

---

# miljø og sundhed

Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter

Formidlingsblad nr. 32, december 2006

---

Læs i dette nummer om

*Bacillus weihenstephanensis*

phthalaters effekt på immunsystemet

biomarkører for eksponering og effekt af gær-selen

klimaforandringer i et folkesundhedsperspektiv

støj i børn og unges fritidsliv

Se også

aktuelle publikationer

kalender 2007-2008

---

---

## Indhold

<i>Bacillus weihenstephanensis</i> – en opportunistisk patogen bakterie som kan vokse i et køleskab. ....	3
Phthalaters effekt på immunsystemet. Struktur-aktivitets relationer. ....	9
Biomarkører for eksponering og effekt af gær-selen i det danske PRECISE pilot-interventionsstudie. ....	13
Klimaforandringer i et folkesundhedsperspektiv. ....	21
Er der for meget støj i børn og unges fritidsliv. ....	34
Set på internet. ....	36
Kalender 2007-2008. ....	38

## 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.)  
Hilde Balling

12. årgang, nr. 32, december 2006.

Oplag 1.000, tilsendes gratis ved henvendelse til:

ISMFs sekretariat, Sundhedsstyrelsen  
e-mail: [post.ismf@sst.dk](mailto:post.ismf@sst.dk)

Eftertryk mod kildeangivelse.

Tryk: Scanprint A/S  
ISSN 1395-5241  
ISSN elektronisk 1601-4146  
URL: <http://www.ismf.dk/blad/ms0603.pdf>

## Årets sidste nummer

Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter udmønter årligt 2,3 mio. kr. til miljømedicinske forskningsprojekter. Listen over projekter, som har fået støtte i år, kan ses her i bladet.

De forskere, som har modtaget støtte, skriver som regel senere om resultaterne af undersøgelserne her i bladet. Således også denne gang, hvor der er 2 artikler fra projekter, som har modtaget støtte.

Søren Thor Larsen et al. forsker i phthalaters effekt på immunsystemet og beskriver her et projekt, hvis formål var at undersøge, hvilke egenskaber der ligger bag phthalaters adjuvante effekt.

Som led i planlægningen af et europæisk selen-interventionsstudium har Erik Huusfeldt Larsen et al. i et dansk pilotstudium undersøgt biomarkører for eksponering og effekt af selentilskud hos 500 danskere, som havde fået selentilskud i 5 år.

Niels Bohse Henriksen et al. skriver om en ny selvstændig art inden for *Bacillus cereus* gruppen, som er kulderesistent, således at der kan være risiko for vækst af bakterien i fødevarer ved køleskabstemperatur. Det er dog nødvendigt med flere undersøgelser for at kunne vurdere risikoen for vækst i køleskabe.

Sundhedsstyrelsen iværksatte i 2005 et projekt vedrørende unge og støj med det formål at få viden om børns og unges udsættelse for støj i fritiden, herunder i forbindelse med fritidsaktiviteter. Lotte Bælum beskriver resultaterne af dette projekt.

Netop nu er der megen fokus på betydningen af klimaændringer for miljø og helbred, så det er meget relevant med den gennemgang af den eksisterende viden om klimaforandringeres betydning for folkesundheden, som Ulla Brandt har udarbejdet til "miljø og sundhed".

God fornøjelse og rigtig god jul!

Hilde Balling

---

---

## *Bacillus weihenstephanensis* – en opportunistisk patogen bakterie, som kan vokse i et køleskab.

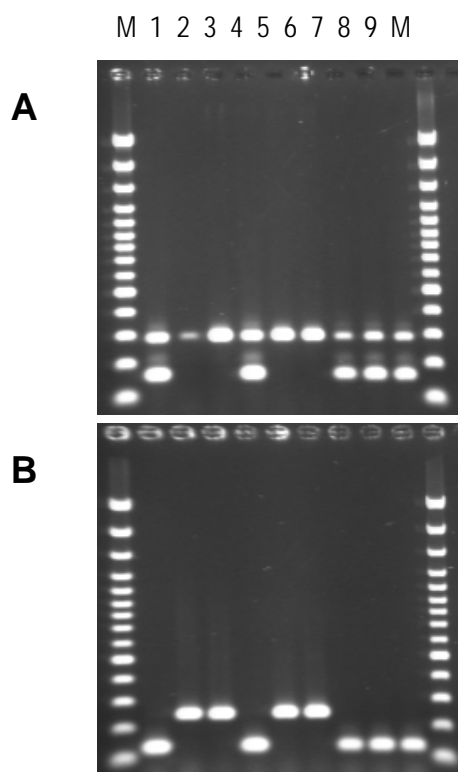
Af Niels Bohse Hendriksen<sup>1</sup>, Bjarne Munk Hansen<sup>1</sup> og Line Thorsen<sup>2</sup>

---

De fleste bakterier fra slægten *Bacillus* er anset for at være harmløse i en sundhedsmæssig sammenhæng; undtagelserne er to arter inden for *Bacillus cereus* gruppen: *B. anthracis* og *B. cereus*. Miltbrandbakterien *B. anthracis* kan forårsage ubehagelige og fatale infektioner på huden, i lungerne og i mave-tarm-kanalen og er altså en meget alvorlig patogen, som dog heldigvis er yderst sjældent forekommende i vores del af verden. *B. cereus* er primært kendt som en fødevarer patogen, som kan give diarree og opkastninger. Disse mave-tarm-infektioner er dog sjældent alvorlige og de er som regel overstået i løbet af et par dage. Undtagelser herfra findes dog beskrevet i den udenlandske litteratur, hvor der senest er rapporteret dødsfald i Frankrig og Belgien forårsaget af madforgiftninger (Lund et al., 2000; Dierick et al., 2005) og i USA forårsaget af lungeinfektioner (Hoffmaster et al. 2004; 2006). Sporer fra *B. cereus* gruppen er vidt udbredte i miljøet og er blandt andet karakteriseret ved at være yderst varmestabile. Det vil sige, at en varmebehandling (Pasterisering), som slår langt de fleste mikroorganismer ihjel i vores fødevarer, ikke vil dræbe bakterier fra *B. cereus* gruppen.

*B. weihenstephanensis* blev i 1998 beskrevet som en ny selvstændig art inden for *Bacillus cereus* gruppen (Lechner et al., 1998). Arten er karakteriseret ved at kunne vokse ved temperaturer mellem 4 og 7° C, men ikke ved temperaturer over 42° C. Bortset fra disse forhold i relation til temperatur har de samme fænotypiske karakterer som *B. cereus*. Genetisk kan arten

identificeres ved hjælp af to polymerase-chain-reaction (PCR) baserede analyser, som dels er rettet mod et for arten specifikt gen for et "cold-shock" protein og dels er rettet mod en specifik sekvens i 16S rDNA generne (Francis et al., 1998; Pruss et al., 1999). Det betyder altså, at *B. weihenstephanensis* er kuldetolerante "cereus" stammer. Det betyder også, at stammer, der ikke er analyseret med hensyn til kuldetolerance eller ved hjælp af de to PCR-assays, vil blive kaldt *B. cereus*.



Figur 1. PCR analyse af kuldetolerance hos *B. cereus* lignende bakterier. A) Gener for to forskellige cold shock proteiner B) Forskelle mellem sekvensen af 16S rDNA generne. Bakterierne i spor 1, 4, 7, 8 og 9 er kuldetolerante og er *B. weihenstephanensis*, mens bakterierne i spor 2, 3, 5 og 6 ikke er kuldetolerante og må derfor henføres til arten *B. cereus*. M er en molekyle størrelses standard.

<sup>1</sup> Afdeling for Miljøkemi og Mikrobiologi, Danmarks Miljøundersøgelser

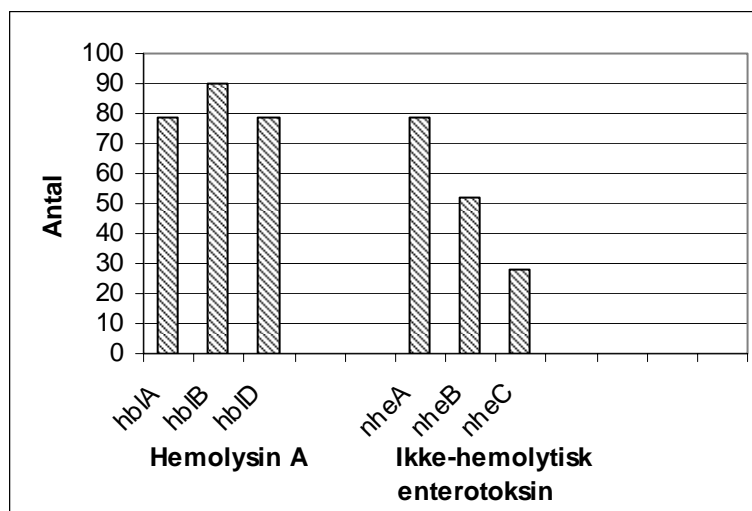
<sup>2</sup> Institut for Fødevarervidenskab, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole



Figur 2. Oversigtskort over lokaliteter hvor forekomsten af *Bacillus cereus* lignende bakterier er blevet kvantificeret.

*B. cereus* findes udbredt overalt i naturen og bliver hyppigt isoleret fra jordprøver og plantematerialer, hvorfor den hyppigt findes i fødevarer, som indeholder plantemateriale. Desuden findes den også hyppigt i andre fødevarer som kød og mælk. Problemerne i mælk og andre mejeriprodukter skyldes primært en spred-

ning af bakterierne fra jord og foder til køernes yvere og derfra til råmælken. Hvordan er det så med *B. weihenstephanensis*, er den også vidt udbredt i naturen? For at undersøge dette blev der samlet jord- og planteprov ind på 17 lokaliteter rundt om i Danmark, hvor der var blevet plantet grønkål. På hver lokalitet blev indsam-



Figur 3. Antallet af *B. weihenstephanensis* isolater fra en lokalitet på Møn, som besidder gener, som kan udtrykkes som henholdsvis Hemolysin A og ikke-hemolytisk enterotoksin. I alt 90 isolater er blevet analyseret ved hjælp af PCR-analyse.

let 5 jordprøver og 10 grønkålsblade, 5 tæt ved jordoverfladen og 5 fra "toppen" af grønkålsplanterne. Antallet af *B. cereus* lignende bakterier blev i alle prøverne opgjort ved hjælp af pladespredning på et agar-medium, hvor det er muligt at identificere *B. cereus* lignende bakterier ud fra deres kolonimorfologi på pladerne. I jordprøverne blev der gennemsnitligt fundet  $1,0 \cdot 10^5$  *B. cereus* lignende bakterier/gram jord, varierende med en faktor på fire mellem de forskellige lokaliteter. På bladene blev der fundet væsentligt færre *B. cereus* lignende bakterier, gennemsnitligt 100/gram tørt bladmateriale. Her var variationen dog meget større end i jorden, idet der var blade, hvorpå der slet ikke fandtes disse bakterier, og enkelte blade, hvor antallet kunne opgøres til mere end  $1 \cdot 10^4$  per gram. Der var en meget klar tendens til at der blev fundet flere af disse bakterier på bladene, der var indsamlet tæt ved jordoverfladen, end på dem fra "toppen".

Fra jord- og bladprøverne blev der isoleret ca. 30 *B. cereus* lignende bakterier fra hver lokalitet, i alt 525, hvoraf de 245 var fra jord og de resterende 280 var fra blade. Alle isolaternes tilhørsforhold til *B. cereus* gruppen blev først verificeret ved hjælp af en specifik PCR-teknik, som bekræftede dette tilhørsforhold (Hansen et

al., 2001). Dernæst blev det undersøgt, om de kunne vokse ved henholdsvis  $6^\circ \text{C}$  og  $42^\circ \text{C}$ , og om de havde genet for det specifikke "cold-shock-protein" samt den specifikke 16S rDNA sekvens. Disse undersøgelser gjorde det klart, at 70 % af isolaterne var kuldeterante. På nogle af lokaliteterne udgjorde de alle isolaterne, mens de på andre kun udgjorde ca. en tredjedel. Der var ingen forskel på forekomsten i jord og på blade. Det betyder altså, at den kuldeterante bakterie *B. weihenstephanensis* er udbredt i den danske natur og at den kan findes i et antal mellem  $10^4$  og  $10^5$ /g jord, og derfor på samme måde som *B. cereus* kan blive spredt til fødevarer.

Spørgsmålet er nu om disse *B. weihenstephanensis* også kan være patogene over for mennesker.

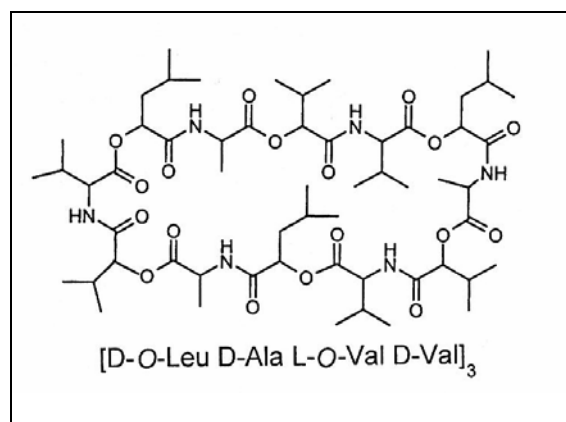
*B. cereus* kan, som sagt, medføre to forskellige gastrointestinale sygdomme: Det diarretiske og det emetiske syndrom.

Det diarretiske syndrom skyldes tilstedeværelsen af enterotoksiner og er kendetegnet ved mavesmerter og vandrig diarre. Inkubationstiden er på 8-16 timer og symptomerne har normalt en varighed på under et døgn. Der er

beskrevet tre forskellige enterotoksiner fra *B. cereus*: Hemolysin BL (HBL), det ikke hemolytiske enterotoksin (NHE) og cytotoxin K. Det formodes, at alle tre enterotoksiner uafhængigt af hinanden kan forårsage sygdom. HBL og NHE er begge tre-protein komplekser, som består af en komponent, som sandsynligvis binder sig til celleoverflader, og to cellelytiske komponenter. Cytotoxin K er derimod et enkelt protein, som også reagerer med celleoverflader. Gensekvenserne for generne, som koder for disse proteiner, er kendte, og det har derfor været muligt at detektere tilstedeværelsen af disse gener ved hjælp af PCR (Hansen og Hendriksen, 2001). For at belyse forekomsten af disse gener i *B. weihenstephanensis* blev 90 isolater fra en jord fra Møn underkastet PCR-analyser for disse gener (Hendriksen et al., 2006). Resultaterne fremgår af fig. 3. Det ses af figuren, at hovedparten af de undersøgte *B. weihenstephanensis* besidder mindst et gen for HBL og NHE. Forskellene mellem forekomsten af de enkelte gener antyder, at der findes små sekvensforskelle mellem generne hos forskellige isolater, som gør, at generne ikke detekteres i alle isolater ved hjælp af PCR-analyserne. Genet for Cytotoxin K blev ikke detekteret hos et eneste af isolaterne. Det betyder, at de fleste *B. weihenstephanensis* isolater har potentiale til at forårsage diarre. Det er da også blevet vist, at *B. weihenstephanensis* stammer kan være cytotoxiske i et mammalt celleassay (Stenfors et al. 2002).

