
miljø og sundhed

Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter

Formidlingsblad nr. 27, maj 2005

Læs i dette nummer om

luftforureningens historie

ny viden om partikler

phytoøstrogener i dyremodeller

comet metoden

Se også

publikationsliste 2004

kalenderen

Indhold

Luftforureningens historie - fra røg i hytten til drivhuseffekt	3
Ny viden om partikler fra brændeovne og vejtrafik i Danmark	10
Effekten af kostens phytoøstrogener på kræft og atherosclerose i dyremodeller	17
Undersøgelse af DNA skader forårsaget af miljømedicinske eksponeringer ved comet metoden	24
Publikationsliste 2004	32
Aktuelle publikationer	38
Kalenderen	40

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

11. årgang, nr. 27, maj 2005.

Oplag 1.000, tilsendes gratis ved henvendelse til:

ISMFs sekretariat
Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

Eftertryk mod kildeangivelse.

Tryk: Scanprint A/S
ISSN 1395-5241
ISSN elektronisk 1601-4146
URL: <http://www.ismf.dk/blad/ms0501.pdf>

Leder

Lige siden opdagelsen af ilden har luftforurening plaget mennesket. I dette nummer af Miljø- og Sundhed beskriver Jes Fenger fra Danmarks Miljøundersøgelser luftforureningens historie baseret på den spændende bog, som han udgav for et par måneder siden. Som det må have været her i jernalderen, er indendørs afbrænding af biomasse, først og fremmest træ og gødning, i uventilerede køkkener stadig et meget stort sundhedsproblem i mange tredjeverdenslande. Småbørn og deres mødre, der arbejder i køkkenerne, er stærkt plagede af luftvejssygdomme. Hvor helbredseffekter af udendørs luftforurening som følge af urbanisering, industri og trafik forhåbentligt har kulmineret i storbyer som London og Los Angeles, vil tredjeverdens storbyer formentligt stadig opleve stigende problemer i den retning.

Det forekommer paradoksalt, at det nyeste erkendte problem vedrørende luftforurening er afbrænding af træ i brændeovne. Marianne Glasius og medarbejdere beskriver måling af luftforurening i villakvarterer med mange brændeovne. Niveauerne af partikler er helt sammenlignelige med, hvad der findes i tæt trafikerede vejkryds, og brændeovne vurderes at levere ca. halvdelen af de fine partikler, der udsendes i Danmark. Foreløbigt er helbredseffekter af partikler fra brændeovne dårligt beskrevet. Vores viden om dosis-responsammenhænge gælder for helbredseffekter af partikler i byområder med kilder som trafik, industri og kul- og oliefyring. Der er dog ikke grund til at tro, at partikler i brænderøg er meget anderledes, da de også er forbrændingsprodukter. De eksisterende epidemiologiske undersøgelser, først og fremmest fra Canada og USA, peger på, at effekter på luftveje svarer mindst til, hvad man kender for andre partikler. Toksikologiske undersøgelser peger i samme retning.

Der er således behov for en grundig vurdering og fremskaffelse af ny viden om emission af brænderøgspartikler og deres helbredseffekter. Regulatoriske tiltag er allerede indført og flere er på vej i mange lande. Brændeovnsejerne kan gøre meget. Brænderøg er i høj grad et nordisk problem, og der bør være basis for samarbejde.

Steffen Loft

Luftforureningens historie - fra røg i hytten til drivhuseffekt

Af Jes Fenger, Danmarks Miljøundersøgelser

For mange er luftforurening et moderne fænomen knyttet til den industrielle udvikling, men det er en sandhed med modifikationer. Mennesket har påvirket atmosfæren lige siden opdagelsen af ilden, og litteraturen og historieskrivningen vrimler med hentydninger til byernes dårlige luft. Måske er den sjette ægyptiske plage, der beskrives i Anden Mosebog fra omkring år 1000 før Kristus det første eksempel på industriel forurening:

”Derpå sagde Herren til Moses og Aron: Tag begge eders hænder fulde af sod fra smelteovnen, og Moses skal kaste det i vejret i Faraos påsyn! Så skal det blive til en støvsky over hele Ægypten og til betændelse, der bryder ud i bylder på mennesker og kvæg i hele Ægypten!”

Selvom problemerne altså ikke blev ignoreret, var holdningen til dem ambivalent. Det var ikke langt fra, at forurening blev betragtet som et symbol på aktivitet og vækst – ord, som dengang havde en mere ubetinget positiv klang end nu. Prøv bare at se på reklamer helt op til 2. verdenskrig: Rygende fabriksskorstene og biler, der suser forbi i en støvsky. Næppe et image nogen kunne finde på at dyrke i dag.

Luftforurening starter indendørs

Den alvorligste tidlige luftforurening har helt klart været indendørs, hvad der næppe kan overraske nogen, der har set rekonstruktioner af huse med åbne ildsteder og aftræk i loftet. Man har i England bl.a. undersøgt kranier fra førindustrielle begravelsespladser og har registreret hyppigheden af bihulebetændelse, der i alvorlige tilfælde kan angribe knoglerne. Man har her fundet en særlig stor hyppighed i tiden

op til år 1000, dvs. før den såkaldte middelaldervarme sætter ind, og i en periode hvor folk var mere inde, fyrede mere og luftede mindre ud.

I Danmark har vi målt luftforureningen i et rekonstrueret jernalderhus på Lejre Forsøgscenter og fundet værdier langt over hvad man i dag ser på Rådhuspladsen i København.

London smoggen

I århundreder var London med sine rygende skorstene symbolet på den forurenede storby. Allerede omkring år 1300 blev der nedsat en kommission, der skulle se på luftforureningen fra afbrændingen af kul i London. Noget tyder dog på at dens bestemmelser stort set er blevet ignoreret; en ofte citeret historie om at en miljøsynder i 1307 skulle være blevet torteret, hængt og/eller halshugget har desværre ikke kunnet bekræftes i primære kilder. (Også dengang slap sådan nogen åbenbart alt for billigt!).

I midten af det syttende århundrede sker der en kraftig stigning i antallet af dødsfald som følge af den såkaldte engelske syge, der muligvis har forbindelse med reduktionen af sollys som følge af det næsten konstant tågede vejr om vinteren. Samtidig konstaterede man en kraftig nedbrydning af bygninger og kunstværker. I 1661 skriver John Evelyn således, at byluften *”angriber jernbjælker og de hårdeste sten med de gennemtrængende og bitre gasser, som følger med dens svovl, og giver mere skade på et år end den rene luft på landet kan forårsage på flere hundrede”*.

Den berygtede Londontåge bliver et vigtigt element i den tidlige kriminalroman som f.eks. i *Dr. Jekyll og Mr. Hyde*, hvor man kan læse: *”Klokken var efterhånden blevet ni, og det var*

tåge - årets første rigtige tåge ... Medens drosken sneglede sig fra gade til gade, så sagfører Utterson en vidunderlig mængde af grader og afskygninger af halvlys; for et sted var det så mørkt som langt ud på aftenen osv. osv."

Der er helt klart tale om et typisk byfænomen. I Conan Doyles "De fires tegn" drager Sherlock Holmes, Dr. Watson og Miss Morstan således ud på en tåget september aften, men da de passerer Norwood (10-15 km. fra centrum), er tågen langt bag dem.

Industriforurening og "The Alkali Act"

Den åbenlyse "smog" (efter en sammentrækning af "smoke" og "fog"), der i det væsentlige skyldtes svovldioxid og partikler fra opvarmning, var dog ikke det eneste problem. Den kemiske industri gjorde sig også gældende, specielt ved produktionen af alkalisalte, som f.eks. natriumsulfat, der anvendes ved glasfremstilling. Som et biprodukt opstod saltsyre, der blev sluppet direkte ud i luften.

I 1863 vedtog Parlamentet den såkaldte "Alkali Act" og R.A. Smith blev ansat som den første "General Inspector of Alkali Works for the Government" - en art direktør for miljøstyrelsen. Foruden sit administrative arbejde var Smith aktivt engageret i videnskabeligt arbejde, som kulminerede med offentliggørelsen af de første direkte målinger i en nu klassisk bog "Air and Rain" fra 1872.

Foreløbig var der dog ikke tale om egentlige bymålinger, men her er det muligt at få mere kvantitative oplysninger ved hjælp af modelberegninger baseret på brændselsforbrug. Det viser sig, at det generelle niveau for svovldioxid i London allerede omkring år 1700 må have været oppe på 150 mikrogram per kubikmeter, og at det først begyndte at falde efter år 1900. Man skal være meget varsom med at sammenligne fra by til by, men umiddelbart er dette mere end 10 gange så meget, som vi måler i Københavns centrum i dag. I Londons centrum har man helt op til midten af 1960'erne målt årsmiddelværdier omkring 300 mikrogram per kubikmeter.

Ét er imidlertid langtidsmiddelværdier, noget helt andet er de spidsbelastninger, som kunne optræde under de berygtede "smog-episoder"; her blev niveauerne under specielle vejrforhold op til 20 gange højere, og de kunne medføre en overdødelighed på flere hundrede mennesker om dagen. Først efter et par katastrofale episoder efter 2. verdenskrig blev der gennemført en lovgivning (The Clean Air Act), som har gjort London til en by, der i hvert fald ikke er værre end så mange andre europæiske storbyer. I dag skal man til byer som Mexico City eller Cairo for at se problemer, der bare minder om noget i den gamle størrelsesorden.

København i "Guldalderen"

Hvordan har der så været i København? Et vist indtryk kan man få fra tidens litteratur, der taler om den ulidelige stank fra latriner, husdyrhold, garverier osv., men det giver ikke noget kvantitativt indtryk af den egentlige luftforurening.

For at belyse spørgsmålet har DMU foretaget nogle enkle beregninger af luftforureningen i København omkring 1850. Tidspunktet er ikke valgt helt tilfældigt. Man er begyndt at foretage opgørelser af brændselsforbrug (af toldmæssige grunde selvfølgelig) og vi ved derfor nogenlunde, hvor stort forureningsudslippet kan have været. På den anden side ligger byen med sine omkring 130.000 indbyggere endnu i alt væsentligt inden for voldene, og vi ved derfor også, hvor forureningsudslippet sker. Hertil kommer, at industrien stadig er beskeden, og at man endnu ikke har fået gas; det sker først i 1857. Alt i alt en regnemæssigt håndterlig situation.

Det generelle niveau af svovldioxidforureningen synes, i byens centrum, at have været omkring 10 gange højere end det er nu, og dermed måske noget, der minder om det halve af det, der var i London. Da København også den gang var langt mindre end London, og vejrforholdene er gunstigere, har den endvidere altid været forskånet for de store spidsbelastninger under smogepisoder.

Forureningen med kulbrinter har måske været 10 gange højere end den er nu. I den henseende var datidens brænde- og tørvefyrrer værre end nutidens biler. Til gengæld har der næppe været den store forurening med kvælstofoxider, der fortrinsvis dannes ved høj forbrændingstemperatur, som f.eks. i eksplosionsmotorer. Luftforureningen i København har altså været lidt anderledes sammensat end den er i dag, men luften har bestemt ikke været sundere - og umiddelbart langt ubehageligere.

Vi har ingen konkrete oplysninger om luftforureningen i København i den følgende tid, men industrialiseringen, der tog fart i 1870'erne, og den hastige vækst i befolkning og areal efter at voldene var faldet kan ikke have forbedret situationen. I 1908 skriver dr. med. Poul Hertz således i Månedsskrift for Sundhedspleje: *"Ser man en stille Sommereftermiddag fra Brønshøj Bakke ud over København, ligger der henover den en grålig Sky, som udvisker Konturerne og indskrænker Synskredsen. Det er Kulrøgen, som Luften er tilsat med, paa den nævnte Tid af Aaret næsten udelukkende Røgen fra Fabrikkerne, og Taagens Kilder tegner sig som sorte Røgslør fra de talrige høje Skorstene, disse slanke Minareter, der er karakteristiske for en Nytidshys Profil"*.

Langtransport af luftforurening

De høje skorstene skånedes trods alt nærmiljøet, men skulle senere vise sig at have andre virkninger. Vel giver spredning en reduktion i den nære forurening, men forureningen bliver jo ikke væk blot ved at blive spredt. Omkring 1970 begyndte man at diskutere om forurening kunne spredes over større afstande. Det havde man nok anet i nogen tid. Allerede i 1866 lader Ibsen titelpersonen i "Brand" udbryde:

*Værre tider; værre syner
gennem fremtidsnatten lyner!
Brittens kvalme stenkulssky
sænker sort sig over landet,
smudser alt det friske grønne,
stryger lavt med giftstof blandet,
stjæler sol og dag fra engen,
drysser ned som askeregnen
over oldtids dømte by.*

Men det var først mere end 100 år senere ved en FN-miljøkonference i 1972 at problemet fik større politisk interesse, og langtransport af svovl og kvælstofforbindelser fik skylden for forsuring, eutrofiering og skovdød. Yderligere viste det sig, at det ikke alene var forsurende stoffer, der langtransporteres. Undersøgelser af bl.a. iskerner afslørede langtransport af tungmetaller flere tusinde år tilbage. Disse problemer er nu på vej mod en løsning i den industrialiserede verden. Langt hen ad vejen følger man en kurve, hvor forureningen først stiger med levestandarden og derefter falder igen, når man får råd til bekæmpelse.

Los Angeles smoggen

"Den reneste og mest iltholdige Luft træffer man udenfor Byerne, på Landet, i Skovene og ved Havet. Man er her fri for alt det Støv, de mange forskellige ildelugtende og skadelige Tilblandinger, som er umulige at undgå i Byen. Men hvad der særligt betinger Luftens Godhed herude, er dog dens Indhold af Ozon".

Sådan står der i en sundhedslære fra 1907, og det hedder senere:

"Den Anseelse, som Luften mellem Fyrretræer nyder, som særlig sund og styrkende, er velbegrundet og skyldes den rigelige Mængde Ozon, der findes her".

Det er andre toner end dem, man nu kan høre i den offentlige debat hver sommer. Her får ozon skyld for en række problemer inklusive "skovdøden", i særdeleshed efter at svovlforureningen og forsuringen ikke er så slem, som den har været, og nogle træer alligevel sygner hen.

Denne nye type forurening blev først observeret i midten af 1940'erne i Los Angeles i Californien, hvor den medførte en brunfarvning af atmosfæren, en reduktion af sigtbarheden, skader på planter og for mennesker åndedrætsbesvær og svien i øjnene. Det var dog først 5-10 år senere, at man forstod, at der var tale om såkaldte fotokemiske processer. Her reagerer kulbrinter og kvælstofoxider under påvirkning af sollys og danner bl.a. ozon.

En væsentlig kilde til de reagerende kulbrinter og kvælstofoxider er biltrafik, og det var derfor ikke noget tilfælde, at fænomenet først blev observeret i Los Angeles. En medvirkende årsag var dog, at byen har et varmt og solrigt klima og at den ligger omgivet af bjerge, således at forurening har svært ved at blive spredt væk.

Senere er denne "fotokemiske smog"- i daglig tale kaldet "ozonforurening"- blevet observeret i alle andre industrialiserede lande; i midten af 1970erne i Norge og Sverige og derefter også i Danmark. I Nordeuropa er fænomenet dog anderledes ved ikke at være et byproblem, men et landproblem. Årsagen er at udsendelsen af kvælstofoxider fra biler i det væsentlige sker i form af NO, der først senere i atmosfæren omdannes til NO₂. NO reagerer med ozon (O₃) og danner almindeligt ilt (O₂). I København ser man således mindre ozon på hverdage med megen trafik end i weekenden. Her er der tale om et langtransportproblem med forureningen, der stammer fra Centraleuropa.

Nedbrydning af ozonlaget

Sideløbende med problemerne med ozon i lav højde begyndte ozon at optræde i en helt anden rolle. I midten af 1970erne klagede passagerer og besætning på nogle af de nye højtgående fly, der bl.a. var sat ind på ruten mellem New York og Tokyo, over hovedpine og åndedrætsbesvær; de samme gener, som man oplevede under fotokemiske smogepisoder. Og det var ikke så mærkeligt, for man var fløjet gennem det såkaldte ozonlag. Selvom alle større maskiner har trykkabine, er det udeluften, der bliver trykket sammen, og det er den, man indånder. Det var nu kun et teknisk problem, som ret let lod sig løse; værre var det, at man frygtede, at udstødningen fra flymotorerne, specielt kvælstofoxider, skulle nedbryde ozonlaget.

Eksistensen af et ozonlag i stratosfæren var blevet diskuteret allerede i begyndelsen af 1930erne, men først med en stor målekampagne i det geofysiske år 1957 blev der foretaget grundigere udmålinger. Indtil begyndelsen af 1970erne havde ingen dog tænkt sig mulighe-

den af, at menneskelige aktiviteter kunne true ozonlaget.

I 1982 blev så de første tegn på ozonnedbrydning observeret. Overraskende nok skete det på Antarktis, hvor et engelsk forskerhold målte den totale ozonsøjle med et jordbaseret instrument (et såkaldt Dobson spektrometer). I virkeligheden var "ozonhullet", som det snart kom til at hedde, blevet registreret flere år tidligere af den amerikanske Nimbus 7 satellit, der blev opsendt i 1978. Men da ingen havde regnet med effekten, var alle satellittens ozonmålinger under en vis værdi automatisk blevet kasseret ved databehandlingen som værende fejlagtige.

Fænomenet viste sig imidlertid at være anderledes end man først havde forestillet sig. Årsagen var ikke højtgående flyvemaskiner (som heller ikke havde fået den udbredelse, man havde ventet), men en mere jordbunden udsendelse af "freon" og beslægtede forbindelser.

Freon er fællesbetegnelsen for en række kunstigt fremstillede stoffer, chlorfluorcarboner (CFC). De er under normale omstændigheder overordentligt stabile og helt ugiftige. Derfor har de haft en lang række tekniske anvendelser (i køleskabe, spraydåser o.m.a.). Umiddelbart har de altså været en miljømæssig gevinst. Men det var netop deres store stabilitet, som skulle vise sig at volde problemer. Den betyder nemlig, at stofferne kan blive blandet op i hele Jordens atmosfære, og i begyndelsen af 1970erne konstaterede man, at stort set al den CFC, der var sendt ud i atmosfæren, stadig var der.

Når freonforbindelserne når op i ozonlaget, vil de blive spaltet af den kraftige ultraviolette stråling, hvorved der frigøres kloratomer. Gennem kædereaktioner kan hvert af disse kloratomer nedbryde mange tusind ozonmolekyler. Når ozonlaget nedbrydes, reduceres dets afskærmning mod skadelig UV-stråling fra Solen. Det vil give forskellige økologiske skader samt for mennesker forøget risiko for hudkræft, grå stær mv..

Varmedøden

Nedbrydningen af ozonlaget er et alvorligt, globalt problem, men det er allerede utvetydigt observeret, det er rimeligt vel forstået, og man ved, hvordan det skal løses. Forøgelsen af drivhuseffekten og den deraf følgende risiko for globale klimaændringer er både videnskabeligt og politisk set langt mere indviklet og kontroversiel. For det første hænger argumentationen stadig i det væsentlige på modelberegninger. For det andet vil de forventede virkninger ramme forskellige områder forskelligt med både vindere og tabere. Og endelig omfatter forsøg på en bekæmpelse globale indgreb i både energi- og fødevarerproduktion - en opgave, der alvorligt vanskeliggøres af stigningen i verdensbefolkningen og udviklingslandenes krav om en forbedret materiel levestandard.

Den såkaldte drivhuseffekt består i at atmosfæren populært sagt holder på den indstrålede solenergi. Det medfører, at Jordens middeltemperatur bliver ca. 35° højere end den ellers ville have været. Drivhuseffekten er dermed en væsentlig forudsætning for at der overhovedet kan være liv på Jorden. Problemet er blot, at en række menneskelige aktiviteter ændrer atmosfærens sammensætning; ikke i de basale komponenter, men i nogle vigtige naturligt forekommende sporstoffer - først og fremmest kuldioxid, metan og lattergas. Herved *forøges* drivhuseffekten, hvorved Jordens varmebalance forskydes.

