycket talar för att en mekanism kan vara kroppens inflammationssvar som inducerar förändringar i blodets koaguleringsbenägenhet. Fibrinogen är en av de viktigaste faktorerna bakom blodets viskositet. Ökad fibrinogenhalt i blodplasma har tidigare konstaterats dels i samband med en luftföroreningsepisod i Tyskland och när hälsoundersökningsdata från London korrelerats till kvävedioxidhalten dygnet innan blodprovet togs. I denna undersökning har vi använt data om fibrinogenhalten (g/l) i blodprover som tagits i den befolkningsbaserade MONICA-undersökningen i Norr- och Västerbotten under januari-april 1990 och 1994, och utifrån undersökningsdatum påfört individerna uppgifter om halten av ozon respektive sot samma och intilliggande dygn. För närmare 3400 personer vars blodprov kunnat sammankopplas med aktuell ozonhalt, konstaterar vi att fibrinogenhalten ökar med stigande ozonvärde. Sambandet är statistiskt säkerställt vid en analys med hänsyn till individfaktorer av betydelse för fibrinogenhalten. En ökning av ozonhalten med 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (från 10:e till 90:e percentilen) leder till en i genomsnitt 3 % ökad fibrinogenhalt.

## Innehållsförteckning

Sammanfattning .....	2
Innehållsförteckning.....	3
INTRODUKTION .....	4
Luftföroreningar, hjärt-kärleffekter och fibrinogen .....	4
Förutsättningar att indikera variation i luftföroreningsexponering .....	4
METOD.....	5
Individuppgifter från MONICA-projektet .....	5
Ozonvärden för studiepopulationen .....	6
Uppmätta och beräknade sotvärden på tätortsnivå.....	8
Statistisk analys .....	9
RESULTAT .....	10
Exponeringsdata .....	10
Fibrinogen- och individdata .....	10
Enkel samvariation.....	11
Beräknade samband.....	14
DISKUSSION .....	15
Referenser.....	16

## INTRODUKTION

### *Luftföroreningar, hjärt-kärleffekter och fibrinogen*

Under senare år har publicerats flera studier i vilka samband konstaterats mellan dygnets eller de senaste dygnets luftföroreningshalt (främst av PM10 eller avgaskomponenter) och det dygnsvisa antalet dödsfall eller sjukhusinläggningar pga. hjärtsjukdom. Effekterna av kortvarigt höga luftföroreningshalter är ännu mer väldokumenterade för lung- och luftvägseffekter än för hjärt-kärleffekter. Man vet dock att den ökade totaldödlighet som relaterats till höga föroreningshalter till större delen beror på dödsfall i hjärt-kärlsjukdom, vilket har skapat ett stort intresse för luftföroreningar och hjärteffekter. Ett samband mellan kortvariga förändringar i partikelhalten och dagligt antal sjukhusinläggningar för hjärt-kärlsjukdom har konstaterats i flera studier (1-5).

En möjlig förklaring till partikelhaltens möjlighet att påverka insjuknanden och dödsfall i hjärt-kärlsjukdom är föroreningarnas förmåga att inducera inflammation i lungorna, med åtföljande ökning av fibrinogenhalten i blod och därmed ökad koagulationsbenägenhet (6). En ökning av fibrinogenhalten observerades under en föroreningsepisod i Centraleuropa (7), och ett samband sågs även mellan halten av förbränningsavgaser dygnet före blodprovstagning i en screeningundersökning och fibrinogenhalten hos förvaltningsanställda i London (8). Det finns också visst stöd för att personer med hög fibrinogenhalt löper större risk att drabbas av hjärtinfarkt eller stroke i samband med höga luftföroreningshalter (9). En annan studie rapporterar ett positivt samband mellan halten av C-reaktivt protein (CRP) och halten av PM10 de senaste tre dyggen, men ett negativt samband med fibrinogen (10). I samma studie såg man ett negativt samband mellan föroreningshalt och halt av hemoglobin. Andra studier har försökt förklara hjärteffekterna utifrån att partikelexponeringen leder till hjärtrytmrubbningar och rapporterat att partikelhalten påverkat puls (11), EKG (12-15) och arytmier hos patienter med pacemaker (16) liksom hos gnagare (17). Sammanfattningsvis kan man konstatera att hur luftföroreningar i dessa halter kan påverka hjärtat inte är klarlagt, men att flera mekanismer är möjliga, och att man har ett visst empiriskt stöd för att de inkluderar en inflammatorisk process. Fibrinogen är en känslig markör för inflammation som har ett måttligt snabbt förlopp, vilket är en längre tidsfördröjning än för den kraftigaste riskökningen av hjärt-kärldöd relaterad till ökning av föroreningshalten. Många studier har visat att förhöjd halt av fibrinogen och andra markörer på inflammation (t ex CRP) är riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom (18)

### *Förutsättningar att indikera variation i luftföroreningsexponering*

Beroende på ursprung och "livslängd" har luftföroreningar olika stark geografisk variation i halten. Reaktiva och kortlivade föroreningar med betydelsefulla lokala källor, t.ex. NO eller avgaspartiklar, uppvisar stora lokala gradienter. Halten av sådana föroreningar varierar kraftigt inom en stad eller ett större område, vilket gör det svårt att beskriva människors exponering utifrån enstaka mätstationer (19). Andra föroreningar saknar betydelsefulla lokala källor, dit hör exempelvis ozon och sekundära partiklar som sulfater, och för dessa är halten mer likartad inom stora områden. Samband till sådana föroreningar är lättare att undersöka i epidemiologiska studier, eftersom en eller ett fåtal mätstationer kan ge en ganska god bild av många människors exponering.