Det emetiske syndrom skyldes dannelse af et toksin i fødevarer og er kendetegnet ved ubehag, kvalme og opkastninger. Inkubationstiden er på en halv til 5 timer og symptomerne har normalt en varighed på under et døgn. Det emetiske toksin, som kaldes Cereulid, er et lille ringformet peptid, som består af tre gentagelser af 4 aminosyrer. På grund af ringstrukturen er toksinet særdeles stabilt og nedbrydes hverken ved kogning, stegning, ekstreme pH forhold eller af proteolytiske enzymer. Cereulid bliver ikke lavet i ribosomerne, som det normalt er tilfældet for proteiner. I stedet bliver det dannet af nogle enzymer. Gernerne, som koder for disse enzymer, er blevet sekventeret (Ehling-Schulz et al., 2006) og gensekvensen er blevet

brugt til at udvikle en PCR-analyse til detektion af emetiske *B. cereus* bakterier (Ehling-Schulz et al., 2004). For at undersøge hvorvidt der blandt *B. cereus* lignende isolater fra den danske natur findes isolater, som er emetiske, blev 921 isolater analyseret med et PCR-assay (Thorsen et al., 2006). Blandt alle disse isolater blev der fundet to, som var positive i analysen. og som altså potentielt set kunne producere cereulid. De to stammer var isoleret fra jord fra den samme lokalitet på Møn. Ved hjælp af LC-HR-MS (Liquid chromatography - high resolution - mass spectrometry) og et mammalt celleassay kunne det da også vises, at de to isolater producerede cereulid i detekterbare mængder, selv ved 8° C. Disse to stammer er begge kuldetolerante og skal derfor henføres til arten *B. weihenstephanensis*. Dette var en stor overraskelse, da man hidtil havde ment, at forekomsten af emetiske isolater var begrænset til en enkelt evolutionær linie af mesofile (middelvarme-elskende) *B. cereus* (Ehling-Schulz et al., 2005).



Figur 4. Kemisk struktur af det emetiske toksin Cereulid. Toksinet er særdeles varmostabilt (15 minutter ved 121° C), det er stabilt ved pH 2-11 og overfor proteolytiske enzymer og det er yderst lipofilt.

Fundet af de to emetiske *B. weihenstephanensis* ændrer synet på under hvilke omstændigheder, der er risiko for vækst og cereulid produktion af emetiske *B. cereus* i fødevarer. Hvor man førhen mente, at der kun var risiko for vækst og cereulid produktion af emetisk *B.*

---

*cereus* i fødevarer, som blev opbevaret ved temperaturer over 10° C (Ehling-Schulz et al. 2004), ved man nu, at selv om fødevarer opbevares ved køleskabstemperatur, er der risiko for at emetiske *B. weihenstephanensis* vokser heri og muligvis producerer cereulid. Hvor meget cereulid, der produceres af *B. cereus*, er afhængig af type af fødevarer samt bl.a. pH, iltkoncentration og temperatur (Jaaskelainen et al. 2004, Agata et al. 2002, Haggblom et al., 2002). Flere undersøgelser er påkrævet for fuldt ud at kunne vurdere risikoen for vækst og cereulid produktion af *B. weihenstephanensis* i fødevarer opbevaret ved køleskabstemperatur.

På grund af det korte sygdomsforløb menes diarre og opkast forårsaget af *B. cereus* at være stærkt underrapporteret (Granum og Lund, 1997). Desuden kan symptomerne forveksles med gastrointestinale sygdomme forårsaget af *Staphylococcus aureus* (opkast) og *Clostridium perfringens* (diarre) (Ehling-Schulz et al., 2004). Den nuværende viden om omfanget af gastrointestinal sygdom forårsaget af *B. weihenstephanensis* er meget begrænset. Van Netten et al. beskrev i 1990 tre fødevarerudbrud med hhv. diarre og opkast i Spanien og Holland, som skyldtes kuldetolerante *B. cereus*. I 1990 var *B. weihenstephanensis* som tidligere nævnt ikke defineret som en bakterieart, men de implicerede bakterier havde samme karakteristika som *B. weihenstephanensis*, nemlig at de kunne vokse ved 4° C, men ikke ved 43° C. De sygdomsfremkaldende bakterier, der var involveret i udbruddene, var derfor højst sandsynligt *B. weihenstephanensis*.

Det kan altså konkluderes, at *B. weihenstephanensis* er en bakterie, som er ganske almindeligt forekommende i naturen og som kan have de samme patogene egenskaber som *B. cereus*, både i relation til at kunne forårsage diarre og til at kunne forårsage opkastninger. Da denne bakterie kan vokse ved de temperaturer, der er i køleskabe, er det sandsynligt, at mennesker ofte bliver eksponeret for bakterien og at den også kan være involveret i tilfælde af gastroenteritis. Sådanne infektioner vil med den hidtidige praksis i den kliniske mikrobiologi blive tilskrevet *B. cereus*.

Tina Thane og Lillian Larsen har udført en stor del af arbejdet i laboratoriet, som ligger til grund for denne artikel.

## Referencer

- Agata N, Ohta M, Yokoyama K. *Production of Bacillus cereus emetic toxin (cereulide) in various foods*. Int J Food Microbiol 2002;73:23-7.
- Dierick K, Van Coillie E, Swiecicka I, Weyfroidt G, Devlieger H, Meulemans A, Hoedemaekers G, Fourie L, Heyndrickx M, Mahillon J. *Fatal family outbreak of Bacillus cereus-associated food poisoning*. J Clin Microbiol 2005;43:4277-9.
- Ehling-Schulz M, Fricker M, Scherer S. *Bacillus cereus, the causative agent of an emetic type of food-borne illness*. Mol Nut Food Res 2004;48:479-87.
- Ehling-Schulz M, Fricker H, Scherer S. *Identification of emetic toxin producing Bacillus cereus strains by a novel molecular assay*. FEMS Microbiol Lett 2004;232:189-95.
- Ehling-Schulz M, Svensson B, Guinebretiere MH, Lindback T, Andersson M, Schulz M, Fricker M, Christiansson A, Granum PE, Martlbauer C, Nguyen-The C, Salkinoja-Salonen M, Scherer S. *Emetic toxin formation of Bacillus cereus is restricted to a single evolutionary lineage of closely related strains*. Microbiology 2005;151:183-97.
- Ehling-Schulz M, Fricker M, Grallert H, Rieck P, Wagner M, Scherer S. *Cereulide synthetase gene cluster from emetic Bacillus cereus: Structure and location on a mega virulence plasmid related to Bacillus anthracis toxin plasmid pXO1*. BMC Microbiol 2006;6:20.
- Francis KP, Mayr R, von Stetten F, Stewart GSAB, Scherer S. *Discrimination of psychrotrophic and mesophilic strains of the Bacillus cereus group by PCR targeting of major cold shock protein genes*. Appl Environ Microbiol 1998;64:3525-9.
- Granum PE, Lund T. *Bacillus cereus and its food poisoning toxins*. FEMS Microbiol Lett 1997;157:223-8.
- Haggblom MM, Apetroaie C, Andersson MA, Salkinoja-Salonen MS. *Quantitative analysis of cereulide, the emetic toxin of Bacillus cereus, produced under various conditions*. Appl Environ Microbiol 2002;68:2479-83.

---

Hansen BM, Leser TD, Hendriksen NB. *Polymerase chain reaction assay for the detections of Bacillus cereus group cells*. FEMS Microbiol Lett 2001;202:209-13.

Hansen BM, Hendriksen NB. *Detection of enterotoxigenic Bacillus cereus and Bacillus thuringiensis strains by PCR analysis*. Appl Environ Microbiol 2001;67:185-9.

Hendriksen NB, Hansen BM, Johansen JE. *Occurrence and pathogenic potential of Bacillus cereus group bacteria in a sandy loam*. Antonie van Leeuwenhoek 2006;89:239-49.

Hoffmaster AR, Ravel J, Rasko DA, Chapman GD, Chute MD, Marston CK, De BK, Sacchi CT, Fitzgerald C, Mayer LW, Maiden MCJ, Priest FG, Barker M, Jiang L, Cer RZ, Rilstone J, Peterson SN, Weyant RS, Galloway DR, Read TD, Popovic T, Fraser CM. *Identification of anthrax toxin genes in a Bacillus cereus associated with an illness resembling inhalation anthrax*. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:8449-54.

Hoffmaster AR, Hill KK, Gee JE, Marston CK, Barun K, Popovic T, Sue D, Wilkinsw PP, Avashia SB, Drumgoole R, Helma CH, Ticknor LO, Okinaka RT, Jackson PJ. *Characterization of Bacillus cereus isolates associated with fatal pneumonias: Strains are closely related to Bacillus anthracis and harbor B. anthracis virulence genes*. J Clin Microbiol 2006;44:3352-60.

Jaaskelainen EL, Haggblom MM, Andersson MA, Salkinoja-Salonen MS. *Atmospheric oxygen and other conditions affecting the production of cereulide by Bacillus cereus in food*. Int J Food Microbiol 2004;96:75-83.

Lechner S, Mayr R, Francis KP, Pruss BM, Kaplan T, Wiessner-Gunkel E, Stewartz GSAB, Scherer S. *Bacillus weihenstephanensis sp. nov. is a new psychrotolerant species of the Bacillus cereus group*. Int J Syst Bacteriol 1998;48:1373-82.

Lund T, De Buyser M-L, Granum PE. *A new cytotoxin from Bacillus cereus that may cause necrotic enteritis*. Mol Microbiol 2000;38:254-61.

van Netten P, van De Moosdijk A, van Hoensel P, Mossel DA, Perales I. *Psychrotrophic strains of Bacillus cereus producing enterotoxin*. J Appl Bacteriol 1990;69:73-9.

Pruss BM, Dietrich R, Nibler B, Martlbauer E, Scherer S. *Correlation of 16S ribosomal DNA signature sequences with temperature-dependent growth rates of mesophilic and psychrotolerant strains of the Bacillus cereus group*. J Bacteriol 1999;181:2624-30.

Stenfors LP, Mayr R, Scherer S, Granum PE. *Pathogenic potential of fifty Bacillus weihenstephanensis strains*. FEMS Microbiol Lett 2002;215:47-51.

Thorsen L, Hansen BM, Nielsen KF, Hendriksen NB, Phipps RK, Budde BB. *Characterization of emetic Bacillus weihenstephanensis, a new cereulide-producing bacterium*. Appl Environ Microbiol 2006;72:5118-21.



---

# Phthalaters effekt på immunsystemet. Struktur-aktivitets relationer.

Af Søren Thor Larsen, Jitka Stilund Hansen og Gunnar Damgaard Nielsen,  
Arbejds miljøinstituttet

---

## Luftvejsallergi – en folkesygdom

Siden 1960'erne har vi oplevet en nærmest epidemisk udvikling i luftvejsallergier og resultatet er, at i dag lider ca. 300.000 danskere af astma, mens op imod en million har høfeber. Derfor er det heller ikke overraskende, at den danske regering har udpeget overfølsomheds sygdomme, herunder luftvejsallergi, som en af Danmarks otte store folkesygdomme. Da stigningen i forekomsten er foregået meget hurtigt, må miljøfaktorer nødvendigvis spille en dominerende rolle for udviklingen. Hvilke miljøfaktorer, der har betydning, vides ikke, men undersøgelser tyder på, at faktorer som kost og udsættelse for luftforureninger er risikofaktorer for udvikling af luftvejsallergi. En af de bedst undersøgte luftforureninger med allergifremmende effekt er dieseludstødningspartikler, men også andre stoffer kan spille en rolle. Således har en række epidemiologiske undersøgelser antydnet, at der findes en sammenhæng mellem udsættelse for phthalater og symptomer på astma eller høfeber, og laboratorieforsøg har vist, at visse phthalater ændrer immunsystemets reaktion over for allergener. Det er således i forsøgsdyr påvist, at visse phthalater kan øge mængden af antistoffer rettet mod samtidigt indgivet antigen, dvs. phthalatet har adjuvanseffekt.

## Stor forskel på de enkelte phthalaters adjuvanseffekt

Der er en markant forskel mellem de forskellige phthalaters evne til at fungere som adjuvanter. Selv en lille ændring af phthalatets struktur eller dets fysiske/kemiske egenskaber har markant effekt på phthalatets adjuvanseffekt. Mekanismen bag phthalaternes adjuvanseffekt er ikke kendt, og det står således ikke

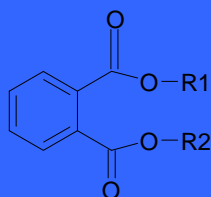
klart, om phthalaternes adjuvanseffekt er medieret via en specifik receptor eller om adjuvanseffekten skyldes en mere uspecifik mekanisme. ISMF har derfor støttet et projekt, der havde til formål at identificere hvilke strukturkemiske og/eller fysiske-kemiske egenskaber, der betinger adjuvanseffekt hos phthalater og beslægtede stoffer.

## Strategi for undersøgelsen

Vores undersøgelse tog udgangspunkt i phthalatet di-(2-ethylhexyl) phthalat (DEHP), som tegner sig for omtrent halvdelen af det årlige, globale forbrug af phthalater på ca. 3,5 millioner tons. DEHP er interessant af flere årsager. Dels sættes stoffet i forbindelse med astma i det hidtil bedst udførte epidemiologiske studie på området (Bornehag et al., 2004) og dels er DEHP det phthalat, der havde den kraftigste adjuvanseffekt i dyreeksperimentelle studier (Larsen et al., 2002). Endvidere kan DEHP øge frigivelsen af stoffet histamin fra basofile granulocytter isoleret fra allergiske personer (Glue et al., 2005). Histaminfrigørelse er årsag til en del af de symptomer, som opleves i forbindelse med en allergisk reaktion. Strategien i nærværende projekt var, med DEHP som referencestof, systematisk at ændre strukturkemiske og fysiske-kemiske forhold for at kunne vurdere hvilke faktorer, der betinger adjuvanseffekten. Hvis effekten af DEHP skyldes en mere eller mindre uspecifik fysisk-kemisk interaktion med cellemembraner, må det forventes, at andre stoffer med samme lipofilitet ("fedtelskende" dvs. med affinitet til fedt) har en lignende adjuvanseffekt. Skyldes adjuvanseffekten af DEHP derimod binding til en specifik receptor, må det forventes, at den tredimensionelle struktur af DEHP molekylet har afgørende betydning.

## Phthalater

Phthalater er en fællesbetegnelse for en gruppe af kemiske stoffer, som alle er kemiske derivater af phthalsyre. På figuren nedenfor symboliserer R1 og R2 de to alkylsidekæder, som kan variere i bl.a. længde. Forskellige phthalater har forskellige anvendelsesområder; phthalater bruges bl.a. til blødgøring af PVC, rustbeskyttelsesbehandling af fabriksnye biler og som hjælpestof i maling, lak og fugemasser. Phthalater, som bl.a. stammer fra byggematerialer, adsorberes til støv. Jo længere tid støvet får lov at ligge på den phthalatholdige overflade, des højere bliver phthalatkoncentrationen i støvet. Når støvet hvirvles op og indåndes, udsættes man dels for phthalat, men også for de allergener, som er en almindelig bestanddel af støv fra f.eks. boliger og kontorer. Rengøring fjerner støv, allergener og adjuvanter og er derfor en væsentlig forebyggelseskilde.



De udvalgte teststoffer blev undersøgt for adjuvanseffekt i en etableret dyremodel, hvor mus injiceres med teststof tilsat et modelallergen, albumin fra hønseæg (ovalbumin, OVA). Administrationsvejen er af mindre betydning for påvisning af adjuvanseffekt. Musenes immunsystem reagerer ved at danne antistoffer specifikt rettet mod det artsfremmede protein OVA. Giver OVA sammen med en adjuvant dannes større mængder antistof end hvis OVA gives alene. Adjuvanseffekten af teststoffet kan vurderes kvalitativt og kvantitativt ud fra produktionen af de OVA-specifikke antistoffer IgE, IgG1 og IgG2a.