Det vil ikke alene betyde en generel opvarmning, men også ændringer i nedbør og vindsystemer. Hertil kommer, at højere temperaturer vil medføre, at vandstanden i havene stiger - dels fordi vand udvider sig i varmen, dels fordi der sker en afsmeltning af gletsjere og indlandsis. Stort set alle naturlige og menneskeskabte systemer vil derfor blive påvirket.

I 1987 udgav Brundtlandkommissionen sin rapport "Vor fælles fremtid". Den erkender konflikten mellem på den ene side vækst i befolkningstal og materiel levestandard og på den anden side beskyttelsen af miljø og ressourcer, men den ser dog vækst som en nødvendig for-

udsætning for kampen mod fattigdom og miljønedbrydning.

Som en direkte følge af "Brundtlandrapporten" blev der i Danmark i oktober 1988 fremsat forslag til folketingsbeslutning om en halvering af Danmarks energiforbrug. Efterfølgende er der blevet udarbejdet en række handlingsplaner for hvordan dette mål kan realiseres, men hverken i Danmark eller i den øvrige verden er de satte mål nået.

Den globale situation

Gennem internationale forhandlinger inden for rammerne af den såkaldte klimakonvention forsøger man at nå til enighed om lignende (om end ikke ensartede) reduktioner i den industrialiserede verden. Det kan i princippet også lade sig gøre, for med en forventet teknologisk udvikling kan vi leve uden materielle ofre med halvdelen af det energiforbrug pr. indbygger, vi har nu. Og vi kan også på forskellig vis lave energien uden så meget forurening. Hvis vi så yderligere sørger for ikke at blive flere, har vi gjort en rimelig indsats i overensstemmelse med Brundtlandrapportens anbefalinger. Men det er *ikke* nok!

Det basale problem er forholdet mellem I- og U-lande. Det kan opstilles på mange - mere eller mindre manipulerende - måder, men der er *ingen* tvivl om, at indtil nu har I-landene haft hovedskylden for udslippene. Det har fået nogen til at hævde, at I-landene allerede nu skyldte U-landene en "forureningsret", som de så kunne købe tilbage via passende økonomisk støtte.

I en meget omtalt bog: "Drivhuseffekten i en ulige verden - et eksempel på miljøkolonialisme" spurgte de to indiske forskere Argawal og Narain bl.a. "*Kan vi virkelig ligestille kuldioxidbidragene fra benzinslugende biler i Europa og Nordamerika, eller for den sags skyld ethvert sted i den tredje verden, med metanudslippet fra fattige bønders trækokser og rismarker i Vestbengalen eller Thailand?*" Det er en følelsessag, men drivhuseffekten har ingen følelser, og alle udslip tæller med. Og U-landene skal også bruge mere energi.

Med et meget håndfast regnestykke bruger 1/4 af verdens befolkning i I-landene 3/4 af verdens energi. Så skulle vi dele energien lige over nu, måtte I-landene helt ned på 1/3 af forbruget pr. indbygger.

Hertil kommer, at jordens befolkning ikke er konstant, men i øjeblikket vokser med ca. 3 i sekundet. Man kan selvfølgelig i princippet stoppe denne vækst på 9 måneder. Men der er specielt i U-landene en så stor træghed i systemet pga. personlige følelser, sociale relationer og religiøse holdninger, at væksten formentlig først flader ud hen mod år 2100 og vi vil da sikkert være omkring 10 milliarder.

Derfor vil udviklingen blive bestemt i U-landene. Vi kan, og skal, påvirke den gennem økonomisk og teknologisk bistand, men holdningen i U-landene - og i en række østlande for den sags skyld også - er tilsyneladende som Brecht siger:

"Erst das Fressen und dann die Moral"

eller i moderne form:

"Først udvikling og levestandard så klimabelskyttelse og den slags"

Der er ikke meget, der tyder på, at det kan klares i et acceptabelt tempo med vindmøller og solceller. Indiens og Kinas udbygning med kulkraft er klart tegn på det modsatte.

Bekæmpelse eller tilpasning?

I princippet kan man forholde sig til de beregnede klimaændringer på to måder: ved forsøg på forhindring gennem reduktion af udslip af drivhusgasser, og ved tilpasning til ændringerne.

I praksis kan man blive nødt til begge dele, for selv de mest optimistiske scenarier forudsiger visse klimaændringer. Det er også udtrykt i klimakonventionen, hvis formål er udtrykt som

"--en stabilisering af drivhusgaskoncentrationerne på et niveau, som vil forhindre en farlig

menneskelig påvirkning af klimasystemet. Sådan et niveau skal opnås inden for en tidshorisont, der er tilstrækkelig til at: (i) tillade økosystemer at tilpasse sig naturligt til klimaændringerne; (ii) sikre at fødevarereproduktionen ikke trues; og (iii) muliggøre en bæredygtig økonomisk udvikling".

Præcist hvad der er farligt erkendes at være et delvist politik spørgsmål, men teknisk og videnskabeligt har det været foreslået, at en temperaturstigning på 0,1°C og en vandstandsstigning på 2 cm per tiår må være acceptable. Sammenholder vi dette med de beregnede klimaændringer i et middelscenario ser vi, at vi uden en ekstraordinær indsats - risikerer det dobbelte.

Hertil kommer, at disse tal jo udtrykker midelværdier - både hvad angår klimaændringerne og følsomheden over for dem.

Det hele hænger sammen

Menneskeheden overbelaster Jorden - ingen tvivl om det. Vi er for grådige, vi er for sjuskede, og vi er frem for alt for mange. Et af problemerne er vores forurening af luften. Det har stået på siden civilisationens begyndelse, men har i tidens løb skiftet karakter og format. Oprindeligt forsøgte man sig med simpel spredning af forureningen, men på længere sigt betød det blot, at problemerne blev flyttet fra indendørs, over lokal til regional skala. Den moderne teknologi, der er langt renere og mere effektiv end tidligere tiders, kan i mange henseender give os en mulighed for et pusterum, men dens *omfang* har nu rykket os op i ny, global skala. Samtidig har koblingen mellem det øjeblikkelige, lokale forureningsudslip og de ubehagelige virkninger fortonet sig - både geografisk og tidsmæssigt.

Væksten har ikke været jævn, og man kan se spor af kulturers opståen og sammenbrud - f.eks. i forureningen med tungmetaller fra Romerriget og svovl fra østlandene. Men hverken dette eller verdenskrige og energikriser har stoppet den fortsatte vækst.

Flere af de stoffer, som i dag giver problemer, har tidligere været anset for helt harmløse; typiske eksempler er drivhusgasserne. Nogle er endda tidligere blevet anset for at være direkte miljøvenlige. Det gælder f.eks. CFC-gasserne, hvis store kemiske stabilitet har gjort dem velegnede til en række tekniske formål. Men netop denne stabilitet skulle vise sig at være afgørende for deres fatale bivirkning: nedbrydningen af ozonlaget.

Det centrale og overordnede problem er dog uden diskussion anvendelsen af fossile brændsler til fremstilling af energi. På længere sigt er løsningen andre og renere *produktionsformer* kombineret med en mere effektiv *energiudnyttelse*. Den kan bare ikke realiseres ganske uden videre, for fossile brændsler dækker i øjeblikket omkring 3/4 af det globale energiforbrug. Og de miljøproblemer, der er forbundet med produktionen og forbruget af energien, har koblinger på alle led og kanter.

Det er indviklet, men det er måske netop dét, der antyder en morale: Vi har på den ene side et politisk behov for handling efter nogle enkle, letfattede målsætninger: Bilerne ud af København, 20 % mindre CO₂-udslip i år 2005 og den slags. Og på den anden side en voksende videnskabelig erkendelse af at problemerne hænger uløseligt sammen, og at naturen derfor ikke altid reagerer, som man umiddelbart forestiller sig. Vi skal bare ikke bilde os ind, at vi, rimeligt bekvemt, kan leve måske 10 milliarder på denne Jord *helt* uden at det giver skrammer i miljøet.

At diskutere økonomi i forbindelse med miljøbeskyttelse blev i mange år betragtet som at bande i kirken. Sådan er det ikke helt mere, for det er efterhånden blevet pinligt klart, at man ikke får noget gratis. Men det gælder om at få anvendt ressourcerne så effektivt og skånsomt som muligt.

Et skridt i den rigtige retning er forhandlingerne under Genevekonventionen om en såkaldt Multipollutant-Multieffekt-protokol om forurening, eutrofiering og fotokemisk luftforurening. Her vil man, på basis af naturvidenskabelige

resultater og økonomiske beregninger, forsøge at give de politiske beslutningstagere et grundlag for tilrettelæggelsen af den billigste og mest effektive bekæmpelsesstrategi - om end foreløbig kun i regional skala og på europæisk plan.

Artiklen er baseret på bogen "Luftforureningens historie", som forfatteren udgav på forlaget Hovedland i efteråret 2004. Heri kan man finde henvisninger til supplerende læsning.

Ny viden om partikler fra brændeovne og vejtrafik i Danmark

Af Marianne Glasius, Peter Wåhlin og Finn Palmgren, Danmarks Miljøundersøgelser

Partikler er i dag det største luftforureningsproblem i relation til helbredsskader. Problemet er ikke kun aktuelt i de rige, vestlige, industrialiserede lande, men overalt i verden, fra Østeuropa over de højt udviklede lande i Asien og Sydamerika til ulandene. Overalt er trafikken og anvendelse af biobrændsel til opvarmning og madlavning nogle af de største syndere. Begge kilder udsender små forbrændingspartikler i lav højde, hvor der bor mange mennesker; derfor fører det til en høj eksponering af befolkningen. Trafikkens partikelforurening er betydelig i alle storbyer fra Mexico City over New Delhi, Los Angeles, London til København. Og forureningen fra afbrænding af træ og andet biobrændsel er stor såvel i Soweto i Sydafrika som i villakvarterer i Danmark. Derfor er der mange undersøgelser i gang i hele verden med international bevågenhed fra WHO og Health Effects Institute i USA.

I Danmark er der ligeledes igangsat og gennemført undersøgelser af både trafikken og brændeovnes forurening med partikler. En bevilling på finansloven i perioden 2001-2004 finansierede en større undersøgelse, som blev udført af Danmarks Miljøundersøgelser i samarbejde med en række andre institutioner. Den dannede endvidere basis for at gennemføre en række andre undersøgelser af partikler i Danmark med støtte fra bl.a. Trafikministeriet, forskningsrådene (det Strategiske Miljøforskningsprogram), Københavns Kommune og Miljøstyrelsen. Denne artikel er en kort beskrivelse af nogle få af de seneste resultater. En omfattende rapport (Miljøstyrelsen, 2005) er under udarbejdelse, og der foreligger endvidere en række publikationer, bl.a. en midtvejsrapport (Palmgren et al., 2003).



Figur 1. De vigtigste danske kilder til partikelforurening er trafik og brændeovne. Fotos: B. Jensen og J.C. Pedersen, DMU.

Generelt om partikler

I en tidligere artikel i dette blad (ISMF, 2004) er der givet en kort gennemgang af partikelbegreber, som derfor ikke skal gentages her.

Der er i dag ikke klarhed over, hvilke egenskaber der er de afgørende for partiklernes negative helbredseffekter. Vi ved således ikke, om alle typer af partikler er skadelige, og næsten alle undersøgelser af sammenhængen mellem partikler og deres helbredseffekter er baseret på massemaal som PM_{10} eller $PM_{2,5}$ (vægt af opsamlede partikler under 10 hhv. 2,5 μm i diameter) eller antal af partikler (der er helt domineret af de ultrafine partikler $< 0,1 \mu m$). Der er dog efterhånden størst opmærksomhed omkring helbredseffekter af de mindste faste dvs. ikke-flygtige partikler. Specielt vil partikler i størrelsesintervallet 0,05 μm til 0,5 μm afsættes effektivt i vore luftveje og samtidig indeholder de en vis stofmængde. Disse partikler er typisk kulstofholdige forbrændingspartikler, som indeholder rent kulstof og en række organiske forbindelser, bl.a. PAH'er (Polycykliske Aromatiske Hydrokarboner) samt deres reaktionsprodukter f.eks. nitro- og oxy-forbindelser. Endvidere er der en del små partikler, som indeholder (tung)metaller, som også menes at være skadelige. En del af partiklerne er væske-dråber, f.eks. smørelolie, benzin og dieselolie, men det vides ikke, i hvilket omfang de er skadelige.

I Danmark er en meget stor del af $PM_{2,5}$ såkaldt sekundære partikler, som dannes ved kemiske processer i atmosfæren ud fra andre forureninger. Disse fjerntransporterede partikler består bl.a. af ammoniumnitrat og -sulfat, der udgør 60-70 %. Det må formodes, at disse salte ikke giver anledning til negative helbredseffekter i sig selv, men måske er de indikatorer for at en omdannelse af luftforureningen har fundet sted. Resten af de sekundære partikler kender vi kun i begrænset omfang sammensætningen af, men en del er organiske forbindelser. Disse organiske forbindelser kan skyldes både naturlige og menneskeskabte kilder.

Partikler fra vejtrafikken

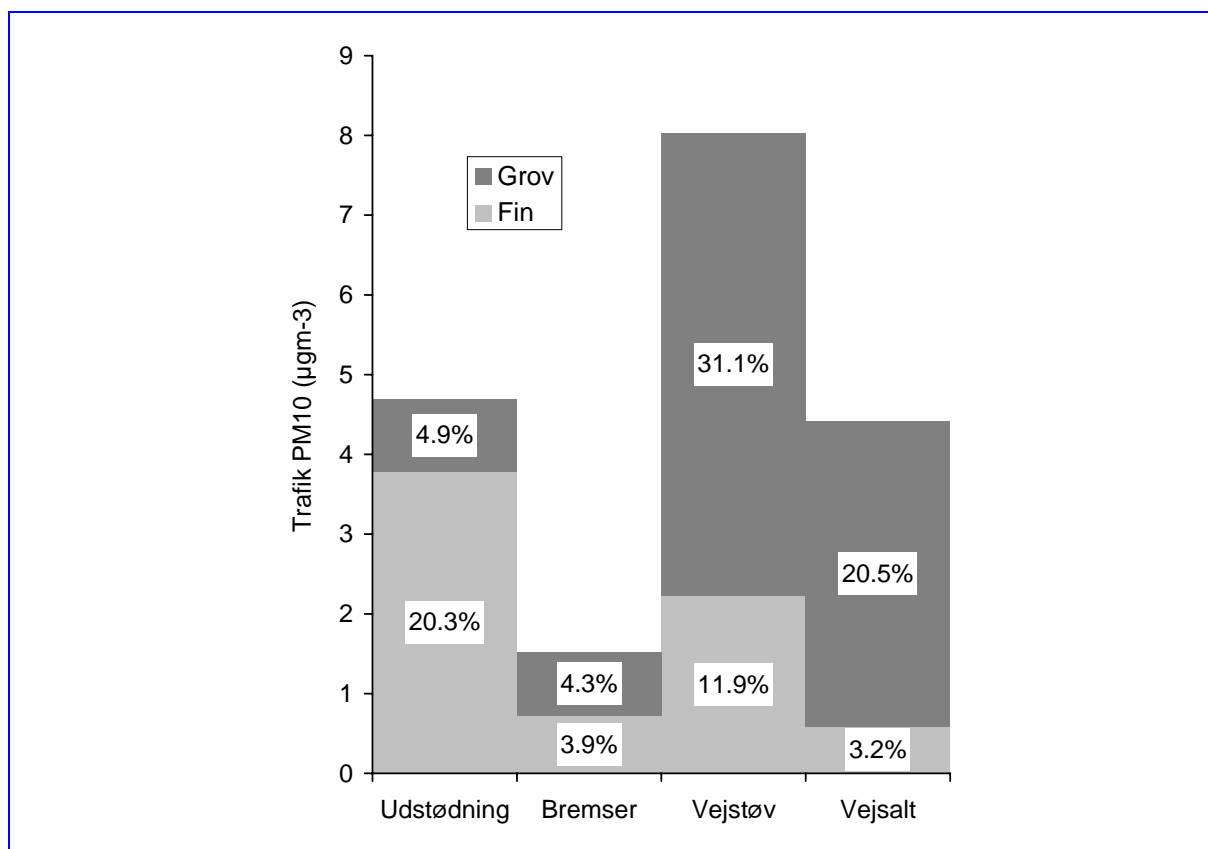
Trafikken bidrager til luftforurening ved at udsende partikler samt forskellige luftarter, hvoraf de væsentligste er kulilte, nitrogenoxider og kulbrinter. Nitrogenoxiderne omdannes langsomt i atmosfæren til salpetersyre, der ved reaktion med ammoniak danner ammoniumnitrat i form af sekundære partikler. De sekundære partikler fra den danske trafik blandes med lignende partikler fra de omtalte udenlandske kilder i baggrundsluften, i hvilken de kun bidrager med en lille andel af partikelforureningen. De sekundære partikler fra Europa i øvrigt udgør derimod en meget stor del af $PM_{2,5}$ forureningen i Danmark, selv i trafikerede gader.

Partikelforureningen måles som PM_{10} (lovgivningsmæssigt krav), som $PM_{2,5}$ og som antal.

PM_{10} -værdien vil altid være større end $PM_{2,5}$ værdien, fordi PM_{10} indeholder et ekstra bidrag af grove partikler i størrelsesintervallet fra 2,5 μm til 10 μm . Partiklerne fra udstødningen er fine og bidrager lige meget til $PM_{2,5}$ og PM_{10} (da de er under 2,5 μm), men trafikken producerer også partikler på andre måder. Der dannes partikler som følge af slid på vejbane, dæk og bremses. Også vejsalt og grus om vinteren ophvirvles og bidrager til koncentrationen af partikler i luften. De fleste af disse partikler findes i den grove fraktion. De påvirker derfor PM_{10} mere end $PM_{2,5}$.

Trafikkens bidrag til PM_{10} og $PM_{2,5}$

Den danske trafiks bidrag til luftens indhold af $PM_{2,5}$ og PM_{10} er ud fra en relativ betragtning ringe, med mindre der måles meget tæt på trafikken. I den københavnske bybaggrund (målt over hustagene) er den lokale trafiks bidrag i gennemsnit 8 % af PM_{10} og 4 % af $PM_{2,5}$. De største PM-koncentrationer er målt på H.C. Andersens Boulevard i København, hvor $PM_{2,5}$ og PM_{10} i perioden juli 2002 - juni 2003 i gennemsnit var henholdsvis 26,7 $\mu g m^{-3}$ og 43,7 $\mu g m^{-3}$. Heraf udgjorde trafikken bidrag henholdsvis 26 % og 44 % (Wählin & Palmgren, 2004).



Figur 2. Den lokale trafiks bidrag på H.C Andersens Boulevard. Den lyse gråtone viser bidraget til PM_{2,5}, mens lyse+mørke gråtoner viser bidraget til PM₁₀.

To målekampanjer på H.C. Andersens Boulevard og på H.C. Ørsted Instituttets tag (bybaggrund) i eftersommeren 2003 og vinteren 2004 blev tilrettelagt med særligt henblik på en bestemmelse af de forskellige trafikrelaterede lokale kilders bidrag til luftens indhold af partikler. PM₁₀ blev under opsamlingen opdelt i en fin fraktion, der nogenlunde svarer til partikler under 2,5 µm, og en grov fraktion, der svarer nogenlunde til partikler i intervallet 2,5-10 µm. Måleresultaterne fra de to målesteder blev subtraheret, således at kun det lokale trafikbidrag på H.C. Andersens Boulevard indgik i den efterfølgende dataanalyse.

