

---

# miljø og sundhed

Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter

Formidlingsblad nr. 23, december 2003

---

Læs i dette nummer om

fine og ultrafine partikler i indemiljø

mikroorganismer i miljø og fødevarer  
– godt eller dårligt for allergi?

effekter på hjernens udvikling og  
funktion efter udsættelse for kemiske  
stoffer med hormonlignende virkninger

Se også

abstracts fra årsmøde 2003

kalender 2004

---

---

## Indhold

[Fina och ultrafina partiklar i inomhusluft.](#) 3

[Mikroorganismer i miljø og fødevarer - godt eller dårligt for allergi?.....](#) 9

[Effekter på hjernens udvikling og funktion efter udsættelse for kemiske stoffer med hormonlignende virkninger .....](#) 12

[Abstracts fra årsmøde 2003.....](#) 20

[Kalender 2004 .....](#) 44

## 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:

Steffen Loft (ansv.)  
Lis Keiding  
Hilde Balling

9. årgang, nr. 23, december 2003.

ISSN, trykt udgave 1395-5241

ISSN, elektronisk udgave 1601-4146

URL: <http://www.ismf.dk/blad/ms0303.pdf>

## Leder

Allergiske luftvejslidelser som høfeber og astma er blandt de overfølsomhedssygdomme, som plager store dele af den danske befolkning. Vi har brug for at blive ved med at undersøge mulighederne for primær forebyggelse, for i øjeblikket er vi i stort omfang henvist til at begrænse udviklingen af sygdomme ved at foretage miljøsanering, hvor dette er muligt, og ellers behandle med medicin, som virker forebyggende og/eller tages ved symptomer samt i nogle tilfælde anvende allergivaccination.

Den tilsyneladende kraftige stigning i forekomst over de seneste årtier har også peget på ændring i miljøfaktorer som årsag til, at sygdommene har fået det nuværende omfang. Der søges efter skyldige miljøfaktorer i luften både i inde- og udemiljø, som har ændret sig over tid, og - som der redegøres for i en af artiklerne i dette nummer - også i ændring i det, vi bliver udsat for via tarmen. Hvis det viser sig, at den såkaldte hygiejnehypotese på nogle områder holder stik, kan der være spændende perspektiver med en slags "vaccination" med hensigtsmæssige mikroorganismer eller komponenter heraf. Det vil være mere praktisk gennemførligt end at ordinere f.eks. en vis dosis ko i hjemmet!

I en anden artikel illustreres, hvordan små partikler kan dannes i betydelige mængder fra forskellige kilder i hjemmet. Trafik-genererede partikler er et væsentligt sundhedsproblem, men der kan i den kommende tid forventes øget fokus på, hvordan partiklerne fra de indendørs kilder påvirker folkesundheden. På et område som passiv rygning er der stadig et stort forebyggelsespotentiale. Hyggen fra stearinlys i den mørke tid vil nok hos mange indgå i en afvejning over for mulige helbredsrisici, men der vil måske komme øget opmærksomhed på, at f.eks. astmatikere kan have problemer med at være i rum med mange tændte stearinlys.

Alle ønskes hermed en god julemåned.

Lis Keiding

---

---

# Fina och ultrafina partiklar i inomhusluft

## Betydelsen av föroreningskällor inomhus

*Af Alireza Afshari<sup>1</sup> och Lars E. Ekberg<sup>2,3</sup>*

---

Flera studier har indikerat att exponering för luftburna partiklar kan orsaka effekter på människors hälsa. Hittills har sådana studier utgått från partikelkoncentrationer uppmätta utomhus. Detta hänger ihop med att en stor del av de luftburna partiklar som befolkningen utsätts för härstammar från källor [kilder] utomhus, såsom trafik och speciellt från fordon [køretøjer] med dieselmotorer. Partiklar med ursprung i källor ute återfinns dock även inomhus, främst på grund av att de tillförs byggnaden med ventilationsluften och genom inläckage av uteluft. Luften inomhus innehåller en mycket komplex blandning av partiklar med olika storlek och kemisk sammansättning. Förutom att partiklar tillförs utifrån, alstrar [frembringer] också människor och verksamheter inomhus en hel del partiklar. Människan själv genererar förhållandevis stora partiklar (typiskt större än någon mikrometer -  $1\ \mu\text{m}$  = en tusendels millimeter). Andra studier har visat att matlagning, rökning och rengöring kan generera betydligt mindre partiklar (så kallade fina och ultrafina partiklar, vilka är mindre än  $1\ \mu\text{m}$  respektive mindre än  $0,1\ \mu\text{m}$ ). Kunskapen om inomhusexponeringens storlek och de faktorer som inverkar på denna är ännu begränsad.

### Hälsoeffekter av små partiklar

Människans exponering för partiklar kan ha både kortsiktiga och långsiktiga hälsoeffekter. En svensk undersökning har visat att mellan 80

och 750 årliga dödsfall i Sverige kan relateras till luftföroreningar (Tiger, 2000). I Köpenhamn med 1,2 miljoner invånare har man uppskattat att antalet årliga dödsfall kan reduceras med ca. 675 personer, om koncentrationen av ultrafina partiklar reduceras med 60% (Loft m. fl., 2003). De mest omtalade undersökningarna av sambandet mellan partikelhalter och dödlighet är två stora amerikanska undersökningar som blev publicerade i mitten av 90-talet (Dockery m. fl., 1993; Pope m. fl., 1995). Resultatet av dessa undersökningar bekräftades igen år 2002 efter att undersökningarna gjorts om på samma population. Man fann då ett mycket säkert statistiskt samband mellan dödlighet och halterna av partiklar mindre än  $2,5\ \mu\text{m}$ ,  $\text{PM}_{2,5}$ , (Pope m. fl., 2002).

Partiklarnas storleksfördelning är avgörande för deras hälsoeffekter. En del studier har visat att korrelationen mellan partikelkoncentration och hälsoeffekter växer med avtagande partikeldiameter. Partiklar med diametrar över  $10\ \mu\text{m}$  deponeras huvudsakligen i de övre luftvägarna (näsa och hals), medan partiklar under  $10\ \mu\text{m}$  kan deponeras längre ner i bronkerna och alveolerna. Ju mindre partiklarna är desto längre ner i lungorna förs de. Ultrafina partiklar, vars diametrar är under  $0,1\ \mu\text{m}$ , har stor yta [overflade] per viktenhet. De kan tränga in i lungvävnaden och alltså föras vidare via blodet till hela kroppen. Ett viktigt led i den medförda sjukdomsprocessen tycks vara igångsättningen av en inflammation som i sig medför en rad hälsoeffekter. Det är därför viktigt att speciellt undersöka förekomsten av de mycket små partiklarna och bestämma koncentrationen i antal partiklar i många storleksintervall för att kunna utvärdera exponering i relation till hälsoeffekter.

---

<sup>1</sup> By og Byg, Afdelingen for Energi og Indeklima, Dr. Neergaards Vej 15, 2970 Hørsholm, Danmark

<sup>2</sup> Institutionen för Byggnadsteknologi, Installationsteknik, Chalmers, 412 96 Göteborg, Sverige

<sup>3</sup> CIT Energy Management AB, 412 96 Göteborg, Sverige

---

## Syfte [formål]

Studier av fina och ultrafina partiklar i inomhusmiljön har hittills framförallt inriktats på fältmätningar [feltnålningar] i kontor och bostäder. Däremot har endast ett fåtal studier fokuserats på bestämning av fina och ultrafina partiklar från inomhuskällor under kontrollerade förhållanden. Nedan sammanfattas en delstudie av ett projekt som genomförts på uppdrag av Formas (Forskningsrådet för miljö, areella näringar [landbruksvetenskap] och samhällsbyggnad [byplanläggning]). Mer detaljer om projektet återfinns i en licentrapport av Matson (2003) och i en artikel av Ekberg (2003). Syftet med den beskrivna delundersökningen var att utföra en kvantitativ bestämning av alstringen [dannelsen] av fina och ultrafina partiklar från olika inomhuskällor i en serie laboratorieexperiment.

## Mätningar i fullskalkammare

Emissioner från 13 olika inomhuskällor testades i en 32-m<sup>3</sup> testkammare, belägen i det Danska Byggeforskningsinstitutets (By og Byg) laboratorium. Inomhuskällorna var cigarettök, doftspray, dammsugarmotor, dammsugare [støvsuger] med påse, strykjärn med och utan vattenånga [vanddamp] på ett bomullslakan, stekning av köttfärs, elektrisk värmeplatta och luftvärmare, propangasplatta, doftljus och el-radiatorer. Rummet är byggt som ett fristående rum placerat i en större försökshall. Alla väggar och taket är gjorda av glas inramade i aluminiumprofiler. Golvbeläggningen är högttrycklaminat, lagt på isolerande polystyrenskivor på ett betongdäck. Uppbyggnaden med glas gör att emissioner från rummets ytor och adsorptionen på rumsytorna begränsas till ett minimum. Rummets luftbehandlingssystem är försett [udstyret] med finfilter av klass EU7, ett kolfilter, ytterligare ett finfilter av klass EU7, och ett HEPA-filter med avskiljningsgraden 99,997% för partiklar med diametrar på 0,3µm. Det rådde [der er] övertryck i testkammaren (i förhållande till övriga rum) och två portabla fläktar [ventilatorer] användes för att säkerställa fullständig omblandning i kammaren. Luft-

omsättningen uppmättes med spårgas till  $1,7 \pm 0,1 \text{ h}^{-1}$ .

Mätningarna av partikelkoncentrationer skedde mitt i kammaren. Tre partikelräknare användes, varav två var kondensationspartikelräknare, TSI model CPC 3007 och P-Trak 8025, medan den tredje var av fabrikat Malvern, en optisk partikelräknare med en nedre detektionsgräns av 0,3 µm.

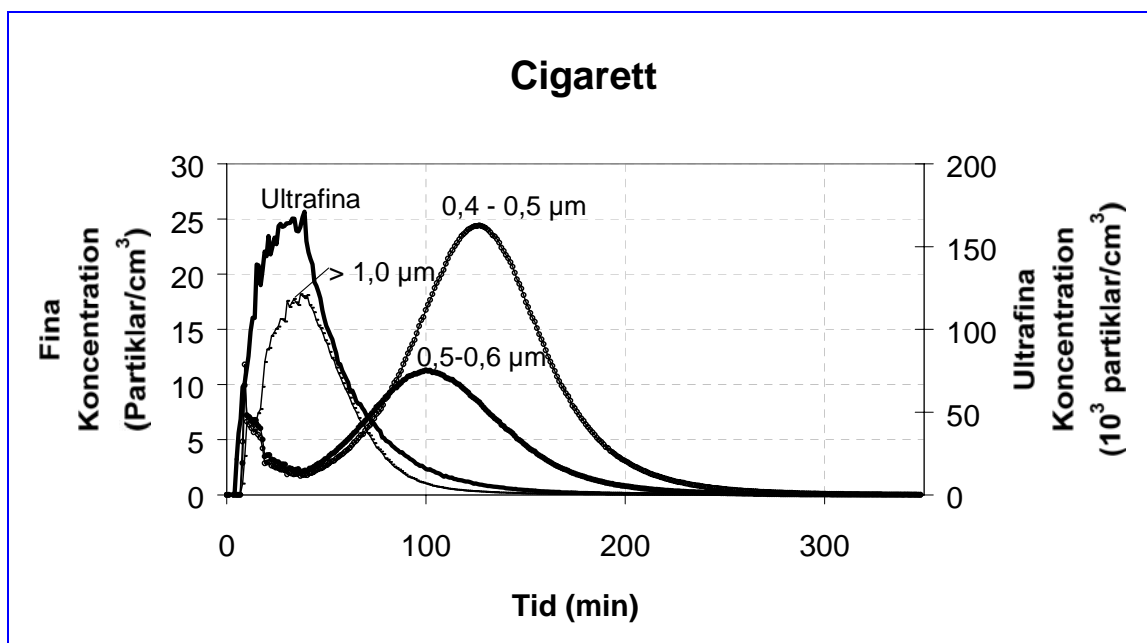
## Uppmätta koncentrationer

I tabell 1 sammanfattas de uppmätta koncentrationerna av ultrafina partiklar. Dessa mätningar gjordes med instrumentet P-Trak 8025 och representerar koncentrationen av partiklar större än 0,02µm. Symbolen  $C_{\text{max}}$  representerar den högsta koncentrationen som mättes för varje källa. Den högsta koncentrationen, cirka 240 000 partiklar/cm<sup>3</sup>, genererades av tända stearinljus och den lägsta koncentrationen, 550 partiklar/cm<sup>3</sup>, genererades vid strykning av lakan. De övriga studerade inomhuskällorna, sorterade efter avtagande koncentrationsnivå, var följande: radiatorer, brinnande cigarett, stekning av köttfärs, elektrisk luftvärmare, elektrisk värmeplatta, propangasplatta, doftljus, dammsugarmotor, doftspray, dammsugare med påse, strykjärn med ånga på ett bomullslakan.

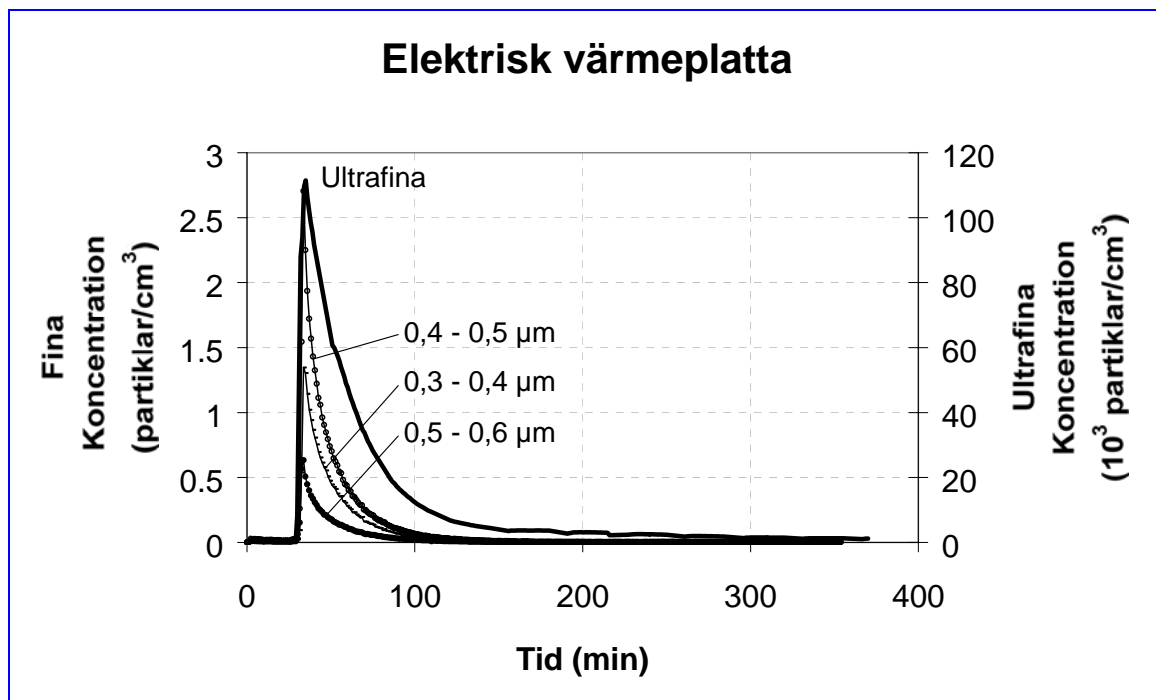
I figur 1 och 2 visas, som exempel, de uppmätta koncentrationsförloppen för brinnande cigarett och för en elektrisk värmeplatta. För de flesta av källorna mättes en snabb stigning av koncentrationen omedelbart efter att källorna aktiverats och den maximala koncentrationen uppnåddes efter några minuter. I några av försöken var koncentrationsökningen i början av försöket snabbare än koncentrationsavklingningen efter borttagning av källan. Detta skulle kunna förklaras av att partikelgenereringen snabbt minskar under den tid källan är aktiv.

UFP inomhuskällor	$C_{\max}$ (p/cm <sup>3</sup> )	UFP koncentration Tidskonstant (min)	UFP sänkhastighet (h <sup>-1</sup> )
Strykjärn utan ånga på ett bomullslakan	550	30.12	0.29
Strykjärn med ånga på ett bomullslakan	7 200	29.76	0.32
Doftspray	29 900	28.17	0.43
Doftljus	69 600	28.17	0.43
Stearinljus	241 500	28.41	0.41
Elektrisk värmeplatta	111 500	29.94	0.31
Radiator	218 400	24.63	0.74
Dammsugare med påse	21 400	26.81	0.53
Dammsugarens motor	38 300	28.01	0.44
Cigarett	213 300	25.77	0.63
Propangasplatta	79 600	25.45	0.65
Luftvärmare	116 800	23.87	0.82
Stekning av köttfärs	150 900	22.57	0.95

Tabell 1. Uppmätta och kalkylerade parametrar av 13 studerade inomhuskällor i klimatkammaren. Koncentration av ultrafina partiklar mätes med P-trak. Ventilationens nominella tidskonstant var 35,3 minuter.



Figur 1. Koncentration av ultrafina partiklar från cigarettök mätt med CPC och fina partiklar mätt med Malvern.



Figur 2. Koncentration av ultrafina partiklar från elektrisk värmeplatta mätt med CPC och fina partiklar mätt med Malvern.

Av figur 1, som visar resultatet av mätningar på cigarettök, framgår att koncentrationerna av ultrafina partiklar och partiklar större än  $1,0 \mu\text{m}$  följer samma tidsförlopp. Man kan anta att båda dessa storleksfraktioner genereras direkt vid källan. Koncentrationen av partiklar i storlekar mellan  $0,3$  och  $1,0 \mu\text{m}$  samvarierar dock inte med koncentrationen ultrafina partiklar. Partiklar i detta storleksintervall ökade istället efter det att källan tagits bort, då koncentrationen ultrafina partiklar börjat sjunka. Detta är en indikation på att små partiklar slås samman och bildar större (koagulation).

Motsvarande observation gjordes vid experimentet med doftspray, dvs. ultrafina partiklar koagulerade till större partiklar (partiklar mellan  $0,3$  och  $1,0 \mu\text{m}$ ).

Vid undersökningen av en dammsugare med påse var maxkoncentrationen av ultrafina partiklar  $21400 \text{ partiklar/cm}^3$ . För att kunna bestämma varifrån partiklarna genererades gen-

omfördes en mätserie med dammsugaren utan tillbehör, dvs. utan dammsugarpåse, filter och slang. Vid detta senare fall genererades maxkoncentrationen  $38300 \text{ partiklar/cm}^3$ . Maxkoncentrationen av ultrafina partiklar vid undersökningen utan tillbehör var alltså högre än vid fallet med tillbehör. Detta resultat kan tolkas som att partiklarna genererades av motorn.

Vid strykning med ånga genererades en koncentration av ultrafina partiklar som var mer än 10 gånger högre än vad som var fallet vid strykning utan ånga. En tolkning av koncentrationsskillnaden kan vara att en homogen kärnbildning samt koagulation borde ha inträffat. Med kärnbildning vid strykning med vattenånga menas att det förångade [fordampede] vattnet kondenserade på partiklar som genererats vid förbränning av bomullsfiber. När kondensationshastigheten blev snabbare än förångningshastigheten, förstörde vattendropparna de små partiklarna så att de blev mätbara med partikelräknaren.

---

Vid stekning av köttfärs (2 kg) värmdes först pannan under 5 minuter, sedan tillfördes olja som värmdes under en minut. Under denna period ökade koncentrationen av ultrafina partiklar till en maxnivå som var 150 900 partiklar/cm<sup>3</sup>. När köttfärsen därefter tillsattes avklingade koncentrationen av ultrafina partiklar med tiden.

Vid undersökning av propangasplattan uppnåddes maxkoncentrationen av partiklar mellan 0,3 µm och 1µm tidigare än koncentrationen av ultrafina partiklar. Resultatet indikerar att två olika källor kan ha genererat partiklar under experimentet. Majoriteten av partiklar större än 0,3 µm kan ha sina källor från bränt damm och smuts på plattans ytor, medan majoriteten av ultrafina partiklar alstrades [dannes] från gasförbränningen.

### Sänkeffekter

Som både figur 1 och 2 visar började koncentrationen av ultrafina partiklar klinga av efter det att partikelkällan flyttats, släckts [slukkes] eller kopplats ifrån. Avklingningshastigheten är högre än vad som kan förklaras av luftväxlingen i testkammaren, vilket tyder på att borttransporten av partiklar inte bara sker via ventilation, utan även genom en sänkeffekt. Avklingningsförloppet kan beskrivas av en exponentiellt avtagande funktion med tidskonstanten  $T_{UFP}$ . Tidskonstanterna för samtliga uppmätta avklingningsförlopp bestämdes genom regressionsanalys. Tillsammans med kännedom om ventilationssystemets tidskonstant,  $T_{vent}$ , beräknades därefter sänkhastigheten,  $r$ , som i tabellen är angiven enheten  $h^{-1}$ . Analysen visar att de uppmätta ultrafina partiklarna påverkas kraftigt av en sänkeffekt.

Beräkningarna av de nominella tidskonstanterna utfördes i de flesta av experimenten efter det att maxkoncentrationen uppnåtts och källan stoppats. Däremot hade källan inte stoppats vid experimenten med den elektriska värmeplattan, radiatorerna, luftvärmaren och stekningen av köttfärs testades. Detta innebär att ultrafina partiklar kan ha genererats under avklingningen av partikelkoncentrationerna, och där-

med kan sänkeffekten i dessa experiment ha varit kraftigare än vad värdena på sänkkonstanten i tabell 1 indikerar. Av tabellen framgår att stekning av köttfärs har den största sänkeffekten medan den minsta observerades vid provning av strykning utan vattenånga.

