



Luftforurening og hjerte-kar-sygdomme

Udarbejdet af:

Jeanette Therning Jørgensen

Zorana Jovanovic Andersen

Peter Møller

Steffen Loft

19.10.2017

Indhold

Resumé	2
1. Luftforurening i Danmark.....	4
1.1 Niveauer og udvikling.....	4
1.1.1 Luftforureningsmodeller.....	6
1.2 Udfordringer med luftforurening i Danmark.....	6
1.2.1 Kemiske komponenter i PM.....	7
2. Luftforurening og hjerte-kar-sygdomme	9
2.1 Mekanismer	9
2.1.1 Partikelinduceret åreforkalkning	10
2.1.2 Partikelinduceret vasomotorisk dysfunktion	10
2.1.3 Partikelinduceret systemisk inflammation og oxidativ stress	10
2.1.4 Partikelinduceret hjerterytmeforstyrrelse.....	10
2.2 Resumé af den epidemiologiske evidens vedr. sammenhængen mellem luftforurening og hjerte-kar-sygdomme	12
2.2.1 Korttidseffekter af luftforureningseksponering på hjerte-kar-sygdom	12
Danske studier	12
Internationale studier	14
2.2.2 Langtidseffekter af luftforureningseksponering på hjerte-kar-sygdom.....	15
Danske studier	15
Internationale studier	16
2.3 Særligt sårbare grupper	21
2.4 Sundhedskonsekvensvurdering.....	22
3. Sammenhængen mellem fysisk aktivitet, luftforurening og hjerte-kar-sygdom	23
3.1 Korttidseffekter	23
3.2 Langtidseffekter	25
4. Indendørs luftforurening	25
5. Forebyggelse og interventioner	26
7. Sammenfatning og politiske prioriteringsområder – hvor skal der sættes ind politisk og hvad bør prioriteres? ...	27
7.1 Manglende viden.....	27
8. Referencer.....	29

Resumé

Der er en klar sammenhæng mellem luftforurening og forekomsten af hjerte-kar-sygdomme. Denne sammenhæng er illustreret i både danske og internationale studier.

En opgørelse fra Det Nationale Center for Miljø og Energi har vist, at der i Danmark årligt er ca. 3750 mennesker, der dør for tidligt som følge af luftforureningseksponering. Størstedelen af disse kan knyttes til hjerte-kar-sygdom. I rapporten State of Global Air 2017 (<https://www.stateofglobalair.org/report>), baseret på Global Burden of Disease Project antages det, at 57% af det totale antal dødsfald, som kan tilskrives luftforurening, udgøres af iskæmisk hjertesygdom og slagtilfælde. Dette svarer til, at der i Danmark er ca. 2140, der hvert år dør af iskæmisk hjertesygdom og slagtilfælde forårsaget af luftforureningseksponering. Derudover estimerer Det Nationale Center for Miljø og Energi, at der i 2013 var ca. 450 hospitalsindlæggelser for cerebrovaskulære lidelser som kunne tilskrives luftforurening, mens dette var 350 for tilfælde af hjertesvigt.

Det estimeres ligeledes at ca. 1000 af de 3750 årlige dødsfald, skyldes forurening, der udledes i Danmark, mens de resterende kan tilskrives forurening fra andre lande. Det vurderes, at ca. 50% af dødsfaldene relateret til den danske udledning skyldes fyring med brændeovn og anden træfyring, mens de resterende 50% kan tilskrives trafikrelateret forurening. Ud fra en antagelse om befolkningens gennemsnitlige luftforureningseksponering og anvendelse af eksponerings-responsfunktioner fra danske studier om sammenhængen mellem trafikgenereret luftforurening og hjerte-kar-dødelighed, estimeres det at der årligt er ca. 900 danskere, der dør af en hjerte-kar-sygdom forårsaget af luftforureningseksponering fra trafik. En stor andel af disse indgår ikke i udregningerne fra Det Nationale Center for Miljø og Energi, da de ca. 1000 dødsfald forårsaget af dansk emitteret forurening overvejende er baseret på at regne masse af partikler, hvor trafik har et mindre bidrag. Ud af de godt 500 årlige dødsfald, som Det Nationale Center for Miljø og Energi estimerer, skyldes brændeovne, må størstedelen formodes at være knyttet til hjerte-kar-sygdom.

Luftforurening inddeles typisk i to klasser, herunder gasser og partikler. Gasserne måles og angives med deres kemiske sammensætning og omfatter svovldioxid (SO₂), kvælstofoxider (NO_x og NO₂), kulmonoxid (CO) og ozon (O₃), mens partiklerne (PM) måles som masse og antal partikler. Kilderne til luftforurening inkluderer både menneskelige aktiviteter, herunder trafik, opvarmning af boliger, industri m.fl. og naturlige processer, som fx skovbrande og udledning fra vulkaner. Den største kilde til partikelforurening i Danmark skyldes i dag partikler, som udledes i øvrige dele af Europa og transporteres med vinden til Danmark. Derudover er det særligt trafikken, opvarmning af boliger, kraftværker og industrien, der bidrager til den lokale partikelforurening.

De stærkeste helbredsmæssige effekter er tilknyttet forurening med fine partikler og især forurening fra trafikken er forbundet med en øget risiko for udvikling af hjerte-kar-sygdomme. Derudover er der påvist helbredseffekter ved partikkelkoncentrationer, der ligger under de gældende europæiske grænseværdier. På trods af overbevisende evidens fra epidemiologiske studier, så er der fortsat stor usikkerhed omkring mekanismerne for luftforureningsinduceret hjerte-kar-sygdom. Potentielle mekanismer involverer formentlig følgende: *åreforkalkning, vasomotorisk dysfunktion, øget blodproppdannelse og hjerterytmen.*

I studier, hvis formål er at studere helbredsmæssige effekter af luftforureningseksponering, skelnes der mellem studier af langtidseffekter, hvor man undersøger effekterne af en eksponeringsperiode, der ofte strækker sig over en årrække, og korttidseffekter, hvor man betragter effekterne af luftforureningsniveauer i en kortere periode, ofte baseret på enkelte dage, og i nogle tilfælde timer.

I danske korttidsstudier fra København har man fundet en sammenhæng mellem partikelforureningseksponering og indlæggelser for hjertesygdom, samt hjertestop uden for hospitalerne. Derudover er der fundet en sammenhæng mellem udsættelse for ultrafine partikler, NO_x og CO og udvikling af iskæmiske slagtilfælde.

I danske langtidseksponeringsstudier har man i et studie fundet en sammenhæng mellem langtidseksponering for NO₂ og hjerte-kar-dødelighed. I et andet dansk studie fandt man en sammenhæng mellem NO₂ og forekomsten af slagtilfælde.

Generelt er resultaterne fra danske epidemiologiske studier forenelige med den internationale litteratur på området.

Den mest effektive forebyggelse af luftforureningsrelateret hjerte-kar-sygdomme indebærer ganske enkelt reducere af luftforureningseksponering, både på samfunds- og individniveau. Luftforureningsniveauerne har i Danmark for de fleste komponenter i en årrække været faldende, men på trods af dette, er der stadig områder i København, hvor gældende europæiske grænseværdier for luftforureningsniveauer overskrides. Eksisterende miljøzoner omfatter kun tunge køretøjer, mens der ingen begrænsninger findes for lettere køretøjer. Det anbefales, at der indføres effektive miljøzoner, som begrænser køretøjer, der ikke lever op til moderne krav om udledning af partikler og kvælstofoxider i alle større danske byer, således at alle områder i Danmark overholder gældende europæiske grænseværdier. Desuden bør tiltag til begrænsning af forurening fra brændefyring intensiveres.

Sodpartikler består primært af elementært eller sort kulstof og der bør indføres grænseværdier for netop disse typer af kulstof, da de synes at udgøre den største helbredsmæssige risiko. Derudover er der påvist helbredseffekter ved partikkelkoncentrationer, der ligger under de gældende grænseværdier, hvorfor der ligeledes bør arbejdes hen i mod lavere grænseværdier for PM_{2.5} i EU.

På individniveau tilrådes det at begrænse alle forbrændingsprocesser indendørs, heriblandt brug af brændeovne, stearinlys og anden åben ild, samt sikre god udluftning ved madlavning. Derudover anbefales det at vælge aktive transportformer som fx cykling, når det er muligt. Foruden de aktive transportformers gevinst i form af reduceret luftforureningsudledning, så har de ydermere gavnlig forebyggende og rehabiliterende effekt på en lang række sygdomme, heriblandt hjerte-kar-sygdomme.

Fysisk aktivitet er en vigtig del af sygdomsforebyggelsen af hjerte-kar-sygdom. I nogle studier er det undersøgt, hvorvidt udendørs fysisk aktivitet, der foretages i områder med høje luftforureningskoncentrationer, stadig har gavnlige helbredsmæssige effekter. Det er dokumenteret, at gevinsterne ved aktiv transport (fx gang og cykling), overgår de negative konsekvenser af den øgede eksponering som fodgængere og cyklister udsættes for, sammenlignet med passiv transport (via bil, bus eller metro). Der er derfor, på trods af øget eksponeringen under aktiv transport, sammenlignet med passiv transportformer (grundet øget ventilering og transporttid), stadig en gavnlig effekt af at gå en tur eller tage cyklen frem for bilen. Man har i et dansk studie ligeledes fundet, at de positive helbredseffekter af at dyrke sportsaktiviteter, cykle og udføre havearbejde ikke var reduceret for de personer som boede i de mest forurenede områder af København og Århus. De der var fysisk aktive i fritiden havde mellem 9-24% reduceret hjerte-kar-dødelighed sammenlignet med deltagere, der ikke var fysisk aktive, uanset om de var bosat i områder med høje eller lave luftforureningsniveauer. Selvom aktiv transport og udøvelse af udendørs fysisk aktivitet er at foretrække i grønnere områder og på gader væk fra trafik, så er det vigtigt at understrege, at høje luftforureningsniveauer ikke bør være en barriere for udøvelsen af fysisk aktivitet.

Der er en stigende interesse i undersøgelser af sammenhængen mellem ozon og hjerte-kar-sygdomme. Med klimaforandringerne forventes stigning i ozonkoncentrationen, også i Danmark. Der er derfor behov for undersøgelser af effekten af ozon på hjerte-kar-sygdomme, som endnu ikke er undersøgt i Danmark. Derudover er der fortsat mangel på studier, der undersøger sammenhængen mellem langtidseksponering for PM og hjerte-kar-sygdomme i Danmark, og den viden vi har i dag stammer hovedsageligt fra udenlandske studier. Selvom langt de fleste udenlandske studier viser, at langtidsudsættelse for partikelforening har skadelige effekter, så er der fortsat behov for mere forskning, som kan tilvejebringe viden om hvilke foranstaltninger, der eventuelt kan reducere de skadelige virkninger. Ydermere er særligt følsomme og sårbare grupper kun studeret i et begrænset omfang.

Trafikforurening er tæt forbundet med eksponering for trafikstøj, som er blevet associeret med en øget risiko for

udvikling af hjerte-kar-sygdomme, også i Danmark. Det er derfor essentielt at fremtidige studier, hvis formål er at estimere risikoen ved luftforureningseksposering, tilmed tager højde for eventuelle støjeksposeringer.

Luftforurening er som risikofaktor for udvikling af hjerte-kar-sygdomme relativt beskeden, i forhold til effekter relateret til fx personlige livsstilsfaktorer. De relativt beskudne effekter der ses af luftforurening på hjerte-kar-sygdomme, bliver imidlertid til et alvorligt sundhedsproblem, når størrelsen af populationen under eksponering tages i betragtning. Selv små risikoestimerer akkumuleres til en betydelig stigning i sygelighed på befolkningsniveau, idet alle i en vis grad er eksponerede gennem hele livet.

1. Luftforurening i Danmark

Luftforurening inddeles typisk i to klasser, herunder gasser og partikler. Gasserne måles og angives med deres kemiske sammensætning og omfatter svovldioxid (SO_2), kvælstofoxider (NO_x og NO_2), kulmonoxid (CO) og ozon (O_3). Partiklerne (eng. particulate matter (PM)), har derimod en blandet og mere kompleks kemisk struktur og måles som masse og antal partikler. Partikler kan indeholde mange forskellige kemiske komponenter, og der er stor variation i sammensætningen af de kemiske forbindelser som partiklerne består af, idet partikler kan komme fra flere forskellige kilder. Nogle kilder udleder partiklerne direkte til luften, og betegnes primære partikler, mens andre kilder udleder forskellige luftarter, som via kemiske og fysiske processer i atmosfæren fører til dannelse af partikler. Denne form for partikler betegnes sekundære partikler. Både primære og sekundære partikler kan stamme fra menneskelige aktiviteter (trafik, opvarmning af boliger, industri) og naturlige kilder (skovbrande, udledning fra vulkaner) (Palmgren et al. 2003).

Partikler kan transporteres med vinden over korte og lange afstande afhængig af deres størrelse og når en partikel transporteres fra et sted til et andet kan de fysiske og kemiske egenskaber omdannes undervejs i atmosfæren. Partiklernes indhold har stor indflydelse på de helbredsrelaterede konsekvenser de kan forårsage, idet partikler kan indeholde kemiske forbindelser der i sig selv er sundhedsskadelige stoffer. Den største kilde til partikelforurening i Danmark skyldes i dag partikler som udledes i de øvrige dele af Europa, og transporteres med vinden til Danmark (Ellermann et al. 2014). Herudover bidrager især trafikken (såsom biler og skibstransport) og opvarmning af boliger (brændeovne) til den lokale partikelforurening. Desuden bidrager kraftværker og industrien også til partikelforureningen i Danmark. Udregninger har vist at hele 75% af de helbredsrelaterede eksterne omkostninger forbundet med luftforurening i Danmark kan tilskrives udledning fra andre europæiske lande, mens de resterende 25% er relateret til danske kilder (Ellermann et al. 2014).

Partiklerne klassificeres typisk på baggrund af deres størrelse. De mindste partikler kaldes ultrafine partikler (UFP) og har en aerodynamisk diameter der er mindre end $0,1 \mu\text{m}$ (svarende til 100 nm). Partikler, med en aerodynamisk diameter op til $2,5 \mu\text{m}$ kaldes fine partikler og betegnes $\text{PM}_{2,5}$, mens partikler med en diameter på op til $10 \mu\text{m}$ kaldes PM_{10} . For PM_{10} skelnes der imidlertid yderligere mellem to fraktioner, navnlig den fine fraktion ($\text{PM}_{2,5}$), som i Danmark udgør ca. 60% af den samlede mængde PM_{10} og den grove fraktion, betegnet $\text{PM}_{\text{coarse}}$ (partikler med diameteren $2,5\text{-}10 \mu\text{m}$), der udgør de resterende 40% (Palmgren et al. 2003). De biologiske effekter af PM afhænger af indholdet og partiklernes størrelse er tilmed afgørende for deres deponering i kroppen. Den grove fraktion af PM_{10} ($\text{PM}_{\text{coarse}}$) aflejres hovedsageligt i de øvre luftveje, mens $\text{PM}_{2,5}$ kan deponeres længere nede i bronkierne. De allermindste UFP kan nå helt ud i lungernes alveoler (Shimada et al. 2006). Desuden er der studier der har vist, at nanopartikler (med samme størrelse som UFP) kan nå hjernevævet ved enten at trænge gennem blod-hjernebarrieren eller direkte via den olfaktoriske nerve (Block & Calderón-Garcidueñas 2009; Kreyling et al. 2009; Oberdörster 2002; Maher et al. 2016).