Resultatet af analysen er vist i figur 2. Det fremgår, at vejstøv og vejsalt (om vinteren) bidrager med langt over halvdelen af den trafikskabte PM₁₀, mens de fine partikler fra udstød-

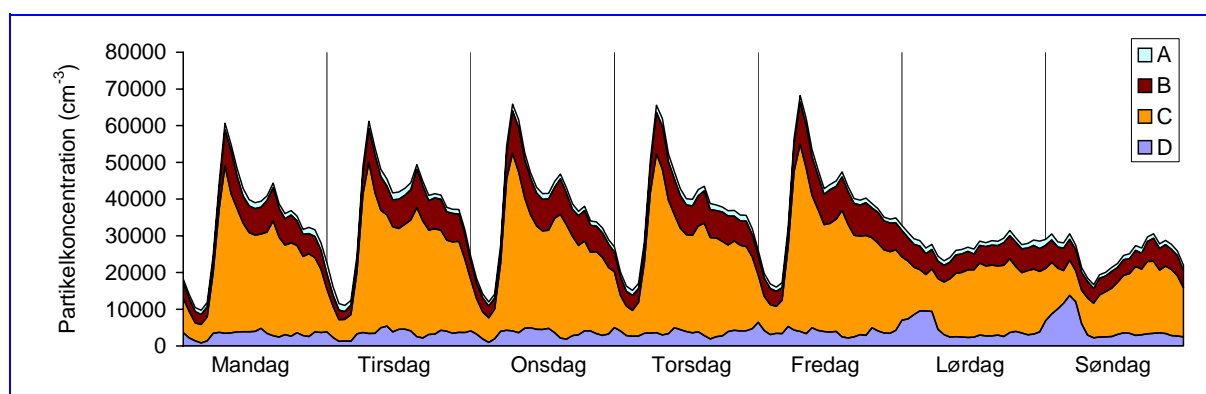
ningen bidrager mest til PM_{2,5}. Partiklerne fra vejstøv og vejsalt er grove og bidrager derfor mest til PM₁₀. Mængden er stærkt afhængigt af de lokale forhold, herunder også af arten af asfaltbelægning. En sammenlignende undersøgelse viser således, at de grove partikler spiller en større rolle på H.C. Andersens Boulevard end på Jagtvej. Årsagen til denne forskel er endnu ikke klarlagt, men en af årsagerne kan være, at køretøjerne har højere gennemsnitsfart på H.C. Andersens Boulevard. Det er også muligt, at der kan komme et bidrag til vejstøvet fra nedfaldne blade og lignende fra Tivoli og vejtræerne langs H.C. Andersens Boulevard. De fine partikler regnes for mere sundhedsskadelige end de grove. Særlige EU-grænseværdier for PM_{2,5} vil derfor blive indført inden for de kommende år.

Sliddet på bremses udsender partikler, som bidrager nogenlunde lige meget til den fine fraktion (under 2,5 μm) og den grove fraktion (mellem 2,5 og 10 μm). Bidragene er forholdsvis små, men den sundhedsmæssige betydning af disse partikler er ikke nøjere kendt. Partikler med en størrelse omkring 2,5 μm har en særlig høj sandsynlighed for at blive afsat dybt i lungerne (op til ca. 20 % afsættes i alveolerne). Dertil kommer at partikler fra bremses har et højt indhold af metaller. Det er især jern fra bremseskiver, men også mere eller mindre toksiske metaller som kobber, molybdæn, antimon og bly fra bremsebelægninger (ca. 10 % af moderne bremsebelægningers masse er kobber).

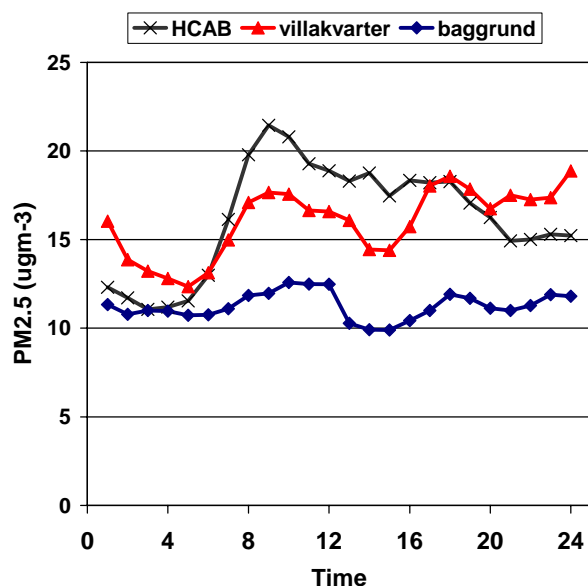
Trafikkens bidrag til partikelantallet

Partiklernes størrelsesfordeling i den fine fraktion kan bestemmes ved hjælp af et instrument, der løbende sorterer partiklerne efter deres størrelse (angivet som en diameter, der bestemmes på grundlag af luftmodstanden), og samtidigt måles antallet ved hjælp af en partikeltæller. Trafikkens ultrafine partikler kommer fra udstødningen, idet antallet af partiklerne fra vejbane, vejsalt og bremses er forsvindende lille (men ikke massen, se forrige afsnit). Partik-

lerne i en gade kan opdeles i fire karakteristiske typer med forskellig gennemsnitstørrelse. Dette er vist i figur 3, der viser partikelkoncentrationen på H.C. Andersens Boulevard i løbet af en gennemsnitsuge. De største partikler (A) med diametre omkring 230 nm skyldes andre kilder end trafik (partikler fra fjerntransport). Det ses, at disse partikler målt som antal kun giver et ganske lille bidrag. Sodpartiklerne fra udstødningen (B) har en størrelse med en diameter omkring 75 nm. De øvrige partikler er meget små. Selvom de er dominerende i antal, er deres masse næsten forsvindende lille. De kan opdeles efter størrelse, dels i en gruppe med en diameter omkring 24 nm (C), dels i en gruppe med en diameter omkring 12 nm (D). Det formodes, at de dannes ved kondensation af svovlsyre og halvflygtige organiske forbindelser i udstødningen. Det ses af figuren, at de allermindste partikler ved 12 nm (D) især forekommer om natten efter fredag og lørdag, hvor der er mange taxier i gaderne i København. Taxierne er nye dieselbiler med oxiderende katalysator, som fjerner en del af de halvflygtige organiske forbindelser. Partiklerne fra denne type dieselbiler vokser sig ikke så store, fordi der er mindre materiale, som kan kondensere.



Figur 3. Partikelkoncentrationen (antal pr. cm^3) time for time i løbet af en gennemsnitsuge på H.C. Andersens Boulevard. Koncentrationen er opdelt i bidrag A (forholdsvis store partikler fra fjerntransport), B (sodpartikler med en størrelse omkring 75 nm), C og D (kondenserede dråber med en størrelse omkring henholdsvis 24 nm og 12 nm). De allermindste kondensater (D) formodes især at stamme fra taxier, der som regel er moderne dieselbiler med oxiderende katalysator.



Figur 4. Den gennemsnitlige hverdags-døgnvariation i PM_{2,5} målt på H.C. Andersens Boulevard, i et villakvarter med brændeovne og på en baggrundsmålestation. Data er fra perioden december 2003 - februar 2004 (nytårsaften er udeladt). (Miljøstyrelsen, 2005)

Det er usikkert om de allermindste partikler (type C og D) har nogen særlig sundhedsmæssig betydning. Da de udgør en dominerende del af partikelantallet, er det på nuværende tidspunkt uvist om der i fremtiden vil blive indført grænseværdier for partikelantal.

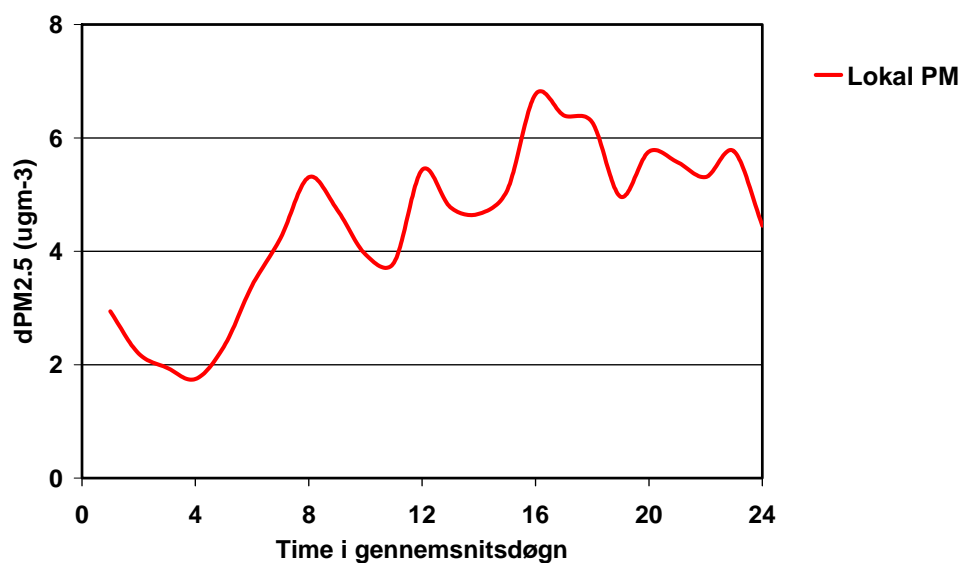
Partikler fra brændeovne

Afbrænding af træ og lignende i brændeovne er stort set den eneste lokale kilde til PM_{2,5} i villakvarterer og mange boligområder, da der her er meget lidt trafik. Partikler i brændeovnsrøg indeholder også uorganiske salte, men en stor del af massen er sod. Sod er en samlet betegnelse for kulstof og uforbrændte eller delvist omsatte organiske forbindelser. Disse organiske forbindelser er bla. polycykliske aromatiske hydrocarboner, PAH, som er kræftfremkaldende.

Målinger af partikelmasse (PM) viser at bidraget fra brændeovne hovedsageligt er mindre end 2,5 µm, dvs. PM_{2,5}.

Figur 4 viser gennemsnitlige PM_{2,5} værdier målt på hverdage om vinteren på H.C. Andersens Boulevard i København samt i et brændeovnskvarter og i et baggrundsområde. På H.C. Andersens Boulevard ses en døgnvariation, der følger trafikintensiteten i løbet af dagen. I baggrundsområdet skyldes døgnvariationen hovedsageligt ændringer i trafik og meteorologi. I brændeovnsområdet er døgnvariationen anderledes end på H.C. Andersens Boulevard pga. fyring i brændeovne og -fyr, der giver højere partikelniveauer om aftenen, hvor trafikintensiteten er lav. Husene i brændeovnskvarteret er rækkehuse med individuel opvarmning dvs. el, oliefyr eller brændeovne/fyr.

Den gennemsnitlige døgnvariation af det lokale bidrag til PM_{2,5} i brændeovnskvarteret (figur 5) viser et minimum om morgenen omkring kl. 4-5, hvorefter forskellen øges i løbet af dagen og har et maksimum sidst på eftermiddagen. Forskellen mindskes først tydeligt efter midnat. Det er vigtigt at bemærke at resultater fra både hverdage og fridage indgår i beregningerne i



Figur 5. Den gennemsnitlige forskel i døgnvariation for PM_{2,5} mellem brændeovnskvarter og baggrund vinter 2003/4.

figur 5 (men ikke figur 4). Der ses en gennemsnitligt forøget PM_{2,5} koncentration, som svarer til trafikens bidrag til PM_{2,5} på fortovet ved en tæt befærde gade. Ophvirvlet støv fra trafik giver hovedsageligt partikler større end 2,5 µm, mens de direkte udledninger fra udstødningsrøret hovedsageligt indeholder meget mindre partikler.

Målinger af 10 partikulære PAH i brændeovns-kvarteret har vist en PAH-sammensætning ("fingerprint"), som svarer til den sammensætning, man finder i røggasprøver fra brændeovne. PAH-sammensætningen ved tæt trafikerede gader havde et meget dårligere overlap med målingerne fra brændeovns-kvarteret. Dette viser, at brændeovne er en betydelig kilde til PAH i udeluft i nærområdet. Det er uafklaret, hvilken betydning brændeovne har for PAH-koncentrationerne generelt i Danmark.

Der blev målt PAH i størrelsesopdelte prøver opsamlet over enten en hel uge eller en enkelt aften. Resultaterne af den størrelsesopdelte opsamling viste tydeligt, at partikulære PAH hovedsageligt fandtes i partikler med en diameter mellem 2,5 og 0,2 µm (Glasius et al., 2004).

Dette stemmer godt overens med de øvrige målinger af partiklernes størrelse og masse.

Som opfølgning på undersøgelserne i de to foregående fyringssæsoner måler DMU i vinteren 2005 partikler og luftforureningsgasser i et andet villakvarter. Dette villakvarter adskiller sig fra de første undersøgelser ved at der er indlagt gas i de fleste huse, men der findes også en del brændeovne i området. Formålet med undersøgelserne er derfor at undersøge, hvilke partikelniveauer der forekommer i denne type område.

Det er dog stadig et åbent spørgsmål hvor stor befolkningseksponeringen er. Da udledningerne sker i forholdsvis lav højde og i beboelsesområder, hvor folk opholder sig meget, er den potentielle eksponering stor. Selvom det er de færreste som opholder sig udendørs i længere tid på kolde vinteraftener, så sker der en eksponering for de fine og ultrafine partikler, som trænger ind i boligerne ved ventilation gennem f.eks. sprækker og revner i murværk. Man har dog kun ganske lidt viden om dette i dag. I huse med brændeovn vil afbrænding af træ medvirke til en øget ventilation af huset, men der kan komme små mængder røg ind i stuen,

når brændeovnslågen åbnes. Dette vil i høj grad afhænge af beboernes fyringsvaner. Der er således stor uklarhed omkring graden af eksponering af brændeovnsejerne og deres naboer.

Brændeovnsejerne kan dog selv gøre en del for at nedbringe partikelforureningen. For det første er det vigtigt kun at fyre med tørt træ og aldrig affaldstræ, f.eks. malede og imprægnerede brædder. For det andet bør man fyre ved så høj en temperatur som muligt, så der sker en god forbrænding. For det tredje bør man ved nyindkøb anskaffe sig en moderne brændeovn med f.eks. opvarmning af sekundær luft. Med en moderne brændeovn, der er designet til at give en mere miljøvenlig forbrænding, har man et bedre udgangspunkt for at forurene mindre. Man skal desuden være opmærksom på at købe en ovn, som passer til det antal kvadratmeter, der skal opvarmes, da en for stor ovn med for lav fyring vil medvirke til dårlig forbrænding.

Konklusion

Generelt giver langtransport af luftforurening et betydeligt bidrag til partikelmasse koncentrationen i Danmark. Dertil kommer de danske kilder, hovedsageligt trafik og brændeovne.

Trafikken bidrager både med ultrafine, fine og grove partikler. De ultrafine og fine partikler stammer fra udstødningen, mens de grove partikler skyldes slid på vejbane, bremses og dæk. Desuden sker der en ophvirvling af grove partikler, specielt fra vejsalt og grus om vinteren, der kan bidrage med langt over halvdelen af den trafikskabte PM₁₀. Antallet af partikler kan i en gade opdeles i fire karakteristiske typer med forskellig gennemsnitsstørrelse: fjerntransport, sod samt to typer af kondensater.

Brændeovne er en kilde til partikler og PAH i villakvarterer, specielt i aftentimerne. Det er uklart hvad dette betyder for befolkningens eksponering for partikler og PAH både udenørs og indendørs, og hvad den sundhedsmæssige betydning er.

Referencer

ISMF, 2004. Peter Wåhlin, Finn Palmgren og Marianne Glasius. *Luftbårne partikler og sundhed. Hvilke partikler er farlige?*

Glasius M, Mønster JG, Bossi R, Berkowicz R, Ketzel M, Schleicher O, Vikelsøe J, Wåhlin P, Palmgren F. *Emission of particles and polycyclic aromatic hydrocarbons from residential wood combustion*. NOSA Aerosol Symposium 2004, Stockholm, Sweden, 11-12 November 2004.

Miljøstyrelsen, 2005. Rapport under udarbejdelse.

Palmgren F, Wåhlin P, Berkowicz R, Ketzel M, Illerup JB, Nielsen M, Winther M, Glasius M, Jensen B. *Aerosols in Danish Air (AIDA). Mid-term report 2000-2002*. National Environmental Research Institute. 2003. NERI Technical Report 460: 94 pp. (elektronisk).

http://www.dmu.dk/1_viden/2_Publikationer/3_fagrappporter/rapporter/FR460.PDF

Wåhlin P, Palmgren F. *Partikler i luften i København*. Miljøkontrollen, Københavns Kommune, 2004.

<http://www.miljoe.kk.dk>

Effekten af kostens phytoøstrogener på kræft og atherosclerose i dyremodeller

Af Alicja Mortensen og Ilona K. Sørensen, Danmarks Fødevarerforsknin

Baggrund

Kræft og atherosclerose er de to største dødsårsager i den vestlige verden. I Danmark skyldes 24 % af alle dødsfald i 2001 hjertesygdomme og 26,8 % skyldes kræftsygdomme (Sundhedsstyrelsen 2005). Begge sygdomme kan betragtes som degenerative tilstande med en multifaktoriel ætiologi.

Kræft er en betegnelse for en sygdomsgruppe, hvor nogle af kroppens celler ændrer karakter på grund af mutationer i deres genmateriale og begynder at dele sig og vokse uafhængigt af de normale mekanismer for vækstkontrol. Cellerne vokser ind og ødelægger det omgivende væv (invasiv vækst), spreder sig til andre steder i kroppen via blodet eller lymfen (metastasing) og hæmmer de normale cellers funktion med dødelig udgang til følge.

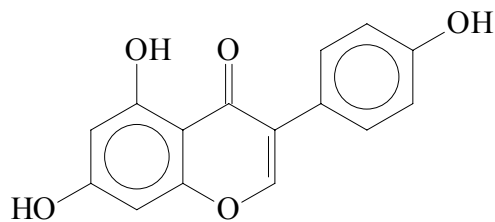
Atherosclerose er betegnelsen for en sygelig forandring i arterievæggens inderste lag, hvor der gennem årene dannes aflejringer, der forsnævrer karlumen og hindrer blodgennemstrømningen. Klinisk kan atherosclerose manifestere sig som iskæmisk hjertesygdom, blodprop i hjertet, blodprop i hjernen, hjerneblødning, aneurysmedannelse (aneurysme = udposning på et kar) eller reduceret blodcirkulation i de perifere kar i benene med gangræn til følge.

Begge sygdomme udvikles som følge af et samspil mellem gener og miljøfaktorer, herunder kosten. Det menes, at nogle af kostens makro- og/eller mikronæringsstoffer forstærker virkningen af beskyttende (eller skadelige) gener, mens andre dæmper den. Adskillige epidemiologiske undersøgelser har vist, at en fedtfattig kost, som er rig på grøntsager, frugt og kornprodukter giver mindre risiko for at udvikle kræft og atherosclerose (Steinmetz et al.

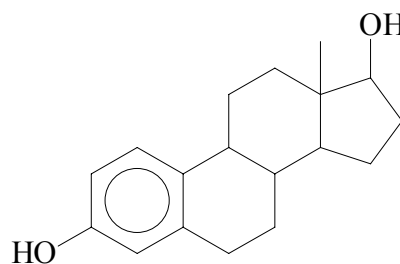
1991, Potter et al. 1993, de Klein et al. 2001). Endvidere har en sammenligning af resultater fra epidemiologiske undersøgelser sat den delvis vegetarianske kost i asiatiske lande i forbindelse med en reduceret hyppighed af visse sygdomme som hormonafhængige kræftformer (bryst-, livmoder- og prostatakræft), tyktarmskræft og iskæmisk hjertesygdom (Adlercreutz 1995). For den asiatiske kost er det foreslået, at visse indholdsstoffer, der ikke har ernæringsmæssig betydning, virker sundhedsfremmende. Følgelig er fokus blevet rettet mod de sundhedsmæssige effekter af de såkaldte phytoøstrogener. Indtagelse af phytoøstrogener fra kosten forbindes med en række positive effekter i relation til kroniske sygdomme som kræft, osteoporose og hjertekarsygdomme (Cornwell et al. 2004).