I denna studie var lufthastigheten under mätningarna i klimatkammaren mellan 5 och 20 cm/s vilket kan antas ha haft stor inverkan på partikelrörelsen i testkammaren i jämförelse med sedimentation på grund av gravitationshastigheten. Därför kan den observerade sänkeffekten förklaras med impaktion av partiklar på olika ytor i rummet och koagulation. Speciellt vid experimenten med cigarettök och doftspray kan koagulation inverkat. Vid strykning av lakan kan kondensation av vattenånga på små partiklar ha haft inverkan på sänkeffekten.

### Slutsatser

Flera av de studerade partikelkällorna genererade högre koncentrationer av ultrafina partiklar än vad som normalt kan mätas upp utomhus, trots att ventilationen av testkammaren motsvarade en förhållandevis hög luftomsättning (1,7 oms/h). Detta tyder på att luften i våra byggnader kan förväntas innehålla en betydande andel partiklar genererade av interna källor, åtminstone periodvis. Eftersom vi tillbringar en stor del av vår tid inomhus betyder detta att befolkningen exponeras för ultrafina partiklar vars sammansättning och storleksfördelning avviker från förhållandena i uteluften. Hänsyn till detta borde tas vid miljömedicinska studier av sambandet mellan ultrafina partiklar och ohälsa. I övrigt ledde undersökningen till följande slutsatser:

Den högsta koncentrationen av ultrafina partiklar var cirka 250 000 partiklar/cm<sup>3</sup>, och denna alstrades [blev dannet] vid förbränning av stearinljus.

Flera av källorna alstrade [dannede] högsta antalet partiklar några sekunder efter starten av experimentet.

---

Alla experiment visade sänkeffekter som motsvarade mellan 0,29 och 0,95 h<sup>-1</sup>, vilket innebär en borttransport som är av samma storleksordning som den genom ventilation.

Flera av mätserierna visade en partikelstorleksfördelning som förändrades med tiden, men stora olikheter mellan olika källor observerades i detta avseende. Observationen kan förklaras av att aerosolen koagulerar.

Radiatorer, elektriska luftvärmare, elektriska värmeplattor och strykjärn (utan ånga) kan inte betraktas som primära partikelkällor, eftersom dessa kan förväntas alstra [at danne] partiklar endast om det ansamlats damm på deras yta.

## Litteratur

1. Afshari A, Gunnarsen L. *Review of the sources of fine and ultra fine particles in indoor air*. Environmental Engineering, 2000;13(3):45-51.
2. Dockery DW m.fl. *An association between air pollution and mortality in six U.S. cities*. N Engl J Med 1993;329:1753-9.
3. Ekberg LE. *Ultrafina luftburna partiklar: Inomhusexponeringens storlek i olika slags byggnader och vid olika verksamheter*. Energi & Miljö 3/2003.
4. Garrett MH, Hooper MA, Hopper BM. *Respiratory symptoms in children and indoor exposure to nitrogen dioxide and gas stoves*. Am J Respir Crit Care Med 1998;(3):891-895.
5. Hertel O, m.fl. *Partikulær luftforurening, Danmarks Miljøundersøgelser. miljø og sundhed supplement nr. 2: Helbredseffekter af luftforurening*. ISMF (Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter) 2003 s. 7-12.
6. Loft S, m.fl. *Sundhedsmæssige effekter af partikulær luftforurening. miljø og sundhed supplement nr. 2: Helbredseffekter af luftforurening*. ISMF (Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter) 2003 s. 13-19.
7. Matson U. *Ultrafine particles in the indoor environment: Field and laboratory measurements*. Building Services Engineering, Chalmers University of Technology, 2003.
8. Tiger, A. *Partiklarna i våra avgaser – en månghövdad skara fiender*. KFB Kommunik' 2000:3-9.
9. Pope CA III, et al. *Lung cancer, cardiopulmonary mortality and long-term exposure to fine particulate air pollution*. JAMA 2002;287: 1132:41.
10. Pope CA III, et al. *Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults*. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:669-74.



---

# Mikroorganismer i miljø og fødevarer – godt eller dårligt for allergi?

*Af Allan Linneberg, Københavns Amts ForskningsCenter for Forebyggelse og Sundhed*

---

Luftvejsallergi (allergi) kan manifestere sig som både høfeber og astma. Forekomsten af allergi er stigende i Danmark (1). Årsagerne hertil er ukendte, men må findes i ændringer i miljø- og livsstilsfaktorer. En af de for tiden meget debatterede hypoteser er den såkaldte hygiejnehypotese. Ifølge hygiejnehypotesen skulle et drastisk fald i befolkningens udsættelse for mikroorganismer have medført en ændring af immunsystemet i en mere allergisk retning.

Hygiejnehypotesen blev oprindeligt formuleret på baggrund af den epidemiologiske observation, at personer med mange, især ældre, søskende var mindre tilbøjelige til at få allergi (2). De yngste søskendes lavere forekomst af allergi skulle således kunne forklares ved en beskyttende effekt af hyppige infektioner, som erhverves fra de ældre søskende. En øget udsættelse for infektioner menes også at være forklaringen på, at børn, der kommer i daginstitution tidligt i livet, har en mindre tendens til allergi.

I en del år blev virusinfektioner i luftvejene betragtet som værende de mest sandsynlige mediatorer af ”søskende-effekten”. I dag har opmærksomheden imidlertid rettet sig imod mikroorganismer, som kan påvirke den bakterielle tarmflora. Tarmfloraens sammensætning menes at være af stor betydning for om immunsystemet vil være tilbøjeligt til at udvikle tolerans eller udvikle IgE antistoffer mod allergener og dermed allergi (3). En seroepidemiologisk undersøgelse af italienske værnepligtige fandt, at personer, som tidligere havde været udsat for Hepatitis A Virus, Toxoplasmosis og *Helicobacter pylori* (påvist ved måling af IgG antistoffer i serum mod disse mikroorganismer) havde en lavere forekomst af allergi end

personer, som ikke havde været udsat for disse mikroorganismer (4). En lignende seroepidemiologisk befolkningsundersøgelse, støttet af ISMF, ved ForskningsCenter for Forebyggelse og Sundhed (FCFS) har vist, at disse sammenhænge kan genfindes i den danske befolkning (figur 1) (5), som lever under forhold, der adskiller sig fra italienske forhold hvad angår mange faktorer relateret til livsstil (herunder kost), miljø og klima. Mekanismerne bag disse sammenhænge er endnu uafklarede. Fælles for disse mikroorganismer er, at ekspositionen for dem er ved at forsvinde fra det ”moderne” samfund (5), hvilket formentlig skyldes en øget hygiejne i miljøet og i behandlingen af vores fødevarer. For *Helicobacter* vedkommende er en medvirkende faktor endvidere den antibiotiske behandling af *Helicobacter*-associerede mavesår. Det diskuteres om kolonisation/infektion med *Helicobacter* også kan have gavnlige effekter for den menneskelige organisme. Det kan således tænkes, at *Helicobacter* kan have en betydning for udvikling og vedligeholdelse af tolerans over for allergener. Det er også muligt, at de nævnte mikroorganismer er markører for en ”dårlig” hygiejne med deraf følgende større eksposition for mikroorganismer generelt. I modsætning til de ovennævnte mikroorganismer, fandt man i det danske studie, at tidligere eksposition for patogene, fødevarerbarne bakterier (*Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile* og *Yersinia enterocolitica*) var associeret med en højere forekomst af allergi (figur 1) (5). En sammenhæng imellem *Campylobacter* infektion og allergi er ikke tidligere rapporteret, men er interessant, eftersom denne infektion antages at være i stigning i Danmark (6). De mulige underliggende mekanismer er ukendte, men kunne implicere nedsat tolerans over for allergener pga. ændringer i tarmflora og tarmbarrierens permeabilitet. I

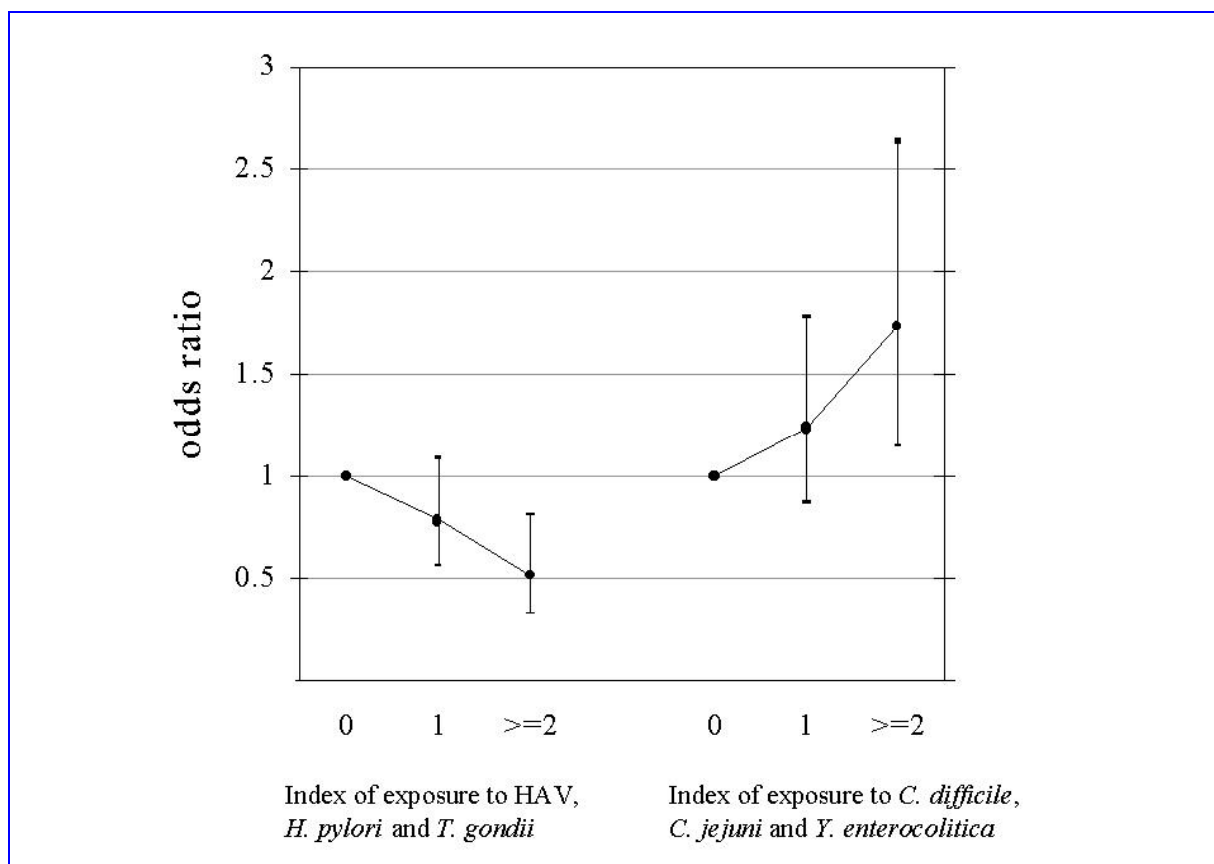


Figure 1: Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals for the association between the prevalence of atopy and cumulative indexes of exposure to markers of poor hygiene (Hepatitis A Virus, *Helicobacter pylori* and *Toxoplasma gondii*) and intestinal bacterial pathogens (*Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni* and *Yersinia enterocolitica*). Risk estimates are obtained in a logistic regression model with adjustment for age, sex, smoking, increased total IgE, number of siblings and family history of hayfever.

Kilde: Linneberg A, Østergaard C, Tvede M, Andersen LP, Nielsen NH, Madsen F et al. *IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults*. The Copenhagen Allergy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:847-53.

samme studie fandt man også en søskende-effekt, men denne kunne tilsyneladende ikke forklares med forskelle i eksposition for de undersøgte mikroorganismer (5).

En anden konsistent epidemiologisk observation er, at børn, der er vokset op på en bondegård har mindre allergi end sammenlignelige børn, der ikke er vokset op på en bondegård (7). Effekten ses især, hvis der på gården holdes dyr som f.eks. kvæg. Eksposition for endotokiner i form af såkaldte lipopolysakkarider,

som findes i cellemembranen hos gramnegative bakterier, menes at kunne påvirke immunsystemet i en ikke-allergisk retning (8). Endotokiner findes især i miljøer, hvor der holdes dyr (f.eks. bondegårde). En øget koncentration af endotokiner i hjem, hvor der holdes hund, er også en mulig forklaring på, at en hund i hjemmet tilsyneladende "beskytter" imod allergi (9).

Hygiejnehypotesen giver en samlet forklaring på mange forskellige, veletablerede epidemio-

---

logiske observationer. Alligevel må hypotesen fortsat tages med et vist forbehold, eftersom de nævnte epidemiologiske undersøgelser, af gode grunde, er observationelle. Hypotesen har imidlertid givet ideer til mange nye terapeutiske muligheder, som f.eks. behandling med ”gode” bakterier som bifidobacteriae og vaccination med bakterielle komponenter, som i øjeblikket er genstand for intens forskning. En større viden om mikroorganismers virkning på immunsystemet vil måske åbne muligheden for udvikling af strategier for primær forebyggelse af allergi. Det er interessant, at hygiejnehypotesen også er blevet sat i forbindelse med andre moderne epidemier af immunbetingede sygdomme som f.eks. type I diabetes, dissemineret sclerose, Crohns sygdom m. fl. (10). Stigningen i disse sygdomme korrelerer tidsmæssigt og geografisk med ekspositionen for mange mikroorganismer. En forskergruppe ved FCFS vil fortsætte de seroepidemiologiske studier af infektioner med henblik på yderligere at belyse gode og dårlige effekter af mikroorganismer.

## Referencer

1. Linneberg A. *Udviklingen i forekomsten af luftvejsallergi i Danmark*. Miljø og Sundhed, Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter, 2000.
2. Strachan DP. *Family size, infection and atopy: the first decade of the “hygiene hypothesis”*. Thorax 2000;55 Suppl 1:S2-10.
3. Wold AE. *The hygiene hypothesis revised: is the rising frequency of allergy due to changes in the intestinal flora?* Allergy 1998;53:20-5.
4. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M et al. *Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study*. BMJ 2000;320:412-7.
5. Linneberg A, Østergaard C, Tvede M, Andersen LP, Nielsen NH, Madsen F et al. *IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults. The Copenhagen Allergy Study*. J Allergy Clin Immunol 2003; 111:847-53.
6. Mølbak K. *Status for zoonotisk bakteriel gastroenteritis i Danmark*. Miljø og Sundhed, Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter, 2000.
7. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S et al. *Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey*. Lancet 2001;358:1129-33.
8. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L et al. *Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children*. N Engl J Med 2002;347:869-77.
9. Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, Frølund L, Dirksen A, Jørgensen T. *Pets in the home and the development of pet allergy in adulthood*. The Copenhagen Allergy Study. Allergy 2003;58:21-6.
10. Bach JF. *The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases*. N Engl J Med 2002;347:911-20.

---

# Effekter på hjernens udvikling og funktion efter udsættelse for kemiske stoffer med hormonlignende virkninger

Af Ulla Hass og Marta Filinska, Fødevarerdirektoratet

---

## Introduktion

Er det normalt? - er et af de mange spørgsmål, der dukker op i bevidstheden, når et nyt barn er på vej og lige efter fødslen. Man ved, at børn kan fødes med misdannelser og at nogle slet ikke bliver født, men går til undervejs som en abort. Ved thalidomid-katastrofen blev det klart bevist, at et kemisk stof kan skade fostret. Tusindvis af børn blev født med alvorlige misdannelser, fordi deres mor havde taget lægemidlet thalidomid i starten af graviditeten. Fosterskader kan imidlertid også være andet end misdannelser og aborter, nemlig skader der betyder, at barnet efter fødslen har en mere eller mindre ændret funktion af forskellige organer. Det kan f.eks. ramme nervesystemet under dets udvikling og påvirke hjernens funktion. Nervesystemet har imidlertid en stor reservekapacitet, og en skade kan skjules ved optræning af andre nerveceller, således at funktionen synes at være i orden. Effekten kan så vise sig lang tid efter fødslen, f.eks. når barnet skal lære at læse eller når nervesystemets reservekapacitet er ved at være opbrugt i alderdommen.

Hormoner, inkl. kønshormoner, har en væsentlig betydning under hjernens udvikling, hvor de fungerer som signalstoffer, der påvirker udviklingen og medfører kønsdifferentiering af hjernen. Undersøgelser af kemiske stoffer med effekt på det neuroendokrine system, som f.eks. PCB og visse pesticider, tyder på, at en påvirkning under hjernens udvikling kan medføre adfærdændringer. En række andre kemiske stoffer, der er mistænkt for at have hormonlignende virkning, som bl.a. visse phthalater og bromerede flammehæmmere, anvendes i stort omfang i samfundet og forekommer udbredt i miljøet (1), men der er meget begrænset viden om deres effekter på hjernens udvikling.

## Hjernen er følsom under sin udvikling

Dannelsen af nervesystemet er en kompliceret proces, hvor der i løbet af fosterudviklingen dannes 100 milliarder nerveceller, mange af dem med tusindvis af forbindelser med hinanden. Omkring uge 10 til 20 i graviditeten dannes omkring 200.000 nye nerveceller hvert minut. Denne store aktivitet kan på den ene side betyde, at nervesystemet kan "reparere" skader under dannelsen, men på den anden side, at følsomheden for påvirkning af fremmede stoffer er stor.

Der er flere følsomme perioder under hjernens udvikling. Fra uge 2-8 anlægges "grovstrukturen", og her kan der opstå strukturelle misdannelser. I resten af fosterperioden og efter fødslen vokser og modnes hjernen, og en skadelig påvirkning i denne periode vil ramme hjernens funktion. Stoffer, der kan påvirke hjernens udvikling, kan derfor give skader i hele graviditetsperioden, men med forskelligt udfald afhængig af tidspunktet.

Funktionelle forstyrrelser hos børn er ikke sjældne. I USA er det blevet estimeret, at 15-20% af børn har en eller anden form for funktionel forstyrrelse (2). Omkring 5-10% af skolebørn har indlæringsproblemer, som kan skyldes f.eks. ordblindhed, problemer med koncentrationsevnen o.a. (3). Syndromet MBD/DAMP er en samlet betegnelse for vanskeligheder hos børn med forstyrrelser i hjernens måde at arbejde på, og syndromet er karakteriseret ved bl.a. hyperaktivitet, nedsat koncentrationsevne og impulsiv adfærd. Det er vist i en svensk befolkningsundersøgelse, at syndromet forekommer hos 5-7% af børn under skolealderen (4). Omfattende hjerneskader forekommer langt sjældnere, men dog hos 0,7% af børn, og mental re-

---

tardering med en lav intelligenskvotient forekommer hos omkring 1% (3).

Man kender ikke årsagen til størsteparten af de funktionelle forstyrrelser, der ses hos børn, og man ved sjældent om de skyldes en fosterskade påvirkning. Det kan være et kompliceret samspil af mange faktorer, hvor man ved, at iltmangel under fødslen, lav fødselsvægt og visse infektionssygdomme har betydning. Men det er også vist, at adskillige kemiske stoffer såsom bly, organisk kviksølv, alkohol og PCB kan forårsage neuropsykologiske udviklingsforstyrrelser og nedsat kognitiv funktion hos børn (5, 6, 7, 8). Effekterne kan i nogle tilfælde opstå efter udsættelse for et lavere dosisniveau end det dosisniveau, der kan forårsage misdannelser (f.eks. set for alkohol), eller de kan forekomme efter udsættelse for stoffer som f.eks. PCB, der ikke synes at forårsage misdannelser (9). I flere tilfælde har det vist sig, at nervesystemet er mere følsomt under udviklingen end det er hos voksne. Dette viser sig ved, at der enten skal en lavere dosis til at fremkalde effekter på fostret end på voksne, eller ved at effekter som er opstået i fostertilstanden er vedvarende, mens effekterne på voksne er af forbigående karakter.

### Hormoner påvirker hjernens udvikling

Hormoner, inkl. kønshormoner, har en væsentlig betydning under hjernens udvikling, hvor de fungerer som signalstoffer, der påvirker udviklingen og medfører kønsdifferentiering af hjernen. Kønsforskelle i adfærd inkluderer en række funktioner udover dem, der er direkte relaterede til reproduktionsfunktionen. I dyremodeller er det for eksempel vist, at de normalt sete kønsforskelle på aktivitetsniveau, social adfærd og rumlig indlæringssevne opstår under udviklingen af hjernen (10). Litteraturen indeholder veldokumenterede eksempler på køns-specifikke forskelle i adfærd såsom højere aktivitetsniveau hos hunner end hanner, øget følsomhed for udvikling af hyperaktivitet hos hunner, hurtigere habituering til nye situationer hos hanner og forskelle i evnen til at løse indlæringsopgaver med rumlig orienteringsevne

(11, 12, 13). I et nyere studie er det blevet vist hos rotter, at eksponering for kønshormoner og antiandrogener i den prænatale periode kan påvirke de normale kønsforskelle i rumlig indlæringssevne og de neurale mekanismer, der formodes at ligge til grund for kønsforskellene (14).

Blandt de stofgrupper, der har kendt virkning på nervesystemets udvikling og funktion hos mennesker, er adskillige, såsom organochlorerede forbindelser (bl.a. PCB), ethanol og visse metaller, blevet forbundet med effekt på det neuroendokrine system og kønsspecifikke adfærdændringer (15, 16, 17).

### Undersøgelsesmetoder og OECD Test Guidelines

Ved at foretage undersøgelser i befolkningen kan man få væsentlig viden om kemiske stoffers effekter på mennesker. I befolkningsundersøgelser er det dog ofte svært at udpege et enkelt kemisk stof som årsagen til en effekt, fordi der næsten altid er udsættelse for mange forskellige påvirkninger på een gang. Derudover er medfødte effekter i nervesystemet påvirkelige af det miljø, barnet vokser op i, og viser sig måske først lang tid efter fødslen, f.eks. når barnet starter skole. Det er derfor vanskeligt at finde ud af, om kemiske stoffer forårsager medfødte nerveskader. Som en forsker sagde i starten af 80'erne: "Hvis thalidomid ikke havde forårsaget tydelige misdannelser, men f.eks. en medfødt nedsat indlæringssevne - hvornår ville vi så have opdaget det?"

