

Arbejdsrapport fra Miljøstyrelsen

Nr. 20 1990

Humaneksperimentel undersøgelse
af astmatikeres og raske personers
reaktioner på nitrogendioxid

Miljøministeriet **Miljøstyrelsen**

Strandgade 29, 1401 København K, tlf. 31 57 83 10

616-056.3

B18

ex.3

3561

Humaneksperimentel undersøgelse af
astmatikeres og raske personers
reaktioner på nitrogendioxid

Torben Riis Rasmussen, Søren K. Kjærgaard og
Ole Find Pedersen, Institut for Miljø- og
Arbejdsmedicin, Aarhus Universitet
Henrik Harving, Lungeklinikken, Århus Kommunehospital

Miljøministeriet
Miljøstyrelsen

MILJØSTYRELSEN
BIBLIOTEKET
Strandgade 29
1401 København K

Indholdsfortegnelse

	<u>Resume</u>	7
<u>1.</u>	<u>Baggrund</u>	15
1.1	Eksisterende viden om kvælstoftveiltes virkninger på mennesker	15
1.2	Forhold og problemer, der bør belyses yderligere	15
	1.2.1 Subjektive symptomer	15
	1.2.2 Inkonsistens i dosis-respons sammenhæng	16
	1.2.3 Særligt følsomme personer	16
	1.2.4 Viden om effekter på øvre luftveje	16
	1.2.5 Viden om effekter på perifere lunge-afsnit	17
<u>2.</u>	<u>Formål med undersøgelsen</u>	18
<u>3.</u>	<u>Materiale og Metoder</u>	19
3.1	Forsøgspersoner	19
3.2	Undersøgelsesmetoder	20
	3.2.1 Gener og symptomer	20
	3.2.2 Luftvejsforhold	21
	a) Maksimal udåndingshastighed	21
	b) Spirometri (lungefunktionsmåling)	21
	c) Residualvolumen og lukningsvolumen	21
	d) Specifik luftvejsmodstand	22
	3.2.3 Bronchiereaktivitet	22
	3.2.4 Alveolær permeabilitet	22
	3.2.5 Nasale slimhindereaktioner	23
	a) Næsens rumlige forhold	23
	b) Næseslimhindens fimrehårsfunktion	23
3.3	Undersøgelsens design	23
3.4	Statistisk behandling af datamaterialet	24
<u>4.</u>	<u>Undersøgelsens praktiske opbygning</u>	26
4.1	Forundersøgelsen	26
4.2	Hovedforsøget	27
	4.2.1 Forsøgsdagens forløb i klimakammeret	27

<u>5.</u>	<u>Undersøgelsens forløb</u>	29
5.1	Forundersøgelserne	29
5.2	Personkarakteristika for deltagerne i hovedforsøget.	30
	5.2.1 Køns- og aldersfordeling.	30
	5.2.2 Fordeling med hensyn til rygevaner.	30
	5.2.3 Beskrivelse af deltageres astma-behandling ved undersøgelsens start.	30
5.3	Hovedforsøgets forløb	31
	5.3.1 Gennemførselsprocent	31
	5.3.2 Ændringer i deltageres astma-behandling	31
	5.3.3 Klimaparametre og eksponering	31
<u>6.</u>	<u>Resultater</u>	33
6.1	Gener og symptomer	33
6.2	Luftvejsforhold	37
	6.2.1 Maksimal udåndingshastighed	37
	6.2.2 Spirometri (lungefunktionsmåling)	38
	6.2.3 Residualvolumen og lukningsvolumen	40
	6.2.4 Specifik luftvejsmodstand	44
6.3	Bronchiereaktivitet	46
6.4	Alveolær permeabilitet	48
6.5	Nasale slimhindereaktioner	49
	6.5.1 Næsehulens rumlige forhold	49
	6.5.2 Næseslimhindens fimrehårsfunktion	49
<u>7.</u>	<u>Diskussion</u>	53
<u>8.</u>	<u>Konklusion</u>	57
<u>9.</u>	<u>Referencer</u>	58
	<u>Ordliste</u>	61

Forord

Nærværende klimakammerundersøgelse er udført som et samarbejdsprojekt mellem Institut for Miljø- og Arbejdsmedicin, Aarhus Universitet, Miljøstyrelsen, Byggestyrelsen og Dansk Naturgas A/S. Desuden har Lungeklinikken ved Århus Kommunehospital bidraget til undersøgelsen. Undersøgelsen er finansieret af Miljøstyrelsen, Bygge- og Boligstyrelsen, Dansk Naturgas A/S og Sygekassernes Helsefond.

Lungeklinikken (ved Henrik Harving) har kontaktet og udvalgt deltagerne med astma og har siden ved behov været kontaktsted for samme persongruppe. Lungeklinikken har endvidere stået for de daglige histaminprovokationer under selve forsøget.

Institut for Miljø- og Arbejdsmedicin har stået for design og planlægning, undersøgelse og udvælgelse af raske forsøgsdeltagere, gennemførelsen af selve klimakammerundersøgelsen, statistisk bearbejdelse af indsamlede resultater og rapportudarbejdelse.

Rapporten er udarbejdet af Torben Riis Rasmussen, Søren K. Kjærgaard og Ole Find Pedersen, Institut for Miljø- og Arbejdsmedicin, Aarhus Universitet.

NOx analysator var venligst udlånt af Henrik Saxe, afd. for Fysiologisk Botanik, Landbohøjskolen, København.

Projektet har været fulgt af en styringsgruppe bestående af Ole Find Pedersen, Søren K. Kjærgaard, Torben Riis Rasmussen, Institut for Miljø- og Arbejdsmedicin, Lars Witten, Byggestyrelsen, Lilli Kirkeskov Jensen og Kirsten Schmidt, Miljøstyrelsen samt Ole Sundman, Dansk Naturgas A/S.

Rapporten beskriver resultaterne af en klimakammerundersøgelse af raske og personer med astma udsat for forskellige koncentrationer af nitrogendioxid (kvælstoftveilte) i indåndingsluften. Nitrogendioxid dannes ved forbrændingsprocesser og er dermed et af de mange stoffer som medvirker til forurening af inde- og udeluft. Foruden en mulig sundhedsskadelig effekt bidrager kvælstofforbindelser også til forsurening af vore omgivelser.

Rapporten henvender sig specielt til personer, der beskæftiger sig med luftforurening i inde- og udemiljø, som følge af afbrænding af fossile brændselsmidler, arbejder med konstruktion af anlæg, der medfører frigivelse af forbrændingsprodukter eller interesserer sig for inde- og udeklimagener blandt personer med astma og allergi.

Humaneksperimentel undersøgelse af astmatikeres og raske personers reaktioner på nitrogendioxid

Baggrund.

Undersøgelsen har haft til formål at undersøge for umiddelbart indsættende reaktioner blandt astmatikere og raske ved kortvarig udsættelse for nitrogendioxid (kvælstoftveilte, NO_2) i koncentrationer, der er sammenlignelige med belastninger i bolig- og udemiljø. Endvidere har det været ønsket at undersøge, om personer med astma er mere følsomme for NO_2 -udsættelse end raske.

Effekter af NO_2 -udsættelsen er søgt påvist på alle luftvejsniveauer fra næseslimhinden til de mest perifere lungeafsnit, og undersøgelsen har i kraft af det brede spektrum af anvendte metoder været en af de mest omfangsrige af sin art. Det er endvidere den første undersøgelse, der er gennemført dobbeltblindt, vedrørende slimhindeirritation eller andre følte gener hos mennesker udløst af lav-dosis eksponering for kvælstoftveilte.

Der er tidligere udført flere eksperimentelle studier af effekten af korttidseksponering af raske og personer med astma for NO_2 . Studierne har været af varierende udformning og kvalitet. Der har været enkeltstående rapporter om påvirkning af astmatikere ned til en NO_2 -koncentration på 0,1 ppm, mens andre undersøgelser med tilsvarende forsøgsdeltagere ikke har fundet effekter ved væsentlig højere koncentrationer (4 ppm).

Rapporter fra tidligere, udenlandske studier har tydet på, at børn og personer med luftvejssygdomme, først og fremmest astma, er mere følsomme end andre for luftforurening med NO_2 . Antagelserne om børn og astmatikeres større følsomhed bygger udover eksperimentelle studier også på befolkningsundersøgelser, hvor man har påpeget en sammenhæng imellem børns udsættelse for NO_2 og hyppigheden af forkølelser og andre luftvejsinfektioner. De sidstnævnte undersøgelser afspejler på den ene side bedre end eksperimentelle studier den komplekse problematik, som luftforureningen er, med en samtidig indvirkning fra flere forskellige stoffer.

Men de kan på den anden side have svært ved med sikkerhed at isolere og identificere effekten af én forureningsfaktor (f.eks. NO_2) fra flere andre samtidigt forekommende faktorer og omstændigheder. I modsætning hertil er den eksperimentelle situation en forenkling af virkeligheden, som kan gøre det muligt at studere den isolerede virkning af én faktor. Det kan siges, at et eksperimentelt studium bedst beskriver en indendørs luftforurening med NO_2 , omend der også her til en vis grad vil være en samtidig forekomst af flere faktorer, bl.a. omdannelsesprodukter af NO_2 .

Undersøgelsen.

Fyrre personer deltog i undersøgelsen. Tyve personer med en let til moderat grad af astma og tyve raske personer. Deltagerne var opdelt i 20 hold af én rask og én astmatiker, hvor den raske var udvalgt således, at de to var nøje afstemt til hinanden med hensyn til køn, alder, højde, rygevaner og boligområde. Hvert hold kom 4 gange på samme ugedag og tidspunkt på dagen 4 uger i træk. Alle deltagere blev i tilfældig rækkefølge i løbet af de 4 mødegange udsat for 0 ppm, 0,1 ppm, 0,2 ppm og 0,8 ppm NO_2 .

Eksponeringerne foregik i et klimakammer af rustfrit stål med kontrolleret rumtemperatur og luftfugtighed. Ved hver mødegang opholdt de 2 forsøgspersoner og forsøgslederen sig 3 timer i klimakammeret. Den første time var uden udsættelse for NO_2 , hvorefter der fulgte 2 timers eksponering for NO_2 . Eksponeringerne foregik dobbelt-blindt, hvilket vil sige at hverken forsøgspersonerne eller -lederen kendte det aktuelle eksponeringsniveau.

I hver af de 3 timer i klimakammeret blev det registreret om personerne følte nogen form for slimhindeirritation eller andre gener. Der blev endvidere registreret adskillige mål for lungefunktionen (den maksimale udåndingshastighed, den maksimale forcerede vitalkapacitet, det maksimale forcerede udåndingsvolumen i 1. sek m.fl.), luftvejsforholdene (luftvejsmodstand, residualvolumen, lukningsvolumen m.fl.) og tillige målt de geometriske forhold i næsehulen.

Ved afslutningen af de 3 timer målttes luft-

vejenes irriterabilitet ved en histamin-provokation undersøgelse, passageforholdene imellem cellerne der beklæder alveolerne (de mest perifere lungeafsnit, hvor udvekslingen af ilt mellem luft og blod sker) og næseslimhindens evne til selvrensning.

Resultater.

Forud for aktuelle undersøgelse var det på basis af rapporterne fra tidligere studier forventet, at personer med astma ville reagere ved en udsættelse for 0,8 ppm NO₂ -først og fremmest med øget luftvejsmodstand og øget luftvejsirriterabilitet. Det var derimod mere tvivlsomt, om de raske deltagere ville reagere på de anvendte koncentrationer.

Men samlet har det ikke været muligt at påvise umiddelbare effekter af 2 timers NO₂-eksponeringer i luftkoncentrationer op til 0,8 ppm (= 1,61 mg/m³). Dette gælder for samtlige undersøgelsesmetoder og for såvel raske som personer med astma.

Det var muligt at påvise klare og forventelige forskelle mellem raske deltagere og deltagere med astma for hovedparten af målingerne. Men den naturlige variation fra time til time og fra uge til uge overskyggede for begge persongrupper en eventuel effekt af NO₂-eksponeringen.

Resultaterne viser endvidere, at det er usandsynligt at en eksponering, som anvendt i forsøget, vil medføre akut slimhindeirritation eller andre følte irriterative gener.

Forklaring til resultaterne.

Når undersøgelsen ikke påviser reaktion på NO₂-eksponeringen hos nogen af deltagergrupperne, kan det ikke alene på basis heraf afgøres, om astmatikere er mere følsomme end raske. Undersøgelsen peger i retning af, at det for begge grupper gælder, at den nedre grænse for udløsning af akutte virkninger af NO₂-udsættelse ligger ved en højere koncentration end de her anvendte, men grænsen kan fortsat udmærket ligge lavere for personer med astma, hvad en række andre forsøg da også har tydet på. Man bør derfor fortsat sikre, at personer med luftvejslidel-

ser udsættes for lavest mulige luftforureningsgrad. Der er flere forhold, der kan være medvirkende til, at der i aktuelle studium i modsætning til flere tidligere angivelser ikke er registreret akutte NO₂-effekter:

Flere tidligere undersøgelser har ikke været gennemført systematisk dobbelt-blindt, hvorved muligheden for en vis "placebo-effekt" ikke kan udelukkes. En placebo-effekt er det fænomen, at alene forventningen om en effekt af f.eks. en lægemiddelindtagelse kan udløse en virkning, et forhold der er velkendt ved lægemiddelafprøvninger. Tilstedeværelsen er specielt muligt, når det drejer sig om registrering af slimhindeirritation og andre følte gener.

Til forskel fra flere tidligere eksperimentelle studier vedrørende NO₂ har der aktuelt været anvendt et klimakammer helt udført i rustfrit stål. Det må formodes at have reduceret dannelsen af syren salpetersyring (HNO₂) fra NO₂ og vand. Dannelsen finder netop sted på rumoverfladerne. Kammerluftens indhold af salpetersyring kan derfor have været markant lavere end i tidligere studier, hvilket kan være medvirkende til en lavere udløsning af eksponeringseffekter. Det er herved muligt, at aktuelle undersøgelser i højere grad end det har været tilfældet ved tidligere studier, har målt den isolerede effekt af NO₂, og således ikke de effekter, der måske kan opstå, når NO₂ omdannes til andre reaktive komponenter, eller som skyldes andre forureningskomponenter, der kan forekomme sammen med kvælstoftveilte.

Finansiering.

Undersøgelsen er finansieret af Miljøstyrelsen, Bygge- og Boligstyrelsen, Dansk Naturgas A/S og Sygekassernes Helsefond og er gennemført i et samarbejde mellem Lungeklinikken ved Århus Kommunehospital og Institut for Miljø- og Arbejdsmedicin, Aarhus Universitet.

Climate chamber study on the human reactions to low-level Nitrogen Dioxide exposures among asthmatic and healthy subjects.

The purpose of the study has been to evaluate acute effects of nitrogen dioxide (NO_2) exposure among asthmatic and healthy subjects. The exposure levels were comparable to concentrations encountered in in- and outdoor environments.

A secondary purpose has been to evaluate whether asthmatic subjects are more sensitive to nitrogen dioxide exposure than healthy subjects.

Effects have been evaluated on all airway levels from the nasal mucosa to the most peripheral parts of the lungs. The methods used has included measurements of: nasal cavity geometry, nasal ciliary function, several indices of lung function (e.g. peak expiratory flow (PEF), forced expiratory vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 sec. (FEV_1), maximal expiratory flow-volume curves), total and specific airway resistance (R_{aw} and SR_{aw}), closing volume, residual volume, airway reactivity and alveolar permeability to DTPA. Furthermore irritant effects on mucous membranes has been evaluated.

It has not been possible by any of the used methods to detect acute effects of 2 hours of exposure to nitrogen dioxide in concentrations up to 0.8 ppm (1.61 mg/m^3) in the asthmatic or the healthy subjects.

Forty subjects participated in the study, 20 subjects with a light to moderate degree of asthma and 20 healthy subjects. The participants were divided into 20 teams each consisting of one asthmatic and one healthy subject, matched with respect to sex, age, height, smoking-habits and area of residence.

Each team was exposed 4 times in 4 consecutive weeks on the same day of the week and time of the day. In the course of these 4 days all subjects were exposed in randomized order to 0 ppm, 0.1 ppm, 0.2 ppm and 0.8 ppm of nitrogen dioxide. The exposures took place in a climate chamber made of stainless steel. Room temperature and humidity were kept stable.

On each of the exposure days the subjects spent 3 hours in the chamber, the first hour without any exposure to nitrogen dioxide. Then followed a 2-hour exposure period. The exposures were double-blind so that neither the subjects nor the leader of the experiments in the chamber knew, what the actual exposure level was.

In each of the 3 hours in the chamber the subjects recorded if they felt any irritation from mucous membranes or had other complaints. Furthermore, several measures of lung function and airway conditions were obtained. Also the geometric dimensions of the nasal cavity were measured.

At the end of the 3 hours the airway reactivity was measured by a histamine provocation test. The alveolar permeability to DTPA and the ability of the nasal mucous membrane to clear itself were also measured at the end of each exposure period.

It was possible to detect expected differences between healthy subjects and subjects with asthma. But the natural variability from hour to hour and from week to week for both groups was greater than a possible effect of nitrogen dioxide.