Phytoøstrogener og deres forekomst i human kost

Phytoøstrogener, også kaldet østrogene plantestoffer eller planteøstrogener, er stoffer, som forekommer naturligt i planter og har østrogen og/eller antiøstrogen aktivitet, fordi de kan binde til østrogene receptorer (Reinli & Block 1996). Deres struktur minder om kvindelige kønshormoner (for eksempel østradiol) (fig. 1), men afviger alligevel så meget fra de fysiologiske østrogeners struktur, at deres østrogene aktivitet oftest er flere tusinde til flere millioner gange svagere end kroppens egne hormoner. De vigtigste grupper af phytoøstrogener er isoflavonoider, stilbener, lignaner og coumestaner (Cornwell et al. 2004) (fig. 2). Disse stoffer hører til polyphenolerne, som findes i alle planter. Phytoøstrogener findes i korn, bønner, grøntsager, frugter, nødder og græs. Isoflavonoider findes hovedsageligt i sojabønner og sojabaserede fødevarer.



Genistein



Østradiol

Figur 1. Struktur af phytoøstroget genistein og østradiol (naturligt østrogen).

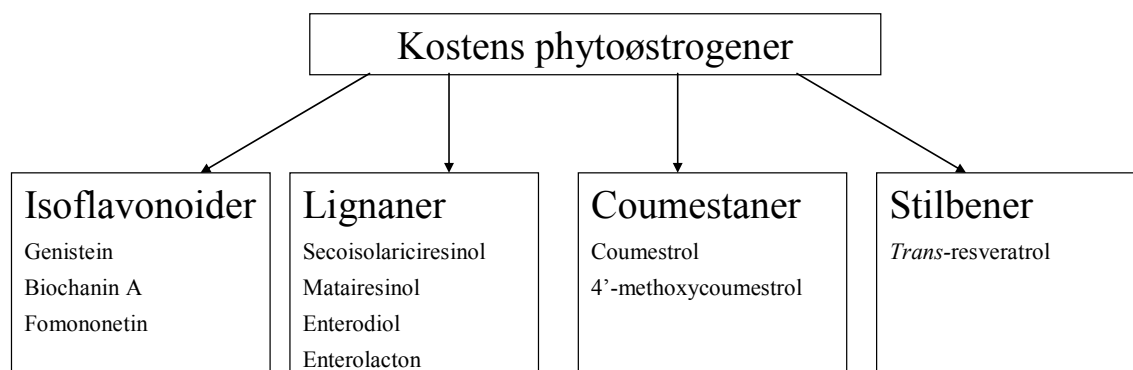
Endvidere findes de i bønner, ærter, kløver og champignon. Lignaner findes i frø såsom hørfrø, solsikkefrø, græskarkerner, havre, hvede, byg, rug, i visse frugter såsom jordbær, stikkelsbær, appelsiner, citroner, og i grøntsager som tomater, gulerødder, oliven, hvidløg og broccoli, i jordnødder, te, kaffe og vin. Coumestaner, hovedsageligt coumestrol, findes i spirer fra soja, lucerne og kløver og i broccoli. Hovedkilden til phytoøstrogenerne stilbener er resveratrol fra rødvin og jordnødder.

Indtagelsen af isoflavonoider fra kosten i den vestlige verden estimeres som marginal (de Kleijn 2001) (tabel 1) i forhold til de asiatiske lande (ca. 30mg/person/dag, Messina 1995), hvor soja er en vigtig del af kosten. Til gengæld er indtagelsen af lignaner mere udbredt i

de vestlige lande, idet de forekommer i fødevarer, som sædvanligvis indgår i den vestlige kost.

Biologiske effekter af phytoøstrogener

Isoflavonoider og lignaner stammer fra plante-komponenter i den humane kost. De omdannes til hormonlignende stoffer af tarmbakterier. Man formoder, at disse stoffer kan påvirke det humane hormonale system, idet deres molekylære vægt og struktur ligner endogene steroider. Dette at phytoøstrogener kan påvirke produktionen af kønshormoner, deres metabolisme og biologiske aktivitet kunne til en vis grad afhænge af deres samlede østrogene/antiøstrogene egenskaber og bindingen til østrogene receptorer. Disse molekyler med svage østrogene



Figur 2.

Phytoøstrogener	Median indtagelse mikrogram pr. dag
Isoflavoner (total)	154
Daidzein	39
Genistein	70
Formononetin	31
Biochanin A	6
Lignan er (total)	578
Matairesinol	19
Secoisolariciresinol	560
Coumestaner	0,6

Kilde: De Kleijn et al. J Nutr 2001;131:1826-32.

Tabel 1. Indtagelse af phytoøstrogener hos postmenopausale kvinder.

egenskaber har vist sig at påvirke intracellulære enzymer, syntesen af proteiner, virkningen af vækstfaktorer, proliferationen af maligne celler, cellers differentiering, cellers adhæsion, angiogenese (dannelse af små blodkar) og apoptose (celledød). Eksperimentelle undersøgelser på raske mennesker og i dyr antyder, at både isoflavonoider og lignaner er blandt de kostfaktorer, som yder beskyttelse mod atherosclerose og kræft (Humfrey 1998, Harborne & Williams 2000, Friedman & Brandon 2001, Cornwell et al. 2004, Branca & Lorenzetti 2005). Indtil i dag er der især fokuseret på isoflavonoider, mens lignaner har fået mindre opmærksomhed i udforskningen af de sundhedsmæssige effekter af bioaktive phytoøstrogener.

Årsager til anvendelse af dyremodeller

Direkte information om effekten af forskellige faktorer, inklusive kostkomponenter med ernæringsmæssig / ikke-ernæringsmæssig betydning, på human kræft og atherosclerose kan kun fås fra humane undersøgelser. Humane studier er behæftet med etiske og praktiske begrænsninger. Som eksempel kan nævnes, at interventionsundersøgelser på raske mennesker kun giver information om en tidsbegrænset effekt af teststoffer (kun så længe undersøgelsen varer) og stort set kun på parakliniske parametre som enzymer og blodlipider. Resultaterne stammer oftest fra en lille gruppe individer og det kan ikke udelukkes, at faktorer i den dag-

lige levevis påvirker resultaterne. Resultater fra epidemiologiske undersøgelser, hvis styrke ligger i at de stammer fra en stor population, er svære at fortolke på grund af multifaktorielle påvirkninger. Endvidere er epidemiologiske undersøgelser tidskrævende. I mange tilfælde fås resultaterne først efter mange år. Netop begrænsningerne i humane studier er baggrunden for anvendelse af *in vitro* modeller og dyr ved undersøgelser af de sundhedsmæssige effekter af phytoøstrogener på atherosclerose og kræft. Man anvender såkaldte "dyremodeller for human sygdom", dvs. dyr som udvikler en sygdom, som enten er eksperimentelt fremkaldt (f.eks. ved at udsætte dem for et kræftfremkaldende stof eller give dem foder tilsat kolesterol for at fremprovokere udviklingen af henholdsvis kræft og atherosclerose), eller opstår spontant (pga. en arvelig genetisk defekt). Disse dyremodeller har fælles træk med den humane sygdom. Forsøg i dyremodeller kan gennemføres inden for forholdsvis kort tid. De gør det muligt at samle information om langtids-effekter forholdsvis hurtigt, idet de fleste laboratoriedyr har en kort levetid sammenlignet med mennesker. Resultaterne af det kliniske forløb suppleres med *post mortem* undersøgelser. Multifaktorielle påvirkninger af den specielle effekt, som man ønsker at belyse og som ikke kan udelukkes i humane studier, kan begrænses i dyreforsøg, idet der arbejdes med en veldefineret dyremodel i et veldefineret miljø (foder, opstaldningsbetingelser, behandling, ar-

bejdsgange ved pasning og håndtering af dyrene).

Ulempen ved dyreforsøg er den nødvendige ekstrapolation af resultaterne til humane forhold. Her skal der tages forbehold for eksisterende artsforskelle og for de forskelle, som eksisterer mellem sygdommen i den valgte dyremodel (fremkaldt eksperimentelt eller genetisk betinget) og den spontane sygdom hos mennesker. Basis for ekstrapolationen er den generelle morfologiske og biokemiske lighed mellem dyreceller og humane celler (f.eks. struktur af cellemembran, glycolyse). Resultater fra dyreforsøg kan bruges til at udvælge stoffer til interventionsstudier på mennesker. Endvidere kan dyreeksperimentelle resultater anvendes til at støtte/afkræfte konklusioner i epidemiologiske undersøgelser. F.eks. udføres en række dyreforsøg for at undersøge eventuelle beskyttende effekter af phytoøstrogener på kræft og atherosclerose, fordi resultater fra befolkningsundersøgelser peger på en sammenhæng mellem indtagelsen af phytoøstrogener fra kosten og lavere risiko for disse sygdomme.

Effekten af phytoøstrogener på udvikling af kræft i *Apc^{Min}* mus

I forsøgene til belysning af phytoøstrogeners potentielle effekt på kræft i tarmen har vi valgt *Apc^{Min}* mus som dyremodel. *Apc^{Min}* mus er særligt velegnede til undersøgelser af komplekse gen-miljø interaktioner med henblik på udvikling af kræft i tarmen, idet de har en genetisk prædisposition for udvikling af tumorer (adenomer) i hele tarmen. Prædispositionen skyldes en genetisk mutation, som er sammenlignelig med den humane sygdomstilstand familiær adenomatøs polyposis coli (FAP). *Apc^{Min}* mus udvikler i gennemsnit mere end 50 adenomer i tarmkanalen og lever sjældent længere end 150 dage, med en gennemsnitlig levetid på 120 dage (Moser et al. 1990, Su et al. 1992). Forskellen mellem tumorudviklingen i tarmkanalen i *Apc^{Min}* mus og hos patienter med FAP ligger i placeringen af tumorerne. I *Apc^{Min}* mus udvikles de fleste tumorer i tyndtarmen, mens der hos mennesker ses flest i tyktarmen.

Formålet med det første forsøg var at belyse, om isoflavonoider fra sojaprotein kunne hæmme udviklingen af tarmtumorer. To grupper af *Apc^{Min}* mus fik foder, som imiterede den vestlige humane kost (dvs. foder med højt fedtindhold og lavt indhold af fibre og calcium), og som indeholdt to forskellige isolater af sojaprotein, et med et lavt og et med et højt indhold af isoflavonoider. Det betød, at kontrolfoderet indeholdt 16 mg og testfoderet 475 mg isoflavonoider pr. kg. Yderligere en gruppe mus, som fik foder med lavt indhold af sojaisoflavonoider tilsat 300 ppm sulindac (et stof kendt for at hæmme udviklingen af tarmtumorer) blev brugt som positivkontrol. Eksponeringen for sojaisoflavonoider begyndte allerede *in utero*, fordi udviklingen af tarmtumorer i *Apc^{Min}* mus begynder meget tidligt i de første leveuger. Eksponeringen varede til musene var 110 dage gamle. Analyse af urinprøver bekræftede en systemisk eksponering af dyrene fra testholdet for isoflavonoider, mens disse stoffer ikke var påviselige i urinprøver fra kontrol- og positivkontrolholdene. Der var ikke signifikante forskelle i hyppighed, antal, størrelse eller udbredelse af tarmtumorer i *Apc^{Min}* mus, som fik foder med lavt eller højt indhold af isoflavonoider. I positivkontrolholdet var der en klar reduktion af antallet af tumorer (Sørensen et al. 1998).

To andre forsøg i *Apc^{Min}* mus blev gennemført for at belyse effekten af lignaner på udviklingen af tarmtumorer. I begge forsøg fik kontrolholdet foder, som imiterede den vestlige humane kost (se ovenfor). Testholdet i det ene forsøg fik samme foder som kontrolholdet, dog tilsat 30 % rugklid. I det andet forsøg blev testfoderet tilsat 5 % hørfrø. Både rugklid og hørfrø er vigtige kilder til lignaner, idet de indeholder relativt høje koncentrationer af forstadier til lignaner: matairesinol (MAT) og secoisolariciresinol (SECO), som omdannes i tarmen (af mikrofloraen) til lignaner, enterolacton og enterodiol. Ligesom i forsøget med isoflavonoider blev et hold, der fik kontrolfoder tilsat sulindac, anvendt som en positivkontrol. Forsøgene varede til musene var 100 dage gamle. Analyser af plasmaprøver fra dyrene bekræftede eksponeringen af testdyrene for

forstadier til lignanerne MAT og SECO. Der var ikke signifikante forskelle i hyppighed og antal af tumorer i tynd- og tyktarmen mellem kontrolholdet og testholdet, som fik foder tilsat hørfrø. I forsøget med rugklid var antallet af tumorer i tyndtarmen hos hunmus fra testholdet signifikant forhøjet i forhold til det antal, som sås hos kontrolhunmusene. Der var ikke nogen forskel i antallet af tyndtarmstumorer hos hanmusene fra begge hold. Der var heller ikke forskel i antallet af tyktarmstumorer mellem holdene af begge køn. Som i det første forsøg var antallet af tumorer signifikant reduceret hos de dyr, som fik sulindac (van Kranen et al. 2003).

Resultaterne af vores undersøgelser fører til den konklusion, at forhøjet indtagelse af isoflavonoider og forstadier til lignaner tilsat foder, som imiterer en human kost i de vestlige lande, ingen beskyttende effekt har mod udvikling af tarmtumorer i en relevant model som *Apc^{Min}* mus. På den anden side kan det ikke udelukkes, at det høje fedtindhold i forsøgsfoderet kunne maskere en beskyttende effekt af phytoøstrogener. Denne formodning baseres på en meddelelse om en stigning i antallet af tarmtumorer i takt med et stigende fedtindhold i foderet hos *Min(C57B2/6J APC^{Min/+apc})* heterozygote mus (Wasan et al. 1997).

Effekten af isoflavonoider på atherosclerose

I de senere år har vi igangsat en række undersøgelser for at belyse mulige positive effekter af phytoøstrogener på atherosclerose. Phytoøstrogener forventes at være et alternativ eller et supplement til postmenopausal hormonbehandling af kvinder. I *in vivo* undersøgelser af phytoøstrogenernes effekter på atherosclerose parametre anvender vi Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) kaniner. Denne kaninstamme blev udviklet af japaneren Watanabe fra en enkelt mutant (Kondo & Watanabe 1975). Kaninen karakteriseres ved spontant opstået udtalt hypercholesterolæmi, moderat hypertriglyceridæmi og udvikling af atherosclerose. De atherosclerotiske læsioner ligner morfologisk humane læsioner. Atherosclerose i WHHL kani-

ner skyldes en genetisk defekt, som forårsager mangel på funktionsdygtige low density lipoprotein (LDL) receptorer hos homozygoter (individer, som har fået det "defekte" gen fra begge forældre). En tilsvarende sygdomstilstand findes hos mennesker og kaldes human familiær hypercholesterolæmi (FH). Flere ligheder er påvist mellem sygdommen hos mennesker og hos WHHL kaniner (Goldstein et al. 1983). Da spontan atherosclerose i WHHL kaniner udvikles i en tidlig alder, er det muligt at vurdere den antiatherogene effekt af teststoffer forholdsvis hurtigt, når dyrene er ca. et halvt år gamle (Fischer et al. 1994). Ved undersøgelser af østrogenlignende stoffer ovariektomerer homozygote WHHL hunkaniner for at undgå effekten af kroppens naturlige hunkønshormoner på atherosclerose (Dalsgaard et al. 2002). Endvidere anvendes semisyntetisk phytoøstrogener frit foder i stedet for standard laboratoriekanninfoder, som indeholder en række phytoøstrogener, idet det fremstilles af plantekomponenter (Thigpen et al. 1999).

Det første forsøg havde til formål at undersøge antiatherogene egenskaber af flavonoidet naringenin. Stoffet har en relativt høj østrogenaktivitet *in vitro* (Breinholt & Larsen 1998), forekommer i citrusfrugter og står for 10 % af det totale estimerede indtag af flavonoider her i landet (Justesen et al. 1997). Antiatherogene egenskaber ved naringenin er tidligere blevet foreslået i litteraturen (Wilcox et al. 1999). Ovariektomerede homozygote WHHL hunkaniner fik enten semisyntetisk foder eller foder tilsat 0,2 % naringenin i løbet af 16 uger. Et positivkontrolhold fik samme foder, men tilsat 0,004 % 17- β østradiol i stedet for. Både naringenin og 17- β østradiol forhøjede high density lipoprotein (HDL)-cholesterol (det såkaldte "gode kolesterol"). Naringenin havde ingen effekt på atherosclerose i aorta (evalueret som kolesterol aflejring). Reduceret forekomst af atherosclerose sås kun hos dyrene, der blev behandlet med 17- β østradiol (Mortensen et al. 2001).

I det næste forsøg fokuserede vi på isoflavonoider fra soja. Ovariektomerede WHHL hunkaniner fik semisyntetisk foder med eller uden

2 % sojakosttilskud med 15 % isoflavonoider (SoyLife 150, SoyLife Nederland BV) i løbet af 16 uger. Også i dette forsøg blev et positiv-kontrolhold, som fik 0,004 % 17- β østradiol i foderet, inkluderet. Indtagelsen af sojaisoflavonoider eller 17- β østradiol havde ingen effekt på den spontane hyperkolesterolemie, mens atherosclerose i aorta (evalueret som kolesterolflejringer) var signifikant nedsat hos disse dyr i forhold til det ubehandlede kontrolhold (Mortensen et al. 2003).

Med henblik på en videregående belysning af den gunstige antiatherosclerotiske virkning af SoyLife 150 fra kaninforsøg har vi gennemført et forsøg i LDL-receptor deficiente mus, en anden dyremodel for human familiær hyperkolesterolemie (FH). Efter fravæning fik musene enten standardfoder med et naturligt indhold af phytoøstrogener (kontrol) eller foder tilsat 1 % SoyLife 150 i de første 5 uger og begge slags foder tilsat yderligere 0,02 % kolesterol i de næste 18 uger. Tilsætning af kolesterol til foderet forhøjede plasma kolesterol i begge hold, men stigningen var signifikant lavere i det hold, som fik isoflavonoider. Også plasmatriglycerider var signifikant nedsat i isoflavonoidholdet. Atherosclerose i aorta, evalueret som ratio mellem det inderste lag (intima, hvor atherosclerotiske læsioner opstår) og det midterste lag (media) var signifikant nedsat hos dyr, som fik isoflavonoider (Mortensen et al. 2004).

Vores resultater i begge dyremodeller peger på antiatherogen effekt af sojaisoflavonoider, som ikke nødvendigvis er forbundet med en nedsættelse af plasmakolesterol.

Afsluttende bemærkninger

Kosten bidrager til de geografiske forskelle i udvikling af kræft og atherosclerose. En kost, som er rig på planteprodukter, leverer et stort udvalg af phytoøstrogener, som er i stand til at udøve diverse farmakologiske effekter i den humane organisme. Desværre er forståelsen af potentielle sundhedseffekter af phytoøstrogener stadigvæk mangelfuld. Phytoøstrogener betragtes som selektive modulatorer af østrogene receptorer og kan virke både som agonister og

antagonister. Endvidere kan man ikke udelukke, at phytoøstrogenernes aktivitet påvirkes af andre kostkomponenter uden østrogenlignende virkning.

