
miljø og sundhed

Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter

Formidlingsblad nr. 18, april 2002

Læs i dette nummer om

slimhindeirritation i øjne og luftveje

risikovurdering i levnedsmidler

forsigtighedsprincippet

Videncenter for allergi

Indhold

Videncenter for allergi	3
Kemisk forklaringsmodel for øjen- og luftvejseffekter i indeklimaet	5
Risikovurdering i levnedsmidler	11
Forsigtighedsprincippet	19
Aktuelle publikationer	27
Kalenderen	29

Miljø og sundhed

Bladet henvender sig primært til forskere, beslutningstagere og administratorer, der beskæftiger sig med miljø og sundhed.

Udgives af:

Indenrigs- og Sundhedsministeriets
Miljømedicinske Forskningscenter

Redaktion:

Finn Gyntelberg (ansv.)
Lis Keiding
Hilde Balling

8. årgang, nr. 18, april 2002.

ISSN, trykt udgave 1395-5241

ISSN, elektronisk udgave 1601-4146

URL:

<http://www.ismf.dk/blad/ms0201.pdf>

Leder

To forsigtighedsprincipper

I dette nummer af bladet har Anders Carlsen beskrevet de mange komplicerede forhold omkring det forsigtighedsprincip, som anvendes af myndighederne i forbindelse med regulering af potentielle risici i miljøet. Princippet har utvivlsomt sparet både miljø og mennesker for mange uheldige påvirkninger, om end historien har mange eksempler på alvorlige miljøproblemer fra især kemiske forureninger. Tungmetaller som kviksølv og bly giver stadig miljøproblemer, hvilket også gælder for en række syntetiske kemiske stoffer, som er svært nedbrydelige i naturen. Myndighedernes forsigtighedsprincip har således været relevant, men den reelle effekt er vanskelig at bedømme, som det altid er tilfældet for forebyggende generelle tiltag. Alt i alt må ovennævnte forsigtighedsprincip bedømmes positivt.

Et andet mindre positivt forsigtighedsprincip er det politiske forsigtighedsprincip. Princippet gælder både på miljø- og arbejdsmiljøområdet og ikke mindst i den almindelige sygdomsforebyggelse. Det går ud på, at mange politikere ikke har mod til at træffe beslutninger, som kan træde deres politiske bagland og økonomiske støtter over tæerne, selv om tiltag kunne have betydelige positive effekter for befolkningens helbredstilstand og sygelighed.

Af og til får politikere det fornødne mod til at gennemføre foranstaltninger, som får stor betydning for folkesundheden. Et klassisk dansk eksempel er indførelsen af de spiritusafgifter under 1. verdenskrig, som nedbragte forekomsten af delirium tremens ganske betydeligt. Et andet er det temporære fald, som ses i tobaksforbruget hver gang den danske skat på tobak stiger.

Et eksempel på et område, hvor ingen politiker endnu har vovet at foreslå forebyggelse af sygdom med fiskale foranstaltninger, er i relation

til den meget tydelige og alvorlige fedmeepidemi, som ses i hele den rige vestlige verden. Oplysning om gode kostvaner og motion er åbenlyst utilstrækkelige foranstaltninger i forebyggelsen, idet kun de bedst uddannede er modtagelige for gode råd om helbredsforhold.

Igennem årene har flere foreslået indførelse af skat på fedt i fødevarer. Et forslag som med stor sandsynlighed ville påvirke fedmeepidemien i gunstig retning, der hvor den måtte blive gennemført, men store økonomiske interesser ville blive berørt og en del vælgere ville sikkert også blive stødt, så en sådan brug af miljømedicinsk metode i forebyggelsen af et alvorligt helbredsproblem - fedme - vil næppe nyde fremme foreløbigt.

Måtte nogle politikere, her eller i udlandet, få mod til at foreslå en skat på fedt i kosten.

Finn Gyntelberg

Videncenter for allergi over for kemiske stoffer i forbrugerprodukter

af centerleder, dr. med. Jeanne Duus Johansen

Cirka en femtedel af den voksne, danske befolkning har kontaktallergi over for et eller flere kemiske stoffer. Kontaktallergi viser sig ved eksem, d.v.s. rødme, hævelse og blærer på huden. Kontaktallergi rammer især yngre mennesker, kvinder dobbelt så hyppigt som mænd, og sygdomshyppigheden er stigende.

Sygdommen forårsages af direkte kontakt med små kemiske stoffer i det nære miljø, typisk fra forbrugerprodukter indeholdende metaller, f.eks. nikkel i smykker, kosmetiske produkter indeholdende parfumestoffer og konserveringsmidler samt fra rengøringsprodukter og i nogle tilfælde legetøj.

Luftvejsallergi er også en almindeligt forekommende sygdom med stigende hyppighed. Luftvejsallergi forårsages imidlertid af store molekyler som f.eks. pollen. Hvorvidt de små kemiske stoffer, der forekommer i forbrugerprodukter kan forårsage eller forværre luftvejsallergi er uafklaret.

Videncenter for allergi blev oprettet i 2001, som led i en styrket indsats over for kemiske stoffer i forbrugerprodukter via en bevilling på finansloven. Centret er foreløbigt etableret for en 4-årig periode og har til huse på Amtssygehuset i Gentofte. Centret er etableret i et samarbejde mellem hudafdelingen og lungemedicinsk afdeling, Amtssygehuset i Gentofte og hudafdelingen, Odense Universitetshospital. Repræsentanter fra Miljø- og Sundhedsstyrelsen deltager i centrets styregruppe.

Centret skal varetage opgaver vedrørende overvågning, information og forebyggelse af allergi forårsaget af kemiske stoffer i forbrugerprodukter.

Mange studier dokumenterer, at allergi er et stort og stigende problem i befolkningen. Centret er i gang med at oprette et overvågnings-system, som vil gøre det muligt løbende at følge forekomsten af kontaktallergi, årsagerne til kontaktallergi, samt effekten af eventuelle forebyggende foranstaltninger.

Overvågningsnetværket består af hospitalsafdelinger og praktiserende speciallæger, som rapporterer til en fælles database, når de konstaterer et tilfælde af allergi.

Resultaterne planlægges løbende publiceret på centrets hjemmeside, således at de bliver umiddelbart tilgængelige for myndigheder, interesserede borgere og industrien. Databasen er den første af sin art på allergiområdet og vil eventuelt kunne bruges som model for andre databaser inden for dette område. Sundhedsstyrelsen deltager i styregruppen for projektet. De første resultater forventes i begyndelsen af år 2003.

Centret har igangsat en række forskningsprojekter, som inden for væsentlige områder vil beskrive sammenhængen mellem miljø og allergi. Alle projekterne har forebyggelse som mål. Det drejer sig blandt andet om projekter vedrørende brug af allergifremkaldende konserveringsmidler i kosmetik, allergi forårsaget af kromgarvet læder, allergi over for hårfarver og tekstilfarver, anvendelse af allergifremkaldende planter i kosmetik, sæbestoffers betydning for provokation af allergi, astma og allergi ved indånding af parfumestoffer og udvikling af allergi hos børn i relation til luftforurening og byggematerialer i hjemmet. Herudover vil centret igangsætte projekter vedrørende information af patienter med allergi samt vurdere forståeligheden af indholdsdeklarationer på forbrugerprodukter.

Alle centrets projekter foregår i samarbejde med forskellige eksterne samarbejdspartnere nationalt og internationalt. De fleste forskningsprojekter gennemføres som ph.d.-studier ved Københavns eller Syddansk Universitet.

Udover overvågning og forskning er en af centrets hovedopgaver at udvikle en ny risikovurderingsmodel for allergifremkaldende stoffer i miljøet. Modellen vil være baseret på identifikation af stoffer, som har givet anledning til allergi hos forbrugere med efterfølgende testning, der fastslår, hvilke niveauer af udsættelse, som allergiske personer tåler. På denne måde bliver det muligt at definere grænseværdier for allergifremkaldende stoffer, således at de ikke forårsager helbredsskade blandt de, der allerede har allergi og dermed, med stor sandsynlighed, også vil være harmløse for personer, der endnu ikke har udviklet allergi. Denne nye risikovurderingsmodel forventes at få stor betydning for en reduktion i antallet af allergitilfælde.

Centret modtager henvisning af personer med akutte hudreaktioner forårsaget af forbrugerprodukter med henblik på udredning af reaktionens årsag. Personen skal henvises af egen læge.

Centret er det første af sin art på allergiområdet. Målsætningen for centret er, gennem overvågning, forskning, risikovurdering af kemiske stoffer samt videnudveksling og information, at forebygge allergi over for indholdsstoffer i forbrugerprodukter. Centret har en hjemmeside www.videncenterforallergi.dk, som fungerer, men som først vil være fuldt udviklet i slutningen af året.

Kemisk forklaringsmodel for øjen- og luftvejseffekter i indeklimaet

P. Wolkoff, P. A. Clausen, C. K. Wilkins, G. D. Nielsen, Arbejdsmiljøinstituttet

Terpen oxidationsprodukter (TOP'er) dannet indendørs er kraftige luftvejsirritanter.

Baggrund

Forekomsten af indeklimagener blandt f.eks. kontorarbejdere er rapporteret til 20-30%, som skal ses i forhold til knap 10% i almenbefolkningen (Brightman og Moser, 2000). Indendørs/udendørs (I/U) forholdet af koncentrationen af VOC'er (organiske luftforureninger) er med få undtagelser større end 1. Det er derfor nærliggende at undersøge, om der er noget i indeklimaluften, som kan forklare slimhindeirritation i øjne og luftveje. For nogle år siden stillede vi spørgsmålet, om det er de relevante luftforureninger, som normalt bliver målt i indeklimaet (Wolkoff et al., 1997). Årsagen var, at målte koncentrationer af typiske VOC'er i luften (typisk afgasset fra materialer, produkter og kontormaskiner) ikke kunne forklare forekomsten af slimhindeirritation i øjne og luftveje. Tærskler for slimhindeirritation i øjne og luftveje er størrelsesordener over de målte koncentrationer i indeklimaet, og selvom normal addition antages for de forskellige VOC'ers irritative effekt, kan de målte koncentrationer ikke anvendes som forklaringsmodel (Alarie et al., 1996). Der er dog tilfælde, hvor koncentrationen af specifikke reaktive luftvejsirritanter, f.eks. formaldehyd og eddikesyre, kan nærme sig deres tærskel for luftvejsirritation og sammen med andre VOC'er resultere i indeklimaproblemer. Et andet eksempel er tobaksrøg, hvor især acrolein formodes at være en væsentlig årsag til irritation. Målinger af udefra kommende luftforureninger, bl.a. ozon og nitrogendioxid, kan heller ikke anvendes som forklaring. Deres I/U forhold er generelt mindre end 1, undtagen ved tilstedeværelse af lokale indendørs kilder.

Fra den organiske kemi er det imidlertid velkendt, at ozon reagerer med umættede VOC'er, f.eks. limonen (fra bl.a. citrusolie), der anvendes i store mængder i mange produkter og er blandt de VOC'er, der oftest og i størst mængde forekommer i indeklimaet (Brown, 1999; Wolkoff et al., 2000). Halveringstiden for limonen samt andre indeklimarelevante terpenner og styren er ved 50 ppb ozon kun nogle få timer (Weschler, 2000). Limonens reaktion med ozon er tilstrækkelig hurtig til at kunne konkurrere med luftsifter mindre end 1-2 gange i timen og dermed nå at danne oxidationsprodukter (Weschler og Shields, 2000). Typiske luftsifter på vores breddegrader er generelt mindre end 1/time. Limonens oxidationsprodukter består af en kompleks blanding af dels stabile produkter (formaldehyd, andre aldehyder, ketoner og syrer) og dels intermediære forbindelser, f.eks. hydroxylradikalet (Calogirou et al., 1999). Flere epidemiologiske undersøgelser antyder, at forøget ozon koncentration og/eller lav terpen koncentration er associeret med effekter på luftvejene (Wolkoff og Nielsen, 2001). Det var derfor en nærliggende hypotese, at oxidationsprodukter fra f.eks. ozon/terpen reaktioner bedre kan anvendes som forklaring på den højere forekomst af slimhindeirritation på f.eks. kontorarbejdspladser. Rationalet er, at ozon reagerer med terpenner, inklusive hemi-terpenen isopren og andre umættede VOC'er i indeklimaet, og danner nye aktive (intermediære) forbindelser, der resulterer i slimhindeirritation og luftvejseffekter.

For at efterprøve ovennævnte hypotese har vi gennemført en række dyreeksperimentelle undersøgelser med henblik på at måle terpenoxidation produkters (TOPs) irritationspotentiale i øjne, såvel som i de øvre og nedre luft-

veje (Clausen et al., 2001; Rohr et al., 2002; Wilkins et al., 2001; Wolkoff et al., 1999). Både α -pinen og limonen er hyppigt forekommende VOC'er i indeklimaet, enten hidrørende fra træ, planter eller anvendt i diverse parfumblandinger i rengøringsmidler, o.s.v. Isopren er, udover at det afgives fra forskellige planter, en væsentlig menneskelig metabolit med en emissions hastighed på ca. 0,5-1,5 mg per time i udåndingsluften (Fenske og Paulson, 1999).

Ekspérimentel del

For at kunne måle reaktionsblandingers irritative egenskaber på luftvejene anvendtes en dyreeksperimentel model med mus. Kemiske forbindelser stimulerer trigeminusnerven (5. hjernenerve) og resulterer i en reflektorisk nedsættelse af bl.a. respirationsfrekvensen hos mus (Nielsen 1991). Den luftkoncentration som nedsætter frekvensen med 50% benævnes RD₅₀ (RD: Respiratory Depression). Eksempelvis er RD₅₀ for det reaktive formaldehyd målt til 3,1 ppm (Nielsen et al., 1999) og for acetone ca. 24000 ppm (Schaper, 1993). RD₅₀ værdierne er korreleret med eksisterende grænseværdier (GV) for arbejdsmiljøet, hvis de er sat på baggrund af irritation. Ud fra RD₅₀ værdierne kan man således prædiktere GV ($\approx 0.03 \cdot RD_{50}$), idet modellens data kan omsættes til slimhindeirritation i øjne og de øvre luftveje, også hos mennesker (Alarie, 1973). De målte respirationsdata kan også anvendes til analyse af bronchokonstriktion og slimhindeirritation i de nedre luftveje.