Bildningen av ozon (O<sub>3</sub>) i det marknära skiktet sker genom fotokemiska reaktionsförlopp där solljuset spjälkar NO<sub>2</sub> varvid NO och en syreatom bildas. Syreatomen reagerar med

syremolekyl och bildar  $O_3$ , som i sin tur reagerar med  $NO$  och bildar  $NO_2$ . I "ren" luft råder jämvikt mellan  $NO$ ,  $NO_2$  och  $O_3$  och ingen nettoproduktion av  $O_3$  sker. I förorenad luft förändras jämvikten genom konkurrerande reaktioner, där  $NO$  oxideras till  $NO_2$  av peroxiradikaler bildade genom atmosfärisk nedbrytning av flyktiga organiska ämnen (VOC). Därmed är jämvikten bruten och  $O_3$ -halten ökar. Den  $O_3$  som finns i de luftmassor som transporteras in i en tätort reagerar snabbt med den  $NO$  som emitteras där. Bildningen av peroxiradikaler går betydligt långsammare. Temporärt utgör således tätortsmiljön en form av sänka för  $O_3$  även om alla ingredienserna för  $O_3$ -bildning inklusive VOC och solljus finns närvarande. Vid oförändrade villkor i övrigt kommer  $O_3$ -halten däremot att öka så snart luftmassorna lämnat området med  $NO$ -källor som biltrafik och successivt anta en nivå som är något högre än den ursprungliga. Resultatet av de relativt komplicerade reaktionerna blir att halten av  $O_3$  vanligtvis är något högre i bakgrundsluft än inne i städer och att reduktionen av  $O_3$  inne i tätorter samtidigt genererar en ökad halt  $NO_2$ . För svenska förhållanden kan man dock generellt säga att  $O_3$ -halten i bakgrundsluft varierar tämligen lite och att de tillskott som erhålls i vindriktningen från tätorter vanligtvis är av marginell betydelse.

Partiklar kan ha helt olika ursprung och sammansättning. De grova partiklarna i omgivningsluften (ofta definierat som  $> 1$  eller  $> 2,5 \mu m$  i aerodynamisk diameter) är till stor del mekaniskt bildade, sedimenterar ganska snabbt (lokalt) och uppträder bl.a. i form av uppvirvlat damm. Partiklar i avgaser är däremot fina, vanligtvis ca. 20-200 nanometer, och har därmed liten massa. Även storleksintervallet  $< 1 \mu m$  består därför, sett som massa, till stor del av större partiklar ( $0,1-1 \mu m$ ) huvudsakligen bildade genom reaktioner i atmosfären, t.ex. sulfater. Detta är en anledning till att partikelhalten mätt som massan av  $PM_{2.5}$  visar mindre geografisk variation än exempelvis  $PM_{10}$ .

Partiklar i studieområdet Norr- och Västerbotten har främst mätts som sot. Sotmätningar används främst för att belysa halten av förbränningspartiklar, och bygger på att luftens svärtning av vita pappersfilter analyseras genom att förändringen i ljusreflektion mäts. Sothalten påverkas av lokala utsläpp av mörka partiklar från förbränningsmotorer och ofullständig förbränning, t.ex. vedeldning. Sothalten påverkas därmed huvudsakligen av förbränningspartiklar i fraktionen  $< 1 \mu m$ , men av industriella utsläpp, damning etc. Avgörande för halten är även spridningsförhållandena (meteorologiska situationen och topografien) samt den halt som förekommer i luftmassorna när de träffar tätorten.

## METOD

### *Individuppgifter från MONICA-projektet*

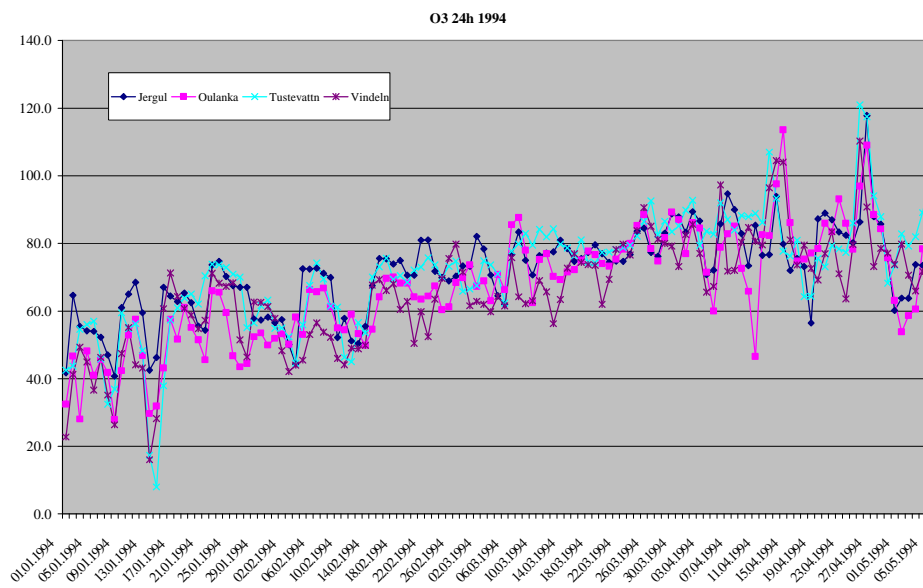
I denna studie har använts data om fibrinogenhalten i blodprover som insamlats inom den befolkningsbaserade MONICA-undersökningen i Norr- och Västerbotten 1990 och 1994. MONICA står för MONItoring of trends and determinants in CARdiovascular disease, och är ett WHO-initierat projekt om hjärt-kärlsjukdom. Både 1990 och 1994 inviterades 2000 personer i Norr- och Västerbotten till studien. Urvalet var slumpmässigt men stratifierat för kön och ålder (25-34, 35-44, 45-54, 55-64 och 65-74 år). 1990 sträckte sig deltagande till och med 64, 1994 däremot till och med 74 år. Av de inbjudna personerna medverkade 1583 respektive 1916 personer 1990 respektive 1994.