1.1 Niveauer og udvikling

Luftforureningsniveauerne har i Danmark for de fleste komponenter i en årrække været faldende (illustreret i Figur 1). Markante fald skyldes hovedsageligt indførelsen af centralvarme frem for anvendelse af fossile brændsler som

kul og tørv, som i 1950'erne udgjorde en stor andel af kilden til luftforurening (Hertel et al. 2016). Derudover har røggasrensning, regulering af skorstenshøjder, regulering af udledning fra kraftværker og industri, indførelse af renere dieselbrændsel og EU-reguleringer fra 1978 vedr. blyindholdet i benzin, alle bidraget til en reducere i niveauerne (Miljøstyrelsen 2003). Foruden indførelse af renere brændsler, i form af bl.a. udfasningen af bly fra benzin, har lovkravet vedtaget i 1990 om at nye personbiler skulle udstyres med katalysator, haft en væsentlig indvirkning på forureningsbidraget fra vejtrafikken, især i byområder (Miljøstyrelsen 2003).

I Danmark vurderes luftkvaliteten i danske byer løbende i et overvågningsprogram foretaget på det Nationale Center for Miljø og Energi (DCE). Overvågningen indebærer målinger og modelberegninger, som foretages med henblik på at vurdere om koncentrationerne af de forskellige luftforureningskomponenter overholder EU's grænseværdier for luftkvalitet (Ellermann et al. 2016). Overvågningsprogrammet belyser ligeledes, hvor stor en andel af forureningen der skyldes lokale kilder, fra fx vejtrafik, og hvor stor en andel, der skyldes udledningen fra andre lande. Resultater fra overvågningsprogrammet i 2015 afslørede bl.a. at grænseværdien for NO₂, som årsgennemsnit blev overskredet på én af to målestationer i København (Ellermann et al. 2016). Tilsvarende overskred årsgennemsnittet for PM_{2.5} koncentrationen ligeledes den gældende grænseværdi på 25 µg/m³. I nedenstående tabel 1 ses grænseværdier for udvalgte partikler, gasser og metaller introduceret af EU's luftkvalitetsdirektiv, samt middelværdien fra 2015, baseret på målinger fra H.C. Andersens Boulevard. Partikelantallet af UFP/cm³ er ligeledes illustreret i tabellen, på trods af at der for disse partikler ikke er indført en grænseværdi.

Tabel 1. Grænseværdier for luftforureningsniveauer i EU

	Grænseværdi ^a	Måleperiode	Middelværdi i 2015 – Målinger fra H.C. Andersens Boulevard, København ^b
UFP	-	-	Ca. 12000 partikler/cm ³
Fine partikler, PM_{2.5}	25 µm/m ³	1 år	17 µm/m ³
Groove partikler, PM₁₀	50 µm/m ³	24 timer*	29 µm/m ³
	40 µm/m ³	1 år	
Svovldioxid, SO₂	350 µm/m ³	1 time**	
	125µm/m ³	24 timer***	2.1 µm/m ³
Nitrogendioxid, NO₂	200 µm/m ³	1 time****	
	40 µm/m ³	1 år	48.9 µm/m ³
Kulmonooxid, CO	10 mg/m ³	Max daglig 8 timers middelværdi	355 µm/m ³
Ozon, O₃	120 µm/m ³	Max daglig 8 timers middelværdi	114 µm/m ³ *****
Benzen	5 µm/m ³	1 år	-
Polycykliske Aromatiske Hydrocarboner, PAH	1 ng/m ³	1 år	-
Bly, Pb	0.5 µm/m ³	1 år	3.3 µm/m ³
Arsen, As	6 ng /m ³	1 år	0.9 ng /m ³
Kadmium, Cd	5 ng m ³	1 år	0.1 ng /m ³
Nikkel, Ni	20 ng /m ³	1 år	2.3 ng /m ³

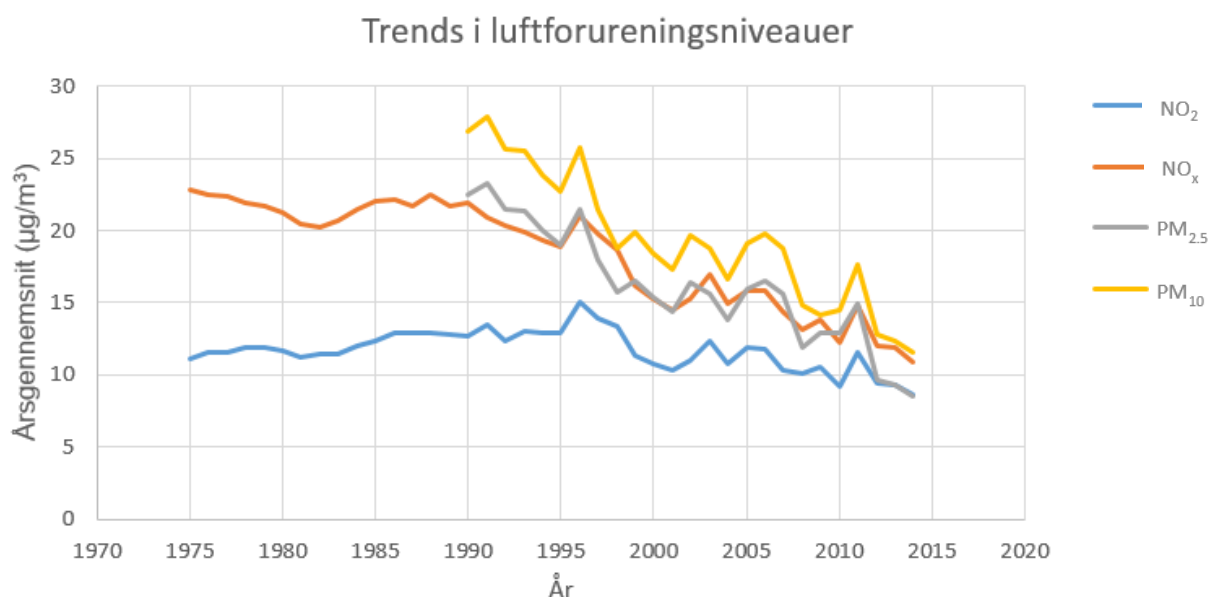
^a<http://ec.europa.eu/environment/air/quality/standards.htm>; ^bhttp://www2.dmu.dk/1_Viden/2_miljoe-tilstand/3_luft/4_maalinger/5_database/HentData.asp;

*Grænseværdien må maksimalt overskrides 35 gange årligt;

Grænseværdien må maksimalt overskrides 24 gange årligt; *Grænseværdien må maksimalt overskrides 3 gange årligt.

****Grænseværdien må maksimalt overskrides 18 gange årligt; *****Grænseværdien må maksimalt overskrides 25 dage i gennemsnit over 3 år; *****Maks. time værdi

Figur 1. Udvikling i luftforureningsniveauer i Danmark, baseret på modelleret luftforureningsdata for den Danske Sygeplejerskekohorte (Hundrup et al. 2012). Luftforurening modelleret ved deltagernes adresser, som dække hele Danmark fra 1975 til 2014.



1.1.1 Luftforureningsmodeller

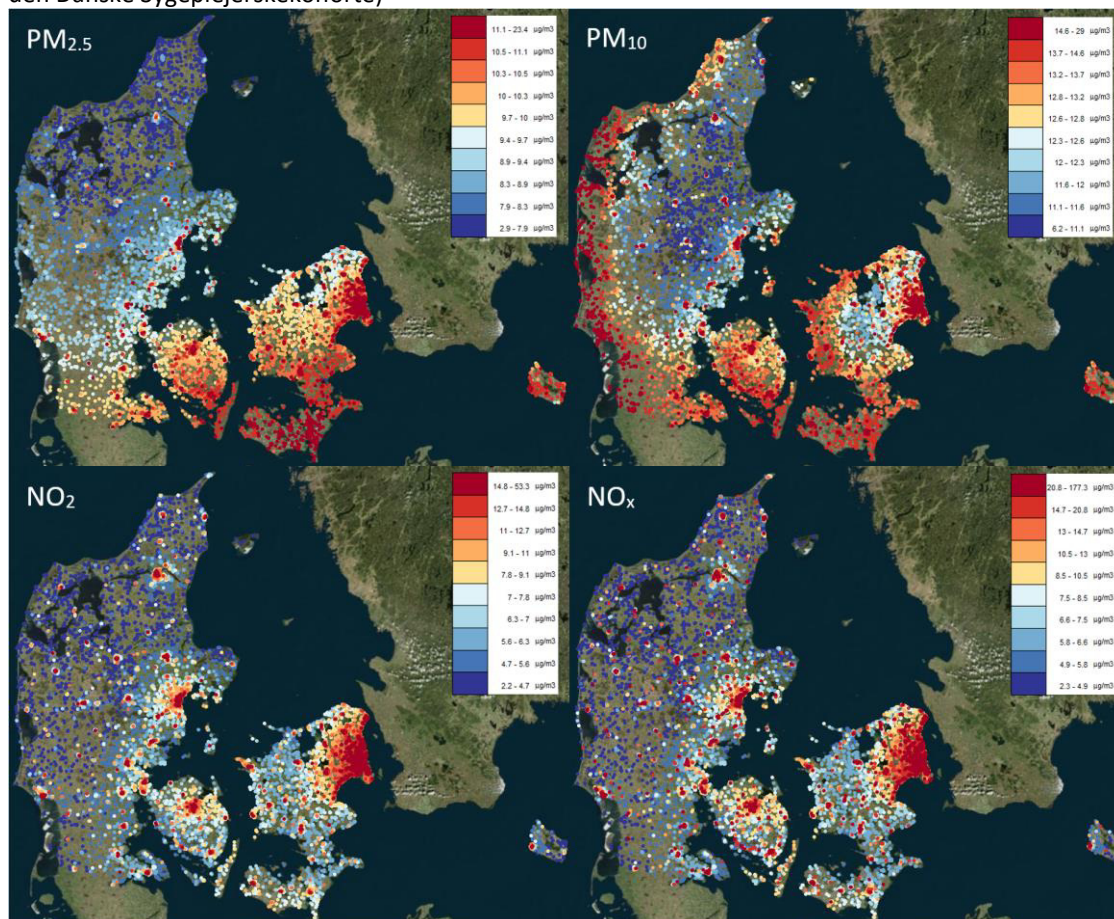
Måling af luftforureningsniveauer udføres kun i et begrænset antal danske byer, hvorfor målingerne suppleres med anvendelsen af metoder, som estimerer luftforureningsniveauerne i de dele af landet, hvor der ikke foreligger faktiske målinger af luftkvaliteten. I Danmark og internationalt gør man brug af disse detaljerede modeller til estimering, af hvor meget luftforurening befolkningen udsættes for i studier af helbredseffekter af luftforureningseksposering. I Danske epidemiologiske studier anvendes et såkaldt AirGIS system til at modellere luftforureningseksposering helt ned på adresseniveau (Jensen et al. 2001). De nødvendige data for eksponeringsmodelleringen af PM_{2.5} og PM₁₀ blev etableret i 1990, mens luftforureningsniveauerne af kvælstofoxiderne (NO₂ og NO_x), kulmonoxid (CO) og ozon (O₃) har været tilgængeligt siden 1971. AirGIS systemet gør brug af en serie af luftforureningsmodeller i et integreret modelsystem THOR (Brandt 2001). For langdistance forurening anvendes den Danske Eulerian Hemispheric Model (DEHM) (Frohn et al. 2002; Brandt et al. 2012) i en 5 km x 5 km opløsning. Den lokale baggrundsforurening beregnes vha. Urban Background Model (UBM) (Brandt 2001; Brandt et al. 2003) med en opløsning på 1 km x 1 km, mens luftforureningskoncentrationerne på adresseniveau estimeres med Operational Street Pollution Model (OSPM) (Berkowicz 2000). AirGIS systemet betragtes som værende state-of-the-art og OSPM anvendes i mere end 20 lande verden over til estimering af koncentrationer på gadeniveau (Kakosimos et al. 2010).

1.2 Udfordringer med luftforurening i Danmark

En kortlægning af helbredseffekterne og omkostningerne forbundet med luftforurening fra DCE viser, at der i Danmark er ca. 3750 mennesker, der hvert år dør for tidligt som følge af luftforureningseksposering (Brandt, Solvang Jensen, et al. 2016). Opgørelsen viser også, at ca. 1000 af disse dødsfald, kan tilskrives forurening udledt i Danmark, mens resten skyldes forurening fra øvrige lande. Ud af de ca. 1000 for tidlige dødsfald som de danske kilder bidrager til, estimeres det at fyring med brændeovne og anden træfyring udgør ca. 550 af disse dødsfald. Tilsvarende er fundet i Sverige med 1000 for tidlige dødsfald pga. fyring med træ i boliger (Gustafsson et al. 2014). Det estimeres samtidigt, at de samfundsøkonomiske omkostninger forbundet med udledningen fra brændeovne løber op i 4.2 mia. kr. årligt, hvilket svarer til ca. 14% af de samlede omkostninger samfundet har som følge af luftforureningseksposering (Brandt, Solvang Jensen, et al. 2016). Figur 2. viser den nationale fordeling af hhv. PM_{2.5},

PM₁₀, NO₂ og NO_x i 2012. Luftforureningsniveauerne er modelleret på adresseniveau, for medlemmer af den Danske Sygeplejerskekohorte, hvis bopæle spreder sig over hele landet. Som illustreret er koncentrationerne af NO₂ og NO_x (proxy for trafikforurening) høje i de store danske byer, herunder København, Århus og Odense og deres omkringliggende områder. Tilsvarende er niveauerne af PM_{2.5} og PM₁₀ høje i byområder, grundet forurening fra køretøjer, men koncentrationen af PM er ligeledes høj i den sydøstlige del af Danmark, grundet langtransporteret sekundære partikler, som føres med vinden til Danmark fra syd-og centraleuropæiske lande. Partikler fra Vesterhavet, heriblandt havsalt forklarer de høje PM₁₀ niveauer på den danske vestkyst.

Figur 2. National fordeling af PM_{2.5}, PM₁₀, NO₂ og NO_x i 2012 (baseret på modelleret data fra 23.715 deltagere i den Danske Sygeplejerskekohorte)



1.2.1 Kemiske komponenter i PM

Der er endnu ikke foretaget analyse af de kemiske komponenter af UFP i Danmark, men kilderne (som afhænger af lokaliteten) kan give et vist om kendskab til sammensætningen af partiklerne (Ellermann et al. 2014). Særligt i by- og gaderummet består en stor andel af UFP af elementært kulstof, hovedsagelige relateret til trafik. Foruden trafikens bidrag til UFP, formodes det at fyring med brændeovne bidrage til en væsentlig del af den samlede partikelforurening i Danmark.

En undersøgelse af de kemiske komponenter i PM_{2.5} i hhv. by- og landbaggrund har vist, at der er lille geografisk variation i de kemiske hovedkomponenter, på nær elementært kulstof og organisk stof (Ellermann, Thomas Brandt et al. 2014). Resultater fra målestationen i byen viste, at 13% af PM_{2.5} bestod af elementært kulstof, mens dette kun

udgjorde 3% i landbaggrund. Dette indikerer, at netop disse komponenter kommer fra lokale kilder, mens de øvrige komponenter er resultatet af udledning fra kilder i længere afstand til de respektive målestationer.