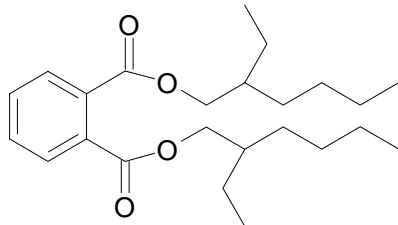
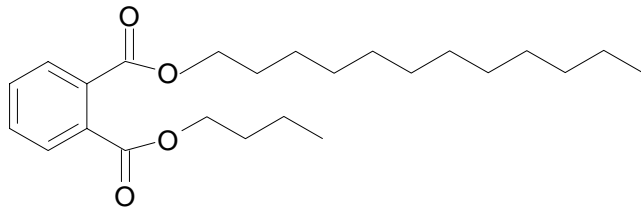
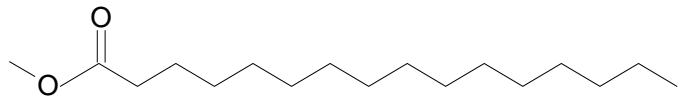
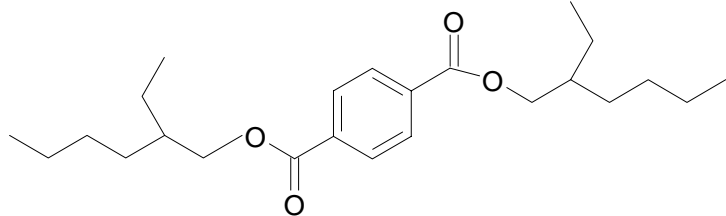
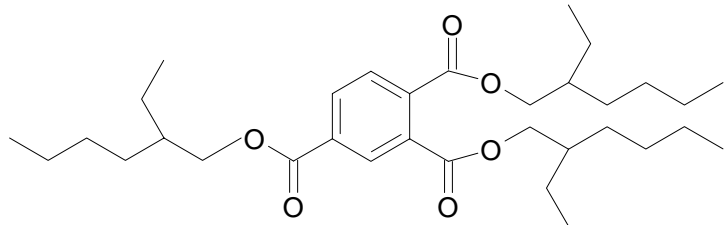
Allergisk astma og allergisk høfeber er begge IgE-medierede allergier, dvs. kroppen har dannet IgE-antistoffer, som specifikt reagerer mod det allergen, der giver anledning til et anfald af høfeber eller astma. Den type af immunrespons, som giver anledning til IgE-medieret allergi, giver hos mus normalt også anledning til dannelse af IgG1-antistoffer. Da phthalater erfaringsmæssigt giver anledning til en begrænset stigning i IgE-produktionen, blev adjuvanseffekten af phthalaterne i nærværende studie primært vurderet på baggrund af IgG1-produktionen.

## Resultater

Adjuvanseffekten af teststofferne blev kvantificeret som det antal gange blandingen teststof/OVA øgede blodets indhold af antistoffer i forhold til behandling med OVA alene, i dette studie anført som "adjuvansfaktor". Eksempelvis havde vores referencestof, DEHP, en adjuvansfaktor på 61, idet mus, som blev injiceret tre gange med 100 µg DEHP i blanding med OVA, viste serumniveauer af IgG1, som var 61 gange højere end kontrolmusene, som blev injiceret tre gange med OVA (figur 1).

## Lipofilitet

For at vurdere hvilken effekt lipofiliteten har for adjuvanseffekten af phthalater undersøgte vi phthalater med forskellig længde af de to alkylkæder (jf. faktaboks). Jo længere kæder, jo mere lipofilt er phthalatet. Vi har vist, at phthalater med to alkylkæder med hver 8 kulstofatomer havde maksimal adjuvanseffekt (Larsen et al., 2002). Vi syntetiserede butyldodecylphthalat (BDP, stof II), som havde en "skæv" fordeling af kulstofatomer (jf. figur 1), så i stedet for 8+8 kulstofatomer havde stoffet 4+12 kulstofatomer i alkylkæderne. Men DBP er stadig et phthalat med en sum af kulstofatomer i alkylkæderne på 16 og dermed samme lipofilitet som DEHP. BDP viste sig at have omtrent samme adjuvansfaktor som DEHP og vi kunne konkludere, at phthalaternes to alkylkæder ikke behøver at være lige lange for at stoffet har adjuvanseffekt, så længe lipofiliteten er den samme som for DEHP.

Navn	2-D struktur	Adjuvans-faktor
Stof I: DEHP Di-(2-ethylhexyl) phthalat		61
Stof II: BDP Butyldodecyl phthalat		68
Stof III: MP Methyl palmitat		1
Stof IV: DOTP Di-(2-ethylhexyl) terephthalat		4
Stof V: TOTM Trioctyl trimellitat		1

Figur 1. Navne og strukturformler for de undersøgte stoffer. Kolonnen yderst til højre angiver, hvor kraftig en adjuvans det pågældende stof er.

---

Det næste spørgsmål, der meldte sig var: har stoffer uden phthalaters struktur adjuvans-effekt, hvis deres lipofilitet er den samme som DEHPs? Det har været foreslået i litteraturen (Seong og Matzinger, 2004), at adjuvans-effekt kan skyldes lipofilitet i sig selv. Derfor undersøgte vi stoffet methylpalmitat (MP, stof III), som har samme lipofilitet som DEHP. DEHP har to funktionelle grupper (estergrupper), mens MP kun har én, og MP indeholder, i modsætning til phthalater, ikke en benzenkerne. MP havde ingen adjuvans-effekt, så vi kunne konkludere, at lipofilitet ikke i sig selv er ensbetydende med adjuvans-effekt. Resultatet er i overensstemmelse med et andet studie, som viste, at MP er inaktivt som adjuvans i mus ved indånding (Hansen et al., in press).

### Struktur

DEHP har to orthostillede (nabostillede) estergrupper (jf. fig 1). Stoffet di-(2-ethylhexyl) terephthalat (DOTP, stof IV) svarer til DEHP, bortset fra at den ene estergruppe er flyttet, således at de to estergrupper er parastillede (står diametralt modsat på benzenringen, jf. figur 1). DEHP og DOTP indeholder således de samme funktionelle grupper og har samme lipofilitet. Vores undersøgelse viste, at når den ene kæde flyttes fra orthostillingen til parastillingen, reduceres adjuvansfaktoren fra 61 til 4, dvs. en reduktion på 90-95 %. DOTP bekræfter således, at en bestemt lipofilitet ikke i sig selv giver adjuvans-effekt og heller ikke antallet af estergrupper ser ud til at være en determinant for adjuvans-effekten.

Er det så strukturen med de orthostillede estergrupper som giver effekten? For at undersøge dette valgte vi stoffet trioctyl trimellitat (TOTM, stof V). TOTM har to orthostillede estergrupper præcis som DEHP, men TOTM har desuden en tredje estergruppe, som gør molekylet mere lipofilt end DEHP. Undersøgelse af TOTM viste, at det var komplet inaktivt mht. adjuvans-effekt. Strukturen med to nabostillede estergrupper med tilsammen 16 kulstofatomer giver altså ikke i sig selv adjuvans-effekt, ligesom lipofilitet heller ikke i sig selv giver adjuvans-effekt – det er kombinationen af de to forhold, som giver effekten.

### Hvad kan vi lære af det?

På baggrund af projektet kan vi konkludere, at hvis et phthalat skal fungere som adjuvans, er der både strukturkemiske og fysisk-kemiske betingelser, som skal være opfyldt. Med phthalater som modelstofgruppe har vores studie vist, at adjuvans-effekt, som er en uønsket effekt af industrikemikalier, kan reduceres eller helt elimineres ved enten at ændre stoffets lipofilitet eller ved at ændre strukturkemien. Disse ændringer af molekylet vil i visse tilfælde kunne foretages uden at stoffet mister sine ønskede tekniske egenskaber, der gør, at stoffet eksempelvis kan anvendes som PVC-blødgører. Vi arbejder i øjeblikket sammen med Danmarks Farmaceutiske Universitet om at udvikle en computermodel til prædiktation af phthalaters adjuvans-effekt. Med phthalater som modelstofgruppe, håber vi således på at kunne bidrage med viden om, hvordan adjuvans-effekt kan undgås i forbindelse med udviklingen af nye kemiske stoffer.

### Referencer

- Bornehag CG, Sundell J, Weschler CJ, Sigsgaard T, Lundgren B, Hasselgren M, Hagerhed-Engman L. *The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study*. Environ Health Perspect 2004;112:1393-7.
- Glue C, Platzer MH, Larsen ST, Nielsen GD, Skov PS, Poulsen LK. *Phthalates potentiate the response of allergic effector cells*. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2005;96:140-2.
- Hansen JS, Larsen ST, Poulsen LK, Nielsen GD. *Does lipophilicity per se induce adjuvant effects? Methyl palmitate as model substance does not affect ovalbumin sensitization*. J Toxicol Environ Health, Part A, in press.
- Larsen ST, Lund RM, Nielsen GD, Thygesen P, Poulsen OM. *Adjuvant effect of di-n-butyl-, di-n-octyl-, di-iso-nonyl and di-iso-decyl phthalate in a subcutaneous injection model using BALB/c mice*. Pharmacol Toxicol 2002;91:264-72.
- Seong SY, Matzinger P. *Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses*. Nat Rev Immunol 2004;4:469-78.

---

# Biomarkører for eksponering og effekt af gær-selen i det danske PRECISE pilot-interventionsstudie

Af Erik Huusfeldt Larsen<sup>1</sup>, Søren Cold<sup>2</sup>, Kim Overvad<sup>3</sup>, Gitte Ravn-Haren<sup>4</sup>, Britta Krath<sup>4</sup> og Lars Ove Dragsted<sup>4</sup>

---

Cirka 500 fynboer i alderen 60-74 år blev randomiseret til supplementering med selen i form af selengær (100, 200 eller 300 µg/dag eller placebo) i 5 år. Efter 5 år blev der udtaget blod og tånegle til undersøgelse for biomarkører for eksponering og effekt af den givne supplementering. Den signifikante forskel på selenindholdet i tånegle, helblod samt plasma for de forskellige dosis-niveauer samt placebo viste, at ikke kun blod, men også tånegle, var velegnede til kontrol af deltagernes compliance i det benyttede dosis-respons design. Der var desuden høj korrelation mellem selenindholdet i tånegle og i helblod samt i plasma. Vi fandt signifikant øget aktivitet af glutathion reductase (GR), målt i erythrocytter, i den højeste dosis-gruppe sammenlignet med placebo, og øget thrombocyt glutathion peroxidase (GPX) aktivitet blandt kvinder supplementeret med 200 eller 300 µg selen/dag. Der var ingen forskel mellem grupperne i plasma GPX eller GR aktivitet, erythrocyt GPX eller GST aktivitet og thrombocyt GR eller GST aktivitet. Der var ingen effekt på genspression, men hvis alle doserede grupper samlet blev sammenlignet med placebo-gruppen, sås en svag, men signifikant nedregulering af GCLC og Fra1, hvilket tyder på genregulering gennem elektrofil-respons elementet.

## Introduktion

Selen er et essentielt grundstof, der indgår i selenocystein (SeCys), der ofte benævnes den 21. aminosyre. Dets funktion udspilles efter specifik inkorporering i antioxidative selenoproteiner, f.eks. glutathion peroxidase (GPX), eller i proteiner med ikke klarlagte biokemiske funktioner, f.eks. selenoprotein P (1). Selen kan desuden inkorporeres non-specifikt som selenomethionin (SeMet) i stedet for methionin i en række svovlholdige proteiner, f.eks. albumin. SeMet kan ikke syntetiseres i mennesker, men tilføres kroppen fra f.eks. planter og kosttilskud med selenholdig gær. Indtaget af selen med kosten i Danmark ligger i området 30-60 µg/dag (2). Resultater med selensupplementering har vist, at stoffet kan beskytte mod cancer (3,4). I det humane cancerforebyggelsesstudie Nutritional Prevention of Cancer (NPC) Trial blev der intervenseret med en selendosis på 200 µg/dag i form af selenberiget gær i ca. 4,5 år og resultaterne blev sammenlignet med placebo (5). De lovende resultater viste en signifikant og markant reduktion af cancerforekomst i tyktarm, prostata og lunger. Den rekrutterede kohorte af ældre amerikanere bestod imidlertid af tidligere hudcancerpatienter, og studiedesignet var anlagt under hypotesen, at selen kunne beskytte mod denne cancerform. Dette viste sig ikke at være tilfældet. I Linxian studiet blev selenberiget gær givet sammen med beta-karoten og vitamin E til en population af kinesere med høj risiko for cancer i mavesækken. Resultatet af undersøgelsen viste en reduceret incidens af mavecancer samt et fald i den samlede dødelighed (6). Det forekommer imidlertid vanskeligt at overføre disse positive resultater til den generelle europæiske befolkning. Dette skyldes flere af de karakteristika, der var gældende for de konkret undersøgte kohorter i USA og Kina, herunder del-

---

<sup>1</sup> Danmarks Fødevarerforskning, Afdelingen for Fødevarerekemi

<sup>2</sup> Onkologisk afd. R, Odense Universitets Hospital

<sup>3</sup> Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital, Klinisk Epidemiologisk Afdeling

<sup>4</sup> Danmarks Fødevarerforskning, Afdelingen for Toksikologi og Risikovurdering

---

tagernes sygdomsstatus, ernæringstilstand samt deres naturlige selenindtag fra kosten. Der er derfor igangsat et initiativ hen mod etablering af et europæisk seleninterventionsstudie Prevention of Cancer by Intervention With Selenium (PRECISE), hvori ca. 42.000 deltagere fra Danmark, Storbritannien og Sverige skal rekrutteres. I studiet, hvis design er et placebo-kontrolleret dobbeltblindet dosis-respons interventionsstudie, vil de udtrukne deltagere blive randomiseret til 100, 200 eller 300 µg/dag af selen som selengær eller placebo (7).

### Baggrund og formål

Som led i planlægningen af PRECISE har der været gennemført to pilotstudier i Danmark og i England i perioden 1999-2004. Det generelle formål med pilotstudierne var at undersøge dels logistiske forhold omkring kontakten til kohortens deltagere samt udlevering af selen-tilskud, dels compliance og at registrere eventuelle bivirkninger. De specifikke formål med det danske pilotprojekt, der er beskrevet i denne artikel, var at:

1. Analysere selen i fuldblod, plasma og tånegle med henblik på at kontrollere studie-deltagernes compliance<sup>5</sup>.
2. Undersøge dosis-respons forholdene for blodprøverne og for tånegle efter 5 års supplementering med henblik på at undersøge, om tånegle kan benyttes som biomarkør for selensupplementering.
3. Bestemme dosis-respons forholdene for induktion af selenoenzymer og fase-II enzymer ved aktivitets- og ekspressionsanalyse.

### Undersøgelserne

Den danske PRECISE pilotkohorte bestod af ca. 500 fynboer i alderen 60-74 år på rekrutteringstidspunktet i 1999. Resultaterne i denne artikel vedrører resultater opnået fra biologisk materiale indsamlet fra denne kohorte. Blod, blodfraktioner samt tånegle blev indsamlet efter

---

<sup>5</sup> Compliance: Et udtryk for hvor godt en medicinbruger følger den behandling, som lægen har ordineret.