The study is the first systematic, double-blind study of mucous membrane irritation elicited by low-level exposure to nitrogen dioxide. The results show that it is unlikely that an exposure, as used in the present study, will result in acute mucous membrane complaints.

On the basis of these results we are unable to evaluate whether asthmatic subjects are more sensitive to nitrogen dioxide exposures than healthy subjects, as indicated by other studies.

Several factors may explain why the present study, in contrast to several earlier studies, has not detected any acute effects of nitrogen dioxide exposure:

Several earlier studies were not double-blinded, which means that the possibility of "placebo-effects" can not be ruled out. A placebo-effect is the phenomenon that the expectation of an effect of for example a drug-intake alone may result in an effect

even when the medicine taken does not contain an active drug. Such an effect may have been present in some earlier studies, where the subjects and the examiners had knowledge about whether NO_2 was present or not. It may be especially possible in evaluations of irritative effects or other subjectively felt effects.

In contrast to many previous exposure studies with nitrogen dioxide, the present study was done in a climate chamber made completely out of stainless steel. It may be assumed that this has reduced the formation of the acid HNO_2 from NO_2 and water, which takes place on the surfaces in a room. The content of HNO_2 in the air in the chamber may therefore have been markedly lower than in earlier studies. In that case exposure-effects would be less likely to occur.

The study has been financed by Miljøstyrelsen, Bygge- & Boligstyrelsen, Dansk Naturgas A/S and Sygekassernes Helsefond, and was conducted at the Institute of Environmental and Occupational Medicine, University of Aarhus in cooperation with the Department of Pulmonary Diseases at the University Hospital of Aarhus.

1. Baggrund

1.1 Eksisterende viden om kvælstoftveiltens virkninger på mennesker

Kvælstofilterne (NO og NO₂) har længe været kendt som indendørs luftforureninger ved forbrænding af gas eller andre kulbrinter i installationer uden aftræk. Tobaksrygning medfører ligeledes en mindre øgning af koncentrationniveauet (1).

NO₂ er samtidig i de seneste år blevet en betydelig udeluftforurening især p.g.a. øget trafik og anden energikrævende aktivitet. Disse eksponeringskilder medfører tilsammen en belastning af mennesker, som efter de hidtidige undersøgelser er under mistanke for at påvirke lungefunktionen og luftvejenes følsomhed for påvirkning af forureninger i indåndingsluften (1). Effekter er således rapporteret ved koncentrationer langt under de koncentrationer, man kan måle i danske boliger. Koncentrationerne, hvorunder effekter er angivet, er sammenlignelige med udeluftbelastningerne, dvs. ned til 0.1 ppm NO₂ målt som timegennemsnit.

Samtidig hermed er der fremkommet krav om forureningsbegrænsende indgreb netop med henblik på NO₂, fordi NO₂ tilsyneladende kan påvirke særligt følsomme grupper, herunder børn og astmatikere, selv ved meget lave ekspositioner (1).

Man har for nærværende ingen eksakt viden om NO's virkninger på mennesker.

1.2 Forhold og problemer der bør belyses yderligere

Imidlertid fremstår der efter en analyse af det eksisterende videnskabelige materiale en række forskellige forhold og problemer, der bør belyses yderligere. Disse problemer er opsummeret i det nedenstående.

1.2.1

Subjektive symptomer

I de hidtil udførte studier er de subjektive symptomer enten meget sporadisk opgjort eller meget tilfældigt rapporteret. Således er det meget vanskeligt at finde ud af, hvorledes de er opgjort og dermed vurdere, om de er relevante. Den nedre grænse for effekt er derfor vanskelig at bestemme.

1.2.2

Inkonsistens i dosis-respons sammenhænge

Den nedre grænse for påviselige effekter hos astmatikere i klimakammerstudier angives at være ca. 0,1 ppm (2,3). Ved denne koncentration er målt en øget reaktivitet for medikamenter, der bevirker en forsnævring af luftvejene, og en øget luftvejsmodstand. Men andre helt lignende studier kan ikke måle tilsvarende effekter selv ved højere koncentrationer (4,5), dvs. op til 4 ppm.

Sådanne inkonsistente resultater skyldes dels statistiske tilfældigheder, dels at nogle studier ikke har været af tilstrækkelig god kvalitet. Endelig kan der være så store forskelle mellem astmatikerne i de forskellige studier, at det er et spørgsmål, om der er forskellig grad af følsomhed hos forsøgspersonerne, eller om stor variation i den enkelte astmatikers sygdomsstyrke spiller ind.

Personer med en svær grad af astma vil have meget kraftigt reagerende og følsomme luftveje overfor enhver irritativ påvirkning, men de vil også udvise stor spontan variation fra dag til dag. Ved en let grad af astma bliver forskellen fra raske tilsvarende mindre.

1.2.3

Særligt følsomme personers påvirkelighed

Enkelte undersøgelser har antydnet at også bronchierne hos raske voksne kan påvirkes ved lave eksponeringsniveauer og at nedre grænse for effekt på lungefunktionen er omkring 1-2 ppm eller lavere (6,7,8). Dette kan skyldes at der ikke, som tidligere antaget, er stor forskel på raske og astmatikeres følsomhed, eller at undersøgelserne ikke har været udført under optimale betingelser.

1.2.4

Viden om effekter på øvre luftveje

Epidemiologiske undersøgelser (9,10,11), og nye humaneksperimentelle (12,13) samt en lang række dyreeksperimentelle studier (1) har vist, at der sandsynligvis er en øget infektionsrisiko forbundet med eksponering for NO₂, og at dette kan skyldes ændringer i luftvejenes forsvarsmekanismer. Undersøgelse af næseslimhindens fimrehårstransport og dermed forbundne evne til selvrensning er dog kun gennemført i et enkelt studium (14). Da der er set øget antal børn med infektion også i de øvre luftveje (næse, hals og svælg), og da en stor del af luftens NO₂ afsættes i dette område, vil det være væsentligt, at få en øget viden om effekter her.

Deponeringen af NO₂ i hele respirationssystemet betyder at virkninger kan forventes såvel i næsen som i lungerne. Det er kendt fra bl.a. dyreeksperimentelle studier, at NO₂ i større koncentrationer påvirker lungernes² mest perifere afsnit (alveolerne) med celleforandringer til følge. Der skal bruges særlige undersøgelsesmetoder til at måle effekter på de yderste afsnit af lungerne, og sådanne metoder har kun i begrænset omfang været anvendt i hidtidige undersøgelser.

2. Formål

Nærværende projekt har forsøgt at tage højde for en del af de ovennævnte problemer ved tidligere gennemførte klimakammerprojekter.

Endvidere søges yderligere viden om forskelle på effekten hos astmatikere og raske.

Endelig søges vor viden om NO_2 's effekt på næse og alveoler udbygget.

Undersøgelsens formål har været:

- At påvise effekter af NO_2 hos astmatikere og raske ved koncentrationer, der er sammenlignelige med belastninger i bolig og udemiljø.
- At påvise en øget følsomhed overfor NO_2 hos astmatikere, sammenlignet med raske.

3. Materiale og Metoder

3.1 Forsøgspersoner

20 personer med en velkarakteriseret, let til middelsvær astma blev udvalgt blandt patienter ved Lungeklinikken på Århus Kommunehospital. Personerne var udtrukket ud fra kriterierne angivet i tabel 1. Ud af 30 adspurgte fik man positivt tilsagn fra 22. De to overskydende personer deltog i undersøgelsen som reserver.

600 kontrolpersoner matchet for køn, alder og boligområde blev udtrukket via folkeregisteret, og via brev adspurgt om de ville deltage. Blandt disse udvalgte personer, der opfyldte kriterierne (tabel 1) og tillige havde samme tobaksvaner som den astmatiker, de var udtrukket til.

Tabel 1

Kriterier for inklusion og matchning:

Fælles:	18 år eller mere. Ingen alvorlige sygdomme (undt. astma). I stand til at gennemføre de i undersøgelsen anvendte prøver, herunder fysisk aktivitet.
Astmatikere:	Astma i stabil fase med minimale behandlingskrav, diagnosticeret af lungelægen. Positiv histaminprovokation.
Raske:	Normale lungefunktionsværdier (dvs. inden for 95% percentil af dansk normalmateriale). Negativ histaminprovokation.
Match parametre:	Køn. Alder. Boligområde (= postnr-område). Tobaksrygning.

3.2 Undersøgelsesmetoder

Hidtidige eksperimentelle undersøgelser af effekter af NO₂ har hovedsagelig fokuseret på forskellige mål for luftvejsforholdene både ved undersøgelser hos raske og hos personer med luftvejssygdomme.

Man har ved eksponeringsniveauer fra 0.12 - 8.0 ppm (raske) og fra 0.1 - 4.0 ppm (astmatikere) i flere studier fundet ændringer i en række forskellige mål for luftvejsmodstanden. Der er tillige påvist øget bronchiereaktivitet, specielt hos astmatikere (jfr. oversigt i ref. 1). Man har som anført i betydeligt mindre omfang studeret effekter på øvre luftveje og helt perifert i lungerne.

I den aktuelle undersøgelse har vi ønsket at anvende de metoder, der tidligere har kunnet påvise signifikante ændringer som følge af NO₂-eksponeringer, men har også villet udbygge vort viden indenfor områder, der hidtil har været dårligere belyst.

Udover mål for luftvejsforholdene og bronchiereaktiviteten har vi således medtaget to undersøgelsesmetoder, der skal belyse påvirkninger af øvre luftveje (næseslimhinden) og påvirkninger helt perifert i lungerne (alveolerne).

Undersøgelserne deler sig således i 5 hovedgrupper: 1. subjektive gener, 2. luftvejsforhold, 3. bronchiereaktivitet, 4. alveolære påvirkninger og 5. nasale påvirkninger. De enkelte undersøgelser beskrives kort nedenfor og før præsentationen af resultaterne fra den enkelte metode. For en mere detaljeret metodebeskrivelse henvises til metodebilag ligesom der for flere forkortelser henvises til ordlisten.

3.2.1

Gener og symptomer

Personerne besvarer under opholdet i klimakammeret en række spørgsmål om gener fra slimhinder og luftveje.

Besvarelserne udføres dels ved hjælp af spørgeskemaer med visuelle lineære skalaer og dels ved hjælp af liniære potentiometre (15).

Flere undersøgelser har antydnet forekomsten af subjektive gener ved eksponering for NO₂. Men aktuelle undersøgelse er den første, der systematisk og dobbelt-blindt tester effekter af korttidseksponering for NO₂ på subjektive gener og symptomer.

3.2.2

Luftvejsforhold

3.2.2.1

Maksimal udåndingshastighed (Peakflow) monitoreres med peakflowmeter samtidig med at subjektive symptomer registreres på lineære potentiometre.

3.2.2.1

Spirometri. Almindeligt anvendte lungefunktionsparametre FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅, PEF & FEF₂₅₋₇₅ blev alle målt med et moderne elektronisk spirometerudstyr (Vitalograph Compact^R, Buckingham, U.K.).

Ud fra den bedste af tre kurver optegnet under en maksimal forceret udånding efter en fuldständig indånding beregnes de førnævnte parametre automatisk. Parametrene udtrykker alle, fraset FVC, luftstrømningshastigheder og derved luftvejsmodstanden under den forcerede maksimale udånding. Den forcerede vitalkapacitet (FVC) er også påvirkelig for ændring i luftvejsforhold.

Disse parametre tillige med peakflow målingen udgør en basal karakteristik af personens lungfunktion, og de har indgået i næsten samtlige tidligere undersøgelser vedrørende effekter af NO₂-eksponeringer.

Det har ikke været de mest sensitive mål, men der har i flere studier været rapporteret synlige effekter heri (jfr. oversigt i ref. 1).

I tilfælde af irritativ påvirkning af luftvejene ses en øget luftvejsmodstand og derved nedsat luftstrømningshastighed.

3.2.2.3

Residualvolumen (RV) måles ved hjælp af fortynningsprincippet ved genånding i et konventionelt spirometer, der ved starten er fyldt med ren ilt. Det kombineres med måling af lukningsvolumen (closing volume = CV) og hældningen af fase III i det optegnede nitrogram. Dette beskriver kvælstofkoncentrationen målt ved munden, som funktion af den udåndede luftmængde under en bestemt respirationsmanøvre.

RV er det luftvolumen, der resterer i lunger og luftveje efter en maksimal udånding. Dersom luftvejenes slimhinde påvirkes og eventuelt hæver ganske let vil det bevirke et øget residualvolumen.

CV er den mængde luft, der er tilbage i lungerne, når de første basalt liggende luftveje under en dyb udånding begynder at afklemmes. Målingen viser noget om forandringer i de nedre luftveje. Lukningsvolumenet vil også øges, hvis slimhinden i luftvejene hæver pga. en irritativ påvirkning. Undersøgelsen har kun været anvendt i et enkelt studie med raske voksne eksponeret

for 0,5 ppm NO₂. Studiet er meget lille, men antyder alligevel, at der kan være en effekt (16).

Fase III hældningen er et mål for hvor ensartet lungerne tømmer sig for luft. Ved en irriterende påvirkning af luftvejene med hævelse af slimhinden vil luftudtømmningen eventuelt blive uensartet, hvorved hældningen af fase III i nitrogrammet stiger.

3.2.2.4

Måling af specifik luftvejsmodstand (SRaw) udføres med personen siddende i en kropspletysmograf, der er en lufttæt, telefonboks-lignende kasse. Her foretager personen vejrtrækning i en hurtig rytme, fastlagt af en metronom, mens der måles tryk i luftvejene (mundstykke) og i kropspletysmografen. Samtidig registreres luftstrømningen ud og ind af lunger og kropspletysmograf. Man kan herved beregne luftvejsmodstanden, ved at sammenholde trykket i luftvejene med den opnåede luftstrømning ind og ud af lungerne. Endvidere kan måles og beregnes det volumen luft, man under almindelige afslappede forhold har i lungerne (FRC).

Denne målemetode har været blandt de mest sensitive i tidligere studier. Ved irriterende luftvejspåvirkninger er registreret øget luftvejsmodstand, (jfr. oversigt i 1).

3.2.3

Bronchiereaktiviteten udtrykker luftvejenes irritationstærskel, d.v.s. tendens til at trække sig sammen, ved udsættelse for irriterende påvirkninger. Det måles ved indånding af opløsninger af stoffet histamin i stigende styrker med efterfølgende måling af FEV₁.

Som mål for reaktiviteten anvendes værdierne PC₁₀ og PC₂₀, som er de histaminkoncentrationer, der bevirker et fald i FEV₁ på henholdsvis 10% og 20%. Lav PC₂₀ svarer til en stor reaktivitet.

Undersøgelsen har i tidligere undersøgelser vist sig meget følsom. Der er ved irriterende påvirkning fra luftarter påvist en øget reaktivitet, dvs. et fald i PC₂₀, (jfr. oversigt i 1).

3.2.4

Alveolær permeabilitet målt ved Tc-99 DTPA (Dietylen Triamin Penta Acetat) absorption. Den alveolære permeabilitet (= alveolære "utæthed") menes bestemt ved passageforholdene mellem de enkelte celler i lungealveolernes celledække (= epithel). I praksis måles det ved at lade forsøgspersonen indånde en aerosol af et lavmolekylært, vandopløseligt stof (DTPA), som er "mærket" med et radioaktivt sporstof. Til mærkningen anvendes Technetium-99, som bruges i vid udstrækning ved medicotekniske funktionsmålinger med isotopteknik. Efter indåndingen af aero-

solen måles faldet i aktivitet over lungerne i en 10 minutters periode. De opsamlede data optegnes som funktion af tid og det procentuelle aktivitetsfald per minut (% fald/minut) beregnes, som udtryk for alveolernes utæthed.

En række påvirkninger af lunger og/eller luftveje er kendt for at kunne resultere i ændret passagehastighed af DTPA over det alveolære epithel, heriblandt NO_2 (17,18) og terapeutiske koncentrationer af ilt^2 (19). NO_2 er kun undersøgt ved dyreforsøg, hvor man har observeret en nedsat permeabilitet for DTPA.

3.2.5

Nasale slimhindereaktioner

3.2.5.1

Ved en nyudviklet akustisk næsemålingsmetode, måles næsehulens rumlige forhold. Metoden er baseret på analyse af reflektionen af en meget kortvarig lydimpuls, der sendes ind i næsen via ét næsebor ad gangen. Resultatet udtrykkes som en kurve, der viser tværsnitsarealet af næsehulen som funktion af afstanden fra næseborene. Herved fås et mål for slimhindens fylde og en eventuel ændret luftpassage i næseborene.

3.2.5.2

Næseslimhindens fimrehårsfunktion måles ved hjælp af Sacharin-Skyblue metoden (20), hvor et farvestof ("Sky-Blue") og et sukkerstof (Saccharin) afsættes på slimhinden fortil i næsen. Herefter registreres det hvor længe, det er om at blive transporteret bagud, til det kommer tilsyne i svelget og kan smages af forsøgspersonen. Målingen giver et udtryk for skader på et af næsens væsentlige forsvarssystemer.