Årsagssammenhænge mellem kemiske påvirkninger og neuropsykologiske udviklingsforstyrrelser er vanskelige at udforske i befolkningsundersøgelser. Der er derfor behov for at undersøge om eksponering for stoffer, der mistænkes for at have hormonlignende virkninger ud fra *in vitro* data eller stofgruppe, medfører effekter på kønsdifferentiering og på hjernens udvikling i en dyremodel (18, 19).

For at kunne vurdere, om data fra dyreforsøg kan anvendes til at vurdere risikoen for menne-

---

sker, er det nødvendigt at have eksempler på kemiske stoffer, der er undersøgt i både dyr og mennesker. Sådanne eksempler findes for en række kemiske stoffer, hvor der er påvist effekt hos mennesker, og de eksperimentelle data har vist en høj grad af sammenlignelige effekter hos dyr og mennesker (20). Disse eksempler støtter således den formodning, som også gælder for andre typer af fosterskader, at effekter i dyreforsøg kan modsvares af tilsvarende effekter hos mennesker. For PCB, der påvirker neuropsykologiske funktioner hos børn, blev det konkluderet på en workshop i USA, at en dyremodel, der undersøger for effekter på aktivitetsniveau og indlæringsevne, ville have udpeget PCB som et stof, der påvirker nervesystemets udvikling og funktion (21).

Der eksisterer for tiden ikke internationalt accepterede guidelines for undersøgelser for hormonlignende virkninger, men bl.a. inden for OECD Test Guideline Program er der stor aktivitet på dette område. En vigtig del af OECDs overvejelser går ud på at udrede, hvilke undersøgelser i de eksisterende guidelines, der kan påvise effekterne samt hvilke supplerende undersøgelser, der med fordel kan inkluderes. I OECDs Draft Detailed Review Paper: Appraisal of Test Methods for sex-hormone Disrupting Chemicals (1997) (22) opsummeres, at de relevante effektmål ved udsættelse under fosterudviklingen bl.a. er fysisk udvikling, østruscyklus, sædkvalitet og udvikling af adfærd, inkl. indlæring og hukommelse.

I den kommende OECD Test Guideline 426 for Developmental Neurotoxicity Study (OECD 1999) er adfærdundersøgelser af bl.a. aktivitetsniveau og indlæringsevne et væsentligt element, og det kan således belyses om disse funktioner er påvirkede samt om der er kønsrelaterede forskelle. Testen indgår derfor også i OECDs teststrategi-overvejelser om undersøgelser af miljøfremmede hormonlignende stoffers effekter.

## Projekterne

I tidligere forskningsprojekter udført på Arbejdsmiljøinstituttet (AMI) og støttet af Arbejdsmiljøfondet er der blevet udviklet et testbatteri til dyreeksperimentelle undersøgelser af om kemiske stoffer kan forårsage medfødte adfærdændringer, hvilket normalt skyldes påvirkning af nervesystemet (23).

Med støtte fra ISMF er herefter gennemført en række projekter, hvor formålet var at udvikle og anvende en dyremodel til undersøgelser af hormonlignende stoffers effekter på hjernens udvikling. Derfor blev en dyremodel baseret på OECD TG 426 udvidet med flere adfærdstest, hvor der kunne forventes adfærdsforskelle mellem hanner og hunner.

Projekternes resultater og den opnåede viden om adfærdstestning er blevet præsenteret på internationale konferencer og OECD-møder i løbet af projektperioden (24-30). I det følgende beskrives projektets resultater af undersøgelserne vedrørende effekter på hjernens udvikling efter udsættelse af rotter for kemiske stoffer med hormonlignende virkninger.

## Valg af teststoffer

Indledningsvist blev der undersøgt et kemisk stof med kendt østrogen virkning på hormonsystemet (diethylstilbestrol). Derefter blev dibutylphthalat (DBP) undersøgt, fordi stoffet var mistænkt for østrogenlignende virkning og er et stof, som har stor udbredelse i miljøet. Nye undersøgelser udført i USA efterfølgende tydede imidlertid på, at DBPs hormonlignende virkning på kønsorganerne i højere grad skyldes antiandrogen end østrogen virkning (31). Derfor blev stoffet flutamid herefter undersøgt, idet flutamid har kendt antiandrogen virkning på hormonsystemet og påvirker kønsorganernes udvikling hos hanligt rotteafkom (32). Derudover har et studie vist, at udsættelse for flutamid under hjernens udvikling kan påvirke indlæringsevnen og de neurale mekanismer, der formodes at ligge til grund for kønsforskelle i rumlig indlæringsevne (14).

---

Undersøgelser af bromerede flammehæmmere har vist stigende koncentrationer af stofferne i modermælk. Således er der i svenske undersøgelser fundet, at niveauet af visse bromerede flammehæmmere er blevet 50 gange højere i modermælk end for 25 år siden og der er sket en fordobling inden for de sidste 5 år (33). Bromerede flammehæmmere mistænkes for at kunne give alvorlige og uoprettelige sundhedsskader, der ligner de skader, som forårsages af PCB, men der er relativt få toksikologiske studier af stofferne. Mistanken er bl.a. baseret på hollandske undersøgelser, der har vist, at visse bromerede flammehæmmere kan efterligne skjoldbruskkirtelhormonet thyroxin i mus og ophobes i musefostres hjerner (34). Derudover har nye svenske undersøgelser af mus, der blev udsat for en enkelt dosis af tetra- eller penta-BDE lige efter fødslen, påvist ændret aktivitetsniveau og nedsat indlæringssevne hos dyrene som voksne (35). Lignende ændringer af aktivitetsniveau hos mus er fundet efter postnatal dosering med visse PCBere af samme forskergruppe (35). Derfor undersøgte den bromerede flammehæmmer tetrabrombisphe- nol A (TBBPA), der blev udvalgt, fordi det er en af de mest forekommende bromerede flam- mehæmmere i Danmark.

### **Forsøgsdesign**

I forsøgene blev rotter (Wistar:MOL) doseret med 500 mg/kg DBP, 15 mg/kg flutamid, 50 eller 250 mg/kg TBBA eller vehikel (kontrol- grupper) i den periode, hvor nervesystemet udvikles hos afkommet, dvs. i drægtigheds- og laktationsperioden. Det betød, at doseringen af afkommet var indirekte enten via placenta eller via modermælken. Der blev anvendt grupper på mindst 14 dyr for at opnå en tilstrækkelig følsomhed i forsøgene. I tabel 1 ses en oversigt over de effektmål, der indgik i forsøgene.

### **Adfærdsundersøgelser**

På AMI er udviklet en række adfærdstest be- regnet til undersøgelse af prænatale inducerede effekter på refleksudvikling under opvæksten, motorisk evne, aktivitetsniveau samt indlæring og hukommelse (23). Adfærdstestene er blevet

standardiserede, testningen foregår uden kend- skab til dyrenes doseringsgruppe (blindt), og validering med anvendelse af positiv kontrol- stoffer har vist, at testene har en høj følsom- hed. Batteriet af tests, der inkluderer automa- tisk dataopsamling, tillader en skelnen mellem kognitive ændringer og adfærdsændringer, som skyldes ændringer af mere basale funktioner som f.eks. aktivitetsniveau. Testbatteriet dæk- ker de funktionelle områder, som indgår i den kommende OECD Test Guideline for undersø- gelser for medfødte nerveskader (36). Testbat- teriet har været anvendt bl.a. til at påvise effek- ter af prænatal eksponering for opløsningsmid- lerne N-methylpyrrolidon, xylen, tertbutyl- toluen og toluen (23, 37, 38, 39, 40, 41).

Testbatteriet er blevet udvidet med effektmål for social adfærd, fordi der er en kendt køns- specifik forskel i denne adfærd. I nogle labora- torier anbefales og anvendes undersøgelser af aggression til dette formål, men dette er ikke valgt, fordi sådanne undersøgelser kan med- føre, at dyrene beskadiger hinanden (42). I ste- det er valgt observationer af legeadfærd hos unge dyr, fordi der normalt er en kønsspecifik forskel i denne adfærd og undersøgelser i for- søgsdyr har vist, at kønsforskellene kan udvis- kes ved hormonpåvirkninger (43). Derudover tyder undersøgelser af børn, hvis mødre har fået DES under graviditeten, på en lignende påvirkning hos mennesker (13, 12).

### **Anogenital-afstand og brystvorter hos han- ner**

Hos normale forsøgsdyr er der en tydelig for- skel på anogenital-afstand hos hanner og hun- ner. Det er velbeskrevet, at dosering med køns- hormoner kan påvirke anogenital-afstanden, så der forekommer dyr, der ikke kan kønsbestem- mes ud fra denne parameter (44). Derudover har forsøg med dosering af rotter med flutamid og DBP vist, at hanungernes kønsorganer bliver feminiserede (32). I de udførte forsøg blev anogenitalafstanden hos alle unger målt kort tid efter fødslen.

Periode	Effektmål *	Effekter af DBP	Effekter af flutamid	Effekter af TBBPA
Drægtighedsperiode	Kliniske observationer og vægt hos drægtige hunner	Ingen effekt	Ingen effekt	Ingen effekt
Fødsel	Fødselsvægt og kønsfordeling i kuld	Ingen effekt	Ingen effekt	Ingen effekt
Laktationsperiode	Anogenital afstand	Lidt kortere hos hanner	Hanner som hunner	Ingen effekt
	Brystvorter	Øget hos hanner	Meget øget hos hanner	Ingen effekt
Unge dyr	Aktivitetsniveau	Ingen effekt	Ingen effekt	Nedsat habituering hos hunner
	Legeadfærd	Maskulinisering af hanner?	Ingen effekt	Ingen effekt
	Kønsmodning	Ingen effekt	Ingen effekt	Ingen effekt
Voksne dyr	Indlæring og hukommelse	Maskulinisering af hanner	Maskulinisering af hanner (og hunner)	Effekt på hanner
	Aktivitetsniveau	Maskulinisering af hanner	Maskulinisering af hanner	Nedsat habituering hos hunner?
	Sweet preference test	Feminisering af hunner?	Mindsket kønsforskel?	Ingen effekt

\* Registrering af vægt og kliniske observationer blev foretaget i hele perioden

Tabel 1.

Hos rotter er det kun hunner, der normalt udvikler brystvorter. Hanner har anlæg til brystvorter, men udviklingen undertrykkes af de hanlige kønshormoner. Dosering med antiandrogener under ungerens udvikling kan medføre, at der udvikles brystvorter hos hanner. Dette er vist efter eksponering for adskillige antiandrogener som f.eks. DBP og flutamid. I de udførte forsøg blev antallet af brystvorter hos alle unger registreret ca. 2 uger efter fødslen

### Statistik

Da doseringen af dyrene inkluderer drægtighedsperioden, er resultaterne for de enkelte afkom også afhængige af det kuld, som afkommet er fra (kaldet kuld-effekt). Den uafhængige variable i de statistiske analyser var derfor

kuldet. I de tilfælde, hvor der blev målt på flere afkom per kuld, blev derfor anvendt enten kuldgennemsnit eller ANOVA med 'nested design', der tager højde for kuld-effekten. Til analyse af normalfordelte data anvendtes generelt ANOVA og til data, der blev målt flere gange på samme dyr, som f.eks. indlæringskurver, anvendtes 'repeated measures design'. Data, der ikke var normalfordelte, blev analyseret ved brug af non-parametriske statistiske tests, som Mann-Whitney U-test.

### Resultater og diskussion

En oversigt over forsøgenes resultater ses i Tabel 1.



---

Både DBP og flutamid forårsagede de forventede antiandrogene effekter på udviklingen af hannerne, idet anogenital afstanden var kortere og der var en øget forekomst af brystvorter. TBBPA påvirkede ikke disse parametre, hvilket også var forventet, da stoffet er mistænkt for at påvirke thyreoidea, men ikke synes at have østrogen eller antiandrogen virkning.

Alle stofferne medførte kønsspecifikke adfærdseffekter. For DBP og flutamid blev der fundet signifikant nedsat aktivitetsniveau og forbedret indlæringsevne hos de voksne hanner. Generelt tyder dette på en maskulinisering af hannernes adfærd, d.v.s. en øgning af de normale adfærdsforskelle mellem hanner og hunner. Dette var ikke umiddelbart forventet ud fra stoffernes kendte antiandrogene effekter på udviklingen af kønsorganerne, og det kan derfor konkluderes, at det er vanskeligt at forudsige effekter på hjernens udvikling ud fra effekter på kønsorganernes udvikling. Generelt lignede effekterne af DBP og flutamid på hannernes adfærd hinanden, men effekterne af flutamid var mere udtalte end effekterne af DBP. Derudover forårsagede flutamid også tegn på maskulinisering af hunnernes indlæringsevne.

Hos de unger, som var blevet udsat for TBBPA, blev fundet effekter på kognitiv funktion, udtrykt som nedsat evne til habituering hos hunnerne og forringet indlæring og hukommelse hos hannerne.

I alle forsøgene blev effekterne på ungerne adfærd fundet ved koncentrationer, der ikke gav akutte effekter på mødrene. Dette bekræfter, at nervesystemet kan være særligt følsomt mens det udvikles. Vurderinger af kemiske stoffers neurotoksiske effekter bør derfor baseres på undersøgelser af effekter på nervesystemet hos voksne og på nervesystemets udvikling i foster-tilstanden. Dette er nødvendigt for at kunne beskytte gravide og for at kunne fastsætte grænseværdier, der også beskytter hjernens udvikling.

## Konklusioner

Projekterne har bidraget til den basale viden om hormoner og miljøfremmede hormonlignende stoffers effekter på nervesystemets udvikling og funktion og har hermed givet baggrund for en øget forståelse af problemets omfang.

Både DBP, flutamid og den bromerede flammehæmmer TBBPA forårsagede effekter på hjernens udvikling hos rotter, idet der blev fundet en række kønsspecifikke adfærdsændringer. Projekternes resultater understøtter derfor, at det er væsentligt at undersøge hormonlignende stoffers effekter på hjernens udvikling i dyremodeller for at have et grundlag for at kunne forebygge adfærdsændringer hos børn.

## Referencer

1. Miljøstyrelsen. *Male reproductive health and environmental chemicals with estrogenic effects*. Miljøprojekt nr. 290, Danish Environmental Protection Agency 1995.
2. Nelson BK. *Evidence for behavioral teratogenicity in humans*. *Appl Toxicol* 1991;11: 33-7.
3. Lipkin PH. *Epidemiology of the developmental disabilities*. In Capute AJ, Accardo PJ (eds). *Developmental disabilities in infancy and childhood*. Paul H. Brookes Publishing Co., Baltimore 1996, pp. 137-56.
4. Gillberg C, Rasmussen P, Carlström G, Svenson B, Waldenström E. *Perceptual, motor and attentional deficits in six-year-old children. Epidemiological aspects*. *J Child Psychology Psychiatry* 1982;23:131-44.
5. Davis JM, Otto DA, Weil DE, Grant LD. *The comparative developmental toxicity of lead in humans and animals*. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12:215-30.
6. Burbacher TM, Rodier PM, Weiss B. *Methylmercury neurodevelopmental neurotoxicity: A comparison of effects in humans and animals*. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12: 191-202.

- 
7. Jones KL, Smith DW. *Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy*. *Lancet* 1973;2:999-1001.
  8. Tilson HA, Jacobson JL, Rogan WJ. *Polychlorinated biphenyls and the developing nervous system: Cross-species comparison*. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12:239-48.
  9. Francis EZ, Kimmel CA, Rees DC. *Workshop on the qualitative and quantitative comparability of human and animal developmental neurotoxicity: Summary and implications*. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12:285-92.
  10. Kelly DD. *Sexual differentiation of the nervous system*. In Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds). *Principles of neural science*. Elsevier, New York 1991.
  11. Norton S. *Significance of sex and age differences*. In Hanin I, Usdin E (eds). *Animal models in psychiatry and neurology*. Pergamon Press, Oxford 1977.
  12. Gandelman R. *Behavioral teratogenicity of gonadal and adrenal steroids*. In Riley EP, Vorhees CV (eds) *Handbook of Behavioral Teratology*, Plenum Press 1986, pp. 487-507.
  13. Whitten PL, Naftolin F. *Xenoestrogens and neuroendocrine development*. In Needleman, HL, Bellinger D (eds). *Prenatal exposure to toxicants. Developmental consequences*. The John Hopkins University Press 1994.
  14. Isgor C, Sengelaub DR. *Prenatal gonadal steroids affect spatial behavior, CA1 and CA3 pyramidal cell morphology in rats*. *Horm Behav* 1998;34:183-98.
  15. Cranmer JM. *Developmental neurotoxicity of endocrine disruptors*. Thirteenth International Neurotoxicology Conference, Arkansas 1995.
  16. Kelly SJ, Goodlett CR, Hulsether SA, West JR. *Impaired spatial navigation in adult female but not adult male rats exposed to alcohol during the brain growth spurt*. *Behav Brain Res* 1988;27:247-57.
  17. Lee S, Rivier C. *Gender differences in the effect of prenatal alcohol exposure on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to immune signals*. *Psychoneuroendocrinology* 1996;21:145-55.
  18. NN. *European workshop on the impact of endocrine disruptors on human health and wildlife*. Weybridge, UK, December 1996.
  19. EPA. *Special report on endocrine disruption: an effects assessment and analysis*. Risk Assessment Forum, US Environmental Protection Agency, Washington February 1997.
  20. Stanton ME, Spear LP. *Workshop on the qualitative and quantitative comparability of human and animal developmental neurotoxicity, Work Group I report: Comparability of measures of developmental neurotoxicity in humans and laboratory animals*. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12:261-8.
  21. Kimmel CA, Rees DC, Francis EZ. *Qualitative and quantitative comparability of human and animal developmental neurotoxicity*. *Neurotoxicol Teratol* 1989;12:173-292.
  22. OECD. *Draft detailed review paper: Appraisal of test methods for sex-hormone disrupting chemicals*. OECD Environmental Health and Safety Publications, Paris 1997.
  23. Hass U. *Neurobehavioural teratology of industrial chemicals: Effects of prenatal exposure to organic solvents on postnatal development and behaviour - validation and use of a screening test battery in laboratory rats*. Copenhagen: National Institute of Occupational Health, 1993:1-83.
  24. Nielsen AK, Hass U. *Effects of prenatal DES on cognitive functions in rats*. Poster at 27<sup>th</sup> Conference of European Teratology Society, UK, 1999.
  25. Hass U, Pedersen S, Nielsen AK. *Developmental neurotoxicity of dibutylphthalate in rats*. Poster at 28<sup>th</sup> Conference of European Teratology Society, Italy, 2000.
  26. Pedersen S, Hougaard KS, Hass U. *Behavioural effects in elevated plus-maze after pre- and postnatal exposure to dibutylphthalate*. Poster at 28<sup>th</sup> Conference of European Teratology Society, Italy, 2000.
-

- 
27. Hass U. *OECD Test Guideline proposal for Developmental Neurotoxicity: Issues for Discussion*. Presentation at OECD/ILSI Workshop on Identifying and Characterizing Developmental Neurotoxicity for Human Health Risk Assessment, USA, 2000.
  28. Hass U. *Behavioural testing in routine studies: Developmental neurotoxicity Guidelines*. Presentation at 29<sup>th</sup> Conference of European Teratology Society, Hungary. *Reprod Toxicol* 2001;15:450.
  29. Hass U, Filinska M, Pedersen S. *Effects of prenatal exposure to the antiandrogens Flutamide on sexual dimorphic behaviour in rats*. Short presentation at 29<sup>th</sup> Conference of European Teratology Society, Hungary. *Reprod Toxicol* 2001;15:454.
  30. Hass U, Wamberg C. *Developmental neurotoxicity study of the brominated flame retardant tetrabromobisphenol A in rats*. Poster at 30<sup>th</sup> Conference of European Teratology Society, Germany. Abstract in *Reprod Toxicol* 2002.
  31. Mylchreest E, Sar M, Cattley RC, Foster PMD. *Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide*. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;156:81-95.
  32. Imperato-McGinley J, Sanchez RS, Spencer JR, Yee B, Vaughan ED. *Comparison of the effects of the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride and the antiandrogen flutamide on prostate and genital differentiation: dose-response studies*. *Endocrinology* 1992;131:1149-56.
  33. Meironyté D, Norén K, Bergman Å. *Analysis of polybrominated diphenylethers in Swedish human milk. A time-related trend study, 1972-1997*. *J Toxicol Environ Health* 1999;58:329-41.
  34. Brouwer A. *Structure dependent multiple interaction of PHAHs with the thyroid hormone system*. Presentation at the Symposia 'Dioxin 1998', Sweden.
  35. Eriksson P, Jakobsson E, Frederiksson A. *Brominated flame retardants: A novel class of developmental neurotoxicants in our environment?* *Environ Health Perspect* 2001;109:903-8.
  36. *OECD Guideline for the Testing of Chemicals. Proposal for a Test Guideline 426*. Developmental Neurotoxicity Study. OECD 1999.
  37. Hass U, Lund SP, Elsner J. *Effects of prenatal exposure to N-methylpyrrolidone on postnatal development and behavior in rats*. *Neurotoxicol Teratol* 1994;16:241-9.
  38. Hass U, Lund SP, Simonsen L, Fries AS. *Effects of prenatal exposure to xylene on postnatal development and behavior in rats*. *Neurotoxicol Teratol* 1995;17:341-9.
  39. Hass U, Lund SP, Simonsen L. *Long-lasting learning and memory impairments induced by prenatal exposure to 4-tert-butyltoluene in rats*. Presentation at the 24th Conference of the European Teratology Society, Rome, September 1996.
  40. Hougaard KS, Hass U, Lund SP, Simonsen L. *Effects of prenatal exposure to toluene on postnatal development and behavior in rats*. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21:241-50.
  41. Hass U, Lund SP, Hougaard KS, Simonsen L. *Developmental neurotoxicity after toluene inhalation exposure in rats*. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21:349-57.
  42. Cuomo V, De Salvia MA, Petruzzi S, Aleva E. *Appropriate end points for the characterization of behavioral changes in developmental toxicology*. *Environ Health Perspect* 1996;104:307-15.
  43. Ward IL, Stehm KJ. *Prenatal stress feminizes juvenile play patterns in male rats*. *Physiol Behav* 1991;50:601-5.
  44. Pasqualini JR, Kincl FA, Sumida C. *Hormones and the fetus*. Pergamon Press, Oxford 1991.
-

---

## Abstracts fra ISMFs årsmøde september 2003

---

### Arbejds miljø og livsstil

*Vilhelm Borg, Arbejds miljøinstituttet*

Der er stærk evidens for at helbredsrelateret adfærd, såkaldte livsstilsfaktorer, såsom rygning, manglende fysisk aktivitet, usund kost, overvægt, højt alkoholforbrug forøger risikoen for helbredsproblemer, f.eks. hjertekarsygdomme, kræft og sukkersyge. Også evidens for at interventioner, der kan reducere denne adfærd, er effektive med hensyn til at forebygge disse helbredsproblemer.