Spørgsmålet om, hvorvidt vi bør inkludere flere fødevarer, som indeholder phytoøstrogener, i den daglige kost, kan ikke besvares på nuværende tidspunkt. Flere undersøgelser er nødvendige. Generelt bør forskningen i phytoøstrogeners rolle i forebyggelse af kræft og atherosclerose rettes mod en bedre forståelse af deres virkning på det cellulære og molekylære niveau og identifikation af de mest potente plantestoffer i dyremodeller. Hvis deres formodede positive effekter på kræft og atherosclerose (og andre sygdomstilstande som osteoporose eller symptomer knyttet til overgangsalderen) kan bekræftes, vil det være en udfordring for fødevarerindustrien at give forbrugerne en mulighed for indtage flere phytoøstrogener gennem kosten. Der findes ingen kostplan, som kan beskytte mod kræft og atherosclerose. Der er dog ingen tvivl om, at en sund livsstil kan medvirke til at reducere risikoen. En kost, som er rig på vegetabiliske produkter og fuldkornprodukter, skønnes at være et vigtigt element i en sund livsstil. De velkendte generelle retningslinier for en sund kost, som at spise varieret, at spise større mængder frugt og grøntsager og at sørge for at begrænse indtagelsen af fedt, er stadigvæk aktuelle.

Litteratur

Adlercreutz H. *Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection*. Environ Health Perspect 1995;103 Suppl. 7:103-12.

Branca F, Lorenzetti S. *Health effects of phytoestrogens*. Forum Nutr 2005;57:100-11

Breinholt V, Larsen JC. *Detection of weak estrogenic flavonoids using a recombinant yeasts strain and a modified MCF/cell proliferation assay*. Chem Res Toxicol 1998;11:622-9.

Cornwell T, Cohick W, Raskin I. *Dietary phytoestrogens and health*. Phytochemistry 2004;65:995-1016.

Dødsårsagsregisteret 2001. Nye tal fra Sundhedsstyrelsen, Årgang 9. Nr. 5, marts 2005.

-
- Dalsgaard T, Larsen CR, Mortensen A, Larsen J-J, Ottesen B. *New animal model for the study of post-menopausal coronary and cerebral artery function: the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit fed on a diet avoiding phytoestrogens*. *Climacteric* 2002;5: 178-89.
- Fischer Hansen B, Mortensen A, Fischer Hansen J, Ibsen P, Frandsen H, Nordestgaard BG. *Atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. Evaluation by macroscopic, microscopic and biochemical methods and comparison of atherosclerosis variables*. *APMIS* 1994;102:177-90.
- Friedman M, Brandon DL. *Nutritional and health benefits of soy proteins*. *J Agr Food Chem* 2001;49: 1069-86.
- Goldstein JL, Kita T, Brown S. *Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia*. *N Eng J Med* 1983;309:288-96.
- Harborne JB, Williams CA. *Advances in flavonoid research since 1992*. *Phytochemistry* 2000;55:481-504.
- Humfrey CDN. *Phytoestrogens and human health effects: weighing up the current evidence*. *Nat Toxins* 1998;6:51-9.
- Justesen U, Knuthsen P, Leth T. *Determination of plant polyphenols in Danish foodstuffs by HPLC-UV and LC-MS detection*. *Cancer Lett* 1997;114: 165-7.
- de Klein M, Van der Schouw YT, Wilson PWF, Adlercreutz H, Mazur W, Grobbee DE, Jacques PF. *Intake of dietary phytoestrogens is low in post-menopausal Women in the United States*. *J Nutr* 2001;131:1826-32.
- Kondo T, Watanabe Y. *A heritable hyperlipidemic rabbit*. *Exp Anim* 1975;24:89-94.
- van Kranen, Mortensen A, Sørensen IK, van den Berg-Wijnands, Beems R, Nurmi T, Adlercreutz H, van Kreijl CF. *Lignan precursors from flaxseed or rye bran do not protect against the development of intestinal neoplasia in ApcMin mice*. *Nutr Cancer* 2003;203-10.
- Messina M. *Isoflavone intake by Japanese were overestimated. [letter; comment]*. *Am J Clin Nutr* 1995;62:645.
- Mortensen A, Breinholt V, Dalsgaard T, Frandsen H, Lauridsen ST, Laigaard J, Ottesen B, Larsen J-J. *17 β -estradiol but not the phytoestrogen naringenin attenuates aortic cholesterol accumulation in WHHL rabbits*. *J Lip Res* 2001;42:834-43.
- Mortensen A, Breinholt V, Frandsen F, Lund C, Ottesen B, Larsen JJ. *Dietary soy supplement reduces aortic atherosclerosis in ovariectomized Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits*. *Atherosclerosis* 2003;Suppl. 4:276.
- Mortensen A, Pilegaard K, Frandsen H, Breinholt V. *Effect of soy supplement on spontaneous atherosclerosis in low density lipoprotein receptor knockout (LDLR $^{-/-}$) mice*. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004; 13(suppl):S102.
- Moser AR, Pitot HC, Dove WF. *A dominant mutation that predisposes to multiple intestinal neoplasia in the mouse*. *Science* 1990;247:322-4.
- Potter JD, Slattery RM, Bostick RM. *Colon cancer: a review of epidemiology*. *Epidemiol Rev* 1993;13: 499-545.
- Reinli K, Block G. *Phytoestrogen content of foods – a compendium of literature values*. *Nutr Cancer* 1996;26:123-48.
- Steinmetz KA and Potter JD. *Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review*. *J Am Diet Assoc* 1996;96:1027-39.
- Su LK, Kinzler KW, Vogelstein B. *Multiple intestinal neoplasia caused by mutation in the murine homolog of the APC gene*. *Science* 1992;256:668-70.
- Sørensen IK, Kristiansen E, Mortensen A, Nicolaisen GM, Wijnands JAH, van Kranen HJ, van Kreijl CF. *The effect of soy isoflavones on development of intestinal neoplasia in ApcMin mice*. *Cancer Lett* 1998;130:217-25.
- Thigpen JE, Setchell KDR, Ahlmark KB, Lockear J, Spahr T, Caviness GF, Goelz MF, Haseman JK, Newbold RR, Forsythe DB. *Phytoestrogen content of purified, open- and closed-formula laboratory animal diets*. *Lab Anim Sci* 1999;49:530-6.
- Wasan HS, Novelli M, Bee J, Bodmer WF. *Dietary fat influences on polyp phenotype in multiple intestinal neoplasia mice*. *Proc Nat Acad Sci USA* 1997;94:3308-13.
- Wilcox LJ, Borradaile NM, Huff MW. *Antiatherogenic properties of naringenin, a citrus flavonoid*. *Cardiovasc Drug Rev* 1999;17:160-78.
-

Undersøgelse af DNA skader forårsaget af miljømedicinske eksponeringer ved comet metoden

Af Peter Møller, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Introduktion

Dannelse af DNA skader anses for at være et betydningsfuldt første trin i cancerprocessen. Der eksisterer et omfattende batteri af metoder, der kan anvendes til at undersøge kemiske forbindelsers genotoksiske effekter i eksperimentelle systemer og undersøge effekten af miljø-mæssig eller arbejdsmiljø-mæssig eksponering for sundhedsskadelige stoffer. Nogle af disse undersøgelsesmetoder har begrænset anvendelse pga. tekniske vanskeligheder eller fordi de kun kan anvendes på enkelte celletyper. Enkelt celle gel elektroforese (comet) metoden er teknisk simpel, relativt hurtig og kan måle DNA skader i stort set alle pattedyrceller uden at der kræves celledeling. Metoden har opnået udbredt popularitet og er i dag at betragte som en standardmetode inden for forskningsmæssige genotoksikologiske undersøgelser og biomonitoringsundersøgelser. Den industrielle genotoksikologiske forskning har inden for de seneste år også fattet interesse for comet metoden, hvilket har udmøntet sig i større krav til international standardisering af metoden. Forskere fra en række forskellige laboratorier har foretaget kritiske valideringer af metoden, og den er endvidere valideret i et europæisk multilaboratorie studie med fokus på undersøgelser af oxidative DNA skader (1).

Comet metodens historie

I mere end 30 år er der udviklet nye metoder til bestemmelse af DNA strengbrud. Historiske højdepunkter omfatter introduktionen af *alkaline sucrose sedimentation* teknikken i 1965 til undersøgelse af DNA strengbrud i mammale celler. Denne teknik blev de efterfølgende år anvendt ved studier af DNA skade og reparation af ioniserende stråling i cellekultureksperimenter. Det viste sig dog, at sensitiviteten var

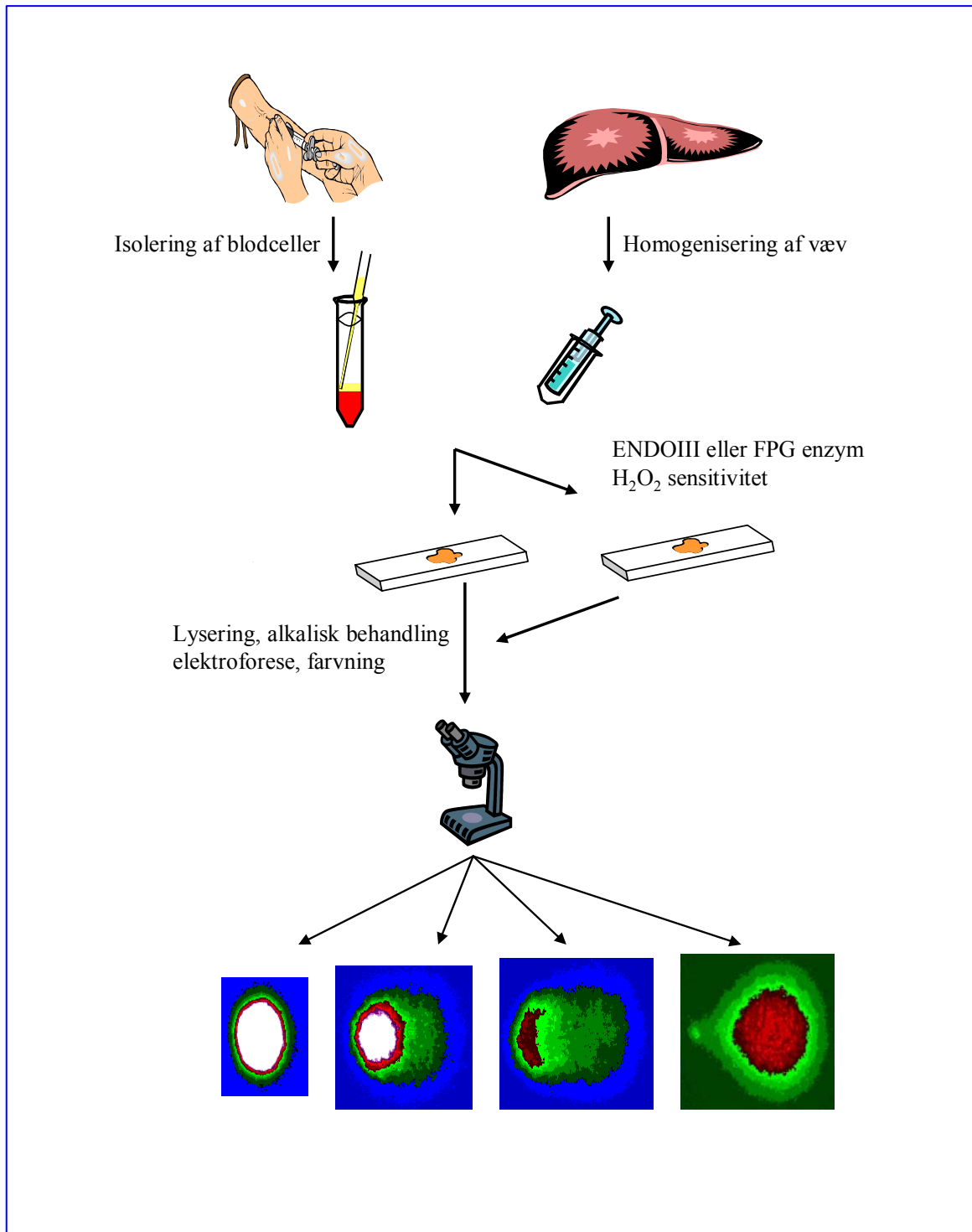
lav, idet detektionsgrænsen var 16.000-17.000 strengbrud per genom (jf. 60 strengbrud per genom for comet metoden). I første halvdel af 1970erne introduceredes *alkaline elution* og *alkaline unwinding* metoderne. Disse var i slutningen af 1980erne de mest anvendte metoder til bestemmelse af DNA strengbrud. På samme tid blev der beskrevet to versioner af comet metoden baseret på gel elektroforese af enkelte celler. Vurderet ud fra antallet af citationer blev den version, som er beskrevet af Singh *et al* den foretrukne inden for genetisk toksikologi og biomonitoring, mens den version, som Olive *et al* beskrev, er forblevet relativt ucite-ret. Det var dog Olive *et al*, der navngav comet metoden. Igennem 1990erne har der været en række tiltag for at modificere comet metoden til måling af andre skader end strengbrud (tabel 1). Herudover kan comet metoden også anvendes til at undersøge DNA reparation. Comet metoden anvendes i dag inden for en række genotoksikologiske forskningsfelter, der bl.a. omfatter DNA skader og reparation i forbindelse med terapeutiske, økotoxikologiske, miljø- og arbejdsmedicinske problemstillinger.

Princippet for detektion af DNA skade ved comet metoden

En skematisk fremstilling af metodologien bagved comet metoden er vist på figur 1. I princippet måler comet metoden vandringen af DNA i en agarose gel. Cellerne der analyseres skal foreligge som en suspension af enkelte celler. Leukocytter og mononukleære celler i blodet er suspensioner af enkelte celler, der nemt kan isoleres og analyseres i comet metoden. Cellekerner fra vævspræparater kan isoleres ved en procedure, hvor vævet presses igennem et net ved hjælp af et stempel, og større cellerester fjernes ved filtrering inden kernesuspensionen indstøbes i agarose.

Årstal	Begivenhed
1965	McGrath og Williams beskriver <i>alkaline sucrose sedimentation</i> . Anvendes de følgende år i studier af DNA skade og reparation af ioniserende stråling i cellekulturreksperimenter, men har dog for lav sensitivitet.
1973	Kohn og Grimek-Ewig beskriver <i>alkaline elution</i> metoden, der bliver en af de mest anvendte metoder i slutningen af 1980erne.
1974	Ahnström og Edvardsson beskriver <i>alkaline unwinding</i> metoden, der bliver en af de mest anvendte metoder i slutningen af 1980erne.
1978	Rydberg og Johanson beskriver en metode, hvor strengbrud undersøges i agarose-indstøbte enkelt celle gel. Forholdet mellem enkelt- og dobbeltstrenget DNA måles ved fluorescensen af <i>acridine orange</i> farvning, som udsender rødt eller grønt lys ved binding til henholdsvis enkelt- og dobbeltstrenget DNA.
1984	Östling og Johanson modificerer Rydberg og Johansons metode ved introduktion af elektroforese ved pH = 9,5.
1988	Singh <i>et al</i> introducerer alkalisk elektroforese til Östling og Johansons metode, dvs. elektroforese ved pH > 13, hvilket bevirker, at metoden bliver mere sensitiv, pga. at der måles både strengbrud og alkali labile skader ved højt pH. Dette betragtes af mange som den første artikel om comet metoden (1460 citationer i januar 2005, Web of Science).
1989	Olive <i>et al</i> beskriver en modificeret version af Östling og Johansons metode og anvender bl.a. betegnelsen <i>comets</i> til at beskrive formen på DNA i metoden. Om end denne kunne have været en original comet assay reference, så har artiklen forbausende få citationer (41 citationer i januar 2005, Web of Science)
1991	Gedik <i>et al</i> beskriver den enzym-modificerede version af comet metoden, hvor DNA behandles med T4 endonuclease V, som genkender skader forårsaget af UV lys. Senere artikler fra samme forfattere beskriver anvendelsen af ENDOIII og FPG til undersøgelse af oxidative DNA skader.
1996	Pfuler <i>et al</i> anvender comet metoden til måling af krydsbindinger i DNA. Effekten af krydsbindinger måles som mindre vandring af DNA behandlet med strengbrydende stoffer (f.eks. methylmethansulphonate).
1997	Santos <i>et al</i> beskriver <i>in situ</i> fluorescens hybridisering med comet metoden, der bevirker, at man kan få information om lokalisering af brud i specifikke gener.
2000	Internationale guidelines publiceres til anvendelse inden for genetisk toksikologi og biomonitoring.
2001	Collins <i>et al</i> modificerer comet metoden til at kunne måle DNA reparationsaktivitet af celleekstrakter.
2005	Antallet af publikationer med comet metoden er højt (2062 ved søgning på <i>comet assay</i> i PubMed, januar 2005). Det anslås, at der årligt publiceres 400-450 artikler om comet metoden.

Tabel 1. Historisk overblik over udviklingen af comet metoden.



Figur 1. Procedure for comet metoden.

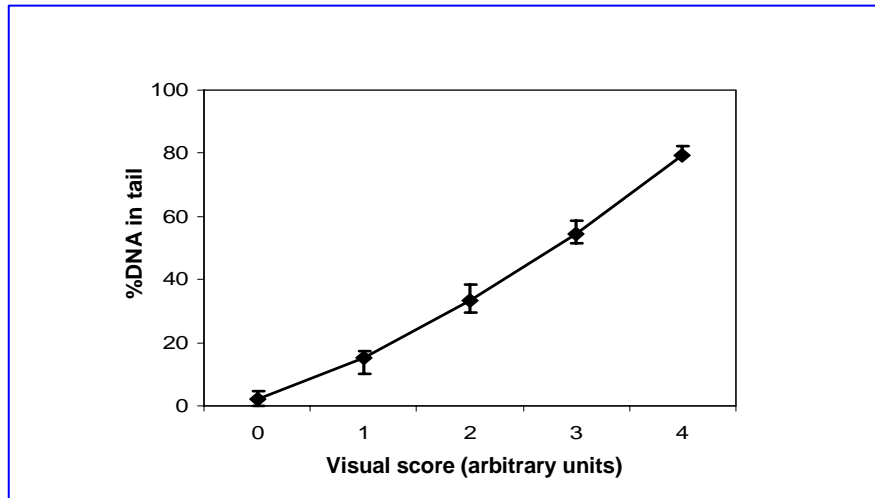
I cellekerner er DNA organiseret i supersnoede strukturer bundet til en matrix af kerneproteiner. Cellekernerne kan lyses i opløsninger af høj saltkoncentration og detergent, hvorved de fleste proteiner og membraner forsvinder. Man må forvente, at det tilbageværende DNA har en struktur, som ligner et garnnøgle (kaldet en "nukleoid"). Dette DNA vil fremstå som runde cirkler i et fluorescensmikroskop. Under elektroforese vil DNA forsøge at vandre mod anoden (plus-polen), og vandringen vil være betinget af, hvor mange strengbrud der er i nukleoidet. I et fluorescensmikroskop vil denne vandring ligne kometer. Skadesniveauet kan analyseres ved mængden af lys i komethalen eller ved nukleoidernes form (f.eks. ved inddeling af nukleoider i klasser som vist på figur 1). Vi kvantificerer enten skadesniveauet ud fra den procentvise mængde fluorescens i komethalen eller ved at inddele nukleoider i fem klasser (kaldet visuel score i arbitrære enheder). Der er rimelig god overensstemmelse mellem disse to måder at kvantificere skaderne i comet metoden over begge endepunkters variationsbredde (figur 2). Modsat de fleste andre kvantificeringsmetoder synes disse to scoringssystemer også at frembringe en pæn overensstemmelse i skadesniveauet imellem laboratorier.