3.3 Undersøgelsens design

Forsøgspersonerne blev i klimakammeret eksponeret i 2 timer for kvælstoftveelte i koncentrationerne 0, 0,1 ppm, 0,2 ppm og 0,8 ppm (= henholdsvis 0, 189, 378 og 1610 mikrogram/kubikmeter). Alle personer blev udsat for alle eksponeringsniveauer i tilfældig rækkefølge 4 uger i træk. Eksponeringerne udførtes på samme ugedag og på samme tidspunkt på dagen alle 4 gange, for halvdelen af deltagerne om formiddagen og for den anden halvdel om eftermiddagen.

Eksponeringsniveauerne blev holdt hemmelige for såvel undersøger som forsøgspersoner indtil forsøgets afslutning.

Forsøgsplanen blev udformet på basis af en række mulige designs, udarbejdet af professor i

statistik James Dunn, University of Arkansas, USA. Studiet blev gennemført efter et såkaldt "stripped block design", hvor hver eksponeringsblok bestod af en to-personers gruppe, hvori astmatikeren og den raske var matchede for køn, alder, tobak og boligområde. I løbet af fire uger gennemføres eksponeringen således, at den enkelte blok (de to personer) i tilfældig orden udsættes for de forskellige eksponeringskoncentrationer.

3.4 Statistisk behandling af datamaterialet

Multivariate variansanalyser af absolutte værdier, eller af differenserne mellem før og under eksponeringsmålinger, gennemføres under samtidig analyse for en række covariate. Dette er en statistisk analysemetode, der kan vurdere den kombinerede effekt af flere forskellige faktorer med samtidig justering for indflydelsen af forhold, der ikke ønskes undersøgt (f.eks. aldersindflydelse). Supplerende mindre analyser er gennemført med non-parametriske metoder. Statistikpakkerne SAS og SPSS er anvendt til analyserne.

Der testes primært svarende til en model for eksponeringseffekt af formen:

$$\begin{aligned} \text{Måleværdi under eksponering} &= \\ \text{Udgangsværdi (uden NO}_2\text{)} &+ \text{eksponeringseffekt} \end{aligned}$$

Altså at eksponering medfører samme stigning/-fald i måleværdien uanset udgangsværdi.

Ved store individuelle forskelle i udgangsværdierne er der tillige supplerende undersøgt for eksponeringseffekt udfra en model af formen:

$$\begin{aligned} \text{Måleværdi under eksponering} &= \\ \text{Udgangsværdi (uden NO}_2\text{)} &* \text{eksponeringseffekt} \end{aligned}$$

Altså en model der siger at man får samme procentuelle effekt af eksponering. Herved elimineres i nogle tilfælde forskelle i udgangsværdi. Denne model testes ved at gennemføre den statistiske analyse på logaritmetransformerede data, hvilket blot vil sige at analysen gennemføres på logaritmen til de observerede måleresultater.

Der er generelt anvendt et signifikansniveau på 5%. Dvs. at når der angives at eksistere en forskel mellem f.eks. raske og astmatikere, så er der mindre end 5% chance for, at en forskel af den observerede størrelse kan skyldes

tilfældigheder. Når der omvendt angives ikke at være forskel, så betyder det, at der er mindst 5% chance for at den observerede forskel kan være betinget alene af tilfældige udsving i måleresultaterne. Til sammenligning er chancen for at slå 2 seksere ved ét kast med 2 terninger ca. 2,7%.

Det er en grundlæggende antagelse ved tolkningen af resultaterne, at der skal være en stigende effekt med stigende NO_2 -koncentration indenfor det interval af NO_2 -koncentrationer, som er studeret i nærværende undersøgelse. Dvs. at effekten ved 0,1 eller 0,2 ppm ikke må overstige effekten ved 0,8 ppm. Et eksponerings-effektforløb, der ikke følger dette krav, betragtes som værende betinget af tilfældigheder.

4. Undersøgelsens praktiske opbygning

Forsøget var struktureret i to dele - en forundersøgelse og selve klimakammerforsøget, dvs det egentlige hovedforsøg.

4.1 Forundersøgelsen

Ved forundersøgelsen blev de kontrolpersoner, der havde svaret positivt på de udsendte invitationer om at deltage i undersøgelsen, orienteret om denne. Dette er i overensstemmelse med den internationale Helsinkideklaration II om personers deltagelse i forsøg.

Tillige blev det konstateret om kontrolpersonerne var helt raske og opfyldte forlangte normalitets- og inklusionskriterier (se tabel 1).

Personerne gennemgik en helbredsvurdering på basis af et helbredsspørgeskema og en lægeundersøgelse.

De gennemgik endvidere flere af de undersøgelser, som sidenhen blev gennemført under klimakammeropholdet.

Der blev målt:

- Konventionelle lungefunktionsparametre; PEF, FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25, FEF50, FEF75 og FEF25-75.
- Specifik luftvejsmodstand (S_{Raw}) med kropspletysmograf.
- Bronchiereaktiviteten ved inhalation af histamin.
- Rumlige forhold i næsen ved akustisk rhinometri.

Forundersøgelserne fandt sted i perioden 1.11-15.12 1988.

Efter at forundersøgelserprogrammet var gennemført fik de enkelte personer skriftlig besked om evt. deltagelse i hovedforsøget.

4.2. Hovedforsøget

Hovedforsøget (klimakammerundersøgelserne) fandt sted i perioden 9.01 - 17.03 1989. Det enkelte forsøgspersonpar (person med astma og rask matchperson) mødte 4 gange af ca. 4 timer, fordelt som 1 gang ugentlig på samme ugedag i 4 uger i træk, således at der hver forsøgsdag var et formiddagshold og et eftermiddagshold. Personerne opholdt sig ved hvert fremmøde 3 timer i instituttets lille klimakammer sammen med forsøgslederen, der var den samme ved alle eksponeringer.

Figur 1. Skitse over det lille klimakammer på IMA.

4.2.1

Forsøgsdagens forløb i klimakammeret:

Det samlede forløb fremgår af figur 2.

Før eksponeringen akklimatiseredes personerne i kammeret. Målinger af basish niveauer gennemførtes for de forskellige lungefunktions- og ikke-irriterende luftvejsmålinger, akustisk næsemåling og registrering af subjektive gener.

Under den første times eksponering blev før-målingerne gentaget.

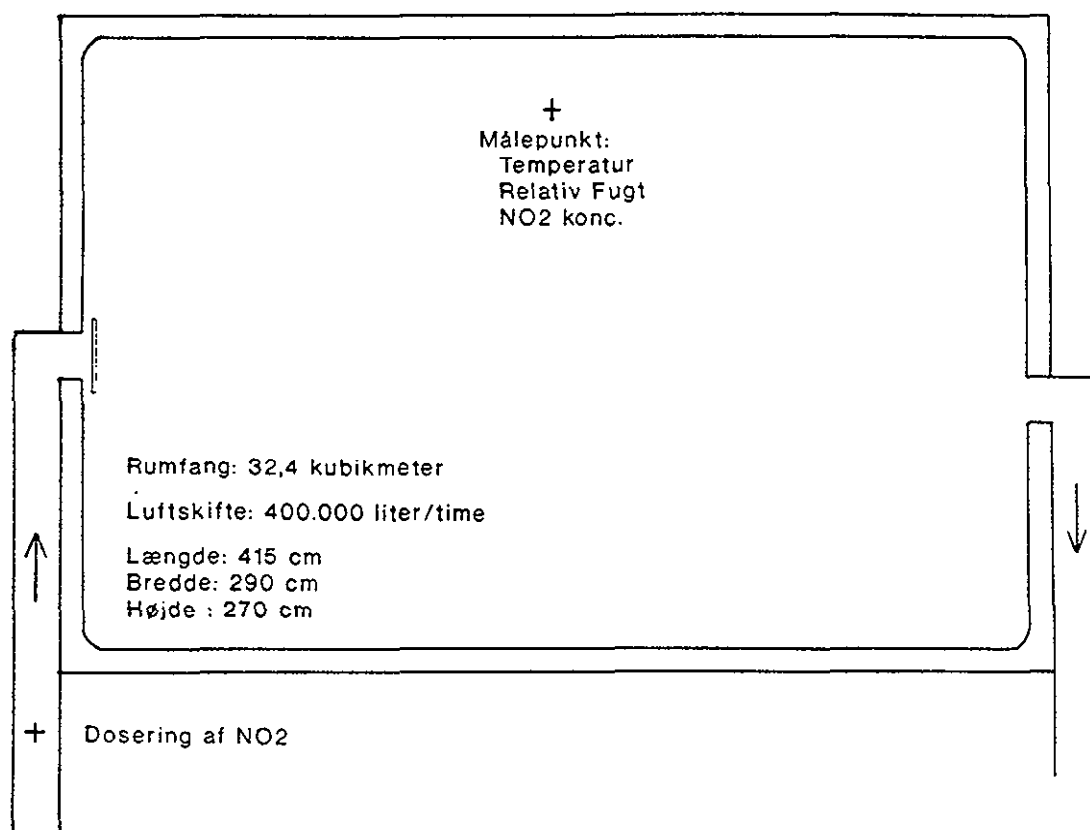
I anden time gennemførtes først 10 minutters fysisk arbejde med forøgelse af ventilationen. Dette efterfulgtes af yderligere en gentagelse af før-målingerne, og endeligt gennemførtes en histamin provokation til bestemmelse af bronchiereaktiviteten.

For hver af de ialt 240 undersøgelsestimer var det afgjort ved lodtrækning hvem af de to deltagere, der skulle først igennem målingen.

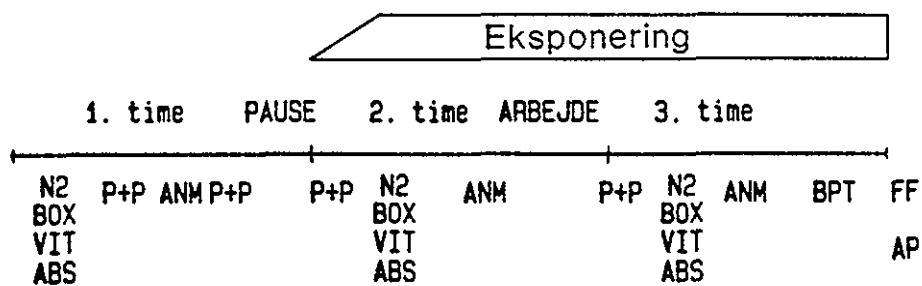
Klimakammeropholdet varede 3 timer.

Efter eksponeringen gennemførtes måling af alveolær permabilitet d.v.s. af passageforholdene i alveolernes epithel, og af næseslimhindens fimrehårsfunktion.

Klimakammer



Figur 1



N2 : LUKNINGSVOLUMEN, RESIDUALVOLUMEN
 BOX : LUFTVEJSMODSTAND
 VIT : VITALOGRAFI (Spirometri)
 ABS : GENER & SYMPTOMER
 P+P : PEF & POTENTIOMETER
 ANM : AKUSTISK NASEMÅLING
 BPT : BRONCHIAL PROVOKATIONSTEST
 FF : FIMREHÅRSFUNKTION
 AP : ALVEOLÆR PERMEABILITET

Figur 2

5. Undersøgelsens forløb

5.1 Forundersøgelserne

Efter at Lungeklinikken ved Århus Kommunehospital havde etableret kontakt med 20 personer med en velkarakteriseret astma, blev der foretaget tilfældig udtrækning fra Århus Folkeregister af 30 personer per deltager med astma, ialt 600 personer. Hver gruppe af 30 personer var ved udtrækningen afpasset til én af de 20 deltagende astmatikere mht. køn, alder og boligområde. Kunne der ikke findes fuldt 30 personer svarende til ønsket alder og boligområde, blev der trukket fra tilstødende aldersgrupper op til +/- 5 år og hvis nødvendigt derefter fra tilstødende boligområde. Boligområde var defineret ved postnr..

De udvalgte personer fik tilsendt en invitation om deltagelse i informationsmøde og evt. herefter forundersøgelserprogram.

Der var en besvarelsesprocent på 76%, hvoraf 46% var positive.

På svarformularen var adspurgt om rygevaner og evt. sygdomme, idet der skulle være tale om raske personer og der skulle være overensstemmelse med hensyn til rygevaner med den astmatiker, som den enkelte person var udtrukket til.

Efter hensyntagen til disse forhold resterede 132 personer (65 kvinder/67 mænd), som kom til informationsmøde.

119 personer gennemførte forundersøgelserprogrammet med spørgeskema, lægeundersøgelse og lungefunktionsundersøgelse.

Enkelte personer opfyldte ikke udvælgelseskravene mht. til lungefunktion og en større gruppe havde forskellige former for høfebergener, hvilket også medførte udelukkelse. Blandt de herefter selekterede personer fandtes én per astmatiker. Ved flere mulige valgtes den person, der var nærmest i højde.

5.2 Personkarakteristika for deltagerne i hovedforsøget

5.2.1

Køns- og aldersfordeling.

Blandt deltagerne var der 16 kvinder (40%) og 24 mænd (60%). Aldersfordelingen blandt deltagerne fremgår af nedenstående tabel 2. Der er inddelt i aldersgrupper på 10 år.

Tabel 2

Køns- og alderfordeling for deltagere i hovedforsøget.

<u>Køn</u>	<u>Aldersgruppe</u>	<u>Antal</u>
Kvinder	20 - 29 år	8
	30 - 39	2
	40 - 49	2
	50 - 59	0
	60 - 69	4
	70 - 79	0
Mænd	20 - 29 år	8
	30 - 39	6
	40 - 49	6
	50 - 59	0
	60 - 69	2
	70 - 79	2

Total middellalder = 39 år. Medianalder = 33.5 år.

5.2.2

Fordeling med hensyn til rygevaner.

Blandt kvinderne var 9/16 (56%) aldrig-rygere, 2/16 (12,5%) rygere (ophørt mere end ét år tidligere) og 5/16 (31%) var aktive rygere.

Blandt mændene var 12/24 (50%) aldrig-rygere, 8/24 (33%) ex-rygere og 4/24 (17%) aktive rygere.

5.2.3

Beskrivelse af deltagernes astmabehandling ved undersøgelsens start

Af de 20 deltagere med astma brugte 13 udelukkende et beta-2-agonist præparat på spray (Ventoline, Bricanyl, Terbutalin), mens 7 brugte det i kombination med andet. 7 brugte et glukocorticoid præparat til inhalation i kombination med andet, 2 brugte beta-2-agonist præparat i

tabletform og 3 brugte teofyllin præparat i tabletform i kombination med andet.

5.3 Hovedforsøgets forløb

5.3.1

Gennemførelsesprocent

Alle deltagere gennemførte samtlige 4 mødegange. 60% gennemførte svarende til skemalagte tidspunkter, mens 40% havde én aflysning, således at en undersøgelsesgang måtte rykkes en uge. Ud af disse var det i 2 tilfælde nødvendigt af praktiske årsager at gennemføre forsøgsgangen på et andet tidspunkt af dagen end de øvrige mødegange havde været. Hovedparten af aflysningerne skyldes forværring i en deltagers astma.

5.3.2

Ændringer i deltagernes astmabehandling

Den astmabehandling deltagerne var igang med ved forsøgets begyndelse blev fastholdt forsøget igennem, således at personerne tog vanlige vedligeholdelsesdoser af sin medicin af typen glukocorticoider og teofyllin præparater i retard-tabletform. Spray og tabletter med stoffer af gruppen beta-2-agonister tog deltagerne ikke indenfor mindst 6 timer før undersøgelserne, idet virkningen af disse præparater er relativt kortvarig og derfor ville have varieret under de 3 timers klimakammerophold.

I løbet af undersøgelsesperioden måtte 2 af deltagerne med astma indlede behandling med spraymedicin af gruppen glukocorticoider. Det skete i forbindelse med de forværringer i deltagerens astma, som på samme tid førte til aflysninger af mødegange. Når undersøgelserne blev genoptaget var behandlingen for den enes vedkommende ophørt igen og for den anden reduceret til en vedligeholdelsesbehandling, som herefter blev fastholdt forsøget ud.

5.3.3

Klimaparametre og eksponering

Undersøgelserne foregik i et klimakammer med vægge, loft og gulv bestående af sammensvejsede plader af rustfrit stål.

Der var et luftskifte på 400 kubikmeter/time med et kammervolumen på 32,4 kubikmeter svarende til 12,3 luftskifter per time. Luften blev tilledt fra den ene endevæg gennem en spalte i væggen fulde bredde og suget ud gennem en udgangskanal i den ene side af den modsatte endevæg. Kammerluften blev ikke recirkuleret.

Under forsøget blev holdt en rumtemperatur på 22 grader Celcius med en maksimal forskel i timegennemsnit i løbet af én dag på 1 grad (i gennemsnit ca. 0.5 grad).

Luftfugtigheden var 45 pct. relativ luftfugtighed med en maksimal forskel i timegennemsnit i løbet af én dag på 7 pct. (i gennemsnit ca. 2.5 pct.).