5 års supplementering, men inden åbning af koderne bag det dobbeltblindede og randomiserede forsøgsdesign. Under brug af dette design blev deltagerne suppleret med selenberiget gær (SelenoPrecise®) svarende til 100, 200 eller 300 µg Se/dag eller placebo. Prøveindsamlingen blev gennemført ved 5-års besøget på studiecenteret, der var Odense Universitetshospital. På tidspunktet for afslutningen af pilotforsøget var der ca. 420 deltagere tilbage i kohorten, og analyser af selen, enzymaktiviteter og gen-ekspression er foretaget på 105 af disse.

Det benyttede interventionspræparat blev karakteriseret for dets indhold af selenforbindelser, idet gær under fermenteringen omdanner den benyttede natriumselenit til en række organiske selenforbindelser. Resultaterne heraf viste, at mindst 65 % af det samlede indhold af selen i gæren forekom som SeMet (8,9).

### Metoder

#### *Selen i blod og negle*

Koncentrationen af selen i blod og negle blev bestemt med induktivt koblet plasma massepektrometri, ICP-MS (8, 9, 10). Forud for selve målingerne blev negleprøverne opløst ved brug af mikrobølge-assisteret foraskning i salpetersyre. Den analytiske kvalitetssikring viste, at detektionsgrænsen for selenbestemmelserne i negle var 11 ng/g og at den relative standardafvigelse for blod og negleanalyserne var 5-6 %. Nøjagtigheden blev kontrolleret ved hjælp af parallel analysing af matrix-matchende certificerede referencematerialer (CRM). Der blev i alle tilfælde fundet god overensstemmelse mellem de fundne og de certificerede selen-værdier i de pågældende CRM.

#### *Aktivitet af GPX, GR og GST*

Alle enzymaktiviteter målt i erythrocytter, plasma og trombocytter er bestemt spektrofotometrisk (11,12) og relateret til mængde af hæmoglobin (for aktiviteter målt i erythrocytter) eller protein (for aktiviteter målt i plasma og trombocytter). Inter- og intradag variationer for en kontrol prøve var under 7 % .

Tabel 1. Selenkoncentrationer (gennemsnit plus/minus en standard afvigelse) i biomarkører for selensupplementering samt placebo. P-værdier < 0,05 indikerer signifikant parvis forskel på selenværdier for samme biomarkør for placebo og stigende supplementdoser (gruppen "Alle") samt parvis forskel på selenværdier for samme biomarkør mellem grupper (mænd vs. kvinder eller rygere vs. ikke-rygere) for placebo og samme supplementdosis.

Gruppe	Supplementdosis µg/dag	N	Biomarkør					
			Plasma		Helblod		Tånegle	
			Se-værdi ng/ml	P	Se-værdi ng/ml	P	Se-værdi ng/g	P
Alle	Placebo	23	92±11		111±12		508±107	
	100	24	165±32	0,000	226±43	0,000	1023±265	0,000
	200	23	221±41	0,010	334±64	0,000	1425±428	0,001
	300	24	260±58	0,000	432±107	0,000	1930±553	0,000
Mænd	Placebo	9	90±12		107±11		524±98	
	100	12	180±32		244±38		1124±249	
	200	12	231±49		360±63		1560±522	
	300	11	268±51		463±110		2212±522	
Kvinder	Placebo	12	94±11	0,510	114±12	0,200	497±117	0,480
	100	12	150±25	0,017	208±40	0,039	922±249	0,058
	200	11	210±28	0,250	307±55	0,045	1277±240	0,230
	300	13	253±65	0,430	406±101	0,140	1691±474	0,007
Rygere	Placebo	10	96±11		115±14		473±113	
	100	6	149±28		226±43		1023±265	
	200	5	221±56		335±82		1525±451	
	300	4	283±72		454±169		2008±942	
Ikke-rygere	Placebo	13	88±10	0,082	108±9	0,157	540±90	0,110
	100	15	175±32	0,045	242±36	0,015	1077±242	0,170
	200	15	221±33	0,840	334±55	0,990	1371±421	0,180
	300	19	254±55	0,320	427±90	0,510	1909±438	0,900

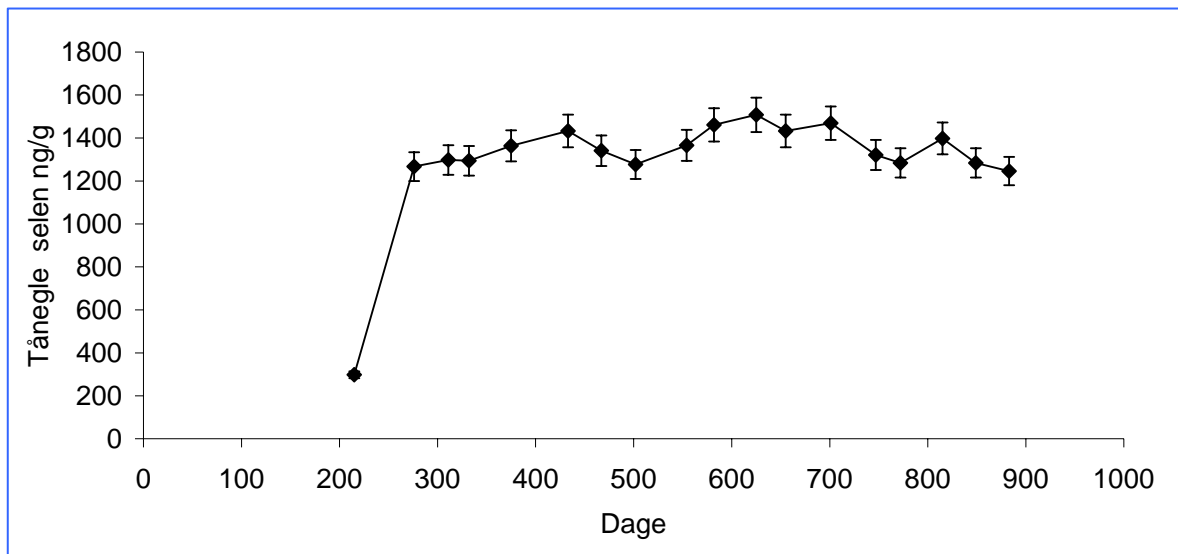
#### *Ekspression af GPX1, AhRR, Fra1, GCLC og QR*

Ekspressionen af GPX type 1 gen (GPX1), aryl-hydrocarbon receptor repressor gen (AhRR) samt generne for glutamat-cystein ligase katalytisk subunit (GCLC - hastighedsbestemmende enzym i glutathionsyntesen), Fra1 (Fos-related antigen, en negativ regulator af elektrophil-respons elementet) og quinon reductase (NQO1) blev undersøgt med PCR-teknik (Polymerase Chain Reactions) (13). GPX1 er et selenoenzym, AhRR er styret af fremmedstof-respons elementet, mens de tre sidste koder for proteiner, der er under indflydelse af elektrophil-respons elementet (EpRE). Dette genregulatoriske element påvirker en række gener, der har betydning i organismens

forsvar mod kræftudvikling, og vores forventning var, at selenindtag vil påvirke signaltransduktion gennem EpRE.

#### Resultater

Resultaterne af selenanalyserne er rapporteret i tabel 1. Alle t-tests for forskelle i selenkoncentration i hver af de undersøgte biomarkører mellem placebo og de tre dosisniveauer er udført efter logaritmetransformation af data. Resultaterne viste, at indholdene af selen i de tre væv (plasma, helblod og tånegle) var indbyrdes signifikant forskellige ( $p < 0,01$ ) for de tre forskellige supplementeringsniveauer med selen samt placebo. Resultaterne viste desuden, at ved en supplementering med 100 µg Se/dag, var selenindholdet i kvinders blod lavere



Figur 1. Selenkoncentration i tånegle som funktion af antal dage efter start på supplementering med 200 µg Se/dag. Personens supplementering med Se startede på dag 0 og første tånegleprøve blev udtaget efter 210 dage.

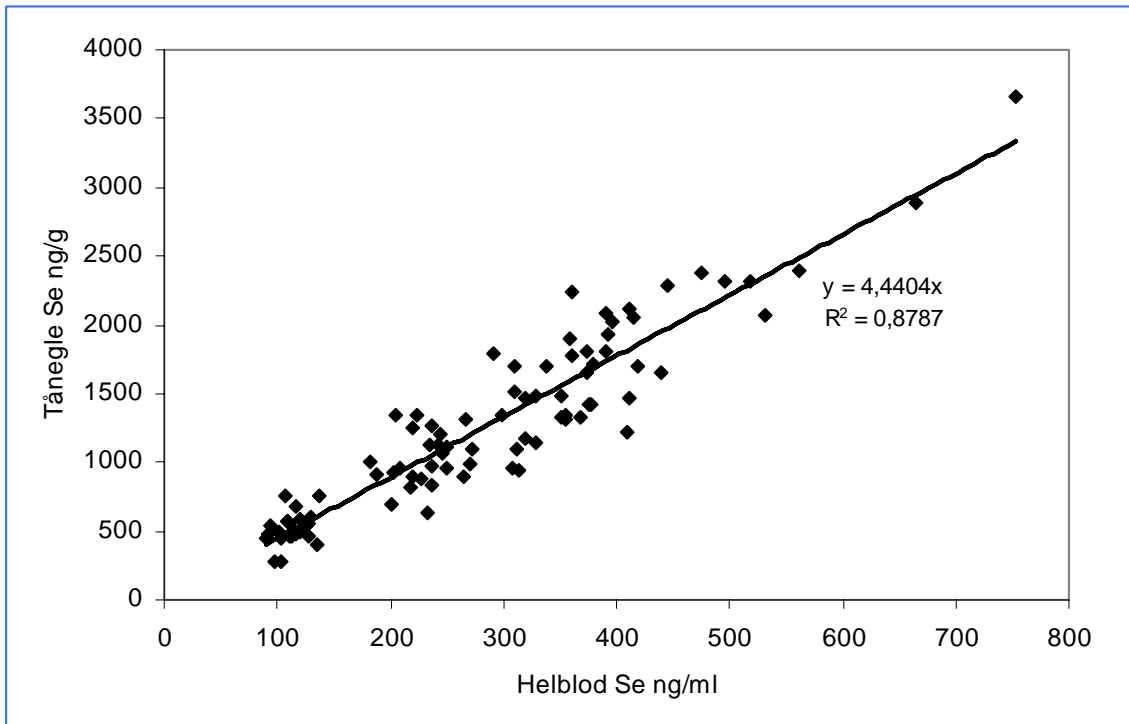
( $p < 0,04$ ) end i mænds. Selenindholdet i plasma og helblod hos rygere, der var supplementeret med 100 µg Se/dag, var lavere ( $p < 0,05$ ) end i blodet fra ikke-rygere i samme doseringsgruppe. Tilsvarende forskelle i selenkoncentration i tånegle for denne doseringsgruppe kunne imidlertid ikke påvises. Derimod viste resultaterne, at selenindhold i tånegle fra kvinder var lavere ( $p = 0,007$ ) end i tånegle fra mænd, der var supplementeret med 300 µg Se/dag, hvorimod de modsvarende værdier i personernes blod ikke var signifikant forskellige.

På grund af tånegles langsomme væksthastighed på anslået 0,03-0,05 mm/dag tager det omtrentligt 12-18 måneder for en tånegl at vokse fra dens basis frem til neglens kant. Med henblik på at bekræfte, at tåneglene ved 5-års prøvetagningen faktisk afspejlede den supplementerede selen og at der var opnået steady state, blev selenindholdet i tånegle fra én forsøgspartager fulgt over tid. Resultaterne i figur 1 viste, at der skete en kraftig øgning i selenkoncentration i tånegle efter ca. 280 dage (ca. 9 måneder) efter påbegyndt supplementering. Denne lag-fase på 9 måneder er således betydeligt kortere end supplementeringsperioden på 5 år.

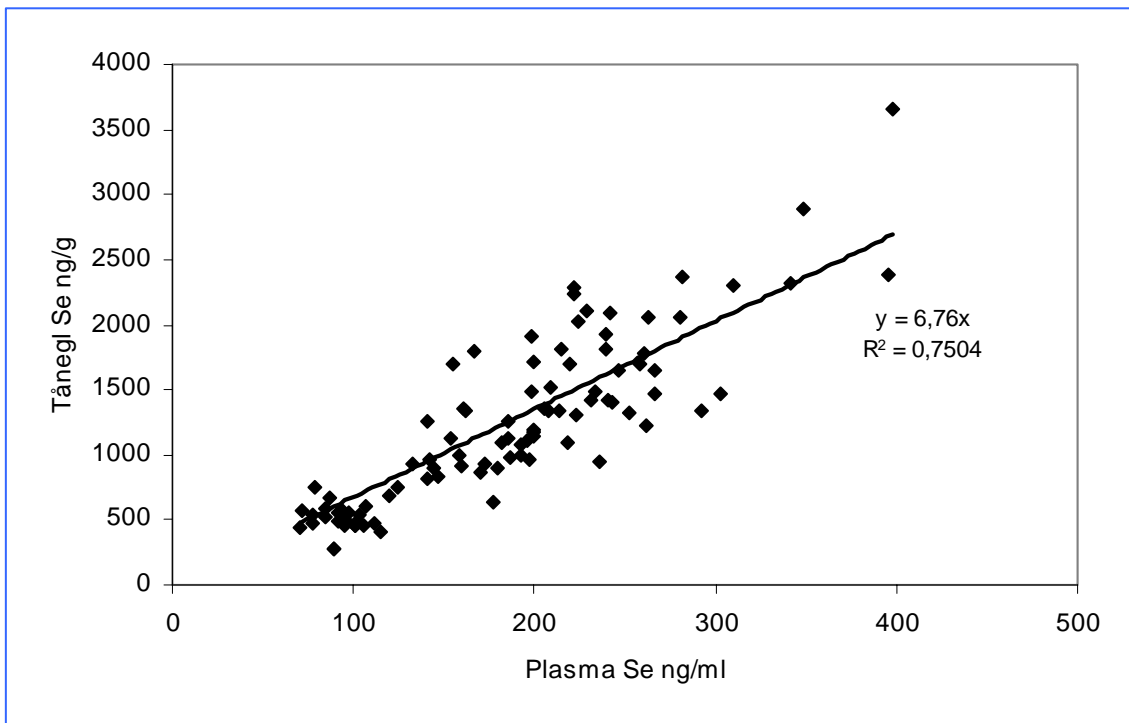
Den gode korrelation ( $R^2 = 0,88$ ) mellem selen i negle og i helblod i figur 2 og mellem negle og plasma ( $R^2 = 0,75$ ) i figur 3 viser, at negleselen er en god markør for selenindholdet i blodbanen. Som nævnt afspejler neglens selenindhold den historiske selenindtagelse mindst 9 måneder før negleklippene blev taget. Derimod viser helblodets selenindhold forholdene inden for få måneder og plasmaets selenindhold forholdene inden for få uger. Alle tre biomarkører viser forskelle (tabel 1) i selenindhold afhængigt af supplementering. Dette viser, at deltagerne har spist de præparater, de var randomiseret til, og dermed udviser god compliance.

Resultaterne i figur 2 og 3 og de tilhørende korrelationskoefficienter viser, at de forskellige biomarkører rangordner på samme måde, men det understøtter ikke direkte biomarkørerne som mål for compliance. Denne rangorden er tilsyneladende ikke afhængig af at biomarkørerne afspejler tre forskellige tidsperioder i deltageres selensupplementering. Korrelationerne var forventelige, idet deltagerne efter 5-års supplementering formodes at være i steady state og at de tilsyneladende ikke har ændret compliance over tid.