En af de mest succesrige modifikationer af comet metoden har uden tvivl været at behandle nukleoiderne med bakterielle DNA reparationsenzymmer. Disse enzymer genkender en række forskellige typer af DNA skader og fjerner disse fra DNA strengen, hvorved der opstår strengbrud. Det er specielt endonuclease III (ENDOIII) og formamidopyrimidine DNA glycosylase (FPG) enzymerne, der har været anvendt med henblik på at undersøge specifikke typer af DNA skader. ENDOIII og FPG genkender henholdsvis oxiderede pyrimidiner og puriner. Strukturen af nogle af disse skader er vist i figur 3. Nogle af disse skader forårsager mutationer, mens andre vil være letale for cellerne, hvis de ikke bliver repareret. Niveauet af disse skader i humane blodceller rapporteres typisk inden for samme interval som strengbrud, dvs. 1000-1200 ENDOIII skader, 500-3500 FPG skader og 1100-1800 strengbrud per blodcelle.

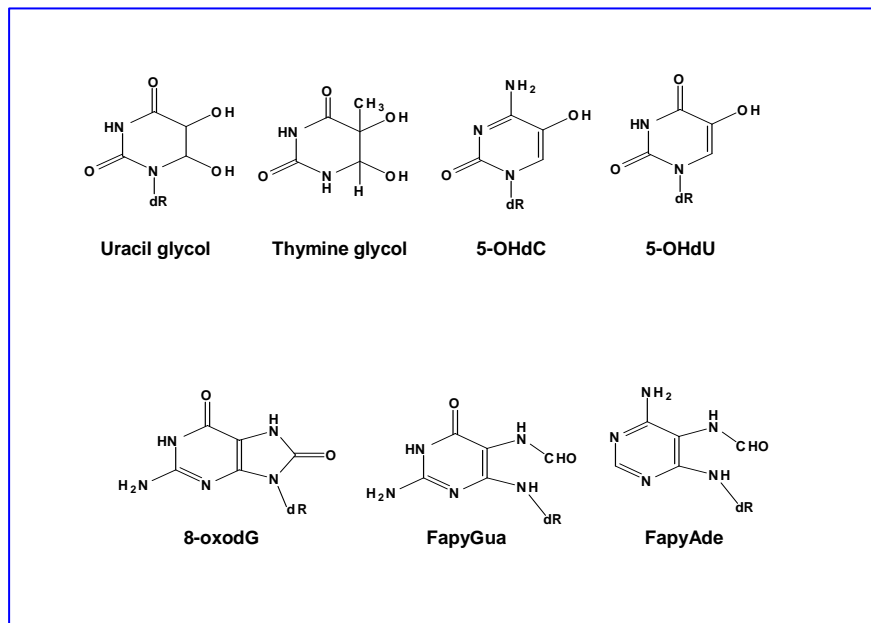
Dyreeksperimentelle undersøgelser

Comet metoden er hyppigt anvendt inden for genetisk toksikologi i forbindelse med dyreeksperimentelle modelsystemer. I valideringsmæssig sammenhæng fremstår et japansk forskningsprojekt som enestående, idet forskere i dette studie har formået at analysere strengbrud af 208 stoffer i otte forskellige organer på mus og rotter ved både tidsmæssig og dosis-responsmæssig sammenhæng. Det er muligt, ud fra data alene i dette studie, at vurdere comet metodens potentiale til at detektere effekten af carcinogener. Dette har vist en relativ god overensstemmelse mellem induktion af strengbrud i comet metoden og carcinogenicitet i forsøgsdyr (tabel 2). Data fra det japanske studie viste en overensstemmelse på ca. 80 % i forhold til resultatet af comet metoden i dyreforsøg og carcinogenicitet (2). Lignende fund er tidligere blevet rapporteret ud fra et litteraturstudie af stoffer, der var undersøgt enten i cellekulturer eller i forsøgsdyr (3). Comet metoden har nogenlunde samme evne til at kende forskel på carcinogener og ikke-carcinogener som *alkaline elution* metoden, som også måler strengbrud. Dette antyder, at comet metoden er en pålidelig målemetode i dyreeksperimentelle modelsystemer. Det ses dog også af tabel 3, at comet metoden har relativt høj frekvens af falske positive resultater i forhold til carcinogenicitet.

Desværre har det japanske studie kun undersøgt dannelse af strengbrud, og undersøgelse af genotoksiske effekter i form af f.eks. skader undersøgt ved anvendelse af bakterielle reparationsenzymmer i comet metoden er stadig sparsomt udbredt. Vi har anvendt comet metoden i flere undersøgelser af forskellige miljømedicinske eksponeringer (tabel 3). Dette har bl.a. vist, at comet metoden kan detektere DNA strengbrud af dieseludstødningspartikler i lungæv, af stegemutagenet 2-amino-3-imidazo[4,5-f]quinoline (IQ) i tyktarmsepitelceller og levervæv og af benzen i knoglemarv og levervæv. Ved anvendelse af reparationsenzymmerne kunne det vises, at IQ ikke forårsagede oxidative DNA skader, mens høje niveauer af oxidative DNA skader kunne måles ved eksponering



Figur 2. Sammenligning mellem DNA skader målt som den procentvise fluorescens i komethalen (*%DNA in tail*) og ud fra et system bestående af fem klasser som *visual score (arbitrary units)*.



Figur 3. Eksempler på DNA skader der kan undersøges ved ENDOIII eller FPG behandling. ENDOIII genkender fortrinsvis oxiderede pyrimidiner, herunder 5,6-dihydroxy-5,6-dihydro-2'-deoxythymidine (thymidine glycol), 5,6-dihydroxy-5,6-dihydro-2'-deoxyuridine (uracil glycol), 5-hydroxy-2'-deoxycytidine (5-OHdC) og 5-hydroxy-2'-deoxyuridine (5-OHdU). FPG genkender fortrinsvis oxiderede puriner, herunder 7-hydro-8-oxo-2'-deoxyguanosine (8-oxodG), 4,6-diamino-5-formamidopyrimidine (fapyAde) og 2,6-diamino-4-hydroxy-5-formamidopyrimidine (fapyGua).

Tabel 2. Vurdering af comet metodens styrke til at måle strengbrud forårsaget af carcinogener^a

Metode karakteristika ^b	Sasaki <i>et al.</i> , 2000 ^c	Anderson <i>et al.</i> , 1998 ^d
Sensitivitet	79 % (123/156)	88 % (74/84)
Specificitet	76 % (19/25)	64 % (7/11)
Positiv prediktivitet	95 % (123/129)	95 % (74/78)
Negativ prediktivitet	37 % (19/52)	41 % (7/17)
Overensstemmelse	78 % (142/181)	85 % (81/95)

^aKlassifikationen af carcinogenicitet er baseret på evalueringer fra *International Agency for Research on Cancer* eller *National Toxicology Program*.

^bCarcinogener der er comet positive (sensitivitet), non-carcinogener der er comet negative (specificitet), andelen af comet-positive stoffer, der er carcinogener (positiv prediktivitet), andelen af comet-negative stoffer, der er non-carcinogener (negativ prediktivitet), andelen af carcinogener og ikke-carcinogener, der er rigtigt predikeret af comet metoden (overensstemmelse).

^cVurderet på baggrund af 181 stoffer (156 carcinogener og 25 ikke-carcinogener undersøgt i forsøgsdyr). Af disse var 129 positive i comet metoden (123 carcinogener og 6 ikke-carcinogener), mens 52 var negative (33 carcinogener og 19 ikke-carcinogener).

^dVurderet ud fra 95 stoffer (85 carcinogener og 11 ikke-carcinogener) undersøgt enten i cellekulturer eller i forsøgsdyr. Af disse var 78 positive (74 carcinogener og 11 ikke-carcinogener) og 17 negative i comet metoden (10 carcinogener og 7 ikke-carcinogener).

Tabel 3. Sammenligning mellem comet metode og andre biomarkører for genotoxicitet¹

Stof (administrationsvej)	Væv	Strengbrud	ENDOIII eller FPG	DNA addukter	8-oxodG	Mutationsfrekvens
Benzen (p.o.)	Knoglemarv	Inc	None/Inc	ND	ND	ND
Stenkulstjære (hud)	Epidermis	Inc	ND	Inc	ND	Inc
Dieselpartikler (instillation)	Lunge	Inc	ND	None	Inc	ND
Dieselpartikler (p.o.)	Colon/lever	Inc	None	Inc	None	None
IQ (p.o.)	Colon/lever	Inc	None	Inc	None	Inc
Røngentstråling	Lunge	Inc	Inc	ND	None	ND
Svinefedt (p.o.)	Colon/lever	None	None	None	None	E (colon)
Sukker (p.o.)	Colon/lever	None	None	E	E	Inc (colon)

¹Effekten er rapporteret som dosis-responsmæssig stigning (inc), ingen forskel i forhold til dosis (none), tvetydig (E) eller ikke undersøgt (ND).

for benzen eller røntgenbestråling. Comet metoden kunne ikke måle DNA skader i tyktarm eller lever ved indtagelse af kost med højt indhold af fedt eller sukrose, på trods af at andre genotoksiske målemetoder kunne detektere effekter. Dette antyder, at comet metoden ikke detekterer samme type af DNA skader som andre metoder, og der synes ikke at være nogen umiddelbar sammenhæng mellem DNA skader målt i comet metoden og mutationsfrekvens.

Befolkningsundersøgelser

I befolkningsstudier har man typisk undersøgt betydningen af almindelige eksponeringer, herunder livsstil, og effekten af kendte carcinogener på niveauet af DNA skader i mononukleære blodceller. Der synes at være en tendens til at variationen mellem individer er mindre end variationen inden for individet. Det er uafklaret, hvorvidt dette beror på forskelle i eksponeringer. Andre faktorer, der har været diskuteret som betydende faktorer for bestemmelsen af det basale niveau af DNA skader, er bl.a. alder, køn, antioxidant indtag, luftforurening, sollys og fysisk aktivitet (4). En række antioxidant interventionsstudier har ikke kunnet bekræfte en sammenhæng mellem indtagelse af antioxidant og lavt niveau af strengbrud, mens interventionsstudier med mandlige forsøgspersoner viser reduktion i niveauet af oxidative DNA skader ved indtagelse af antioxidant. Desværre kan der drages tvivl om kvaliteten af en række publicerede studier, der viser en beskyttende effekt af antioxidant (5).

Comet metoden har været anvendt i en række studier af cancerpatienter, der har været eksponeret for antineoplastiske alkylende stoffer i terapeutisk øjemed. Disse studier har vist et forøget niveau af strengbrud efter behandling, dog med stærkt varierende respons. Ligeledes har comet metoden været anvendt i flere arbejdsmiljøundersøgelser med vekslende udbytte, hvilket måske kan tilskrives forskellige eksponeringer. Det er dog bekymrende, at niveau af DNA skade i biomoniteringsundersøgelser af arbejdsmiljømæssige eksponeringer er af samme størrelsesorden, som det der er obser-

veret i forbindelse med kemoterapeutiske behandlinger af cancerpatienter. Det kan muligvis bero på, at mange tidligere studier har rapporteret comet metode resultater i form af suboptimale endepunkter, der ikke umiddelbart kan sammenlignes imellem forskellige studier. Det bevirker desværre også, at anvendelsen af comet metoden i risikovurderingsmæssig sammenhæng for øjeblikket er begrænset til fareidentifikation.

Validering af comet metoden

Biomarkører skal valideres grundigt, før de kan anvendes som redskab i risikovurdering af miljømæssige stoffer og eksponeringer. Der findes forskellige systematiske fremgangsmåder, som kan anvendes ved validering af biomarkører; en af disse omfatter fire faser, hvor biomarkører valideres tilstrækkeligt inden for den enkelte fase inden næste fase påbegyndes (6). I første fase (laboratiestudier) undersøges eksponering-effekt relationer i cellekulturer og eksperimentelle dyremodeller. Der er en omfattende litteratur, som viser dosis-responsmæssig sammenhæng mellem genotoksiske stoffer og strengbrud i cellekultursystemer og eksperimentelle dyremodeller. Lignende undersøgelser findes for oxidative DNA skader, om end knap så omfattende som for strengbrud. Der er f.eks. fin overensstemmelse mellem både strengbrud og oxidative DNA skader i cellekultursystemer og eksperimentelle dyremodeller ved eksponering for dieseludstødningspartikler (7). Sammenfattende kan det konkluderes, at comet metoden er en valid målemetode inden for genetisk toksikologi. Det andet trin omfatter biomoniteringsundersøgelser (transitionelle studier), der er designet til at karakterisere biomarkører i raske populationer og evaluere specifikke eksponering-effekt relationer i selekterede populationer. Comet metoden har været anvendt i mange biomoniteringsundersøgelser, og vi kender faktorer, der kan påvirke skadesniveauet. Der er dog et behov for at få afklaret, hvilke faktorer der har størst betydning.

Tredje trin i validering (ætiologiske studier) er meget væsentlig for den brede anvendelse af biomarkører, fordi man i dette trin undersøger associationen mellem biomarkører og udviklingen af sygdom, og det er incidensen af sygdom, der er den afhængige variabel. Om end der er lavet nogle case-control undersøgelser med comet metoden, har de fleste af studierne karakter af at være studier i selekterede populationer, hjemmehørende i andet trin af valideringen. To case-control studier har udmærket sig ved at vise forøget odds ratio for blære- og brystcancer (8;9). Det skal dog bemærkes, at eftersom der er tale om klassiske case-control designs, kan det ikke udelukkes, at associationen snarere er en følge af sygdommen end den tilgrundliggende årsag. Ideelt set bør comet metoden valideres på biologisk materiale i nested case-control studier fra prospektive kohorte undersøgelser. Desværre synes der ikke at være biologisk materiale i de danske biobank-baserede prospektive kohorte undersøgelser, der er isoleret og gemt på en måde, der muliggør analyse i comet metoden. Det sidste trin i biomarkør validering (folkesundhedsmæssig anvendelse) omfatter vurdering af biomarkøren som et værktøj i risikovurdering. Dette stadie er endnu ikke realistisk at undersøge og må nødvendigvis afhænge af comet metodens validering i prospektive kohorte undersøgelser.

Referencer

1. Artiklen er baseret på disputatsen *Genotoxicity of environmental agents assessed by the alkaline comet assay*, som er forsvaret ved Københavns Universitet 28. januar 2005 (publiceret i *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 96 (supplement 1); 1-42, 2005).
2. Sasaki YF, Sekihashi K, Izumiyama F, Nishidate E, Saga A, Ishida K, Tsuda S. *The comet assay with multiple mouse organs: Comparison of comet assay results and carcinogenicity with 208 chemicals selected from the IARC monographs and U.S. NTP carcinogenicity database*. *Crit Rev Toxicol* 200;30:629-799.
3. Anderson D, Yu T-W, McGregor DB. *Comet assay responses as indicators of carcinogen exposure*. *Mutagenesis* 1998;13:539-555.
4. Møller P, Knudsen LE, Loft S, Wallin H. *The comet assay as a rapid test in biomonitoring occupational exposure to DNA-damaging agents and effect of confounding factors*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:1005-15.
5. Møller P, Loft S. *Interventions with antioxidants and nutrients in relation to oxidative DNA damage and repair*. *Mutat Res* 2004;551:79-89.
6. Rothman N, Stewart WF, Rabkin CS, Schulte PA. *The development, validation, and application of biomarkers for early biologic effects*. In: Mendelsohn ML, Peeters JP, Normandy MJ, (eds). *Biomarkers and Occupational Health 1995: Progress and Perspectives* pp. 109-115, Joseph Henry Press, Washington, D.C.
7. Risom L, Møller P, Loft S. *Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution*. *Mutat Res* 2005 (in press).
8. Smith TR, Miller MS, Lohman KK, Case LD, Hu JJ. *DNA damage and breast cancer risk*. *Carcinogenesis* 2003;24:883-9.
9. Schabath MB, Grossman HB, Delclos GL, Hernandez LM, Day RS, Davis BR, Lerner SP, Spitz MR, Wu X. *Dietary carotenoids and genetic instability modify bladder cancer risk*. *J Nutr* 2004;134:3362-9.

Publikationsliste 2004

hvor medarbejdere fra ISMFs medlemsinstitutioner har medvirket

Publikationslisten kan ses på ISMFs hjemmeside: <http://www.ismf.dk>, hvorfra der kan lincs direkte til abstracts i PubMed.

Abstracts og artikler i tidsskrifter

Afshari A, Gunnarsen L, Clausen PA, Hansen V. *Emission of phthalates from PVC and other materials*. Indoor Air 2004;14(2):120-8.

Ahlbom A, Feychting M, Gustavsson A, Hallqvist J, Johansen C, Kheifets L, Olsen JH. *Occupational magnetic field exposure and myocardial infarction incidence*. Epidemiology 2004;15(4):403-8.

Al Delaimy WK, van Kappel AL, Ferrari P, Slimani N, Steghens JP, Bingham S, Johansson I, Wallstrom P, Overvad K, Tjønneland A, Key TJ, Welch AA, Bas Bueno-De-Mesquita H, Peeters PH, Boeing H, Linseisen J, Clavel-Chapelon F, Guibout C, Navarro C, Quiros JR, Palli D, Celentano E, Trichopoulou A, Benetou V, Kaaks R, Riboli E. *Plasma levels of six carotenoids in nine European countries: report from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*. Public Health Nutr 2004;7(6):713-22.

Bach B, Flyvholm M-A, Villadsen E. *Eczema, skin symptoms and risk factors among hospital employees*. 7th Congress of the European Society of Contact Dermatitis (ESCD). Contact Dermatitis 2004;50(3):168. [A]

Belleville E, Dufva M, Aamand J, Bruun L, Clausen L, Christensen CB. *Quantitative microarray pesticide analysis*. J Immunol Methods 2004;286(1-2):219-29.

Bernstein JL, Langholz B, Haile RW, Bernstein L, Thomas DC, Stovall M, Malone KE, Lynch CF, Olsen JH, Anton-Culver H, Shore RE, Boice JD Jr, Berkowitz GS, Gatti RA, Teitelbaum SL, Smith SA, Rosenstein BS, Borresen-Dale AL, Concannon P, Thompson WD. *Study design: evaluating gene-environment interactions in the etiology of breast cancer - the WECARE study*. Breast Cancer Res 2004;6(3):R199-R214.

Birkhoj M, Nellemann C, Jarfelt K, Jacobsen H, Andersen HR, Dalgaard M, Vinggaard AM. *The combined antiandrogenic effects of five commonly used pesticides*. Toxicol Appl Pharmacol 2004;201(1):10-20.

Bjerregaard P, Johansen P, Mulvad G, Pedersen HS, Hansen JC. *Lead sources in human diet in Greenland*. Environ Health Perspect 2004;112(15):1496-8.

Borch J, Ladefoged O, Hass U, Vinggaard AM. *Steroidogenesis in fetal male rats is reduced by DEHP and DINP, but endocrine effects of DEHP are not modulated by DEHA in fetal, prepubertal and adult male rats*. Reprod Toxicol 2004;18(1):53-61.

Bossi R, Rastogi SC, Bernard G, Gimenez-Arnau E, Johansen JD, Lepoittevin J-P, Menné T. *A liquid chromatography-mass spectrometric method for the determination of oak moss allergens atranol and chloroatranol in perfumes*. J Sep Sci 2004;27(7-8):537-40.

Burstyn I, Boffetta P, Jarvholm B, Partanen T, Svane O, Langard S, Kauppinen T, Stucker I, Shaham J, Heederik D, Ahrens W, Bergdahl I, Cenee S, Hooiveld M, Randem BG, Johansen C, Ferro G, Kromhout H. *Risk of fatal industrial accidents and death from other external causes among asphalt workers*. Occup Environ Med 2004;61(1):86-8.

Christensen HC, Schüz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Thomsen J, Johansen C. *Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma*. Am J Epidemiol 2004;159(3):277-83.