NO₂ blev tilblandet den tilledte luft fra trykflasker med en 1% blanding af NO₂ i atmosfærisk luft leveret af AGA og Dansk ilt og Brint. Koncentrationen blev målt kontinuert fra ét målepunkt i kammeret på en Monitor Labs Model 8840 NOx-analysator kalibreret med Monitor Labs Model 8840 Permacal kalibrator.

Tilblandingen kunne dels reguleres manuelt og var tillige automatisk reguleret udfra den målte koncentration i kammerluften. Doseringerne af NO₂ blev indledt i forbindelse med kaffe/te pause² i kammeret og doseret langsomt stigende til mindst 90% af tilsigtet værdi i løbet af 15 min. Med denne stigningstakt kunne tilledningen ikke lugtmæssigt erkendes af forsøgsdeltagere og -leder i kammeret. Koncentrationen, udtrykt som timegennemsnit, blev herefter holdt indenfor en maksimal afvigelse på 10% fra af det ønskede niveau.

6. Resultater

6.1 Gener og symptomer

Forsøgspersonerne udfyldte for hver time i kammeret under de 4 mødegange et skema med 18 spørgsmål om subjektive gener og symptomer.

Hvert spørgsmål skulle besvares med en markering på en linie. Liniens 2 ender repræsenterede ekstreme besvarelser på det adspurgte spørgsmål, som f.eks. generende KOLDT og generende VARMT. Markeringen skulle angive hvordan man følte det mellem disse yderpunkter. Herudover besvaredes ved afkrydsning et spørgsmål om, om tilstanden var acceptabel eller ikke.

Besvarelserne fra 2. og 3. time blev sat i forhold til besvarelsen afgivet i 1. time (uden eksponering) for hver enkelt person og eksponering.

Spørgsmålene var opdelt i 3 grupper:

- Rumforhold, som blev holdt konstant gennem styringen af kammeret.
- Irritationsgener fra slimhinder.
- Almene ubehagssymptomer.

På figur 3.a ses udgangsniveauet fra 1.time for de enkelte spørgsmål. Markeringen på figuren er medianværdien, dvs. den værdi som 50% af svarene ligger under og 50% ligger over.

For spørgsmål 1-4 repræsenterer værdien 50 et neutralpunkt, mindre end 50 = dårligere og større end 50 = bedre. For de øvrige spørgsmål er 0 det behagelige og værdier større end 0 repræsenterer stigende ubehag.

6.1.0.1

Forskelle mellem raske og astmatikere.

Forskelle i udgangsværdierne fra 1. time (uden eksponering) er beskrevet ud fra samtlige svarafgivelser fra 1. time fra alle fire mødegange. Der fandtes ingen forskel mellem de 2 persongrupper mht. spørgsmål vedrørende gener og symptomer fra slimhinder og luftveje. Begge grupper angav ved starten af hver forsøgsgang at være uden væsentlige gener. Deltagere med astma havde dog naturligt nok en marginalt højere angivelse af følelse af åndenød (spørgsmål 11, $p < 5\%$, Mann-Whitney test).

SPØRGSMÅL

Grupperet i typer

I: KAMMER

1. BELYSNING
2. TEMPERATUR
3. LUFTFUGTIGHED
4. LUFTBEVÆGELSE
5. LUFTKVALITET
6. LUGTSTYRKE

II: SLIMHINDER

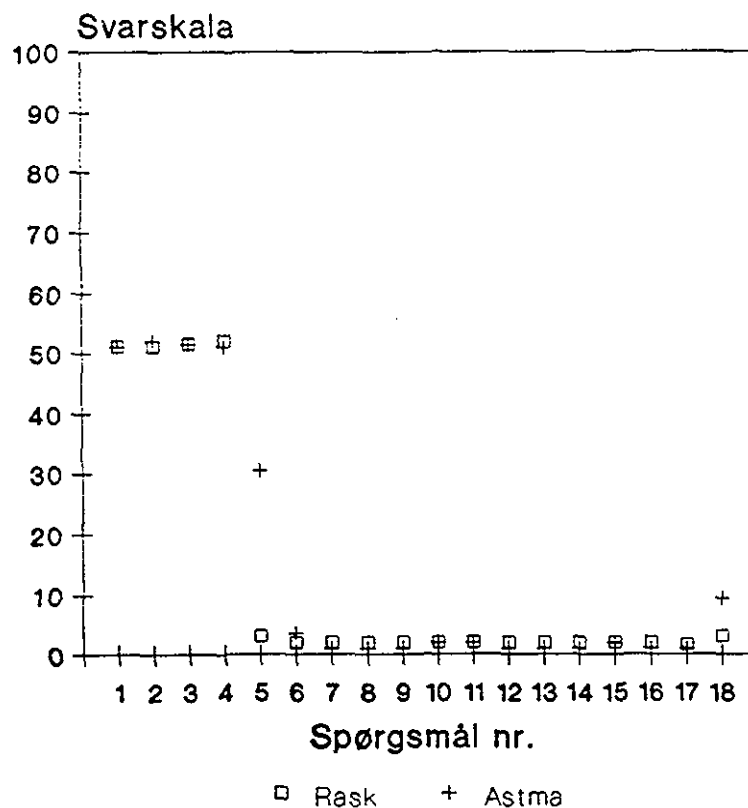
7. ØJENIRRITATION
8. TÅREFLØD
9. HALSIRRITATION
10. HOSTEFORNEMMELSE
11. ÅNDENØDSFØLELSE
12. KNUGEN I BRYSTET
13. NÆSEIRRITATION
14. NÆSEN LØBER

III: ALMENT

15. TUNG I HOVEDET
16. HOVEDPINE
17. ANDRE GENER
18. VIL LUFTE UD

Basisværdier for gener

Mediane 1.time værdier
for alle 4 eksponeringsniveauer



Figur 3.a

Figuren viser de 18 spørgsmål, der indgik i bedømmelsen af subjektive gener under eksponering for kvælstoftveilte. Nederst ses udgangsværdierne (median-værdier for 1.time fra alle 4 mødegange) for besvarelserne af spørgsmålene 1-18. Der er separate markeringer for raske og astmatikere

Med hensyn til opfattelsen af rumforhold og almene ubehagssymptomer fandtes små forskelle mellem persongrupperne. Astmatikerne fandt luften i kammeret mere (generende) stillestående (spørgsmål 4, $p < 1\%$, M.-W. test), men forskellen i medianværdi er ganske forsvindende (ca. 1 ud af en skala på 100) (se figur 3.a).

I opfattelsen af luftkvaliteten i kammeret (spørgsmål 5) var der en markant forskel, idet personer med astma angav en betydeligt ringere luftkvalitet (medianforskel = ca. 24, $p < 0,1\%$, M.-W. test).

Raske angav marginalt mere hovedpine (spørgsmål 16, $p < 5\%$, M.-W. test) og astmatikere fandt større behov for at lufte ud ved forsøgsstarten (spørgsmål 18, $p < 5\%$, M.-W. test). Det sidste er helt overensstemmende med forskellen med hensyn til opfattelse af luftkvaliteten.

6.1.0.2

Effekter af eksponering. Effekter af NO_2 blev vurderet på basis af ændringer i respons fra 1. time til 2. og 3. time. Den enkelte person var således sin egen kontrol på den enkelte forsøgsdag.

Der findes under ét ingen påviselig effekt af eksponering mht. subjektive gener og symptomer.

De observerede ændringer i svarangivelserne fra 1. til 2. og 3. time var ikke signifikant forskellige fra nul, og dette gælder for såvel raske som personer med astma.

Der kunne ikke påvises forskelle mellem de 2 deltagergrupper med hensyn til ændringer i besvarelserne ved eksponering.

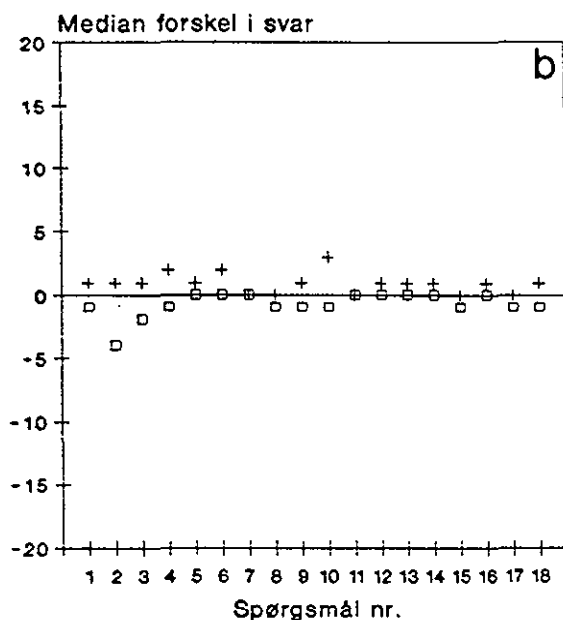
6.1.0.3

Sikkerhedsgrænser for svarafgivelser. Der er beregnet 95% sikkerhedsgrænser for testresultaterne, dvs. grænser indenfor hvilke man med 95% sandsynlighed eller sikkerhed kan sige, at det "sande" svar ligger.

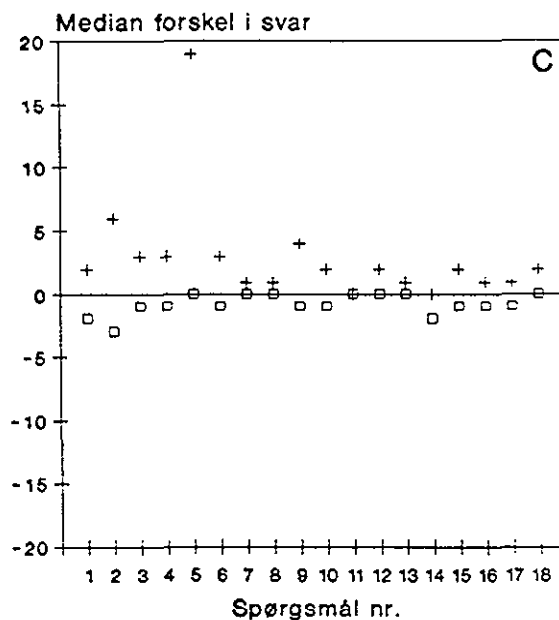
Dette er gjort mht. effekten af den højeste NO_2 eksponering (0,8 ppm), dels for ændring i svar fra 1. til 2. time og fra 1. til 3. time. Beregningen er foretaget separat for raske og astmatikere. Grænserne er indtegnet på figur 3. b-e.

Figurene viser at når der ikke påvises nogen effekt af eksponeringen, så skyldes det ikke en uhensigtsmæssig stor variation i svarene, men at personerne helt reelt ikke har ændret deres svar.

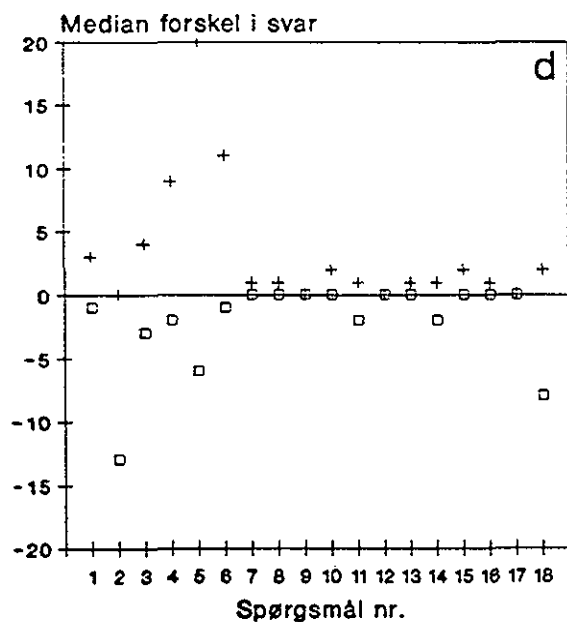
RASKE - 0,8 ppm
95% sikkerhedsgrænser for
median forskel i svar fra 1. til 2.time



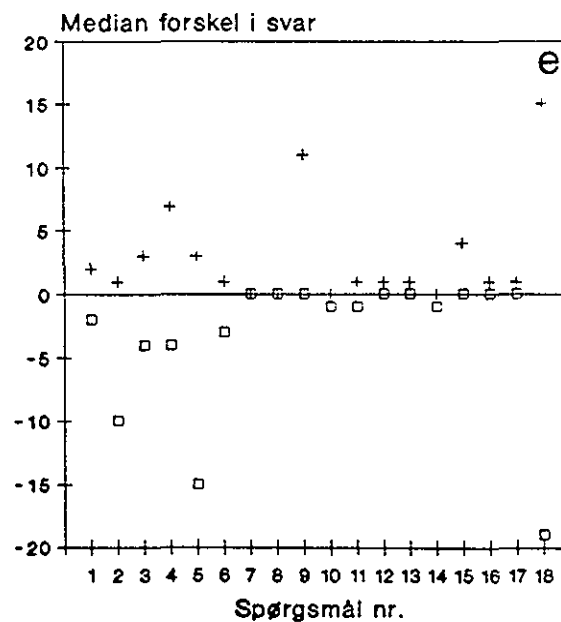
RASKE - 0,8 ppm
95% sikkerhedsgrænser for
median forskel i svar fra 1. til 3.time



ASTMATIKERE - 0,8 ppm
95% sikkerhedsgrænser for
median forskel i svar fra 1. til 2.time



ASTMATIKERE - 0,8 ppm
95% sikkerhedsgrænser for
median forskel i svar fra 1. til 3.time



Figur 3.b-e

Figurerne viser sikkerhedsgrænserne for ændringerne i svarangivelser mellem 1. og 2. time og mellem 1. og 3. time. Sikkerhedsgrænserne angiver de grænser, indenfor hvilke medianværdien ved en gentagelse af forsøget med helt identiske forsøgsomstændigheder, med 95% sandsynlighed ville falde. Brede sikkerhedsgrænser indikerer at der har været stor spredning på svarændringerne. En positiv forskel angiver at man føler en given tilstand eller gene som tiltagende. En negativ forskel som aftagende.

Det ses, at for langt hovedparten af spørgsmålene ligger grænserne indenfor 5 enheder på en skala fra 0-100, og for størstedelen indenfor 2 enheder.

De største udsving i besvarelserne ses indenfor de første 6 spørgsmål, som vedrører forhold, der netop blev holdt konstant.

En enkelt afvigelse herfra ses for både raske og personer med astma m.h.t. differensen mellem 1. og 3. time for halsirritation (spørgsmål 9, figur 3.c og 3.e). Dette ses ikke for differensen mellem 1. og 2. time (figur 3.b og 3.d), hvilket er foreneligt med at personerne under arbejdsperioden mellem 2. og 3. time skulle mundånde og altså har fået en mindre velkonditioneret luft ned i halsen. Det skal dog bemærkes, at ændringen ikke er signifikant forskellig fra nul eller fra ændringerne under de øvrige eksponeringsniveauer.

Sikkerhedsgrænserne er ikke beregnet for de andre eksponeringsniveauer, men de kan formodes, at være af lignende størrelse, da der som anført ikke var forskelle mellem de 4 eksponeringsniveauer.

6.1.0.4

Konklusioner vedrørende subjektive gener og symptomer under NO₂ eksponering. Der har ikke kunnet påvises effekter i form af umiddelbare (akutte) gener og symptomer efter kortids-eksponering (2 timer) for NO₂ i koncentrationer op til 0,8 ppm. Dette gælder² både for raske og for personer med astma, ligesom der ikke har kunnet påvises forskelle mellem de 2 persongrupper mht. effekt af eksponering.

Gennem beregning af 95% sikkerhedsgrænser for ændring i gener og symptomer fra 1. til 2. og 3. time under den højeste NO₂ eksponering på 0,8 ppm kan det med tilsvarende sikkerhed anslås, at personerne reelt ikke har oplevet nævneværdige gener eller symptomer.

6.2 Luftvejsforhold

6.2.1

Maksimal udåndingshastighed

Den maksimale udåndingshastighed (PEF) blev målt 4 gange under kammeropholdet (se figur 2 for forløbet af en dag i klimakammeret). Hver gang foretog personen tre maksimalt kraftige udåndinger gennem måleinstrumentet. Den største af de 3 værdier blev taget som udtryk for maksimal PEF. Den gennemsnitlige største værdi fra de 2 målinger i 1. time (uden eksponering) blev brugt som 0-værdi. Værdierne fra 2. og 3. time er sat i forhold til 0-værdien for hver enkelt person og eksponeringsniveau.

6.2.1.1

Forskelle mellem raske og personer med astma. Der findes som forventeligt en betydelig forskel mellem raske og astmatikere mht. udgangsværdierne for PEF. Der er ved denne sammenligning korrigeret for køn, alder og højde. Blandt de 20 hold af 1 rask og 1 astmatiker af samme køn og alder og med minimal højdeforskel udgjorde astmatikerens PEF fra første PEF-måling ved hver mødegang gennemsnitlig kun 83 procent af den raske persons PEF.

6.2.1.2

Effekter af eksponering. Hverken for raske eller personer med astma kan der påvises effekter af eksponeringer op til 0,8 ppm.

Dette gælder også når der korrigeres for køn, alder og rygevaner i den statistiske analyse.