- 5% udgøres af kemiske komponenter, som stammer fra naturlige kilder (Na, Cl, Mg, K, Ca)
- 35-42% udgøres af sekundære uorganiske partikler (SO_4 , NO_3 , NH_4), som dannes i atmosfæren på baggrund af udledning af gasserne SO_2 , NO/ NO_2 , NH_3 .
- 20-22% består af mange forskellige organiske stoffer, som både kan være naturlige og menneskeskabte, og der er derfor betydelig variation i komponenterne mellem by og landbaggrund.
- 28% udgøres af øvrige stoffer. Denne gruppe består hovedsageligt af vand (som binder sig til salte), metaller og jordstøv/sand.

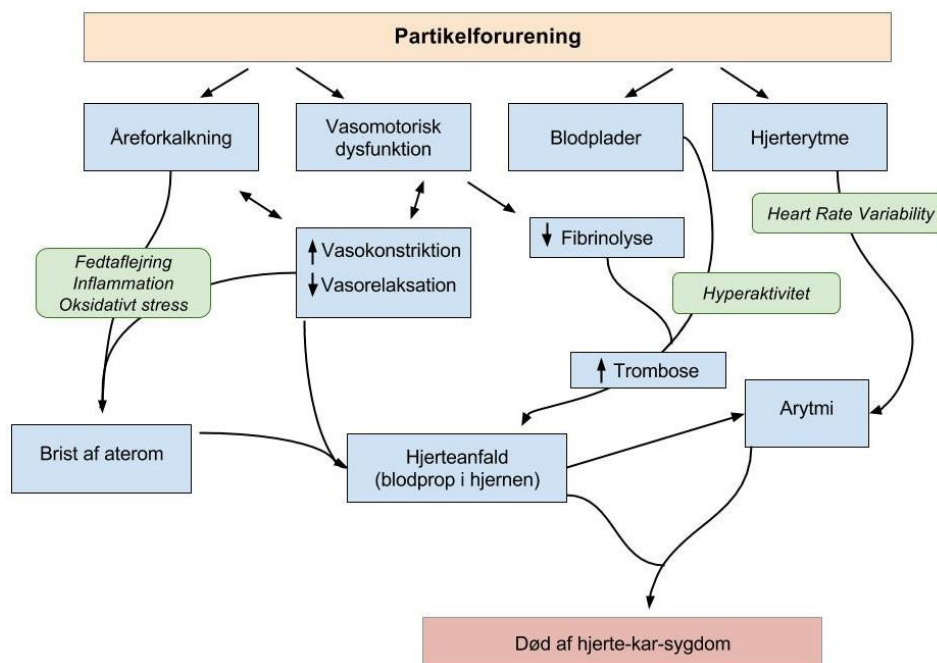
For PM_{10} er der heller ikke store geografiske variationer for de fleste af de kemiske komponenter, på nær salt, calcium og elementært kulstof, hvor bidraget er væsentligt større i bybilledet. Elementært kulstof findes næsten kun i partikler med diameter under $2.5\text{ }\mu\text{m}$, og derfor er massen af dette komponent det samme for PM_{10} som for $\text{PM}_{2.5}$. Elementært kulstof udgør 3% i landbaggrund og 7% i gaderummet. Andelen af sekundære uorganiske partikler er 35% højere for PM_{10} end for $\text{PM}_{2.5}$, hvilket skyldes et større bidrag af nitrat i form af natriumnitrat. Massen af organisk stof er ca. dobbelt så stort i byen, som på landet for PM_{10} og årsagen til denne forskel er endnu uklar, men dækslid formodes at udgøre et relativt stort bidrag (Ellermann et al. 2014).

2. Luftforurening og hjerte-kar-sygdomme

2.1 Mekanismer

I det følgende præsenteres nogle af de vigtigste mekanismer, der linker luftforureningseksponering til hjerte-kar-sygdom. Potentielle mekanismer, hvormed luftforureningseksponering kan føre til udvikling af hjerte-kar-sygdomme, involverer formentlig følgende fire elementer: *åreforkalkning/aterosklerose, vasomotorisk dysfunktion, øger blodpropdannelse og hjerterytmen* (illustreret i Figur 3) (Møller, Cristophersen, et al. 2016). Fælles for førnævnte er, at dele af virkningsmekanismerne endnu ikke er fuldt kortlagt. Åreforkalkning også benævnt aterosklerose, er en tilstand hvor fedtstoffer og kalk aflejres i arteriernes karvægge, og er underliggende årsag til udvikling af de fleste hjerte-kar-sygdomme. Aflejringen forårsager på sigt en tiltagende forsnævring og stivhed af karret, og kan i værste tilfælde medføre dannelsen af en blodprop (trombe), som blokerer karrets blodgennemstrømning. Iskæmisk hjertesygdom opstår når svær forkalkning af koronararterierne bevirker, at der ikke føres tilstrækkeligt blod til hjertemuskulaturen. Det er påvist, at partikeleksponering medvirker til dannelsen af aflejringer i arterierne (et såkaldt aterom), og at både aflejringer og partikelforureningen i sig selv kan påvirke endotelcellerne og føre til vasomotorisk dysfunktion, hvor blodkarrets evne til at trække sig sammen (vasokonstriktion) øges og afslappningen (vasorelaksation) forringes. Partiklernes og åreforkalkningens påvirkning af endotelcellerne (dvs. det inderste lag celler i blodkarrene) medfører foruden den vasomotoriske dysfunktion en nedsat evne til at opløse blodpropper (dvs. nedsat fibrinolyse), hvilket i kombination med en øget risiko for propdannelse grundet aktivering af blodplader, bliver særligt problematisk. Sidst med ikke mindst har man desuden fundet en sammenhæng mellem luftforureningseksponering og direkte påvirkning af hjerterytmen (eng. heart rate variability).

Figur 3. Sammenhængen mellem udsættelse for partikler og udvikling af hjerte-kar-sygdomme



Figur fra: Åreforkalkning og funktionsforstyrrelse af arterier efter udsættelse for forbrændingspartikler og nanopartikler (Møller, Cristophersen, et al. 2016)

2.1.1 Partikelinduceret åreforkalkning

I et eksperimentelt studie fandt man, at selv en lav længerevarende eksponering for PM_{2.5} i mus med åreforkalkning resulterede i vaskulær inflammation og dysfunktion, samt progression i åreforkalkning (Sun et al. 2005). Tilsvarende har Yin et al. fundet pro-inflammatoriske effekter, som førte til udviklingen af et dysfunktionelt High-Density Lipoprotein (HDL) niveau hos diesel udstødningseksponerede mus, hvilket potentielt kan være en mekanisme, som forklarer hvorfor luftforurening bidrager til udvikling af aterosklerose (Yin et al. 2013). Det er dog ikke alle dyreeksperimentelle studier, som viser association melle luftforureningspartikler og forværring af åreforkalkning.

Foruden de eksperimentelle dyreforsøg er der i flere epidemiologiske tværsnitsundersøgelser fundet en sammenhæng mellem PM_{2.5}-eksponering og udvikling af aterosklerose (Newby et al. 2014). I disse studier anvendes forskellige kliniske biomarkører for aterosklerose og progressionen heraf, bl.a. intima-media tykkelse i karotidkarrerne (Adar et al. 2013; Kaufman et al. 2012; Kaufman et al. 2016a), kalsifikation i koronararterierne (Hoffmann et al. 2007; Lambrechtsen et al. 2012; Kaufman et al. 2016a; Erbel et al. 2008) og den torakale del af aorta (Kalsch et al. 2014) og associationerne rapporteret i disse studier gør sammenhængen mellem luftforurening og hjerte-kar-morbiditet og mortalitet biologisk plausibel. I den amerikanske kohorte *The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution* (MESA Air) blev PM_{2.5}-eksponering i et nyligt publiceret studie associeret med progression af aterosklerose og man fandt, at koronararteriecalcium gennemsnitligt steg med 4.1 (1.4-6.8) Agatston enheder per 5 µg/m³ stigning i PM_{2.5} (Kaufman et al. 2016a).

2.1.2 Partikelinduceret vasomotorisk dysfunktion

Eksperimentelle dyreforsøg har vist, at der er en sammenhæng mellem partikeleksponering og vasomotorisk dysfunktion (Møller, Christophersen, et al. 2016; Møller, Christophersen, et al. 2016). Nogle studier finder, at partikeleksponeringen øger vasokonstriktion, mens andre rapporterer nedsat vasorelaksation og er begge tilstande, som kan være særligt problematiske i forhold til hjerte-kar-sygdom. Der er ligeledes i tre danske eksperimentelle studier, som involverede mennesker blevet fundet en sammenhæng mellem partikeleksponering og mikrovaskulær funktion (Karottki et al. 2013; Karottki et al. 2014; Brauner et al. 2008).

2.1.3 Partikelinduceret systemisk inflammation og oxidativ stress

Generelt er resultaterne fra eksperimentelle forsøg foretaget på mennesker ikke konsistente, når det kommer til hypotesen, om at partikeleksponering forårsager systemisk inflammation (Møller et al. 2014). Der er i nogle studier fundet en sammenhæng mellem forskellige biomarkører for inflammation og PM-eksponering, men kigger man på de enkelte biomarkører er resultaterne inkonsistente. Hypotesen bygger på, at der ved inhalering af høje koncentrationer af PM initieres en række reaktioner som medfører oxidativt stress og inflammatoriske tilstande i lungevævet. Reaktive iltforbindelser kan genereres direkte fra PM-komponenter (fx metaller), når disse kommer i kontakt med biologisk væv, eller dannes fra inflammatoriske celler som følge af reaktionen med PM-komponenterne. Som reaktion på dannelsen af reaktive iltforbindelser aktiveres redox-sensitive mekanismer, som medfører produktion og frigivelse af pro-inflammatoriske cytokiner, hvis formål er at styrke immunresponsen, formodentlig som en del af kroppens forsøg på at eliminere partiklerne. Det mistænkes, at dette respons på uhensigtsmæssig vis medfører, at en række stoffer, som har direkte negativ effekt på hjerte-kar-systemet frigives fra lungerne til kredsløbet (Franklin et al. 2015). Systemisk inflammation (målt ved plasmaniveauet af cytokiner og akutfaseproteiner), har i både eksperimentelle dyre og menneskeforsøg imidlertid kun vist sig svagt forhøjet ved luftforureningseksponering, hvorfor det systemiske respons vurderes at have en minimal biologisk betydning i forhold til udvikling af hjerte-kar-sygdomme (Møller et al. 2014; Møller, Christophersen, et al. 2016).

2.1.4 Partikelinduceret hjerterytmeforstyrrelse

Det er påvist, at flere typer lungereceptorer og nerver påvirkes af tilstedeværelsen af PM eller redox-aktive komponenter i lungerne, hvilket kan medføre aktivering af det autonome nervesystem (Brook et al. 2010). Flere studier har påvist, at ændringer i hjerterytmen, hjerterytmevariabilitet og blodtryk, sandsynligvis repræsenterer

ubalance i det autonome nervesystem, forårsaget af PM (Franklin et al. 2015). Påvirkningen af det autonome nervesystemet resulterer umiddelbart i udløsningen af akutte hjertetilstande som fx arytmier, men denne ubalance mistænkes derudover for at have mere langsigtede konsekvenser i form af bl.a. hypertension og ventrikulærhypertrofi (Franklin et al. 2015). Ydermere er det i eksperimentelle studier blevet påvist at visse nanopartikler kan overføres til kredsløbet og den vej igennem have direkte effekter på hjerte-kar-systemet. Man har i disse studier anvendt nanopartikler fordi deres specielle egenskaber gør det muligt at detektere dem i biologisk væv. Det skal understreges at nanopartiklerne ikke har samme størrelse eller biologisk reaktivitet som luftforureningspartikler. Translokationen af nanopartikler er begrænset til omkring 1% og man kan ikke med sikkerhed regne med at translokationen er den samme for luftforurenings UFP (Stone et al. 2016).

2.2 Resumé af den epidemiologiske evidens vedr. sammenhængen mellem luftforurening og hjerte-kar-sygdomme

Luftforureningseksponering er i en lang række studier blevet linket til udvikling af hjerte-kar-sygdomme og udløsning af akutte hjertetilfælde. I det følgende præsenteres et resumé af den foreliggende litteratur på området. Først præsenteres de danske fund, efterfulgt af resultater fra internationale studier. I studier, hvis formål er at studere helbredsmæssige effekter af luftforureningseksponering, skelnes der mellem studier af langtidseffekter, hvor man undersøger effekterne af en eksponeringsperiode, der ofte strækker sig over en årrække, og korttidseffekter, hvor man betragter effekterne af luftforureningsniveauer i en kortere periode, ofte baseret på enkelte dage, og i nogle tilfælde timer. Det følgende afsnit beskriver eksisterende epidemiologisk evidens for sammenhængen mellem luftforurening og hjerte-kar-sygdom inddelt i hhv. korttids- og langtidseffekter. Grundet omfanget af litteraturen på dette område vil denne gennemgang kun berøre udvalgte studier.

2.2.1 Korttidseffekter af luftforureningseksponering på hjerte-kar-sygdom

Korttidseffekterne af luftforureningseksponering undersøges typisk i såkaldte tidsseriestudier. Her undersøger man typisk hvorvidt udsving dag til dag i luftforureningsniveauer i en årrække er relateret til forekomsten af forskellige helbredsudfald (daglig antal dødsfald som følge af hjerte-kar-sygdom, daglig antal hospitalsindlæggelser for hjerte-kar-sygdomme, etc.) i det pågældende tidsvindue (Ellermann et al. 2014). Man undersøger således om der fx er flere indlæggelser i dagene hvor luftforureningsniveauet er højt sammenlignet med dagene hvor niveauerne er lavere. Risikoen der estimeres udgør populationens risiko og der er ikke tale om en estimering af en individuel risiko. Luftforureningsniveauerne varierer fra sæson til sæson og afhænger stærkt af bl.a. temperaturer og ugedage. Det er derfor i nødvendigt at tage højde for netop disse faktorer i studier, hvis formål er at undersøge korttidseffekterne af luftforureningseksponering. Desuden bør eventuelle epidemier i befolkningen som kan påvirke det helbredsudfald man ønsker at undersøge tages i betragtning.

Danske studier

Fælles for de danske korttidsstudier er at de baserer sig på daglige gennemsnitlige luftforureningsmålinger foretaget i København fra 1999 til 2010. Studierne omfatter målinger af NO_x, NO₂, CO, PM₁₀ og PM_{2.5} og to studier inkluderer ligeledes UFP. Baseret på målinger mellem 1999 og 2004, undersøgte man i et studie af Andersen et al. hvorvidt dag til dag variationer i luftforureningseksponering influerede antallet af hospitalsindlæggelser for hjerte-kar-sygdomme blandt ældre (≥ 65 år) bosat i Københavnsområdet (maksimalt 15 km fra målestationen på Nørre Allé) (Andersen et al. 2007). Dette vil sige at man undersøger om der er flere hospitalsindlæggelser for hjerte-kar-sygdomme på dagene med høj luftforurening, end på dagene med normale/lave luftforureningsniveauer. Man fandt i dette studie en signifikant sammenhæng mellem PM₁₀ og indlæggelser for hjertesygdom (0-3 dage), med 3% flere indlæggelser for hver 14 µg/m³ stigning i PM₁₀. Studiet inkluderede desuden data på forskellige PM₁₀-komponenter, herunder grundstoffer og ioner, hvilket gjorde det muligt at allokere fra hvilke kilder PM₁₀ forureningen kom fra (gældende for 1½ år af studieperioden). Analyserne af de forskellige PM₁₀-kilder viste at de stærkeste effekter relateret til hjerte-kar-sygdomme var for partikler fra hhv. jordskorpe og sekundære partikler (Andersen et al. 2007).