For bedre at kunne vurdere resultaterne af oxidationsprodukterne er der desuden etableret dosis-respons sammenhænge for de stereoisomere terpenere, isopren, formaldehyd, methacrolein og ozon (Larsen et al., 2000; Larsen og Nielsen, 2000; Nielsen et al., 1999). Traditionelle metoder er blevet anvendt til at måle oxidationsprodukterne, d.v.s. VOC'er opsamlet på Tenax TA, aldehyder på DNPH coatede rør og syrer på natriumkarbonat coatede rør. Desuden er ozon målt ved UV absorption eller kemiluminescens, og formaldehyd ved acetylacetonemetoden.

Irritationseffekter af ozon/terpen reaktionsblandinger

Reaktionsblandinger (af forskellig alder og relativ fugtighed) mellem ozon (ca. 4 ppm) og (+)- α -pinen (ca. 80 ppm), R(+)-limonen (ca. 51 ppm) eller isopren (ca. 500 ppm) er blevet undersøgt ved hjælp af dyremodellen både ved eksponeringstider på 30 og 60 minutter (se figur 1). De relativt høje koncentrationer er nødvendige, fordi mus er mindre følsomme end mennesker (jvf. ovenfor).

Reaktionen foregår i Teflonslanger af varierende længde, således at ozonen er mere end 95% reageret ud, inden de når musenes åndingszone. Herved undgås at ozon influerer på det biologiske respons (Nielsen et al., 1999). Ved udsættelse af mus for 10-30 sek. gamle reaktionsblandinger af henholdsvis α -pinen, limonen og isopren oxidationsprodukter observeres ved 30 minutters eksponering signifikant irritation af de øvre luftveje (reduktion i respirationsfrekvensen, se figur 2). De tekniske målinger af de tre reaktionsblandinger viser, at restkoncentrationerne for ozon og terpenerne samt de stabile TOP'er er lave, se tabel 1. Derudover dannes en række VOC'er og aldehyder i mindre mængder, som ikke kan tilskrives en betydning for de observerede resultater. Koncentrationerne af enkeltstofferne, inklusive terpenerne i sig selv, er alle lavere end estimerede "no observed effect level" (NOEL) niveauer. De observerede middelreduktioner i respirationsfrekvensen på 30% til 50% var signifikant forskellige fra ren luft, såvel som fra terpenerne, ozon, og de stærkt irriterende aldehyder i de målte koncentrationer under eksponeringen af musene, se figur 2. En vurdering ud fra de etablerede dosis-responskurver for de enkelte TOP'er og restkoncentrationerne af terpenerne og ozon viser, at de målte koncentrationer kun kan forklare en brøkdel af de observerede effekter. Dette peger på, at der er blevet dannet en eller flere stærke luftvejsirritanter (hvis strukturer er ukendte). Det er interessant, at addition af nitrogendioxid til ozon/isopren eksperimentet medfører yderligere ca. 10% reduktion i respirationsfrekvensen (Wilkins et al., 2002).

Ozon/terpen reaktioner

Experimental set-up of the ASTM mice bioassay

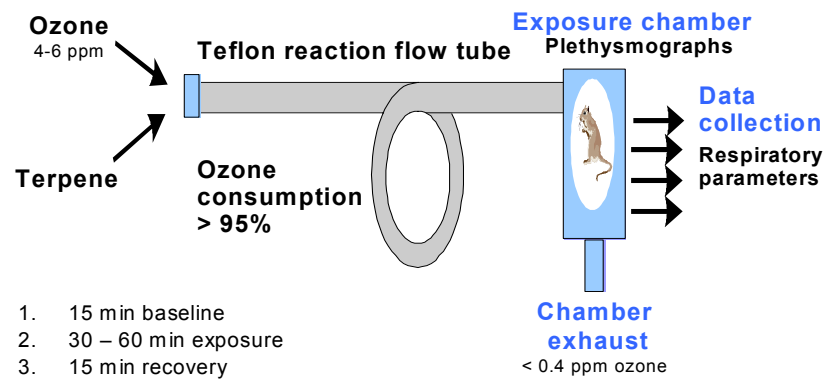


Fig. 1. Den eksperimentelle opstilling for museassay, og eksponeringskammer.



Museeksponeringskammer

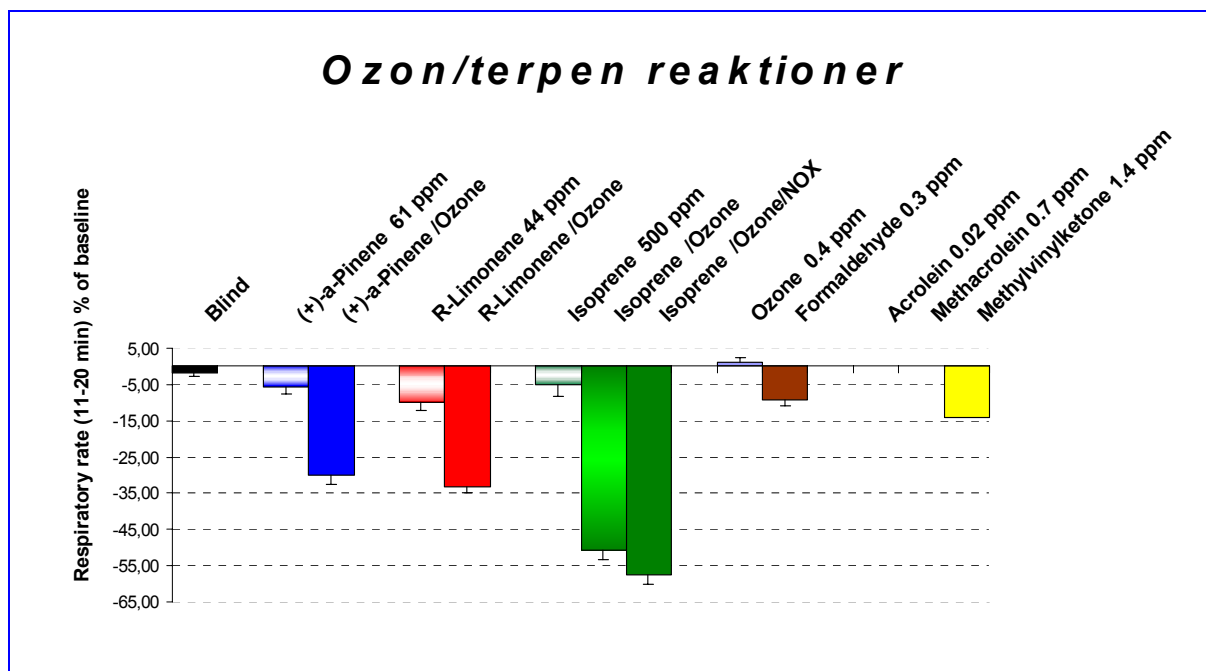


Fig. 2. Middelreduktion i respirationsfrekvens ved terpen/ozon blandinger, restkoncentrationer af reaktanter, og produkter med 95% konfidensintervaller (11. til 20. minut af eksponeringsperioden).

Terpen – restkoncentration, ppm	Limonen - 48	α-Pinen - 56	Isopren – ca. 500	No observed effect level
Reaktionsprodukter				
Acrolein	< 0,02			0,09
Formaldehyd	< 0,02	< 0,2	< 0,3	0,3
Methacrolein			0,7	1,3
Methylvinylketon			< 1,4	0,8
Myresyre	< 0,6	< 2	0,7	10
Eddikesyre	< 0,5	< 1	0,4	13
Rest ozon	0,3	0,4	0,3	> 1

Tabel 1. Målte koncentrationer (ppm) af reaktanter og væsentlige terpen-oxidationsprodukter, samt NOEL-værdier (ppm).

Reduktion i respirationsfrekvensen kunne tænkes at skyldes intermediære reaktionsprodukter (f.eks. dobbeltradikaler), hvortil der ikke foreligger simple målemetoder. Det er velkendt, at ozon/terpen reaktioner også danner ultrafine partikler i indeklimaet (Weinman et al., 2000). Partiklerne består af poly-oxygenerede stoffer (bl.a. dialdehyder, keto-carboxylsyrer og dicarboxylsyrer) (se f.eks. Glasius et al., 2000). Det vurderes dog, at dannelsen af de ultrafine partikler har mindre betydning, da dannelsen af partiklerne er lavest i isopren/ozon systemet (Pandis et al., 1991), hvor det biologiske respons er størst.

For at undersøge om reaktionstiden og den relative fugtighed kunne have betydning for det biologiske respons blev limonen/ozon og isopren/ozon reaktionsblandinger målt ved hhv. kort og lang reaktionstid, hhv. lav og middel luftfugtighed. Tydeligst (signifikant) reduktion i respirationsfrekvensen observeres for den korte reaktionstid ved lav fugtighed i forhold til den lange reaktionstid ved middel luftfugtighed (Wilkins et al., 2002).

Fordobles eksponeringstiden fra 30 til 60 minutter observeres følgende: 1) den irritative effekt i de øvre luftveje forøges ikke, men holder sig på et konstant niveau, og effekten er reversibel, 2) nerverne udviklede ikke øget følsomhed efter 60 minutters eksponering med TOP'er, hvorpå en efterfølgende udsættelse for terpener udviser samme virkning med eller uden udsættelse for TOP'er, 3) effekter på de nedre luftveje udvikles langsomt og er mest fremtrædende i ozon/isopren systemet (Rohr et al., 2002).

Konsekvenser for indeklimateforskningen

Følsomhedsforskellen mellem mus og mennesker taget i betragtning, peger de eksperimentelle resultater på, at TOP'er kan forårsage slimhindeirritation. De eksperimentelle resultater er forenelige med flere epidemiologiske fund, der tilsammen understøtter hypotesen om, at TOP'er kan være medvirkende til effekter på luftveje og øjne, f.eks. slimhindeirritation

i forbindelse med indeklimatepåvirkninger (Wolkoff og Nielsen, 2001). Længerevarende eksponering kan også påvirke de nedre luftveje. For eksempel har flere epidemiologiske undersøgelser fundet sammenhæng mellem brug af fotokopimaskiner og øget slimhindeirritation. Det kan ikke være ozon afgasset fra maskinerne i sig selv, der er årsagen, men en mulig delforklaring er ozons (/nitrogendioxid) oxidationsprodukter (evt. forstærket af lugtpåvirkning). Det er derfor vigtigt, at hypotesen må afprøves i humane eksponeringsforsøg.

To indeklimateparametre er tilsyneladende væsentlige for luftkvaliteten, nemlig luftskiftet og den relative fugtighed (udover temperaturen). Jo lavere luftskifte, desto længere reaktionstid er der for dannelse af TOP'er, og jo højere fugtighed desto lavere sandsynlighed for slimhindeirritation i de øvre luftveje (en sidegevinst ved høj fugtighed er øget sedimentering af partikler). Der er klart behov for at undersøge disse forhold nærmere.

Meget peger imidlertid også på, at symptomforekomst afhænger af både psykosociale og psykologiske forhold, der på integreret vis må indgå i fremtidige naturvidenskabelige/tekniske/medicinske forklaringsmodeller for beskrivelse af rapporteret slimhindeirritation.

Undersøgelserne er blevet gennemført med støtte fra Arbejds miljøfondet og Center for Indoor Air Research, USA. Vi takker Maria Hammer, Vivi Hansen og Kjeld Larsen for eksperimentel bistand.

Litteratur

Alarie Y, Schaper M, Nielsen GD, Abraham MH. Estimating the sensory Irritating Potency of Airborne Nonreactive Volatile Organic Chemicals and Their Mixtures. SAR/QSAR Environmental Research, 1996;5:151-165.

Brightman HS, Moss N. Sick building syndrome studies and the compilation of normative and comparative values. Chapter 3 in Indoor Air Quality Handbook (Spengler JD, Samet JM, McCarthy JF, eds), McGraw-Hill, New York. 2000.

-
- Brown SK. Occurrence of Volatile Organic Compounds in Indoor Air. In: Organic Indoor Air Pollutants. Salthammer T (ed), Weinheim Wiley-VCH; 1999;171-184.
- Calogirou A, Larsen BR, Kotzias D. Gas-phase terpene oxidation products: a review. Atmospheric Environment, 1999;33:1423-1439.
- Clausen PA, Wilkins CK, Wolkoff P, Nielsen GD. Chemical and biological evaluation of a reaction mixture of R-(+)-limonene/ozone: Formation of strong airway irritants. Environmental International 2001;26:511-522.
- Fenske JD, Paulson SE. Human breath emissions of VOCs. Journal of Air Waste Management Association 1999;49:594-8.
- Gladius M, Lahaniati M, Calogirou A, Di Bella D, Jensen NR, Hjorth J, Kotzias D, Larsen BR. Carboxylic Acids in Secondary Aerosols from Oxidation of Cyclic Monoterpenes by Ozone. Environmental Science & Technology 2000;34:1001-10.
- Larsen ST, Nielsen GD. The effects of methacrolein on the respiratory tract in mice. Toxicology Letters 2000;114:197-202.
- Larsen ST, Hougaard KS, Hammer M, Alarie Y, Wolkoff P, Clausen PA, Wilkins CK, Nielsen GD. Effects of R-(+)- and R-(-)-limonene on the respiratory tract in mice. Human and Experimental Toxicology 2000;19:457-466.
- Nielsen GD. Mechanisms of Activation of the Sensory Receptor by Airborne Chemicals. Critical Reviews in Toxicology 1991;183-208.
- Nielsen GD, Hougaard KS, Larsen ST, Wolkoff P, Clausen PA, Wilkins CK, Alarie Y. Sensory irritation, pulmonary irritation and bronchoconstriction due to acute airborne exposures to formaldehyde and ozone in BALB/c mice. Human and Experimental Toxicology 1999;18:400-9.
- Pandis SN, Paulson SE, Seinfeld JH, Flagan RC. Aerosol formation in the photooxidation of isoprene and α -pinene. Atmospheric Environment 1991; 25A:997-1008.
- Rohr A, Wilkins CK, Clausen P, Hammer M, Nielsen GD, Spengler JD, Wolkoff P. Upper airway and pulmonary effects of oxidation products of (+)- α -Pinene, d-limonene, and isoprene in BALB/c mice, in press, Inhalation Toxicology 2002.
- Schaper M. Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. American Industrial Hygiene Association Journal 1993;54:488-544.
- Wainman T, Zhang Z, Weschler CJ, Liou PJ. Ozone and Limonene in Indoor Air: A Source of Submicron Particle Exposure. Environmental Health Perspectives 2000;108:1139-45.
- Weschler CJ, Shields HC. Indoor ozone/terpene reactions as a source of indoor particles. Atmospheric Environment 1999;33:2301-12.
- Weschler CJ. Ozone in Indoor Environments: Concentrations and Chemistry. Indoor Air 2000;10:269-88.
- Weschler CJ, Shields HC. The Influence of Ventilation on Reactions Among Indoor Pollutants: Modeling and Experimental Observations. Indoor Air 2000;10:92-100.
- Wilkins CK, Clausen PA, Wolkoff P, Larsen ST, Hammer M, Larsen K, Hansen V, Nielsen GD. Formation of strong airway irritants in a model mixture of isoprene/ozone. Environmental Health Perspectives 2001;109: 937-41.
- Wilkins CK, Wolkoff P, Clausen PA, Nielsen GD. Terpene/ozone oxidation products (TOPs). Dependence of irritant formation on reaction time and relative humidity, in preparation. 2002.
- Wolkoff P, Clausen PA, Jensen B, Nielsen GD, Wilkins CK. Are We Measuring the Relevant Indoor Pollutants?. Indoor Air 1997;7:92-106.
- Wolkoff P, Clausen PA, Wilkins CK, Hougaard KS, Nielsen GD. Formation of Strong Airway Irritants in a Model Mixture of (+)- α -Pinene/Ozone. Atmospheric Environment 1999;33:693-8.
- Wolkoff P, Clausen PA, Wilkins CK, Nielsen GD. Strong airway irritants formed in terpene/ozone mixtures. Indoor Air 2000;10:82-91.
- Wolkoff P, Nielsen GD. Organic compounds in indoor air - Their relevance for perceived indoor air quality. Atmospheric Environment 2001;35:4407-17.
-