Figur 2. Plot af selen i tånegle og i helblod fra samme deltagere.



Figur 3. Plot af selen i tånegle og i plasma fra samme deltagere.

Tabel 2. Effekten af selen supplementering på GPX, GR og GST aktivitet i plasma, erythrocytter og thrombocytter<sup>1</sup>.

		Placebo		100 µg/dag		200 µg/dag		300 µg/dag	
		N	Median	N	Median	N	Median	N	Median
<b>Plasma</b>									
GPX	<i>Alle</i>	28	14,0 (11,0, 15,9)	27	15,0 (12,4, 17,2)	23	14,2 (12,0, 17,4)	27	14,4 (12,6, 16,9)
GR	<i>Alle</i>	28	0,85 (0,72, 1,12)	27	0,85 (0,71, 1,01)	23	0,88 (0,65, 1,06)	27	0,85 (0,74, 0,99)
<b>Erythrocytter</b>									
GPX	<i>Alle</i>	28	92,8 (69,3, 110)	27	99,5 (66,0, 131)	23	96,5 (78,2, 135)	27	99,4 (75,0, 124)
GR	<i>Alle</i>	28	11,5 (9,49, 13,4)	27	11,7 (9,60, 13,0)	23	11,5 (10,1, 12,9)	27	12,4 (10,2, 14,1)*
GST	<i>Alle</i>	28	8,25 (5,20, 12,1)	27	7,72 (5,55, 10,7)	23	8,05 (4,15, 10,7)	27	8,40 (6,08, 12,0)
<b>Thrombocytter</b>									
GPX	<i>Alle</i>	28	202 (80,3, 393)	27	224 (129, 431)	23	300 (84,8, 590)	25	315 (125, 543)*
	<i>Mænd</i>	13	224 (75,8, 371)	12	196 (130, 343)	9	138 (66,3, 473)	14	208 (86,8, 515)
	<i>Kvinder</i>	15	155 (90,8, 427)	15	251 (130, 441)	14	312 (214, 670)*	11	336 (187, 553)*
GR	<i>Alle</i>	27	47,9 (28,8, 65,9)	27	41,6 (20,9, 54,5)	22	49,0 (20,1, 59,9)	25	44,9 (21,5, 70,6)
GST	<i>Alle</i>	27	110 (42,8, 191)	27	69,5 (33,1, 168)	22	107 (32,9, 233)	25	73,8 (33,9, 164)

<sup>1</sup>Alle værdier er givet som median (10., 90. percentil). Aktiviteter målt i plasma og thrombocytter er udtrykt som units per gram protein (U/g Pr) og i erythrocytter som units per gram hæmoglobin (U/g Hb).

\*P < 0,05: significant forskellig fra placebo (med ANOVA test).

Tabel 3. Effekten af selen supplementering på *GPX1*, *GCLC*, *NQO1* og *Fra1* gen-ekspression<sup>1</sup>.

		Placebo		100 µg/dag		200 µg/dag		300 µg/dag	
		N	Median	N	Median	N	Median	N	Median
<i>GPX1</i>	<i>Alle</i>	27	0,90 (0,55, 1,54)	26	0,88 (0,55, 1,30)	23	0,82 (0,71, 1,34)	26	0,86 (0,59, 1,41)
<i>GCLC</i>	<i>Alle</i>	27	0,98 (0,62, 1,59)	26	0,75 (0,47, 1,08)	23	0,86 (0,49, 1,37)	26	0,75 (0,57, 1,42)
<i>NQO1</i>	<i>Alle</i>	27	0,98 (0,52, 1,59)	26	0,74 (0,50, 1,13)	23	0,81 (0,56, 1,10)	26	0,84 (0,49, 1,33)
<i>Fra1</i>	<i>Alle</i>	27	1,08 (0,25, 2,85)	26	0,66 (0,11, 1,77)	23	0,44 (0,13, 1,34)	26	0,53 (0,12, 2,18)

<sup>1</sup>Alle værdier er præsenteret som medianer (10., 90. percentil).

---

Sammenlignet med placebo var thrombocyt GPX aktivitet signifikant øget i den højeste dosis-gruppe (tabel 2). Denne effekt var køns-specifik, idet en inddeling efter køn viste, at kun kvinderne responderede på selen supplementeringen med øget thrombocyt GPX aktivitet ved de 2 højeste doser. Aktiviteten af GR målt i erythrocytter var signifikant øget i højeste dosis-gruppe sammenlignet med placebo-gruppen, mens vi ikke fandt nogen forskel mellem grupperne på plasma og erythrocyt GPX aktivitet, på plasma og thrombocyt GR aktivitet eller på erythrocyt og thrombocyt GST aktivitet.

Vi fandt ingen forskel i gen-ekspression af GPX1, Fra1, GCLC, NQO1 eller AhRR målt i leukocyter, når alle grupper blev testet mod hinanden (tabel 3). Hvis de selen-supplementerede grupper blev testet samlet mod placebo-gruppen, fandt vi en signifikant lavere ekspression af Fra1 og GCLC med selen supplementering, mens gen-ekspressionen af NQO1 ligeledes var lavere udtrykt hos de supplementerede, dog var denne ikke statistisk signifikant.

### Konklusion og perspektiver

De påviste forskelle i selenindholdet i henholdsvis plasma, fuldblod og tånegle, afhængigt af doseringsniveau, har vist, at selenindholdet i de tre væv er velegnede som biomarkører for eksponering med selen og viste compliance i det dobbelt-blindede og placebo-kontrollerede humane PRECISE pilot-interventionsstudie. Da tånegleklip, i modsætning til blodprøver, ukompliceret kan tages hjemme af den enkelte forsøgsdeltager, er neglene velegnede til brug i et internet-baseret studie.

Hvad angår biomarkørerne for effekt, steg thrombocyt GPX aktiviteten med øget selenindtag, men kun i kvinder og kun ved doserne 200 og 300 µg Se/dag. Dette tyder på, at thrombocyt GPX aktiviteten først mættes ved plasma selen koncentrationer over 200 ng/ml. Plasma og erythrocyt GPX var ikke påvirket af selen supplementering. Der foreligger desværre ikke baseline prøver, og variationen mellem individer er stor for sådanne målinger.

Men hvis vi antager, at plasma selen koncentrationen målt i placebogruppen er udtryk for deltagernes plasma selen status inden supplementering, kan den manglende effekt på plasma og erythrocyt GPX forklares, idet disse aktiviteter er mættede ved koncentrationer på 70-90 ng/ml og højere. En forskel i ekspressionen af GXP1 mellem grupperne var derfor heller ikke forventet, eftersom en lavere ekspression kun kan ventes ved selenindtag under 40µg/dag. Vi fandt som ventet ingen påvirkning af AhRR, der i denne undersøgelse var taget med som en slags negativ kontrol, hvor vi ikke forventede at se effekt som følge af selensupplementering. Vi så til gengæld en signifikant induktion af AhRR blandt de deltagende rygere.

Vi fandt ingen induktion af udvalgte phase 2 enzymer i blodet, hverken på aktivitets- eller gen-ekspressionsniveau, udover øget erythrocyt GR aktivitet. Dyreforsøg har tidligere vist, at selen i høje doser kan inducere ekspressionen af EpRE-regulerede gener i andre organer. Det er også blevet observeret, at påvirkninger af EpRE kan føre til opregulering af generne (højere ekspression) i nogle organer og nedregulering i andre under samme behandling. Hvis dette også er tilfældet i mennesker, tyder vores resultater på, at gen-ekspression målt i leukocyter muligvis kan bruges som markør for påvirkning af ekspressionen i andre organer. Hvis selen har en effekt på ekspressionen alene i leukocyterne, er der derimod tale om en nedregulering. Det vil kræve videre undersøgelser at udrede betydningen af disse observationer.

Projektet var støttet af ISMFs Fond

### Referencer

1. Behne D, Gessner H, Kyriakopoulos A. *Information on the selenium status of several body compartments of rats from the selenium concentrations in blood fractions, hair and nails.* J Trace Elem Med Biol 1996;10:174-9.
2. Larsen EH, Andersen NL, Møller A, Petersen A, Mortensen GK, Petersen J. *Monitoring the content and intake of trace elements from food in Denmark.* Food Addit Contam 2002;19:33-46.

- 
3. Ip C, Zhu Z, Thompson HJ, Lisk D, Ganther HE. *Chemoprevention of mammary cancer with Se-allylselenocysteine and other seleno-amino acids in the rat*. *Anticancer Res* 1999; 19:2875-80.
  4. Ip C, Birringer M, Block E, Kotrebai M, Tyson JF, Uden PC, Lisk DJ. *Chemical speciation influences comparative activity of selenium-enriched garlic and yeast in mammary cancer prevention*. *J Agric Food Chem* 2000;48:2062-70.
  5. Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, Davis LS, Glover RA, Graham GF, Gross EG, Krongrad A, Leshner JL, Park HK, Sanders BB, Smith CL, Taylor JR. *Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin a randomized controlled trial - A randomized controlled trial*. *JAMA* 1996;276: 1957-63.
  6. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo WD, Dawsey S, Wang GQ, Yang CS, Zheng SF, Gail M, Li GY, Yu Y, Liu BQ, Tangrea J, Sun YH, Liu FS, Fraumeni JF, Zhang YH, Li B. *Nutrition intervention trials in Linxian, China – supplementation with specific vitamin mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population*. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1483-92.
  7. Rayman MP. *The importance of selenium to human health*. *Lancet* 2000;356:233-41.
  8. Larsen EH, Sloth JM, Hansen JM, Moesgaard S. *Selenium speciation and isotope composition in <sup>77</sup>Se-enriched yeast using gradient elution HPLC separation and ICP-dynamic reaction cell-MS*. *JAAS* 2003;18:310-6.
  9. Larsen EH, Hansen M, Paulin H, Moesgaard S, Reid M, Rayman M. *Speciation and bioavailability of selenium in yeast-based intervention agents used in cancer chemoprevention studies*. *J AOAC Int* 2004;87:225-32.
  10. Sloth JJ, Larsen EH. *The application of inductively coupled plasma dynamic reaction cell mass spectrometry for measurement of selenium isotopes, isotope ratios and chromatographic detection of selenoamino acids*. *JAAS* 2000;15:669-72.
  11. Dragsted LO, Pedersen A, Hermetter A, Basu S, Hansen M, Haren GR, Kall M, Breinholt V, Castenmiller JJ, Stagsted J, Jakobsen J, Skibsted L, Rasmussen SE, Loft S, Sandstrom B. *The 6-a-day study: effects of fruit and vegetables on markers of oxidative stress and antioxidant defense in healthy nonsmokers*. *Am J Clin Nutr* 2004;79:1060-72.
  12. Wheeler CR, Salzman JA, Elsayed NM, Omaye ST, Korte Jr DW. *Automated assays for superoxide dismutase, catalase, glutathion peroxidase, and glutathion reductase*. *Anal Biochem* 1990;184:193-9.
  13. Dragsted LO, Krath B, Ravn-Haren G, Vogel UB, Vinggaard AM, Bo Jensen P, Loft S, Rasmussen SE, Sandstrom TB, Pedersen A. *Biological effects of fruit and vegetables*. *Proc Nutr Soc* 2006;65:61-7.
- ## Bevillinger fra ISMF i 2006
- Følgende projekter har i 2006 modtaget tilskud fra ISMF:
- Lisbeth E. Knudsen, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet. *Føtal og maternel eksponering for bromerede flammehæmmere - biomonitoring af udsættelse for en potentielt farlig stofgruppe, som forekommer i miljøet* - 540.000 kr.
- Ole Raaschou-Nielsen, Kræftens Bekæmpelse. *Trafikstøj ved hjemmearbejde og risiko for hjertekarsygdom og død* - 600.000 kr.
- Gunnar Toft, Arbejdsmedicinsk Klinik, Århus Sygehus. *Human reproduktiv sundhed efter eksponering for persistente organochlorforbindelser i fostertilstanden* - 478.000 kr.
- Ulla Vogel, Arbejds miljøinstituttet. *Inflammation, Risiko for Akut Koronar Syndrom og Genmiljø Interaktioner (IMAGE)* - 600.000 kr.
- I prioriteringen indgik 25 støtteværdige ansøgninger til et samlet beløb på ca. 13 mio. kr. Dækningsprocent: 17.
-

---

## Klimaforandringer i et folkesundhedsperspektiv

Af Ulla Kristine Brandt, praktikant hos Det Økologiske Råd, kandidatstuderende i folkesundhedsvidenskab ved Syddansk Universitet, Esbjerg

---

**Sundhedseffekterne af klimaforandringerne er blevet et varmt emne i national og international politik og debat. Klimaforandringer vil komme til at påvirke menneskets sundhed på mange måder – mest negative (1,2). Figur 1 viser en skematisk oversigt over hvordan klimaforandringerne kan påvirke menneskers sundhed. Den centrale del af figuren viser de overordnede effekter af klimaforandringerne. Kasserne i højre side viser, hvordan de kausale mekanismer kan være meget komplekse, og nogle sundhedseffekter vil derfor først vise sig forskudt i forhold til selve klimaforandringen. Som det kan ses, vil klimaforandringerne komme til at påvirke flere vigtige sundhedsdeterminanter samt udbredelsen af smitsomme sygdomme.**

### *Den globale sygdomsbyrde af klimaforandringerne*

Den globale sygdomsbyrde i år 2000, som kunne tilskrives klimaforandringer, er blevet anslået af WHO i form af en standardiseret risikovurdering. Det blev beregnet, at klimaforandringerne i år 2000 var skyld i 160.000 dødsfald og 5.500.000 mistede DALYs (disability-adjusted life-years) (fra malaria, underernæring, diaré, hedebølger og oversvømmelser), hvilket er vist i tabel 1. Den totale sygdomsbyrde er relativt lille i forhold til andre risikofaktorer, men hvor mange andre risikofaktorer bliver mindre med tiden, ser de risici, der er forbundet med klimaforandringer, ud til at være stigende (3).

### *Forebyggelse og tilpasning*

Sundhedsvæsenet er en af de sektorer, man forventer vil blive berørt af klimaforandringerne. I fremtiden vil beslutningstagere og personale være nødt til at implementere nye strategier for at forebygge og reducere de skadelige virkninger

Tabel 1. Den globale sygdomsbyrde som kan tilskrives klimaændringer.