Deltagarna svarade på ett frågeformulär om livsstil och andra faktorer av betydelse för hjärt-kärlsjukdom, samt genomgick en klinisk undersökning inkluderande mätning av vikt och längd för beräkning av kroppsmasseindex (BMI). Vidare togs blodprover (Stabilyte, Biopool AB, Umeå, Sweden, preparerade med 0.5 ml av 0.45 mol/l citrate buffer pH 4.3), vilka bl.a.

användes för att analysera fibrinogenhalten med turbidimetrisk metod (Fibrinogen Kinetic, Boehringer Mannheim med Hitachi 717 analyser).

### *Ozonvärden för studiepopulationen*

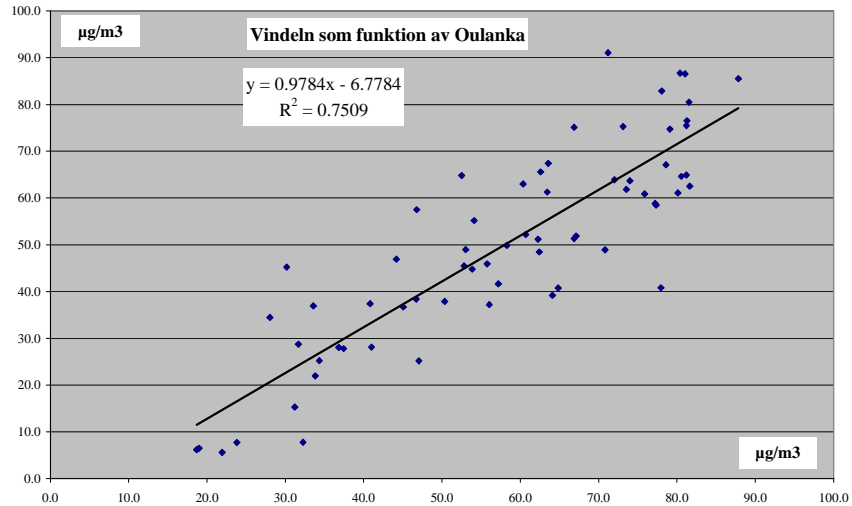
I Sverige är de tidsmässiga fluktuationerna i ozonhalten mycket storskaliga, i synnerhet utanför storstadspåverkade områden, eftersom halten i första hand styrs av halten i inkommande bakgrundsluft. Det blir därmed tämligen enkelt att grovt beskriva variation i exponeringen över tid. Detta bekräftas av **Figur 1** som visar dygnsmedelvärden av ozon vid fyra nordiska stationer inom EMEP-nätet som "inringar" det aktuella studieområdet Norr- och Västerbotten, och avser studieperioden 1994. Resultaten har hämtats från hemsidan för EMEP (The Co-operative Programme for Monitoring and Evaluation of the Long-Range Transmission of Air pollutants in Europe) ([www.emep.int](http://www.emep.int)).



**Figur 1. Ozonhalter i norra Skandinavien vårvintern 1994.**

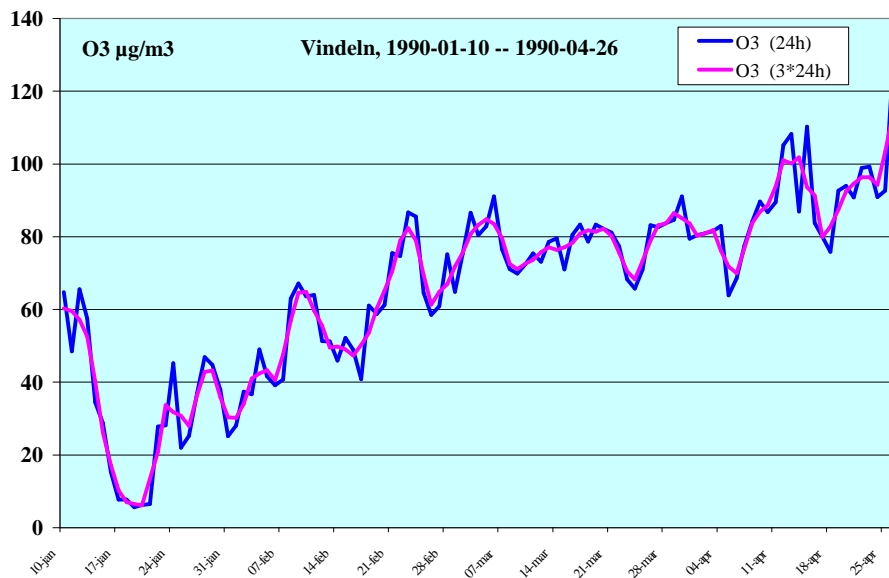
Vindeln	64° 15'N	19° 46'E
Oulanka	66° 19'N	29° 24'E
Tustervatn	65° 50'N	13° 55'E
Jergul	69° 27'N	24° 36'E

Ozonhalten i denna studie har för hela studiepopulationen beräknats utifrån EMEP-mätningarna vid den svenska stationen Vindeln. För dygn med mätproblem som förekom under 1990, har Vindelns linjära samband med Oulanka januari-mars 1990 (**Figur 2**), använts för att skatta dygnsvärdena ( $r=0.867$ ,  $Vindelns = 0.9784x Oulanka - 6.7784$ ).