Risikovurdering i levnedsmidler

Af Ib Knudsen, Institut for Fødevarerikkerhed og Ernæring, FDIR

Risikovurderinger i levnedsmidler blev taget i brug i 1950'erne hovedsagelig på grund af en stigende bekymring over det voksende antal af ikke vurderede tilsætningsstoffer. Op til midten af 90'erne foregik risikovurderingerne inden for levnedsmidler sædvanligvis med en form for *ad hoc* vurderinger. Datagrundlag for vurderingerne og måden de blev udført på varierede hyppigt fra sted til sted, fra land til land og fra verdensdel til verdensdel. I 1990'erne foreslog Codex Alimentarius Commission under De Forenede Nationer, at det var tid til at indføre en mere formel metodologi på området, fordi der er:

- stigende bekymring verden over i relation til virkelige eller opfattede levnedsmiddelbårne helbredsfarer,
- stigende erkendelse af fraværet af en (synlig) systematisk struktur i risikovurderingsarbejdet, landene imellem,
- stigende inddragelse af risikovurderingsprincipperne i nationale lovgivninger og nye lovgivningstiltag, som muliggør krav om produkterstatningsansvar,
- stigende behov for at kontrolsystemer vedrørende fødevarer kvalitet og fødevarer sikkerhed kan demonstrere effektivitet og prisbevidsthed ved brug af offentlige midler,
- stadig flere internationale handelsaftaler, som forudsætter videnskabelig risikovurdering anvendt i evaluering af de fødevarer sikkerhedsmæssige og fødevarerhygiejniske tiltag, der anvendes af de nationale regeringer.

Risikovurderingerne tager udgangspunkt i maddens kemi og mikrobiologi og viden om, hvordan den enkelte fødevarer er blevet ændret, f.eks. ved gensplejsning. Typisk vurderes kemikalierne mulige evne til at forårsage kræft, påvirke arveanlæg eller forplantningsevne og mikroorganismernes evne til at forårsage in-

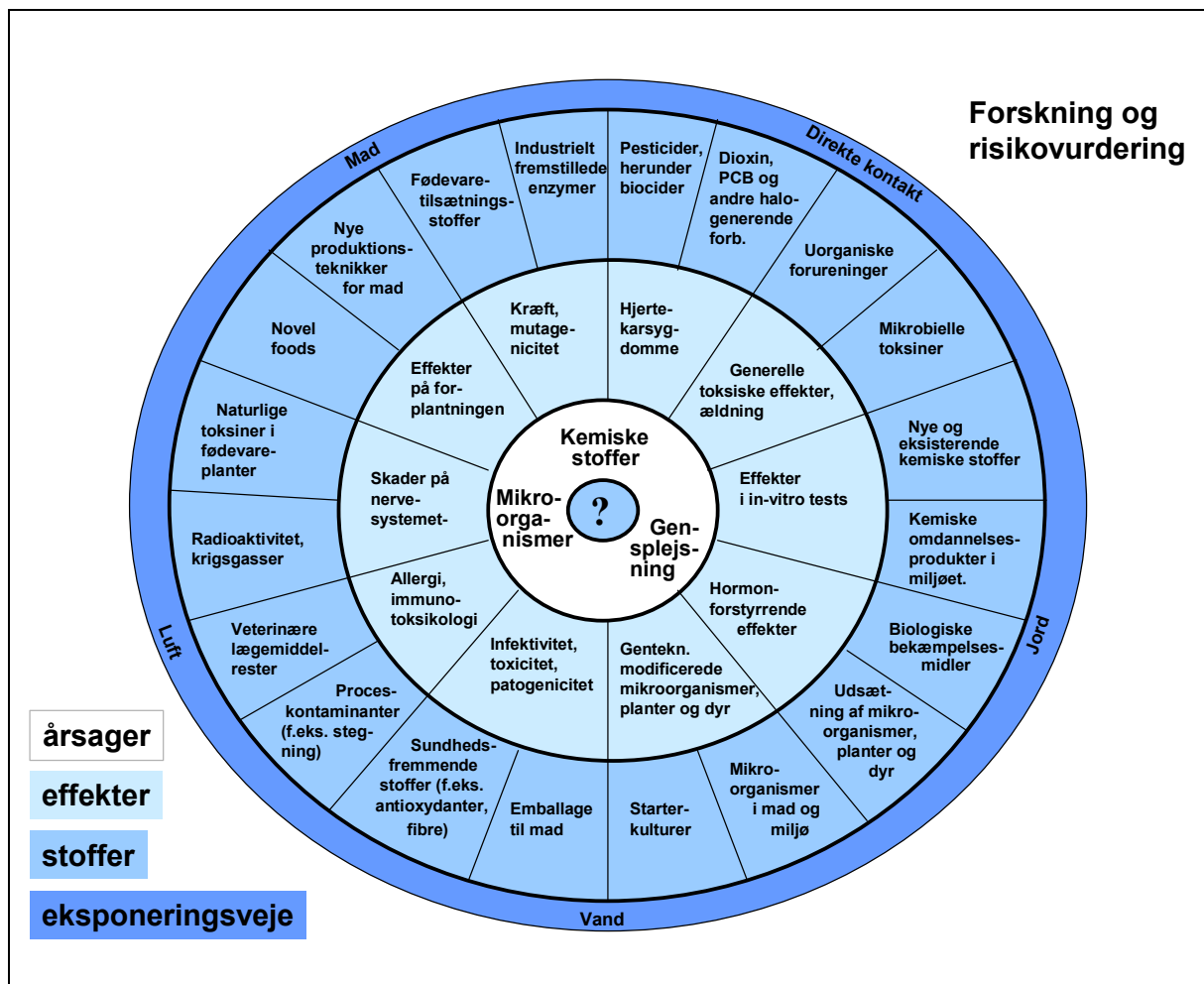
fektion og sygdom. Ved gensplejsning studeres de nye geners egenskaber. I figur 1 er givet en oversigt over sundhedsskader, der undersøges, og stofgrupper, mikroorganismer og fødevarer, der er i søgelyset i risikovurderingerne.

Hvordan vurderer vi disse risici?

Risikovurderinger kræver ekspertise inden for toksikologi, mikrobiologi og genteknologi. I daglig tale omtales både sikkerhedsvurderinger og egentlige risikovurderinger som risikovurderinger. Målet med risikovurderingerne af kemiske stoffer, mikroorganismer eller gensplejsede planter er at beskrive den aktuelle eller forventede sundhedsrisiko og at tilvejebringe grundlaget for at fastsætte realistiske og acceptable risikoniveauer og dermed opretholde målet om at vedligeholde og skabe en sikker fødevarerforsyning gennem en maksimal grad af fødevarer sikkerhed.

Før man overhovedet kan foretage en risikovurdering, skal man være i stand til at kunne identificere de risici, der kan være. Det betyder blandt andet, at man skal være opmærksom på, hvilke risici der findes. Det vil ofte være risikoforskere, der får mistanke herom, men det kan også være opmærksomme producenter eller forbrugere.

Når man er blevet opmærksom på en mulig risiko, vil det næste være at gennemføre den egentlige videnskabelige risikovurdering. Denne vurdering tilstræber at fastsætte en øvre grænse for sikker indtagelse i form af et tal for *Acceptabel Daglig Indtagelse (ADI)* for et stof, som tilsættes med vilje, f.eks. et tilsætningsstof, eller en *Tolerabel Daglig Indtagelse (TDI)* for en forurening. Vurderingen tilstræber, at denne indtagelse (den acceptable eller tolerable daglige indtagelse) og indtagelser lavere end denne ikke kan forårsage sundhedsskadelige effekter, selv ved livslang indtagelse.



Figur 1. Hvad er vi nu bange for?

Vurdering af mikrobiologiske risici er anderledes end vurderingen af kemiske stoffer. Her kan ganske få sygdomsfremkaldende bakterier være et stort problem, mens et stort antal bakterier af en anden type, f.eks. *probiotica*, ikke behøver at være et problem i sig selv. Endnu er der ikke mange eksempler på konkret risikovurdering af mikroorganismer, uanset mangeårig brug af *starterkulturer* i fødevarerproduktionen.

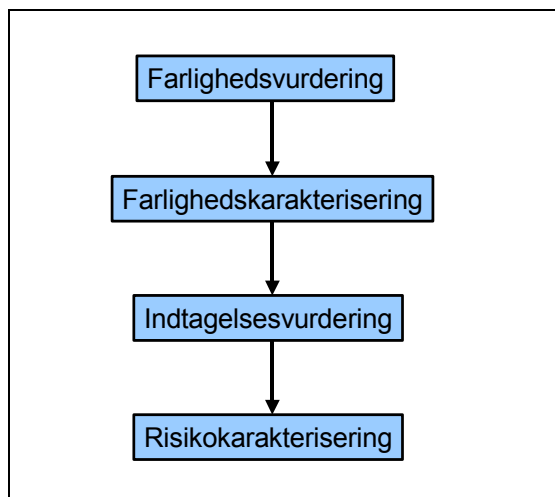
Sikkerheden ved fødevarer fra gensplejsede planter baseres på vurdering af det indsatte gen og dets produkt i planten samt ændret fore-

komst af andre stoffer i den gensplejsede plante af væsentlig betydning for ernæringsmæssig kvalitet og toksiske egenskaber. Tilsvarende vurderes andre nye fødevarer ved sammenligning af sikkerheden ved nuværende fødevarer-typer.

I dag omfatter de sikkerhedsmæssige vurderinger inden for fødevarerområdet både tilsætningsstoffer, aromastoffer, pesticider, forureninger, mikronæringsstoffer, nye fødevarer (herunder genetisk modificerede fødevarer) og mikroorganismer. Egentlige kvantitative risikovurderinger udføres kun sjældent.

De enkelte faser i risikovurderingen

Risikovurderingen eller sikkerhedsvurderingen består af 4 trin: *Farlighedsvurdering, farlighedskarakterisering, indtagelsesvurdering og risikokarakterisering* (se figur 2).



Figur 2. Risikovurdering i fødevarer

Farlighedsvurdering

Farlighedsvurderingen identificerer de sundhedsskadelige virkninger, som det pågældende stof, mikroorganismen eller fødevareren kan have på mennesker. For at kunne identificere disse virkninger er det nødvendigt at have en række videnskabelige undersøgelser af stoffet, mikroorganismen eller fødevareren i mennesker, i forsøgsdyr eller i *in vitro* forsøg.

De undersøgelser, der er til rådighed, vil variere fra stof til stof, fra mikroorganisme til mikroorganisme eller fra fødevarer til fødevarer.

For tilsætningsstoffer, aromastoffer og pesticider foreligger der via lovgivning regler for hvilke typer undersøgelser, der skal være tilgængelige i vurderingsøjeblikket. I figur 3 er opført de undersøgelser, som Europa Kommissionens Videnskabelige Komité for Fødevarer i dag anbefaler som et fornuftigt videnskabeligt grundlag til vurdering af fødevarer-tilsætningsstoffer.

- Basale fysisk-kemiske data
- Relevante specifikationer
- Undersøgelser baseret på GLP (Good Laboratory Practice)
- Optagelse, omdannelse, udskillelse
- Subkroniske studier
- Reproduktions- og teratogenicitetsundersøgelser
- Kronisk toksicitets- og cancer studier
- Genetisk toksicitet
- Særlige undersøgelser, f.eks.
immunotoksicitet
adfærdstudier
- Allergi/intolerance
- Fysiologisk effekt f.eks.
laksativ effekt

Figur 3. Principper og datakrav ved toksikologisk vurdering af levnedsmiddeltilsætningsstoffer (baseret på Europa Kommissionens Videnskabelige Fødevarerkomité's 10. rapport, 1980).

For fødevarerforureninger, mikronæringsstoffer, mikroorganismer i fødevarer og for nye fødevarer foreligger der ingen formaliserede krav til data. I praksis vurderes hvert enkelt stof, mikroorganisme eller nye fødevarer individuelt, baseret på de forhåndenværende videnskabelige data.

Tilsammen tegner forsøgsresultaterne en profil af de forskellige sundhedsfarer, der kan resultere af udsættelsen for et kemisk stof, en mikroorganisme eller en fødevarer. Nogle af disse forsvinder i samme øjeblik udsættelsen ophører, andre afspejler blivende, uoprettelige sundhedsskader ("adverse health effects"). Det er som regel sidstnævnte, der danner grundlag for farlighedskarakteriseringen.

Farlighedskarakterisering

Det første trin i farlighedskarakteriseringen er at identificere *den* skadelige effekt ud af samtlige skadelige effekter, som er den kritiske effekt. For et kemisk stof vil en kritisk effekt typisk være, at stoffet er kræftfremkaldende, beskadiger organismens arveanlæg, påvirker forplantningsevnen eller skader nervesystemet. For mikroorganismer vil det være sundheds-

skader som følge af infektion, der vurderes. For nye fødevarer, f.eks. en gensplejset ris, vil farlighedskarakteriseringen fokusere på sundhedsskader forårsaget af den nye egenskab eller af ændringer i risen, der indirekte er en følge af det nye gen.