Den gennemsnitlige PEF-værdi i 3. time i procent af udgangsværdien under de 4 eksponeringskoncentrationer fremgår af figur 4.

6.2.2

Spirometri (lungefunktionsmåling)

Lungefunktionen blev målt én gang under hver time i kammeret, dvs. svarende til en udgangsværdi før eksponering og igen under 1. og 2. times eksponering. Lungefunktionsmålingen er opsplittet i en række delmål, som hver især beskriver forskellige delfunktioner. Der målttes følgende: FVC, PEF, FEV, FEV1/FVC, FEF25, FEF50, FEF75 og FEF25-75.

6.2.2.1

Forskelle mellem raske og personer med astma. Der fandtes som forventeligt for luftstrømningsmålene PEF, FEV1, FEV1/FVC, FEF25, FEF50, FEF75 og FEF25-75 klare forskelle mellem de 2 personer i hvert team (1 rask og 1 med astma) mht. udgangsværdierne.

Med hensyn til den forcerede vitalkapacitet, FVC, var der ingen signifikant forskel mellem de 2 persongrupper. Dette er udtryk for en tilstøttet matchning af de 2 personer i hvert forsøgshold, idet en mild grad af astma primært giver sig til kende i en nedsat luftstrømningshastighed og kun ved kraftig forværing i tilstanden også ved nedsat FVC.

6.2.2.2

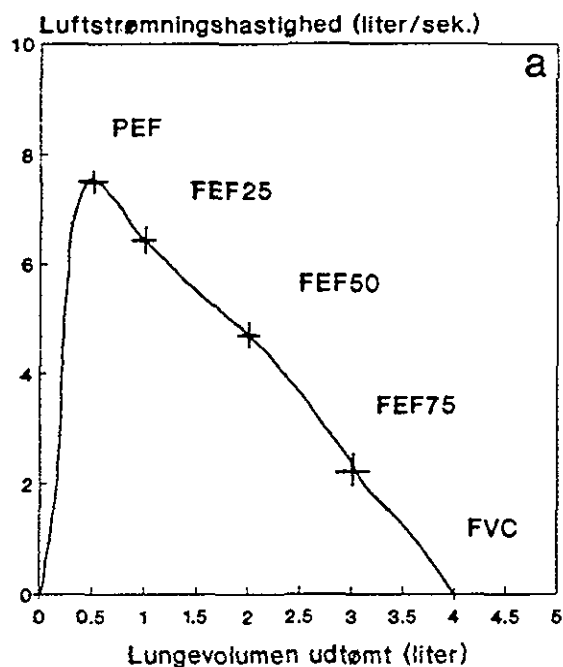
Effekter af eksponering. Eksponeringseffekter er vurderet ved differens mellem 1. time (uden eksponering) og 2. og 3. time (med eksponering). For ingen af de anførte lungefunktionsmål kunne der påvises signifikante eksponeringseffekter ved eksponering op til 0,8 ppm.

Figur 5 viser de gennemsnitlige differenser fra 1. til 3. time under hver af de 4 eksponeringsniveauer for en række lungefunktionsmål.

6.2.2.3

Sikkerhedsgrænser. Under hensyntagen til en opdeling af deltagerne i 2 grupper af 20 perso-

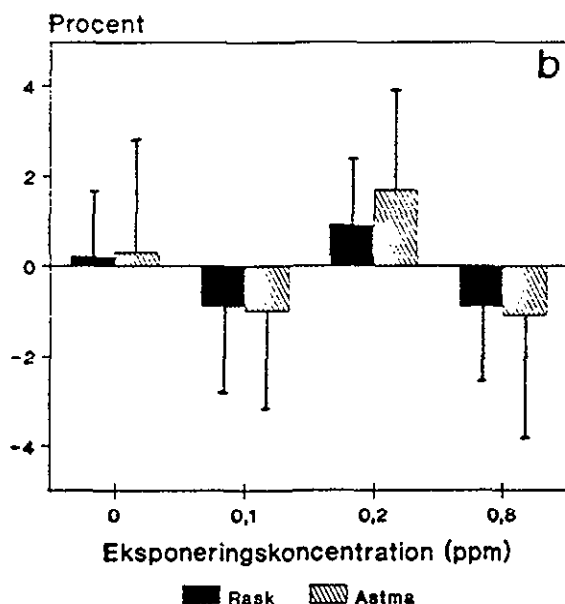
Ekspiratorisk Flow-Volumen Kurve (Kvinde, 22 år, 170 cm)



Figur 4.a

Figuren viser et eksempel på en ekspiratorisk flow-volumen kurve. Det er en optegning af luftstrømningshastigheden som funktion af udåndet luftvolumen under en maksimalt kraftig udånding fra maksimalt fyldte lunger. De i teksten omtalte begreber (PEF, FEF25, FEF50, FEF75 og FVC) er vist på figuren.

PEF Gennemsnitlig procentuel differens fra 1. til 3. time



Figur 4.b

Figuren viser den gennemsnitlige procentuelle differens i peakflow (PEF) fra 1.time (uden eksponering) til 3.time (= 2.time med eksponering for kvælstoftveilte). En positiv differens (opad) svarer til en øget PEF. Længden af de indtegnede linier på søjlerne angiver omtrentlige 95% sikkerhedsgrænser. Blev forsøget gentaget med helt identiske forsøgsomstændigheder ville udfaldet for gennemsnitlig procentuel difference fra 1. til 3.time med 95% sandsynlighed ligge indenfor aktuelle værdi +/- sikkerhedsgrænserne. Kun hvis gennemsnitsværdien + eller - sikkerhedsgrænserne ikke omfatter 0-linien er resultatet signifikant forskelligt fra 0.

Figur 4.a-b

ner (rask/astma) findes følgende (tabel 3) mindste differensværdier for de enkelte lungefunktionsmål, som i det anvendte forsøgsdesign ville være blevet detekteret med mindst 90% sikkerhed, hvis der havde været eksponerings-effekter. Der er regnet med et signifikans-niveau på 5%.

Tabel 3

Følsomheden af de enkelte lungefunktionsmål under spirometrimålingen. Sensitiviteten er udtrykt ved den mindste effektdifferens, som ville være påvist med mindst 90% sikkerhed.

Parameter	Middelværdier		Sensitivitet
	Rask	Astma	
FVC	4.87	4.70	0.31 liter
FEV1	3.86	3.00	0.20 --"
FEV1/FVC	79.2	63.1	4.2 pct
PEF	606	492	61 liter/minut
FEF25	7.39	4.39	0.61 liter/sekund
FEF50	4.52	2.43	0.49 --"---
FEF75	1.76	0.95	0.20 --"---

6.2.3

Residualvolumen og lukningsvolumen

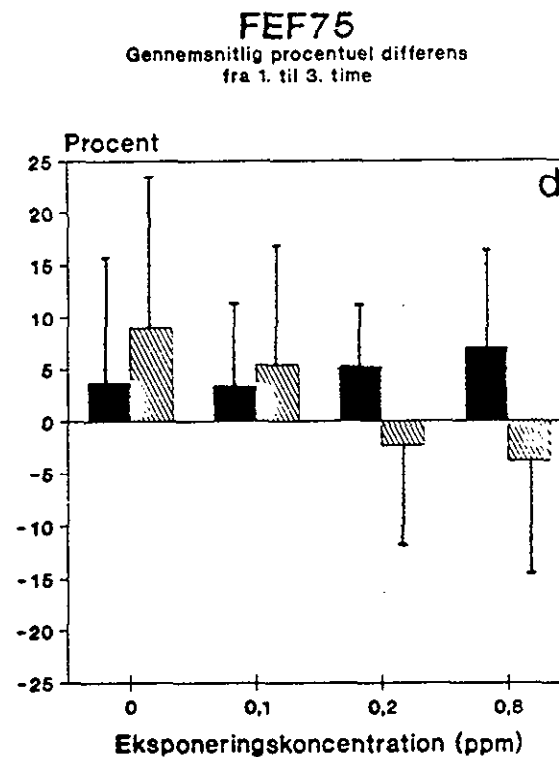
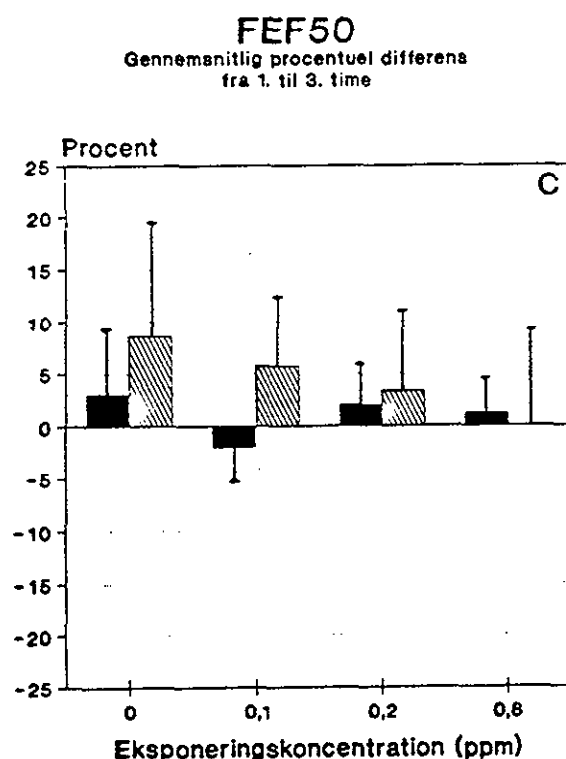
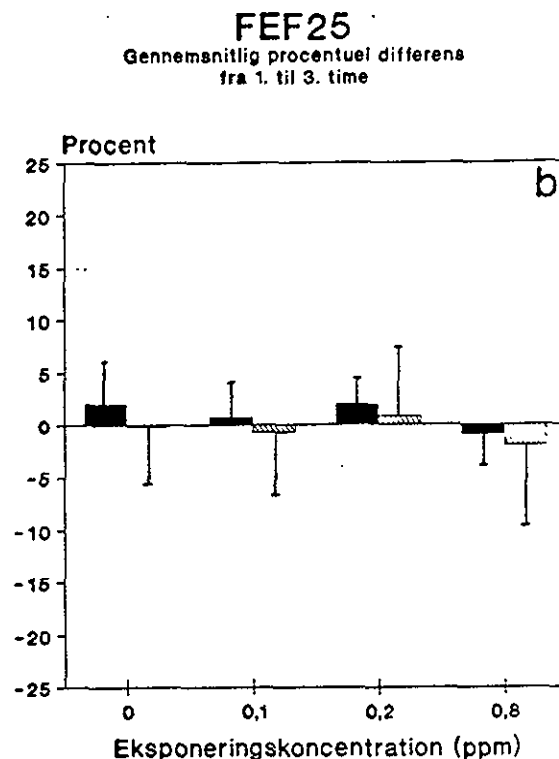
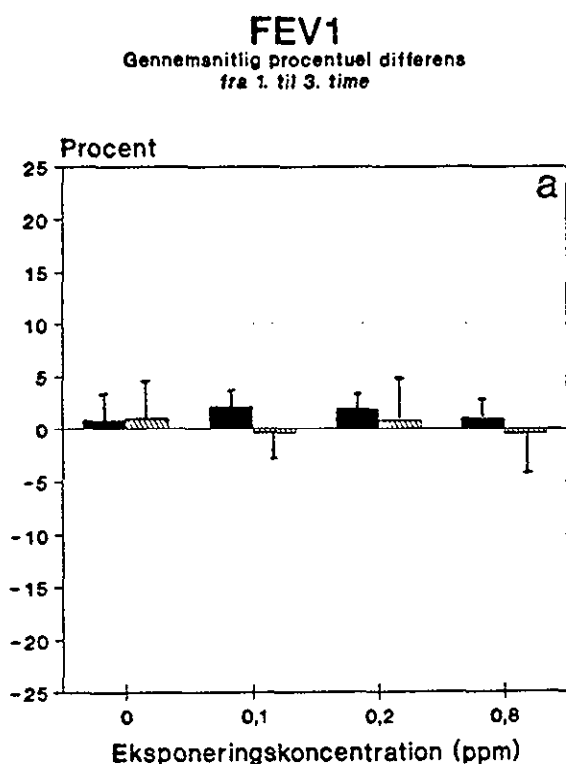
Under denne titel er også målt Total Lungekapacitet (TLC) og fase III hældningen.

Residualvolumen (RV) er den rest af luft, som aldrig kan tømmes ud af lungerne og som vil være tilbage efter en maksimal udånding. Dette volumen afhænger af, hvornår alle de fine luftvejsforgreninger under udåndingen er blevet afklemmt, således at der ikke kommer mere luft ud. En irritativ påvirkning af de fine luftvejsslimhinder kan forventes at medføre en let hævelse af slimhinden. Herved vil luftvejene afklemmes og lukkes på et tidligere tidspunkt under udåndingen end før og RV vil herved øges.

Lukningsvolumen (CV) er en angivelse af hvornår under udåndingen ovennævnte afklemning af de fine luftveje begynder. Det udtrykkes som en procentdel af det maksimale volumen, man kan puste ud af lungerne (vitalkapacitet (VC)). Det kan f.eks. omfatte 20% af VC, hvilket betyder at afklemningen af luftvejene begynder, når der resterer 20% af det maksimale udåndingsvolumen i lungerne.

Man vil forvente et øget lukningsvolumen ved en irritativ luftvejspåvirkning, som medfører en vis hævelse af slimhinden.

TLC er summen af VC og RV. Hvis RV øges som følge af en eller anden påvirkning vil VC ned-sættes tilsvarende, idet TLC vil forblive uændret.



■ Rask ▨ Astma

Fig. 5.a-d

Resultaterne for lungefunktionsmålingen. Se ordliste og figur 4.a for definition af begreberne FEV, FEF₂₅ - FEF₇₅. Figurerne viser de gennemsnitlige procentuelle ændringer fra før eksponering til 2.time med eksponering. En positiv ændring svarer til en øget værdi. Indtegnede linier angiver omtrentlige 95% sikkerhedsgrænser.

Figur 5.a-d

Fase III hældningen på det optegnede nitrogram udtrykker hvor jævnt og ensartet forskellige lungeafsnit tømmes for luft under en maksimal udånding. Ved en uensartet tømning af forskellige lungeafsnit vil man finde en stor fase III hældning.

En irritativ luftvejspåvirkning med deraf følgende hævelse af slimhinden kan formodes at kunne medføre en mere uensartet lungetømning og dermed større fase III hældning.

6.2.3.1

Forskelle mellem raske og personer med astma. I udgangsværdierne målt under 1.time (uden eksponering) findes som forventet en betydelig forskel mellem raske deltagere og deltagere med astma.

Astmatikere havde større residualvolumen og fase III hældning end raske forsøgsdeltagere. Ligeledes fandtes at lukningsvolumenet hos astmatikere omfattede en større procentdel af vitalkapaciteten. I disse sammenligninger er der korrigeret for eventuelle forskelle i alder og højde.

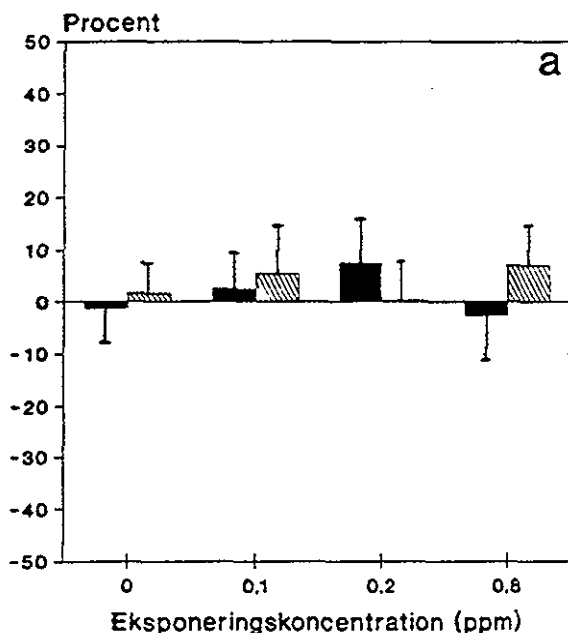
6.2.3.2

Effekter af eksponering. Eksponeringseffekter er vurderet ud fra differenserne fra 1. time (uden eksponering) til 2. og 3. time, som er beregnet for hver enkelt deltager for hver af de 4 eksponeringsniveauer.

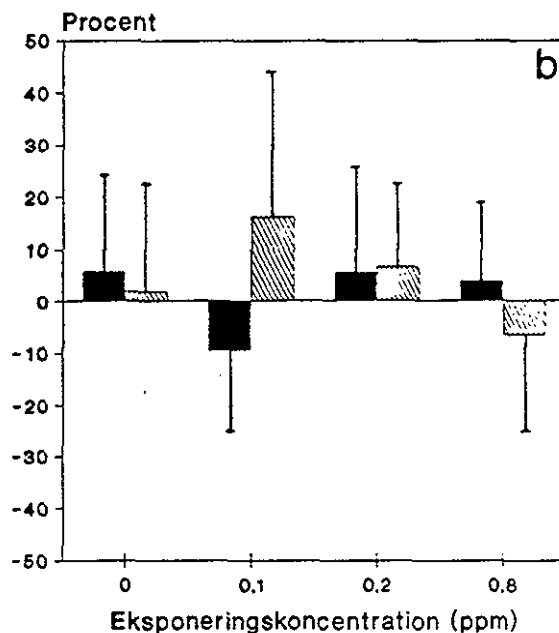
Der kunne herved ikke påvises ændringer i nogen af parametrene, som kunne tilskrives NO₂-eksponering. Dette gælder for begge grupper af forsøgsdeltagere.