Der foreligger kun få epidemiologiske studier, der belyser helbredseffekterne af UFP, primært fordi UFP partikler ikke er reguleret og fordi målingen af disse partikler kræver mere avancerede metoder. Internationalt er der kun få byer der måler UFP. Den første Danske måling og registrering af UFP er foretaget i København i 2001 og disse målinger er siden hen blevet anvendt til at undersøge hvorvidt eksponering af UFP og andre luftforureningskomponenter har en indflydelse på hospitalsindlæggelser for bl.a. forskellige hjerte-kar-sygdomme (Andersen et al. 2008). Studiets resultater viste at der for de ældre (≥ 65 år) i Københavnsområdet var en signifikant sammenhæng mellem PM₁₀ og PM_{2.5} og udvikling af hjerte-kar-sygdom, mens der ingen effekt var af UFP når analyserne blev justeret for niveauerne af de andre komponenter (Andersen et al. 2008). I et senere studie af Andersen et al. blev alle hospitalsindlæggelser for slagtilfælde i Københavnsområdet fra 2003 til 2006 indhentet fra sundhedsregistre og anvendt i et case-crossover design til at undersøge korttidseksponeringens effekt på antallet

af slagtilfælde (Andersen et al. 2010). Dette studie inkluderede detaljerede data vedr. slagtilfældets sværhedsgrad og patogenese, herunder om der var tale om iskæmisk eller hæmoragisk slagtilfælde, samt om de iskæmiske slagtilfælde var ledsaget af arteriel fibrillation (sandsynligvis embolisk) eller ej (sandsynligvis trombotisk). Resultaterne viste en sammenhæng mellem UFPs, NO_x og CO og iskæmiske slagtilfælde og den stærkeste effekt fandt man for UFP, hvor man 4 dage efter en stigning fra nederste til øverste fjerdedel af målingerne (svarende til en forskel på 3.914 per cm³ i koncentrationen) observerede en 21% signifikant stigning i risikoen for hospitalsindlæggelser for milde iskæmiske slagtilfælde uden arteriel fibrillation. Korttidseksponeringsændringer synes på baggrund af dette studies resultater ikke at have indflydelse på svære, hæmoragiske eller iskæmiske slagtilfælde med atrie fibrillation (Andersen et al. 2010). I et studie fra 2011 undersøgte Wichmann et al., om daglige ændringer i luftforureningsmålinger (mellem 2000 og 2010), påvirkede antallet af hjertestop tilfælde uden for hospitalerne og inden for en radius af 5 km fra målestationen (Wichmann et al. 2013). Effekter af ændringer i de inkluderede luftforureningsmål blev undersøgt i flere forskellige tidsvinduer, herunder ved forsinkelse indenfor 1-24 timer, samt i 5 døgn's lags. Der var for ingen af de målte luftforureningskomponenter nogle tydelig effekter på antallet af hjertestop inden for de første 24 timer. Man fandt derimod at en stigning fra nederste til øverste fjerdedel af målingerne (svarende til en forskel på 7.22 µg/m³ og 4.69 µg/m³) i hhv. PM₁₀ og PM_{2.5} var fulgt af et signifikant øgede antallet af hjertestop (med hhv. 5 og 4%) i de 3-4 efterfølgende dage (Wichmann et al. 2013).

Tabel 2. Sammenhængen mellem korttidseksponering af luftforurening og hjerte-kar-sygdom – Danske studier

Studie	Udfald	Eksponering	Risikoestimat (95% konfidensinterval) per IQR	
Andersen et al. 2007	Indlæggelser for hjerte-kar-sygdom, ≥65 år		4-dags gennemsnit (lag 0-3)	
		PM ₁₀	1.045 (1.016,1.074)	
		Biomass	1.040 (1.009,1.072)	
		Sekondær forurening	1.050 (1.021,1.081)	
		Oile	1.035 (1.006,1.065)	
		Jordskorpe	1.054 (1.028,1.081)	
		Salt	0.980 (0.947,1.017)	
		Trafik	0.989 (0.949,1.032)	
Andersen et al. 2008	Indlæggelser for hjerte-kar-sygdom, ≥65 år		4-dags gennemsnit (lag 0-3)	
		NC _{tot} ^a	1.00 (0.99,1.02)	
		PM _{2.5}	1.03 (1.01,1.06)	
		PM ₁₀	1.03 (1.01,1.05)	
		CO	1.02 (0.99,1.04)	
		NO ₂	1.00 (0.98,1.03)	
Andersen et al. 2010	Indlæggelser for slagtilfælde, Iskæmiske slagtilfælde uden artrie fibrillation		5-dags gennemsnit (lag 0-4)	
		UFPs	1.21 (1.04,1.41)	
		PM ₁₀	1.07 (0.99,1.16)	
		NO _x	1.13 (1.00,1.27)	
		CO	1.12 (0.98,1.29)	
Wichman et al. 2013	Hjertestop uden for hospitalerne		Lag 3	Lag 4
		PM _{2.5}	4.4 (0.2,8.8)	5.2 (1.0,9.5)
		PM ₁₀	4.7 (0.7,8.8)	3.8 (0.2,7.6)
		PM _{coarse}	3.5 (-0.3,7.4)	1.9 (-1.3,5.1)
		NO _x	3.4 (-0.9,7.9)	1.9 (-2.4,6.3)

^aTotal number concentration of particles 6-700 nm in diameter; IQR interkvartil spænd, dvs. fra nederste til øverste fjerdedel af målingerne.

Internationale studier

Den internationale litteratur vedr. korttidseffekterne af luftforureningseksponering på hjerte-kar-sygdom (og dødsfald heraf) er omfangsrig. Dette betyder at der også er foretaget en del meta-analyser, hvis formål er at summere resultaterne fra alle de eksisterende studier og frembring ét samlet estimat for sammenhængen. I en meta-analyse af Atkinson et al. fandt man at hver 10 µg/m³ stigning i PM_{2.5} var associeret med 0.84% (95% CI: 0.41-1.28%) stigning i antal dødsfald forårsaget af hjerte-kar-sygdomme (Atkinson et al. 2014). Dette studie undersøgte tilsvarende årsagsspecifik dødelige og fandt at en 10 µg/m³ stigning i PM_{2.5} signifikant øgede risikoen for død forårsaget af iskæmisk hjertesygdom og slagtilfælde med hhv. 3.36% (95% CI: 0.68-6.10%) og 1.85% (95% CI: 0.74-2.97%). Samme ændring i korttidseksponering for PM_{2.5} øgede ligeledes antallet af hospitalsindlæggelser for hjerte-kar-sygdom med 0.90% (95% CI: 0.26-1.53%). Denne sammenhæng var stærkest for hjertesvigt, blandt deltagere i aldersgruppen 65+. I en anden meta-analyse af Shah et al. fra 2013 evaluerede man i en gennemgang af litteraturen associationen mellem luftforurening og hjertesvigt (hospitalsindlæggelser og død) (Shah et al. 2013). Her fandt man signifikante sammenhænge mellem alle undersøgte luftforureningskomponenter (CO, SO₂, NO₂, PM_{2.5} og PM₁₀), bortset fra ozon (resultater er vist i tabel 3). Tilsvarende rapporterede Mustafic et al. i en meta-analyse signifikante positive sammenhænge mellem korttidseksponering (op til 7 dage) for hhv. CO, SO₂, NO₂, PM_{2.5} og PM₁₀ og risikoen for myokardieinfarkt (MI) og estimerede samtidig at mellem 0.6% og 4.5% (komponent afhængigt) af alle MI tilfælde skyldes luftforureningseksponering (Mustafic et al. 2012). I en nyligt udgivet systematisk gennemgang af litteraturen og meta-analyse fra 2015, identificerede Shah et al. i alt 94 studier som belyste sammenhængen mellem korttidseksponering for luftforurening og slagtilfælde (hospitalsindlæggelse eller død forårsaget af slagtilfælde) (Shah et al. 2015). Resultatet af meta-analysen viste en positiv sammenhæng mellem slagtilfælde og eksponering for CO, SO₂, NO₂, PM_{2.5} og PM₁₀ (resultater præsenteret i tabel 3).

Tabel 3. Sammenhængen mellem korttidseksponering af luftforurening og hjerte-kar-sygdom – Internationale studier

Studie	Udfald	Eksponering	% stigning i risiko (95% konfidensinterval)
Shah et al. 2015	Hospitalsindlæggelser og død forårsaget af slagtilfælde	CO	1.5 per 1 ppm (0.4,2.6)
		SO ₂	1.9 per 10 ppb (1.1,2.7)
		NO ₂	1.4 per 10 ppb (0.9,1.9)
		PM _{2.5}	1.1 per 10 µg/m ³ (1.1,1.2)
		PM ₁₀	0.3 per 10 µg/m ³ (0.2,0.4)
		O ₃	0.1 per 10 ppb (0.0,0.2)
Shah et al. 2013	Hospitalsindlæggelser og død forårsaget af hjertesvigt	CO	3.52 per 1 ppm (2.52,4.54)
		SO ₂	2.36 per 10 ppb (1.35,3.38)
		NO ₂	1.70 per 10 ppb (1.25,2.16)
		PM _{2.5}	2.12 per 10 µg/m ³ (1.42,2.82)
		PM ₁₀	1.63 per 10 µg/m ³ (1.20,2.07)
		O ₃	0.46 per 10 ppb (-0.10,1.02)
Mustafic et al. 2012	Myokardieinfarkt	PM _{2.5}	2.5 per 10 µg/m ³ (1.5,3.6)
		PM ₁₀	0.6 per 10 µg/m ³ (0.2,0.9)
		SO ₂	1.0 per 10 µg/m ³ (0.3,1.7)
		CO	4.8 per 1 µg/m ³ (2.6,7.0)
		NO ₂	1.1 per 10 µg/m ³ (0.6,1.6)
		O ₃	0.3 per 10 µg/m ³ (-1.0,1.0)

2.2.2 Langtidseffekter af luftforureningseksponering på hjerte-kar-sygdom

Når langtidseffekter af luftforureningseksponering undersøges baserer studierne sig typisk på befolkningsundersøgelser, hvor et repræsentativt udsnit af befolkningen har besvaret en række spørgsmål om bl.a. livsstil. I Danmark har Kost, Kræft og Helbred kohorten og den Danske Sygeplejerskekohorte været anvendt til undersøgelser af langtidseffekter af luftforurening. De fleste danske studier, der undersøger sammenhængen mellem langtidseksponering for luftforurening og hjerte-kar-sygdomme, har anvendt den tidligere beskrevet danske AirGIS model til at estimere individuel luftforureningsniveauer ved kohortedeltagers adresser i et givent tidsvindue. I disse undersøgelser har man ved hjælp af CPR-registret været i stand til at indhente oplysninger om deres adresser (nuværende og tidligere) helt tilbage til 1971 (Pedersen 2011) og på denne måde estimere luftforureningseksponeringen på individniveau. Anvendelsen af kohorteundersøgelser muliggør statistisk kontrol for potentielle konfoundere til årsagssammenhængen, heriblandt rygning, alkohol, body mass index (BMI) m.fl.

Danske studier

Raaschou-Nielsen et al. kobede i et studie fra 2012, deltagere fra Kost, Kræft og Helbred kohorten (Tjønneland et al. 2007) til dødsårsagsregistret, men henblik på at undersøge sammenhængen mellem langtidseksponering for NO₂ ved bopælen og dødelige forårsaget af hjerte-kar-sygdomme (Raaschou-Nielsen et al. 2012). Resultaterne af denne undersøgelse viste en stærk sammenhæng mellem NO₂ eksponering og død relateret til hjerte-kar-sygdomme, idet en fordobling i NO₂ koncentrationen resulterede i en 26% øgede risiko for hjerte-kar-dødelighed (svarende til en 16% øget risiko per 10 µg/m³ stigning i NO₂ koncentrationen). Dette studie undersøgte ligeledes risikoen for total dødelighed og død forårsaget af hhv. iskæmisk hjertesygdom og slagtilfælde. Her fandt ligeledes en statistisk signifikant sammenhæng mellem NO₂ koncentrationen og overordnet dødelighed (13% øget risiko ved en fordobling af NO₂ koncentrationen), mens der ikke var en signifikant sammenhæng mellem død forårsaget af iskæmisk hjertesygdom eller slagtilfælde og NO₂. Kost, Kræft og Helbred kohorten er ydermere anvendt til at undersøge sammenhængen mellem NO₂ og incidensen af slagtilfælde (Andersen et al. 2012), ved hjælp af oplysninger fra Landspatientregistret (Schmidt et al. 2015). I studiet af Andersen et al. blev kohortedeltager fulgt fra 1993-97 frem til 2006 og i løbet af denne periode blev 1984 af deltagerne indlagt (førstegangssindlæggelser) med slagtilfælde, hvor det i 142 af disse tilfælde havde døden til følge. Resultaterne fra studiet viste at risikoen for slagtilfælde steg med 5% for hver 7.0 µg/m³ stigning i NO₂ koncentrationen. Studiet fandt ydermere en stærk association mellem NO₂ koncentrationen og fatale slagtilfælde (22% øget risiko per 8.9 µg/m³ stigning i NO₂). Sørensen et al. har i endnu et Kost, Kræft og Helbred studie ikke fundet støtte til en hypotese om at langtidseksponering for NO_x er associeret med øget systolisk og diastolisk blodtryk eller forekomsten af hypertension (Sørensen, Hoffmann, et al. 2012).

Der er endnu ikke publiceret danske studier, der undersøger sammenhængen mellem langtidseksponering for partikelforurening og udvikling af hjerte-kar-sygdomme. Foruden førnævnte kohortestudier, har Lambrechtsen et al. i et klinisk studie undersøgt 1,225 asymptomatiske mænd og kvinder for åreforkalkning, defineret ved Agatston score og udregnet på baggrund af CT-scanning, med henblik på at undersøge en række risikofaktorer, heriblandt om der var en sammenhæng mellem graden af åreforkalkning og det at være bosat i centrum af byen (Lambrechtsen et al. 2012). Resultaterne viste bl.a. at de der havde bopæl i centrum af byen havde signifikant øget risiko (OR: 1.8; 1.30-2.40) for at have forkalkede koronararterier sammenlignet med de der ikke boede i centrum af byen, men inkluderende ikke data vedr. luftforurening ved deltagernes bopæl.