Blandt flere forskellige kritiske effekter udvælges den, der er mest kritisk for menneskers sundhed. Den mest kritiske effekt er både kendetegnet ved typen af sundhedsskade og størrelsen af den dosis, som udløser den. Det bedste, mest velgennemførte forsøg, hvor denne effekt er påvist, danner udgangspunkt for den videre vurdering. Dette forsøg bruges til at fastlægge sammenhængen mellem dosis og effekt over flere doser og til identifikation af det såkaldte *nul-effekt-niveau* (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL), eller – hvis dette ikke er muligt – det *laveste-effekt-niveau* (lowest-observed-adverse-effect-level, LOAEL).

Ved fastsættelsen af acceptable eller tolerable daglige doser anvendes en (u)sikkerhedsfaktor, hvis størrelse vil afhænge både af kvaliteten af det samlede datasæt, karakteren af den kritiske effekt og præcisionen i bestemmelse af nul-effekt-niveauet. For tilsætningsstoffer og pesticidrester i fødevarer vil den valgte faktor hyppigt være på 100, en 10-faktor for mulige forskelle i følsomhed mellem dyr og mennesker og en 10-faktor for mulige forskelle i følsomheden mellem forskellige grupper af mennesker.

Sikkerhedsfaktoren kan være både større og mindre end 100. Hvis datagrundlaget virker spinkelt, men dog videnskabeligt troværdigt, kan vælges sikkerhedsfaktorer på 500, 1000 eller højere. For mikronæringsstoffer, hvor der oftest er undersøgelser i mennesker, anvendes der sjældent en egentlig sikkerhedsfaktor, men en sikkerhedsmargin mellem anbefalet daglig indtagelse og begyndende negative effekter i undersøgte befolkningsgrupper. Størrelsesordenen af denne sikkerhedsmargin er typisk mellem 1,5 og 10.

Ved at dividere den daglige dosis pr. kilogram legemsvægt, svarende til nul-effekt-niveauet i

det udvalgte forsøg, med den valgte (u)sikkerhedsfaktor fastlægges den acceptable daglige indtagelse (ADI), den øvre sikre grænse (for næringsstoffer) (UL), den tolerable daglige indtagelse (TDI) eller den foreløbige tolerable ugentlige indtagelse (PTWI). For tilsætningsstoffer og pesticidrester opgives den acceptable daglige indtagelse, ADI, som mg/kg legemsvægt/dag. Dette antal mg ganget med legemsvægten vil være den dosis, man kan indtage dagligt livet igennem med sikkerhed for, at der ikke er negative sundhedsmæssige effekter.

Der fastsættes ikke ADI-værdier for arveanlægsbeskadigende tilsætningsstoffer og pesticidrester med kræftfremkaldende effekt i dyreforsøg. For uundgåelige forureninger, f.eks. svampegiften aflatoxin, som både er kræftfremkaldende og arveanlægsbeskadigende på én gang, foretages en kvantitativ risikovurdering. Denne beregner det antal kræfttilfælde pr. million mennesker over livstid, der statistisk kan forekomme i en befolkning ved udsættelse for forskellige mængder af aflatoxin.

Indtagelsesvurdering

Bedømmelse af hvor meget forbrugerne indtager eller kan komme til at indtage af stoffet, mikroorganismen eller fødevareren er næste skridt i risikovurderingen. Det kræver informationer om konsum af de relevante fødevarer, f.eks. via generelle kostundersøgelser, og kortlægnings- eller overvågningsundersøgelser af kostens indhold af f.eks. tilsætningsstoffer og forureninger.

Indtagelsesvurderingen sker på basis af viden om befolkningens indtag af forskellige typer fødevarer, dels generelt, dels særlige grupper, dels maksimum og minimum indtag hos enkeltindivider dagligt og over tid. I sin yderste konsekvens kræver en nøjagtig indtagelsesvurdering ganske omfattende studier af befolkningens spisevaner.

Det kræver også præcis viden om den teknologiske anvendelse af et tilsætningsstof, forekomsten af de pågældende mikroorganismer i fødevarer og anvendelsen af nye, f.eks. gen-

splejsede, fødevarer som helprodukter eller halvfabrikata.

Som regel foregår indtagelsesvurderingen i 3 stadier: Det første stadie er en såkaldt budgetberegning, baseret på det fysiologiske behov for indtagelse af fast føde og drikkevarer. Hvis budgetmetoden peger på mulig overskridelse af ADI, UL, TDI eller PTWI, er det nødvendigt at gå videre med beregningen af indtagelsen baseret på faktisk anvendelse eller målt indtagelse i en række forskellige levnedsmiddeltyper.

Hvis denne analyse peger på overskridelse, er 3. trin en vurdering af den faktiske indtagelse af stoffet, mikroorganismen eller den nye fødevarer i særligt følsomme grupper af befolkningen som børn, gamle, kvinder i den fødedygtige alder og befolkningsgrupper med svækket immunsystem.

Risikokarakterisering

Resultaterne af farlighedskarakteriseringen og indtagelsesvurderingen kombineres i 4. trin af risikovurderingen til den afsluttende risikokarakterisering.

Med udgangspunkt heri bestemmes den andel af befolkningen, som kan risikere at få et højere dagligt indtag end den beregnede acceptable daglige indtagelse (ADI), den øvre sikre grænse (UL), den tolerable daglige indtagelse (TDI) eller den foreløbige tolerable ugentlige indtagelse (PTWI). Dernæst beregnes i hvor høj grad denne indtagelse faktisk overskrider ADI, UL, TDI, PTWI.

Overskridelsens betydning for fødevarer sikkerheden vurderes i hvert enkelt tilfælde ud fra viden om det pågældende stof, den pågældende mikroorganisme, den pågældende fødevarer. For tilsætningsstoffer og bekæmpelsesmiddelester vil en overskridelse mindske den faktiske sikkerhedsfaktor for kortere eller længere tid, afhængigt af varigheden af overskridelsen. Hvis ADI er baseret på langtidsforsøg, hvis dosisresponskurven for den kritiske effekt er flad og hvis stoffet ikke opbygges i kroppen, vil

en overskridelse af kortere varighed ikke kompromittere fødevarer sikkerheden. Den sikkerhedsmæssige anbefaling er dog, at indtagelsen tilstræbes holdt inden for den videnskabeligt fastlagte ADI, UL, TDI, PTWI.

Endelig skal risikokarakteriseringen påpege styrker og svagheder i den samlede risikovurdering. Mangel på data i de enkelte faser af risikovurderingen kan føre til mindre sikre konklusioner i den samlede risikovurdering. En videnskabelig usikkerhed i risikovurderingen kan føre til, at myndighederne i risikohåndteringsfasen bør vælge at anvende forsigtighedsprincippet, der medfører strenge forholdsregler over for det pågældende kemikalier, mikroorganismen eller den gensplejsede plante, indtil yderligere data kan give en videnskabelig holdbar risikovurdering.

Samlet giver karakteriseringen en god baggrund for at forstå, hvordan anvendelse og forekomst af konkrete stoffer, mikroorganismer og nye fødevarer bedst kan håndteres i den videre proces, også i lyset af en eventuel videnskabelig (u)sikkerhed.

Nationale og internationale risikovurderinger i fødevarer

Risikovurderingen er den videnskabelige del af den samlede risikoacceptanalyse. En god risikovurdering bygger på tre overordnede principper, nemlig: *Videnskabelighed, uafhængighed og gennemskuelighed*. Dette fremhæves gang på gang både i den danske debat og i EU og FAO/WHO sammenhænge.

I daglig tale omtales både sikkerhedsvurderinger og egentlige risikovurderinger som risikovurderinger. Målet med risikovurderingerne af kemiske stoffer, mikroorganismer og nye fødevarer, f.eks. gensplejsede planter, er at beskrive den aktuelle forventede sundhedsrisiko og at tilvejebringe grundlaget for at fastsætte realistiske og acceptable risikoniveauer og dermed opretholde målet om at vedligeholde og skabe en sikker fødevarerforsyning gennem en maximal grad af fødevarer sikkerhed.

Sikkerhedsvurderinger foretages i Danmark og i EUs og FAO/WHOs videnskabelige komitéer. Disse sikkerhedsmæssige vurderinger omfatter som sagt både tilsætningsstoffer, aromastoffer, pesticider, forureninger, mikronæringsstoffer, nye fødevarer (herunder genetisk modificerede fødevarer) og mikroorganismer. Egentlige kvantitative risikovurderinger udføres sjældent inden for fødevarerområdet.

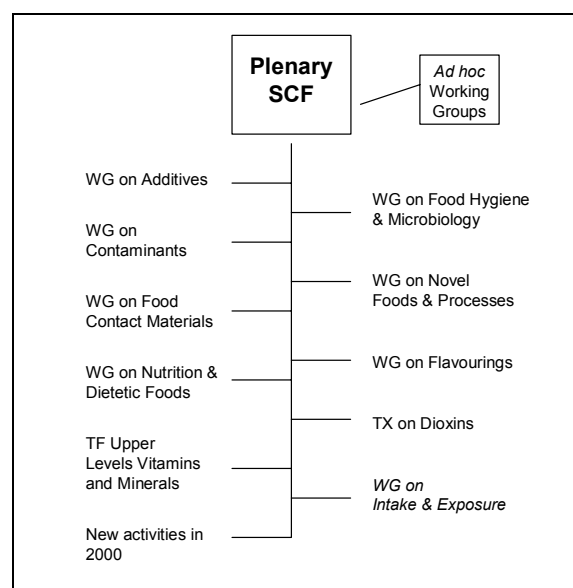
I Danmark foretages de fleste sikkerhedsvurderinger i relation til fødevarer ved Institut for Fødevarsikkerhed og Ernæring ved Fødevarerdirektoratet. Instituttet har arbejdet inden for hele det ovennævnte område i mere end 30 år. Dets risikovurderinger er baseret på forskningsmæssig erfaring i egne laboratorier, hvor stort set alle forsøgstyper nævnt i figur 3 gennemføres for de forskellige produktkategorier. Instituttets risikovurderinger oversendes til Fødevarerdirektoratets administrative afdelinger, som derefter håndterer det videre forløb.

En væsentlig del af instituttets medarbejders arbejdsindsats inden for risikovurdering lægges i ekspertkomitéer inden for EU, inden for de Forenede Nationer, inden for OECD, inden for Europarådet og i nordiske sammenhænge.

En særlig anstrengelse har instituttets medarbejdere gjort sig for at støtte op om arbejdet i Europa Kommissionens Videnskabelige Komité for Fødevarer. Instituttet har haft et medlem af denne komité siden dens dannelse i 1974 og arbejdet for at dække arbejdet både i hovedkomitéen og i dens 8 faste arbejdsgrupper og skiftende temporære arbejdsgrupper (se figur 4). I 3-års perioden 1997-2000 har 7 videnskabelige medarbejdere fra instituttet deltaget i arbejdet i komitéen og dens arbejdsgrupper. Dette sikrer både viden om, hvad der foregår i komitéen og indflydelse på udfaldet af komitéens vurderinger.

Risikovurderingens rolle i den samlede risikoacceptanalyse

Risikoacceptanalysen¹ opdeles som tidligere nævnt i risikovurdering, risikohåndtering og risikokommunikation.

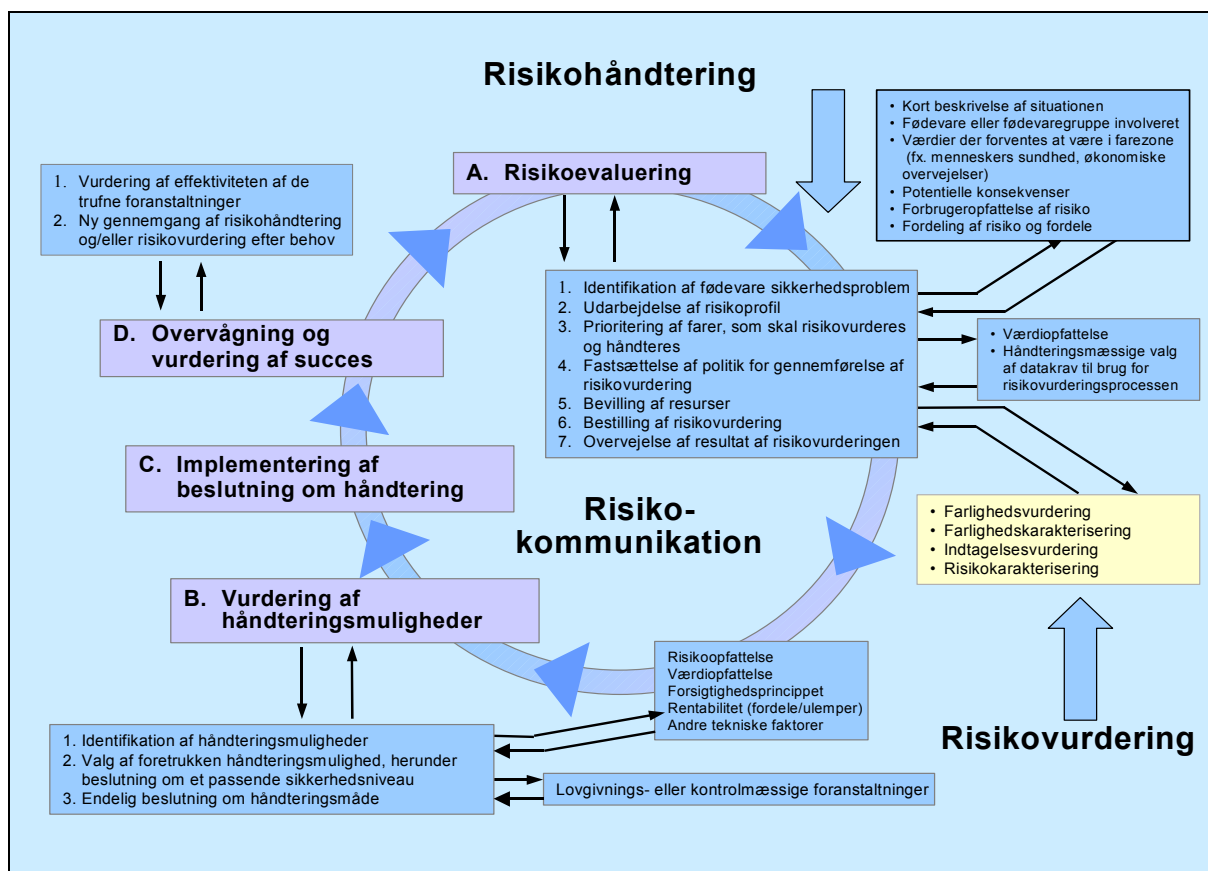


Figur 4. Europa Kommissionens Videnskabelige Komité for Fødevarer (SCF Working Group Structure, 1999).