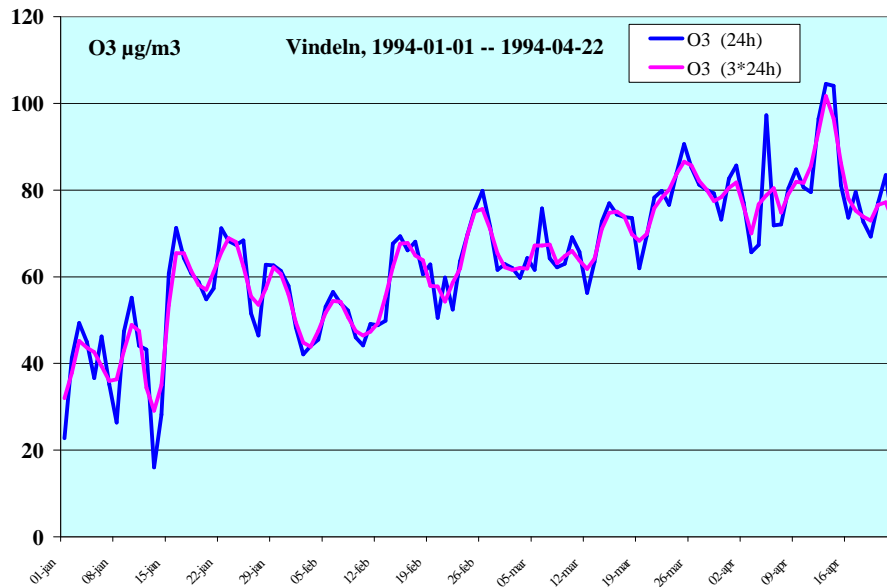
**Figur 2. Samvariation mellan Vindeln och Oulanka.**

I syfte att ta hänsyn till den tidsförskjutning i haltförändringar inom området som beroende på luftmassornas rörelser kan förekomma, har ett centrerat glidande 3-dygnsmedelvärde beräknats som exponeringsindikator. I **Figur 3-4** redovisas detta glidande 3-dygnsmedelvärde samt även dygnsmedelvärdet.



**Figur 3. Centrerat glidande 3-dygnsmedelvärde för studieperioden 1990**





Figur 4. Centrerat glidande 3-dygnsmåelvärde för studieperioden 1994

#### *Uppmätta och beräknade sothälden på tätortsnivå*

Mätvärden för meteorologi och sothalt per dygn ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) enligt Urban-projektets metodik (<http://www.ivl.se/miljö/projekt/urban/>) förelåg från 6 respektive 4 kommuncentra under januari-mars 1990 respektive 1994. Vi har därför via jämförelser mellan tätorterna och deras inbördes korrelation i sothalten försökt öka underlaget om sotexponering i studien genom att via linjär regression skatta sothalten.

Under vinterhalvåret 1996/97 genomfördes ett regionalt projekt med dygnsvisa sotmätningar med Urban-projektets metodik (IVL:s provtagare och analyslaboratorium) i alla aktuella tätorter i Västerbotten och Norrbotten utom i Luleå (20-21). Vi bildade av orterna fyra grupper baserat på geografiskt läge med avseende på inbördes närhet och ett försök att beakta inlands- respektive kustförhållanden (NV, NO, SV respektive SO, se separat appendix). Gruppindelningen baserades även på att det var önskvärt att minst en kommun i varje grupp skulle ha genomfört mätningar 1990 och/eller 1994. Indelningen medför dock att grupp SV inte hade någon "mätkommun" för 1994.

I grupperna genomfördes ett enkelt linjär sambandstest för sothalterna under vinterhalvåret 1996/97. Samvariationen var i många fall svag och i flera fall inte statistiskt säkerställd (se separat appendix). En modellberäkning av sothalten gjordes enbart för de kommuncentra som uppvisade ett r-värde  $\geq 0.47$  samt ett p-värde  $< 0.001$  för det linjära sambandet till halten i "mätkommunen". Åtta av kommunerna uppfyller dessa krav, varav ingen ort i grupp NV, Övertorneå, Boden och Haparanda i grupp NO, Dorotea i grupp SV och Nordmaling, Bjurholm, Vindeln och Umeå i grupp NO. Dock utgår också Dorotea, eftersom grupp SV inte har någon "mätkommun" för 1994 och Dorotea saknar fibrinogendata för mätperioden 1990. För de totalt 7 kommuner som återstår har dygnsvärdena skattats utifrån den räta linjens ekvation för sambandet med respektive "mätkommunen". I de fall halten i "mätkommunen" uppmätts till värden  $< 1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  har denna halt använts i de skattade resultaten.

Eftersom både utsläppen och spridningssituationen, främst vädret, kan variera kraftigt över tiden, är det uppenbart att skattningar av förhållandet i en tätort på basis av resultaten från en annan tätort är förknippat med stor osäkerhet. Inte minst med tanke på att vi här betraktar relativt korta tidsperioder (dygnsuppgifter) och orter som i flera fall ligger på stort avstånd från varandra.

### *Statistisk analys*

Analyserna av möjliga samband mellan fibrinogen och luftföroreningar har utifrån förutsättningarna att skapa representativa exponeringsdata begränsats till att avse eventuella korttidseffekter av ozon och sot på fibrinogenhalten. För ozon har ett glidande 3-dygnsmedelvärde från Vindeln bedömts mest tillförlitligt och därför använts (se ovan), men i en känslighetsanalys har istället dygnsmedelvärdet använts.