Figur 6 viser middeldifferenserne for CV, RV og fase III hældningen for hvert eksponeringsniveau af NO₂. Det er differensen fra 1. og 3. time der er indsat i figuren og middelværdierne er beregnet separat for raske og astmatikere.

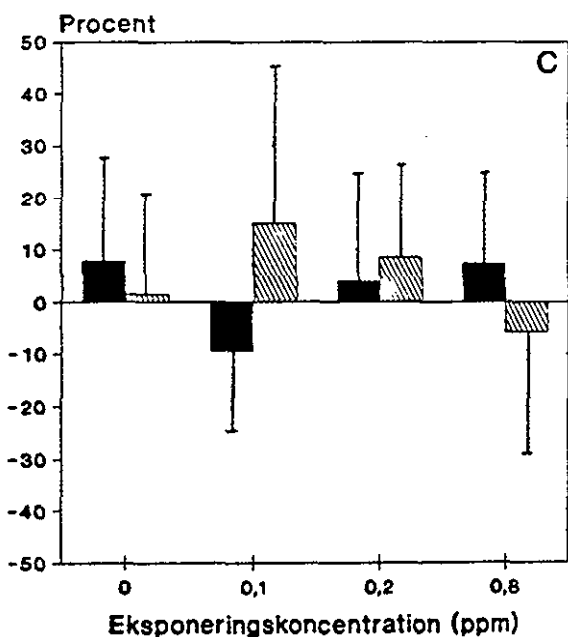
Residualvolumen
Gennemsnitlig procentuel differens
fra 1. til 3. time



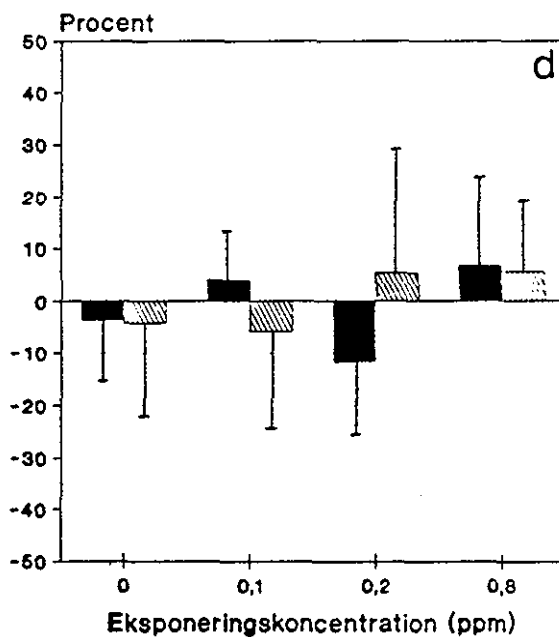
Lukningsvolumen
Gennemsnitlig procentuel differens
fra 1. til 3. time



Lukningskapacitet
Gennemsnitlig procentuel differens
fra 1. til 3. time



Nitrogram fase III
Gennemsnitlig procentuel differens
fra 1. til 3. time



■ Rask ▨ Astma

Figur 6.a-d

De fire figurer viser resultaterne for målingen af residualvolumen, lukningsvolumen, lukningskapacitet og fase III hældning. Der er vist gennemsnitlig procentuel ændring fra før eksponering til 2.time med eksponering. En positiv ændring svarer til en øget værdi under eksponeringen i forhold til før eksponering. Linierne angiver omtrentlig 96% sikkerhedsgrænser.

Figur 6.a-d

Luftvejsmodstand måles med personen siddende i en lufttæt kasse, en kropspletysmograf. Mens personen foretager overfladisk vejtrækning i en fastlagt, hurtig rytme, måles trykket i luftveje og kropspletysmograf. Samtidig måles luftstrømningen ud og ind af lunger og kropspletysmograf. Herved kan luftvejsmodstanden beregnes ved sammenhængen med trykket i luftvejene og den opnåede luftstrømning. Endvidere kan beregnes den mængde luft man under almindelige afslappede forhold har i lungerne (FRC).

Der er i aktuelle undersøgelser beregnet:

FRC, SRaw og Raw, hvor $Raw = SRaw/FRC$.

En eventuel irritativ påvirkning af luftvejene vil forventes at kunne medføre en let hævelse af slimhinden eller aktivering af glatte muskelceller i luftvejene. Herved vil tværsnitsarealet af luftvejen reduceres tilsvarende og luftmodstanden (udtrykt ved SRaw eller Raw) vil stige.

Idet der er store individuelle forskelle i udgangsværdierne for luftvejsmodstanden blandt personer med astma, er der i den statistiske analyse både anvendt de almindelige måleværdier og logaritmetransformerede værdier.

For begge sæt af data er beregnet og analyseret differensværdier. Målingen fra den første, ueksponerede time har ved hver mødegang været den udgangsværdi ændringer er set i forhold til.

6.2.4.1

Forskelle mellem raske og personer med astma.

Der findes som forventeligt store forskelle mellem raske og personer med astma i udgangsværdierne for luftvejsmodstanden udtrykt ved SRaw og Raw. Udgangsværdierne for astmatikere var i gennemsnit henholdsvis 2.75 og 2.30 gange den tilsvarende værdi for raske deltagere.

For FRC fandtes blandt astmatikere en 19% større udgangsværdi sammenlignet med raske, hvilken også var signifikant.

6.2.4.2

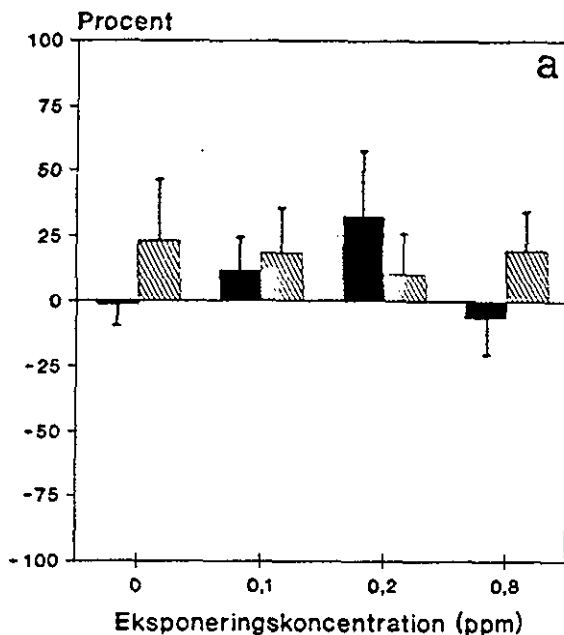
Effekter af eksponering. Der kan ikke påvises ændringer i den målte luftvejsmodstand (SRaw og Raw) som følge af eksponeringen med NO_2 op til 0,8 ppm i 2 timer. Dette gælder for såvel raske som personer med astma.

For FRC kan heller ikke påvises effekter af NO_2 -eksponeringen blandt raske eller astmatikere.

Figur 7 viser middeldifferenserne for FRC, SRaw og Raw for hver af de 4 NO_2 -eksponeringsniveauer og for henholdsvis raske og personer med

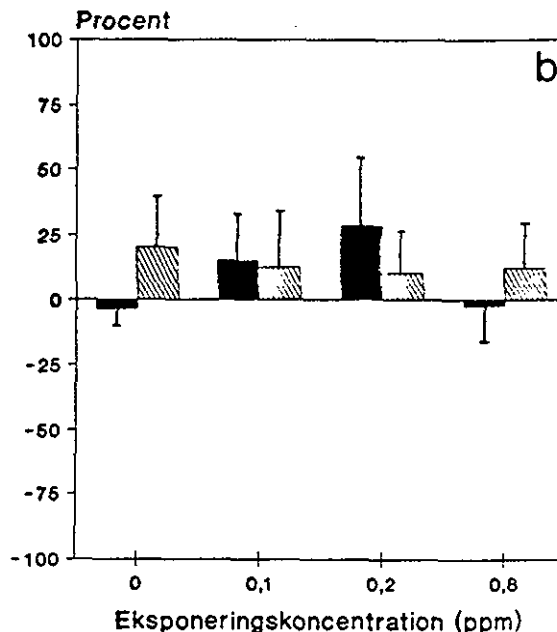
Specifik Luftvejsmodstand

Gennemsnitlig procentuel differens
fra 1. til 3. time



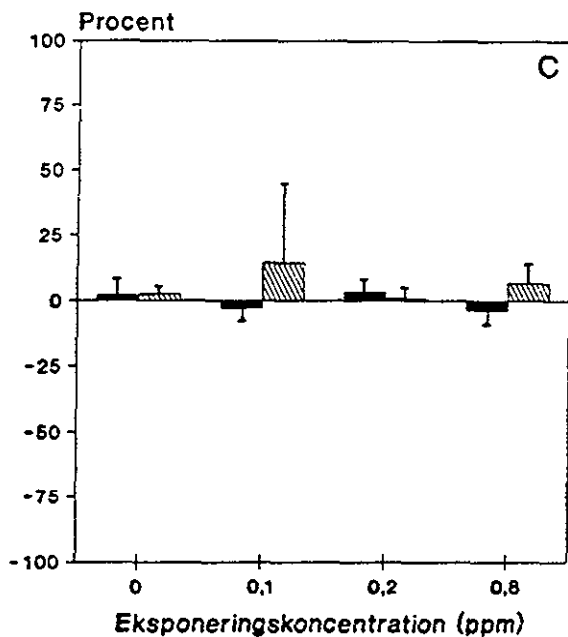
Luftvejsmodstand

Gennemsnitlig procentuel differens
fra 1. til 3. time



Funktionel Residualkapacitet

Gennemsnitlig procentuel differens
fra 1. til 3. time



Figur 7.a-c

Figurerne viser resultaterne for måling af Specifik Luftvejsmodstand (SRaw), Luftvejsmodstand (Raw) og Funktionel Residualkapacitet (FRC).

Der er angivet den gennemsnitlige procentuelle ændring fra før eksponering til 2.time med eksponering. En positiv ændring svarer til en øget værdi under eksponering.

Indtegnede linier angiver 95% sikkerhedsgrænser for de gennemsnitlige procentuelle ændringer.

■ Rask ▨ Astma

Figur 7.a-c

astma. Det er differenserne fra 1. og 3. time, der er indtegnet.

6.3 Bronchiereaktivitet

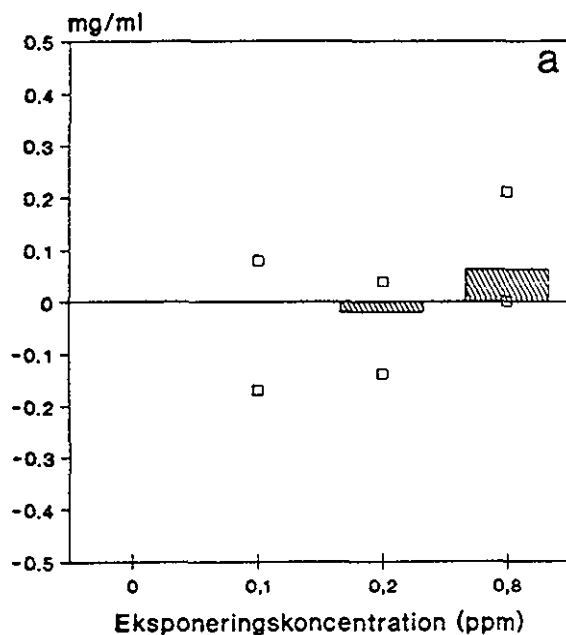
Bronchiereaktiviteten er et mål for luftvejenes irriterabilitet ved udsættelse for irriterende påvirkninger. Den måles standardiseret ved indånding af stoffet histamin i forstøvet form i stigende koncentrationer efter et fast skema og med stadige målinger af lungefunktionen for at detektere en eventuel påvirkning. En reaktion viser sig ved en sammentrækning af glat muskulatur i væggen af luftvejene, således at de forsnævres og det derved bliver vanskeligere at puste luft hurtigt ud af lungerne. Dette måles ved at registrere det volumen luft, man ved en maksimal udånding kan puste ud indenfor det 1. sek. (= FEV₁).

Bronchiereaktiviteten udtrykkes ved de histamin-koncentrationer, der kan få FEV₁ til at falde henholdsvis 10 og 20% i forhold til udgangsværdien (= henholdsvis PC₁₀ og PC₂₀). Raske personer har normalt en PC₂₀-værdi, der er større end 9,6 (mg/ml). En person med astma har som regel en langt højere bronchiereaktivitet og derved langt lavere PC₂₀ (dvs. luftvejene reagerer på et langt mindre irriterende), typisk mindre end 2,4 (mg/ml). Men der er stor variation mellem individer. Hvis luftvejene allerede er eller lige har været udsat for et irriterende (f.eks. en irriterende luftart) forventes en øget reaktivitet for histamin og således lavere PC₁₀ og PC₂₀ værdier.

Forsøgsparticipanterne fik foretaget én bronchiereaktivitetsmåling ved afslutningen af hvert ophold i kammeret. Der er foretaget sammenligninger mhp. vurdering af eksponeringseffekter mellem de fire uge-målinger.

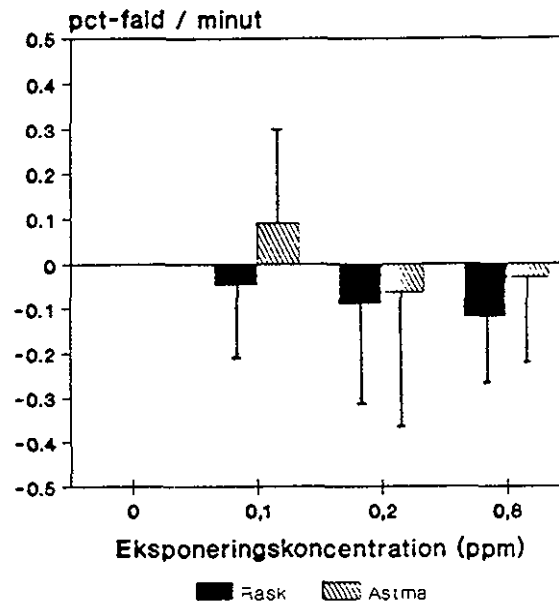
Bronchial reaktivitet (PC20)

Median differens (mg/ml)
i forhold til 0-eksponering



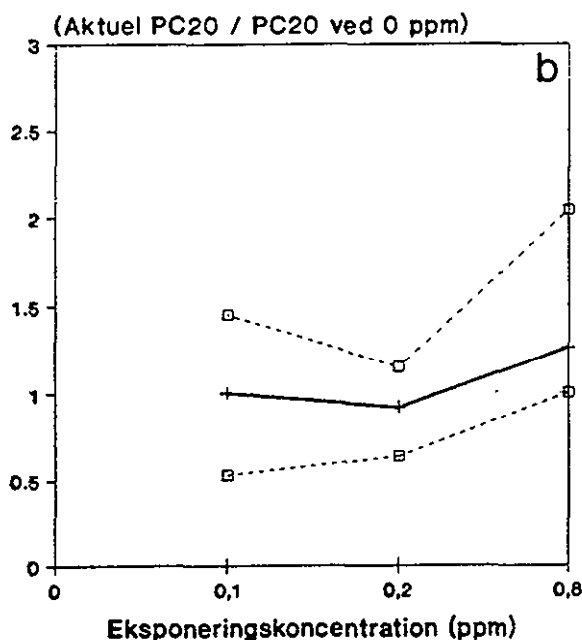
Alveolær Permeabilitet

Median differens (pct-fald/minut)
i forhold til 0-eksponering



Bronchial reaktivitet (PC20)

Median relativ størrelse
i forhold til 0-eksponering



Figur 8.a-b (til venstre)

Viser ændringerne i bronchial reaktivitet for astmatikere. Viste ændringer er i forhold til dagen uden eksponering. Ændringen er dels udtrykt direkte ved ændringen i PC20 i mg/ml og dels ved den relative ændring. En stigende PC20 svarer til en mindre bronchial reaktivitet. Der er tillige indtegnet 95% sikkerhedsgrænser for de angivne median-værdier.

Figur 9 (herover)

Figuren viser ændringen i den alveolære utæthed under eksponering i forhold til værdien på 0-eksponeringsdagen. Der er indtegnet 95% sikkerhedsgrænser for median-værdierne.

Figur 8.a-b & Figur 9

6.3.0.1

Eksponeringseffekter. De raske forsøgsdeltagere var udvalgt således at deres PC_{20} var større end 9,6 (mg/ml) (se tabel 1). Hvis disse er eksponeringseffekter vurderet ved det maksimale fald i FEV1 ved højeste histaminkoncentration (9,6 mg/ml).

For personer med astma er beregnet PC_{10} og PC_{20} .