I 1997 holdt FAO/WHO en konsultation i Rom om risikohåndtering og fødevarsikkerhed med det formål nærmere at forklare og definere risikohåndteringsprocessen. Rapporten fra denne konsultation satte et godt perspektiv på sammenhængen mellem risikohåndtering, risikovurdering og risikokommunikation. Konklusionerne og anbefalingerne i rapporten er samlet i figur 5.

Som det fremgår af figur 5, kan risikohåndteringsprocessen ses som et cirkulært forløb, hvor man hver gang kommer tilbage til udgangspunktet, nemlig fornyet stillingtagen til risikoen ved stoffet, mikroorganismen eller fødevareren. I virkeligheden bør man se det cirkulære forløb i en tredje dimension, hvor cirk-

¹ Jeg foretrækker ordet "risikoacceptanalyse" frem for "risikoanalyse", dels fordi hele analysen drejer sig om at vurdere under hvilke omstændigheder man vil acceptere en risiko eller forkaste en risiko af en vis størrelse, dels fordi ordet "risikoanalyse", både på dansk og på andre sprog, ofte anvendes i mere snæver betydning, hyppigst med samme betydning som ordet "risikovurdering".



Figur 5. Risikoacceptanalysen

len er en spiral: Hver gang man kommer hele vejen rundt og tilbage til startpunktet, gør man det med en højere grad af viden og erfaring. Derfor fører hver ny tur rundt i håndterings-cirklen eller spiralen til en endnu bedre og videnskabeligt mere sikker risikohåndtering. I praksis kan en tur rundt i "cirklen" tage fra få minutter til flere år.

Denne "cirkulære" risikohåndtering opdeles ifølge FAO/WHO i 4 faser: Først en *risikoevaluering*, så en *vurdering af håndteringsmuligheder*, så *implementering af beslutningen om håndteringen* og endelig *overvågning og vurdering af graden af succes*.

I risikoevalueringsfasen identificeres fødevarer-sikkerhedsproblemet, problemet prioriteres på basis af en analyse, som inddrager en række interessenter (se figur 5, kassen øverst til

højre), og endelig bestilles en risikovurdering. Når risikovurderingen foreligger, konkluderes risikoevalueringsfasen.

Den videnskabelige risikovurdering er altså - som det fremgår af figur 5 - den tekniske "underleverandør" til det stadie i risikohåndteringen, der hedder risikoevaluering. I figur 5 er det boksen i nederste højre hjørne. Det er vigtigt, at risikovurderingen kun inddrager de naturvidenskabelige aspekter og ikke inddrager andre samfundsmæssige, herunder samfundsvidenskabelige, discipliner og overvejelser i sine konklusioner. Styrken ved den naturvidenskabelige risikovurdering er, at den alene inddrager de naturvidenskabelige aspekter omkring sundhed og sundhedsskader og ideelt set er en objektiv vurdering, der med lige stor tillid kan anvendes af fødevarerindustri, forbrugere, myndigheder og samfundsforskere.

Det er først under vurderingen af håndteringsmuligheder, at både risikoopfattelse, værdiopfattelse, herunder etik og moral, forsigtighedsprincippet og de såkaldte fordele og ulemper inddrages.

Dernæst føres den valgte risikohåndteringsmulighed ud i livet og dens gennemførelse overvåges. Til slut vurderes dens succes, både ud fra den rent fødevarerisikommæssige synsvinkel, og ud fra et generelt samfundsmæssigt synspunkt, f.eks. funktionen af de valgte alternativer.

Hermed er risikoacceptanalysecirklen sluttet. Måske ligger der nye sikkerheds- og sundhedsmæssige data, som nødvendiggør en ny risikovurdering. Måske er der andre faktorer, f.eks. etiske eller miljømæssige forhold, som gør, at hele håndteringsprocessen bør analyseres igen. Så køres cirklen igennem igen....

Sammendrag og konklusion

Den naturvidenskabelige risikovurdering har en central rolle i debatten om fødevarerisikohed. Den består af 4 delelementer:

1. Farlighedsvurderingen, som belyser hvilke slags sundhedsskadelige virkninger, det pågældende stof eller den pågældende mikroorganisme kan have.
2. Farlighedskarakteriseringen, som beskriver og vurderer sammenhæng mellem indtagelse af forskellige mængder af stoffet og sandsynligheden for forekomst af sundhedsskader i mennesker.
3. Indtagelsesvurderingen, som belyser størrelsen af de aktuelle eller forventede indtagelser.
4. Risikokarakteriseringen, som udregner sandsynligheden for, at der kan komme sundhedsskader i befolkningen som sådan eller i specielt udsatte grupper ved stoffets faktiske anvendelse eller forekomst i fødevarerne.

Risikovurderingerne udgør det biologiske beslutningsgrundlag for de samfundsmæssige beslutninger om håndtering af de fødevarerisikoheds-

hedsmæssige risici. Den konkrete risikovurdering udarbejdes på basis af en bestilling, der igen er resultatet af en administrativ prioriteringsproces og en resursebevilling. Den færdige risikovurdering indgår i den videre håndteringsproces, som omfatter både risikoopfattelse, værdiopfattelse og forsigtighedsprincippet og rentabilitet (fordele/ulemper). Det er vigtigt at forstå, at risikovurderingens rolle er at være objektiv sparringspartner for samfundets beslutningstagere i videste forstand.

Litteratur

1. Danmark som foregangsland: FØDEVARESIKKERHED – Hovedrapport. Regeringen, november 1998.
2. Application of Risk Analysis to Food Standards Issues. Report of the Joint FAO/WHO Expert Consultation, Geneva, Switzerland, 13-17 March 1995. WHO, Geneva 1995.
3. Risk Management and Food Safety. Report of a Joint FAO/WHO Consultation, Rome, Italy, 27 to 31 January 1997. FAO Food and Nutrition Paper Number 65, Rome, 1997.
4. The Presidential/Congressional Commission on Risk Assessment and Risk Management: Framework for Environmental Health Risk Management. Final Report, Volume 1, Washington, 1997.
5. The Presidential/Congressional Commission on Risk Assessment and Risk Management: Risk Assessment and Risk Management In Regulatory Decision-Making. Final Report, Volume 2, Washington, 1997.
6. First report on the harmonisation of risk assessment procedures – Part 1: The Report of the Scientific Steering Committee's Working Group on Harmonisation of Risk Assessment Procedures in the Scientific Committees advising the European Commission in the area of human and environmental health – 26-27 October 2000 (published on the internet 20.12.2000).
7. First report on the harmonisation of risk assessment procedures – Part 2: Appendices - 26-27 October 2000 (published on the internet 20.12.2000).

Artiklen er tidligere bragt i Dansk Veterinærtidsskrift 2001 .84. 15 1/8.

Forsigtighedsprincippet

Af Anders Carlsen, Embedslægerne i Viborg Amt

Indledning

Ideen med at handle ekstra forsigtigt under ukendte eller usikre omstændigheder er urgammel og har altid været inddraget så længe mennesker har haft forebyggende love, regler eller andre foranstaltninger. Inden for den almindelige hygiejne, hvor målsætningen har været ren luft, rent vand og sunde levekår og vaner i det hele taget, har forsigtighedsprincippet implicit haft en central placering.

Princippet har også implicit været taget i anvendelse i forebyggende miljølovgivning fra begyndelsen, d.v.s. fra starten af 1970'erne, i f.eks. Tyskland og Danmark.

Betegnelsen "forsigtighedsprincippet" eller "precautionary principle" blev indført og princippet formuleret i forbindelse med Nordsøkonferencerne i 1980'erne, første gang i Bremen i 1984, hvor det hedder i Ministers' Conclusions of the Conference: "Conscious that damage to the marine environment can be irreversible or remediable only at considerable expense and over long periods and that, therefore, coastal states and the EEC must not wait for proof of harmful effects before taking action."

Siden er princippet inddraget i bl.a. Rio-deklARATIONEN, Maastricht-traktaten og i bl.a. den danske miljøbeskyttelseslov i starten af 1990'erne. Forsigtighedsprincippet findes således udtrykt i talrige internationale konventioner, deklARATIONER og i EU- og dansk lovgivning i lidt forskellige formuleringer, men med samme begrebsmæssige indhold.

Ved alle formuleringer af forsigtighedsprincippet er princippet knyttet til forebyggelse og herunder inddragelse af ikke fuldt dokumenterede risici som grundlag for regulering. I mange tilfælde er der lagt vægt på alvoren af de potentielle skader og på målsætningen om et højt beskyttelsesniveau som argument for at

tillægge forsigtighedsprincippet stor vægt. I nogle af de senere dokumenter er princippet indhold forudsat og dets anvendelse ikke fuldstændigt klart afgrænset, hvilket muligvis har været anledningen til forskellige nye misforståede fortolkninger.

Formålet med denne redegørelse er at beskrive, begrunde og kommentere forsigtighedsprincippet som et administrativt princip samt at beskrive dets indplacering i lovgivning og kravfastsættelse. Princippet er illustreret med eksempler i relation til miljøfremmede stoffer, vel vidende at princippet er lige så relevant inden for andre områder.

Forsigtighedsprincippets tilknytning til forebyggelse

Forebyggelse inden for miljøområdet sigter mod at forhindre eller i det mindste nedsætte sandsynligheden for fremtidige skader på sundhed og miljø. Ofte er der tale om formodede eller mistænkte skadevirkninger som følge af menneskelige aktiviteter. I mange af disse tilfælde kan nødvendigheden af forebyggende indgreb kun sandsynliggøres i varierende omfang, men ikke endeligt bevises, idet et krav om bevis ville medføre, at indgreb først kunne ske, når de skader, der skulle forebygges, havde fundet sted. Anvendelse af forsigtighedsprincippet er således ofte en forudsætning for at kunne forebygge.

Forsigtighedsprincippet indebærer, at der kan og bør gribes ind, før der foreligger endeligt bevis på skadelige effekter. Ved anvendelsen af forsigtighedsprincippet "lader man som om" en mistænkt risiko faktisk eksisterer og regulerer med henblik på forebyggelse heraf. Behovet for anvendelse af forsigtighedsprincippet for at sikre målet om forebyggelse er større, jo større usikkerhed der er om effekternes omfang, jo alvorligere af natur disse må mistæn-

kes for at være og desto højere beskyttelsesniveau, der tilstræbes. Derfor har forsigtighedsprincippet i international og national ret også været specielt knyttet til forebyggelse af mulige alvorlige eller irreversible skader.

En "omvendt bevisbyrde" udgave af forsigtighedsprincippet indebærer, at det forinden en handling udføres bevises, at handlingen ikke medfører skade på sundhed eller miljø, d.v.s. det forudsættes, at enhver handling vil medføre skade indtil det modsatte er "bevist".

Administrativ regelfastsættelse og principper

Myndigheders administrative fortolkning af forsigtighedsprincippet er baseret på princippet definitioner i internationale konventioner og deklamationer, herunder i Rio-princippet og i EU-traktaten. Princippet har for danske myndigheder en høj juridisk status, og når der arbejdes for at få forsigtighedsprincippet indarbejdet i konventioner, deklamationer, retsakter eller i politiske erklæringer, opfattes det ofte som en forudsætning for at miljøets interesser bliver varetaget.

Administrativt fastsatte regler og krav skal have hjemmel i lovgivning. Administrativ praksis tager sigte på opnåelse af overordnede politisk fastsatte mål. Til opnåelse af disse mål kan der i lovgivning eller retspraksis være givet anvisning på (og dermed hjemmel til) at benytte nogle administrative principper. De overordnede mål er f.eks. :

- En bæredygtig udvikling, som skal sikre kommende generationer lige så gode livsvilkår som den eksisterende.
- Et højt beskyttelsesniveau, som skal sikre, at alle mennesker - også særligt følsomme - samt dyr, planter og de fysiske rammer for deres eksistens skal beskyttes med en høj grad af sikkerhed.
- At forebygge forurening.

Eksempler på juridiske, administrative og politiske principper, som anvendes ved gennemførelsen af lovgivning for at nå de overordnede mål (f.eks. Miljøbeskyttelseslovens § 3: Ved

lovens administration ...) eller som anses for grundlæggende i al regulering, er:

- Risikoreduktionsprincippet, som indebærer, at man skal tilstræbe løsninger (f.eks. renere teknologi (RT), best available technology (BAT) og best environmental practice (BEP) samt substitution), der medfører mindst mulig risiko i hele livscyklus. Anvendelse af risikoreduktionsprincippet giver ikke i sig selv nogen garanti for et højt beskyttelsesniveau eller for at nogen af de øvrige målsætninger opfyldes.
- Forsigtighedsprincippet (precautionary principle eller precautionary approach), som er knyttet til ufuldstændig dokumentation af nødvendigheden af forebyggende indgreb.
- Proportionalitetsprincippet, som skal sikre den enkelte borger mod indgreb, der ikke står i rimeligt forhold til det ønskede mål.
- "Forureneren betaler princippet", hvorefter en (potentiel) forurener skal afholde de omkostninger, der er forbundet med forurening, (f.eks. London Convention, Draft Protokol 1996, Art. 3(2): "...bear the cost of meeting the pollution prevention and control requirement for the authorized activities, having the regard to the public interest.").

De fleste af de nævnte principper anvendes hovedsagelig eller udelukkende ved central fastsættelse af almene regler, som skal være overholdt overalt. Dette gælder bl.a. Forsigtighedsprincippet. Andre benyttes også ved fastsættelse af konkrete krav, som ved godkendelse af en virksomhed i henhold til Miljøbeskyttelsesloven. Dette gælder f.eks. Proportionalitetsprincippet og Risikoreduktionsprincippet ved krav vedr. anvendelse af RT, BEP og BAT.