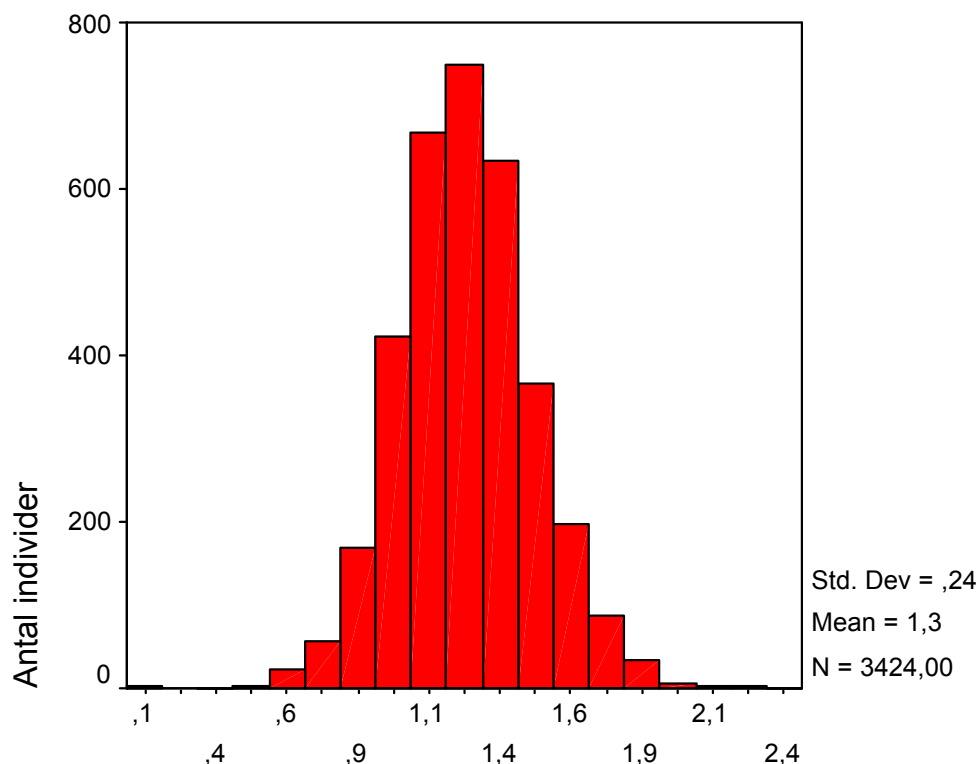
För sot har dygnsmedelvärdet i respektive kommuncentra med mätningar bedömts mest tillförlitligt för kommunens deltagare och därför använts (se ovan), dessutom har till dessa mätdata lagts skattade värden för ytterligare 7 kommuncentra. Utifrån tidigare studier har sothalten samma dygn och dygnet före undersökningen bedömts mest relevant att studera, men även halten två dygn innan har studerats.

Var inom kommunen respektive individ vid tidpunkten för undersökningen haft bostad respektive arbetsplats har inte påverkat exponeringsbedömningen i denna analys.

Inledningsvis har fibrinogen- och luftföroreningsdata plottats i spridningsdiagram som kompletterats med en mjuk funktion (loess) för att eventuella samband lättare ska kunna inspekteras.

Sambandstest med parameterskattning har gjorts med en generaliserad linjär regressionsmodell (GLM) med kontroll för individdata avseende kön, ålder, BMI, rökvanor (3 kategorier), utbildningsnivå (3 kategorier) samt år och månad för undersökningstillfället. Samband med  $p < 0.05$  har betraktats som statistiskt säkerställda.





Figur 6. Logaritmerade fibrinogenvärden

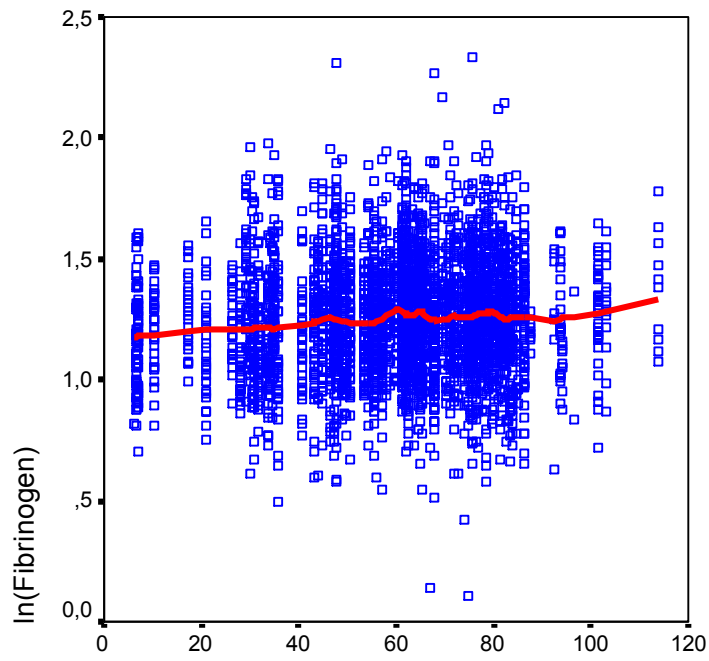
#### *Enkel samvariation*

Den visuella inspektionen av enkla samband mellan luftföroreningsexponering och logaritmerade fibrinogenvärden antyder att fibrinogenhalten ökar svagt med ökad ozonhalt om man använder det glidande 3-dygnsmedelvärdet (**Figur 7**), men även om man använder det starkt korrelerade dygnsmedelvärdet för provtagningsdygnet (**Figur 8**).