For raske forsøgsdeltagere kan der ikke påvises eksponeringseffekter.

For deltagere med astma var der betydelig uge til uge variation i PC_{20} , men variationen kunne ikke relateres til ekspositionsniveauerne. Den naturlige uge til uge variation hos astmatikere overstiger altså langt en evt. virkning af NO_2 -eksponering. Det ændrede ikke på analyseresultatet at se bort fra de 2 deltagere, der i en periode måtte have supplerende behandling af deres astma.

Figur 8 viser variationen i PC_{20} for de 4 eksponeringsniveauer udtrykt i procent af værdien svarende til 0-eksponering for de 20 deltagere med astma. Der ses at være en betydelig uge til uge variation.

6.4 Alveolær permeabilitet

Metoden måler passageforholdene imellem cellerne i de alleryderste lungeafsnit, alveolerne, hvor udskiftningen af ilt og kultveilt mellem luft og blod foregår.

Metodens princip består i, at personen indånder en forstøvet tåge af fysiologisk saltvand indeholdende et vandopløseligt stof kaldet DTPA. DTPA er mærket med en lille mængde radioaktiv isotop (99m -Technetium). Ved hjælp af denne kan man måle, hvor hurtigt DTPA bevæger sig fra alveolerne over i blodet og bort fra lungerne. DTPA og isotopen udskilles herefter hurtigt gennem nyrerne.

6.4.0.1

Eksponeringseffekter. For 32 af de ialt 40 deltagere fandtes en signifikant ændring i graden af utæthed målt ved 0 ppm og målt ved 0.8 ppm. Men de 32 fordelte sig således, at 16 havde nedsat utæthed og 16 havde forøget utæthed. Ændringerne kunne altså ikke tilskrives en eksponeringseffekt.

Dette billede var uafhængigt af om personen havde astma eller var rask.

Figur 9 viser variationen i gennemsnitlig alveolær permeabilitet for de 4 eksponeringsniveauer udtrykt ved differensen fra værdien målt ved 0-eksponeringen.

6.5 Nasale slimhindereaktioner

6.5.1

Næsehulens rumlige forhold

Næsehulens rumlige forhold er målt med en metode baseret på akustiske målinger. En lydimpuls sendes ind i næsen gennem et næsebor og en følsom mikrofon måler de tilbagekastede lydsignaler. Ved analyse af intensitet og tidsforløb beregnes tværsnitsarealet ind igennem denne næsehalvdel i trin af 3,45 mm fra næseborsåbningen til svelget. Udfra tværsnitsarealerne og afstanden kan størrelsen af næsehulen beregnes. Ændringer i tværsnitsarealer eller volumen fra time til time er udtryk for ændret blodfylde af næseslimhinden. Eksponeringseffekter søges vurderet ved at teste for systematiske ændringer i slimhindens blodfylde i sammenhæng med eksponering. Ændringerne beregnes i forhold til udgangsværdien fra 1. time (uden eksponering).

Der er i hver time beregnet et gennemsnit af 3 målinger for hver næsehalvdel.

6.5.1.1

Eksponeringseffekter. Der kunne ikke påvises eksponeringseffekter på noget sted i næsen ved eksponeringer op til de anvendte 0.8 ppm.

Der var ikke systematiske forskelle mellem raske deltagere og deltagere med astma.

Figur 10 viser variationen i gennemsnitlig differens for flere nasale dimensioner fra 1. time (uden eksponering) til 3. time under de 4 eksponeringsniveauer.

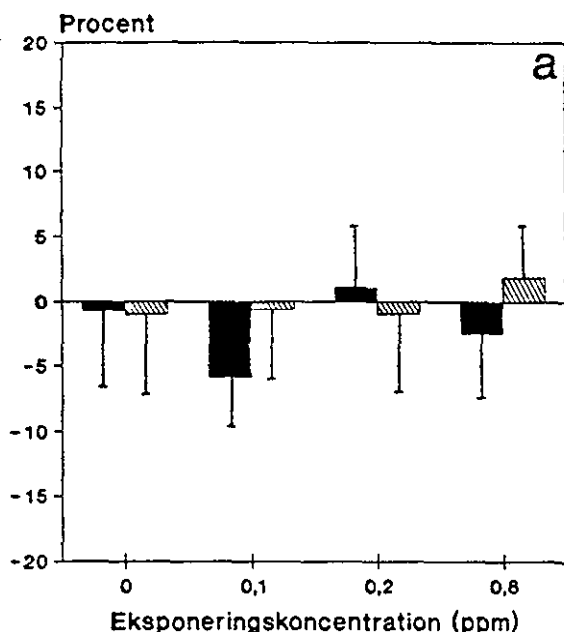
6.5.2

Næseslimhindens fimrehårsfunktion

Bortset fra den forreste del af næsen er slimhinden i næsen udstyret med små fimrehår. De har til formål at bringe støv og andre partikler, der er fanget i slimlaget på slimhindens overflade, bagud i næsen til svelget. Herfra sker der en rensning gennem spiserøret ned i

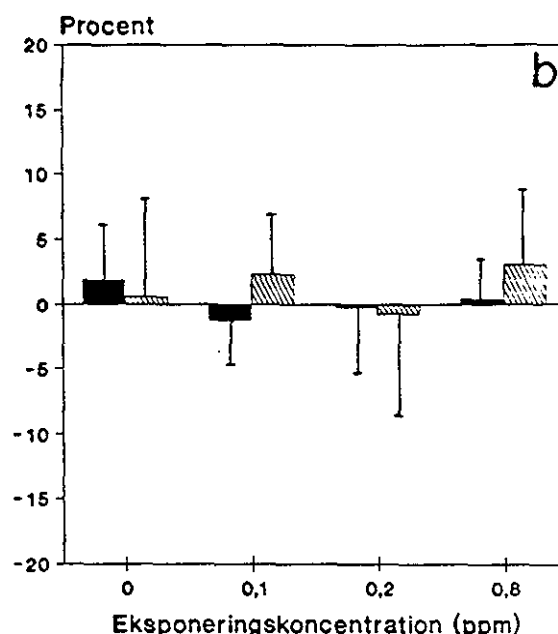
Næsehulens samlede volumen

Gennemsnitlig procentuel differens
fra 1. til 3. time



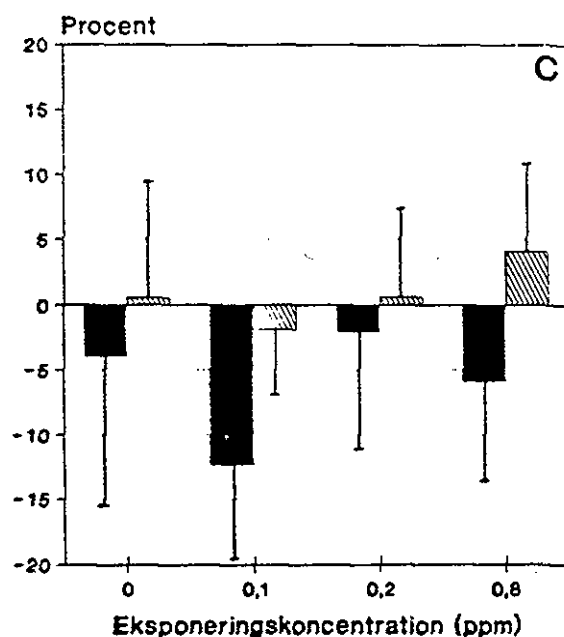
Mindste totale tværsnitsareal

Gennemsnitlig procentuel differens
fra 1. til 3. time



Totalt tværsnitareal midtnasalt

Gennemsnitlig procentuel differens
fra 1. til 3. time



■ Rask ▨ Astma

Figur 10.a-c

Figurerne viser nogle mål for næsehulens dimensioner. Dels det samlede volumen (højre + venstre side) og dels to tværsnitsarealer også som højre + venstre. Tværsnitsarealet midtnasalt er målt ca. 3,4 cm fra næseborerne. Det mindste tværsnitsareal kan ligge i forskellig dybde hos forskellige individer og i højre og venstre side.

Her er vist det samlede minimumsareal (højre + venstre) uanset beliggenhed. Alle figurer angiver gennemsnitlig procentuel ændring fra før eksponering til 2.time under eksponering. På figurerne er indtegnet omtrentlige 95% sikkerhedsgrænser.

Figur 10.a-c

mavesækken, hvor eventuelle smittebærende partikler uskadeliggøres.

Hvis fimrehårene påvirkes i negativ retning, f.eks. ved udsættelse for en skadelig luftart, vil ovennævnte rensemekanisme hæmmes. Herved kan muligheden for smitte fra f.eks. en forkølelsesvirus, der er indfanget i slimlaget på næseslimhinden forøges.

I aktuelle undersøgelser er målt fimrehårenes evne til at bringe et sødestof (saccharin) og et farvestof ("Sky-Blue") fra et punkt ca. midt i næsen tilbage til svælget. Begge stoffer er anbragt sammen på slimhinden i én ganske lille partikel.

Tidspunktet for ankomst til svælget afslører sig ved at forsøgspersonen kan smage sødestoffet og ved at man kan se farvestoffet på svælgets bagvæg.

Målingen er foretaget én gang for hver mødegang som den sidste måling efter at deltagerne er kommet ud af kammeret.

6.5.2.1

Forskelle mellem raske og deltagere med astma. Denne forskel er kun bedømt på basis af målingen på 0-eksponeringsdagen, idet der ikke som for flertallet af de øvrige målemetoder haves en 0-eksponeringsmåling for hver mødegang.

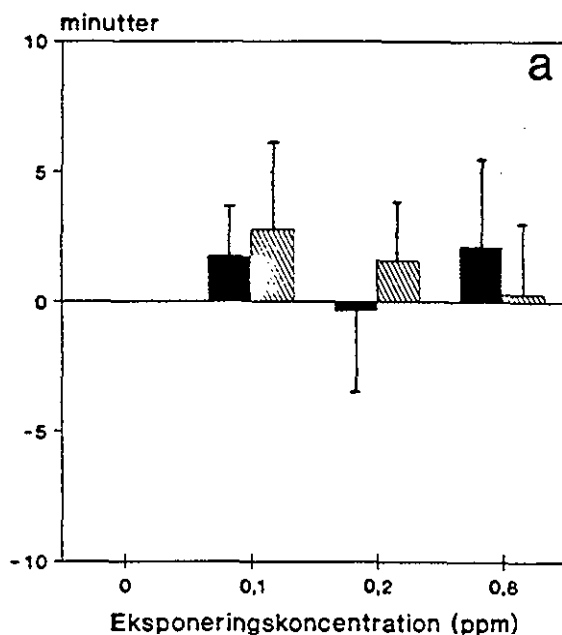
6.5.2.2

Effekter af eksponering. Der kunne ikke for raske eller astmatikere påvises eksponeringseffekter af NO₂.

Figur 11 viser middelværdierne for registrerede transporttider for hver af de 4 eksponeringsniveauer for henholdsvis raske og personer med astma.

Næsens fimrehårsfunktion (smag)

Gennemsnitlig forskel i tid til smag
af sødestof i forhold til 0-eksponering



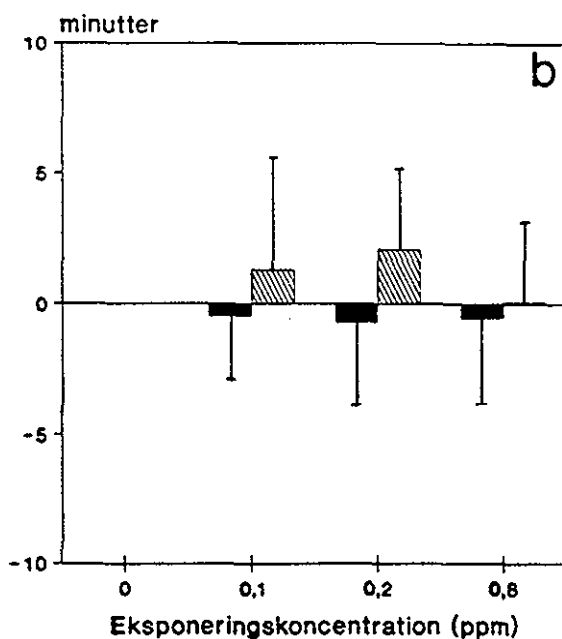
Figur 11.a-b

Næsens fimrehårsfunktion bedømt ved tiden det tager at bringe et sødestof og en farve fra et punkt midt i næsen tilbage til svælget. Tiderne med eksponering er her sat i forhold til tiden målt på dagen uden eksponering.

En positiv forskel angiver en øget transporttid og altså langsommere transport. På figurerne er indtegnet omtrentlige 95% sikkerhedsgrænser.

Næsens fimrehårsfunktion (farve)

Gennemsnitlig forskel i tid til farve
synlig i forhold til 0-eksponering



■ Rask ▨ Astma

Figur 11.a-b

7. Diskussion.

Resultaterne af aktuelle klimakammerundersøgel-
se kan kort resumeres således:

For hovedparten af de anvendte målinger omfattende luftvejene fra næse til alveoler kan der m.h.t. udgangsværdier fra 1. time (- eksponering) eller fra 0-eksponeringsdagen påvises klare og forventelige forskelle mellem raske forsøgsdeltagere og deltagere med astma. Samtidig registreres ikke forskelle mellem de 2 persongrupper for målinger, hvor det ikke er forventeligt, som f.eks. for FVC.

For ingen af de anvendte målemetoder kan der registreres effekter af 2 timers eksponering for NO₂ i koncentrationer op til 0,8 ppm. Dette gælder for såvel raske forsøgsdeltagere som for deltagere med astma.

For 2 af metoderne er det gennem beregning af sikkerhedsgrænser søgt dokumenteret, at den aktuelle undersøgelse i praksis har været sensitiv nok til at kunne have detekteret også små eksponeringseffekter.

Når der i den aktuelle undersøgelse ikke er påvist effekter af NO₂ eksponering i de anvendte perioder og koncentrationer kan det principielt skyldes flere omstændigheder.

Det kan dreje sig om forhold ved de anvendte metoder, hvis de:

- ikke har været følsomme nok,
- ikke har omfattet netop den eller de måleparametre, der bedst udtrykker en eksponeringseffekt,
- ikke har målt effekter på det optimale tidspunkt i forhold til eksponeringen.

Eller den manglende påvisning kan skyldes, at en eksponeringseffekt ikke har været til stede i det anvendte forsøgsdesign.

Nærværende undersøgelse har formentlig omfattet målinger på flere niveauer end nogen enkelt tidligere undersøgelse. De anvendte metoder har inkluderet såvel måleteknikker, der tidligere har vist sig sensitive, som teknikker, der kan registrere effekter indenfor ikke tidligere belyste områder, og som har et teoretisk potentiale for at påvise nye eksponeringseffekter. Målemetodernes følsomhed under undersøgelsen er dokumenteret for subjektive gener og lungefunktionsmålingen. I lyset af den manglende påvis-

ning af eksponeringseffekter i samtlige målingstyper kunne det have været ønskeligt med en fuldstændig analyse og vurdering af hver delundersøgelses reelle følsomhed og evne til at påvise relevante eksponeringseffekter. Men noget sådant var ikke oprindeligt planlagt, og er derfor kun gennemført for 2 af målemetoderne.

Alt i alt mener vi at have rimelig sikkerhed for at undersøgelsen omfattede målemetoder, hvori en eksponeringseffekt ville afspejle sig, og at målingerne var tilstrækkeligt sensitive.

Med hensyn til måletidspunktet i forhold til eksponeringen er der dyreeksperimentelle holdpunkter for at den maksimale virkning af NO_2 -eksponering først indtræder efter en latenstid på 1-2 døgn (17). Det svarer også til den praktiske erfaring ved forgiftningsulykker med nitrose gasser, hvor de sværeste forgiftningssymptomer først indtræder efter op til 24 timer (21).

Forekomsten af en latenstid (forsinkelse) fra man udsættes for en skadelig påvirkning til virkningerne sætter ind er velkendt fra f.eks. solskoldningen. Det er først dagen efter, at dens omfang kendes (og føles). På samme måde kan en giftvirkning på luftvejene evt. bevirke en langsomt indsættende hævelse af slimhinden eller langsomt udviklende irritationstilstand, hvis omfang bedst måles f.eks. dagen derpå.

Betydningen af en latenstid fra eksponering for NO_2 til måling af virkning har hidtil ikke været studeret i forsøg med mennesker. En betydning for måleresultaterne i aktuelle undersøgelser kan derfor på nuværende tidspunkt ikke vurderes eller udelukkes.

Men der har tidligere været rapporteret påviselige eksponeringseffekter i forsøg af lignende design, dvs. med kortvarig udsættelse for NO_2 og måling af effekt under eller umiddelbart efter eksponering (bl.a. 3 & 6). Dette gælder især for forværring af lungefunktionen hos astmatikere. Forløbet af et tidsrum fra eksponering til måling af virkning skulle derfor ikke være afgørende.