Tabel 4. Sammenhængen mellem landtidseksponering af luftforurening og hjerte-kar-sygdom – Danske studier

Forfatter/årstal	Udfald	Risikoestimat (95% konfidensinterval)
Raaschou-Nielsen et al. 2012	Død forårsaget af hjerte-kar-sygdom	1.26 (1.06,1.51) per fordobling af NO ₂
		1.16 (1.03,1.31) per 10 µg/m ³ stigning i NO ₂
	Død forårsaget af iskæmisk hjertesygdom	1.12 (0.85,1.47) per fordobling af NO ₂
		1.08 (0.89,1.30) per 10 µg/m ³ stigning i NO ₂
	Død forårsaget af slagtilfælde	1.11 (0.78,1.63) per fordobling af NO ₂
		1.09 (0.83,1.42) per 10 µg/m ³ stigning i NO ₂
Andersen et al. 2012	Overordnet dødelighed	1.13 (1.04,1.23) per fordobling af NO ₂
		1.08 (1.01,1.14) per 10 µg/m ³ stigning i NO ₂
	Slagtilfælde (fatale og ikke-fatale)	1.05 (0.99,1.11) per 43% stigning i NO ₂
Andersen et al. 2012	Fatale slagtilfælde	1.22 (1.00,1.50) per 43% stigning i NO ₂
Sørensen et al. 2012	Systolisk blodtryk	-0.50-mmHg (-0.84,-0.16) per 50% stigning i NO ₂
	Diastolisk blodtryk	-0.24-mmHg (-0.42,-0.07) per 50% stigning i NO ₂
	Selvrapporteret hypertension ved kohortestart	0.96 (0.91,1.00) per 50% stigning i NO ₂
	Selvrapporteret hypertension (Opstået efter 1. kohortestart i 1993 og inden 2. kohorterunde i 1997)	1.01 (0.94,1.09) per 50% stigning i NO ₂
Lambrechtsen et al. 2011	Forekomsten af aterosklerose (defineret ved CT bestemt Agatston score)	1.8 (1.3,2.4) for deltagere bosat i centrum af byen sammenlignet med dem der boede uden for centrum.

Internationale studier

En videnskabelig redegørelse fra American Heart Association (AHA) vurderede allerede tilbage i 2004 at der var tilstrækkelig evidens for at eksponering for partikelforurening bidrager til hjerte-kar-morbiditet og mortalitet (Brook et al. 2004). I 2010 udkom en opfølgning på udgivelsen fra 2004, som indeholder en opdateret gennemgang af litteraturen, med særligt fokus på en række biologiske studier, foretaget i mellemtiden, som alle belyser potentielle mekanismer for sammenhængen mellem partikelforurening og hjerte-kar-sygdom (Brook et al. 2010). På baggrund af de nu belyste plausible biologiske mekanismer linket til tidligere epidemiologiske fund, lyder konklusionen på AHA's opdaterede redegørelse at der er videnskabelige evidens for en kausal sammenhæng mellem PM_{2.5} eksponering og udvikling og død forårsaget af hjerte-kar-sygdomme (Brook et al. 2010).

To store amerikanske kohortestudier har siden starten af 1990'erne frembragt nogle af de vigtigste og første resultater vedr. de helbredseffekter luftforureningseksponering kan medføre, navnlig *Harvard Six-Cities Study (HSCS)* (Dockery et al. 1993) og *American Cancer Society's Cancer Prevention Study (CPS)* (Pope et al. 1995). I både HSCS og CPS fandt man i de originale studier fra hhv. 1993 og 1995 at dødelighed relateret til partikelforureningseksponering var betydelig højere for hjerte-lunge-sygdomme, sammenlignet med overordnet dødelighed (Brook et al. 2010; Dockery et al. 1993; Pope et al. 1995). Begge studier er siden hen blevet genanalyseret med længere opfølgningstid (Laden et al. 2006; Pope et al. 2002; Pope et al. 2004). Den opfølgende analyse af HSCS bekræftede den sammenhæng mellem PM_{2.5} eksponering og øget risiko for overordnet dødelighed som blev identificeret i det originale studie fra 1993, men dog med et reduceret risikoestimatet, hvilket kunne forklares ud fra et betydeligt fald i PM_{2.5} koncentrationen i perioden frem til 2006 (Laden et al. 2006). Foruden en 16% (HR: 1.16; 95% konfidensinterval 1.07-1.26) øget risiko for overordnet dødelighed per 10 µg/m³ stigning i PM_{2.5} fandt Laden et al., at en 10 µg/m³ stigning derudover var forbundet med 28% (HR: 1.18; 95% konfidensinterval 1.13-1.44) øget risiko for hjerte-kar-dødsfald, mens dødsfald forårsaget af respiratoriske lidelser og lungekræft var associeret med hhv. 8% (1.08; 0.79-1.49) og 27% (1.27; 0.96-1.69) øget risiko (Laden et al. 2006). I CPS var en 24.5 µg/m³ stigning i PM_{2.5} koncentrationen forbundet med en øget overordnet dødelighed på 17% (1.17; 1.09-1.26) og

død forårsaget af hjerte-lunge-sygdom med hhv. 31% (1.31; 1.17-1.46), mens det tilsvarende risikoestimat for død forårsaget af lungekræft var betydeligt lavere og desuden ikke signifikant (1.03;0.80-1.33) (Pope et al. 1995). Resultaterne fra CPS er ligesom i HSCS blevet genanalyseret i 2002, med en udvidet opfølgning af dødsfald frem til 1998 (C Arden Pope et al., 2002), og i en senere udgivelse fra 2004 undersøger Pope et al. tilmed en række årsagsspecifikke hjerte-kar-dødsfald (Pope et al. 2004). Her fandt man en statistisk signifikant sammenhæng mellem PM_{2.5} eksponering og risiko for død forårsaget af iskæmisk hjertesygdom (1.18; 1.14-1.23), samt dødsfald forårsaget af arytmier, hjertesvigt og hjertestop (1.13; 1.05-1.21) (Pope et al. 2004) (resultater præsenteret i Tabel 5). Resultaterne fra CPS og HSCS er senere blevet bekræftet i en lang række andre amerikanske og europæiske kohortestudier (Jerrett et al. 2005; Krewski et al. 2009; Miller et al. 2007; Puett et al. 2008; Chen et al. 2005; Naess et al. 2007; Beelen et al. 2008; Elliott et al. 2007).

I en meta-analyse fra 2014 af Faustini et al. fandt man bl.a. at effekten på hjerte-kar-dødelighed var 1.13 (1.09-1.18) per 10 µg/m³ stigning i NO₂, mens effekten var 1.20 (1.09-1.31) for samme stigning i PM_{2.5} (Faustini et al. 2014). I en anden litteraturgennemgang med tilhørende meta-analyse fra 2013, identificerer Hoek et al. i alt 11 studier der undersøger sammenhængen mellem langtidseksponering for PM_{2.5} og hjerte-kar-dødelighed (Hoek et al. 2013). Resultatet af meta-analysen viste at en 10 µg/m³ stigning i koncentrationen af PM_{2.5} var forbundet med en 11% (95% konfidensinterval: 5%-16%) øget risiko for død forårsaget af hjerte-kar-sygdom.

Denne sammenhæng mellem luftforureningseksponering og hjerte-kar-dødelighed er også blevet undersøgt i det europæiske projekt ESCAPE (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*, <http://www.escapeproject.eu/index.php>) (Beelen et al. 2014). Denne meta-analyse baserer sig på 22 europæiske kohorter, heriblandt den danske Kost Kræft og Helbred kohorte, hvor man har estimeret luftforureningsniveauerne ved samtlige kohortedeltageres adresser i 2008 og 2011 (Beelen et al. 2013; Eeftens et al. 2012). I dette studie fandt man dog ingen sammenhæng mellem luftforureningseksponering og hjerte-kar-dødelighed (Beelen et al. 2014). Som illustreret i tabel 5 var det negative fund gældende for samtlige af de luftforureningsmål analysen inkluderede (PM_{2.5}, PM₁₀, PM_{coarse}, PM_{2.5} absorbance, NO₂ og NO_x). I analyser af årsagsspecifik hjerte-kar-dødelighed fandt man heller ingen sammenhæng mellem luftforureningseksponering og iskæmisk hjertesygdom eller myokardie infarkt, mens resultaterne pegede i retning af en potentiel sammenhæng mellem PM_{2.5} og PM₁₀ og dødelighed relateret til cerebrovaskulær sygdom. Ingen af de undersøgte associationer var statistisk signifikante, og forfatterne spekulerer i hvorvidt det negative fund kan forklares ud fra den relativt lille andel af hjerte-kar-dødsfald (30%) som indgik i studiet, sammenlignet med tidligere studier der rapporterer en sammenhæng. Resultater fra et andet ESCAPE studie baseret på 11 kohorter fandt Stafoggia et al. at en 5 µg/m³ stigning i den årlige koncentration af PM_{2.5} var associeret med en 19% øget risiko for udvikling af slagtilfælde (Stafoggia et al. 2014). Associationen var stærkere og statistisk signifikant blandt deltagere, der var 60 år eller ældre, ikke-rygere og for deltagere bosat i områder hvor den årlige PM_{2.5} koncentration ikke oversteg den aktuelle europæisk grænseværdi på 25 µg/m³, hvilket betyder at det ikke kun er ved høje koncentrationer at partikelforureningen har helbredsmæssige konsekvenser (Stafoggia et al. 2014). Sideløbende med studiet af Stafoggia et al. undersøgte man i endnu et ESCAPE studie sammenhængen mellem luftforurening og forekomsten af akut koronar hjertesygdom og fandt at en 5 µg/m³ stigning i den årlige koncentration af PM_{2.5} var associeret med en 13% øget risiko for at udvikle koronar hjertesygdom, mens en 5 µg/m³ stigning i PM₁₀ var associeret med en 12% øget risiko (Cesaroni et al. 2014). Ligesom i Stafoggia et al. studiet, fandt man også i dette studie at sammenhængen eksisterede når analyserne blev begrænset til deltagere, der var eksponeret for partikelkoncentrationer, som lå under de gældende grænseværdier (Cesaroni et al. 2014).

Baseret på samme kohorter, foretog man i 2015 en udvidelse af dette studie, med det formål at undersøge udvalgte partikelkomponenters (S, K, Cu, Fe, Ni, V, Zn, Si) effekter på koronar hjertesygdom (Wolf et al. 2015). Her var det overvejende PM-komponenterne kalium, silicium og jern (alle indikatorer for vejstøv) der var forbundet med øgede koronar hjertesygdom. I et nyligt udgivet ESCAPE studie har man i 7 af kohorter undersøgt hvorvidt luftforurening og trafik-relateret støj eksponering er associeret med hypertension (Fuks et al. 2016). Resultaterne af studiet viste at selvrapporteret hypertension var positivt (statistisk signifikant) associeret med PM_{2.5} eksponering (og

PM_{2.5}absorbance) og hver 5 µg/m³ stigning i PM_{2.5} resulterede i en 22% øget risiko for at udvikle hypertension. Studiet inkluderede ydermere analyser med hypertension defineret på baggrund af blodtryksmålinger fra de respektive kohorter (systolisk blodtryk ≥ 140 mmHg eller diastolisk blodtryk ≥ 90 mmHg), her fandt man imidlertid ingen tydelig sammenhæng (Fuks et al. 2016).

Ligesom man i Danmark i en enkelt undersøgelse har fundet en sammenhæng mellem bopæl og forekomsten af arteriosklerose, så har man i et mere omfattende amerikansk studie ved navn *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air pollution* (MESA Air) undersøgt netop denne sammenhæng (Kaufman et al. 2012). I MESA Air projektet, blev luftforureningseksponering modelleret for knap 7000 deltagere uden tidligere klinisk registreret hjerte-kar-sygdom, som alle ved baseline og løbende gennem opfølgningen fra 2004 til 2014 fik målt graden af koronararterie forkalkning, ved hhv. CT-scanning og bestemmelse af carotis intima-media tykkelse (CIMT) ved ultralydsscanning af arteria cerotis (Kaufman et al. 2012; Kaufman et al. 2016b). Resultaterne viste at øgede koncentrationer af PM_{2.5} og trafikrelateret luftforurening var associeret med progression af forkalkning i koronararterierne og bidrager dermed til accelerationen i arteriosklerotisk hjerte-kar-sygdom (Kaufman et al. 2016b). Disse resultater er sammenlignelige med tidligere fund fra det tyske *Heinz Nixdorf Recall* (HNR) studie, hvor man i et tværsnitstudie fandt at forekomsten af arterieforkalkning (defineret ved *coronary artery calcification* (CAC)) var højere blandt de der var bosat tæt på en stor vej, sammenlignet med de der ikke boede tæt på en stor vej (Hoffmann et al. 2007). I et senere studie også baseret på HNR data, som inkluderede mere detaljerede data på partikelforurening og trafikstøj, blev det undersøgt hvorvidt den tidligere rapporterede sammenhæng, kunne forklares ud fra langvarige eksponering for PM_{2.5} eller trafikstøj (Kalsch et al. 2014). I dette opfølgende studie fandt man at både langvarig udsættelse for PM_{2.5} og trafikstøj i nattetimerne (L_{night}) var selvstændige risikofaktorer for åreforkalkning, defineret ved *thoracic aortic calcification* (TAC) (Kalsch et al. 2014).

Tabel 5. Sammenhængen mellem langtidseksponering for luftforurening og hjerte-kar-sygdomme – Internationale studier

Studie	Kohorte	Udfald	Eksposering	Risikoestimat (95% konfidensinterval)
Hoek et al. 2013	Meta-analyse	Død forårsagte af hjerte-kar-sygdom	PM _{2.5}	1.11 (1.05-1.16) per 10 µg/m ³ stigning ^a
Beelen et al. 2014	ESCAPE Meta-analyse	Død forårsagte af hjerte-kar-sygdom	PM _{2.5}	0.99 (0.91,1.08) per 5 µg/m ³ stigning ^a
			PM ₁₀	1.02 (0.92,1.14) per 10 µg/m ³ stigning ^a
			PM _{coarse}	1.02 (0.91,1.13) per 5 µg/m ³ stigning ^a
			PM _{2.5} absorbance	0.97 (0.89,1.06) per 10 ⁻⁵ m ⁻¹ stigning ^a
			NO ₂	1.01 (0.97,1.06) per 10 µg/m ³ stigning ^a
			NO _x	1.02 (0.99,1.06) per 20 µg/m ³ stigning ^a
		Død forårsaget af cerebrovaskulær sygdom	PM _{2.5}	1.21 (0.87,1.69) per 5 µg/m ³ stigning ^a
			PM ₁₀	1.22 (0.0.91,1.63) per 10 µg/m ³ stigning ^a
			PM _{coarse}	1.17 (0.90,1.52) per 10 ⁻⁵ m ⁻¹ stigning ^a
			PM _{2.5} absorbance	1.01 (0.82,1.24) per 10 ⁻⁵ m ⁻¹ stigning ^a
			NO ₂	1.01 (0.93,1.10) per 10 µg/m ³ stigning ^a
			NO _x	1.00 (0.93,1.08) per 20 µg/m ³ stigning ^a
Stafoggia et al. 2014	ESCAPE Meta-analyse	Udvikling af slagtilfælde	PM _{2.5}	1.19 (0.88,1.62) per 5 µg/m ³ stigning ^a
			PM ₁₀	1.11 (0.90,1.36) per 10 µg/m ³ stigning ^a
			PM _{coarse}	1.02 (0.90,1.16) per 5 µg/m ³ stigning ^a
			PM _{2.5} absorbance	1.08 (0.83,1.41) per 10 ⁻⁵ m stigning ^a
			NO ₂	0.99 (0.89,1.11) per 10 µg/m ³ stigning ^a
			NO _x	0.98 (0.89,1.07) per 20 µg/m ³ stigning ^a
Cesaroni et al. 2014	ESCAPE Meta-analyse	Udvikling af akut koronar sygdom	PM _{2.5}	1.13 (0.98,1.30) per 5 µg/m ³ stigning ^a
			PM ₁₀	1.12 (1.01,1.25) per 10 µg/m ³ stigning ^a
			PM _{coarse}	1.06 (0.98,1.15) per 5 µg/m ³ stigning ^a
			PM _{2.5} absorbance	1.10 (0.98,1.24) per 10 ⁻⁵ m stigning ^a
			NO ₂	1.03 (0.97,1.08) per 10 µg/m ³ stigning ^a
			NO _x	1.01 (0.98,1.05) per 20 µg/m ³ stigning ^a
Wolf et al. 2015	ESCAPE Meta-analyse	Udvikling af akut koronar sygdom	PM ₁₀ Kalium	1.06 (1.01, 1.12) per 100 ng/m ³
			PM ₁₀ Silicium	1.08 (1.01,1.15) per 500 ng/m ³
			PM _{2.5} Kalium	1.18 (1.06,1.32) per 50 ng/m ³
			PM _{2.5} Jern	1.07 (1.01,1.13) per 100 ng/m ³
Fuks et al. 2016	ESCAPE Meta-analyse	Selvrapporteret Hypertension	PM _{2.5}	1.22 (1.08,1.37) per 5 µg/m ³ stigning ^a
			PM ₁₀	1.07 (0.98,1.16) per 10 µg/m ³ stigning ^a
			PM _{coarse}	1.07 (0.98,1.16) per 5 µg/m ³ stigning ^a
			PM _{2.5} absorbance	1.13 (1.02,1.24) per 10 ⁻⁵ m stigning ^a
			NO ₂	1.03 (0.99,1.07) per 10 µg/m ³ stigning ^a