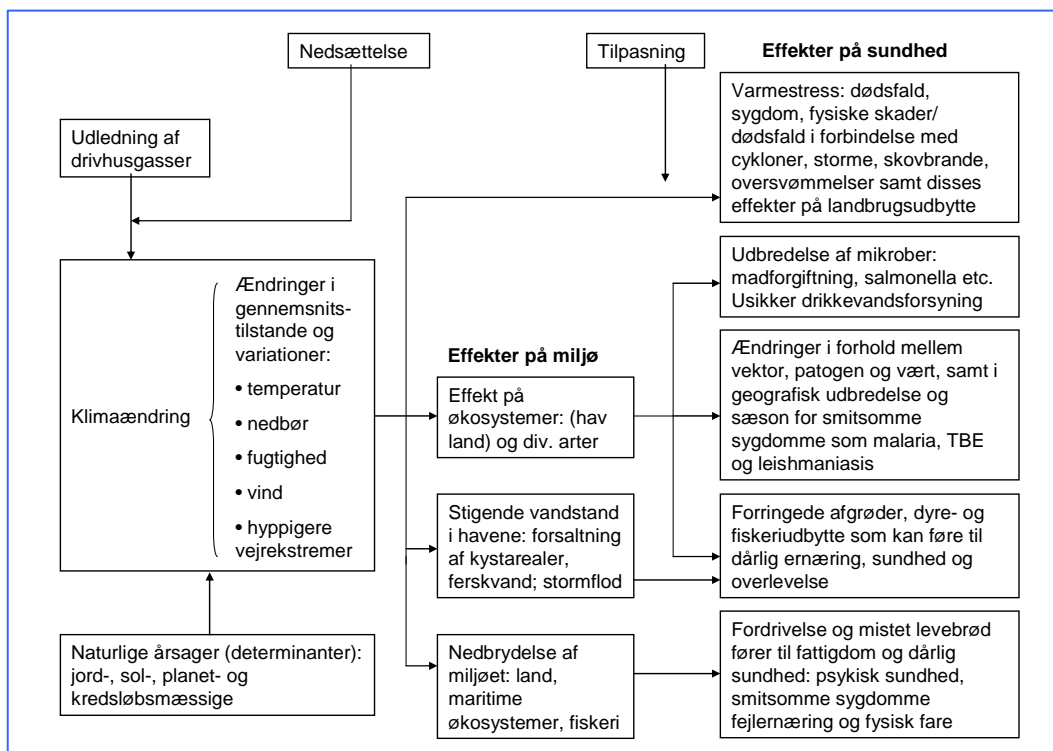
Modifieret fra: Climate change and human health - risks and responses, World Health Organization 2003.

Region	Total DALYs (tusind)	DALYs / million befolkning
Afrikansk region	1894	3071,5
Østlig Middelhavs region	768	1586,5
Latinamerikansk og Karibisk region	92	188,5
Sydøstasiatisk region	2572	1703,5
Vestlig Stillehavs region*	169	111,4
I-lande**	8	8,9
Verden	5517	920,3
* uden I-lande; ** og Cuba		

af forandringerne. For at gøre dette på den mest hensigtsmæssige måde, vil det være nødvendigt at anlægge et "upstream" perspektiv i alle dele af indsatsen og ikke fokusere på enkelte sygdomsfremkaldende elementer. Politikere og sundhedsvæsener i Europa bliver nødt til at forberede sig på det ændrede sygdomsbillede. Beviser for og forberedelse på skadelige sundhedsvirkninger vil styrke forebyggelses- og beredskabsarbejdet, og det vil kunne hjælpe til at prioritere reguleringsstrategier. Hvis denne globale udfordring for folkesundheden skal tages op, er det nødvendigt med et tværfagligt samarbejde imellem natur-, social- og sundhedsvidenskaberne samt mellem rige og fattige lande på et meget højere niveau end vi har i dag (4).

### *Forskning*

Inden udsigten til menneskeskabte klimaforandringer var epidemiologer ikke særligt interesserede i relationerne mellem klima og sundhed. Der har dog været noget forskning om hede-bølger, oversvømmelser og smitsomme sygdomme.



Figur 1. Skematisk fremstilling af de overordnede områder, hvor klimaforandringerne forventes at kunne påvirke menneskers sundhed. Nedsættelse referer til konkret primær forebyggelse (nedbringelse af udledning af drivhusgasser). Tilpasning (en form for sen primær forebyggelse) indeholder interventioner, som kan mindske de skadelige sundhedspåvirkninger.

Modificeret fra: McMichael AJ, Woodruff RE, Hales S. *Climate change and human health: present and future risks*. The Lancet 2006;367:859-69.

domme samt om klimaets betydning for faldende landbrugsudbytte og sult. Det er vigtigt, at fremtidens debat kommer til at indeholde en erkendelse af flere omfattende sundhedsrisici ud over de, der allerede bliver diskuteret. Heldigvis ser en ny vinkel ud til at være på vej. Den indeholder et bredere spektrum af sundhedsfare som følge af social, demografisk og økonomisk påvirkning af klimaforandringer (5).

### Klimamodeller

De modelberegninger, der laves, indeholder så mange usikkerheder omkring fremtidige udslip af drivhusgasser og samfundsudvikling, at forudsigelser om klimaforandringernes sundhedseffekter er meget usikre. Det er dog på trods af dette vigtigt at forsøge at lave skøn over fremtidige sundhedskonsekvenser. Det er ikke muligt at forbinde den enkelte vejrbegebenhed ude-

lukkende med klimaforandringerne, men sandsynligheden for at en bestemt begivenhed sker under ændrede klimatiske forhold kan estimeres. De faktiske sundhedskonsekvenser vil blive stærkt påvirket af lokale miljømæssige og socio-økonomiske forhold og af en række sociale, institutionelle, teknologiske og adfærdsmæssige tilpasninger for at reducere hele spektret af sundhedseffekter (6).

### Sundhedskonsekvenser af klimaforandringer i Europa

"Klimaændringer er ikke kun noget, der sker om 100 år. Vi oplever dem allerede. Og ændringerne bliver med stor sandsynlighed større i fremtiden. Klimaændringer i Danmark har betydning for mange sektorer i samfundet og for vandressourcer, sundhed og naturlige økosystemer" DMI 2006 (7).

---

De voldsomste effekter af klimaforandringerne vil ramme polerne og de tropiske egne. Forandringerne vil derfor ramme hårdest i udviklingslandene og generelt hos fattige mennesker i alle lande. Der vil generelt være en dårlig tilpasningsevne til forandringerne i de fleste udviklingslande, bl.a. på grund af fattigdom. Her ved øges verdens ulighed, hvad angår sundhed samt adgang til tilstrækkeligt med føde, rent vand og andre ressourcer. Men også i Europa vil man opleve forandringerne mange steder. FN's klimapanel IPCC vurderer, at klimaforandringerne overordnet set vil have flere skadelige end gavnlige sundhedseffekter. Derfor er de skadelige effekter i fokus for denne artikel. Men der vil også være gavnlige effekter. Især her i det kolde nord vil man måske opleve positive effekter af den forøgede temperatur, som til gengæld vil have fatale konsekvenser andre steder på jorden, som nævnt ovenfor. Den globale opvarmning vil sandsynligvis føre til færre kuldedødsfald i Europa. Denne effekt forventes at kunne være forholdsvis omfattende visse steder og er derfor beskrevet senere i artiklen. Andre positive effekter inkluderer: mindre eksponering overfor pollen som følge af mindre produktion eller kortere sæson, færre vandbårne infektioner på grund af mindre regnfald og færre vektorbårne infektioner på grund af ændrede forhold i vektorernes habitater. Endvidere vil nogle steder på de nordlige breddegrader, som før har været for kolde, muligvis i fremtiden kunne bruges til landbrug, hvorimod mange varmere landes landbrugsarealer vil blive truet af ørkenspredning. Yderligere vil ændrede havtemperaturer måske give nye populationer muligheder for fiskeri. Disse effekter er mere usikre og vil sandsynligvis have mindre betydning (1,2,6,8,9).

### Klimaforandringernes påvirkning af sundhedsdeterminanter

Som det er illustreret i figur 1, vil klimaforandringerne sandsynligvis komme til at påvirke flere vigtige sundhedsdeterminanter. Konsekvenserne af klimaforandringerne vil primært kunne mærkes i form af hyppigere eller voldsommere vejrestremer. Det forventes, at kraf-

tige hedeølger, skybrud og storme oftere vil ramme Europa.

### Hedeølger

De fleste klimaforskere er enige om, at den globale opvarmning vil medføre hyppigere og mere intense hedeølger. Den globale gennemsnitstemperatur steg med 0,6° C i det 20'ende århundrede og førende klimaforskeres modelberegninger og Det Internationale Klimapanel (International Panel on Climate Change - IPCC) forudser, at temperaturen på kloden frem til år 2100 i gennemsnit vil stige med mellem 1,4 og 5,8° C. I Europa er den gennemsnitlige temperaturstigning i løbet af det 20'ende århundrede på 0,95° C. I 2003 oplevede Europa den varmeste sommer i 500 år, og studier har vist, at den voldsomme hedeølge passede med eksisterende klimamodeller og i høj grad kunne sættes i forbindelse med menneskeskabt opvarmning (1,2,6,8).

### Temperaturstigningernes sundhedskonsekvenser

Den utrolig varme sommer i 2003 havde alvorlige sundhedsmæssige konsekvenser. I løbet af denne sommer døde der op til 45.000 mennesker i Europa som følge af de høje temperaturer, som i gennemsnit var 3,5° C højere end det normale. De mest almindelige varmerelaterede sundhedskonsekvenser er: hudlæsioner, træthed, kramper, varmeudmattelse, besvimelse og hedeslag. Hvis den globale opvarmning fortsætter, mener forskere, at somre som denne vil blive reglen snarere end undtagelsen i fremtiden (10,11).

### Urban heat island effect

Mennesker, som bor i storbyer, bliver hårdere ramt af hedeølger end de, som bor på landet. Bymiljøet med meget sort asfalt, andre store mørke overflader og få træer fremprovokerer et fænomen kendt som "urban heat island effect". Det betyder, at den lokale temperatur i byen kan stige med op 3,5° - 4,5° C mere end uden for byen og at effekten af eksisterende luftforurening forværres (12,13).

---

### *Forebyggelse af sundhedsfare ved hedeølger*

Sygdomsbilledet i Europa indikerer, at mange nationale sundhedsvæsner muligvis underestimerer sundhedsfaren ved hedeølger og burde inkludere dem bedre i planlægning. Bl.a. har myndighederne brug for mere viden om de sociale faktorer, som betyder en øget sundhedsrisiko ved hedeølger, så man bedre kan hjælpe de særligt udsatte grupper. Det er ligeledes nødvendigt at sikre sig, at de nationale sundhedsvæsener har kapacitet til at behandle ekstra patienter med varmerelaterede sygdomme. Under hedeølger kan byboere opleve vedvarende "varmestress" både dag og nat. Derimod kan mennesker uden for byerne nyde lidt afkøling om natten. Derfor er byplanlægning en vigtig faktor i forebyggelsen af de alvorlige sundhedseffekter af hedeølger (11).

### *Byplanlægning*

Det er i høj grad muligt at tage højde for klimaaspekter i byplanlægning og design. I Europa opfører man bygninger, som skal holde i mange år. Derfor er det vigtigt at tænke på fremtidens klima, når man opfører og designer bygninger og planlægger nye bydele, for at forhindre varmegener så meget som muligt. Brugen af vedvarende energi er en vigtig del af denne planlægning. F.eks. er solenergi ikke med til at forøge "urban heat island effect" på kort sigt og det bidrager ikke til drivhuseffekten på lang sigt. Det er ligeledes vigtigt at formindske antallet af motorkøretøjer i byerne. Bytrafikken har stor indflydelse på byens klima og er med til at øge opvarmningen (10,14).

### *Varslingssystemer ved hedeølger*

Det har vist sig, at det kan lade sig gøre at mindske antal dødsfald ved hedeølger betydeligt ved brug af varslingsystemer. I mange byer i verden udsender man en "varmeadvarsel", når temperaturer og fugtighed når op over et vist punkt. I Europa er det kun Lissabon og Rom, som på nuværende tidspunkt har omfattende varslingsystemer. Byerne har systemer, som kan identificere vejrforhold, som forbindes med øget mortalitet i befolkningen. Lign-

ende varslingsystemer er under udvikling i Barcelona, Budapest, London og Paris (14).

### *Færre kuldedødsfald*

I mange tempererede lande er der klare sæsonvariationer i dødelighed. Om vinteren har nogle områder 10-25 % flere dødsfald end om sommeren. En højere gennemsnitstemperatur vil føre til mildere vintre nogle steder. Dette vil sandsynligvis betyde, at der vil ske færre kuldedødsfald disse steder. Der er lavet modelberegninger fra flere forskellige lande og verdensdele, men forskerne er ikke enige om resultaterne. Nogle steder i verden vil man opleve færre kuldedødsfald, men det er usikkert, om det vil opveje antallet af dødsfald fra hedeølger. Flere studier viser, at faldet i vinterdødeligheden muligvis vil være større end stigningen i sommerdødeligheden under fremtidens klimaforandringer. Det vurderes, at de årlige kulderelaterede dødsfald i Storbritannien kan falde med hele 20.000 (25 %) i år 2050. Derimod er det blevet anslået, at antallet af varmerelaterede dødsfald vil overstige kulderelaterede dødsfald i USA. Der foregår en debat omkring opvejningen af varmedødsfald mod kuldedødsfald. Under alle omstændigheder vil nettoeffekten på mortalitetsraterne være forskellig fra land til land (1,2,15).

### *Årsager til kuldedødsfald*

Social og adfærdsmæssig tilpasning til kulde spiller en vigtig rolle i forebyggelsen af vinterdødsfald, især i lande på de højere breddegrader. I varmere regioner er befolkningerne specielt følsomme over for koldt vejr. Denne forskel skyldes muligvis, at man ikke er vant til at klæde sig på til det kolde vejr. Resultater tyder på, at klimaforandringerne i de koldere tempererede egne vil føre til et betydeligt fald i antallet af dødfald, som stammer fra hjertekarsygdomme, især blandt ældre, som er en særligt udsat gruppe i denne sammenhæng. Der findes endnu ikke nogen viden om, hvad opvarmningen vil betyde for den totale eller luftvejsrelaterede dødelighed. Årlige udbrud af "vintersygdomme", som f.eks. influenza, som har en stor effekt på vinterdødeligheden, er



---

ikke stærkt forbundet med vinterens lave temperaturer. En stor del af vinterdødeligheden skyldes smitsomme sygdomme, såsom influenza, som er luftbåren og ofte spredes pga. dårlig ventilation. Risikoen for at blive smittet med smitsomme sygdomme om vinteren vil muligvis blive formindsket, hvis en stigning i temperaturen betyder, at folk bruger mere tid uden døre. Dette regnes dog ikke for særligt sandsynligt (2,15,16).

### *Oversvømmelser*

Det bliver ofte nævnt i klimadebatten, at den øgede forekomst af oversvømmelser har relation til klimaforandringerne. Det er dog stadig usikkert, hvordan dette forhold hænger sammen. I den sidste ende er det sandsynligt, at klimaforandringerne bidrager til at store oversvømmelser er mere udbredte end før i visse områder af Europa. Oversvømmelser har i de senere år haft en tendens til at blive mere og mere voldsomme. Det skyldes bl.a., at man mange steder har reguleret floder og udtørret engarealer. Det betyder, at der mangler bufferzoner, som kan opsuge ekstra vandmængder. Men denne trend vil blive yderligere forstærket i takt med klimaforandringerne - bl.a. fordi nedbøren bliver mere skævt fordelt. Nogle regioner vil få øget nedbør, mens andre vil få reduceret nedbør. Der er registreret 260 oversvømmelser i Europa i årene 1975 til 2005. En oversvømmelse opstår oftest på baggrund af et samspil mellem nedbør, overfladeafløb, fordampning, vind, vandstand i havet og lokale topografiske forhold. Der hvor mennesker bor tæt på floder er den naturlige vandstrøm traditionelt blevet ændret for at undgå oversvømmelser, f.eks. ved at bygge dæmninger og diger (1,17,18).