Men et problem er, at den største reduktion sker i højere sociale lag og er mindst blandt lavere sociale lag. Interventionerne er indbygget i forebyggelsesprogrammer, der anvendes i sundhedssektoren, i medier, i lokalsamfund og på arbejdspladser, hvor et større antal kan blive informeret, motiveret og støttet i at ændre adfærd. Arbejdspladsen er et unikt sted, hvor man kan nå grupper med forøget risiko: kort uddannede, med stillesiddende jobs, midaldrende.

Udfordringen her er at sikre en succesfuld implementering af de effektive interventionsmetoder. Årsagerne til manglende evidens for effektivitet i forebyggelsesprogrammer kan være utilstrækkelig implementering og manglende inddragelse af interventionsmetoder, der påvirker henholdsvis ændring og opretholdelse af helbredsrisikoadfærd. Yderligere kan det skyldes mangelfuld design og metoder til evaluering af interventionerne. Resultaterne internationalt er moderate og kan ofte forklares med lav deltagelse, højt frafald og barrierer for passende implementering af effektive individrettede og miljørettede interventioner.

Udfordringen her er at udvælge og anvende egenskaber ved arbejdspladsen til at fremme ændringerne af den helbredsrelaterede adfærd og motivere til, fremme og opretholde indivi-

dernes indsats for at forbedre deres adfærd, især i højrisikogrupper.

Der findes nogen viden om, hvorledes man strategisk kan anvende egenskaber ved arbejdspladsernes miljø til at intervenere for forebyggelse og sundhedsfremme. Men der er stadigvæk mange ubesvarede spørgsmål, f.eks. om hvor intensive interventioner, der er brug for til at skabe ændringer og mere varig opretholdelse af ændringer.

De individrettede metoder kan være sundhedsprofil samtaler med undersøgelse og rådgivning om helbredsrisikoadfærd, hvor der anvendes principper fra den motiverende samtale og stages of change.

De miljørettede interventioner kan være orienteret mod ændringer af:

- det fysiske miljø, f.eks. tilbud om motion,
- oplysninger, f.eks. materiale om risiko,
- politisk, f.eks. regler for restriktion af rygning, det sociale miljø ved samtidig indsats over for samlede grupper på arbejdspladsen,
- arbejdsmiljøet, f.eks. udviklende arbejde, der giver mere motivation og selvtillid.

Ved at studere processer i interventioner kan man opnå øget viden om relationen mellem miljøfaktorer og individfaktorer. Der kan sættes fokus på de arbejdspladsfaktorer, der kan begrænse og fremme helbredsrelateret adfærd, og helbredet, herunder hvorledes man kan skabe større motivation for ændringer og bedre færdigheder og selvtillid til at man kan gennemføre ændringer, og hvorledes man gennem social støtte kan skabe fælles selvtillid.

Der er stærk evidens for en negativ sammenhæng mellem social status og helbred. Det er konstateret i mange populationer, over tid og ift. mange helbredsproblemer. Der er tillige sociale forskelle i helbredsrisikoadfærd, rygning,

---

manglende fysisk aktivitet, usund kost, overvægt, der er relateret til mange forskellige helbredsproblemer.

Man møder ofte den opfattelse, at det er denne forøgede forekomst af helbredsrisikoadfærd, der kan forklare den største andel af den sociale forskel i helbredsproblemer, og at intervention for at reducere helbredsrelateret adfærd kan reducere den sociale forskel i helbred.

Men flere empiriske longitudinelle undersøgelser viser, at forskelle i risikoadfærd kun kan forklare en moderat andel af de sociale forskelle i helbred. Det er vigtigt for sundhedspolitikken at nå til en større forståelse af potentialet for at reducere sociale forskelle i helbred gennem interventioner, der fokuserer på individuel adfærd.

I et followup-studie<sup>1</sup> skete hyppigere helbredsforringelse i det laveste sociale lag (OR 2,75 ift. øverste social lag). Når der blev kontrolleret for rygning, fysisk aktivitet, overvægt og alkoholforbrug blev OR reduceret til 2,22, dvs. med 29%. Selvom rygning (OR 1,43), overvægt (OR 1,56) og lav fysisk aktivitet (OR 1,82) var prædiktorer for helbredsforringelse, forbliver der en væsentlig andel af den sociale forskel, efter at man har taget helbredsrisikoadfærd i betragtning. Dvs. at disse helbredsrelaterede risikoadfærdsformer ikke er den dominerende mekanisme, som man har troet, i produktionen af den sociale forskel i helbred.

På grundlag af andre empiriske undersøgelser<sup>2</sup> kan man opstille følgende hypoteser:

- at en del af den sociale forskel i helbred produceres i arbejdsmiljøet
- at en del af forskellen i helbredsrisikofaktorer også produceres i arbejdsmiljøet
- at en mere effektiv intervention over for helbredsforringelse vil være en kombination af intervention over for individuel helbredsrisikoadfærd foretaget i arbejdspladsregi med intervention til forbedring af arbejdsmiljøets kvalitet

---

<sup>1</sup> Lantz 2001

<sup>2</sup> Borg & Kristensen 2001, Albertsen in press

## Kombinationseffekter af kemiske stoffer

*Ole Ladefoged, Institut for Fødevarerikkerhed og Ernæring, Fødevaredirektoratet*

De senere års diskussioner om menneskets belastning med mange kemikalier via levnedsmidler, forbrugerprodukter, drikkevand og luft har medført en betydelig interesse for at kunne gennemføre kvantitative risikovurderinger af eksponering for mange kemikalier samtidigt. På Institutet har der været gennemført adskillige udrednings- og forskningsprojekter for at vurdere om eksponeringsniveauerne for den generelle befolkning af flere kemikalier er et reelt sundhedsmæssigt problem. Jeg skal her gennemgå nogle af disse projekter og komme med et bud på, hvordan resultaterne indtil nu kan fortolkes.

De seks projekter er:

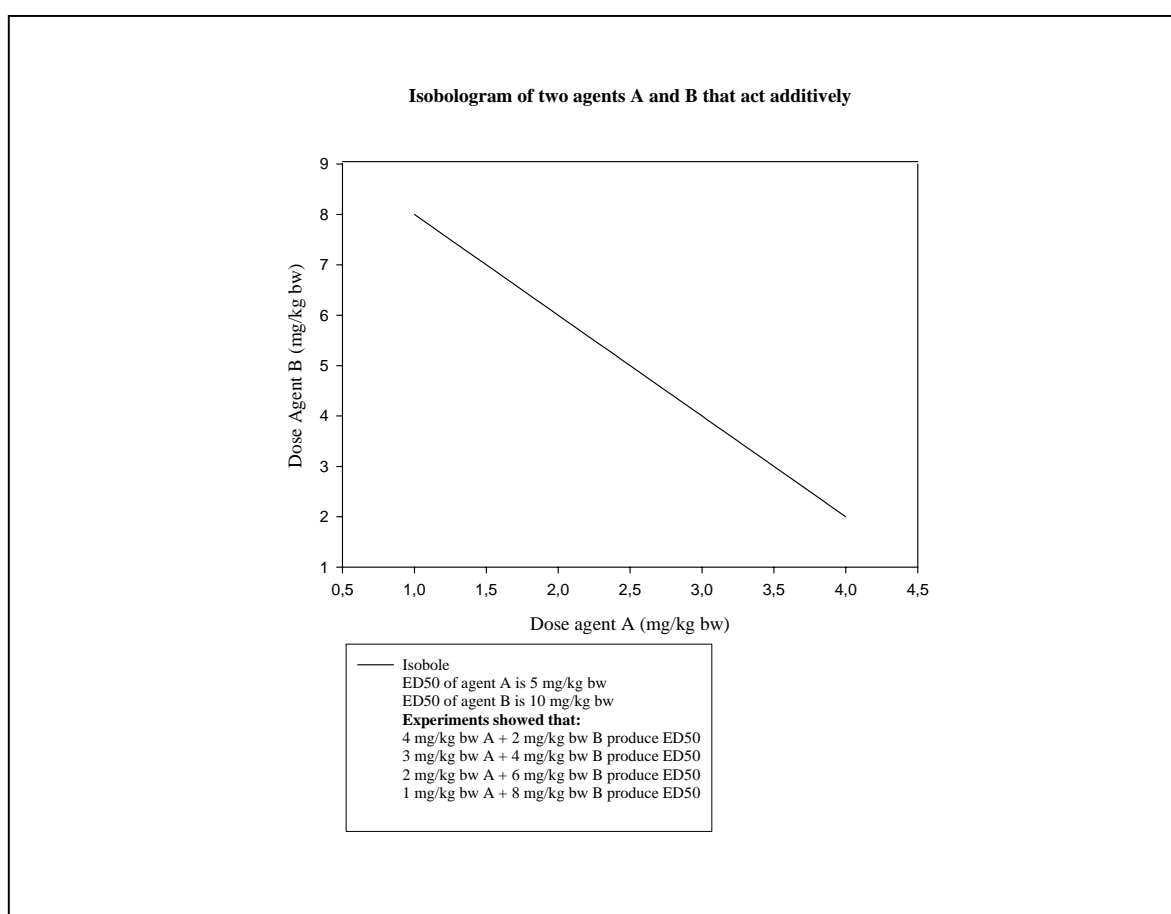
- *Combined Actions and Interactions in Mixtures.*  
The Toxicological Effects of Exposure to Mixtures of Industrial and Environmental Chemicals. MST and FDIR, Report 2003.
- *Combined actions of pesticides in food.*  
Trine Klein Reffstrup. FDIR, Report 2002.
- *Combinatory toxic effects of group of plasticisers.*  
Project 2000-2003. FDIR, Financed by DEFE.
- *Combined effect of five pesticides.*  
Project financed by MST.
- *Low-dose and mixture effects in rats of endocrine disrupters.*  
Project 2003-2005. Financed by EU.
- *Combined effect of manganese, mancozeb and chlorpyrifos.*  
Project financed by MST 2002-2004.

Det første projekt omhandler en teoretisk gennemgang af mulighederne for at udføre en kvantitativ risikovurdering på kemikalieblandinger. Rapporten opsummerer de basale principper for kombinationseffekter, herunder interaktioner mellem kemiske stoffer i blanding,

	<b>Combined action</b>	
<b>Interaction</b>	<b>Similar action</b>	<b>Dissimilar action</b>
Absent (No interaction)	Simple similar action (Dose addition)	Independent action, Response addition
Present (Interaction)	Complex similar action (Antagonism or synergism)	Dependent action or complex dissimilar action (Antagonism or synergism)

Modified after Plackett and Hewlett (1952)

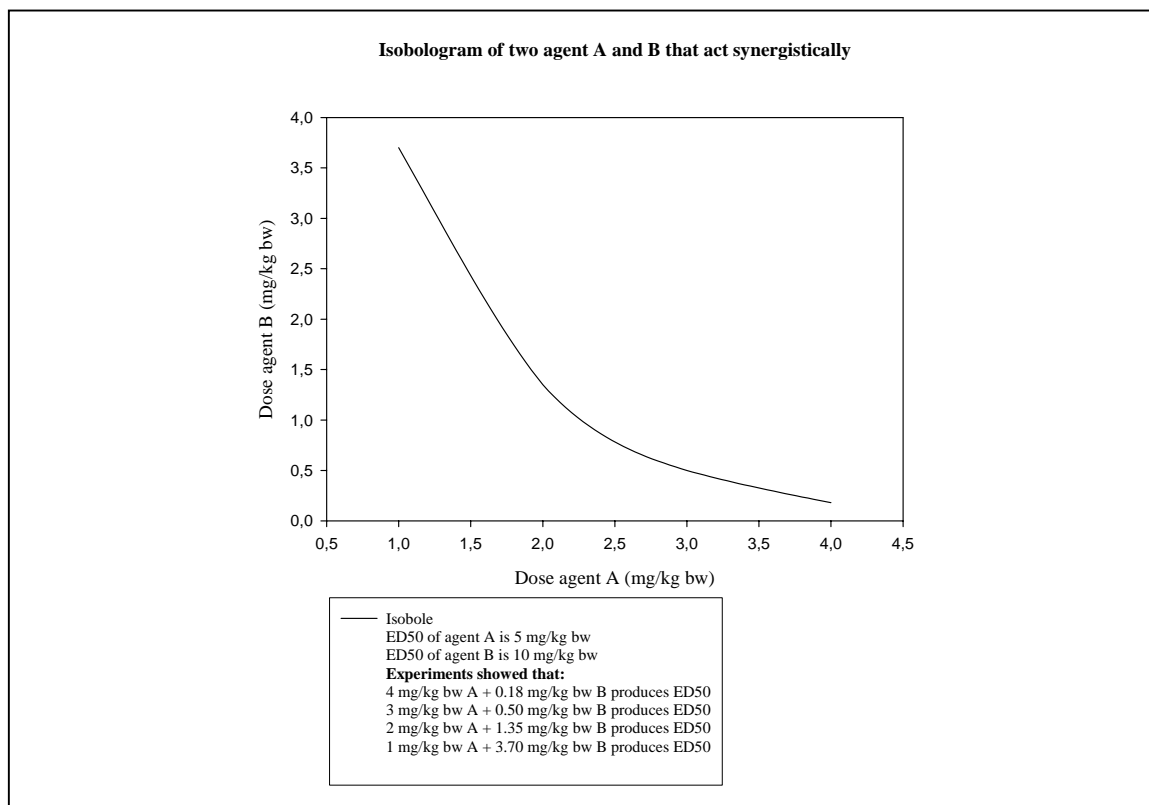
Tabel 1 (kopi fra rapporten)



Figur 1. Isobologram of two agents A and B that act additively.

og diskuterer forskellige metoder, som er blevet foreslået anvendt ved testning og risikovurdering af sådanne blandinger. Det vigtigste ved en undersøgelse for interaktion er at vurdere, om der er tegn på, at der sker en interaktion el-

ler at dette ikke sker. Nomenklaturen for at beskrive interaktion opdeles efter om stofferne i blanding har ens effekt eller om der er to forskellige virkningsmekanismer (similar action or dissimilar action), se tabel 1.



Figur 2. Isobologram of two agents that act synergistically.

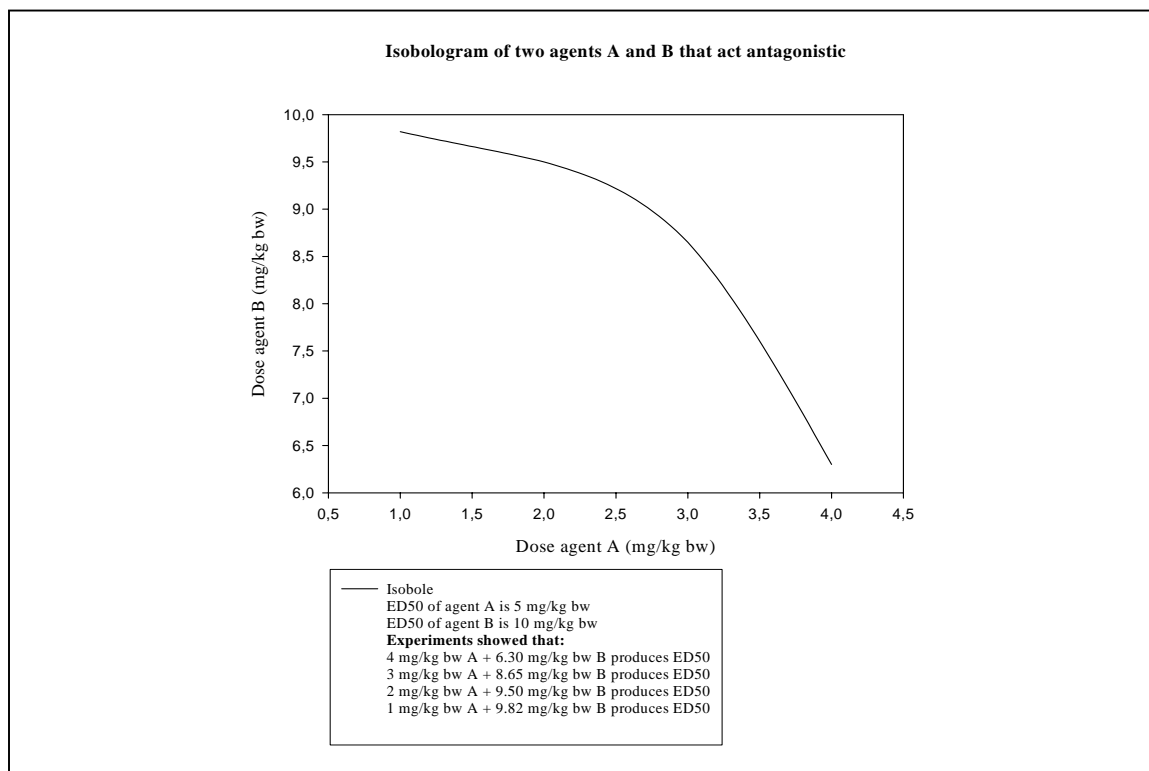
Det såkaldte isoboldiagram kan afgøre om to stoffer i blandingen virker additive, antagonistiske eller synergistiske. Sædvanligvis betyder, at summen af effekter af alle indholdstoffer svarer til blandingens effekt (addition). Antagonisme betyder, at summen af effekt af blandingen er mindre end summen af effekter af enkeltstofferne i blandingen. Er den kombinerede effekt af stoffer i blandingen større end summen af effekterne af de enkelte stoffer, er der tale om synergi. Potensering kaldes det, hvis et stof forøger en effekt af et andet stof uden selv at besidde den toksiske effekt på et organ. Dette fænomen er undersøgt specielt for mutagene og carcinogene kemikalier, og der kendes en del kemikalier, som er co-mutagene og co-carcinogene.

Et isobologram (iso=equal, bol=effect) kan anvendes til at studere interaktionen mellem enkeltstoffer i en blanding se fig. 1, 2 og 3.

Der har i tidens løb været anvendt flere forskellige metoder til at foretage en risikovurdering af kemikalieblandinger. Hazard Index (HI) er summen af eksponeringen for det enkelte kemikalie i forhold til enten RfD, TDI eller ADI:

$$HI = \text{Exposure}_1/\text{TDI}_1 + \text{Exposure}_2/\text{TDI}_2 + \text{Exposure}_3/\text{TDI}_3$$

Den største ulempe ved denne metode er, at TDI er udledt ud fra en NOAEL, der udledes ved anvendelse af usikkerhedsfaktorer, hvis størrelse der i sagens natur er mere eller mindre bestemt af risikohåndteringsgrunde. En mere videnskabeligt funderet metode er at udregne et Point of Departure Index (POD) i stedet for TDIen. For hvert kemikalie i blandingen kan den del, der udgør af margen for eksponering (MOE), bestemmes, og summen er eksponeringen til de enkelte indholdstoffer i blan-



Figur 3. Isobologram of two agents that act antagonistic.

dingen i forhold til deres relative potens. En tredje metode, der især kendes for Dioxiner, PAH-blandinger og PCB er begrebet toksisk ækvivalence faktor, der beregner den relative toksicitet i en blanding ud fra referenceværdien 1 for den mest toksiske komponent.