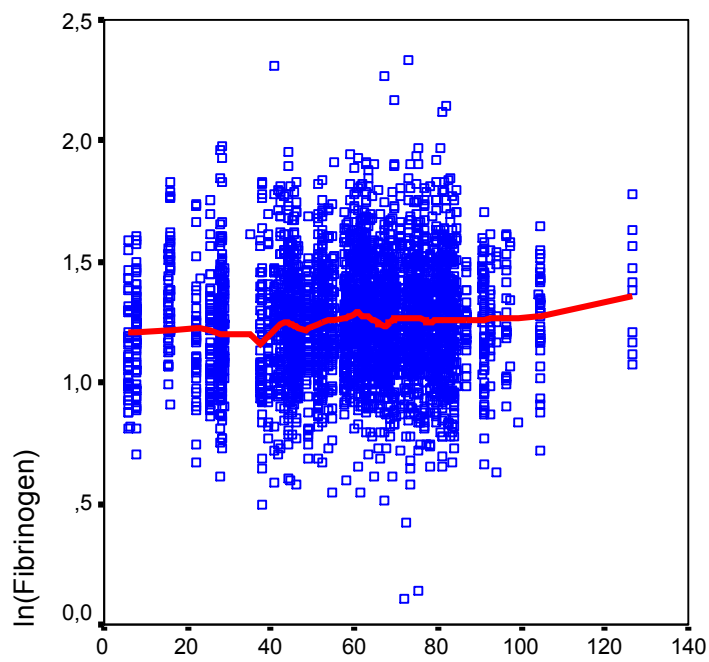
För lokalt uppmätt sothalt och fibrinogen finns inget entydigt samband, snarast är fibrinogenhalten lägst i mitten av exponeringsintervallet och högre vid de lägsta och högsta värdena oavsett vilken lag-variabel som används (**Figur 9**).

Läggs till uppmätta sotdata även de mer osäkra värden som skattats baserat på en annan tätort, framkommer närmast en antydning om ett negativt samband, speciellt för halten ett och två dygn före undersökningsdygnet (**Figur 10**).

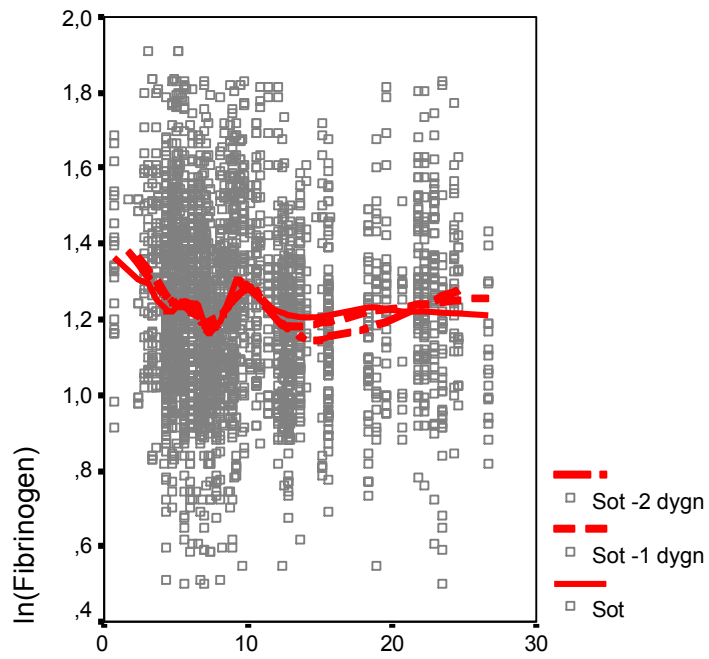
Eftersom ozon liksom temperaturen har en ökande trend under januari till april, medan sot har en negativ korrelation till temperatur, har sambandet mellan medeltemperatur och fibrinogenhalten också plottats för deltagare med temperaturuppgift för sotmätningen (998 personer), utan att någon tendens till samband kan ses för undersökningsdygnet (**Figur 11**) eller föregående dygn.



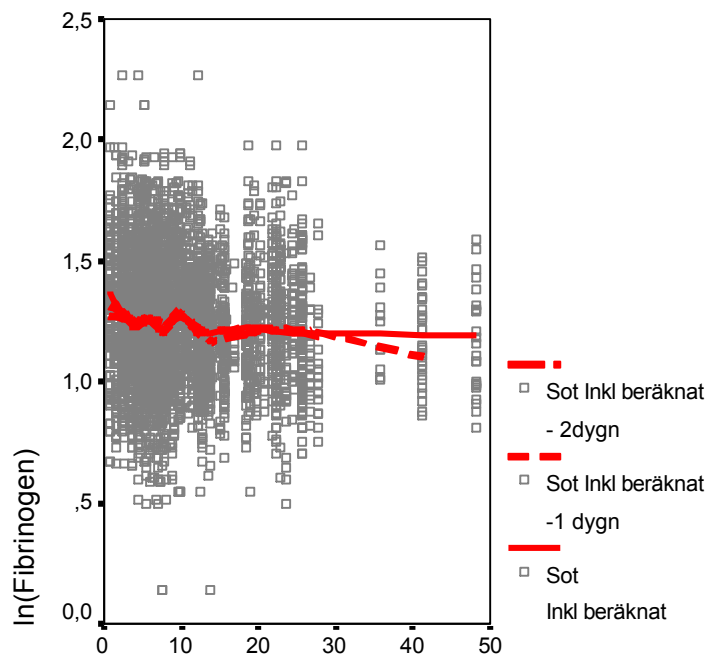
Figur 7. Fibrinogen och ozon (3-dgmv)