Clausen PA, Hansen V, Gunnarsen L, Afshari A, Wolkoff P. *Emission of di-2ethylhexyl phthalate from PVC flooring into air and uptake in dust. Emission and sorption experiments in FLEC and CLIMPAQ*. Environ Sci Technol 2004;38(9):2531-7.

Damborg P, Olsen KEP, Nielsen EM, Guardabassi L. *Occurrence of Campylobacter jejuni in pets living with human patients infected with C. jejuni*. J Clin Microbiol 2004;42:1363-4.

Engberg J, Neimann J, Nielsen EM, Aarestrup FM, Fussing V. *Quinolone-resistant Campylobacter in Denmark: Risk factors and clinical consequences*. Emerg Infect Dis 2004;10:1056-63.

Ethelberg S, Lisby M, Torpdahl M, Sorensen G, Neimann J, Rasmussen P, Bang S, Stamer U, Hansson HB, Nygard K, Baggesen DL, Nielsen EM, Molbak K, Helms M. *Prolonged restaurant-associated outbreak of multidrug-resistant Salmonella Typhimurium among patients from several European countries*. Clin Microbiol Infect 2004;10:904-10.

Flyvholm M-A, Susitaival P, Meding B, Kanerva L, Lindberg M, Svensson Å, Olafsson JH. *Nordic Occupational Skin Questionnaire (NOSQ-2002)*. 7th Congress of the European Society of Contact Dermatitis (ESCD). Contact Dermatitis 2004;50(3):198-9. [A]

Fog Nielsen K, Holm G, Uttrup LP, Nielsen PA. *Mould growth on building materials under low water activities. Influence of humidity and temperature on fungal growth and secondary metabolism*. Int Biodeterior Biodegradation 2004;54:325-36.

Frederiksen H, Frandsen H. *Identification of metabolites in urine and feces from rats dosed with the heterocyclic amine, 2-amino-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole (MeA alpha C)*. Drug Metab Dispos 2004 ;32(6):661-5.

Frederiksen H, Frandsen H, Pfau W. *Syntheses of DNA adducts of two heterocyclic amines, 2-amino-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole (MeAalphaC) and 2-amino-9H-pyrido[2,3-b]indole (AalphaC) and identification of DNA adducts in organs from rats dosed with MeAalphaC*. Carcinogenesis 2004;25(8):1525-33.

Glatt H, Pabel U, Meinel W, Frederiksen H, Frandsen H, Muckel E. *Bioactivation of the heterocyclic aromatic amine 2-amino-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole (MeAalphaC) in recombinant test systems expressing human xenobiotic-metabolizing enzymes*. Carcinogenesis 2004;25(5):801-7.

Grønbæk H, Flyvbjerg A, Mellekjær L, Tjønneland A, Christensen J, Sørensen HT, Overvad K. *Serum insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, and breast cancer risk in postmenopausal women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13(11 Pt 1):1759-64.

Hansen M, Hald MT, Autrup H, Vogel U, Bornholdt J, Møller P, Mølck A-M, Lindcrona RH, Poulsen HE, Wallin H, Loft S, Dragsted LO. *Sucrose and IQ induced mutations in rat colon by independent mechanism*. Mutat Res 2004;554(1-2):279-86.

Hansen PB, La Cour A, Lohse C, Holm U, Glasius M, Larsen B. *Biogenic contribution to particles in ambient air*. Abstracts of the European Aerosol Conference 2004. J Aerosol Sci 2004;35(Supplement II): S743-S744. [A]

Hansen ÅM, Wallin H, Binderup ML, Dybdahl M, Autrup H, Loft S, Knudsen LE. *Urinary 1-hydroxypyrene and mutagenicity in bus drivers and mail carriers exposed to urban air pollution in Denmark*. Mutat Res 2004;557(1):7-17.

Helms M, Vastrup P, Gerner-Smidt P, Molbak K. *Dødsfald efter fødevarebårne bakterielle mave-tarm-infektioner*. Ugeskr Laeger 2004;166:491-3.

Helms M, Simonsen J, Molbak K. *Quinolone resistance is associated with increased risk of invasive illness or death during infection with salmonella serotype typhimurium*. J Infect Dis 2004;190:1652-4.

Jacobsen H, Ostergaard G, Lam HR, Poulsen ME, Frandsen H, Ladefoged O, Meyer O. *Repeated dose 28-day oral toxicity study in Wistar rats with a mixture of five pesticides often found as residues in food: alphacypermethrin, bromopropylate, carben-dazim, chlorpyrifos and mancozeb*. Food Chem Toxicol 2004;42(8):1269-77.

Jacobsen NR, Raaschou-Nielsen O, Nexø B, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Vogel U. *XRCC3 polymorphisms and risk of lung cancer*. Cancer Lett 2004;213(1):67-72.

-
- Jenab M, Ferrari P, Slimani N, Norat T, Casagrande C, Overvad K, Olsen A, Stripp C, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Kesse E, Nieters A, Bergmann M, Boeing H, Naska A, Trichopoulou A, Palli D, Krogh V, Celentano E, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, Ocke MC, Peeters PH, Engeset D, Quiros JR, Gonzalez CA, Martinez C, Chirlaque MD, Ardanaz E, Dorronsoro M, Wallstrom P, Palmqvist R, Van Guelpen B, Bingham S, San Joaquin MA, Saracci R, Kaaks R, Riboli E. *Association of nut and seed intake with colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(10):1595-603.
- Jensen VF, Neimann J, Hammerum AM, Molbak K, Wegener HC. *Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? An unbiased review?* *J Antimicrob Chemother* 2004;54(1):274-5.
- Jepsen KF, Abildtrup A, Larsen ST. *Monophthalates promote IL-6 and IL-8 production in the human epithelial cell line A549*. *Toxicol In Vitro* 2004;(18):265-9.
- Johansen C. *Electromagnetic fields and health effects - epidemiologic studies of cancer, diseases of the central nervous system and arrhythmia-related heart disease*. *Scand J Work Environ Health* 2004;30 Suppl. 1:1-30.
- Johansen P, Asmund G, Riget FF. *High human exposure to lead through consumption of birds-hunted with lead shot*. *Environ Pollut* 2004;127(1):125-9.
- Johansen P, Muir DCG, Asmund G, Riget FF. *Human exposure to contaminants in the traditional Greenland diet*. *Sci Total Environ* 2004;331(1-3):189-206.
- Johnsen NF, Hausner H, Olsen A, Tetens I, Christensen J, Knudsen KE, Overvad K, Tjønneland A. *Intake of whole grains and vegetables determines the plasma enterolactone concentration of Danish women*. *J Nutr* 2004;134(10):2691-7.
- Ketzel M, Berkowicz R, Wählin P, Palmgren F. *Modelling the dispersion and transformation of traffic particle emissions in street and urban environment*. Abstracts of the European Aerosol Conference 2004. *J Aerosol Sci* 2004;35(Supplement II):S935-S936. [A]
- Ketzel M, Wählin P, Kristensson A, Swietlicki E, Berkowicz R, Nielsen OJ, Palmgren F. *Particle size distribution and particle mass measurements at urban, near-city and rural level in the Copenhagen area and Southern Sweden*. *Atmospheric Chemistry and Physics* 2004;4:281-92.
- Key TJ, Allen N, Appleby P, Overvad K, Tjønneland A, Miller A, Boeing H, Karalis D, Psaltopoulou T, Berrino F, Palli D, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeny L, Peeters PH, Martinez C, Dorronsoro M, Gonzalez CA, Chirlaque MD, Quiros JR, Ardanaz E, Berglund G, Egevad L, Hallmans G, Stattin P, Bingham S, Day N, Gann P, Kaaks R, Ferrari P, Riboli E. *Fruits and vegetables and prostate cancer: No association among 1,104 cases in a prospective study of 130,544 men in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*. *Int J Cancer* 2004;109(1):119-24.
- Klenø JG, Wolkoff P. *Changes in eye blink frequency as a measure of trigeminal stimulation by exposure to limonene oxidation products, isoprene oxidation products and nitrate radicals*. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77(4):235-43.
- Korner W, Vinggaard AM, Terouanne B, Ma R, Wieloch C, Schlumpf M, Sultan C, Soto AM. *Interlaboratory comparison of four in vitro assays for assessing androgenic and antiandrogenic activity of environmental chemicals*. *Environ Health Perspect* 2004;112(6):695-702.
- Kovats RS, Edwards SJ, Hajat S, Armstrong BG, Ebi KL, Menne B, The Collaborating Group. *The effect of temperature on food poisoning: a time-series analysis of salmonellosis in ten European countries*. *Epidemiol Infect* 2004;132:443-53.
- Ladefoged O, Hougaard KS, Hass U, Sørensen IK, Lund SP, Svendsen GW, Lam HR. *Effects of combined prenatal stress and toluene exposure on apoptotic neurodegeneration in cerebellum and hippocampus of rats*. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004;94(4):169-76.
- Larsen ST, Hansen JS, Hammer M, Alarie Y, Nielsen GD. *Effects of mono-2-ethylhexyl phthalate on the respiratory tract in BALB/c mice*. *Hum Exp Toxicol* 2004;(23):537-45.
- Larsen ST, Hansen R, Hammer M, Tegner U, Poulsen OM, Nielsen GD. *Adjuvant effect of quarternary ammonium compounds in a murine model*. *Toxicol Lett* 2004;151(2):389-98.
-

-
- Larsen ST, Hansen R, Poulsen OM, Nielsen GD. *Adjuvant effect of benzalkonium chloride on the allergen-specific IgE, IgG1 and IgG2a antibody formation in BALB/cJ mice.* Basic Clin Pharmacol Toxicol 2004;(95):94-6.
- Lerbæk A, Rastogi SC, Menné T. *Allergic contact dermatitis from allyl isothiocyanate in a Danish cohort of 259 selected patients.* Contact Dermatitis 2004;51:79-83.
- Lindecrona RH, Dragsted LO, Poulsen M, Vogel U, Autrup H, Mølck A-M. *Effects of sucrose and cornstarch on 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ)-induced colon and liver carcinogenesis in F344 rats.* Cancer Lett 2004;209(1):17-24.
- Madsen AM, Mårtensson L, Schneider T, Larsson L. *Microbial dustiness and particle release of different biofuels.* Ann Occup Hyg 2004;48(4):327-38.
- Matson U, Ekberg L, Afshari A. *Measurement of ultrafine particles. A comparison of two handheld condensation particle counters.* Aerosol Sci Technol 2004;38(5):487-95.
- Meyer HW, Wurtz H, Suadicani P, Valbjorn O, Sigsgaard T, Gyntelberg F; Members of a Working Group under the Danish Mould in Buildings program (DAMIB). *Molds in floor dust and building-related symptoms in adolescent school children.* Indoor Air 2004;4:65-72.
- Miller AB, Altenburg HP, Bueno-de-Mesquita B, Boshuizen HC, Agudo A, Berrino F, Gram IT, Janson L, Linseisen J, Overvad K, Rasmuson T, Vineis P, Lukanova A, Allen N, Amiano P, Barricarte A, Berglund G, Boeing H, Clavel-Chapelon F, Day NE, Hallmans G, Lund E, Martinez C, Navarro C, Palli D, Panico S, Peeters PH, Quiros JR, Tjønneland A, Tumino R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Slimani N, Riboli E. *Fruits and vegetables and lung cancer: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.* Int J Cancer 2004;108(2):269-76.
- Müller AK, Farombi EO, Møller P, Autrup HN, Vogel U, Wallin H, Dragsted LO, Loft S, Binderup M-L. *DNA damage in lung after oral exposure to diesel exhaust particles in Big Blue® rats.* Mutat Res 2004;550(1-2):123-32.
- Murphy LA, White IR, Rastogi SC. *Is hypoallergenic a credible term?* Clin Exp Dermatol 2004;29(3):325-7.
- Netterstrøm B, Ebbenhøj NE. *Arbejdsmiljø og folkesygdomme.* Ugeskr Laeger 2004;166:1566-70.
- Nielsen JB, Kristiansen J. *Remediation of soil from lead-contaminated kindergartens reduces the amount of lead adhering to children's hands.* J Expo Anal Environ Epidemiol 2004. Epub 18. august.
- Olsen A, Knudsen KE, Thomsen BL, Loft S, Stripp C, Overvad K, Møller S, Tjønneland A. *Plasma enterolactone and breast cancer incidence by estrogen receptor status.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13(12):2084-9.
- Painter JA, Molbak K, Sonne-Hansen J, Barrett T, Wells JG, Tauxe RV. *Salmonella-based rodenticides and public health.* Emerg Infect Dis 2004;10(6):985-7.
- Patrick ME, Christiansen LE, Wainio M, Ethelberg S, Wegener HC. *Effects of Climate on Incidence of Campylobacter spp. in Humans and prevalence in broiler flocks in Denmark.* Appl Environ Microbiol 2004;70(12):7474-80.
- Pedersen CB, Raaschou-Nielsen O, Hertel O, Mortensen PB. *New Directions: Air Pollution from Traffic and Schizophrenia risk.* Atmos Environ 2004;38:3733-4.
- Petri AL, Tjønneland A, Gamborg M, Johansen D, Høidrup S, Sørensen TI, Grønbæk M. *Alcohol intake, type of beverage, and risk of breast cancer in pre- and postmenopausal women.* Alcohol Clin Exp Res 2004;28(7):1084-90.
- Piecková E, Wilkins CK. *Airway toxicity of house dust and its fungal composition.* Ann Agric Environ Med 2004;11(1):67-73.
- Randem BG, Burstyn I, Langard S, Svane O, Jarvholm B, Kauppinen T, Bergdahl IA, Johansen C, Hansen J, Partanen T, Kromhout H, Ferro G, Boffetta P. *Cancer incidence of Nordic asphalt workers.* Scand J Work Environ Health 2004;30(5):350-5.
- Rastogi SC, Bossi R, Johansen JD, Menné T, Bernard G, Giménez-Arnau E, Lepoittevin J-P. *Content of oak moss allergens atranol and chloroatranol in perfumes and similar products.* Contact Dermatitis 2004;50(6):367-70.
-

Rastogi SC, Zachariae C, Johansen JD, Devantier C, Menné T. *Determination of methyl dibromogluta-ronitrile in cosmetic products by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection: Method validation.* J Chromatogr A 2004; 1031(1-2):315-7.

Schneider T, Jensen KA, Clausen PA, Afshari A, Gunnarsen L, Wåhlin P, Glasius M, Palmgren F, Nielsen OJ, Fogh CL. *Prediction of indoor concentration of 0.5-4 µm particles of outdoor origin in an uninhabited apartment.* Atmos Environ 2004; 38(37):6349-59.

Skuladottir H, Tjønneland A, Overvad K, Stripp C, Christensen J, Raaschou-Nielsen O, Olsen JH. *Does insufficient adjustment for smoking explain the preventive effects of fruit and vegetables on lung cancer?* Lung Cancer 2004;45(1):1-10.

Soll-Johanning H, Bach E. *Occupational exposure to air pollution and cancer risk among Danish urban mail carriers.* Int Arch Occup Environ Health 2004;77(5):351-6.

Støy J, Hjellund NHI, Mortensen JT, Burr H, Bonde JP. *Semen quality and sedentary work position.* Int J Androl 2004;27(1):5-11.

Sørensen M, Autrup H, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. *Glutathione S-transferase T1 null-genotype is associated with an increased risk of lung cancer.* Int J Cancer 2004;110(2):219-24.

Søsted H, Rastogi SC, Andersen KE, Johansen JD, Menné T. *Hair dye contact allergy: quantitative exposure assessment of selected products and clinical cases.* Contact Dermatitis 2004;50:344-8.

Tjønneland AM, Overvad K, Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, Clavel-Chapelon F, Kesse E, Nieters A, Boeing H, Martinez C, Dorransoro M, Gonzalez CA, Key TJ, Trichopoulou A, Naska A, Vineis P, Tumino R, Krogh V, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Berglund G, Hallmans G, Lund E, Skeie G, Kaaks R, Riboli E. *Dietary fibers in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study.* Ugeskr Laeger 2004;166(25): 2458-60.

Tjønneland A, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Stripp C, Overvad K, Olsen JH. *Lifetime alcohol consumption and postmenopausal breast cancer rate in Denmark: a prospective cohort study.* J Nutr 2004;134(1):173-8.

Tüchsen F, Mikkelsen KL, Hannerz H, Poulsen OM, Bach E. *Work environment and somatic hospital admissions in Denmark 1994-1999.* Sci Total Environ 2004;328(1-3):287-94.

Utsunomiya S, Jensen KA, Keeler GJ, Ewing RC. *Direct identification of trace metals in fine and ultrafine particles in the Detroit urban atmosphere.* Environ Sci Tech 2004;38(8):2289-97.

Vogel U, Laros I, Jacobsen NR, Thomsen BL, Bak H, Olsen A, Bukowy Z, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Nexø BA, Raaschou-Nielsen O. *Two regions in chromosome 19q13.2-3 are associated with risk of lung cancer.* Mutat Res 2004;546(1-2):65-74.

Vogel U, Nexø BA, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Raaschou-Nielsen O. *No association between base excision repair gene polymorphisms and risk of lung cancer.* Biochem Genet 2004;42(11/12):453-60.

Vogel U, Olsen A, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Nexø BA. *No association between GPX Pro¹⁹⁸Leu and risk of basal cell carcinoma.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13(8): 1412-3.

Vogel U, Olsen A, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Nexø BA. *No association between OGG1 Ser³²⁶Cys and risk of basal cell carcinoma.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13(10): 1680-1.

Wellejus A, Bornholdt J, Vogel U, Risom L, Wiger R, Loft S. *Cell-specific oxidative DNA damage induced by estrogen in rat testicular cells in vitro.* Toxicol Lett 2004;150(3):317-23.

Willers S, Hein HO, Jansson L. *Assessment of environmental tobacco smoke exposure: urinary cotinine concentrations in children are strongly associated with the house dust concentrations of nicotine at home.* Indoor Air 2004;14:83-6.

Bøger, rapporter og redegørelser samt bidrag hertil

Campo P, Fechter L, Johnson A-C, Lund SP, Morata T, Pawlas K, Prasher D, Sliwiska-Kowalska M, Starck J, Sulkowski W. *NoiseChem. Noise and industrial chemicals: interaction effects on hearing and balance.* NoiseChem. European Commission; 2004.

Flyvholm M-A. *Computerised product database: registered chemical contact allergens*. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI (eds). *Condensed handbook of occupational dermatology*. Berlin: Springer; 2004. 26. p. 287-299.

Flyvholm M-A. *Sources of information on the occurrence of chemical contact allergens*. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI (eds). *Condensed handbook of occupational dermatology*. Berlin: Springer; 2004. 18. p. 207-211.

Frohn LM. *A study of long-term high-resolution air pollution modelling*. PhD thesis. University of Copenhagen. Niels Bohr Institute for Astronomy, Physics and Geophysics and Risø National Laboratory and National Environmental Research Institute. National Environmental Research Institute, 2004. 444 pp.

Gyntelberg F. *Arbejdsmedicin*. Hansen NE, Haunsø S, Schaffalitzky de Muckadell OB (eds). *Medicinsk Kompendium*. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2004: 2828-2849.

Jacobsen P. *Forgiftninger*. Hansen NE, Haunsø S, Schaffalitzky de Muckadell OB (eds). *Medicinsk Kompendium*. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2004:2894-2944.