På baggrund af ovennævnte overvejelser synes der at være grund til at antage, at den manglende påvisning af eksponeringseffekter ved udsættelse for op til 0,8 ppm NO_2 i 2 timer, reelt skyldes at NO_2 eksponering ved disse koncentrationer ikke har væsentlige umiddelbare virkninger på luftvejenes funktion. Dette rejser spørgsmål om aktuelle undersøgelsesresultat set i forhold til resultater rapporteret ved tidligere studier, hvor man på

lignende vis har udsat mennesker for lave NO_2 koncentrationer i korte perioder med påvisning af effekt ved målinger under eller umiddelbart efter eksponeringen (bl.a. 3 & 6).

Det skal i denne forbindelse påpeges at flere tidligere studier ikke har været gennemført under kontrollerede omstændigheder med dobbelt-blind teknik, d.v.s. således at hverken forsøgsdeltager eller -leder ved om eller med hvilken koncentration af NO_2 der aktuelt eksponeres (jfr. oversigt i ref.²¹). I afprøvninger af lægemidler vides det at være overordentligt vigtigt at gennemføre forsøgene dobbelt-blindt for at kunne kontrollere for den såkaldte "placebo-effekt". Placebo-effekten er det fænomen at alene forventningen om en medicin-virkning kan føre til påviselige effekter i den målte parameter, f.eks. et blodtryk. Fænomenet er dog mest udtalt, når det drejer sig om subjektive forhold såsom smerte, kvalme o.lign.. Modsat den positive forventning om en virkning af et indtaget medicinsk præparat kan også negative forventninger m.h.t. virkninger føre til påviselige effekter i den målte parameter (22).

Det kan derfor ikke udelukkes at positive eksponeringsresultater opnået i forsøg, der ikke har været gennemført dobbelt-blindt, til dels kan tilskrives sådanne placebo-effekter. Dette gælder specielt for forsøg, hvor doseringen af NO_2 er sket så hurtigt, at forsøgsdeltagerne tydeligt har kunnet fornemme den ubehageligt stikkende, klor-lignende lugt af NO_2 . Denne lugtfornemmelse forsvinder efter 10-15 minutters eksponering og opleves ikke, hvis eksponeringen indledes langsomt og gradvist over 15 minutter som i aktuelle studium.

Et andet fænomen, der kan bidrage til, at der i aktuelle forsøg er opnået anderledes resultater end i tidligere forsøg, har at gøre med NO_2 's kemiske egenskaber i sammenhæng med doseringsmåde og med selve klimakammerets beskaffenhed.

Man ved at NO_2 indgår en kemisk reaktion med luftens indhold af vand under dannelse af salpetersyre (HNO_3) og salpetersyrning (HNO_2). Denne process foregår under binding af NO_2 på overflader (23,24). Salpetersyre absorberes til overfladen, mens salpetersyrning er på gasform og derfor opblandes i luften.

Det er eksperimentelt vist (23), at der i et rum på 80 kubikmeter med lav luftudskiftning og med en konstant NO_2 tilførsel af en sådan størrelse, at der efter ca. 2 timer nås en stabil NO_2 -koncentration på ca. 1.2 ppm, samtidig vil opbygges en stabil HNO_2 -koncentration på ca. 0.050 ppm.

Denne viden er først fremkommet i de seneste par år, men har mulig betydning for resultaterne i det aktuelle forsøg på flere måder.

Man ved endnu meget lidt om den direkte effekt af salpetersyrling på slimhinder og luftveje i koncentrationer op til 20-30 ppb (0.020-0.030 ppm). Men da det er en syre, kan man meget vel formode, at den har direkte irritative effekter.

Det aktuelle klimakammerforsøg har adskilt sig fra flere tidligere studier derved, at det anvendte klimakammer er udført i rustfrit stål. Det er muligt, at en så inaktiv flade hæmmer dannelsen af HNO_2 fra NO_2 .

I studiet er tillige anvendt et højt luftskifte uden recirkulation (400 kubikmeter/time i et rum på 32,4 kubikmeter), hvilket i høj grad vil nedsætte luftkoncentrationen af HNO_2 i kammeret. Det har været hensigten hermed² at kunne isolere effekter af NO_2 fra mulige sideeffekter fra f.eks. HNO_2 . Men kun få af de tidligere studier med eksponering af mennesker for lave NO_2 -koncentrationer synes at have anvendt kamre helt af rustfrit stål og har derved formentlig haft mere overfladeaktive vægge. I flere tilfælde har man også brugt et betydeligt lavere luftskifte end i aktuelle undersøgelser. Begge forhold kan tænkes at disponere for dannelsen af en ikke ubetydelig luftkoncentration af HNO_2 . Dette kan have bidraget til rapporterede slimhinde- og luftvejsreaktioner.

Der er stærke dyreeksperimentelle holdepunkter for at NO_2 i højere koncentrationer udøver sine effekter på lungevævet gennem dannelsen af syren HNO_2 , som så spaltes i H^+ og NO_2^- (nitrit) (25,26). I samme dyreeksperimentelle studier er det også vist at lungerne kun har en begrænset kapacitet til at fjerne den dannede NO_2 , hvorved den ophobes i stigende koncentrationer i lungevævet. NO_2 fjernes fra lungerne via blodet og omdannes herunder ved kontakten med de røde blodlegemer til NO_3^- (nitrat). Eksistensen af en nedre tærskelværdi for NO_2 -eksponering, hvorunder lungernes kapacitet for at eliminere det dannede nitrit ikke overstiges, er dog således teoretisk mulig.

Omstændighederne for, om en indendørs forurening med NO_2 fører til symptomer eller gener, afhænger således måske ikke blot af luftkoncentrationen af NO_2 , men i lige så høj grad af andre omstændigheder så som luftfugtighed, beskaffenheden af vægoverfladen og formentlig også partikkelforurening i luften. Den kvantitative betydning af disse faktorer er stort set ikke undersøgt på nuværende tidspunkt.

8. Konklusion

Aktuelle klimakammerstudium har haft til formål at undersøge mulige akutte virkninger af udsættelse for kvælstoftveilte i 2 timer i koncentrationer op til 0,8 ppm (1610 mikrogram/kubikmeter) hos raske og astmatikere. Der har været en uges pause mellem eksponeringerne.

For størsteparten af de udførte målinger findes der i udgangsværdierne klare og forventelige forskelle mellem raske og personer med astma.

For ingen af målingerne har det været muligt at påvise akutte (umiddelbart optrædende) effekter af 2 timers eksponering for NO₂-koncentrationer op til 0,8 ppm.

Det er ved beregning udfra observerede målevariationer for angivelser af gener og for spirometriske lungefunktionsmålinger dokumenteret, at deres sensitivitet for registrering af eksponeringseffekter har været tilstrækkelig stor. I lyset af den manglende påvisning af eksponeringseffekter i samtlige metoder, vil det være ønskeligt med en lignende analyse også for de resterende metoder.

I flere tidligere undersøgelser har der, i modsætning til nærværende studium, været rapporteret påviselige eksponeringseffekter af NO₂. Der har været enkeltstående rapportering om effekter hos personer med astma helt ned til en NO₂-koncentration på 0,1 ppm.

Blandt forhold, der kan være medvirkende til denne kontrast mellem disse tidligere og det aktuelle studium, kan nævnes at:

- For flere af de tidligere studier kan placebo-lignende fænomener ikke udelukkes.
- Dannelsen af salpetersyring fra NO₂ og vand kan muligvis under visse omstændigheder have en betydende indflydelse på kammerluftens irritative egenskaber.

9. Referencer

1. Byggestyrelsen: Helbredseffekter og gener ved udsættelse for kvælstofilter (NO og NO_2) i boligen. Byggestyrelsen, Boligministeriet, København, 1988.
2. Ahmed, T, B. Marchette, I Danta, S Birch, RL Dougherty, R. Schreck & MA Sackner: Effect of 0.1 ppm NO_2 on bronchial reactivity in normals and subjects with bronchial asthma. Am Rev Resp Dis. 1982, 125, 152.
3. Orehek J, et al: Effect of short-term low-level Nitrogen Dioxide exposure on bronchial sensitivity of asthmatic patients. J Clin Invest 1976, 57, 301-307.
4. Linn, WS, JC Solomon, SC Trim, CE Spier, DA Shamoo, TG Venet, El Avol & HD Hackney: Effects of Exposure to 4 ppm Nitrogen Dioxide in Healthy and Asthmatic Volunteers. Arch Environ Hlth 1985, 40, 234-239.
5. Linn, WS, DA Shamoo, EL Avol, JD Whynot, KR Anderson, TG Venet & JD Hackney: DoseResponse Study of Asthmatic Volunteers Exposed to Nitrogen Dioxide during Intermittent Exercise. Environmental Health Service. 1986, 41, 292-296.
6. Bylin, G, T Lindvall, T Rehn & B Sundin: Effects of shortterm exposure to ambient nitrogendioxide concentrations on human bronchial reactivity and lung function. Eur J Respir Dis. 1985, 66, 205-217.
7. Nieding G & HM Wagner: Vergleich der Wirkung von Stickstoffdioxid und Stickstoffmonoxid auf die lungenfunktion des Menschen, Staub--Reinhalt, Luft. 1975, 5, 175-178.
8. Mohsenin, V: Effect of NO_2 Exposure of Bronchial Reactivity of Normal and Asthmatic Subjects. Am Rev Respir Dis. 1986, 133, A215.
9. Speizer, FE, B Ferris, YMM Bishop & J Spengler: Respiratory Disease Rates and Pulmonary Function in Children Associated with NO_2 Exposure. Am Rev Respir Dis. 1980, 121, 3-10.
10. Berwick, M, RT Zagraniski, BR Leaderer & JAJ Stolwijk: Respiratory Illness in Children Exposed to Unvented Combustion Sources. In: Indoor Air, Berglund, B (eds.). 1984, 2, 255-260.

11. Melia, RJW, du V Florey & S Chinn: The Relation between Respiratory Illness in Primary School-children and the Use of Gas for Cooking. *Int Jour Epidemiol.* 1979, 8, 333-338.
12. Kulle, TJ, SAJ Goings, LR Sauder, DJ Green & ML Clements: Susceptibility to virus infection with NO₂ exposure. *Am Rev Respir Dis.* 1987, 135, a58.
13. Frampton, MW, AM Smeglin, MJ Roberts, JN Finkelstein, PE Morrow & MJ Utell: Intermittent peak exposure versus continuous NO₂ exposure: effects on human alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis.* 1987, 135, a58.
14. Rehn, T, M Svartengren, K Philipson & P Cramer: Mukociliär transport i lunga och näsa samt luftvägsmotstånd efter exponering för kvävedioxid. Teknisk rapport nr. 40, Statens vattenfallsverk, Vällingby, Sweden. 1982.
15. Mølhave, L, B Bach, OF Pedersen: Klima-kammerundersøgelse af genforekomsten hos personer, der udsættes for organiske gasser og dampe fra byggematerialer. Hygiejnisk Institut, Aarhus Universitet, 1985.
16. Kulle, TJ: Effects of Nitrogen Dioxide on Pulmonary function in Normal Healthy Humans and Subjects with Asthma and Chronic Bronchitis. In: *Air Pollution by Nitrogen Oxides*, Eds. Schneider, T and Grant, L. Amsterdam, 1982.
17. Williams, DJ, et al: Effects of Nitrogen Dioxide (NO₂) inhalation on alveolar capillary membrane function. *The Physiologist* 1987, 30(4), 241.
18. Oberdörster, G, et al: Decreased Lung Clearance of inhaled ^{99m}Tc-DTPA aerosols after NO₂ exposure: Indications of lung epithelial permeability change? *J Aerosol Sci.* 1986, 17(3), 320-323.
19. Griffith DE, et al: Effects of Common Therapeutic Concentrations of Oxygen on Lung Clearance of ^{99m}Tc-DTPA and Bronchoalveolar Lavage Albumin Concentration. *Am Rev Respir Dis.* 1986, 134, 233-237.
20. Andersen, I, DF Proctor: Measurement of mucociliary clearance. *Eur J Respir Dis.* 1983, 64(supp. 127), 37-40.
21. Medicinsk Kompendium, 12.udg., Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, København, 1980.
22. Kaade, B: Nocebo - placebos mottpol. *Nordisk Medicin* 1989, 104, 192-8.

23. Biermann, HW, JN Pitts Jr, AM Winer: Simultaneous Spectroscopic Determination of Gaseous Nitrous Acid and Nitrogen Dioxide in Polluted Indoor and Outdoor Air Environments. In Advances in Air Sampling, ACGIH, Lewis Publ., Chelsea, MI, 1988.
24. Brauer, M, P Koutrakis, JD Spengler: Personal Exposures to Acidic Aerosols and Gases. Environ Sci Technol. 1989, 23, 1408-12.
25. Goldstein, E, NF Peek, JP Norris, HH Horace, EP Steffey, B Tarkington: Fate and Distribution of Inhaled Nitrogen Dioxide in Rhesus Monkeys. Am Rev Resp Dis. 1977, 115, 403-12.
26. Postlethwait, EM, MG Mustafa: Fate of Inhaled Nitrogen Dioxide in Isolated Perfused Rat Lung. Jour Tox Environ Health 1981, 7, 861-72.

Ordliste

ppm	"Parts per million" = 0.001 promille.
bronchier	luftveje neden for lufttrørets deling til de 2 lungehalvdele.
epidemiologi	den videnskab, der beskæftiger sig med sygdomsforekomster i befolkningen.
alveolerne	alleryderste lungeafsnit, hvor udvekslingen af ilt og kultveilde sker.
bronchie-reaktivitet	luftvejenes tendens til at reagere på en specifik eller uspecifik irritativ påvirkning. Ved reaktionen forsnævres luftvejene, fordi glatte muskelceller i luftvejsvæggen trækker sig sammen.
liniært potentiometer	skydemodstand, hvor ændringer i modstanden er proportional med forskydningen.
FEV1	"Forceret ekspiratorisk volumen i 1. sek." = det luftvolumen, man maksimalt kan puste ud i løbet af 1. sekund af udåndingen.
FVC	"Forceret vitalkapacitet" = det luftvolumen man ved en maksimal udånding kan tømme ud af lungerne.
FRC	"Funktionel residualkapacitet" = den mængde luft man under almindelig afslappet vejrtrækning har tilbage i lungerne ved udåndingens slutning.
FEF25 50 75	"Forceret ekspiratorisk flow ved 25, 50 eller 75% af FVC udåndet" luftstrømningshastigheden under en maksimal kraftig udånding på det tidspunkt, hvor 25, 50 eller 75% af FVC er udtømt.
FEF25-75	Gennemsnitlig FEF fra FEF25 til FEF75.
FEV1/FVC	FEV1 udtrykt i procent af FVC.
PEF	"Peak expiratory flow" = den maksimale luftstrømningshastighed i et kort tidsinterval under en maksimal udånding.
VC	"Vitalkapaciteten" = det luftvolumen man ved en langsom udånding maksimalt kan tømme ud af lungerne.
CV	"Lukningsvolumen (closing volume)" = en angivelse af, hvornår under udåndingen der begynder at ske en afklemning af de fine luftveje. Det udtrykkes som en procentdel af det maksimale luftvolumen, man kan puste ud af lungerne (vitalcapaciteten, VC).
RV	"Residualvolumen" = den rest af luft, som aldrig kan tømmes ud af lungerne og som vil være tilbage efter en maksimal udånding.

Raw	"Luftvejsmodstanden" = den totale luftvejsmodstand udtrykt ved sammenhængen mellem den drivende tryk og den opnåede luftstrømning.
SRaw	"Specifik luftvejsmodstand" = $Raw * FRC$, hvor FRC svarer til værdien under målingen af Raw. Ved denne korrektion opnås en justering for forskelle i, ved hvilket lungerumfang modstanden er målt, idet Raw er omvendt proportional med det lungevolumen, der er målt ved (stort lungevolumen = mindre modstand, lille volumen = større modstand).
histamin	et omdannelsesprodukt af aminosyren histidin. Det forekommer naturligt i kroppen og har funktioner i forbindelse med allergiske reaktioner. Det kan hos følsomme personer i lav koncentration påvirke glatte muskelceller i luftvejene og bevirke sammentrækning af disse.
median	den værdi hvor 50% af observationerne har større værdi og 50% har mindre værdi.
logaritme-transformeret	der er taget logaritmen til den målte værdi, inden den statistiske behandling er foregået.
dobbelt-blind	hverken forsøgsleder eller -deltager kender aktuel eksponering (hverken kvalitativt eller kvantitativt).
signifikant	at sandsynligheden for, at det observerede resultat (f.eks. en middelværdi) skulle være fremkommet som et resultat af tilfældigheder, er mindre end en valgt grænse, oftest 5% eller 1%. En middelværdi kan f.eks. være signifikant forskellig fra nul.
multivariat variansanalyse	en statistisk analysemetode, der kan vurdere effekten af een faktor ud fra den kombinerede effekt af flere forskellige faktorer og kan samtidig justere for indflydelsen fra forhold, der ikke ønskes undersøgt (f.eks. aldersindflydelse).
placebo-effekt	det fænomen at <u>alene forventningen</u> om en effekt af f.eks. en medicinsk behandling kan bevirke en ændring hos personen. Det er et velkendt fænomen ved afprøvning af medicinske præparater og ses bl.a. tydeligt for præparater til behandling af smerter.