Ved den mere detaljerede regel- og kravfastsættelse, både centralt og decentralt, foretages altid en afvejning af forskellige hensyn ved forfølgelsen af de overordnede mål. I denne afvejning kan de ovenfor nævnte principper tillægges varierende vægt. Regel- og kravfastsættelse er derfor *ikke* alene baseret på, eller udtryk for, et enkelt princip. Det er klart, at når der lægges større vægt på et af principperne, kan det medføre en svagere relativ vægtning af andre principper. Afvejningen af principperne bør finde sted på en måde, således at opnåelsen af de overordnede formål sikres.

Den direkte sammenknytning af regulering og principper har ført til en fejlagtig sammenblanding af regler med principper, ikke mindst hvad angår forsigtighedsprincippet.

Eksempler på forsigtighedsprincippet i international og dansk ret

Rio-deklarationen

I den nok bredest vedtagne definition af princippet i Rio-deklarationens artikel 15 hedder det:

“In order to protect the environment, the *precautionary approach* shall be widely applied by States according to their capabilities. Where there are threats of serious or irreversible damage, lack of full certainty shall not be used as a reason for postponing cost-effective measures to prevent environmental degradation”.

I Rio-deklarationens definition står at mangel på dokumentation ikke må bruges til at udsætte forebyggende foranstaltninger for at undgå ødelæggelse af miljøet, *når disse foranstaltninger er cost-effective*. Herved præciseres i hvilke situationer, der i Rio var enighed om at anvende forsigtighedsprincippet. Når formuleringen er som den er, hænger det formentlig sammen med, at nogle lande ønskede en understregning af, at der ved konkret regulering skal ske en afvejning af alle fordele og ulemper.

EU-Traktaten

Der findes ikke i EU-Traktaten nogen definition af forsigtighedsprincippet. I *EU-Traktatens* (Nice) artikel 174, stk. 2 står der følgende: “Fællesskabets politik på miljøområdet tager sigte på et højt beskyttelsesniveau under hensyntagen til de forskelligartede forhold, der gør sig gældende i de forskellige områder i Fællesskabet. Den bygger på *forsigtighedsprincippet* og princippet om forebyggende indsats, princippet om indgreb over for miljøskader fortrinsvis ved kilden, og princippet om, at forurenere betaler.

Ser man på *kemikaliedirektiverne*, er disse næsten alle harmoniserede d.v.s. maximumdirektiver, hvor Traktatens artikel 95 kan anvendes. Her står bl.a. følgende:

Stk. 3 “ Kommissionens forslag i henhold til stk. 1 (indbyrdes tilnærmelse - det indre mar-

ked) inden for sundhed, sikkerhed og miljøbeskyttelse skal bygge på et *højt beskyttelsesniveau*”. Tidligere har notification af national – herunder dansk - anvendelsesbegrænsningsregulering (af kemikalier, der ikke allerede reguleres af EU) ikke skullet ledsages af dokumentation for de effekter, som er blevet anført som begrundelse for begrænsningen. I dag skal der vedlægges dokumentation og angivelse af substitutionsmuligheder.

Ofte bliver manglende viden om effekter brugt som undskyldning for ikke at indføre begrænsninger, d.v.s. det modsatte af forsigtighedsprincippet. Målsætningen om “højt beskyttelsesniveau” anføres altid i præamplerne til direktiverne, men har som regel ingen praktisk betydning.

Dansk lovgivning

Forsigtighedsprincippet er knyttet til forebyggelse i bl.a. den danske miljøbeskyttelseslov og havbeskyttelseslov. I disse loves § 3, stk. 2 står således: Ved bedømmelse af omfanget og arten af foranstaltninger til *forebyggelse* og imødegåelse af forurening skal der lægges vægt på:

1. de ydre omgiversers beskaffenhed og *forureningens sandsynlige virkning* på disse.

I fortolkningen af Miljøbeskyttelseslovens § 3, stk. 2 (Orientering fra Miljøstyrelsen, Nr. 6, 1991) angives det at:

“Denne formulering (*forureningens sandsynlige virkning*) er valgt for at lovfæste det såkaldte forsigtighedsprincip, der er fastslået i forskellige internationale sammenhænge. Princippet går ud på, at mangel på fuld videnskabelig sikkerhed ikke må anvendes til at begrunde, at der ikke gribes ind ved risiko for alvorlige og uoprettelige skader på miljøet. Princippet får betydning ved regelfastsættelse. Det fastslås, at Miljøministeriet ved udstedelse af regler og vejledninger kan operere med sikkerhedsfaktorer ved fastsættelse af grænseværdier eller retningslinier for forureningsmæssige beregninger på de områder, hvor der ikke foreligger et tilstrækkelig eksakt videngrundlag. Det er ikke hensigten, at der herudover skal indgå et selvstændigt forsigtighedsprincip ved miljømyndighedernes afgørelse af konkrete sager.”

Princippet indebærer altså, at der i grundlaget for regulering eller kravfastsættelse som led i en forebyggende indsats skal inddrages data/oplysninger/viden, som ikke er fuldt ud dokumenteret. Det understreges, at den hjemlede anvendelse af forsigtighedsprincippet (også?) omfatter sikkerhedsfaktorer (kvantitativt aspekt). Denne understregning betyder formentlig ikke en indskrænkning af princippet bredere (også kvalitative) anvendelse, men dette kan synes lidt uklart. Det angives, at forsigtighedsprincippet kan anvendes ved regel-dannelse, men ikke i konkret sagsbehandling, hvilket formentlig skyldes ønsket om ensartet behandling af forskellige sager.

Grænseværdier og sikkerhedsfaktorer

Grænseværdier indgår altid som et sidste led i en række foranstaltninger, der skal beskytte sundhed og miljø. De skal først bruges efter at andre muligheder for at opnå de generelle målsætninger om, at der ikke må ske bevidst forurening af jord og grundvand og at drikkevand skal være uforurenet, lugtfrit, klart og vel-smagende er udtømte - eller efter at mulighederne for anvendelse af RT, BAT og substitution er udtømte, når det gælder industrielle udledninger.

Ved fastsættelse af grænseværdier inden for bl.a. WHO og miljøadministrationer i de fleste lande er det praksis at anvende sikkerhedsfaktorer for at kompensere for manglende viden. Det gælder dels manglende viden om forskelle mellem et stofs skadelige effekter på forsøgsdyr og mennesker (sikkerhedsfaktor SF-I), dels manglende viden om de mulige særligt skadelige effekter hos særligt følsomme mennesker (f.eks. fostre og børn) (sikkerhedsfaktor SF-II) og dels den ukendte usikkerhed forbundet med eventuelle forsøgsdata af mindre god kvalitet eller relevans (sikkerhedsfaktor SF-III). Sikkerhedsfaktorerne er traditionelt fastsat til henholdsvis 10, 10 og fra 1 og opefter, afhængig af en konkret vurdering. Den samlede sikkerhedsfaktor beregnes herefter som produktet af SF-I, SF-II og SF-III og bliver således typisk af størrelsesorden fra 100 og opefter. Samlet repræsenterer anvendelsen af data med en varierende dokumenteret kvalitet og relevans samt

sikkerhedsfaktorer en særlig praksis for anvendelse af forsigtighedsprincippet, hvor reguleringen har en mere kvantitativ karakter.

Overholdelse af grænseværdier sikrer ikke at de overordnede mål om højt beskyttelsesniveau opfyldes - hvilket understreges af en række voksende forureningsrelaterede sundheds- og miljøproblemer. Der er en række usikkerheder i forbindelse med fastsættelse af grænseværdier, som det ikke er og formentlig aldrig vil blive muligt at opnå tilstrækkelig viden om. Nogle af disse er nævnt ovenfor som begrundelse for anvendelse af sikkerhedsfaktorer. Men der er ikke dokumentation for at disse sikkerhedsfaktorer generelt er store nok til at yde tilstrækkelig beskyttelse. De dyreforsøg, der oftest er grundlaget for fastsættelse af grænseværdier, foretages med genetisk ensartede sunde dyr (oftest mus eller rotter) igennem det meste af deres - i sammenligning med mennesker - meget korte levetid under ensartede trygge forhold med ensartet tilstrækkeligt foder og kun en skadevoldende påvirkning. Der foretages et betydeligt - men stadig begrænset antal - undersøgelser på dyrene og med det begrænsede antal dyr, der indgår i undersøgelserne, er der en ikke uvæsentlig statistisk usikkerhed omkring resultaterne. Der findes meget stor genetisk variation mellem mennesker og store forskelle hvad angår levevilkår, ligesom mennesker udsættes for en lang række forskellige risikofaktorer og belastninger, som kan give samvirkende effekter.

Hertil kommer, at der stilles langt større krav til den statistiske sikkerhed, når det gælder mennesker, idet en øget sygelighed på f.eks. få promille har store samfundsmæssige konsekvenser. Nogle for mennesker væsentlige effekter som "lettere" udviklingshæmning eller adfærdsforstyrrelser kan være vanskelige overhovedet at påvise i dyreforsøg.

Derfor anvendes grænseværdier i Danmark hovedsageligt i forbindelse med utilsigtet eller uundgåelig forurening. Konsekvenserne for sundhed og miljø ved en (radikal) ændring af policy til at acceptere en generel forurening af f.eks. drikkevand med mange kemiske stoffer

op til nogle grænseværdier er i dag helt uforudsigelige. En sådan policy ville selvsagt ikke være i overensstemmelse med anvendelse af forsigtighedsprincippet eller med de politisk fastsatte mål om forebyggelse og bæredygtighed.

Også Lov om kemiske stoffer og produkter "har til formål at forebygge sundhedsfare og miljøskade i forbindelse med fremstilling, opbevaring, anvendelse og bortskaffelse af kemiske stoffer og produkter".

Til opfyldelse af formålet kan der lægges vægt på mulighederne for at fremme renere teknologi (risikoreduktionsprincippet). Desuden skal loven (§ 2) "sikre, at der tilvejebringes fornødne oplysninger om kemiske stoffer og produkter, der sælges her i landet, og sikre, at der kan foretages regulering af salg og anvendelse af de kemiske stoffer og produkter, som er eller på grund af foreliggende undersøgelser eller erfaringer *formodes* at være farlige for sundheden eller skadelige for miljøet." Desuden anføres i § 2, stk. 2: "Ved bedømmelsen af arten og omfanget af de foranstaltninger, der træffes i medfør af denne lov for at forebygge miljøskader, skal der på den ene side lægges vægt på den skade på miljøet, som stoffet eller produktet *kan* medføre, og på den anden side de tekniske og økonomiske konsekvenser, herunder de omkostninger, sådanne foranstaltninger medfører, såvel for samfundet som helhed som for de berørte producenter, importører og brugere."

Det fremgår indirekte, at der også i denne lov kan tages udgangspunkt i ikke fuldt dokumenterede risici samt at der ved valg af regulering til opfyldelse af formålet skal foretages en afvejning af flere principper, heriblandt forsigtighedsprincippet, risikoreduktionsprincippet og proportionalitetsprincippet.

Diskussion af nogle spørgsmål om forsigtighedsprincippets placering og anvendelse inden for miljølovgivning.

Mens der er vidtgående enighed om princippet's begrebsmæssige indhold og mening er an-

vendelsen af princippet inden for regel- og kravfastsættelse genstand for diskussion. Nogle af de hyppigst fremsatte spørgsmål omfatter:

Hvor går grænsen for at en mistanke er velbegrunder nok til at det giver anledning til at forsigtighedsprincippet kan tages i anvendelse – d.v.s. for at det mistænkte problem kan tages så alvorligt, at det skal forebygges?

Hvor velbegrunder mistanken skal være afhænger bl.a. af målsætningen – d.v.s. især det ønskede beskyttelsesniveau. Derfor kan der ikke gives faste retningslinier herfor, men nok nogle muligheder for at begrunde en mistanke eller behovet for anvendelse af princippet (her eksempelvis med kemiske stoffer):

- analogibetraktninger, f.eks. baseret på strukturaktivitetsanalyser m.m.
- persistens, fordi eventuelle ikke opdagede problemer i givet fald kan blive langvarige.
- viden, som indirekte peger på et potentielt problem, selv om de kausale forhold er usikre.
- konsekvenserne ved at man ikke forebygger og de mistænkte skader så (mod forventning) indtræffer.

Hvor går grænsen mellem at en effekt er uacceptabel og at den kan tolereres – hvornår er en effekt alvorlig eller irreversibel?

Igen afhænger det af målsætningen - f.eks. højt beskyttelsesniveau eller bæredygtighed, men også af hvem, der udsættes for den potentielle risiko - om den enkelte har mulighed for at unddrage sig risikoen eller sige nej til at blive udsat for risikoen. Derfor afhænger grænsen for hvornår en effekt er uacceptabel f.eks. af om det drejer sig om arbejdsmiljø, udeluft, levnedsmidler eller andre produkter.

I de tilfælde, hvor man i praksis har anvendt forsigtighedsprincippet, har der været en generel tendens til blot at henvise til en mulig skade - uden yderligere at kræve, at denne skal være alvorlig eller irreversibel. Hvem skal også afgøre, hvornår en skade er "alvorlig" for andre? Er lugtgener alvorlige?

En skade kaldes ofte reversibel, hvis den tilsyneladende forsvinder eller heler op, når den forårsagende påvirkning ophører efter kort tid. Men selv en påvirkning, som "kun" giver anledning til reversible skader ved kortvarig påvirkning, kan, hvis den fortsætter længere end en kort tid, medføre et varierende antal af direkte og indirekte varige eller irreversible skader. Begrebet reversibel har for så vidt overhovedet ingen mening ved en kontinuerlig langvarig påvirkning. Hvad hjælper det, at det letter, når skoen kommer af, hvis den bliver på hele livet.

Hvilken status i mere juridisk forstand, skal man tillægge princippet?

Princippet har allerede opnået en betydelig juridisk status, f.eks. i forbindelse med regelfastsættelse vedrørende godkendelse af virksomheder i henhold til kapitel 5 i Miljøbeskyttelsesloven. Miljøbeskyttelsesloven giver således ministeren hjemmel til at fastsætte vejledende grænseværdier og til at forsigtighedsprincippet anvendes ved regelfastsættelser. Dette gælder både princippet kvalitative aspekt, f.eks. at et stof på mistanke om kræftfremkaldende effekt henføres til hovedgruppe 1 i Luftvejledningen medførende skærpede krav til rensning eller substitution, og det kvantitative aspekt, hvor der både internationalt og i Danmark anvendes sikkerhedsfaktorer ved fastsættelsen af kvalitetskrav i miljøet. Både i Danmark og internationalt er der eksempler fra retssager på, at bevisbyrden for at en central myndighed har lagt unødvendig stor vægt på forsigtighedsprincippet er lagt på den virksomhed, til hvem kravene er stillet. Dette er i overensstemmelse med, at det er ministeren/regeringen, der har ansvaret for at sikre det lovmæssigt politisk fastlagte beskyttelsesniveau.