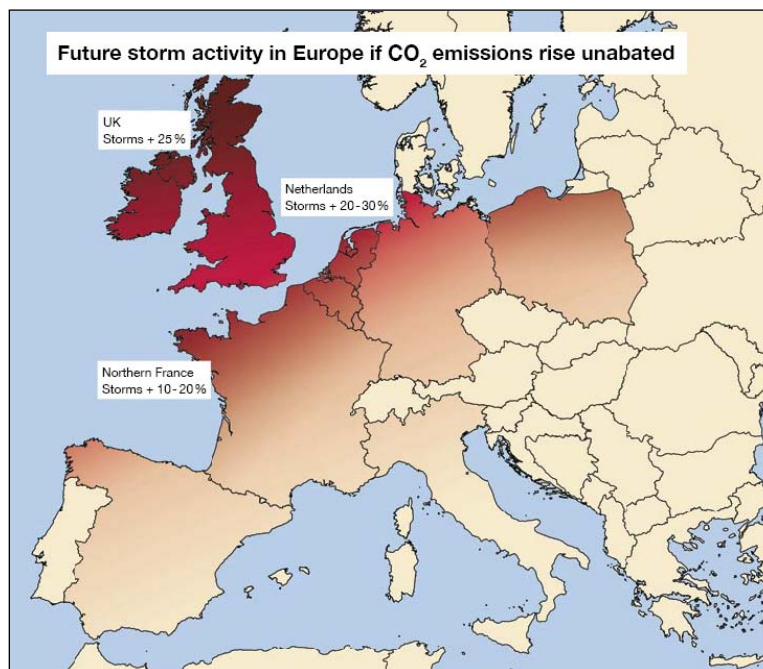
### *Oversvømmelsernes sundhedskonsekvenser*

Direkte sundhedseffekter opstår under oversvømmelsen og skyldes selve det oversvømmende vand. Oversvømmelser kan forårsage drukning, slagtilfælde og fysiske skader. I de sidste ti år har mindst 729 mennesker mistet livet, 2.688 mennesker er kommet til skade og 180.757 mennesker har mistet deres hjem pga. oversvømmelser i Europa. Det er ikke muligt

at opgøre, hvor stor en del heraf der skyldes klimaforandringerne. Indirekte sundhedseffekter kan opstå som følge af skader på infrastruktur og ejendom. Disse inkluderer: infektionssygdomme, forgiftning og posttraumatisk stresssyndrom. Der kan opstå tilfælde af smitsomme sygdomme (mavetarm-infektioner, hudinfektioner, øjenbetændelse). Oftest forekommer disse kun, hvis de er endemiske i regionen. Der kan også opstå tilfælde af vektor- og gnavebårne sygdomme. Dette er dog sjældent. Antallet af smitsomme sygdomme kan stige på grund af forringede sanitære forhold eller for trange forhold for de evakuerede mennesker. Også sammenbrud af kloaksystemer og andre afløbssystemer, forrykkelser af opbevarings-tanke, overspild af giftigt affald eller kemikalier, som opbevares ved jorden, kan forårsage forgiftning. Geografisk forflyttelse, skader på hjemmet eller personlige ejendele og mangel på forsikring kan medvirke til tilfælde af posttraumatisk stresssyndrom, som kan resultere i angst, depression og andre psykiske lidelser og selvmord (2,14,18).

### *Forebyggelse af sundhedsfare ved oversvømmelser*

De vigtigste opgaver under og efter oversvømmelser er at monitorere og overvåge sygdomme, som kan have forbindelse med oversvømmelsen. Desuden må der laves en risikovurdering for de berørte områder og befolkninger. Endvidere skal man have overblik over eksisterende ressourcer, så man kan implementere og koordinere nationale og regionale indsatser. Politiske forebyggelsesinitiativer bør inkludere fremsynet lokal byplanlægning, hvor man sikrer, at skoler, børnehaver, hospitaler og andre af sundhedsvæsenets institutioner ikke anbringes i områder med høj oversvømmelsesrisiko. I flere europæiske lande gør man allerede en stor indsats for at forebygge skaderne ved oversvømmelser. Det har vist sig, at årlige informationskampagner kan øge befolkningens bevidsthed omkring farerne ved oversvømmelser, og i nogle lande har man oprettet "oversvømmelses-hotlines". Mange steder opfordrer man befolkningen til selv at tage forebyggende skridt for at undgå skader på personlige byg-



Figur 2. Områder som vil opleve forøgelse i forekomsten af storme. Lavet ud fra IPCC A2 Emission Scenario, som forudser en opvarmning på 3-5° C over præ-industrielt niveau i år 2071-2100. Kilde: Verdensnaturfonden WWF, marts 2006, Stormy Europe.

ninger og ejendele samt for at mindske psykisk stress ved oversvømmelser (14).

### Storm

Med den globale opvarmning er det meget sandsynligt, at vi vil komme til at opleve flere og kraftigere storme i Europa og nabolande. Det Nordatlantiske Ocean er kilden til vinterstorme i Vest- og Centraleuropa. Der er lavet modelberegninger, som vurderer, at Storbritannien vil være det europæiske land, som vil blive oftere og hårdest ramt af stærkere vinde. Over en 30-årig periode vil landet kunne opleve 10 alvorlige storme mere end hvis der ikke var opvarmning. Top-vindhastigheden vil desuden stige med 8-16 %. Dette vil have alvorlige økonomiske konsekvenser. De vinterstorme, som ramte Storbritannien mellem 1987 og 1998, kostede mellem 200 millioner og over 2 milliarder Euro hver. Holland og Frankrig forventes ligeledes at blive ramt af voldsomere storme. Regioner, der ligger længere væk fra Nordatlanten, som f.eks. det nordlige Polen,

den nordvestlige del af Tyskland og Spanien vil sandsynligvis komme til at opleve flere dage med ekstrem høj vindstyrke og øgede topvindhastigheder (2,19). Figur 2 viser en illustration af hvilke dele af Europa, der vil blive hårdest ramt.

### Sundhedskonsekvenser af storme

Disse forhøjede vindhastigheder vil udgøre en sundhedsfare for de mennesker, som bor i udsatte områder som lave kystområder og flodbækkener. I løbet af de sidste ti år er 517 mennesker omkommet og 1.134 kommet til skade i Europa under storme. Yderligere har mindst 1.200 mennesker mistet deres hjem i perioden ifølge EM-DAT (international database med informationer om katastrofer). Ligesom ved oversvømmelser kan storme have mange direkte og indirekte sundhedskonsekvenser. Storme kan forårsage direkte fysiske skader og der kan opstå indirekte sundhedseffekter, igen som følge af skader på infrastruktur og ejendom (8,18).

---

## Forebyggelse

Ligesom ved forebyggelsesindsatsen ved andre vejrekstremer gælder det ved storme, at det er vigtigt at forberede befolkningen på den forøgede risiko, således at man har bedre mulighed for at sikre sig selv og sine ejendomme i forbindelse med stormen. Desuden er det vigtigt, at myndighederne er fremsynede i opførelsen af nybyggeri, byplanlægning og renovering for at kunne bygge mest muligt fremtidssikret (14).

## Skovbrande

Varmere somre medfører desuden en øget risiko for skovbrande. Skovbrande kan blive startet af mennesker eller de kan opstå naturligt. Brandene kan forårsage dødsfald både blandt mennesker og dyr samt ødelæggelse af afgrøder og andre ressourcer. Røgen kan skade sundheden, selv for mennesker, der lever relativt langt fra selve branden. Især Middelhavsområdet er i visse somre plaget af alvorlige skovbrande. Modelberegninger fra Verdensnaturfonden, WWF, viser, at ved en forhøjelse af den globale gennemsnitstemperatur på 2° C over niveauet inden den vestlige industrialisering, vil risikoen for skovbrande blive forøget i næsten hele Middelhavsregionen. Især på den Iberiske Halvø, i Norditalien og på Balkan vil perioden på året med ekstrem høj brandrisiko blive væsentligt forlænget (20).

## Fattigdom, krig, sult og fordrivelse

Klimaændringerne vil ramme mest voldsomt i en række ulande samt i de arktiske områder. Ændringer i det regionale landbrugsudbytte, forstyrrelser af fiskeri, tab af økonomisk levegrundlag, flytning af befolkninger (på grund af stigende vandstand, vandmangel etc.). Modelberegninger af klimaforandringernes effekter forudser en stigning i antallet af underernærede mennesker på 5-10 % på verdensplan (1). Det er sandsynligt, at en forværring af levevilkårene for menneskene i disse dele af verden vil føre til flere konflikter, migration og flytningstrømme, som vi bliver nødt til at forholde os til, fordi det også vil påvirke vores liv i Europa - og fordi vi har en moralsk og kon-

ventionsmæssig forpligtelse til at forholde os til det.

## Klimaforandringernes påvirkning af sygdomsforekomst

Klimaforandringerne forventes at kunne få meget vidtrækkende og komplicerede konsekvenser for menneskers sundhed, bl.a. udbredelse af smitsomme sygdomme. Flere studier peger på, at klimaforandringerne især kan påvirke visse smitsomme sygdomme (2).

## Smitsomme sygdomme

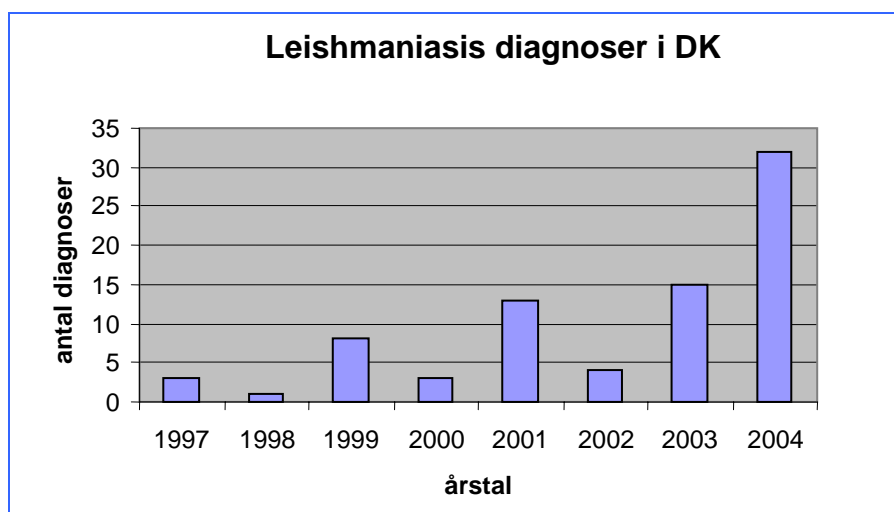
Overførslen af smitsomme sygdomme bestemmes af mange forskellige faktorer, som f.eks. udefra kommende sociale, økonomiske, klimatiske og økologiske faktorer samt menneskets immunforsvar. Mange smittekilder, vektororganismer, ikke-menneskelige reservoirer og patogenets replikationshastighed er følsomme overfor klimaændringer. Nedenstående vektorbårne og gnaverbårne sygdomme menes at kunne blive mere udbredt i Europa i takt med den globale opvarmning. Dette skyldes primært de forventede højere luft- og vandtemperaturer og kraftigere nedbør (2,21).

## Vektorbårne sygdomme

Klimaforandring er en vigtig determinant for den geografiske udbredelse af sygdomsvektorer som bl.a. flåter, myg og mus. Sygdommene, som spredes via vektorer, vedligeholdes igennem en kompliceret økologisk cyklus, som kan involvere flere vektorer og reservoirer, og som er meget følsom overfor klimatiske forhold (2).

## Centraleuropæisk hjernebetændelse (TBE) og Lyme-Borreliose

Flåter kan leve i flere år og deres overlevelse, reproduktion og aktivitet er direkte påvirket af ændringerne i årstidernes klima. Klimaet har indirekte indflydelse på sygdomsrисici igennem de ændringer, det skaber hos vegetation og biodiversitet i naturen, hvor der sker lokale ændringer i flåternes habitat og forekomsten af de dyr, som bærer dem. I de seneste årtier har



Figur 3. Leishmaniasis diagnoser i Danmark fra 1997 til 2004.  
Kilde: Landspatientregisteret, Sundhedsstyrelsen.

skovflåten, som overfører TBE og Lyme-Borreliose, bredt sig til højere breddegrader (f.eks. Sverige) og længdegrader (f.eks. Tjekkiet), og den er blevet mere hyppigt forekommende mange steder. Disse variationer kan muligvis forbindes med de senere års variationer i klimaet. Men også andre faktorer spiller ind. F.eks. menes det, at flåten i Danmark i høj grad er knyttet til rådyr. Disse er øget stærkt i antal, hvilket kan have ført til flere flåter. Det er sandsynligt, at klimaforandringerne i Europa vil føre til en yderligere spredning af TBE og Lyme-Borreliose til højere bredde- og længdegrader og desuden medvirke til at udvide og intensivere sæsonen for disse og andre flåtbårne sygdomme (21).

### *Leishmaniasis*

Hunde er de hyppigste reservoirtværter for leishmania parasitten. Den alvorlige viscerale leishmaniasis (VL) er endemisk i Sydeuropa og udgør specielt en trussel mod personer med svækket immunsystem. Ifølge Sundhedsstyrelsen blev der i årene 1997 til 2004 diagnosticeret 79 tilfælde af leishmaniasis i DK. Udviklingen kan ses på figur 3. Der er ikke foretaget undersøgelser, som viser, om udbredelsen af sandfluer, som er vektor, og VL har ændret sig pga. de senere års klimaforandringer, men det er sandsynligt, at fremtidige klimaforandringer

vil ændre udbredelsen af sandfluer og leishmaniasis. Hunde inficeret med leishmaniasis er allerede blevet mere almindelige i Nord- og Centraleuropa (21).

### *Hantavirusinfektion*

Hantavirus kan frembringe en infektion hos mennesker, som kan forårsage hæmorrhagisk feber med renalt syndrom (HFRS). Virus overføres fra gnaver til gnaver via kropsvæsker og ekskrementer og infektion af mennesker er forholdsvis sjælden. Verdenssundhedsorganisationen forudser dog en udbredelse af forekomsten af hantavirusinfektion, som en mulig følge af klimaforandringerne. Det er muligt, at klimaændringer allerede har betydet ændringer for gnaveres migration og deres fysiologiske tilpasningsprocesser til virusen, men der mangler forskning på området (21).

### *Malaria*

Adskillige modeller forudser en stigning i forekomsten af malaria i Europa, fordi klimaforandringerne vil betyde gunstigere forhold for forskellige myggearter i regionen og for malaria-parasitten. Der er ikke desto mindre bred enighed om, at risikoen ved dette er lille under de nuværende socioøkonomiske forhold i Europa. Risikoen vil være størst i visse østeuropæiske

---

lande, hvor sundhedsudgifterne per indbygger er relativt lave. I disse lande vil sundhedsvæsenet have sværere ved at finde og behandle malaritilfælde. Desuden fungerer de overvågningssystemer, som skal kontrollere udbredelsen af myg, dårligt i disse lande (21).

#### *Vand- og fødevarebårne sygdomme*

En stigning i forekomsten af vand- og fødevarebårne sygdomme hører også til de indirekte konsekvenser af klimaforandringerne. De fødevarebårne sygdommes epidemiologi ændrer sig hurtigt i denne tid i takt med at nyopdagede og kendte patogener bliver mere prævalente og findes i nye fødevarer. Hos de vand- og fødevarebårne sygdomme er der ofte tale om et tydeligt sæsonmønster, hvor der sker en kraftig stigning i tilfælde i sommermånederne. Når temperaturerne stiger, vil højsæsonen for disse sygdomme derfor udvides (21).