### Kombinationseffekter inden for forskellige effektområder

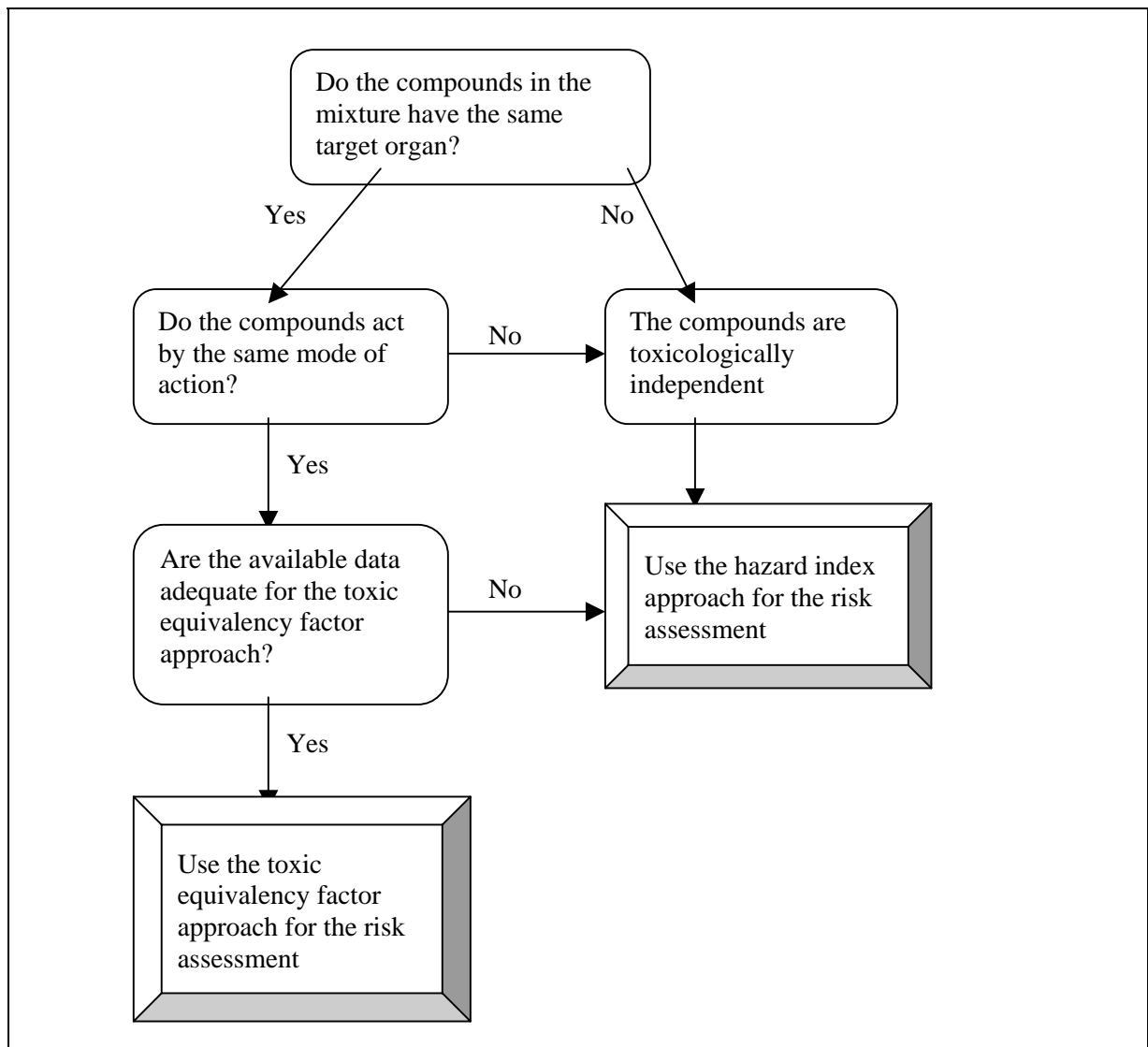
Det er velkendt at der for kræftudvikling kan findes eksempler på potensering af antallet af kræfttilfælde, f.eks. tobaksrøg og eksponering for asbest. Inden for de øvrige områder som hud-, øjen- og luftvejsirritation, genotoksicitet, hormonforstyrrende effekter, neurotoksicitet og immunotoksicitet kan der findes eksempler, men området er ikke tilstrækkeligt videnskabeligt undersøgt til at der kan udledes generelle konklusioner. På grund af nervesystemets komplekse og hierarkiske struktur er der mange muligheder for interaktion ved udsættelse

for kemikalieblandinger, der indeholder flere neurotoksiske kemikalier. Det er velkendt, at eksponering for pesticider med acetylcholinesterasehæmmende effekt i det mindste er additive og noget lignende gør sig gældende for organiske opløsningsmidler med akut narkotisk effekt.

### Kombineret effekt af pesticider i levnedsmidler

Bichel-udvalget, der analyserede pesticid anvendelse i Danmark ud fra påvirkningsmuligheder for miljø og sundhed, anbefalede i deres rapport fra 1999, at der burde tages hensyn til kombinationseffekter af pesticider i levnedsmidler. Derfor blev der i Fødevarerdirektoratet skaffet penge til et udredningsarbejde herom. Fra rapporten skal jeg her nævne anbefalingerne i form af et diagram vist i figur 4.



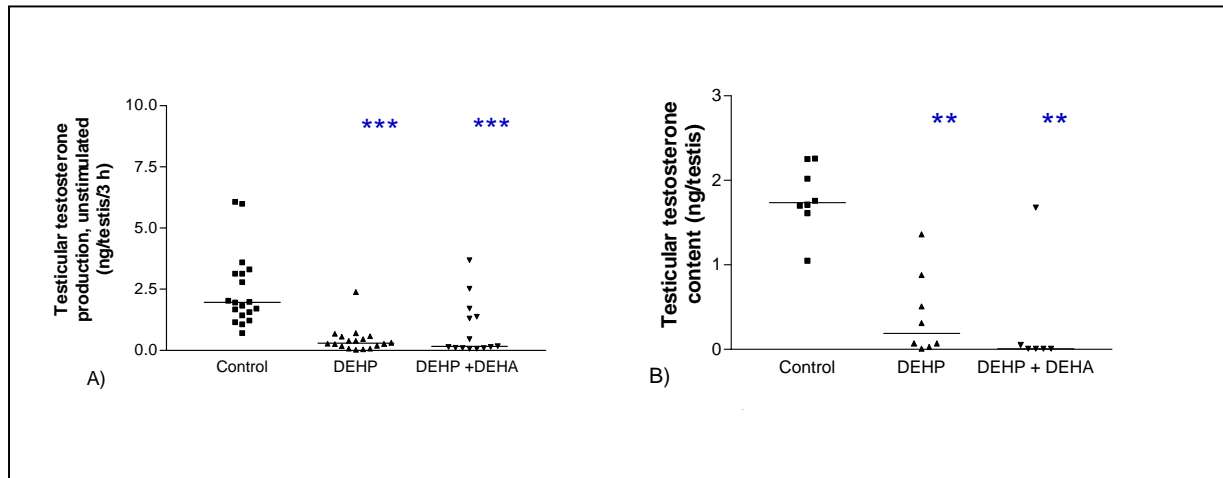


Figur 4. Flowdiagram for risikovurdering af blandinger af pesticider i levnedsmidler.

### Plastblødgørere

Der har været sat megen fokus på anvendelse af de kemikalier, der anvendes til blødgøring af PVC. Især plastblødgørere tilhørende gruppen af phthalater har været i søgelyset, fordi nogle af dem har reproduktionsskadende effekter. Den mest anvendte phthalat er di(ethylhexyl)-phthalat (DEHP). En anden gruppe af plastblødgørere består af adipater, og her er den mest anvendte di(ethylhexyl)adipat. Da der sker en samtidig eksponering via primært levnedsmiddelemballage er det nærliggende at un-

dersøge, om disse to stoffer har effekter, når der sker en samtidig eksponering for de to stoffer. Den forskningsmetode, vi har valgt, er at gennemføre dosis effekt studier af de to enkeltstoffer efter en række dose range finding undersøgelser. Herefter har vi så valgt nogle kombinationsdoser af de to stoffer. Undersøgelserne blev påbegyndt i midten af 2000 og slutter nu til oktober. Tidsforløbet viser lidt om hvor tidskrævende det er at gennemføre kombinationsstudier i praksis og *in vivo* hos forsøgsdyr. Figur 5 viser den antiandrogene effekt



Figur 5. Testosteronproduktion (A) og indhold pr testikel (B) doseret med DEHP eller DEHP + DEHA hos 21 dage gamle hanrottefostre. Doseret gestationsdag 7 til 21 med 750 mg/kg og 400 mg/DEHA, eller DEHP + DEHA.

af DEHP, og som det fremgår af figuren, findes der ikke en øgning, når DEHA tilføjes eksponeringen.

Som det fremgår af figuren ses ingen øgning af effekten af DEHP med DEHA, og der er ingen antiandrogen effekt af DEHA, derimod ses der ved højere doser en føtotoxisk effekt, og dette ses også ved højere doser af DEHP.

### Combined effect of five pesticides

Det blev besluttet at undersøge den mulige toksiske effekt af 5 pesticider (alfacypermethrin, bromopropylat, carbendazim, chlorpyrifos og mancozeb) ved et rotteforsøg. Disse 5 pesticider blev valgt, da de ofte findes som pesticidrester i fødevarer i Danmark. Rotterne blev i 28 dage fodret med foder, der var tilsat de 5 pesticider i forskellige koncentrationer. I det indledende forsøg blev rotterne fodret med stigende doser af alle 5 pesticider. Dernæst blev der på baggrund af resultaterne lavet et dosisresponsforsøg på et af pesticiderne (chlorpyrifos), og til sidst endnu et kombinationsforsøg, hvor rotterne fik stigende doser chlorpyrifos og en konstant dosis af en kombination af de øvrige 4 pesticider (alfacypermethrin, bromopropylat, carbendazim og mancozeb).

Risikovurdering for sundhedsskadelig påvirkning ved indtagelse af en kombination af pesticider er vanskelig. Påvirkning af forsøgsdyrene ses ved en lavere dosis, når fem pesticider gives samtidigt, end når pesticiderne gives enkeltvis. Det kan derfor være svært at fastsætte en NOAEL-værdien for kombinationen af pesticider. Fødevaredirektoratets metode til risikovurdering giver dog en god sikkerhed for, at der ikke er en sundhedsmæssig risiko ved indtagelse af fødevarer med pesticidrester.

Overraskende sås i det indledende forsøg en påvirkning af hjerne- og nervefunktion, hvor dyrene havde svære bevægelsesforstyrrelser, ændret adfærd og var mere lydfølsomme og aktive ved langt lavere doser end forventet. Derudover havde dyrene en ændring af enzymet acetylcholinesterase i hjernen ved langt lavere doser end forventet. I det opfølgende forsøg kunne effekten på hjerne, nerver og hjerneenzym ikke eftervises. Alligevel sås påvirkning af forsøgsdyrene ved lavere doser end forventet. De havde forøget vægt af lever og skjoldbruskkirtel, nedsat vægt af brislen og ændringer af blodet. Forsøgene var ikke lette at fortolke. Tilsyneladende var der i første forsøg en markant kombinationseffekt, som blev tilskrevet chlorpyrifos. Ved nøjere analyse af dosis-

---

effekt forholdene viser det sig mindre sandsynligt. Sidste forsøg tyder ligeledes på en spilseffekt, men flere forsøg er nødvendige for at afklare, hvad det skyldes. Endnu engang viser det sig meget tids- og ressourcekrævende at udføre kombinationsstudier.

### [Lov-dose and mixture effects in rats of endocrine disruptors](#)

Det er nærliggende at forestille sig, at der kunne være en kombinationseffekt af de kemikalier, der påvirker hormonsystemet. De kemikalier, der bindes til androgen- og østrogenreceptorer, må *a priori* forventes at være mindst additive. De eksperimentelle undersøgelser er imidlertid ret mangelfulde og derfor er EU sponsor for et stort projekt, der skal undersøge dette spørgsmål. 21 laboratorier deltager. Instituttet skal bidrage med en række dyreforsøg, der skal vise om kombinationseffekter af østrogene og antiandrogene stoffer har en interaktion.

### [Combined effects of manganese, maneb, and chlopyrifos](#)

Der er p.t. stor interesse for at undersøge om blandingseksponering af pesticider øger risikoen for at få Parkinsons sygdom. Epidemiologiske undersøgelser viser, at "landbefolkningen" har op til 4 gange så stor risiko for at udvikle denne sygdom.

### [Sammenfatning](#)

Kombinationseffekter, herunder interaktioner mellem kemiske stoffer, f.eks. lægemidler, som gives mennesker i store doser, er et velkendt problem. Erfaringen herfra er dog ikke direkte anvendelig til forudsigelse af toksiske effekter af blandinger af kemikalier i miljøet og fødevarer. Eksponeringsniveauerne for den generelle befolkning er relativt lave, og interaktioner, som forekommer ved høje doser, er ikke nødvendigvis repræsentative for eksponering i lav-dosis niveauet. Der mangler dog forskning på området og specielt om de hormonforstyrrende stoffer er viden meget begrænset.

## **Radon og rygning**

*Kaare Ulbak, Statens Institut for Strålehygiejne*

Radon i boliger tegner sig for 50% af den danske befolknings samlede udsættelse for ioniserende stråling. Variationen fra bolig til bolig er meget stor med en gennemsnitlig radonkoncentration på 53 Bq/m<sup>3</sup>. I ca. 3,2% af alle boliger (4,6% af enfamiliehuse) er koncentrationen over 200 Bq/m<sup>3</sup>, som er det radonniveau, hvor bygningsmyndighederne anbefaler, at der iværksættes enkle og billige forbedringer.

Den væsentligste og vigtigste risikofaktor for lungekræft er rygning eller mere præcist tobaksrøg. Radoneksponering er en yderligere risikofaktor for lungekræft. Tobaksrøg og radon er i 1987/1988 klassificeret af WHO's kræftforskningscenter i Lyon (IARC) som værende karcinogene for mennesker (gruppe 1). IARC har i 2002 vurderet, at der er evidens for synergi mellem rygning og erhvervsmæssig udsættelse for bl.a. radon.

Radoneksponering og tilhørende risiko for lungekræft kan modelleres dels på basis af den absorberede energi i lungevævet (stråledosis) og dels på basis af epidemiologiske undersøgelser af lungekræfttrisikoen ved primært erhvervsmæssig udsættelse i miner. Modellering på basis af epidemiologiske undersøgelser tillægges på nuværende tidspunkt størst vægt.

I den såkaldte BEIR VI rapport fra 1999 (Health Effects of Exposure to Radon, National Research Council, USA) opstilles en relativ risikomodel for radoneksponering, der inkorporerer faktorer som tid siden radoneksponering, alder m.fl. I modellen, der er baseret på alle større epidemiologiske undersøgelser af minearbejdere, antages en sub-multiplikativ sammenhæng mellem radon og rygning. Modellen giver sammenlignelige resultater med den ligeledes meget anvendte relative risikomodel publiceret af Lubin og Boice i 1997 baseret på en meta-analyse af 8 case-control undersøgelser af radon i boligmiljøet i forskellige lande.

Beregninger med sådanne risikomodeller giver en relativ risiko for at få lungekræft på 10-15% ved en livslang (70 år) udsættelse for et radon-niveau i boligen på 50 Bq/m<sup>3</sup>. Modellerne forudsiger samtidig, at 80-90% af de forventede lungekræfttilfælde vil findes i gruppen af rygere.

Estimering af lungekræfttrisikoen ved radonudsættelsen på basis af epidemiologiske undersøgelser er forbundet med en betydelig usikkerhed. I BEIR VI er der gennemført en kvantitativ analyse af usikkerheden, og det skønnes, at usikkerheden på det centrale estimat af livstidsrisikoen er +/- 80%.

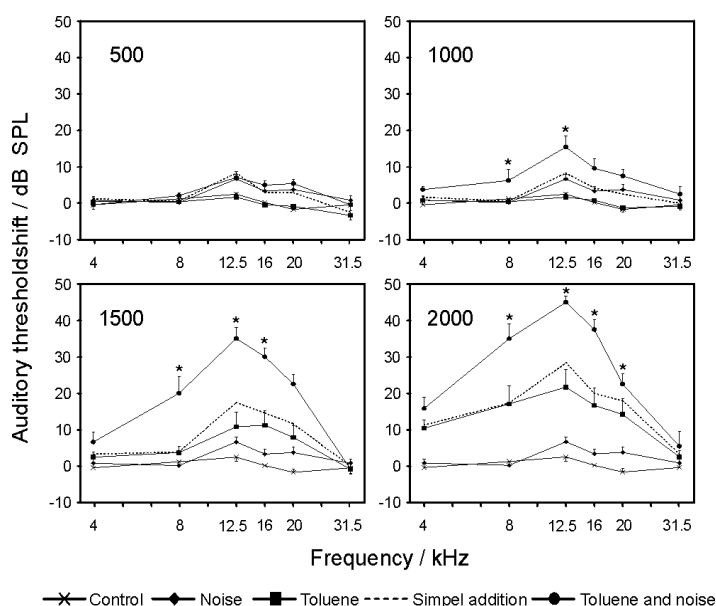
## Interaktion mellem forskellige kendte risikofaktorer for høreskade

Søren Peter Lund, Arbejdsmiljøinstituttet

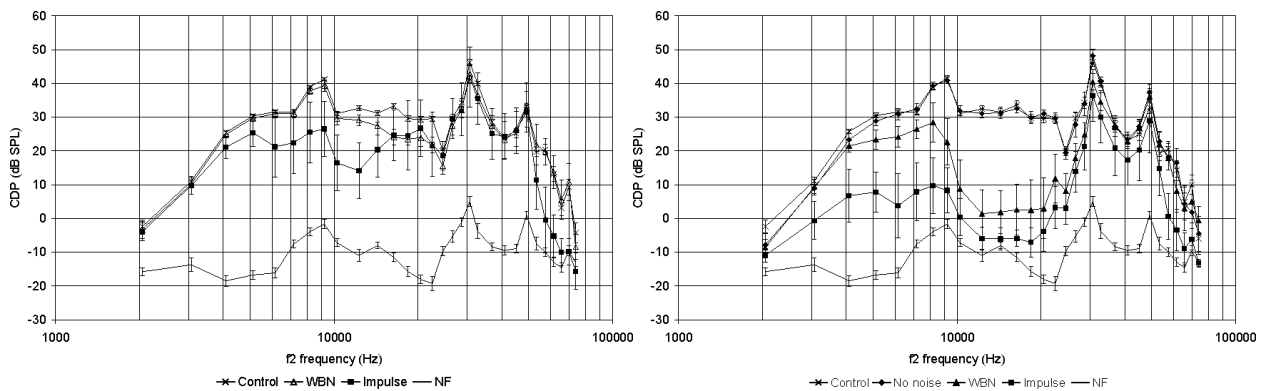
Høreskade har gennem mange år været en af de hyppigst anmeldte arbejdsbetingede lidelser i Arbejdsskaderegistret. Sammenhængen mellem udsættelse for støj og udvikling af høreskader er veldokumenteret, men uanset at støj anses for at være den væsentligste faktor for udvikling af høreskader, er det ikke den eneste. Kemisk betingede høreskader har været kendt længe, men har i store træk været overset. Synergistisk interaktion ved udsættelse for støj

og kemiske stoffer er også dokumenteret og udgør ved lave udsættelsesniveauer måske en større risiko end forudsat i de fastsatte grænseværdier.

Høreskade kan fremkaldes af forskellige medikamenter som aminoglykosider og cytostatika, men kan også opstå i forbindelse med udsættelse for organiske opløsningsmidler. Helt aktuelt er der nu dokumentation for at udsættelse for opløsningsmidler i koncentrationer under eller omkring de gældende danske grænseværdier kan være årsag til høreskade hos mennesker. Det mest velbelyste organiske opløsningsmiddel for nærværende er styren. I en undersøgelse af ansatte på polske bådeværfter var styrenudsættelse forbundet med en firefold forøgelse i risikoen for høreskade, og udsættelse for både støj og styren var forbundet med 2 til 3 gange så høj risiko for høreskade som ved udsættelse for henholdsvis styren eller støj alene. Styren, toluen, xylene, triklorethylen, m.fl. er også fundet at være høreskadende i dyreforsøg, og der er grund til at antage, at mekanismerne for fremkaldelse af høreskade er de samme. På trods heraf er der i forskellige undersøgelser af erhvervsmæssig toluenudsættelse fremkommet modstridende resultater, og det er stadig uafklaret, om udsættelse for de nævnte opløsningsmidler i lave koncentrationer udgør en risiko.



Figur 1. Ændringer i høretærskler hos rotter ved udsættelse for støj (2 timer/dag) og toluen (ppm, 6 timer/dag) i 10 dage.

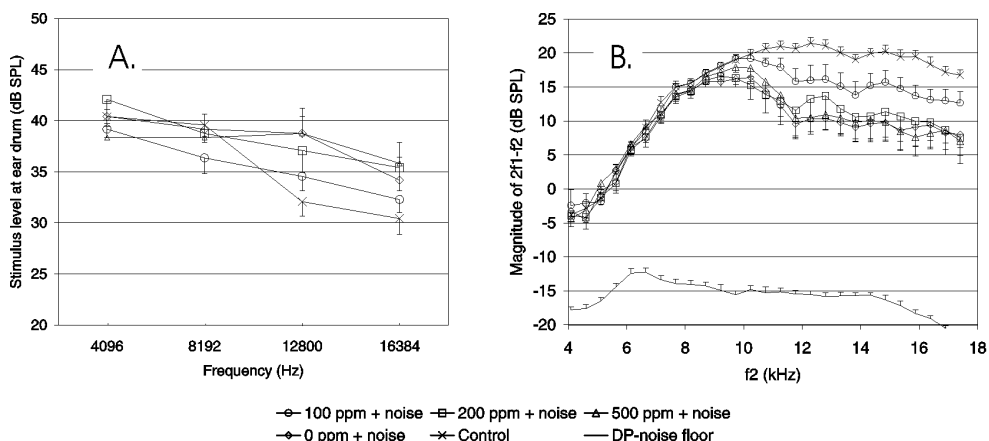


Figur 2. Ændringer i høretærskler (A) og otoakustisk emission ved 90 dages udsættelse for støj (90 dB SPL) og henholdsvis 100, 200 og 500 ppm toluen i 6 timer om dagen. Der er mindre høretab ved udsættelse for både 100 ppm toluen og støj end ved udsættelse for støj alene.

Ved samtidig udsættelse for flere faktorer udgør interaktion særligt en risiko, når effekterne er synergistiske, dvs. mere end additive. Der er netop fundet synergistisk interaktion ved udsættelse for støj og toluen i forsøg med rotter, men kun ved forholdsvis høje udsættelsesniveauer af opløsningsmidlerne, hvor det organiske opløsningsmiddel alene kan fremkalde høreskade, mens der ved lave udsættelsesniveauer ikke har kunnet påvises nogen interaktion, eller der er fundet en direkte antagonistisk interaktion, se figur 2.

Der kan være flere grunde til dette, men en af grundene kan være, at støjudsættelse kan være overordentligt varieret. Normalt antages effekten af støjudsættelsen at være betinget af støj-

dosis, selv om impulsstøj er betydeligt mere høreskadende end konstant, enslydende støj. Vi har undersøgt om der var forskelle i kombinationseffekterne af udsættelse for toluen og henholdsvis bredbåndsstøj og impulsstøj (figur 3), og selv om impulsstøj godt nok var mere høreskadende end bredbåndsstøj, var der dog ikke direkte forskel i den fremkaldte interaktion. Alligevel kan impulsstøj dog godt være en særligt betydende faktor for interaktion, da der ikke skal særlig mange lydimpulser til før den kumulerede støjdosering overskrideres, og falder både støjudsættelsen og opløsningsmiddel eksponeringen inden for et meget kort tidsrum, vil effekten være ganske betydelig, uanset at de daglige grænseværdier ikke overskrideres.