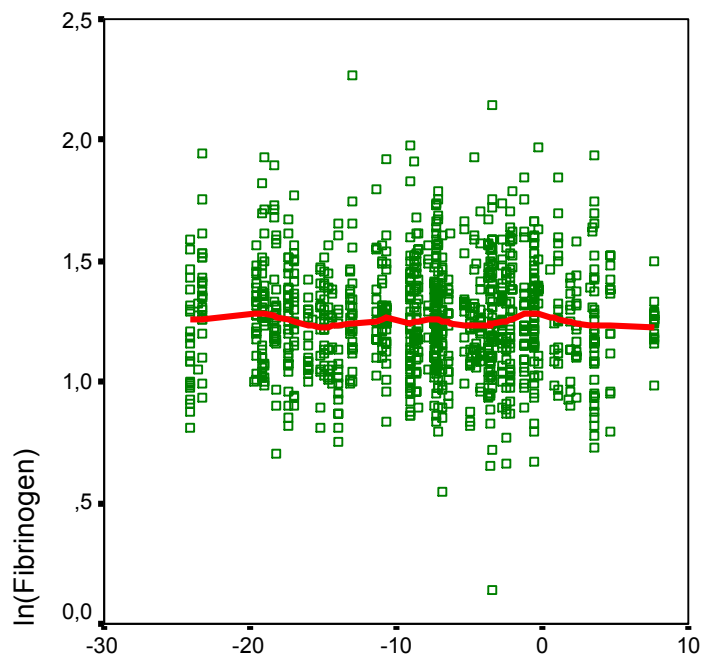
Figur 8. Fibrinogen och ozon (dygnets)



Figur 9. Fibrinogen och sot (dygnet, -1, -2)



Figur 10. Fibrinogen och sot (inkl beräknat)



Figur 11. Fibrinogen och dygnsmedeltemp (C)

#### *Beräknade samband*

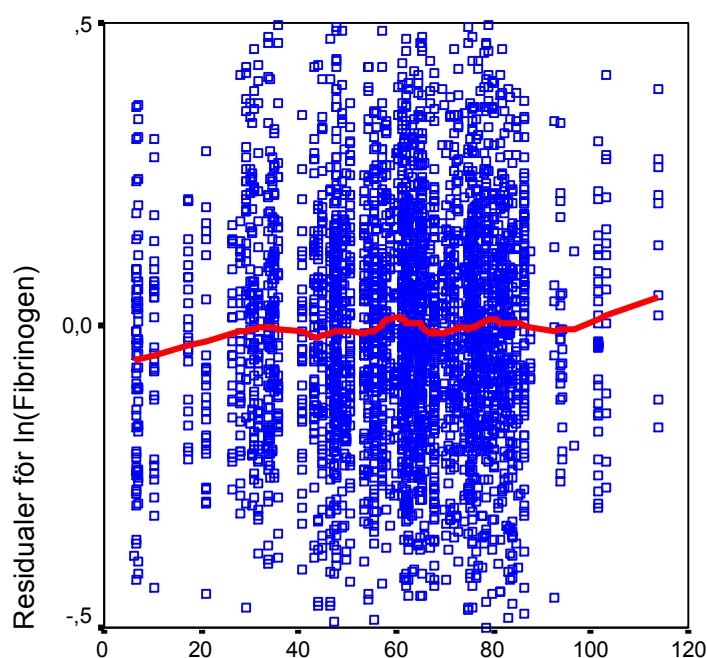
Resultaten av analyserna med GLM inkluderande kontroll för individvariablerna samt år och månad visar på ett samband med 3-dygnsmedelvärdet för ozon, där regressionskoefficienten  $\beta = 0,00065$  ( $p=0,02$ ).

Figur 12 (beskuren på extremvärden) visar sammanvägt med en mjuk funktion (loess) hur avvikelserna mellan faktiskt och modellerat individvärde för fibrinogen (residualerna) i motsvarande modell men utan ozonvariabeln förhåller sig till ozonvärdet. Fibrinogenvärdena underskattas enligt figuren vid höga och överskattas vid låga ozonhalter.

Om sot och temperatur adderas till modellen ökas ozoneffekten ( $\beta = 0,00081$  med samma dygns sot och temperatur i modellen), men minskat antal individer med data ( $n = 940$ ) ger ett lägre  $p$ -värde ( $p = 0,11$ ). Sot ( $p = 0,79$ ) och temperatur ( $p = 0,59$ ) är långt ifrån signifikanta i modellen, och ej heller i modeller där de var för sig ingår som enda miljövariabel.

Dygnsmedelvärdet av ozon ger i motsvarande modell liknande resultat som 3-dygnsmedelvärdet ( $\beta = 0,00075$ ,  $p = 0,11$ ), liksom resultaten för sot och temperatur som föga påverkas av vald ozonvariabel.

En ökning av ozonhalten (3-dgmv) från 10:e till 90:e percentilen motsvarar  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , vilket med  $\beta = 0,00065$  motsvarar i genomsnitt cirka 3 % ökad fibrinogenhalt.



Figur 12. Residualer och ozon (3-dgmv)

## DISKUSSION

Denna undersökning har visat att befintliga screeningdata för fibrinogen går att analysera mot luftföroreningar med storskalig variation, t.ex. ozon. Resultaten tyder på ett samband mellan fibrinogenhalten och förekomsten av ozon, en oxiderande förorening med inflammationsframkallande egenskaper. Något motsvarande samband till sot har inte framkommit, men eftersom sothalten varierar mer lokalt och relevanta mätdata förelåg för färre individer bör det resultatet tolkas med större försiktighet.

Den ökning av fibrinogenhalten med  $i$  i genomsnitt c. 3 % som en ökning av ozonhalten (som 3-dgmv) från 10:e till 90:e percentilen ( $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) med  $\beta = 0,00065$  ger, är en ungefär dubbelt så kraftig effekt som 90-10-percentileffekten av föregående dygns avgashalt (kvävedioxidhalt) i studien från London (8).