			NO _x	1.03 (0.98,1.08) per 20 µg/m ³ stigning ^a
Shah et al. 2013	Meta-analyse	Hjertesvigt, hospitalsindlæggelser og dødsårsaget		
Pope et al. 2004	American Cancer Society Cancer Prevention II Study	Død forårsaget af hjerte-kar-sygdom ^b	PM _{2.5}	1.12 (1.08,1.15) per 10 µg/m ³ stigning
		Død af iskæmisk hjertesygdom	PM _{2.5}	1.18 (1.14,1.23) per 10 µg/m ³ stigning
		Død forårsaget af arytmier, hjertesvigt og hjertestop	PM _{2.5}	1.13 (1.05-1.21) per 10 µg/m ³ stigning
		Død forårsaget hypertension	PM _{2.5}	1.07 (0.90-1.26) per 10 µg/m ³ stigning
		Død forårsaget anden arteriosklerose og aortaaneurismer	PM _{2.5}	1.04 (0.89-1.21) per 10 µg/m ³ stigning
		Død forårsaget cerebrovaskulær sygdom	PM _{2.5}	1.02 (0.95-1.10) per 10 µg/m ³ stigning
Laden et al. 2006	Harvard Six-Cities study	Hjerte-kar-dødelighed	PM _{2.5}	1.28 (1.13-1.44) per 10 µg/m ³ stigning

^arandom effects meta-analyse estimat; ^bDødsfald forårsaget af diabetes inkluderet.

2.3 Særligt sårbare grupper

Der foreligger en række studier som har undersøgt hvorvidt særlige grupper i befolkningen er mere følsomme/sårbare over for helbredsmæssige effekter af PM eksponering relateret til hjerte-kar-sygdomme. Sårbarhed refererer her til en øget risiko for at visse hjerte-kar-tilstande forekommer sammenlignet med den generelle befolkning udsat for den samme luftforureningseksponering (Brook et al. 2010). American Heart Associations gennemgang af litteraturen fra 2004 og opdateringen fra 2010, peger på at særligt modtagelige grupper inkluderer: ældre, diabetikere, patienter med eksisterende koronararteriesygdom, kronisk lunge sygdom eller hjertesvigt og individer med lavt uddannelsesniveau eller lav socioøkonomisk status (Brook et al. 2004). Foruden førnævnte, påpeges en mulig øget risiko for hjerte-kar-sygdom relateret til PM_{2.5} eksponering blandt kvinder, rygere og svært overvægtige (Brook et al. 2010).

2.4 Sundhedskonsekvensvurdering

Man ønsker i flere henseender at estimere de økonomiske omkostninger som helbredseffekterne af luftforureningseksposering har. Man har i den forbindelse på Århus universitet udviklet et modelsystem kaldet EVA (Economic Evaluation of Air pollution). Systemet har til formål at udregne helbredseffekter og de relaterede eksterne omkostninger der kan tilskrives luftforureningen i Danmark (Brandt, Andersen, et al. 2016; Brandt et al. 2013). I det integrerede modelsystem tages der højde for en lang række faktorer som alle har indflydelse på de helbredsmæssige omkostninger der er forbundet med luftforureningseksposering, herunder data vedr. emissioner, den atmosfæriske spredning og kemisk omdannelse, befolkningseksposeringen, eksponerings-responsfunktioner for helbredseffekterne, samt deres økonomisk værdisætning (Ellermann et al. 2014). I en kortlægning af helbredseffekterne og omkostningerne af luftforurening fra DCE viser med tal fra 2013, at ca. 3750 mennesker i Danmark hvert år dør for tidligt som følge af luftforureningseksposering (Brandt, Solvang Jensen, et al. 2016). Størstedelen af disse kan knyttes til hjerte-kar-sygdom. I rapporten State of Global Air 2017 (Health Effects Institute & Institute for Health Metrics and Evaluation 2017), baseret på Global Burden of Disease Project antages det, at 57% af det totale antal dødsfald, som kan tilskrives luftforurening, udgøres af iskæmisk hjertesygdom og slagtilfælde. Dette svarer til, at der i Danmark er ca. 2140, der hvert år dør af iskæmisk hjertesygdom og slagtilfælde forårsaget af luftforureningseksposering. Opgørelsen viser også at ca. 1000 af de 3750 dødsfald, kan tilskrives forurening udledt i Danmark, mens resten skyldes forurening fra øvrige lande. Det estimeres samtidigt at de samfundsøkonomiske omkostninger forbundet med udledningen fra brændeovne løber op i 4,2 mia.kr årligt, hvilket svarer til ca. 14% af de samlede omkostninger samfundet har som følge af luftforureningseksposering (Brandt, Solvang Jensen, et al. 2016). Ved brug af EVA systemet er det tilmed estimeret at 450 hospitalsindlæggelser for cerebrovaskulære lidelser i 2013 kunne tilskrives luftforurening (total fra alle kilder), mens dette var 350 for tilfælde af hjertesvigt (Brandt, Solvang Jensen, et al. 2016). EVA systemet har imidlertid den begrænsning at det regner med massen af partikler og ikke tager hensyn til mulige forskelle i giftighed, hvor trafikgenererede partikler formodes at være væsentligt mere toksiske end fx sekundære partikler der transporteres hertil med vinden. Befolkningsundersøgelser peger på at elementært eller sort kulstof, som udgør kernen af udstødningspartikler er 10 gange mere skadeligt per gram end blandede fine partikler (Hoek et al. 2013; Janssen et al. 2011).

Man kan tage højde for særlige effekter af trafikgenereret forurening ved at bruge NO₂ som proxy for den samlede eksposering for gasser og partikler derfra. I undersøgelsen af Raaschou-Nielsen et al. fandt man et risikoestimat for dødelighed forårsaget af hjerte-kar-sygdom på 16% per 10 µg/m³ stigning i NO₂ (Raaschou-Nielsen et al. 2012) og det er foreneligt med internationale fund (Hoek et al. 2013). Dette svarer til at hjerte-kar-dødeligheden er 16% højere i områder hvor NO₂ gennemsnitligt er 10 µg/m³ højere. Vi kan antage at bidraget fra trafik til gennemsnitlig eksposering for NO₂ ved adressen hos danskerne er ca. 5 µg/m³ ud fra gennemsnitseksposeringen i den danske sygeplejekohorte på 12.5 µg/m³ (Hansen et al. 2016) og landmålestationer ved Risø og Keldsnor viser ca. 7.5 µg/m³. I så fald vil 8% af dødeligheden af hjerte-kar-sygdomme kunne tilskrives trafikrelateret forurening. Hvert år dør 12063 mennesker af hjerte-kar-sygdomme i Danmark, og ud fra en simple udregning $(12063 - (12063/1.08))$ estimeres det at der årligt er i størrelsesordenen 900 danskere der dør af en hjerte-kar-sygdom forårsaget af eksposering for luftforurening fra trafik. En stor del af disse er ikke indregnet i det ovenstående estimat på ca. 1000 som følge af dansk emitteret forurening baseret overvejende på partikelmasse i EVA systemet. I en rapport fra Sverige har man fundet 1300 for tidlige dødsfald som skyldes emission fra trafik ved at bruge NO₂ som eksponeringsmål i en mere detaljeret sundhedskonsekvensvurdering (Gustafsson et al. 2014), hvilket svarer meget godt til ovenstående estimat.

Internationalt har man i *Global Burden of Disease Study (GBD)* estimeret at udendørs partikelforurening (PM_{2.5}) i 2015 på verdensplan var ansvarlig for godt 103 millioner tabte disability-adjusted life years (DALYs), hvilket bringer partikelforurening ind på en 6. plads over risikofaktorer, der bidrager til den globale sygdomsbyrde (GBD 2015 Risk Factors Collaborators et al. 2016). Samtidig estimeres det at PM_{2.5} eksposering hver år forårsager 4,2

mio. dødsfald på verdensplan. Her udgør dødsfald af iskæmiske hjertesygdom 1.5 mio. (35,8%) af det totale antal dødsfald relateret til PM_{2.5} eksponering, mens iskæmisk og hæmorikisk slagtilfælde udgør hhv. 9,0% og 12%. Udregning foretaget af WHO estimerer ydermere at udendørs luftforureningseksponering i 2012 forårsagede hele 3 mio. for tidlige (eng. premature deaths) dødsfald på verdensplan, samt at 72% af de luftforureningsrelaterede for tidlige dødsfald var forårsaget af iskæmisk hjertesygdom og slagtilfælde (WHO 2016).

3. Sammenhængen mellem fysisk aktivitet, luftforurening og hjerte-kar-sygdom

Fysisk aktivitet er en vigtig del af sygdomsforebyggelsen af hjerte-kar-sygdomme og rehabilitering af hjertepatienter. Det er dermed relevant at kortlægge hvorvidt udendørs fysisk aktivitet der foretages i områder med høje luftforureningskoncentrationer stadig har gavnlige helbredsmæssige effekter. Når fysisk aktivitet udøves øges ventilationen, hvilket betyder at mængden af partikler der indhaleres øges. I en nyligt udgivet gennemgang af litteraturen, fandt man dog at gevinsterne ved aktiv transport (gang, cykling), overgår de negative konsekvenser af den øgede eksponering som gågængere og cyklister udsættes for, sammenlignet med passiv transport (via bil, bus eller metro) (Cepeda et al. 2017). Dette vil altså sige, at der på trods af eksponeringen under aktiv transport er øget, sammenlignet med passiv transportformer, på grund af øget ventilering og transporttid, er der stadig en gavnlig effekt af at tage cyklen frem for bilen. I det følgende afsnit vil studier der undersøger sammenhængen mellem fysisk aktivitet, luftforurening og hjerte-kar-sygdomme blive resumeret.

3.1 Korttidseffekter

En del små eksperimentelle studier har undersøgt sammenhængen mellem korttidseksponering for luftforurening og hjertefunktion i forbindelse med udøvelse af fysisk aktivitet. Partikelforurening (PM_{2.5} og UFP) er i tre Finske studier blev linket til en øget risiko for ST-depression, som indikerer myokardie iskæmi, i forbindelse med udøvelse af fysisk aktivitet blandt individer med eksisterende stabil koronar hjertesygdom (Pekkanen et al. 2002; Lanki et al. 2006; Lanki et al. 2008). I et andet eksperimentelt studie af unge mænd uden tidligere hjerte-kar-sygdom, fandt man at udsættelse for diesel udstødning forude for fysisk aktivitet var associeret med øget hjerterytme, sammenlignet med eksponering for filteret luft (Giles et al. 2012).

Hypotesen om at luftforurening forværrer symptomer hos mennesker med eksisterende hjerte-kar-sygdom er blevet undersøgt i et randomiseret crossover-forsøg i 'real exposure setting' i Beijing, Kina (Langrish et al. 2012) og i Barcelona, Spanien (Kubesch et al. 2015). Studiet fra Beijing er baseret på 98 individer med eksisterende koronar hjertesygdom, som alle blev bedt om at gå en bestemt rute i Beijing, med og uden en maske, mens symptomer, blodtryk, hjerterytme, EKG og personlig luftforureningseksponering (PM_{2.5}, NO₂, SO₂, CO) og baggrundeeksponering blev monitoreret (Langrish et al. 2012). Studiet viste at brug af maske var associeret med nedsat selvrapporterede symptomer og reduceret maximal ST-segment depression (mindre iskæmi) i de efterfølgende 24 timer. Desuden var der en direkte effekt på arterielt blodtryk og hjerterefrekvens under gåturen, mens masken ikke lod til at influere hverken hjerterytme eller energiforbrug. I et tilsvarende studie fra 2015, blev 28 frivillige raske deltagere bedt om både at udføre fysisk aktivitet i form af cykling og hvile i to områder i centrum af Barcelona med hhv. lave og høje koncentrationer af trafik-relateret luftforurening (Kubesch et al. 2015). Resultaterne viste en sammenhæng mellem trafikrelateret luftforurening og øget blodtryk (systolisk og diastolisk) og deltagernes blodtryk steg i alle eksponeringsmuligheder relativt til baseline. Studiet viste dog at moderat fysisk aktivitet reducerede den eksponeringsrelaterede stigning i systolisk blodtryk, med undtagelse af

PM₁₀ og PM_{coarse}, hvor en øget koncentration medførte en forøgelse af det systolisk blodtryk under udførelse af fysisk aktivitet, sammenlignet med det systoliske blodtryk i hvile.

3.2 Langtidseffekter

I et studie af Andersen et al. baseret på Kost, Kræft og Helbred kohorten, anvendte man spørgeskemabesvarelser vedr. fysisk aktivitet i fritiden til at undersøge hvorvidt luftforureningsniveauerne påvirkede de gavnlige effekter af udendørs fysisk aktivitet og sportsaktivitet, som kan være ude eller inde (Andersen et al. 2015). Studiets resultater viste at de positive helbredseffekter af at dyrke sportsaktiviteter, cykle og udføre havearbejde ikke var reduceret for de personer som boede i de mest forurenede områder af København og Århus hvor deltagerene var rekrutteret fra. Som illustreret i tabel 6. havde de der angav at være fysisk aktive i fritiden mellem 9-24% reduceret dødelighed forårsaget af hjerte-kar-sygdom sammenlignet med deltagere, der angav at de ikke var fysisk aktive i deres fritid, uanset om de var bosat i områder med høje eller lavere luftforureningsniveauer.