Johansen P, Muir D, Asmund G, Riget FF. *Contaminants in the traditional Greenland diet*. National Environmental Research Institute. NERI Technical Report 492: 74 pp. (elektronisk). 2004.
http://www.dmu.dk/1_viden/2_Publikationer/3_fagrapporter/rapporter/FR492.PDF

Johansen P, Petersen HS, Asmund G, Riget FF. *Bly i blod fra mennesker i Nuuk, Grønland – en vurdering af blyhagl fra fugle som forureningskilde*. Danmarks Miljøundersøgelser. Faglig rapport fra DMU 510: 32 s. (elektronisk). 2004.
http://www2.dmu.dk/1_viden/2_publikationer/3_fagrapporter/rapporter/FR510.pdf

Ketzel M. *Dispersion and Transformation of Traffic Exhaust Particles in the Urban Atmosphere*. PhD thesis. Lund University. Department of Physics and National Environmental Research Institute. 139 pp. 2004.

Larsen ST. *Health and safety issues with plasticizers and plasticized materials*. In: Wypych G (ed). *Handbook of plasticizers*. Toronto: ChemTec Publishing; 2004, 17, pp 2-8.

Nøjgaard JK. *Monoterpene oxidation products in relation to the development of indoor eye irritation*. Københavns Universitet; Arbejdsmiljøinstituttet; 2004.

Mogensen BB, Pritzl G, Rastogi SC, Glesne O, Hedlund B, Hirvi J-P, Lundgren A, Sigurdson A. *Musk Compounds in the Nordic environment*. Nordisk Council of Ministers. TemaNord 2004:503: 68 pp. 2004.
<http://www.norden.org/pub/miljo/miljo/sk/TN2004503.pdf>

Sternhufvud C, Karvosenoja N, Illerup JB, Kindbom K, Lükewille A, Johansson M, Jensen D. *Particulate matter emissions and abatement options in residential wood burning in the Nordic countries*. Nordic Council of Ministers. ANP 2004:735:72 pp. 2004.
<http://www.norden.org/pub/miljo/miljo/sk/ANP2004735.pdf>

Vikelsøe J. *Dioxin måleprogram. Statusrapport april 2004. Dioxinmissioner: Mere viden om kilder og emissioner*. I: Miljøministeriet og Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri: Statusredøgørelse for indsatsen mod dioxiner 2003. Miljøstyrelsen. Bilag 1. 29 s. (elektronisk). 2004.
<http://www.mst.dk/kemi/PDF/StatusrapportDioxin2004.pdf>

Wählin P, Ketzel M, Palmgren F. *Dependence on meteorological conditions of traffic particle profiles measured in a street canyon in Copenhagen*. In: Raunemaa T, Yli-Pirilä P, Kajander A (eds). *1st International Symposium on Incomplete Combustion*, November 9-11, 2003, Kuopio, Finland. Kuopio University. Kuopio University Publications C. Natural and Environmental Sciences 2004;172: 142-5.

Wählin P, Palmgren F. *Partikler i luften i København*. Miljøkontrollen, Københavns Kommune. 24 s. 2004.
<http://www.miljoe.kk.dk/BECF2F82-BEE3-4444-8ABA-B367BC47C9E1>

Aamand J, Bruun L, Christensen CBV. *Immunological analysis of pesticides: a new tool in groundwater testing*. Geological survey of Denmark and Greenland Bulletin 2004;4:29-32.

Aktuelle publikationer

Bemærk: På ISMFs hjemmeside www.ismf.dk kan man gå ind i den elektroniske udgave af ”miljø og sundhed”, og herfra linke videre til nedenstående web adresser.

Carcinogener

Report on Carcinogens, Eleventh Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, januar 2005.

<http://ntp.niehs.nih.gov/ntpweb/index.cfm?objektid=72016262-BDB7-CEBA-FA60E922B18C2540>

Elektromagnetiske felter

Forskning om hälsoeffekter av elektromagnetiska fält - en analys av kvalitet, inriktning och problem, Vetenskapsrådet, Sverige, november 2004.

Se rapporten på Institutet för Miljömedicins hjemmeside:

<http://www.imm.ki.se/>

Indeklima

Guidance on the Effects on Health of Indoor Air Pollutants, Committee on the Medical Effects of Air Pollution, Department of Health, UK, december 2004.

Se rapporten på komiteens hjemmeside:

<http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/comeap/state.htm>

Kemiske stoffer

Fate of mercury in the Arctic (FOMA). Skov H, Christensen J, Asmund G, Rysgaard S, Nielsen TG, Dietz R, Riget F. Danmarks Miljøundersøgelser 2004.

http://www2.dmu.dk/1_Viden/2_Publikationer/3_Fagrapporter/rapporter/FR511.pdf

Survey of Estrogenic Activity in the Danish Aquatic Environment, Environmental Project no. 977, 2005.

Se rapporten på Miljøstyrelsens hjemmeside <http://www.mst.dk> under udgivelser og søg i publikationsdatabasen, f.eks. på ”estrogenic activity” i feltet ”ord i titel”.

Luftforurening

Research Report 126, Effects of Controlled Exposure to Ultrafine Carbon Particles in Healthy Subjects and Subjects with Asthma, The Health Effects Institute, januar 2005.

Research Report 128, Neurogenic Responses in Rat Lungs After Nose-Only Exposure to Diesel Exhaust, The Health Effects Institute, januar 2005

Research Report 127, Personal, Indoor, and Outdoor Exposures to PM2.5 and Its Components for Groups of Cardiovascular Patients in Amsterdam and Helsinki, The Health Effects Institute, februar 2005.

Se rapportererne på The Health Effects Institute's hjemmeside:

<http://www.healtheffects.org/news.htm>

Se også:

Luftforureningens historie. Fenger, J. 2004, i serien MiljøBiblioteket på Danmarks Miljøundersøgelser hjemmeside:

http://www2.dmu.dk/1_viden/2_Publikationer/3_miljobib/rapporter/MB05.pdf

Miljöhälsorapport 2005

Se rapporten på Institutet för Miljömedicins hjemmeside

<http://www.imm.ki.se/>

Proceedings og præsentationer

Proceedings of the eighth annual UK review meeting on outdoor and indoor air pollution research, 29-30 March 2004. IEH Web Report 18, december 2004.

<http://www.le.ac.uk/ieh/publications/publications.html>

Præsentationer fra International Society of Occupational and Environmental Health's: Annual Conference "Mold-Related Health Effects" juni 2004.

<http://www.soeh.org/#>

Bidrag til ISMFs formidlingsblad “miljø og sundhed” i 2004

Nr. 24, april 2004:

Loft S. Leder om helbredseffekter af partikler.

Wählin P, Palmgren F, Glasius M. Luftbårne partikler og sundhed - Hvilke partikler? side 3-10.

Rasmussen SE. Flavonoider som biomarkør for indtaget af frugt og grønt. - Et alternativ til kostregulering?, side 11-15.

Mølbak K, Hammerum AM, Wegener HC. Antibiotiske vækstfremmere, side 16-17.

Risom L. Referat af ph.d. afhandling: DNA skade og genregulering efter oksidativt stress induceret af røntgenstråling og dieseludstødningspartikler, side 19-20.

Grandjean P. Forsigtighedsprincippet, side 21.

Supplement nr. 4, juni 2004: Fostre, børn og miljø:

Hass U, Hougaard KS. Kemikalier og dyremodeler, side 5-13.

Hougaard KS. Effekter af stress i fostertilværelsen, side 14-24.

Knudsen LE, Balling H. Biomonitoring af børn, side 25-31.

Høst A, Christensen AE. Børn og allergi. Stiger forekomsten af allergi og hvorfor? side 32-38.

Jensen TK, Weihe P, Budtz-Jørgensen E, Debes F, Grandjean P. Epidemiologisk vurdering af risici ved prænatal methylkviksølvexponering, side 39-47.

Nr. 25, september 2004:

Møller P, Loft S. Interventionsundersøgelser af vitamin C og anthocyaninernes effekt på oxidative DNA skader i humane leukocyter, side 3-10.

Dragsted LO, Vogel U. Er det fedt med sukker? side 11-14.

Hougaard KS, Lund SP. Helbred og støj i arbejdsmiljøet, side 15-17.

Uldum S. Er legionærsygdom mere almindelig end vi tror og hvordan smittes de fleste patienter? side 18-21.

Nøjgaard JK. Referat af ph.d. afhandling: Monoterpen Oxidation Products in Relation to the Development of Indoor Eye Irritation, side 21-23.

Nr. 26, december 2004:

Keiding L. Leder om indeluft.

Olsen A, Tjønneland A. Risikofaktorer for udviklingen af brystkræft i ”Kost, kræft og helbred” kohorten. Fokus på kost og livsstil, side 3-8.

Wolkoff P. Kemien i indeklimaet - sundhedsmæssige aspekter, side 9-12.

Larsen ST, Brandorff NP, Andersen BH, Nielsen GD. Kvartære ammoniumforbindelser. Hvad ved vi? side 13-19.

Madsen AM. Frigivelse af små svampepartikler og svampesporer fra fugtskadede byggematerialer, side 20-23.

Abstracts af foredrag på ISMFs årsmøde november 2004, side 24-38:

Kristensen TS. Hjertekarsygdomme - risikofaktorer i arbejdsmiljøet.

Loft S. Partikulær luftforurening og risiko for hjertekarsygdom.

Rasmussen SE. Kost og forebyggelse af atherosclerose.

Grandjean P. Neurotoxicity as cause of decreased heart rate variability.

Mortensen A. Atherosclerose og kostens phytoøstrogener.

Vang O. Effekten af indol-forbindelser fra korsblomstrede grøntsager i forebyggelsen af tyktarmskræft.

Wellejus A, Bornholdt J, Vogel U, Risom L, Wiger R, Loft S. Estrogen exposure induces oxidative DNA damage in rat testicular cells.

Vogel U, Nexø BA, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Raaschou-Nielsen O. Genetisk be-
tinget variation i DNA reparationsevnen og risiko
for lungekræft i ”Kost, kræft og helbred”.

Bistrup ML. Brug af sundhedskonsekvensvurderin-
ger i Danmark.

Brüsch W. Pesticid- og bakterieforurennet vand i
små private vandforsyninger.

Henriksen V, Bech L, Frederiksen J. Røg fra pri-
vate brændeovne - et sundhedsproblem for naboer.

Meyer HW, Würtz H, Valbjørn O, Suadicani P,
Sigsgaard T, Gyntelberg F. Skimmelsvampe i gulv-
støv og bygningsrelaterede symptomer (BRS) hos
teenage skoleelever. Kun et problem for drenge?

Miljø og sundhed fra 2004 findes i fuldtekst på
ISMFs hjemmeside www.ismf.dk, se under
ISMFs blad/arkiv 2001-2004.

Kalender 2005

Kalenderen kan ses på ISMFs hjemmeside:
<http://www.ismf.dk>, hvorfra der kan linkes
direkte til konferencernes hjemmesider.

Maj

8.-13. maj: 8th International Symposium on Mari-
time Health, Rijeka, Kroatien.
<http://www.ismh8.com/>

10.-12. maj: credo - Cluster of Research into Endo-
crine Disruption in Europe: Prague workshop on
endocrine disrupters, Prag, Tjekkiet.
<http://www.credocluster.info/workshop.html>

10.-13. maj: XXVth International Congress of the
European Association of Poisons Centres and Clini-
cal Toxicologists, Berlin, Tyskland.
<http://www.eapcct.org/congress/congress.php>

15.-19. maj: NIVA: First International Course on:
Biological Monitoring as a Tool for the Evaluation
of Chemical Risks and Exposure of Work, Espoo,
Finland.
http://www.niva.org/courses/2005/15_19_5_05.htm

16.-18. maj: Air Pollution 2005 - Thirteenth Inter-
national Conference on Modelling, Monitoring and
Management of Air Pollution, Cordoba, Spanien.
[http://www.wessex.ac.uk/conferences/2005/air05/in-
dex.html](http://www.wessex.ac.uk/conferences/2005/air05/index.html)

19.-20. maj: International Conference: Ethical Con-
siderations and Future Challenges in Occupational
and Environmental Health - An international Con-
ference in Memory of Olav Axelson, Borgholm,
Öland, Sverige.
<http://www.lio.se/utm/enkel.asp?ArticleId=22231>

23.-25. maj: Risø International Energy Conference.
Technologies for sustainable energy development
in the long term, Risø, Danmark.
<http://www.risoe.dk/conferences/energyconf05>

Juni

4.-7. juni: Vector-borne emerging and re-emerging
pathogens and their infections, Istanbul, Tyrkiet.
borrelia@bluemail.ch

5.-9. juni: International Conference on Heavy Me-
tals in the Environment, Rio de Janeiro, Brasilien.
<http://www.ujf-grenoble.fr/ichmet/>

6.-8. juni: International conference: Hormesis
Implications for Toxicology, Medicine and Risk
Assessment, Amherst, Massachusetts, USA.
<http://www.belleonline.com/2005confHome.html>

6.-10. juni: 7th International Symposium on Poi-
sonous Plants, Utah State University, Logan, Utah,
USA.
<http://extension.usu.edu/conference/events/isopp7/>

12.-15. juni: Occupational and Environmental
Exposures of Skin to Chemicals - 2005, Karolinska
Institutet, Stockholm, Sverige.
[http://www.cdc.gov/niosh/topics/skin/OEESC2/con-
ference_info.html](http://www.cdc.gov/niosh/topics/skin/OEESC2/con-
ference_info.html)

12.-15. juni: 1st international Workshop on Modi-
fiers of Chemical Toxicity: Implications for Human
Health Risk Assessment, Athen, Grækenland.
<http://www.eohsi.rutgers.edu/conference/>

12.-16. juni: Airmon 2005 Fifth International Sym-
posium on Modern Principles of Air Monitoring
(including biomonitoring), Loen, Norge.
<http://www.airmon.org/>

12.-17. juni: 12th international Symposium on Toxicity Assessment, Skiathos, Grækenland.

<http://www.ista12.prd.uth.gr/>

13.-25. juni: Summer School On Modern Methods in Biostatistics and Epidemiology, Cison di Valmarino, Treviso, Italien.

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

15.-16. juni: WHO-workshop: Base stations and wireless networks: Exposures and health consequences, World Health Organization, Geneve, Schweiz.

http://www.who.int/peh-emf/meetings/base_stations_june05/en/

15.-17. juni: Health Protection Agency, UK: The Prevention and Control of Zoonoses. From Science to Policy, Liverpool, UK.

<http://www.hpazoonosesconference.org.uk/>

16.-19. juni: NIVA: First International Course on Peak Exposure and Human Health, Loen, Norge.

<http://www.airmon.org/pdf/First%20International%20Course%20on%20Peak%20Exposure.pdf>

24.-29. juni: The 3rd International Symposium on Natural Antioxidants-Molecular Mechanisms and Health Effects, Shanghai, Kina.

<http://www.cicest.org.cn/isna2005/>

26. juni-1. juli: World Allergy Congress, München, Tyskland.

<http://www.worldallergy.org/congresses/index.shtml>

26. juni-1. juli: INA-10 - The 10th Meeting of the International Neurotoxicology Association, Porvoo, Finland.

<http://www.neurotoxicology.org/ina10.htm>

Juli

3.-7. juli: EEMS2005: Annual Meeting of the European Environmental Mutagen Society. "Environment and human genetic disease - Causes, mechanisms and effects", Kos, Grækenland.

<http://www.eie.gr/eems2005/>

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

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

23.-28. juli: International Union of Microbiological Societies: Microbes in a Changing World, San Francisco, Californien, USA.

<http://www.iums2005.org>

August

21.-25. august: 5th World Congress on Alternatives and Animal Use, Berlin, Tyskland.

<http://www.ctw-congress.de/act2005/>

21.-25. august: The 17th International Epidemiological Association Conference Institute of Health Research, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

<http://www.wce2005.org>

September

3.-8. september: The 9th International Conference on Environmental Mutagens: Global Issues in Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, San Francisco, USA.

<http://www.icem2005.org>

4.-9. september: INDOOR AIR 2005 - The 10th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Beijing, Kina.

<http://www.indoorair2005.org.cn>

11.-14. september: 42nd Congress of European Societies of Toxicology - Eurotox 2005, Krakow, Polen.

<http://www.eurotox2005.org>

12.-16. september: The Fourth International Seminar on Electromagnetic Fields and Biological Effects, Kunming, Kina.

<http://www.ebea.org/bioeffects.pdf>

13.-16. september: Seventeenth Conference of the International Society for Environmental Epidemiology: Sustaining World Health Through Environmental Epidemiology: Setting a New Global Research Agenda, Johannesburg, Sydafrika.

<http://www.isee2005.co.za>

14.-16. september: Environmental Health Risk 2005. Third International Conference on the Impact of Environmental Factors on Health, Bologna, Italien.

<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2005/ehr05/index.html>

18.-21. september: Second International Symposium: Recent Advances in Environmental Health, Jackson, MS, USA.

<http://ccaix.jsums.edu/~sst/SYMPOSIUM/>

26.-29. September: 9th International Symposium Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health. Gyeongju Hilton Hotel, Korea.

<http://home.kosha.net/~neurotox/index2.htm>

Oktober

3.-7 oktober: NIVA: First Russian Course on Occupational Health Risk Assessment and Management, Petrozavodsk, Rusland.

http://www.niva.org/courses/2005/22_26_8_05.htm

4.-6 oktober: Second International Symposium on Nanotechnology & Occupational Health, Minneapolis, USA.

<http://www.cce.umn.edu/conferences/nanotechnology/>

5.-7. oktober: EEH 2005. First International Conference on Environmental Exposure and Health, Atlanta, USA.

<http://www.ce.gatech.edu/research/MESL/EEH2005>

9.-12. oktober CLIMA 2005, Lausanne, Schweiz.

<http://www.clima2005.ch/>

13.-19. oktober: NIVA: Eighth International Course on Introduction to Occupational Epidemiology, Gentofte, Danmark.

http://www.niva.org/courses/2005/13_19_10_05.htm

November

2.-4. november: 2nd International Symposium on Recent Advances in Food Analysis of the International Association of Environmental Analytical Chemistry (IAEAC), Prag, Tjekkiet.

http://www.iaeac.ch/food_home.htm

3.-4. november: NOSA Aerosol Symposium 2005, Göteborg, Sverige.

<http://www.fysik.lu.se/eriksw/nosa/NOSAMain.htm>

10.-11. november: The Third Mycotoxin Forum, Noordwijk aan Zee, Holland.

<http://www.bastiaanse-communication.com/html/3th-wmf.html>

Kalender 2006

27.-29. april: EHE'06 - International Conference on Electromagnetic Fields, Health and Environment, Madeira, Spanien.

<http://www.apdee.org/ehe06/index2.php>

4.-8. juni: Healthy Buildings 2006, Lissabon, Portugal.

<http://www.hb2006.org>

11.-16. juni: Triennial World Congresses on Occupational Health ICOH Centennial Congress, Milano, Italien.

<http://www.icoh2006.it>

19.-22. juni: 9th Environmental Health World Congress of the International Federation of Environmental Health (IFEH), Dublin, Irland.

<http://www.ifeh2006.org/>

2.-7. juli: Chinese Society of Toxicology: 15th World Congress of Pharmacology, Beijing, China.

<http://www.cicst.org.cn>

2.-6. september: 18th Conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE), Paris, Frankrig.

<http://www.paris2006.afsse.fr/>

10.-15. september: International Aerosol Conference 2006, St. Paul, Minnesota, USA.

<http://www.aaar.org/IAC06/index.htm>

21.-24. september: EUROTOX 2006, Dubrovnik, Kroatien.

Info: Danica Prpić-Majić, PhD, Institute for Medical Research and Occupational Health.

<http://www.htd.hr/Eurotox2006.htm>

Kalender 2007

15.-19. juli: ICT XI-International Congress of Toxicology, Montreal, Canada.

<http://www.ict2007.org>

6.-9. september: 19th Conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE), Mexico City, Mexico.

<http://www.iseepi.org/conferences/future.html>

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 til:

Hilde Balling
ISMFs sekretariat
Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S
tlf. 72 22 77 76
e-mail hib@sst.dk
<http://www.ismf.dk>

også hvis du bare har en god idé!