Er princippet en hindring for eller på anden måde i modstrid med økonomisk vækst, forbedring af befolkningens velfærd på andre måder eller med en udvikling baseret på cost-benefit vurderinger? - med andre ord koster det noget at anvende princippet?

Der findes ikke dokumentation for dette på samfundsplan. Der er ikke påvist en negativ sammenhæng mellem forebyggende miljøkrav på den ene side og rigdom, vækst og velfærd på den anden side i forskellige lande - tværtimod. Desuden vil manglende forebyggelse af sundheds- og miljøskader med sikkerhed føre til store fremtidige udgifter til sundhedsvæsen, oprydning og genopretning. Ligeledes er miljøkrav generelt i overensstemmelse med en bedre ressourceudnyttelse. Der er således ikke holdpunkt for at forebyggende miljøregulering standser vækst. På nogle områder er der snarere erfaring for, at den kan lede og stimulere vækst og teknologiudvikling i cost-benefit/effective-rigtig retning.

Konklusioner

Det begrebsmæssige og administrative formelle indhold af forsigtighedsprincippet er fastlagt i en langvarig tradition, men anvendelsen og den vægt, det skal gives i konkrete situationer, er til stadig diskussion. Som rettesnore herfor må lægges de politisk fastsatte overordnede målsætninger om forebyggelse og beskyttelsesniveau. På de områder, som embedslægerne varetager på miljøområdet, er det i lovgivningen fastslået, at der tilstræbes en høj grad af forebyggelse og et højt beskyttelsesniveau for miljø og sundhed. Embedslægerne må som de sundhedsfaglige rådgivere derfor fastholde disse målsætninger i deres rådgivning. Det er de udøvende myndigheders ansvar at afveje de sundhedsmæssige hensyn med andre hensyn.

Ph.d.-afhandling

Hormonforstyrrende stoffers effekt på rottetestiklen undersøgt med histologiske og stereologiske metoder

Af Majken Dalgaard, Institut for Fødevarer-sikkerhed og Ernæring, FDIR

Baggrund

I begyndelsen af 1990'erne blev der fremsat den hypotese, at det mulige fald i mænds sædkvalitet gennem de sidste 50 år og den øgede incidens af testikelkræft samt genitale abnormiteter hos mænd har en fælles årsagssammenhæng. I vildtlevende dyr rapporteres i øvrigt om udviklings- og reproduktionsforstyrrelser, som for eksempel feminisering af de eksterne kønsorganer, nedsat fertilitet hos pattedyr og tyndskallede æg hos flere fuglearter. Disse fund kan muligvis skyldes tilstedeværelsen af hormonforstyrrende stoffer i miljøet og i vore fødevarer.

På Institut for Fødevarer-sikkerhed og Ernæring blev der i 1996 igangsat et forskningsprojekt omhandlende kemiske stoffer, mistænkt for hormonforstyrrende effekter. Denne afhandling beskæftiger sig primært med de testikeltoksiske undersøgelser i dette projekt. Hovedvægten ligger især på metoder til belysning af effekter på Sertolicellens morfologi og funktion samt en undersøgelse af det totale antal af disse celler i testiklen hos rotter, idet Sertolicellen har afgørende betydning for antallet af modne og funktionsdygtige spermatiser.

Materialer og metoder

Følgende stoffer er undersøgt *in vivo*:

- Phthalaterne di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) og mono-(2-ethylhexyl)phthalat (MEHP)
- 4-*n*-Nonylphenol
- Toluen
- Diethylstilbøstrol (DES)
- Vinclozolin

Følgende metoder er anvendt til belysning af stoffernes testikeltoksiske effekt:

- Histopatologi
- Immunhistokemi
- Stereologi

Resultater og konklusion

Antallet af Sertoliceller samt længde og diameter af *tubuli seminiferi contorti* blev undersøgt med stereologiske metoder efter eksponering af rotter for DES eller 4-*n*-nonylphenol under drægtigheden. I dette forsøg er der påvist en statistisk signifikant reduktion i det totale antal af Sertoliceller i testiklen hos rotter doseret med DES sammenlignet med kontroldyr, mens der ikke blev observeret forskelle i celleantallet hos rotter doseret med 4-*n*-nonylphenol.

De stereologiske undersøgelser viser, at bestemmelse af det totale antal Sertoliceller i testiklerne er velegnet til påvisning af effekter af DES, i en lavere dosis, end det har været muligt at observere ved undersøgelse af andre parametre som testikelvægt, histopatologi og længde- og diameter af *tubuli seminiferi contorti*. Ifølge hypotesen, fremsat af Sharpe og Skakkebæk (1993), kan et fald i sædcellekonzentrationen være en følge af nedsat antal Sertoliceller. Ved stereologiske metoder er det her påvist, at antallet af Sertoliceller kan nedsættes efter eksponering for det potente østrogen DES. Antallet af Sertoliceller anses derfor for en anvendelig parameter i den videre forskning af de hormonforstyrrende stoffers effekt på mænds sædkvalitet.

Generelt åbner metoderne op for nye indfaldsvinkler til undersøgelse af kemiske stoffer med lignende hormonvirkninger. Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated nick end labelling (TUNEL)-farvningen til påvisning af apoptose og de immunhistokemiske metoder til undersøgelser af vimentin og androgenreceptoren er dog mere anvendelige til afklaring af mekanistiske sammenhænge end nødvendigvis sensitive effektparametre. Ud fra undersøgelserne kan det konkluderes, at det med TUNEL ikke har været muligt at påvise effekter af

MEHP i lavere doser end beskrevet i litteraturen, hvorimod lokaliseringen af vimentinfilamenter i Sertolicellerne tilsyneladende er både en tidlig og relativt sensitiv parameter for phthalatinduceret Sertolicelletoksicitet.

Afhandlingen er baseret på følgende 6 artikler, der kan rekvireres hos forfatteren. Selve afhandlingen kan også rekvireres hos forfatteren, så længe oplag haves.

- I. Dalgaard M, Østergaard G, Lam HR, Hansen EV, Ladefoged O. Toxicity study of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in combination with acetone in rats. *Pharmacol & Toxicol* 2000;86,92-100.
- II. Dalgaard M, Nellemann C, Lam HR, Sørensen IK, Ladefoged O. The acute effects of mono-(2-ethylhexyl)phthalate (MEHP) on testes of prepubertal Wistar rats. *Toxicol Lett* 2001; 122,69-79.
- III. Dalgaard M, Hossaini A, Hougaard KS, Hass U, Ladefoged O. Developmental toxicity of toluene in male rats: effects on semen quality, testis morphology, and apoptotic neurodegeneration. *Arch Toxicol* 2001;75,103-9.
- IV. Dalgaard M, Pilegaard K, Ladefoged O. In utero exposure to diethylstilbestrol or 4-n-nonylphenol in rats: Number of Sertoli cells, diameter and length of seminiferous tubules estimated by stereological methods. *Pharmacol & Toxicol* 2002;90 (in press).
- V. Hossaini A, Dalgaard M, Vinggaard AM, Frandsen H, Larsen JJ. In utero reproductive study in rats exposed to nonylphenol. *Reprod Toxicol* 2001;15,537-43.
- VI. Nellemann C, Vinggaard AM, Dalgaard M, Hossaini A, Larsen JJ. Quantification of anti-androgen effect determined by lightcycler technology. *Toxicol* 2001;163 29-38.

AMIs formidlingsmøder

Arbejdsmiljøinstituttets formidlingsmøder har til formål at gøre resultaterne fra forskningen tilgængelige i en form, der henvender sig til arbejdsmiljøprofessionelle og forskerkolleger inden for det pågældende faglige område. Det drejer sig om den nyeste viden hentet fra AMIs egen forsknings- og undersøgelsesvirksomhed, anden arbejdsmiljøforskning og beslægtede forskningsområder. Der er gratis adgang og tilmelding er ikke nødvendig.

Computerarbejde og gener i bevægeapparatet

Mødeleder: Seniorforsker Chris Jensen, AMI.

Tid: Fredag den 3. maj 2002 kl. 12.30-15.00
Sted: Arbejdsmiljøinstituttet, København.

Tid: Fredag den 17. maj 2002 kl. 12.00-15.00
Sted: Studenternes Hus, Århus Universitet.

Repetitivt arbejde – stress, træthed og fysiologiske effekter

Mødeleder: Seniorforsker Åse Marie Hansen, AMI.

Tid: Fredag den 24. maj 2002 kl. 12.30-15.00
Sted: Arbejdsmiljøinstituttet, København.

Tid: Fredag den 7. juni 2002 kl. 12.00-15.00
Sted: Studenternes Hus, Århus Universitet.

Sikkerhedskultur og forebyggelse af ulykker

Mødeleder: Kim L. Mikkelsen, AMI.

Tid: Fredag den 24. maj 2002 kl. 12.00-15.00
Sted: Studenternes Hus, Århus Universitet.

Tid: Fredag den 7. juni 2002 kl. 12.30-15.00
Sted: Arbejdsmiljøinstituttet, København.

Læs i øvrigt om arrangementerne på AMIs hjemmeside www.ami.dk.

Aktuelle publikationer

Interventionsundersøgelser i indeklimaet. Introduktion til en undersøgelsesmetode. Dokumentationsrapport nr. 6. Arbejdsmiljøinstituttet, 2001. Pris kr. 40,- ekskl. ekspeditions- og forsendelsesgebyr.

Rapporten giver en bred introduktion til intervention som metode i indeklimaundersøgelser. Desuden opstilles en række forslag til fremtidige interventionsundersøgelser på indeklimaområdet. Målgruppen for rapporten er personer, som vil være med til at initiere interventionsundersøgelser.

Rapporten fås i Arbejdsmiljøbutikken på tlf. 3614 3131, e-mail: ekspeditionen@amr.dk eller via hjemmesiden:

www.arbejdsmiljobutikken.dk.

Kan også downloades fra AMIs hjemmeside: <http://www.ami.dk/upload/udgivelser/dok6.pdf>

Organiske opløsningsmidler og støj som årsag til høreskade. Dokumentationsrapport nr. 8 fra Arbejdsmiljøinstituttet, 2001. Pris kr. 80,- ekskl. ekspeditions- og forsendelsesgebyr.

I denne rapport beskrives grundlaget for en vurdering af sandsynligheden for kombinationseffekter ved udsættelse for både støj og kemiske stoffer. Rapporten er baseret på et udvalg af de nyeste tidsskriftsartikler.

Rapporten fås i Arbejdsmiljøbutikken på tlf. 3614 3131, e-mail: ekspeditionen@amr.dk eller via hjemmesiden:

www.arbejdsmiljobutikken.dk

Mikrobiologiske insektbekæmpelsesmidler. Forekomst af Bacillus thuringiensis i tarmfloraen hos væksthusearbejdere. AMI-rapport nr. 53, 2001. Pris kr. 150,- ekskl. ekspeditions- og forsendelsesgebyr.

Rapporten beskriver resultaterne af en undersøgelse blandt væksthusearbejdere, der arbejder med biologiske bekæmpelsesmidler, baseret på *B. thuringiensis*. Endvidere redegøres for problemstillingen ved det nære slægtskab mellem det mikrobiologiske bekæmpelsesmid-

del *B. thuringiensis* og madforgiftningsbakterien *Bacillus cereus*.

Rapporten fås i Arbejdsmiljøbutikken på tlf. 3614 3131, e-mail: ekspeditionen@amr.dk eller via hjemmesiden:

www.arbejdsmiljobutikken.dk.

Kan downloades fra AMIs hjemmeside:

<http://www.ami.dk/upload/udgivelser/amirapp53.pdf>

Ulighed i sundhed – opgjort efter erhverv og brancher. Pjece fra Arbejdsmiljøinstituttet, 2001. Pris kr. 18,75 ekskl. ekspeditions- og forsendelsesgebyr.

Pjecen er et resumé af en nyere undersøgelse med fokus på udviklingen og uligheden i sygelighed fordelt på erhverv og brancher. Der fokuseres på alvorlige konsekvenser af helbredsfordele, nemlig dødelighed, indlæggelser på hospital og afgang fra arbejdsmarkedet.

Pjecen fås i Arbejdsmiljøbutikken, tlf. 3614 3131, e-mail: ekspeditionen@amr.dk eller via hjemmesiden:

www.arbejdsmiljobutikken.dk

Kan downloades fra AMIs hjemmeside:

<http://www.ami.dk/upload/udgivelser/ulighedisundhed.pdf>

Natur og Miljø 2001 – påvirkninger og tilstand. Faglig rapport fra DMU nr. 385, Danmarks Miljøundersøgelser, 2001. Pris kr. 200,- ekskl. forsendelse.

Rapporten, som er den tredje i rækken af Miljøtilstandsrapporter siden 1993, indeholder en bred beskrivelse af naturens og miljøets tilstand, som er sammenholdt med udviklingstendenserne i de samfundssektorer, der har størst betydning for påvirkningen af miljø og natur. Der er desuden lagt vægt på at forklare årsagerne til udviklingen og vurdere effekten af miljøinitiativer.

Rapporten fås hos Danmarks Miljøundersøgelser, tlf. 4630 1200, fax 4630 1114 eller i Miljøbutikken tlf. 3395 4040, fax 3392 7690, e-mail: butik@mim.dk og findes som pdf-fil på DMUs hjemmeside: <http://faglige-rapporter.dmu.dk>

Vandmiljø 2001. Tilstand og udvikling – faglig sammenfatning. Faglig rapport fra DMU nr. 379, Danmarks Miljøundersøgelser, 2001. Pris kr. 100,- ekskl. forsendelse.

Resultaterne fra 2000 af Det Nationale Program for Overvågning af Vandmiljøet 1998-2003 er sammenfattet i denne rapport, som indeholder de faglige konklusioner på status for påvirkning af og tilstanden i grundvand, vandløb og kildebække, søer, atmosfæren og havet.

Rapporten fås hos Danmarks Miljøundersøgelser, tlf. 4630 1200, fax 4630 1114 eller i Miljøbutikken tlf. 3395 4040, fax 3392 7690, e-mail: butik@mim.dk og findes som pdf-fil på DMUs hjemmeside: <http://faglige-rapporter.dmu.dk>

Health effects of noise on children and perception of the risk of noise (ed. Marie Louise Bistrup), Statens Institut for Folkesundhed, 2001.