Tabel 6. uddrag af resultaterne fra studiet ‘A study of the combined effects of physical activity and air pollution on mortality in elderly urban residents: the Danish Diet, Cancer, and Health Cohort’ (Andersen et al. 2015)

Død forårsaget af hjerte-kar-sygdom (n = 1.285)	Interaktionsmodel		p-value
	Moderate/low NO ₂ (< 19.0 µg/m ³)	High NO ₂ (≥ 19.0 µg/m ³)	
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	
Sport	0.76 (0.66,0.88)	0.80 (0.65,0.99)	0.88
Cykling	0.83 (0.72,0.95)	0.70 (0.58,0.85)	0.16
Havearbejde	0.85 (0.72,1.00)	0.77 (0.63,0.94)	0.55
Gang	0.86 (0.69,1.00)	0.91 (0.64,1.28)	0.95

4. Indendørs luftforurening

Mange af kilderne til udendørs luftforurening, bidrager i høj grad også til den indendørs luftforurening, da partikler bl.a. kan trænge ind i boligen, hvor der typisk er halvdelen af de udendørs mængder. Derudover er indendørs aktiviteter såsom anvendelse af brændeovne, stearinlys, madlavning og rygning blandt faktorer der bidrager til indendørs luftforurening, især som partikelantal, som domineres af indekilder (Bekö et al. 2013). Man kan reducere indtrængen af udendørs luftforurening i boliger med mekanisk ventilation ved at bruge filtre, mens man ved passiv ventilation må opveje det klare behov udluftning med muligheden for indtrængen af forurening udefra. Det er muligt at rense luften i boligen med fritstående recirkulerende partikelfiltre, men det bruges mest blandt velstillede i svært forurenede områder som i storbyer i Kina og Indien. Der er en meget stor og overbevisende dokumentation for skadevirkninger af passiv rygning, mens der imidlertid er meget begrænset viden om de helbredsmæssige effekter af partikler fra stearinlys, madlavning og brændeovne, som er blandt de mest dominerende kilder til indendørs luftforurening. Trods den begrænsede vidensbase, der foreligger for partikelforurening fra stearinlys, peger resultater fra enkelte dyreforsøg i retning af at partikler fra stearinlys er mindst lige så skadelige som dieseludstødningspartikler (Skovmand et al. 2017).

I to danske studier undersøgte man hvorvidt brug af recirkulerende filterenheder i stue og soveværelse havde positive helbredsmæssige effekter blandt 2 grupper med i alt 90 ældre ikke-rygere (Karotki et al. 2013; Bräuner et al. 2008). I begge studier fandt man at partikelfiltre reducerede koncentrationen af indendørs luftforurening og at denne reduktion var forbundet med signifikant forbedret mikrovaskulær funktion. I senere studie af Karotki et al. fra 2014, blev antallet af partikler udendørs og indendørs i 48 timer målt og viste at en stigning i antallet af udendørs partikler var associeret med forværring i mikrovaskulær funktion, mens antallet af indendørs partikler, hovedsageligt styret af brugen af stearinlys, havde negative effekter på lungefunktion, samt biomarkører for systemisk inflammation og diabetes (Karotki et al. 2014).

5. Forebyggelse og interventioner

Den mest effektive forebyggelse af luftforureningsrelateret hjerte-kar-sygdomme indebærer ganske enkelt reducere af luftforureningseksposeringen, både på samfunds- og individniveau.

Dette involverer naturligvis både national og europæisk regulering (nærmere beskrevet i afsnit 7.), men vi kan som enkeltpersoner også være med til at reducere luftforureningsniveauerne ved bl.a. at minimere egne bidrag. En mulig reducere på individniveau indebærer fx at undgå fyring med brændeovn, samt vælge aktive frem for passive transportformer når det er muligt. Foruden den gavnlige effekt i form af reduceret luftforureningsudledning, så har aktiv transportformer, såsom cykling, gang, etc. ligeledes i sig selv forebyggende og rehabiliterende effekter på en lang række sygdomme blandt andet hjerte-kar-sygdomme. Selvom der er evidens for at de gavnlige effekter af fysisk aktivitet opvejer de negative effekter af den luftforureningseksposering man udsættes for, så vil aktiv transport og udøvelse af fysisk aktivitet i grønne områder frem for langs stærkt trafikkerede veje selvfølgelig altid være at foretrække. Et dansk studie har vist at valg af cykelrute gennem områder med hhv. høje vs. lave luftforureningskoncentrationer har betydning for mængden af akkumuleret luftforureningseksposering (Hertel et al. 2008). Desuden viste studiet, at transport via bus, resulterede i markant højere eksposering (mellem 79% og 115%), sammenlignet med cykelruten gennem området med høje luftforureningskoncentrationer, idet busruterne i studiet typisk kørte langs stærkt trafikkerede veje. Man kan altså blot ved at vælge en alternativ cykelrute gennem et mindre luftforurenede område (grønne cykelruter i København) reducere den mængde luftforurening som man daglige udsættes for. Det er i denne sammenhæng vigtigt at understrege, at man ikke bør undgå at dyrke motion på trods af at man bor i et område med høje luftforureningsniveauer.

For at reducere den mængde luftforurening vi eksponeres for når vi opholder os indendørs, anbefales det at der under madlavning foretages en kraftig udluftning, og derudover frarådes brug af stearinlys, brændeovne og rygning da disse kilder dominerer partikelantallet indendørs. Som benævnt i foregående afsnit, har man i danske studier vist at indførelse af partikelfiltre i hjemmet reducerer mængden af indendørs luftforureningseksposering. Det kan derfor diskuteres hvorvidt anvendelse af partikelfiltre kan have gavnlige effekter for nogle grupper af hjertepatienter.

7. Sammenfatning og politiske prioriteringsområder – hvor skal der sættes ind politisk og hvad bør prioriteres?

Der er en klar sammenhæng mellem luftforurening og forekomst og død af hjerte-kar-sygdom. Beregnet ud fra partikelmasse dør 3750 danskere for tidligt, heraf 1000 relateret til danske kilder, hvoraf 550 er knyttet til brændefyring, og de fleste dør af hjerte-kar-sygdomme. Det kan desuden estimeres, at der årligt er ca. 900 danskere der dør af en hjerte-kar-sygdom forårsaget af luftforureningseksponering fra trafikken. De stærkeste helbredsmæssige effekter er tilknyttet forurening med fine partikler i især forurening fra trafikken er forbundet med en øget risiko for udvikling af hjerte-kar-sygdomme. Luftforurening stammer overvejende fra forbrænding, og dieselmotorer og brændefyring, er de vigtigste kilder til lokale kvælstofoxider og partikler. De primære forbrændingspartikler er overvejende små (ultrafine partikler) og de mindste partikler regnes som værende mest skadelige for helbredet. Sodpartikler består primært af elementært eller sort kulstof og der bør indføres grænseværdier for netop disse typer af kulstof, da de synes at udgøre den største helbredsmæssige risiko i danske studier. Derudover er der påvist helbredseffekter ved partikkelkoncentrationer der ligger under de gældende grænseværdier, hvorfor der ligeledes bør arbejdes hen i mod lavere grænseværdier for PM_{2.5} i EU. Eksisterende miljøzoner omfatter kun tunge køretøjer, mens der ingen begrænsninger findes for lettere køretøjer, entreprenørmaskinerier, tog og meget mere. Der bør indføres effektive miljøzoner, som begrænser køretøjer der ikke lever op til moderne krav om udledning af partikler og kvælstofoxider i alle større danske byer, således at alle områder i Danmark som minimum overholder de europæisk fastlagte grænseværdier. Desuden bør tiltag til begrænsning af forurening fra brændefyring intensiveres, især i tætbefolkede områder. Det tilrådes at begrænse alle forbrændingsprocesser indendørs, heriblandt brug af brændeovne, stearinlys og anden åben ild, samt sikre god udluftning ved madlavning. De helbredsmæssige gevinster af fysisk aktivitet og aktiv transport er veldokumenterede, og eksisterer ligeledes blandt personer der er bosat i trafikforurenede områder. Det anbefales dog at motion og aktiv transport om muligt udføres i grønne områder væk fra stærkt trafikkerede veje, således at den personlig eksponering minimeres.

7.1 Manglende viden

Der mangler stadig mere viden om hvilke af de specifikke kemiske komponenter af PM, der bidrager til udvikling af hjerte-kar-sygdom. Kun få studier har undersøgt dette. Foruden viden om de kemiske PM komponenter, mangler der ligeledes viden om fra hvilke kilder de forskellige komponenter udledes fra. Tilvejebringelsen af viden om konkrete stoffer og deres kilder, kan bidrage til bedre regulering og forebyggelse af fremtidig sygdomsudvikling.

Der er på nuværende tidspunkt udviklet detaljerede systemer som kan modellere luftforureningseksponeringen helt ned på adresseniveau, dette er imidlertid ikke tilfældet når det kommer til indendørs luftforurening. Eksisterende modeller anvendt i nuværende studier fokuserer på udledning fra trafik, mens der fortsat mangler gode modeller til estimering af bidrag fra fx brændeovne og er fortsat mangel på studier, der underøger de helbredsmæssige effekter af indendørs luftforureningseksponering. Luftforurening bør ikke opfattes som en uforanderlig eksponering og effekterne af de partikler som dannes indendørs kan derfor være anderledes end de helbredsmæssige effekter relateret til udendørs luftforurening. Tilsvarende er der endnu ingen studier med fokus på effekterne af forureningen fra landbruget. Motorteknologi og brændstoffer er også under udvikling, hvor der er stigende krav til lav udledning af NO_x og partikler, om end testning af dette har hidtil ikke været helt realistisk; men forventning er overordnet en faldende samlet udledning, i nogle lande endda erklæret med udfasning af dieselmotorer i 2020 og frem.

Der er en stigende interesse i undersøgelser af sammenhængen mellem ozon og hjerte-kar-sygdomme. Med klimaforandringerne forventede stigning i temperaturer og solexponering, forventes der en tilsvarende stigning i ozonkoncentrationen, også i Danmark. Der er derfor behov for undersøgelser af effekten af ozon på

hjerte-kar-sygdomme, som endnu ikke er undersøgt i Danmark. Derudover er der fortsat mangel på studier der undersøger sammenhængen mellem PM og hjerte-kar-sygdomme i Danmark, og den viden vi har i dag stammer hovedsageligt fra udenlandske studier. Selvom langt de fleste udenlandske studier viser at PM eksponering har skadelige effekter, så er der fortsat behov for mere forskning som kan tilvejebringe viden om hvilke foranstaltninger, der eventuelt kan reducere de skadelige virkninger, blandt raske for såvel som hos individer med eksisterende hjerte-kar-sygdom. Når danske epidemiologiske studier holdes op i mod sammenlignelige internationale studier er der god overensstemmelse i resultaterne, navnlig at der er betydelige effekter af luftforureningseksponering. På trods af den omfattende mængde af studier som har linket luftforureningseksponering til udvikling af hjerte-kar-sygdomme, er der imidlertid få studier som har haft fokus på identificering af særligt følsomme/sårbare grupper. Der er behov for flere studier som kan be- eller afkræfte om bl.a. overvægtige, diabetikere, patienter med luftvejssygdomme, kvinder og rygere er mere modtagelige over for de skadelige effekter luftforurening har på hjerte-kar-sygdomme. I relation til særlige risikogrupper, er det ligeledes relevant at undersøge og vurdere effekten af installation af partikelfiltre hos hjertepatienter i interventionsstudier. Samtidig er det essentielt at der udføres flere studier med fokus på sammenhængen mellem fysisk aktivitet, luftforurening og hjerte-kar-sygdom. Luftforurening er som risikofaktor for udvikling af hjerte-kar-sygdom relativt beskeden, i forhold til effekter relateret til andre etablerede risikofaktorer relateret til fx personlige livsstilsfaktorer. De relativt beskedenne effekter der ses af luftforurening på hjerte-kar-sygdom, bliver imidlertid til et alvorligt sundhedsproblem når størrelsen af populationen under eksponering tages i betragtning. Selv små risikoestimer, akkumuleres til en betydelig stigning på i sygelighed på befolkningsniveau, idet alle i en vis grad er eksponerede gennem hele livet.

Trods overbevisende evidens fra epidemiologiske studier, så er der fortsat stor usikkerhed omkring mekanismerne for luftforureningsinduceret hjerte-kar-sygdom, herunder specielt det systemiske respons, hvorfor der er behov for flere studier som kan kortlægge mekanismerne.

Trafikforurening er tæt forbundet med eksponering for trafikstøj, som er blevet associeret med en øget risiko for hjerte-kar-sygdom (Munzel et al. 2014), også i Danmark (Sørensen et al. 2012; Sørensen et al. 2014; Sørensen et al. 2011). Det er derfor essentielt at fremtidige studier, hvis formål er at estimere risikoen ved luftforureningseksponering, tager højde for eventuelle støjeksposeringer.

8. Referencer

- Adar, S.D. et al., 2013. Fine Particulate Air Pollution and the Progression of Carotid Intima-Medial Thickness: A Prospective Cohort Study from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution S. Hales, ed. *PLoS Medicine*, 10(4), p.e1001430.
- Andersen, Z.J. et al., 2007. Ambient particle source apportionment and daily hospital admissions among children and elderly in Copenhagen. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 17(7), pp.625–636.
- Andersen, Z.J. et al., 2010. Association between short-term exposure to ultrafine particles and hospital admissions for stroke in Copenhagen, Denmark. *European Heart Journal*, 31(16), pp.2034–2040.
- Andersen, Z.J. et al., 2008. Size distribution and total number concentration of ultrafine and accumulation mode particles and hospital admissions in children and the elderly in Copenhagen, Denmark. *Occupational and environmental medicine*, 65(7), pp.458–466.
- Andersen, Z.J. et al., 2012. Stroke and Long-Term Exposure to Outdoor Air Pollution From Nitrogen Dioxide: A Cohort Study. *Stroke*, 43(2), pp.320–325.
- Andersen, Z.J. et al., 2015. A study of the combined effects of physical activity and air pollution on mortality in elderly urban residents: the Danish Diet, Cancer, and Health Cohort. *Environ Health Perspect*, 123(6), pp.557–563.
- Atkinson, R.W. et al., 2014. Epidemiological time series studies of PM_{2.5} and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*, 69(7), pp.660–5.
- Beelen, R. et al., 2013. Development of NO₂ and NO_x land use regression models for estimating air pollution exposure in 36 study areas in Europe - The ESCAPE project. *Atmospheric Environment*, 72(2), pp.10–23.
- Beelen, R. et al., 2008. Long-term effects of traffic-related air pollution on mortality in a Dutch cohort (NLCS-AIR study). *Environmental health perspectives*, 116(2), pp.196–202.
- Beelen, R. et al., 2014. Long-term Exposure to Air Pollution and Cardiovascular Mortality. *Epidemiology*, 25(3), pp.368–378.
- Bekö, G. et al., 2013. Ultrafine particles: exposure and source apportionment in 56 Danish homes. *Environmental science & technology*, 47(18), pp.10240–8.
- Berkowicz, R., 2000. Ospm - a parameterised street pollution model. *Environmental Monitoring and Assessment*, 65(1), pp.323–331.
- Block, M.L. & Calderón-Garcidueñas, L., 2009. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends in Neurosciences*, 32, pp.506–516.
- Brandt, J. et al., 2003. Air pollution forecasting from regional to urban street scale—implementation and validation for two cities in Denmark. *Physics and Chemistry of the Earth, Parts A/B/C*, 28(8), pp.335–344.
- Brandt, J. et al., 2012. An integrated model study for Europe and North America using the Danish Eulerian Hemispheric Model with focus on intercontinental transport of air pollution. *Atmospheric Environment*, 53, pp.156–176.
- Brandt, J. et al., 2013. Contribution from the ten major emission sectors in Europe and Denmark to the health-cost externalities of air pollution using the EVA model system-an integrated modelling approach. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 13(15), pp.7725–7746.
- Brandt, J., Andersen, M.S., et al., 2016. Helbredseffekter og eksterne omkostninger fra luftforurening i Danmark over 37 år (1979-2015). *Miljø og Sundhed*, 22(1), pp.25–33.
- Brandt, J., Solvang Jensen, S., et al., 2016. *Helbredseffekter og helbredsomkostninger fra emissionssektorer i Danmark*,