Ozon har inte tidigare satts i samband med fibrinogenhalten, men har i flera studier visat samband med sjukhusinläggningar och akutbesök för lungsjukdom samt med dagligt antal dödsfall (21,22). Inom miljöövervakningen har sådana effekter fastslagits även i Sverige (23,24). Att ozon här har visats påverka fibrinogenhalten styrker ytterligare att dessa tidigare funna samband verkligen torde vara orsakade av ozon, och att även hjärt-kärleffekter kan sammanhänga med förhöjd ozonhalt.

Man har tidigare uppskattat att 1 % högre fibrinogenhalt ökar risken för hjärtinfarkt med cirka 1,7 % (25), vilket alltså skulle kunna innebära att  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ökad halt medför ca. 5 % ökning av antalet hjärtinfarkter. Detta vore en avsevärd effekt, vilket motiverar fortsatta studier av ozonhaltens betydelse för blodviskositet och hjärtkärleffekter, inklusive dödsfall i hjärtkärlsjukdom.



## Referenser

1. Morris RD, Naumova EN, Munasinghe RI. Ambient air pollution and hospitalisation for congestive heart failure among elderly people in seven large US cities. *Am J public Health* 1995;85:1361-1365.
2. Burnett RT, Dales R, Krewski D, et al, Association between ambient particulate sulfate and admissions to Ontario hospitals for cardiac and respiratory diseases. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 15-22.
3. Poloniecki JD, Atkinson RW, De Leon AP, Anderson HR, Daily time series for cardiovascular hospital admissions and previous day's air pollution in London, UK. *Occup Environ Med* 1997 Aug;54(8):535-40.
4. Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for heart disease in eight U.S. counties. *Epidemiology* 1999;10:17-22.
5. Burnett RT, Smith-Doiron M, Stieb D, Cakmak S, Brook JR. Effects of particulate and gaseous air pollution on cardiorespiratory hospitalizations. *Archives of Environmental Health* 1999;54:130-139.
6. Seaton A, MacNee W, Donaldson K Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 1995;345:176-178.
7. Peters A, Doring A, Wichman HE, Koenig W. Increased plasma viscosity during an air pollution episode: a link to mortality? *Lancet*;349:1582-1587.
8. Pekkanen J, Brunner EJ, Andersson HR, Tiittanen P, Atkinson RW. Daily concentrations of air pollution and plasma fibrinogen in London. *Occup Environ Med* 2000;57:818-822.
9. Prescott GJ, Lee RJ, Cohen GR, Elton RA, Lee AJ, Fowkes FG, Agius RM. Investigation of factors which might indicate susceptibility to particulate air pollution. *Occup Environ Med* 2000;57:53-57.
10. Seaton A, Soutar A, Crawford V, Elton R, McNerlan S, Cherrie J, Watt M, Agius R, Stout R. Particulate air pollution and the blood. *Thorax* 1999 Nov;54(11):1027-32.
11. Pope CA, Dockery DW, Kanner RE, et al. Oxygen saturation, pulse rate, and particulate air pollution. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;159:365-372.
12. Godleski JJ, Sioutas C, Verrier RL, et al. Inhalation exposure of canines to concentrated ambient air particles. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;155:A246
13. Pope CA 3rd, Verrier RL, Lovett EG, Larson AC, Raizenne ME, Kanner RE, et al. Heart rate variability associated with particulate air pollution. *Am Heart J* 1999 Nov;138(5 Pt 1):890-9
14. Liao D, Creason J, Shy C, Williams R, Watts R, Zweidinger R. Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environ Health Perspect.* 1999 Jul;107(7):521-5.
15. Gold DR, Litonjua A, Schwartz J, Lovett E, Larson A, Nearing B, et al. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation* 2000 Mar 21;101(11):1267-73
16. Peters A, Liu E, Verrier RL, Schwartz J, Gold DR, Mittleman M, Baliff J, et al. Air pollution and incidence of cardiac arrhythmia. *Epidemiology.* 2000 Jan;11(1):11-7.
17. Watkinson WP, Campen MJ, Costa DL. Cardiac arrhythmia induction after exposure to residual oil fly ash particles in a rodent model of pulmonary hypertension. *Toxicol Sci* 1998 Feb;41(2):209-16
18. Ridker-PM Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk: an epidemiologic view. *Blood-Coagul-Fibrinolysis.* 1999 Feb; 10 Suppl 1: S9-12
19. Forsberg B, Bylin G. Uteboken – en bok för alla som bryr sig om en hälsosam utomhusluft. Naturvårdsverket och Folkhälsoinstitutet, Stockholm, 2001.
20. Forsberg B, Svanberg P-A. Sot och flyktiga kolväten i Norrbotten vintern 1996/97. Länsstyrelsen i Norrbottens län, 1998.

21. Forsberg B, Svanberg P-A. Halter av sot och VOC i Västerbotten vintern 1996/97. Umeå universitet, Institutionen för miljö- och hälsoskydd, 1997.
22. Thurston GD, Kazuhiko I. Epidemiological studies of ozone exposure effects. In: Holgate ST et al (Eds) Air pollution and health, Academic Press, London, 1999
23. Forsberg B, Segerstedt B, Johansson P. Dagliga luftföroreningshalter och dödlighet i Stockholm 1988-1994. Inst för miljö- och hälsoskydd, Umeå universitet, 1998
24. Forsberg B, Segerstedt B. Luftföroreningshalter och sjukhusinläggningar för luftvägssjukdomar i Göteborg 1988-1996. Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet, 2000
25. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y et al. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long term incidence of ischemic heart disease in the Norwick Park Heart Study. Lancet 1993;342:1076-1079.