Figur 3. Til venstre: Ændringer i otoakustisk emission ved udsættelse for henholdsvis bredbåndsstøj og impulsstøj 6 timer om dagen i 10 dage. Til højre: Udsættelse for samme støj sammen med udsættelse i kombination med udsættelse for 1500 ppm toluen.

---

## Kombinationseffekter af tilsætningsstoffer og fødevarerforureninger

*Vibeke Miller Breinholt<sup>1</sup>, Lene Bindslev<sup>2</sup>, Rikke H. Lindecrona<sup>2</sup>, Anne-Marie Mølck<sup>3</sup>, Rikke Johnsen<sup>2</sup>, Morten Andreasen<sup>2</sup> og Henrik Leffers<sup>4</sup>*

### Introduktion

Med baggrund i den generelt manglende indsigt i den toksiske effekt af komplekse blandinger af kemiske stoffer, som f.eks. pesticider, tilsætningsstoffer og carcinogener, som mennesker simultant og sekventielt er udsat for via levnedsmidler, har vi ønsket at undersøge, hvorvidt en lang række almindeligt forekommende tilsætningsstoffer og andre potentielt toksiske stoffer tilstede i vores føde indgivet på "forventet" no-effekt-level medierer en toksisk effekt i forsøgsdyr. Fire grupper af teststoffer er blevet udvalgt omfattende 1) tilsætningsstoffer med antioxidant virkning, 2) de hyppigst anvendte syntetiske sødestoffer, 3) gruppen af syntetiske og naturlige farvestoffer og 4) kemiske stoffer i vores levnedsmidler, der er, eller formodes at være, kræftfremkaldende i mennesker. Da det er praktisk og økonomisk umuligt og etisk uforsvarligt at undersøge alle mulige kombinationseffekter af selv et meget snævert udvalg af kemiske stoffer, har vi i dette projekt foreslået et forsøgsdesign, der tillader undersøgelsen af et stort antal stofkombinationer, med brug af et relativt lille antal forsøgsdyr. I undersøgelsen er inkluderet et bredt udsnit af potentielle markører for toksicitet og carcinogenicitet, som f.eks. induktionen af præreoplastiske GSTp-foci i leveren, aberrante krypter i colon, standard klinisk kemiske parametre i plasma samt diverse enzymatiske markører i subcellulære fraktioner fra lever og andre væv.

---

<sup>1</sup> Danmarks Farmaceutiske Universitet, Institut for Analytisk Kemi

<sup>2</sup> Fødevardirektoratet, Institut for Fødevarerikkerhed og Ernæring

<sup>3</sup> Novo Nordisk, Præklinisk udvikling, Patologi

<sup>4</sup> Rigshospitalet, Afd. for Vækst og Reproduktion

### Resultater

Foreløbige resultater fra undersøgelsen peger i retning af, at et udsnit af de undersøgte tilsætnings- og forureningsstoffer ved "no-effekt-levels" er i stand til at inducere signifikante ændringer i centrale hepatiske metabolismezymer. Dette tyder på, at multiple kemikalier, der virker på det samme target eller via den samme mekanisme, er i stand til at udøve en samvirkende toksisk effekt, når stofferne er til stede samtidigt og ved lave doser. Undersøgelser er på vej, der specifikt tillader identifikationen af de mest aktive stoffer i den kontrollede blanding af tilsætningsstoffer og carcinogene forureningsstoffer samt hvilke stoffer, der er i stand til at indvirke på aktiviteten af et eller flere af de øvrige stoffer i blandingen.

### Konklusion/Perspektivering

Undersøgelsen er, til vort kendskab, den første af sin art, der anvender det pågældende forsøgsdesign til at undersøge kombinationstoksikologien af indtags-relevante koncentrationer af hyppigt anvendte tilsætningsstoffer og andre potentielt toksiske stoffer, som mennesker udsættes for på dagligdags basis. Vi forventer først og fremmest, at undersøgelsen bidrager med et validt dyreeksperimentelt opsæt og et statistisk forsøgsdesign til undersøgelse af den toksiske effekt af kemiske blandinger. Herudover vil projektet bidrage med ny viden vedrørende realiteterne om og måske risikoen ved simultan udsætning for kemiske stoffer. Hertil skal siges, at de undersøgte teststoffer kun udgør en meget lille fraktion af den samlede mængde af tilsætningsstoffer og øvrige miljøkemikalier, vi dagligt udsættes for. En påvisning af kombinationseffekter inden for en mindre gruppe af levnedsmiddelrelevante stoffer, ved doser, der svarer til humane eksponeringsniveauer, vil således kunne få stor betydning for den fremtidige regulering og brug af kombinationer af tilsætningsstoffer i fødevarer. Påvisning af kombinationseffekter inden for de undersøgte stofgrupper forventes desuden at føre til en generel intensivering af forskningsindsatsen inden for "toksikologi af blandinger".

---

Projektet er bevilget af FødevareErhverv under programmet "Food Quality with a Focus on Food Safety".

## Kan plastblødgørere forstærke den allergiske reaktion

*Christian Glue<sup>§</sup>, Michael Platzer<sup>§</sup>, Søren T Larsen<sup>‡</sup>, Gunnar D Nielsen<sup>‡</sup>, Per S Skov<sup>§</sup> og Lars K Poulsen<sup>§</sup>*

Formål: I den senere tid er der i forskellige artikler peget på, at blandt andet bronkial obstruktion hos børn er relateret til mængden af PVC-holdige materialer i boliger. Det er således blevet fremført, at eksponering for plastblødgørere i boliger kan spille en rolle i forbindelse med patogenesen af astma. I dette arbejde har vi undersøgt plastblødgøreres indflydelse på histamin frigørelse fra basofile granulocytter, en model for den inflammatoriske del af den allergiske reaktion.

Metode: Mononukleære celler fra både allergiske og ikke-allergiske individer, bestående af 0,1-1% basofile granulocytter, forbehandles med phthalater (5-500  $\mu$ M) i 15 min. Herefter fjernes phthalater ved vask og cellerne stimuleres med enten anti-IgE, fMLP, Kalcium Ionofor A23187 eller allergen (kattehår ekstrakt) i 60 min. Cellerne vaskes og histamin frigørelse bestemmes vha. o-phthaldialdehyd metoden og udtrykt som procent af total indhold af histamin i cellerne.

Resultater: Fem mono- og fem di-phthalater blev testet. Ingen af dem gav i sig selv anledning til inducering af histamin frigørelse fra basofile granulocytter. Ved krydsbinding af den høj-affine IgE-receptor på basofile granulocytter med anti-IgE ses imidlertid, at fire phthalater (MOP, mono-n-octyl phthalat; DOP, di-n-octyl phthalat; MEHP, mono-2-ethylhexyl phthalat; DEHP, di-2-ethylhexyl phthalat) for-

stærker induceringen af histamin frigørelse med op til 200% sammenlignet med kontrol. Ved forbehandling af basofile granulocytter fra katte-allergiske individer med phthalaterne MEHP og DEHP, ses efterfølgende en inducering på op til 100% øget histamin frigørelse ved krydsbinding med kattehår ekstrakt.

Konklusion: Fire ud af de ti testede phthalater ses at have en evne til at forøge både allergisk og ikke-allergisk induceret histamin frigørelse fra basofile granulocytter. Disse *in vitro* studier, som tyder på at phthalater kan forstærke den inflammatoriske del af den allergiske reaktion, kan have en betydning for fremtidig risikovurdering af denne bredt anvendte gruppe kemiske forbindelser.

## Brug af GIS (Geografisk Informations System) til analyse af cancerhyppighed i en bybefolkning udsat for luftbåren dioxin

*Arne Poulstrup, embedslægere regionen for Jylland Syd og Fyn*

### Indledning

At afgrænse en population i tid og rum i ekspositionsstudier har altid været forbundet med betydelige problemer. Således har det været vanskeligt, for ikke at sige umuligt, at demarkere et eksponeringsområde, der har været mindre eller væsentligt anderledes end en administrativ enhed som f.eks. en kommune eller et amt.

Den tidsmæssige dimension har været relativ let at afgrænse, i og med at data har kunnet udtrækkes af CPR for en tidsperiode. Men problemet med at kontrollere for den misklassifikation, som migration udgør, er imidlertid sjældent blevet berørt.

Men det måske største problem er at få bestemt, hvad folk reelt har været udsat for, altså hvilken ekstern påvirkning, de har været eksponeret for, hvor meget og hvor længe.

---

<sup>§</sup> Laboratoriet for Medicinsk Allergologi, Allergiklinikken, Rigshospitalet  
<sup>‡</sup> Afdeling for Kemisk Arbejds miljø, Arbejds miljøinstituttet

---

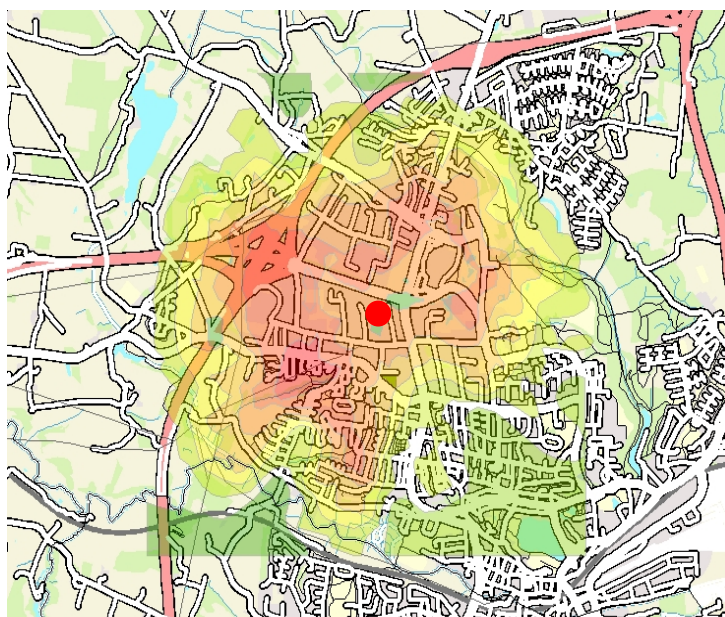
Men alle tre forhold er essentielle at forholde sig til i eksponeringsstudier.

I nærværende projekt var det hensigten at afprøve et geografisk informationssystem (GIS) til at optimere løsningen af alle tre forhold, idet det elektroniske kortmedium blev vurderet at kunne forbedre samkøringen af de nødvendige persondata samtidig med at afgrænsningsproblematikken kunne løses gennem brug af en computer baseret simuleringmodel for eksposition.

En aktuel forureningssag med luftbåren dioxin over et større byområde blev brugt til at afprøve modellen. Dioxin belastningen for området blev beregnet og antal cancere i de eksponerede områder for perioden 1986-1998 blev udtaget fra Cancerregisteret.

## Metode

Til vurdering af dioxinforureningen af det berørte område blev anvendt en computer model for estimering af nedfald (immission) af luftbåren forurening, som bruges af landets amter ved vurdering af virksomheders udledningstilladelser. Modellen (OML = Operativ Meteorologisk Luftkvalitetsmodel) er baseret på en række meteorologiske forhold om vind, nedbør og temperatur, oplysninger om skorstensforhold, omgivende bygninger, terræn og endelig data om det forurenende stof, der udledes gennem skorstenen. Resultatet kan illustreres som vist i figur 1, hvor skorstensemissionen ses i midten omgivet af forskelligt farvede polygoner repræsenterende nedfaldet (grøn for laveste og rød for højeste immission).

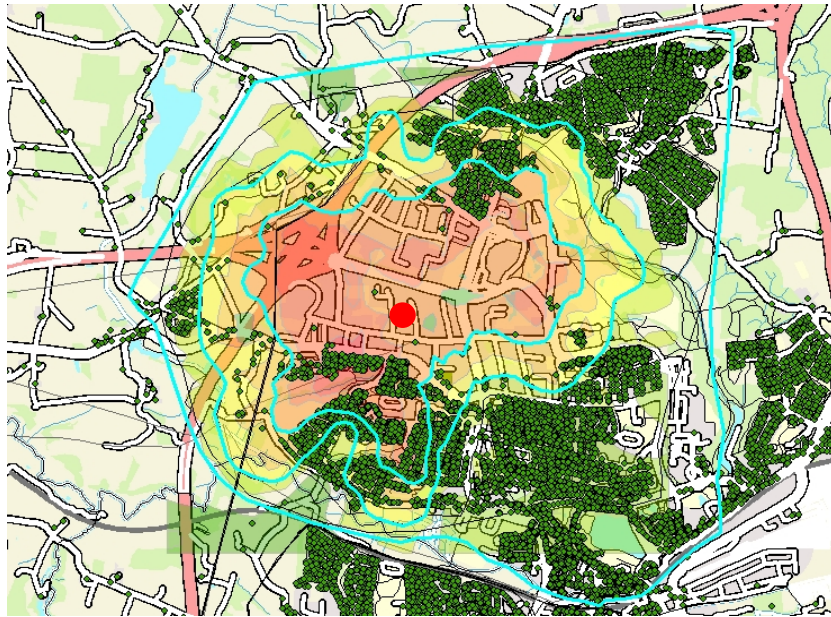


Figur 1

Polygonerne blev uden problemer indlagt som et "lag" i GIS-modellen og siden anvendt til at afgrænse de forskellige ekspositionszoner, som kunne identificeres, rækkende fra lille, mellem til høj grad af eksposition.

Disse zoner - afgrænsede med blå - fremgår af figur 2. Desuden blev indlagt som et elektronisk lag alle adresser (inkl. historiske) med tilhørende CPR. De grønne punkter i fig. 2 repræsenterer alle adresser med tilhørende (bagvedliggende) CPR.





Figur 2

Der er udarbejdet en figur, som ikke vises af hensyn til beskyttelse mod identifikation af individer, hvor de mest eksponerede personer er afgrænset og derefter koblet med Cancerregisteret.

Til kontrol af migrationens betydning for ekspositionen blev indføjet et kriterium om at cancerne - for at kunne medtælles - skulle være diagnosticerede samme år eller senere end personens indflytning til området.

## Resultater

Til vurdering af cancerudviklingen for undersøgelsesperioden 1986-1998 blev anvendt standardiserede incidens ratioer for hvert kalenderår for 10-års aldersperioder af befolkningen. I intet tilfælde blev der fundet en overhyppighed af cancer.

Cancerudviklingen i den danske befolkning for samme periode blev brugt som referencegrundlag.

## Diskussion

OML-modellen til brug for simulering af en given eksposition og medfølgende demarkering af en udsat befolkning viste sig anvendelig.

Denne model er dog kun egnet til brug for eksterne luftforurening. GIS-modellen til brug for markering af en given befolkning i tid og sted og til efterfølgende kobling til rutine- eller andre sundhedsdata viste sig også anvendelig. Der er naturligvis stadig en række uløste problemer omkring kontrol af en ustabil geografisk befolkningsgruppe, herunder at en adresse kun repræsenterer folks "nat-adresse", at folk måske eksponeres for eksterne forureninger i langt højere grad gennem fødevarer og på arbejdspladser end gennem luften, de indånder på privatadressen.

Men modellen har vist sig anvendelig og robust, og når alle baggrundsdata - herunder de elektroniske kort - er indlagte, er den hurtig og præcis i sin anvendelse i projekt- og overvågningssammenhæng.

*Der er ydet støtte til dette projekt fra:*

- *Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter, Bevilling til Miljømedicinsk Forskning på Kræftområdet, bevilling nr.: 383-38-2001*
- *Europa Kommissionen, Generaldirektoratet for Sundhed og Forbrugerbeskyttelse, bevilling nr.: SI2.329122 (2001CVG2-604)*
- *Kort- og Matrikel Styrelsen, kortmateriale*

---

## Ny genetisk markør associeret med øget risiko for brystkræft

*Ulla Vogel<sup>1</sup>, Bjørn A. Nexø<sup>2</sup>, Anja Olsen<sup>3</sup>, Tina Ketelsen<sup>2</sup>, Zuzanna Bukowy<sup>2</sup>, Birthe L. Thomsen<sup>3</sup>, Håkan Wallin<sup>1</sup>, Kim Overvad<sup>4</sup> og Anne Tjønneland<sup>3</sup>*

Brystkræft er den mest almindelige kræftform blandt kvinder, og hyppigheden er stigende. Man ved, at tidlig menstruation, sen overgangsalder, brug af hormoner i forbindelse med overgangsalderen og alkoholindtag øger risikoen for at få brystkræft, mens tidlige børnefødsler mindsker risikoen for at få brystkræft. Flere uafhængige undersøgelser tyder på, at arvelighed spiller en stor rolle for risikoen for at få brystkræft.

Kræftens Bekæmpelse har etableret en stor, populationsbaseret kohorte kaldet ”Kost, kræft og helbred”. Der er mellem 1993 og 1997 indsamlet personoplysninger og biologisk materiale fra 57.000 danskere i alderen 50-64 år med det formål af at afdække forskelle mellem dem, der senere udviklede kræft, og dem, der ikke gjorde. Vi har identificeret 425 kvinder, der frem til 2001 har fået konstateret brystkræft, og udvalgt et tilsvarende antal raske kvinder, der ligner de brystkræft ramte mest muligt på nogle udvalgte parametre. Alle disse kvinder havde passeret overgangsalderen. De valgte parametre var alder, menopause status og hormonbrug.

Vi har undersøgt sammenhængen mellem forekomsten af markører for genetisk variation i en region af kromosom 19 og risikoen for at få brystkræft. Markørerne var udvalgt, fordi vi ved, at de giver kraftigt øget risiko for hud-

kræft hos personer under 50 år. Vi fandt, at homozygote bærere af en kombination af 3 markører havde 1,64 gange øget risiko for at få brystkræft (95% CI= 1,17-2,29, p=0.004). Homozygote bærere i aldersintervallet 50-55 år havde 9,5 øget risiko for at få brystkræft (95% CI= 2,21-40,79, p=0.003). Heterozygote bærere havde ikke øget risiko for brystkræft.

Den mest sandsynlige forklaring på vores resultater er, at der findes en recessiv genetisk variation, som nedarves sammen med den haplotype, der udgøres af kombinationen af de tre studerede genetiske markører. Denne recessive genetiske variation giver kraftigt øget risiko for brystkræft i en ung alder, når man bærer to kopier af variationen.

## Hepatitis A og kloakarbejde

*Birgitte Zwicky-Hauschild, BST Københavns Kommune*

### Formålet med undersøgelsen

Undersøgelsen, der bestod af en blodprøveundersøgelse og et kort interview, havde til formål at belyse, hvorvidt københavnske kloakarbejdere havde en erhvervsmæssig betydende udsættelse for hepatitis A virus. Undersøgelsesresultatet skulle endvidere danne baggrund for anbefalinger vedrørende behovet for vaccination overfor hepatitis A.

### Baggrund

Det har i flere år været diskuteret, hvorvidt kloakarbejde i Danmark var associeret med en øget risiko for erhvervsmæssig smitte med hepatitis A virus.

En dansk undersøgelse fra 1981 (Skinhøj et al) viste, at kloakarbejdere havde en signifikant overhyppighed af antistoffer over for hepatitis A virus, sammenlignet med henholdsvis gartnerne og kontorpersonale. På det tidspunkt var prævalensen af hepatitis A i den voksne befolkning som helhed dog væsentlig højere end den er i dag. Prævalensen i befolkningen som

---

<sup>1</sup> Arbejdsmiljøinstituttet

<sup>2</sup> Institut for Human Genetik, Århus Universitet

<sup>3</sup> Institut for Cancer Epidemiologi, Kræftens Bekæmpelse

<sup>4</sup> Afdeling for Klinisk Epidemiologi, Aalborg Sygehus og Aarhus Universitetshospital, og Institut for Epidemiologi og Socialmedicin, Aarhus Universitet.

---

helhed har betydning for kloakarbejderes udsættelse, såvel privat som arbejdsmæssigt.

Kontorpersonalet i ovennævnte undersøgelse havde således en hyppighed af antistoffer på 48,1%, gartnerne havde 60,5%. En øget risiko forbundet med kloakarbejde er fundet i en række udenlandske undersøgelser (Brugha et al; De Serres et al; Heng et al; Cadilhac et al), men andre - og nyere undersøgelser - giver ikke holdepunkt for en erhvervsmæssig betydende udsættelse for hepatitis A virus (Levin et al; Trout et al; Glas et al (review)).

## Undersøgelsen

I perioden november 2000 til marts 2001 fik alle kloakarbejdere i Københavns Kommune tilbud om at få taget en blodprøve med henblik på afklaring af, hvorvidt de havde haft hepatitis A. I forbindelse med blodprøvetagningen blev de interviewet om, hvorvidt de var vidende om, at de havde haft hepatitis A, anciennitet inden for kloakarbejde, beskæftigelse, vaccinationsstatus vedr. hepatitis A, andre betydende eksponeringer, herunder rejser og ansættelse inden for søfart.

I tolkningen af resultaterne skelnes mellem medarbejdere født før eller i 1950, og medarbejdere født efter 1950. Denne skelnen hænger sammen med en markant ændring i prævalensen af hepatitis A i den danske befolkning i det 20. århundrede. Den anslåede prævalens i hele befolkningen i Danmark i 2001 er således omkring 5%.

## Resultatet af undersøgelsen

Der blev undersøgt 218 personer ud af 252 personer, svarende til en deltagelse på 86%. Blodprøveundersøgelsen var et tilbud, og deltagelse var således frivillig. Alle, der fik foretaget blodprøveundersøgelse, besvarede også spørgsmålene vedrørende eksponeringskilder og -forhold.

Alle de undersøgte medarbejdere blev af arbejdspladsen opfattet som værende eller havende været relevant eksponeret - dvs. i direkte

fysisk kontakt med kloakmiljøet, dagligt eller flere gange om ugen.

Af de undersøgte medarbejdere var 77 født før eller i 1950, de resterende 141 var født efter 1950.

Blodprøveresultaterne viste, at i alt 32 medarbejdere var antistofpositive over for hepatitis A, heraf var 8 vaccinerede. Af de resterende 24 medarbejdere, der var antistofpositive på baggrund af overstået infektion, var 19 født før eller i 1950, og 5 medarbejdere var født efter 1950.