- Brandt, J., 2001. Operational air pollution forecasts from European to local scale. *Atmospheric Environment*, 35(1), pp.91–98.
- Brauner, E.V. et al., 2008. Indoor particles affect vascular function in the aged: an air filtration-based intervention study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 177(4), pp.419–425.
- Brook, R.D. et al., 2004. Air Pollution and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals From the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation*, 109(21), pp.2655–2671.
- Brook, R.D. et al., 2010. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 121(21), pp.2331–2378.
- Bräuner, E.V. et al., 2008. Indoor Particles Affect Vascular Function in the Aged. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 177(4), pp.419–425.
- Cepeda, M. et al., 2017. Levels of ambient air pollution according to mode of transport: a systematic review. *The Lancet Public Health*, 2(1), pp.e23–e34.
- Cesaroni, G. et al., 2014. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ*, 348(jan21 3), pp.f7412–f7412.
- Chen, L.H. et al., 2005. The association between fatal coronary heart disease and ambient particulate air pollution: Are females at greater risk? *Environmental health perspectives*, 113(12), pp.1723–9.
- Dockery, D.W. et al., 1993. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *The New England journal of medicine*, 329(24), pp.1753–9.
- Eeftens, M. et al., 2012. Development of Land Use Regression models for PM_{2.5}, PM_{2.5} absorbance, PM₁₀ and PM_{coarse} in 20 European study areas; results of the ESCAPE project. *Environmental science & technology*, 46(20), pp.11195–205.
- Ellermann, Thomas Brandt, J. et al., 2014. *Luftforureningens indvirkning på sundheden i Danmark. Aarhus Universitet, DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi, 151 s. - Videnskabelig rapport fra DCE - Nationalt Center for Miljø og Energi nr. 96* <http://dce2.au.dk/pub/SR96.pdf>,
- Ellermann, T. et al., 2014. *Luftforureningens indvirkning på sundheden i Danmark. Aarhus Universitet, DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi, 151 s. - Videnskabelig rapport fra DCE - Nationalt Center for Miljø og Energi nr. 96*,
- Ellermann, T. et al., 2016. *The Danish Air Quality Monitoring Programme. Annual Summary for 2015. Aarhus University, DCE – Danish Centre for Environment and Energy, 65 pp. Scientific Report from DCE – Danish Centre for Environment and Energy No. 201.* <http://dce2.au.dk/pub/SR201.pdf>,
- Elliott, P. et al., 2007. Long-term associations of outdoor air pollution with mortality in Great Britain. *Thorax*, 62(12), pp.1088–1094.
- Erbil, R. et al., 2008. Signs of subclinical coronary atherosclerosis in relation to risk factor distribution in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Heinz Nixdorf Recall Study (HNR). *European Heart Journal*, 29(22), pp.2782–2791.
- Faustini, A., Rapp, R. & Forastiere, F., 2014. Nitrogen dioxide and mortality: review and meta-analysis of long-term studies. *European Respiratory Journal*, 44(3), pp.744–753.
- Franklin, B. a., Brook, R. & Arden Pope, C., 2015. Air Pollution and Cardiovascular Disease. *Current Problems in Cardiology*, 40(5), pp.207–238.
- Frohn, L.M., Christensen, J.H. & Brandt, J., 2002. Development of a High-Resolution Nested Air Pollution Model. *Journal of Computational Physics*, 179, pp.68–94.

- Fuks, K.B. et al., 2016. Long-term exposure to ambient air pollution and traffic noise and incident hypertension in seven cohorts of the European study of cohorts for air pollution effects (ESCAPE). *European Heart Journal*, p.ehw413.
- GBD 2015 Risk Factors Collaborators, M.H. et al., 2016. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet (London, England)*, 388(10053), pp.1659–1724.
- Giles, L. V, Carlsten, C. & Koehle, M.S., 2012. The effect of pre-exercise diesel exhaust exposure on cycling performance and cardio-respiratory variables. *Inhalation toxicology*, 24(12), pp.783–9.
- Gustafsson, M. et al., 2014. *Quantification of population exposure to NO₂, PM_{2.5} and PM₁₀ and estimated health impacts in Sweden 2010*,
- Hansen, A.B. et al., 2016. Long-term exposure to fine particulate matter and incidence of diabetes in the Danish Nurse Cohort. *Environment international*, 91, pp.243–50.
- Health Effects Institute & Institute for Health Metrics and Evaluation, 2017. *State of Global Air 2017*,
- Hertel, O. et al., 2008. A proper choice of route significantly reduces air pollution exposure--a study on bicycle and bus trips in urban streets. *The Science of the total environment*, 389(1), pp.58–70.
- Hertel, O., Brandt, J. & Ellermann, T., 2016. Udvikling i luftforurening i Danmark - myter, fakta og perspektiver. *Miljø og Sundhed*, 22(1), pp.21–24.
- Hoek, G. et al., 2013. Long-term air pollution exposure and cardio- respiratory mortality: a review. *Environmental health*, 12(1), p.43.
- Hoffmann, B. et al., 2007. Residential exposure to traffic is associated with coronary atherosclerosis. *Circulation*, 116(5), pp.489–96.
- Hundrup, Y. a. et al., 2012. Cohort profile: The danish nurse cohort. *International Journal of Epidemiology*, 41(5), pp.1241–1247.
- Janssen, N.A.H. et al., 2011. Black Carbon as an Additional Indicator of the Adverse Health Effects of Airborne Particles Compared with PM₁₀ and PM_{2.5}. *Environmental Health Perspectives*, 119(12), pp.1691–1699.
- Jensen, S.S. et al., 2001. A Danish decision-support GIS tool for management of urban air quality and human exposures. *Transportation Research Part D: Transport and Environment*, 6(4), pp.229–241.
- Jerrett, M. et al., 2005. Spatial analysis of air pollution and mortality in Los Angeles. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 16(6), pp.727–36.
- Kakosimos, K.E. et al., 2010. Operational Street Pollution Model (OSPM) – a review of performed application and validation studies, and future prospects. *Environmental Chemistry*, 7(6), p.485.
- Kalsch, H. et al., 2014. Are air pollution and traffic noise independently associated with atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall Study. *European Heart Journal*, 35(13), pp.853–860.
- Karottki, D.G. et al., 2013. An indoor air filtration study in homes of elderly: cardiovascular and respiratory effects of exposure to particulate matter. *Environmental Health*, 12(1), p.116.
- Karottki, D.G. et al., 2014. Cardiovascular and lung function in relation to outdoor and indoor exposure to fine and ultrafine particulate matter in middle-aged subjects. *Environment International*, 73, pp.372–381.
- Kaufman, J.D. et al., 2016a. Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study. *The Lancet*, 388(10045), pp.696–704.
- Kaufman, J.D. et al., 2016b. Association between air pollution and coronary artery calcification within six

metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study. *The Lancet*, 388(10045), pp.696–704.

Kaufman, J.D. et al., 2012. Prospective Study of Particulate Air Pollution Exposures, Subclinical Atherosclerosis, and Clinical Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution (MESA Air). *American Journal of Epidemiology*, 176(9), pp.825–837.

Krewski, D. et al., 2009. Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality. *Research report (Health Effects Institute)*, (140), pp.5-114–36.

Kreyling, W.G. et al., 2009. Size dependence of the translocation of inhaled iridium and carbon nanoparticle aggregates from the lung of rats to the blood and secondary target organs. *Inhalation toxicology*, 21 Suppl 1(1), pp.55–60.

Kubesch, N. et al., 2015. Arterial blood pressure responses to short-term exposure to low and high traffic-related air pollution with and without moderate physical activity. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22(5), pp.548–557.

Laden, F. et al., 2006. Reduction in Fine Particulate Air Pollution and Mortality. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173(6), pp.667–672.

Lambrechtsen, J. et al., 2012. The relation between coronary artery calcification in asymptomatic subjects and both traditional risk factors and living in the city centre: a DanRisk substudy. *Journal of Internal Medicine*, 271(5), pp.444–450.

Langrish, J.P. et al., 2012. Reducing Personal Exposure to Particulate Air Pollution Improves Cardiovascular Health in Patients with Coronary Heart Disease. *Environmental Health Perspectives*, 120(3), pp.367–372.

Lanki, T. et al., 2006. Can we identify sources of fine particles responsible for exercise-induced ischemia on days with elevated air pollution? The ULTRA study. *Environmental health perspectives*, 114(5), pp.655–60.

Lanki, T. et al., 2008. Hourly variation in fine particle exposure is associated with transiently increased risk of ST segment depression. *Occupational and environmental medicine*, 65(11), pp.782–6.

Maher, B.A. et al., 2016. Magnetite pollution nanoparticles in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(39), pp.10797–801.

Miljøstyrelsen, 2003. *Renere luft – den danske indsats*,

Miller, K.A. et al., 2007. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *The New England journal of medicine*, 356(5), pp.447–58.

Munzel, T. et al., 2014. Cardiovascular effects of environmental noise exposure. *European Heart Journal*, 35(13), pp.829–836.

Mustafic, H. et al., 2012. Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 307(7), pp.713–21.

Møller, P., Christophersen, D.V., et al., 2016. Atherosclerosis and vasomotor dysfunction in arteries of animals after exposure to combustion-derived particulate matter or nanomaterials. *Critical reviews in toxicology*, 46(5), pp.437–76.

Møller, P. et al., 2014. Oxidative stress and inflammation generated DNA damage by exposure to air pollution particles. *Mutation research. Reviews in mutation research*, 762, pp.133–66.

Møller, P., Christophersen, D., et al., 2016. Åreforkalkning og funktionsforstyrrelse af arterier efter udsættelse for forbrændingspartikler og nanopartikler. *Miljø og Sundhed*, 22(1), pp.3–14.

Naess, Ø. et al., 2007. Relation between concentration of air pollution and cause-specific mortality: four-year exposures to nitrogen dioxide and particulate matter pollutants in 470 neighborhoods in Oslo, Norway. *American journal of epidemiology*, 165(4), pp.435–43.

- Newby, D.E. et al., 2014. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *European Heart Journal*, 36(2), pp.83–93.
- Oberdörster, G., 2002. Ultrafine particles in the urban air: To the respiratory tract: And beyond? *Environmental Health Perspectives*, 110(8).
- Palmgren, F., Wåhlin, P. & Loft, S., 2003. *Luftforurening med partikler i København. En oversigt. Danmarks Miljøundersøgelser 77s.-Faglig rapport fra DMU nr.433*. <http://faglige-rapporter.dmu.dk>,
- Pedersen, C.B., 2011. The Danish Civil Registration System. *Scandinavian Journal of Public Health*, 39, pp.22–25.
- Pekkanen, J. et al., 2002. Particulate air pollution and risk of ST-segment depression during repeated submaximal exercise tests among subjects with coronary heart disease: the Exposure and Risk Assessment for Fine and Ultrafine Particles in Ambient Air (ULTRA) study. *Circulation*, 106(8), pp.933–8.
- Pope, C.A. et al., 2004. Cardiovascular Mortality and Long-Term Exposure to Particulate Air Pollution: Epidemiological Evidence of General Pathophysiological Pathways of Disease. *Circulation*, 109(1), pp.71–77.
- Pope, C.A. et al., 2002. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*, 287(9), pp.1132–41.
- Pope, C.A. et al., 1995. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 151(3 Pt 1), pp.669–74.
- Puett, R.C. et al., 2008. Chronic Particulate Exposure, Mortality, and Coronary Heart Disease in the Nurses' Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 168(10), pp.1161–1168.
- Raaschou-Nielsen, O. et al., 2012. Traffic air pollution and mortality from cardiovascular disease and all causes: a Danish cohort study. *Environmental Health*, 11(1), p.60.
- Schmidt, M. et al., 2015. The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential. *Clinical epidemiology*, 7, pp.449–90.
- Shah, A.S. et al., 2013. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 382(9897), pp.1039–1048.
- Shah, A.S. V et al., 2015. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, p.h1295.
- Shimada, A. et al., 2006. Translocation Pathway of the Intratracheally Instilled Ultrafine Particles from the Lung into the Blood Circulation in the Mouse. *Toxicologic Pathology*, 34(7), pp.949–957.
- Skovmand, A. et al., 2017. Lung inflammation and genotoxicity in mice lungs after pulmonary exposure to candle light combustion particles. *Toxicology Letters*, 276(January), pp.31–38.
- Stafoggia, M. et al., 2014. Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Incidence of Cerebrovascular Events: Results from 11 European Cohorts within the ESCAPE Project. *Environmental Health Perspectives*, 122(9), pp.919–25.
- Stone, V. et al., 2016. Nanomaterials vs Ambient Ultrafine Particles: an Opportunity to Exchange Toxicology Knowledge. *Environmental Health Perspectives*.
- Sun, Q. et al., 2005. Long-term Air Pollution Exposure and Acceleration of Atherosclerosis and Vascular Inflammation in an Animal Model. *JAMA*, 294(23), p.3003.
- Sørensen, M. et al., 2014. Combined effects of road traffic noise and ambient air pollution in relation to risk for stroke? *Environmental Research*, 133, pp.49–55.
- Sørensen, M. et al., 2011. Exposure to road traffic and railway noise and associations with blood pressure and self-reported hypertension: a cohort study. *Environmental Health*, 10(1), p.92.

- Sørensen, M., Hoffmann, B., et al., 2012. Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution Associated with Blood Pressure and Self-Reported Hypertension in a Danish Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 120(3), pp.418–424.
- Sørensen, M., Andersen, Z.J., et al., 2012. Road Traffic Noise and Incident Myocardial Infarction: A Prospective Cohort Study R. Kirchmair, ed. *PLoS ONE*, 7(6), p.e39283.
- Tjønneland, A. et al., 2007. Study design, exposure variables, and socioeconomic determinants of participation in Diet, Cancer and Health: a population-based prospective cohort study of 57,053 men and women in Denmark. *Scandinavian journal of public health*, 35(October 2006), pp.432–441.
- WHO, 2016. WHO | Ambient (outdoor) air quality and health. WHO. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/> [Accessed February 6, 2017].
- Wichmann, J. et al., 2013. Out-of-Hospital Cardiac Arrests and Outdoor Air Pollution Exposure in Copenhagen, Denmark. *PLoS ONE*, 8(1), pp.2–11.
- Wolf, K. et al., 2015. Long-term Exposure to Particulate Matter Constituents and the Incidence of Coronary Events in 11 European Cohorts. *Epidemiology*, 26(4), pp.565–574.
- Yin, F. et al., 2013. Diesel Exhaust Induces Systemic Lipid Peroxidation and Development of Dysfunctional Pro-Oxidant and Pro-Inflammatory High-Density Lipoprotein. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 33(6), pp.1153–1161.