Rapporten diskuterer definitioner af støj i forhold til børn, gennemgår kilder til støj i børns hverdag og effekter af støj på krop og psyke. Børns oplevelse af støj beskrives, og der peges på nye forsknings- og udviklingsområder.

Kan rekvireres i et begrænset omfang mod betaling af porto og ekspeditionsgebyr hos Statens Institut for Folkesundhed, tlf. 3920 7777, e-mail: sif@si-folkesundhed.dk

Set på Internet

Environmental and Health Assessment of Alternatives to Phthalates and to flexible PVC. Environmental Project No. 590, Miljøstyrelsen 2001.

Kun elektronisk, se Miljøstyrelsens hjemmeside www.mst.dk under udgivelser. Klik på publikationsdatabasen og søg på ”phthalates” i søgerubrikken ”ord i titel”.

Forekomst af Legionella i varmtvandssystem. Identifikation og risikovurdering. Miljøprojekt nr. 653, Miljøstyrelsen 2001.

Kun elektronisk, se Miljøstyrelsens hjemmeside www.mst.dk under udgivelser. Klik på publikationsdatabasen og søg på ”legionella” i søgerubrikken ”ord i titel”.

FORSK

Artiklerne i den seneste udgave af By og Bygs trykte nyhedsbrev, FORSK, samt links til bagvedliggende materiale i form af forskningsrapporter m.v. kan ses på adressen:

<http://www.by-og-byg.dk/forsk/>

Late lessons from early warnings: the precautionary principle 1896-2000. Environmental issue report No 22, European Environment Agency 2001.

Rapporten kan downloades fra EEAs hjemmeside på adressen:

http://reports.eea.eu.int/environmental_issue_report_2001_22/en

Den Nationale Arbejds miljøkohorte (NAK)

AMI har udgivet en serie med resultater fra Den Nationale Arbejds miljøkohorte i form af hovedrapporten ”Arbejds miljø i Danmark 2000” og 11 pjecer. Kan downloades i pdf-format fra AMIs hjemmeside på adressen:

<http://www.ami.dk/nyheder/1458.html>

Registerforskning - Enestående danske muligheder, IT- og Forskningsministeriet 2001.

Kan læses på Ministeriet for Videnskab, Teknologi og Udviklings hjemmeside på adressen:

<http://www.fsk.dk/fsk/publ/2001/registerforskning>

Sunde skoler. Indeklimaforhold i undervisningsrum og institutioner for børn. By og Byg resultater nr. 015, 2002.

Rapporten, der giver en række forslag til enkle måder at forbedre indeklimaet i skoler og institutioner for børn, kan hentes i PDF-format på By og Bygs hjemmeside www.by-og-byg.dk Klik på udgivelser – publikationer – By og byg resultater.

Kalender 2002

Maj

6.-8. maj: Ninth International Conference on the Modelling, Monitoring and Management of Environmental Problems, Bergen, Norge.

<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2002/env02/index.html>

7.-11. maj: The Second PCB Workshop: Recent Advances in the Environmental Toxicology and Health Effects of PCBs Brno, Tjekkiet.

http://recetox.chemi.muni.cz/konference/pcb2002/pcb2002_files.htm

12.-16. maj: SETAC Europe 12th Annual Meeting: Challenges in Environmental Risk Assessment and Modelling: Linking Basic and Applied Research, Wien, Østrig.

<http://www.setac.org/vienna.html>

13.-15. maj: 4th International Short Course: Dermal Exposure and Risk Assessment (DERMEX 2002), Utrecht, Holland.

Info: Course coordinator Ms Mieke Lumens, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University

Tel: +31 30 25 39 494, Fax: +31 30 25 35 077

e-mail: M.Lumens@IRAS.UU.NL

<http://www.IRAS.UU.NL>

20.-24. maj: IFEH: 7th World Congress on Environmental Health, San Diego, Californien, USA.

<http://www.ifeh2002.org/>

22.-25. maj: XXII International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Lissabon, Portugal.

<http://www.eapcct.org/ea/c.htm>

26.-31. maj: XVIth World Congress on Safety and Health at Work, Wien, Østrig.

Info: Kongressbüro

Tel: +43 1 33 111-527, Fax: +43 1 33 111-469

e-mail: safety2002@auva.sazvers.at

<http://www.safety2002.at>

31. maj 2002: Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenters årsmøde i Eigtveds Pakhus. Den primære målgruppe er miljømedicinske forskere og der er et begrænset antal pladser.

Info: Hilde Balling, ISMFs sekretariat,

tlf: 72 22 77 76, post.ismf@sst.dk

Juni

3.-5. juni: Third International Congress on Women, Work and Health, Stockholm, Sverige.

Info: Congress Secretariat: Britt Lindquist,

Tel: +46 8 619 6820, Fax: +46 8 619 6805

e-mail: wwh@niwl.se

<http://www.niwl.se/wwh>

3.-7. juni: 6th Advanced Course: Occupational and Environmental Epidemiology. Principles of Exposure Assessment, Utrecht, Holland.

Info: Course coordinator Ms Mieke Lumens

Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University

Tel: +31 30 25 39 494, Fax: +31 30 25 35 077

e-mail: M.Lumens@IRAS.UU.NL

<http://www.IRAS.UU.NL>

6.-9. juni: NIVA: First international and Baltic course on: Women, Work and Health, Riga, Letland.

Info: Gunilla Rasi, NIVA

Tel: +358 9 4747 2498, Fax: +358 9 4747 2497

e-mail: gunilla.rasi@occuphealth.fi

[http://www.niva.org/courses/course6-](http://www.niva.org/courses/course6-9june2002.html)

[9june2002.html](http://www.niva.org/courses/course6-9june2002.html)

6.-9. juni: 20th Annual International Symposium on Man and His Environment, Special Focus – Innovative Aspects and Treatment of Chronic Disease, Nutrition and Chemical Sensitivity. Dallas, Texas, USA.

Info: American Environmental Health Foundation

Tel: +1 214 361 9515, Fax: +1 214 361 2534

e-mail: dhicks@aeHF.com

<http://www.aehf.com/Symposium/2002symp.htm>

9.-12. juni: The New Workplace: 16th International Annual Occupational Ergonomics and Safety Conference, Toronto, Canada.

Info: Department of Industrial and Manufacturing Systems Engineering, University of Windsor, Ontario, Canada.

Tel: +1 519 253 3000/2608, Fax +1 519 973 7062

e-mail: sdutta@uwindsor.ca

<http://www.uwindsor.ca/isoes>

9.-12. juni 2002: 2nd Nordic Conference in Epidemiology, Aarhus, Denmark.

<http://www.klinepi.au.dk/nordicepidemiology/Frames.htm>

10.-14. juni: The 5th IOHA International Scientific Conference "A New Era of Occupational Hygiene", Bergen, Norge.

<http://www.takvam.no/nyf/ioha-bergen.htm>

11.-13. juni: International Conference on Non-Linear Dose-Response Relationships in Biology, Toxicology and Medicine, Amherst, Massachusetts, USA.

Info: Denise Leonard, Environmental Health Sciences, University of Massachusetts

Tel: +1 413 545 1239, Fax: +1 413 545 4692

e-mail: dleonard@schoolph.umass.edu

<http://www.belleonline.com/2002confHome.html>

17.-21. juni: ISEAC 32. International Symposium on the Environment and Analytical Chemistry, Plymouth, UK.

<http://www.pml.ac.uk/iseac32/>

19.-21. juni: Third International Conference on Computer Simulation in Risk Analysis and Hazard Mitigation, Sintra, Portugal.

<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2002/risk02/index.html>

20.-22. juni: Molecular Epidemiology in Preventive Medicine. Achievements and New Challenges, Krakow, Polen.

Info: Conference Secretariat, Jagiellonian University Collegium Medicum, Chair of Epidemiology and Preventive Medicine.

Tel: (4812) 423 10 04, Fax: (4812) 422 87 95

e-mail: myjedryc@cyf-kr.edu.pl

23.-26. juni: Eighth International Symposium on Neurobehavioural Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, Brescia, Italien.

Info: Institute of Occupational Health and Industrial Hygiene, University of Brescia.

Tel: +39 30 396 496, Fax: + 39 30 394 902

e-mail: medlav@cci.unibs.it

<http://www.unibs.it/medlav>

30. juni - 5. juli: Ninth International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Monterey, Californien, USA.

Info: Conference Secretariat

Tel: +1 831 426 0148, Fax: +1 831 426 6522

e-mail: secretariat@indoorair2002.org

<http://www.indoorair2002.org/>

30. juni – 5. juli: 18th UICC International Cancer Congress, Oslo, Norge.

<http://www.oslo2002.org/>

Juli

1.-3. juli: Tenth International Conference on Modelling, Monitoring and Management of AIR POLLUTION, Segovia, Spanien.

<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2002/air02/index.html>

7.-12. juli: XIVth World Congress of Pharmacology: The New Century of Pharmacology, San Francisco, Californien, USA.

Info: Congress Secretariat

Tel: +1 301 530 7010, Fax: +1 301 530 7014

e-mail: wcp@faseb.org

<http://www.iuphar2002.org/>

8.-12 juli: Society for Occupational and Environmental Health: Annual Conference: International Pesticide Use and Health Effects, Natcher Conference Center, NIH, Bethesda, MD 20892

Info: SOEH

Tel: +1 703 556 9222, Fax: +1 703 556 8729

e-mail: soeh@degnon.org

<http://www.soeh.org/conference.html>

14.-19. juli: Gordon Research Conference: Environmental Endocrine Disruptors, South Hadley, Massachusetts, USA.

<http://www.grc.uri.edu/programs/2002/enviend.htm>

August

11.-15. august: ISEA/ISEE: Linking exposures and health: innovations and interactions, Vancouver, Canada.

Info: ISEA/ISEE 2002 Secretariat

Tel: +1 604 822-1050, Fax: +1 604 822-1069

e-mail: registration@housing.ubc.ca

<http://www.conferences.ubc.ca/iseaisee2002/>

11.-15. august: 4th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, New Orleans, Louisiana.

<http://www.worldcongress.net/>

18.-22. august: XVI IEA World Congress of Epidemiology, Montreal, Canada.

<http://www.iea2002.com/>

22.-23. august: Natur- og Miljøforskningsskonference 2002, H.C. Ørsteds Institut, København.

Yderligere oplysninger kan ses på Danmarks Miljøundersøgelsers hjemmeside på adressen:

http://www.dmu.dk/1_viden/2_konf-moeder/3_nmk2002/

September

8.-11. september 2002: The International Conference on Occupational and Environmental Exposures of Skin to Chemicals: Science and Policy, Washington DC, USA.

http://fs5.hgotech.com/niosh_conf

8.-13. september: Sixth International Aerosol Conference of IARA (international Aerosol Research Assembly), Taipei, Taiwan.

<http://caart.org.tw/iac2002/callforpaper.htm>

11.-14. september: 16th EPICOH Congress on Epidemiology in Occupational Health and 2nd Jack Pepys Symposium on Occupational Asthma and 3rd International Congress on Women's Health: Occupation, Cancer and Reproduction, Barcelona, Spanien.

<http://www.suportserveis.es/pdf/epicoh.pdf>

12.-15. september 2002: The 4th World Congress on Stress "From Biological Research to Clinical Management", Edinburgh, Skotland.

<http://www.stressconf.co.uk/>

15.-18. september: EUROTOX 2002, Budapest, Ungarn.

Info: Dr. Alice Druga, Institute for Drug Research Ltd.

Tel: +36-1-339-3323, Fax: +36-1-399-3384

e-mail: h13769dru@helka.iif.hu

16.-20. september: International Short Course: Ventilation Design, Utrecht, Holland.

Info: Course coordinator Ms Mieke Lumens, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University.

Tel: +31 30 25 39 494, Fax: +31 30 25 35 077

e-mail: M.Lumens@IRAS.UU.NL

<http://www.IRAS.UU.NL>

23.-26 september: International Short Course: Biological Agents: exposure assessment and health risk evaluation, Utrecht, Holland.

Info: Course coordinator Ms Mieke Lumens, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University.

Tel: +31 30 25 39 494, Fax: +31 30 25 35 077

e-mail: M.Lumens@IRAS.UU.NL

<http://www.IRAS.UU.NL>

24.-26. september 2003: Fifteenth Conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Perth, Western Australia.

<http://www.eventedge.com.au/isee/index.html>

Oktober

7.-11. oktober: 2nd International Workshop on Biological Effects of Electromagnetic Fields, Rhodos, Grækenland.

http://www.uoi.gr/conf_sem/bioeffects/

16.-19. oktober: INVITOX 2002, Meeting of the European Society of Toxicology in Vitro, Formia, Italien.

Info: Dr. Annalaura Stamatii, Istituto Superiore di Sanità, Laboratorio di Tossicologia, Comparata ed Ecotossicologia, Viale Regina Elena, 299, 00161 Roma, Italy.

Tel.: +39 06 49903158, Fax: +39 06 49387139

e-mail: invitox@iss.it

<http://www.xs4all.nl/~shorbach/INVITOX>

28.-29. oktober: Third European Conference on Pediatric Asthma, London, UK.

Info: Conference Secretariat: Castle House Medical Conferences.

Tel: +44 1892 539 606, Fax: +44 1892 517 773

e-mail: asthma@castlehouse.co.uk

<http://www.castlehouse.co.uk/asthma3/index.htm>

November

4.-8. november: NIVA: First international course on: Biomarkers of Stress in Relation to Occupational Health, Vilvorde, Danmark.

Info: Gunilla Rasi, NIVA

Tel: +358 9 4747 2498, Fax: +358 9 4747 2497

e-mail: gunilla.rasi@occuphealth.fi

<http://www.niva.org/courses/course4-8november2002.html>

NB! Bidrag til kalenderen modtages gerne.

Skriv til **miljø og sundhed**

skriv om forskningsresultater

skriv til synspunkt

skriv et mødereferat

send nye rapporter

husk også kalenderen

Ring, skriv eller send en e-mail inden den 15. juni 2002 til:

Hilde Balling
ISMFs sekretariat
Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
Postboks 1881
2300 København S
tlf. 72 22 74 00, lokal 77 76
fax 72 22 74 11
e-mail hib@sst.dk
<http://www.ismf.dk>

også hvis du bare har en god idé!