Ovenstående resultat giver en samlet forekomst af antistofpositive (på baggrund af infektion) medarbejdere på 11% (24/218) for begge aldersgrupper. Deles grupperne op i medarbejdere født før/i og efter 1950, bliver forekomsterne henholdsvis 24% (19/77) for dem født før/i 1950, og 3% (5/141) for dem født efter 1950.

Ser man på gruppen af medarbejdere født efter 1950, så fordeler de fem tilfælde sig ikke ligeligt, idet de 4 tilfælde forekommer inden for samme afdeling, med samme type arbejde. Forekomsten inden for denne særlige afdeling, hvor 35 af de undersøgte kommer fra, er 11% (4/35) - hvilket ikke er en signifikant forøgelse i forhold til den anslåede prævalens i befolkningen, men dog en markant stigning i forhold til den samlede forekomst i den pågældende aldersgruppe.

Ingen af de antistofpositive på baggrund af smitte vidste, at de havde haft hepatitis A. Det var således ikke muligt at fastslå, hvornår smitten havde fundet sted, ej heller mulig relation til særlige arbejdsmiljømæssige påvirkninger.

## Diskussion og anbefalinger

Formålet med undersøgelsen var at søge at afklare, hvorvidt arbejde i kloakmiljøet i dag udgør en smitterisiko for at få hepatitis A.

Eftersom hepatitis A virus smitter via fæces, eksempelvis ved forurenede vand, i kloakmiljøet, ved manglende hygiejne, inden for husstan-

---

den generelt, kan der være flere kilder til mulig smitte.

Den valgte opdeling af de antistof positive i forhold til fødselsår er begrundet i, at forekomsten af hepatitis A i Danmark var væsentlig højere i efterkrigstiden end den er nu. En ikke uvæsentlig del af udsættelsen har været inden for husstanden - det vil sige en udsættelse uden arbejdsmæssig relation.

Prævalensen i den danske befolkning som helhed har således også været aftagende, og formodes nu at være i størrelsesordenen 5%, med lokale ophobninger i visse dele af befolkningen.

Konsekvensen af ovenstående er således, at for medarbejdere født før eller i 1950 er der flere andre betydningsfulde smitekilder end blot den arbejdsmiljømæssige udsættelse. Eftersom ingen af medarbejderne var klar over, at de havde været smittet med hepatitis A, var det umuligt at relatere smitten til arbejdsmiljøet endside særlige arbejdsprocedurer.

For medarbejdere født efter 1950 er kilderne til smitte færre, idet husstandsmitten for de fleste ikke har været noget problem. Det afspejles også i den markant lavere forekomst af antistofpositive medarbejdere. Også her er det vanskeligt at komme smitekilden nærmere, for ingen af medarbejderne var klar over, at de havde været smittet.

For de fleste af medarbejderne var der heller ikke tale om en overhyppighed i forhold til baggrundsbefolkningen, fraset de 4 medarbejdere fra samme afdeling. Overhyppigheden var ikke signifikant, men dog markant højere end de jævnaldrendes. I den pågældende afdeling var der tale om arbejde med særlig stor aerosoludsættelse fra kloakken, hvorfor den generelle påvirkning fra kloakmiljøet var særlig stor.

Igen må tallene tages med en vis forsigtighed, idet der også for disse medarbejdere er andre kilder til smitte end arbejdet.

På baggrund af ovenstående blev anbefalingen fra BST primært at kortlægge og mindske kontakten med kloakmiljøet. Med hensyn til vaccination var der ikke belæg for at anbefale vaccination overfor hepatitis A, idet blodprøvesvarene ikke indikerede, at der var tale om en arbejdsmiljørelateret smitte. Den afdeling med særlig mange smittede blev anbefalet at overveje vaccination overfor hepatitis A, idet en betydende arbejdsmiljørelateret smitte ikke kunne udelukkes.

## Litteratur

Skinhøj P et al. *Infectious liver diseases in three groups of Copenhagen worker: Correlation of hepatitis A infection to sewage exposure*. Arch Environ Health 1981;36(3):139-43.

Brugha R et al. *Risk of hepatitis A infection in sewage workers*. Occup Environ Med 1998;55:567-9.

De Serres et al. *Hepatitis A among workers from a waste water treatment plant during a small community outbreak*. Occup Environ Med 1997;54:60-2.

Heng BH et al. *Prevalence of hepatitis A virus infection among sewage workers in Singapore*. Epidemiol Infect 1994;113:121-8.

Cadilhac P et al: *Seroprevalence of hepatitis A virus infection among sewage workers in the Parisian area, France*. Eur J Epidemiol 1996;12:237-40.

Levin M et al. *Risk of hepatitis A virus infection among sewage workers in Israel*. Arch Environ Health 2000;55(1):7-10.

Trout D et al. *Evaluation of occupational transmission of hepatitis A virus among wastewater workers*. JOEM 2000;42(1):83-7.

Glas C et al. *Hepatitis A in workers exposed to sewage: a systematic review*. Occup Environ Med 2001;58:762-8.

---

## Træbeskyttelsesmidlet Rentolin og de sundhedsskader, som det har frembragt

Christian Ege, *Det Økologiske Råd*  
medforfatter til kapitlet om Rentolin i hæftet "Kemikalier, miljø og sundhed", Det Økologiske råd, august 2003

### Rentolin – den stille katastrofe

Rentolin er et træbehandlingsmiddel, der i 80' og 90'erne blev solgt i Danmark til indendørs brug, selv om det absolut ikke egnede sig her til. Mange mennesker blev syge af at have behandlet deres hjem med Rentolin. Rentolin består af en blanding af opløsningsmidler, linolie, harpiks, voks og det svampedræbende middel (fungicid) dichlofluanid (DCF). Rentolin virker træbeskyttende ved at olie, harpiks og voks danner en beskyttende hinde på træet efter at opløsningsmidlerne er fordampet.

Rentolin ApS importerede i alt 499.200 liter Rentolin fra 1990-98. Hvor stor en del af dette, der blev anvendt indendørs, ved man ikke. Det kunne købes overalt i landet i maler- og trælastforretninger. Produktet er fremstillet af det svenske firma *Rentokil Svenska AB* og blev importeret til Danmark af Rentolin ApS, der var ejet af Christian Bay. Rentolin blev af den danske importør - modsat den svenske producent – anbefalet til indendørs behandling af trægulve,

lofter, køkkenborde, møbler, døre, karme og paneler.

### Hvad er det giftige i Rentolin?

Der er blandt eksperter, herunder Miljøstyrelsen, enighed om at Rentolin er giftigt og uegnet til indendørs brug, men der er ikke enighed om hvilke stoffer i Rentolin, som virker giftigt over for nogle mennesker. Rentolin består af mange forskellige stoffer. Derfor kræver det forskning at afdække, hvilke stoffer i Rentolin, der er skadelige, og under hvilke omstændigheder folk bliver syge.

I en prøveretssag for 6 familier, afsluttet i år 2000, udarbejdede Peter Wolkoff, Arbejds miljøinstituttet og Philippe Grandjean, Odense Universitet, en skønserklæring. De pegede på, at følgende komponenter i Rentolin kan skabe indeklimaproblemer: Diverse opløsningsmidler, dichlofluanid (DCF), phthalsyreanhydrid, linolie og salte af tungmetaller. Koncentrationen af fungicidet DCF i luften vil kunne komme over gængse grænser, hvor det kan påvirke helbredet eller resultere i ubehageligt indeklima. Opløsningsmidlerne i Rentolin vil forbigående kunne bidrage til belastningen af indeklimaet, men alt i alt mener de, at DCF er en af hovedsynderne i Rentolin. Tabellen viser hvilke komponenter af Rentolin, der kan tænkes at virke giftigt:

Ved indånding	Ved hudkontakt	I støv dannet efter ca. 2 uger*
<ul style="list-style-type: none"><li>- Diverse flygtige opløsningsmidler</li><li>- Fungicidet DCF</li><li>- Phthalsyreanhydrid</li><li>- Linolie</li><li>- Salte af tungmetaller (anvendt som tørringsmiddel i Rentolin)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Diverse opløsningsmidler</li><li>- Harpikser og vokse</li><li>- DCF</li><li>- Linolie</li><li>- Salte af tungmetaller</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Harpikser og vokse samt specifikke stoffer deri</li><li>- DCF</li><li>- Phthalsyreanhydrid</li><li>- Linolie, samt dets hærtningsprodukter</li><li>- Opløsningsmidler</li><li>- Salte af tungmetaller</li></ul>

\*Rentolin danner en hinde på det behandlede træ. Denne hinde vil kunne afslides til partikler/støv.

---

Miljøstyrelsen mener, at det hovedsageligt er opløsningsmidlet, der forårsager Rentolins giftighed, idet opløsningsmidlet er af en mere tung type end almindeligt, derfor foregår af-dampningen langsommere end normalt og vil kunne forårsage giftighed over længere tid.

Et nordisk allergiprojekt fra 1991 konkluderede, at DCF er sensibiliserende ved hudkontakt. DCF er på EUs liste over farlige stoffer, og kan desuden tænkes at have en hormonforstyrrende effekt. DCF er pr. juli 2003 trukket tilbage som pesticid i EU, dvs. at det bliver forbudt til landbrugsmæssig anvendelse.

### Skandalen om Rentolin

Statens Byggeforskningsinstitut (SBI) advarede i 1989 Christian Bay om det u hensigtsmæssige i at anvende fungicider i en indendørs træbehandlingsolie. Østre Landsret afsagde i april 1994 den første dom, der stadfæstede byrettens domme, dvs. at Rentolin var grund til generne. Christian Bay skulle betale erstatning til familien Grünberger, fordi deres hus var blevet ubeboeligt. Denne sag var en civilretssag og derfor var myndighederne ikke blandet ind. Christian Bay fortsatte med at sælge Rentolin til indendørs brug. Miljøstyrelsen var i kontakt med Rentolin ApS, idet nogle af dets produkter var forkeret mærket, blandt andet et produkt 'Træfrisker', der var mærket med at det måtte anvendes til behandling af køkkenborde, på trods af at DCF ikke må komme i kontakt med fødevarer. Men Miljøstyrelsen udstedte ikke noget forbud mod Rentolin til indendørs brug. Det skete først, da Danmarks Radios dokumentarprogram 'I blind tillid' blev vist på TV i maj 1998.

Flere domme blev afsagt, med erstatningskrav, men Rentolin ApS blev erklæret konkurs i marts 2000, og Christian Bay flygtede til Californien. Derfor var der ikke penge til Rentolinofrene. Christian Bay blev meldt til politiet, men politiet mente ikke, der var grundlag for at kræve ham udleveret. Da Miljøstyrelsen først udstedte sit forbud d. 4. juni 1998, fandt politimesteren - og senere statsadvokaten - ikke, at salg af Rentolin til indendørs brug før denne

dato var en overskridelse af miljølovgivningen. Her ses dog bort fra, at en importør ifølge kemikalieloven har pligt til selv at vurdere potentielle skadevirkninger ved et kemisk produkt, og at Christian Bay allerede i 1989 var blevet advaret af SBI. Dette producent/importør ansvar er fundamentalt i loven, idet myndighederne har meget begrænsede ressourcer til at kontrollere de mange firmaer og produkter på markedet.

Der er mange tilfælde hvor folk, efter at have behandlet deres huse indvendigt med Rentolin, måtte flytte ud og f.eks. bo i en skurvogn ude i haven. Samtidig har deres hus mistet sin værdi.

Retssagerne har været i årevis - den første begyndte i 1989. En række andre sager blev anlagt sidst i 90'erne, og i disse er der endnu ikke afsagt dom.

200-300 familier har anlagt retssager, men i alt ca. 780 familier har henvendt sig og klaget over symptomer efter brug af Rentolin. Mange er af læger blevet overbevist om, at de ikke ville kunne påvise en sammenhæng mellem deres symptomer og brugen af Rentolin, hvorfor de har opgivet retssag. Vi ved med andre ord ikke, hvor mange der er skadet, men hvis vi antager, at der i gennemsnit er 2,5 personer pr. familie, kan det dreje sig om 1-2.000 personer.

### Andre anvendelser af DCF

I Danmark kan DCF findes i pesticider, konserveringsmidler, imprægneringsmaterialer, maling og lak. Der er i dag registreret 81 produkter med indhold af DCF i Danmark med et samlet årligt forbrug på 69 tons. I 1991 forekom DCF i 37 produkter. Dette tyder på, at et stigende antal produkter indeholder DCF.

### "Duft og kemikalieoverfølsomhed"

Multiple Chemical Sensitivity (MCS) er en sygdom, der endnu ikke er anerkendt i Danmark. Nogle personer får en række forskellige symptomer ved udsættelse for duft/lugte i meget lave koncentrationer, der ellers ikke op-

---

leves generende af de fleste mennesker. MCS opstår typisk ved at man først udsættes for en stor dosis af et kemikalie, f.eks. DCF. Efter dette vil eksponering af kemikalier i lav koncentration kunne udløse anfald. Dette gælder også ikke beslægtede kemikalier i forhold til det stof, man oprindeligt var udsat for.

### Hvad kan vi lære af sagen?

I en så omfattende forgiftningssag bør der ske en samlet helbredsundersøgelse af de ramte og en samlet vurdering af årsagerne. I Rentolin-sagen har man overladt helbredsundersøgelserne til de ramte selv og deres praktiserende læger, som i vekslende omfang har henvist til speciallæger. Retten med dens indkaldte eksperter samt Miljøstyrelsen har lavet hver sin vurdering og nået til hvert sit resultat. Miljøstyrelsen peger på opløsningsmidlerne, mens skønsmændene Peder Wolkoff og Philippe Grandjean mente, at det især var DCF og phthalsyreanhydrid. Der bør foretages en international ekspertvurdering af, hvilke komponenter, der har forårsaget forgiftningen. Såvel opløsningsmidlerne som DCF forekommer også i andre produkter. Derfor kan man ikke sikre sig imod gentagelser, hvis man ikke når frem til, hvad årsagen var.

Samtidig viser sagen, at det helt centrale princip i kemikalieloven om producenters og importørers pligter ikke fungerer, når der er tale om en samvittighedsløs - eller inkompetent - producent eller importør. Selv en så grov tilsidesættelse af importørens pligter efter loven, som der her er tale om, straffes ikke. Tværtimod siger anklagemyndigheden, at der ikke er grundlag for at efterlyse importøren, da der ikke foreligger en overtrædelse af kemikalieloven. Samtidig er der fare for, at detailhandlen gøres ansvarsfri efter en dom ved EF-domstolen. Dermed er der ingen, som kan stilles til ansvar over for ofrene. Sagen viser således, at der er behov for at stramme op på håndhævelsen af de pligter, som påhviler en importør/producent efter kemikalieloven.

Er vi sikret imod, at lignende forhold gentages i andre lande? Miljøstyrelsen oplyser, at EU-kommissionen blev orienteret i 1998 om det danske forbud mod salg af Rentolin til indendørs brug. EU-kommissionen blev samtidigt gjort opmærksom på baggrunden for det danske forbud og dermed de gener, som en række brugere af produktet havde oplevet. EU-kommissionen har videregivet disse oplysninger til de andre medlemsstater i henhold til forpligtelsen om gensidig information.

## Effektiv forebyggelse af støj i børns hverdag

*Marie Louise Bistrup, Statens Institut for Folkesundhed*

### Introduktion

Børn er på nogle punkter måske mere følsomme over for støj end voksne. Børn er ikke som voksne beskyttet af en arbejdsmiljølovgivning og børn har mindre kontrol over de miljøer, de må opholde sig i. Det er af interesse at kende støjens effekter på børn og at formidle effektive forebyggelseseksempler.

### Støjens effekter

Statens Institut for Folkesundhed har de senere år bidraget til en omfattende gennemgang af litteraturen om støj i børns hverdag. Selv ved udsættelse for lav støj er der risiko for at børns kognitive udvikling bliver forringet eller forsinket. Støj kan have negativ virkning på børns læring, motivation og koncentration og kan lede til forringet hukommelse og nedsat evne til at løse mere eller mindre vanskelige opgaver. Ved høj impulsstøj og vedvarende høj støjudsættelse er der risiko for at forringe hørelsen, herunder at udvikle tinnitus (1). Støj kan fremprovokere stressreaktioner og kan forringe børns søvn, som er vigtig for regenerering af krop og hjerne.

---

## Forebyggelse af uønskede virkninger af støj

I 2000 koordinerede Statens Institut for Folkesundhed et projekt finansieret af EU med det formål at indsamle eksempler på effektiv forebyggelse af uønskede virkninger af støj på børn. Partnerne og konsulenterne i projektet var fra Danmark, England, Holland, Italien, Skotland, Sverige og Tyskland.

Projektet *Children and noise – prevention of adverse effects* havde til formål at:

- bidrage til en bedre forståelse af støjens rolle for børns sundhed og velvære;
- indsamle og kritisk analysere samt formidle eksempler på gode forebyggelsesinitiativer, der beskytter børns sundhed og velvære fra uønskede virkninger af støj;
- foreslå forskellige metoder til at formidle viden om hvordan man kan forebygge de uønskede virkninger af støj i børns hverdag.

## Metode

Den vigtigste faktor i at nå målet var at arbejde sammen med partnere, som har erfaring med forebyggelse af støj i udvalgte situationer. Metoderne til at identificere eksemplerne var en litteraturgennemgang samt en række interviews med nøglepersoner, som var udpeget af projektets partnere. I alt 40 personer, akustikere, ingeniører, forskere, pædagoger, administratorer og repræsentanter for interesseorganisationer, blev interviewet.

Kriteriet for at inkludere en case som et godt eksempel var at interventionen var evalueret, ved at måle situationen før og efter interventionen. Til vurdering af effektiviteten blev eksemplerne bearbejdet i henhold til et fælles vurderingsformat.

De arenaer, eller settings, som vi ønskede at studere, skulle opfylde mindst et af følgende kriterier:

- ekspositionen skulle være høj
- mange børn være involveret
- ekspositionen skulle antages at kunne have skadelige effekter
- særligt følsomme børn skulle være eksponeret

Tre settings, som generelt er relevante for børn i Europa, blev valgt:

- daginstitutioner
- underskolen (primary schools)
- diskoteker og festivaler

## Resultater

Ved litteraturgennemgangen fandtes på baggrund af dels store naturlige eksperimenter og dels målrettede interventioner, 6 eksempler på effektiv forebyggelse af støj. På baggrund af interviews med nøglepersonerne identificeredes 14 eksempler på interventioner eller aktiviteter, der var blevet evalueret før og efter interventionen, så som effektiv forebyggelse af støj eller effektive informationskampagner. Eksemplerne vedrører støjdæmpning i forskellige former, planlægning, effekten af informationskampagner og adfærdsregulering, samt faglige og administrative foranstaltninger (2).

I projektrapporten beskrives desuden de vigtigste principper for forebyggelse og planlægning og der nævnes en lang række tekniske, organisatoriske og uddannelsesmæssige ideer og forslag og peges på nye forsknings- og udredningsområder.

## Konklusion

Tekniske, akustiske, organisatoriske og uddannelsesmæssige interventioner kan effektivt reducere støj eller efterklangstid eller ændre befolkningens, herunder børns og unges, bevidsthed om støj. Informationskampagner kan lede til aktiviteter, der hjælper til at reducere skadelige og uønskede effekter af støj, såvel effekter på hørelsen som på kognitive mekanismer.



---

## Diskussion

Når børn har brug for fred og ro, har de ofte svært ved at finde det. Forebyggelse af støj i børns hverdag er en vigtig folkesundhedsopgave. Først og fremmest må man sikre en god og fredelig lokalisering af nye daginstitutioner og skoler for at mindske udefra kommende støj. Støjreducerende interventioner i eksisterende institutioner kan f.eks. være etablering af støjmur, hensigtsmæssig vejbelægning, trafikomlægninger, lydabsorberende plader i loft og vægge, stillerum, mindsket antal børn pr. arealenhed samt uddannelse af personale og børn i støjreduktion (2).

I hvilket omfang er støj i offentlige tilgængelige rum et offentligt anliggende? Skal sundhedsmyndigheder forholde sig til den meget høje støj, som kan opleves på diskoteker og festivaler? Kan yderligere forskning eller interventionsforsøg bidrage til at afklare om lovgivning eller vejledninger kunne afhjælpe nogle af de afdækkede problemer og muligheder? Hvilke myndigheder skal sikre at børn udvikler sig i sikre og sundhedsfremmende miljøer, så de ikke tager skade på hørelse og læring når de er uden for hjemmet?

## Referencer

1. Bistrup ML, ed. *Health effects of noise on children and perception of the risk of noise*. Copenhagen, National Institute of Public Health, Denmark, 2001.
2. Bistrup ML, Keiding L, eds. *Children and noise – prevention of adverse effects*. Copenhagen, National Institute of Public Health, Denmark, 2002.

## Projekter i Europa om elektromagnetiske felter

CEMFEC: Combined effects of electromagnetic fields with environmental carcinogens (QLK4-CT-1999-01129).

<http://www.uku.fi/cemfec/>

GUARD: Potential adverse effects of GSM cellular phones on hearing (QLK4-CT-2001-00150). <http://www.guard.polimi.it>

INTERPHONE: International case-control studies of cancer in relation to mobile telephone use (QLK4-CT-1999-01563).

<http://www.iarc.fr>, se under Research Units/Radiation and Cancer

PERFORM-A: In vivo research on possible health effects related to mobile telephones and base stations (Carcinogenicity studies in rodents) (QLK4-CT-1999-01476).

[http://dbs.cordis.lu/search/en/simple/EN\\_PROJ\\_simple.html](http://dbs.cordis.lu/search/en/simple/EN_PROJ_simple.html), søg på mobile telephones.

RAMP 2001: Risk assessment for exposure of nervous system cells to mobile telephone EMF: From in vitro to in vivo studies (QLK4-CT-2001-00463). <http://www.ramp2001.org>

REFLEX: Risk evaluation of the potential environmental hazards from low-energy electromagnetic field (EMF) exposure using sensitive in vitro models (QLK4-CT-1999-01574). [http://dbs.cordis.lu/search/en/simple/EN\\_PROJ\\_simple.html](http://dbs.cordis.lu/search/en/simple/EN_PROJ_simple.html), søg på EMF.

THz-BRIDGE: Tera-Hertz radiation in biological research, investigations on diagnostics and study on potential genotoxic effects (QLK4-CT-2000-00129).

<http://www.frascati.enea.it/THz-BRIDGE/>

The Link Mobile Telecommunications and Health Research Programme UK.

[http://www.mthr.org.uk/research\\_projects/funded\\_projects.htm](http://www.mthr.org.uk/research_projects/funded_projects.htm)

Endelig kan man i WHO's EMF Research database søge på projekter fra de enkelte lande.

<http://www.who.int/peh-emf/research/database/en/>

---

## Ph.d-afhandling

Af Karin Sørig Hougaard  
Afdeling for kemisk arbejdsmiljø,  
Arbejdsmiljøinstituttet

### Samtidig påvirkning af stress og kemi - en dyremodel til studie af effekter på fosterudvikling, med fokus på indlæring og hukommelse.

Projektets formål var at undersøge følsomheden af fostrets nervesystem over for maternel stress ved samtidig udsættelse for kemiske stoffer, i en dyremodel.

**Baggrund:** Toksikologiske interaktioner kan finde sted, når udsættelse for flere samtidige eksponeringer fører til effekter, der adskiller sig fra effekterne af hver af eksponeringerne alene. Forekomsten af et forøget respons giver grund til bekymring, fordi skadelige effekter kan tænkes at forekomme ved dosisniveauer, der ellers opfattes som sikre. Gravide kvinder udsættes ikke kun for et enkelt kemisk stof i et kontrolleret miljø, som det er tilfældet ved toksikologisk testning i dyr. Påvirkningerne af den gravide kvinde fra det omgivende miljø er mange og forskelligartede. Stressbelastning af forsøgsdyr i drægtighedsperioden er vist at påvirke fosterudviklingen og medføre ændringer i afkommets adfærd senere i livet. Det samme gælder udsættelse for visse kemiske stoffer, f.eks. organiske opløsningsmidler. Ved samtidig udsættelse for kemiske stoffer og maternel stress er det derfor muligt, at der kan opstå fosterskader, der ikke ville opstå i den ikke-stressede organisme, eller at effekterne kan forværres af den kombinerede eksponering.

Det organiske opløsningsmiddel toluen er et af de mest anvendte opløsningsmidler i Danmark. I projektet blev toluen anvendt som modelstof for kemikalier med nerveskadende virkning. Effekterne af prænatal udsættelse for toluen ligner nemlig til dels de effekter, der er observeret i prænatalt stressede dyr (nedsat fødselsvægt og forsinket udvikling, forringet kognitiv funktion, påvirkning af udviklingen af den

neurale struktur hippocampus). Denne overensstemmelse mellem effekter indikerer, at virkningsmekanismen kan være den samme ved begge påvirkninger, hvorfor risikoen for toksikologisk interaktion kan være forøget.

**Metode:** Projektet blev afviklet i to dele:

1. Identifikation og anvendelse af dyremodeller for kronisk stress i drægtige rotter. Afkommet blev dernæst undersøgt i adfærdstests med fokus på nervesystemets funktion.
2. Kombination af en udvalgt stressmodel med udsættelse for toluen til afklaring af samspilseffekter.

Effekt mål i de drægtige rotter omfattede gennemsnitlige drægtighedsmål og måling af stresshormonet kortikosteron. I afkommet undersøgte organvægte, aktivitet (open field), angstdæmning (elevated plus maze), kortikosteronrespons ved akut stress, indlæring og hukommelse (Morris vandlabyrinth) samt reaktivitet og præpuls-hæmning (akustisk startlereaktion).

De fleste dyremodeller for kronisk stress indebærer, at dyrene udsættes gentagne gange for én bestemt stressor (f.eks. fastspænding eller elektrisk stød). Rotter vænner sig hurtigt til milde stressorer. Sådanne modeller anvender ofte stressorer af betydelig intensitet og varighed for at undgå eller udskyde tilvænnning. Det er derfor den akutte snarere end den kroniske komponent, der dominerer de fleste dyremodeller for kronisk stress. En så høj frekvens af intens, akut stress findes sjældent i almindelige menneskers liv. For at øge sammenligneligheden med humant hverdagsstress fokuserede udvælgelsen af stressmodeller derfor på kronisk snarere end akut stress. Det blev ligeledes overvejet, om der var stressorer fra arbejdsmiljøet, der kunne overføres til dyremodeller.

Projektets modeller for kronisk stress må alle betegnes som milde og omfattede: 1) Beriget miljø. 2) Gentagne 12-timers forskydninger af døgnrytmen (døgnvending ~ skiftehold). 3) Uforudsigelig ikke-høreskadende støj. 4) Kronisk Mild Stress (CMS) - forskellige milde stressorer i variabelt tidsskema, f.eks. fugtig strøelse, ny partner; det er uforudsigelighed og

---

variation snarere end de enkelte stressorer, der opretholder modellens stressende virkning.

**Resultater:** Beriget miljø medførte ikke ændringer, der pegede i retning af at de gravide rotter var stressede. Hos afkommet var den eneste observerede effekt let forøget vægt af thymus hos hunnerne. Døgnvending påvirkede ikke de drægtige hunner målbart, men som voksne var kropsvægten forøget i hunligt afkom fra denne gruppe. Støjstress påvirkede ingen af de målte maternelle parametre, men små adfærdsændringer i afkommet indikerede en forøget evne til at håndtere stress.

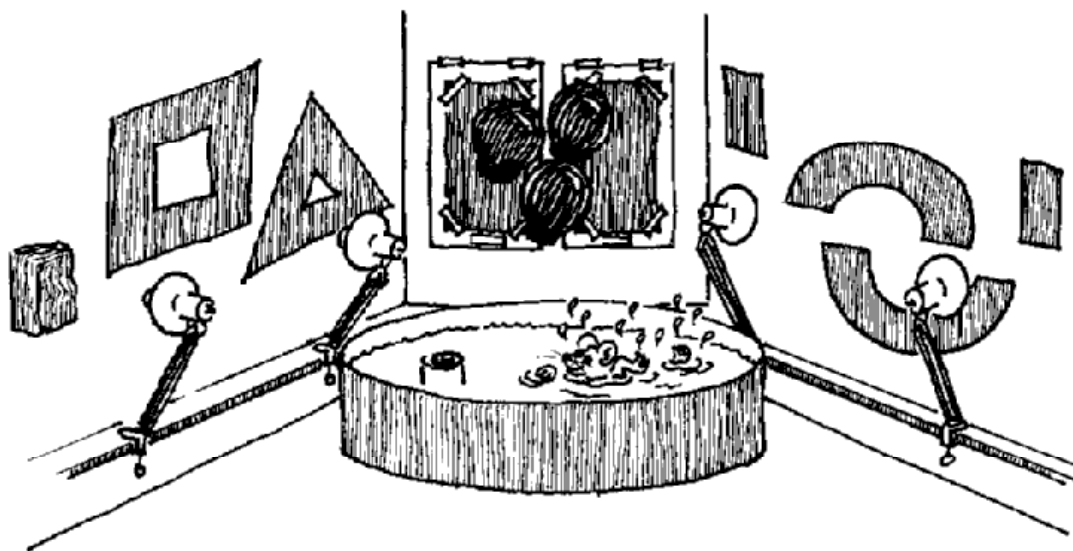
CMS var associeret med et sænket niveau af plasmakortikosteron i de drægtige hunner. Den kombinerede udsættelse for CMS og toluen i fostertilstanden medførte nedsat fødselsvægt. Der var ikke indikationer på at stress og toluen forværrede hinandens skade på afkommets nervesystem. Stresspåvirkningen alene medførte imidlertid effekter i afkommet: nedsat vægt af thymus samt forøget akustisk startlerekation.

**Konklusion:** Der var ingen konsistente indikationer for at samtidig udsættelse for stress og toluen førte til forøgede skader hos afkommet. Det er muligt, at udfaldet havde været anderledes, om toluen var blevet kombineret med en kraftigere stressmodel. Videre undersøgelser af maternel stress i fosterperioden bør fokusere på:

- Baggrunden for forøget startlerekation hos prænatalet stresset afkom: Er der en mulig kobling til udvikling af psykiske lidelser? Bunder det forøgede respons i en forøget opfattelse af omgivelserne som skræmmende eller en øget imprinting fra oplevelser gennem livet?
- Betydningen af nedsat vægt af thymus tidligt i livet for immunsystemets funktion senere i livet. Kan prænatal stress øge risikoen for udvikling af allergi?

#### Reference:

Hougaard KS. Neurobehavioral teratology of maternal stress in combination with chemical exposure in rats. Ph.d.-afhandling, Arbejds miljøinstituttet 2003.



Morris vandlabyrinten, en adfærdstest til undersøgelse af kognitiv funktion i f.eks. rotter. Testen bygger på dyrenes evne til at danne et kort over rummet i hukommelsen, der kan hjælpe dem til at genfinde en platform i bassinet, der ikke kan ses fra vandoverfladen (tegning af Birgit Zachariassen).

Kilde: Hougaard KS. *Neurobehavioral teratology of maternal stress in combination with chemical exposure in rats*. Ph.d.-afhandling, Arbejds miljøinstituttet 2003.

---

## Kalender 2004

Kalenderen kan også ses på ISMFs hjemmeside: <http://www.ismf.dk>

### Februar

10.-14. februar: 21st International Neurotoxicology Conference, Honolulu, Hawaii.  
Info: Professor Joan Cranmer, Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences.  
Tel: +501 364 2986, fax: +501 364 4978  
e-mail: CranmerJoanM@uams.edu  
<http://www.neurotoxicology.com>

16.-19. februar: 4th Triennial World Asthma Meeting 2004, Bangkok, Thailand.  
Info: Sharon Mascarias, WAM Secretariat  
Tel: +66 2 960 0141, fax: +66 2 960 0140  
e-mail: wam@bangkokrai.com  
<http://www.asthma2004.com/>

23.-27. februar: The International Federation of Environmental Health (IFEH): 8th Environmental Health World Congress, Durban, Sydafrika.  
<http://www.saieh.co.za/worldcon.html>

### Marts

31. marts - 2. april: 3rd International Conference on Children's Health and the Environment, London, UK.  
Info: Scientific/Conference Secretariat ICCHE '04, The Netherlands.  
Tel: + 31 26 377 3780/3915, fax: + 31 26 377 39 92  
e-mail: info@pinche.hvdgm.nl  
<http://www.pinche.hvdgm.nl/>

### April

25.-28. april: European Symposium on Environmental Biotechnology (ESEB 2004), Oostende, Belgien.  
Info: ESEB 2004 Conference Secretariat  
Tel: +32 3 260 08 40, fax: +32 3 216 06 89  
e-mail: info@eseb2004.be  
<http://www.eseb2004.be>

### Maj

17.-21. maj: XI International IUPAC Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins, Bethesda, Maryland, USA.

Info: XI IUPAC Symposium Secretariat  
Tel: +1 301 436 2043, fax: +1 301 436 2644  
e-mail: hnjpau@cfsan.fda.gov  
<http://www.aoac.org/meetings1/IUPAC/Main.htm>

19.-21. maj: Urban Transport 2004. Tenth International Conference on Urban Transport and the Environment in the 21st Century, Dresden, Tyskland.  
Info: Stacey Hobbs, Conference Secretariat, Ashurst, Southampton  
Tel: +44 (0) 2380293223, fax: +44 (0) 2380292853  
e-mail: shobbs@wessex.ac.uk  
<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2004/urbantransport04/index.html>

20.-22. maj: International Non-ionizing Radiation Workshop and Symposium, Sevilla, Spanien.  
Info: Karin Chabrel, ICNIRP, c/o Bundesamt fuer Strahlenschutz, Ingolstaedter Landstrasse 1, 85764 Oberschleissheim, Tyskland.  
Tel: +49 1888 333 2156 / 89 31 603 21 56  
Fax: +49 1888 333 2155 / 89 31 603 21 55  
e-mail: info@icnirp.org  
<http://www.icnirp.org>

22.-26. maj: 2004 World Congress on in vitro Biology, San Francisco, Californien, USA.  
Info: Congress Secretariat, Marietta Wheaton Ellis  
Tel: +1 301 324 5054, fax: +1 301 324 5057  
e-mail: sivb@sivb.org.  
<http://www.sivb.org/meetings.asp>

23.-28. maj: International Radiation Protection Association: 11th International Congress, Madrid, Spanien.  
Info: Technical Secretariat  
Tel: +34 91 581 27 77, fax: +34 91 581 51 75  
e-mail: congresos.viajes@mapfre.com  
[www.viajesmapfre.com](http://www.viajesmapfre.com)  
<http://www.irpa11.com/>

### Juni

1.-4. juni: XXIV International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT), Strasbourg, Frankrig.  
Info: Congress Secretariat, prof. Albert Jaeger.  
Tel: +33 3 88 12 81 62, fax: +33 3 88 12 79 08  
e-mail: Albert.Jaeger@chru-strasbourg.fr  
<http://www.eapcct.org/frame2.php>

6.-11. juni: Environmental Endocrine Disruptors - Gordon Research Conference, Colby-Sawyer College, New London, NH, USA.  
<http://grc.org/04sched.htm>

---

9.-11. juni: WHO Workshop: Sensitivity of Children to EMF Exposure, Istanbul, Tyrkiet.

Info: Ms Sarah Bullock, World Health Organization Geneva, Switzerland

Tel: +41 22 791 40 76, fax: +41 22 791 41 23

e-mail: bullocks@who.int

[http://www.who.int/peh-emf/meetings/children\\_turkey\\_june2004/en/](http://www.who.int/peh-emf/meetings/children_turkey_june2004/en/)

12.-16. juni: XXIII EEACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) Congress, Amsterdam, Holland.

Info: Congress Secretariat, Congrex Sweden AB

Tel: +46 8 459 66 00, fax: +46 8 661 91 25

e-mail: eaaci2004@congrex.se

<http://www.congrex.com/eaaci2004/>

13.-16. juni: 5th European Pesticide Residue Workshop, Stockholm, Sverige.

Info: EPRW 2004 Secretariat

Tel: +46 18 17 55 00, fax: +46 18 17 53 53

e-mail: eprw2004@slv.se

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

16.-18. juni: X2004 "Exposure Assessment in a Changing Environment", Utrecht, Holland.

[http://www.iras.uu.nl/X2004/index\\_content.php](http://www.iras.uu.nl/X2004/index_content.php)

21.-23. juni: 4th INRA - Rowett Research Institut Symposium on gut microbiology: Concerns and responses to food safety, health and environmental issues, Clermont-Ferrand, Frankrig.

Info: Ms Evelyne Forano, Centre de Recherches de Clermont-Ferrand, INRA, France.

Tel: +33-4-7362 4248, fax: +33-4-7362 4581

e-mail: forano@clermont.inra.fr

[http://www.clermont.inra.fr/internet/actualites/inra\\_rii%20juin%202004.htm](http://www.clermont.inra.fr/internet/actualites/inra_rii%20juin%202004.htm)

27. juni - 2. juli: 7th International Conference on Mercury as a Global Pollutant (ICMGP), Ljubljana, Slovenien.

[http://congress.cd-cc.si/icmcp04/?menu\\_item=welcome&menu\\_level=2](http://congress.cd-cc.si/icmcp04/?menu_item=welcome&menu_level=2)

30. juni - 2. juli: Air Pollution 2004: Twelfth International Conference on Modelling, Monitoring and Management of Air Pollution, Rhodos, Grækenland.

Info: Katie Banham, Conference Secretariat, Wessex Institute of Technology, Ashurst, Southampton, Tel: +44 (0) 238 029 3223

Fax: +44 (0) 238 029 2853

e-mail: kbanham@wessex.ac.uk

<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2004/air04/index.html>

## Juli

2.-4. juli: The 11th International Congress on Twin Studies, Odense.

Info: Congress Secretariat, Susanne Rasmussen

Tel: 66 13 13 37, fax: 66 13 13 38

e-mail: sr@fyntour.dk

<http://www.icts2004.sdu.dk>

11.-15. juli: ICT X: 10th International Congress of Toxicology, Tampere, Finland.

Info: ICT X Congress Secretariat

Tel: +358 (0)9 58409350, fax: +358 (0)9 58409555

e-mail: ictx2004@congreszon.fi

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

## August

1.-4. august: 16th Conference of the International Society for Environmental Epidemiology: Urban Environmental Problems, New York, USA.

<http://www.iseepi.org/2004Conf-GTAnnounceMod2.pdf>

22.-27. august: 13th World Clean Air and Environmental Protection Congress and Exhibition, London, UK.

Info: Congress Secretariat

Tel: +972 3 9727500, fax: +972 3 9727555

e-mail: cleanair@kenes.com

<http://www.kenes.com/cleanair/>

29. august - 2. september: 7th International ISSX Meeting, Vancouver, Canada.

Info: International Society for the Study of Xenobiotics, PO Box 3, Cabin John, MD 20818, USA.

e-mail: nholahan@issx.org

<http://www.issx.org/vancouver.html>

## September

4.-8. september: 34th Annual Meeting of the European Environmental Mutagen Society (EEMS) "Genes and Environment", Maastricht, Holland.

Info: Ms. Erica van den Oever, Conference and Events Office, University of Maastricht.

Tel: +31 (0)43 388 2941, fax: +31 (0)43 388 4909

e-mail: erica.vandenoever@fd.unimaas.nl

<http://www.unimaas.nl/congresbureau/EEMS2004>

---

5.-10. september: The 15th European Symposium on Quantitative Structure – Activity Relationships, Istanbul, Tyrkiet.

Info: Armoria Congress

Tel: + 90-312-441-5686, fax: + 90-312-441-5838

e-mail: [armoria@euro-qsar2004.org](mailto:armoria@euro-qsar2004.org)

<http://www.euro-qsar2004.org/>

6.-10. september: EAC 2004 European Aerosol Conference, Budapest, Ungarn.

<http://www.aeroszol.hu/conference/>

12.-15. september: XV International Symposium on Problems of Listeriosis, Uppsala, Sverige.

Info: Wilhelm Tham, Department of Food hygiene, Faculty of Veterinary Medicine, P.O. Box 7009, Uppsala, SLU S-750 07, Sverige

Tel: +46-1-867 2394, +46-1-867 3334

[willhelm.tham@lmhyg.slu.se](mailto:willhelm.tham@lmhyg.slu.se)

[www-conference.slu.se/isopol/](http://www-conference.slu.se/isopol/)

27.-29. september: Risk analysis 2004. Fourth International Conference on Computer Simulation in Risk Analysis and Hazard Mitigation, Rhodos, Grækenland.

Info: Rachel Green, Conference Secretariat, Ashurst, Southampton,

Tel: +44 (0) 2380293223, fax: +44 (0) 2380292853

e-mail: [rgreen@wessex.ac.uk](mailto:rgreen@wessex.ac.uk)

<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2004/risk04/index.html>

## Oktober

4.-8. oktober: 3rd International Workshop on Biological Effects of Electromagnetic Fields, Kos, Grækenland.

Info: Professor P. Kostarakis, Electronics - Telecom, Lab Physics Department, University of Ioannina, GR - 45110 Greece

Tel: +30 (2651) 098491

e-mail: [pkost@cc.oui.gr](mailto:pkost@cc.oui.gr)

<http://imm.demokritos.gr/bioeffects>

13.-15. oktober: EPICOH 2004: 17th International Symposium on Epidemiology in Occupational Health, Melbourne, Australien.

Info: EPICOH 2004 Conference Secretariat

Fax: + 613 9903 0556

e-mail: [epicoh2004@med.monash.edu.au](mailto:epicoh2004@med.monash.edu.au)

[www.med.monash.edu.au/epicoh2004](http://www.med.monash.edu.au/epicoh2004)

17.-21. oktober: 14th Annual Conference: International Society of Exposure Analysis, Adams Mark Hotel, Philadelphia, PA, USA.

<http://www2.umdj.edu/ophpweb/isea/index.htm>

## Kalender 2005

19.-22. april: 10th International Conference on Occupational Respiratory Diseases, Beijing, Kina.

Info: 10th ICORD Secretariat, c/o International Health Exchange and Cooperation Center, Ministry of Health, 1 Xi Zhi Men Wai Nan Lu, Beijing 100044, China.

Tel: +86 10 68792527 / 68792531

Fax: +86 10 68792528

e-mail: [executive@icord2005.com](mailto:executive@icord2005.com).

[http://www.icord2005.com/en\\_home.htm](http://www.icord2005.com/en_home.htm)

5.-9. juni: International Conference on Heavy Metals in the Environment, Rio de Janeiro, Brasilien.

e-mail: [RMELAMED@cetem.gov.br](mailto:RMELAMED@cetem.gov.br)

<http://www.ujf-grenoble.fr/ichmet/>

17.-22. juli: 14th International Symposium on Carotenoids, Edinburgh, Skotland.

Info: Organising Committee

e-mail: [a.j.young@livjm.ac.uk](mailto:a.j.young@livjm.ac.uk)

<http://cwis.livjm.ac.uk/carotenoid2005/>

3.-8. september: 9<sup>th</sup> International Conference on Environmental Mutagens, San Francisco, USA.

Info: Phil Hanawalt, Chair of the Organizing Committee

e-mail: [hanawalt@standford.edu](mailto:hanawalt@standford.edu)

<http://www.ems-us.org/news.html#9thicem>

11.-14. september: EUROTOX 2005, Krakow, Polen.

Info: Prof. Konrad J. Rydzynski, Nofer Inst. of Occupat. Health, P.O. Box 199, PL-90950 Łódz, Poland.

Tel: +48 42 314 625/626, fax +48 42 656 8331

e-mail: [konrad@imp.lodz.pl](mailto:konrad@imp.lodz.pl)

NB! Bidrag til kalenderen modtages gerne, f.eks. via hjemmesidens postkasse:

[post.ismf@sst.dk](mailto:post.ismf@sst.dk)



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 1. marts 2004 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](mailto:hib@sst.dk)  
<http://www.ismf.dk>

også hvis du bare har en god idé!