#### *Salmonellainfektion*

Stigende temperaturer vil sandsynligvis få konsekvenser for udbredelsen af Salmonellainfektioner. Salmonellabakterier formerer sig hurtigere ved højere temperaturer, sædvanligvis i dyretarme og fødevarer. Antallet af salmonellatilfælde stiger med 5-10 % for hver gang den ugentlige gennemsnitstemperatur stiger med én grad, ved lufttemperaturer over 5°C (21,1).

#### *Infektioner med Cryptosporidium*

Kraftig nedbør kan give øget forekomst af infektioner med Cryptosporidium. Infektioner med Cryptosporidium er den mest betydelige vandbårne sygdom i Vesteuropa, som forbindes med den offentlige vandforsyning. Når der opstår en forurening med Cryptosporidium, er der potentiale for en forgiftning af rigtig mange mennesker. Nogle udbrud af infektioner med Cryptosporidium er blevet sat i forbindelse med tilfælde af kraftig nedbør. Klimaforandringerne forventes at give forskellig effekt i Europa - mere nedbør i nogle lande (især i Nordeuropa) og mindre i andre (især i Sydeuropa). Derfor må effekten på cryptosporidium også forventes at være modsatrettet (21).

#### *Algeforgiftning*

Der er foretaget undersøgelser af, hvordan ændringer i klimaet indvirker på havmiljøet. Disse indikerer, at klimaforandringerne fører til opblomstring af alger. Højere havtemperaturer vil sandsynligvis føre til en øget opblomstring af både ikke-giftige og giftige alger i de europæiske farvande. Giftige alger kan i høj grad påvirke fødekæden og føre til fiskedød og forgiftning af mennesker. Opblomstringen af alger vil især opstå blandt de arter, som allerede findes i europæiske farvande, men det er også muligt, at vi vil opleve en større forekomst af nye arter, som bliver importeret til Europa via ballastvand fra skibe og via skaldyr fra andre egne af verden. En kraftig opblomstring af giftige alger kan volde stor skade på fiskeriet og på brugen af strande som rekreative områder (1,22,23).

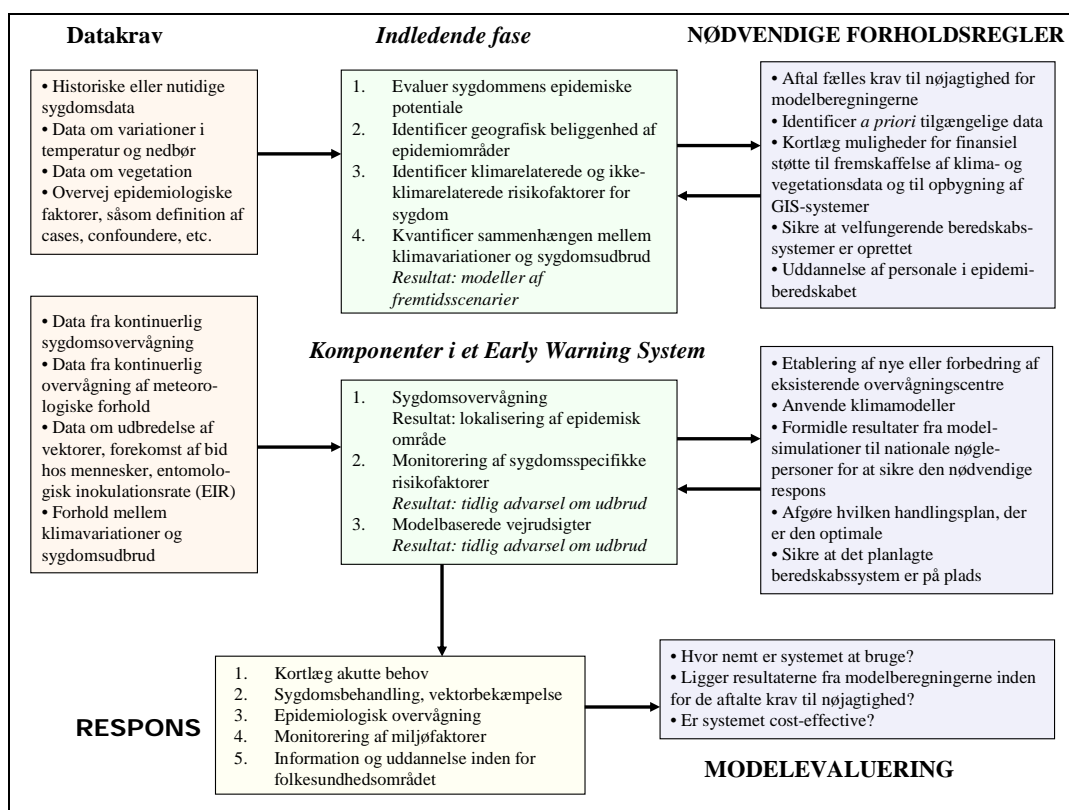
#### *Infektioner med havvandsbakterier "havkolera"*

Stigende havtemperaturer kan føre til flere infektioner med havvandsbakterier. I 2006 har den varme sommer med høje badevandstemperaturer i Danmark medført et antal infektioner med havvandsbakterier inden for slægterne Vibrio (V.) og Shewanella (S.). Endvidere er fire personer blevet syge i Sverige af infektioner med en vibrioart efter badning i Østersøen.

Vibrio- og Shewanellaarter er naturligt forekommende i havvand. Forekomsten afhænger af indholdet af salt og næringsstoffer, men også af vandtemperaturen. Der er således størst forekomst i områder, hvor vandets temperatur i længere perioder overstiger 20° C. Hyppigheden af infektioner er derfor også størst i subtropiske og tropiske områder. I tempererede områder som Danmark er risikoen for infektion størst i meget varme somre som i 2006 (23,24,25).

#### *Forebyggelse af de smitsomme sygdomme*

For at forebygge en stigning af smitsomme sygdomme er det vigtigt at opbygge en effektiv monitorering og overvågning af udbredelsen af sygdomsbærere og sygdomstilfælde samt oply-

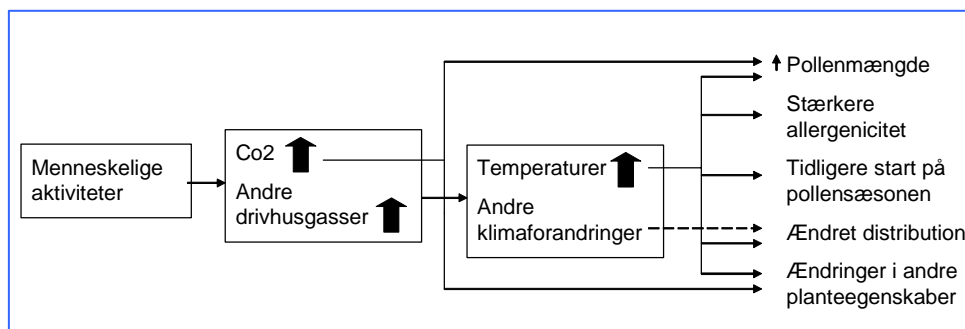


Figur 4. Struktur for udvikling af klimabaseret early warning system for smitsomme sygdomme. Modificeret fra: World Health Organisation, *Using Climate to Predict Infectious Disease Outbreaks: A Review*, Geneve 2004.

se den europæiske befolkning om de nye sundhedsfarer. Desuden foreslår World Health Organisation, at man i særligt udsatte områder kan oprette "Early Warning Systems" (EWS). Disse systemer skal, som navnet antyder, advare mod kommende udbrud og epidemier, som kan initieres eller opstå i forbindelse med klimabegivenheder. EWS kan bruges på mange felter og bygge på forskellige typer data og det vigtigste er, at et EWS designes, så det passer specielt til den specifikke population og setting, som har behov for det (26). Figur 4 sammenfatter de fire overordnede faser i dannelsen af et klimabaseret EWS for smitsomme sygdomme. Efter en forberedelsesfase, som skal indebære et omfattende litteraturstudie, kommer en design- og konstruktionsfase, efterfulgt af afprøvning og brug af systemet i praksis og til slut en evalueringsfase.

### Pollenallergi og astma

Mængden af pollen i luften er afhængig af vejret. På varme dage er der mere pollen i luften og hermed mere gene for pollenallergikere. Både mængden af pollen og længden af sæsonen afhænger af klimatiske og meteorologiske variabler. Pollen er en vigtig faktor for udløsning af nogle typer af astma. Den stigende forekomst af astma over de seneste årtier er et alvorligt folkesundhedsproblem. I den samme periode, hvor man har oplevet en global stigning i tilfælde af astma, har der været en betydelig stigning i atmosfærens indhold af kuldioxid og i den globale gennemsnitlige overfladetemperatur. Det er sandsynligt, at den menneskeskabte klimaforandring er en medvirkende faktor til den stigende forekomst af astma og allergi, hvilket er illustreret i figur 5. Større koncentrationer af kuldioxid og højere temperaturer kan øge mængden af pollen i luften



Figur 5. Skematisk fremstilling af klimaforandringernes påvirkning på allergifremkaldende planter og pollen. Modificeret fra: Beggs P. *Impact of climate change on aeroallergens: past and future*. *Clinical and Experimental Allergy* 2004;34:1509.

og give længere pollensæsoner. Højere temperaturer kan gøre nogle former for pollen mere allergifremkaldende. Eksponering for et mere allergisk miljø tidligt i livet kan også føre til udvikling af andre overfølsomhedslidelser, såsom eksem og høfeber. Årsagerne til astma og allergi er komplicerede, men den senere tids globale stigning i astmatilfælde kan bl.a. være en tidlig effekt af de menneskeskabte klimaændringer (27,28).

#### *Overfølsomhed og anden irritation på grund af dårligt indeklime*

Kombinationen af mildere og fugtigere vintre og varmere somre kan føre til vækst af skimmelsvampe og problemer med husstøvmider i boligerne. Dette kan føre til en øget forekomst af allergi, overfølsomhed og anden irritation (28).

#### *Neurologiske skader forårsaget af kviksølvindtag*

Klimaforandringerne kan også have uventede sundhedseffekter. Et nyligt studie viser, hvordan opvarmningen af farvandet omkring Færøerne vil fremme optagelsen af kviksølv hos fisk. Koncentrationen af kviksølv i fisk og havpattedyr er blevet estimeret til at ville stige med ca. 1,7 % og ca. 4,4 % ved en opvarmning af havet på henholdsvis 0,4° C og 1,0° C Hvis mødre indtager kviksølvsforurenede fisk, kan dette føre til neurologiske skader hos deres børn. Bl.a. den danske forsker Philippe Grandjean

har ledet flere forskningsprojekter, som har påvist øgede forekomst af udviklingsforstyrrelser hos børn, hvis mødre har indtaget relativt store mængder af kviksølv fra fisk og havpattedyr (1,29,30).

#### **Mere handling**

Der er behov for mere forskning i klimaforandringernes sundhedseffekter - både de nuværende og i fremtidige scenarier. Der er bl.a. behov for mere epidemiologisk forskning for at opnå bedre viden om emnet. For at klarlægge hvordan klimaændringerne påvirker menneskers sundhed, skal man studere hele befolkninger, og fordi årsagssammenhænge er meget indviklede, skal der tænkes i helt nye retninger, og der skal tænkes i store skalaer. Meget af den forskning, der foregår i dag inden for sygdom og sundhed, er fokuseret på individet, f.eks. på genetiske variationers betydning for sygdom (1,31).

Der er endvidere behov for i fremtidige undersøgelser at estimere omfanget af de mere diffuse sundhedseffekter af klimaforandringerne, jf. ovenfor.

#### *Interdisciplinært samarbejde*

Forskningen på dette område kræver en høj grad af interdisciplinært samarbejde. Epidemiologer skal samarbejde med de forskere, som udvikler globale klimamodeller, atmosfæreforskere, og miljøforskere. Herudover vil det blive

---

nødvendigt at fokusere på de indirekte sundheds-effekter, dvs. uden for menneskets umiddelbare sundhed. F.eks. skal man studere forskellige ressourcer - mulige skader på fiskebestande, mangel på rent drikkevand og dårligere landbrugsudbytte vil i høj grad kunne påvirke menneskers sundhed. Menneskeheden er i gang med at overskride jordens bæreevne. Det skyldes dels den kolossale stigning i det materielle forbrug, især i den rige del af verden, dels befolkningstilvæksten som følge af at sundheden er blevet bedre og levealderen er vokset. Dette manifesterer sig på mange måder - klimaforandringer, nedbrydelse af ozonlaget, accelererende antal af uddøende arter, mangel på rent vand mv.. Det store spørgsmål er, hvordan man håndterer situationen (31).

### *Forebyggelse og tilpasning*

*"Klimaændringerne kommer til Danmark. Det kan vi sige med stor videnskabelig sikkerhed. Nu er det tid til at diskutere virkninger og mulige tilpasninger".* Anne Mette K. Jørgensen 2006, Danmarks Klimacenter, DMI (32).

Klimaforandringerne vil alt i alt forringe menneskets sundhedssituation globalt set. Dette peger på - sammen med de øvrige negative effekter af klimaforandringer - at vi skal handle for at begrænse klimaændringerne. Men det er allerede for sent at undgå dem helt. Derfor tales stadig mere om "tilpasningsledelse" - adaptive management eller adaptive environmental assessment and management. Tilpasningsledelse er en interaktiv optimal proces til beslutningstagning i en usikker situation. Den har til formål med tiden at formindske usikkerheden via monitorering. Mulige strategier kan inkludere nationale varslingsystemer, konstruktion af diverse beskyttende anlæg mod oversvømmelser og storme, bedre overvågning af smitsomme sygdomme og videreudvikling af de vedvarende energikilder osv. (5,31,32).

### *Nytænkning*

Klimadebatten i Europa i dag er præget af diskussioner omkring økonomiske tab, ødelæggelse af infrastruktur samt truede dyrearter.

Men fremtidens debat må nødvendigvis også inddrage de omfattende sundhedsrisici. Hvis vi skal tackle klimaforandringerne, er vi nødt til at overveje holdbarheden af forskellige tiltag overfor en række mulige fremtidige verdensbilleder og hvorledes disse tiltag kan kombineres med en bredere politik om bæredygtig udvikling (1,5,6).

### *Bæredygtighed*

Tiltag over for klimaforandringerne bør integreres i en bredere strategi om at gøre national og regional udvikling mere bæredygtig. Klimaforandringerne, de politiske tiltag heroverfor og den følgende socioøkonomiske udvikling vil have indflydelse på et lands evne til at nå målet om bæredygtighed. På den anden side vil forfølgelse af disse mål have indflydelse på et lands muligheder og succes med klimapolitik. De socioøkonomiske og teknologiske aspekter af udviklingsstrategier vil i høj grad påvirke udledning af drivhusgasser, hastigheden og størrelsen af klimaforandringer, virkninger af klimaforandringerne og mulighederne for at tilpasse sig og reducere den negative menneskelige påvirkning. En tilpasning kan muligvis reducere de skadelige virkninger af klimaforandringerne og muligvis føre til forbedringer, men det vil ikke kunne afværge alle skader af den globale opvarmning (6).

### *Referencer*

1. McMichael AJ, Woodruff RE, Hales S. *Climate change and human health: present and future risks.* The Lancet 2006;367:859-69.
2. Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC) 2001. *Climate Change 2001: IPCC's third Assessment Report: Impacts, Adaptation and Vulnerability*, Working Group II.
3. World Health Organization. *Climate change and human health - risks and responses.* WHO 2003.
4. Patz JA, Olson SH. *Climate change and health: global to local influences on disease risk.* Ann Trop Med Parasitol 2006;100:535-49.
5. Hampton T. *Researchers study health effects of environmental change.* JAMA 2006;296:913-20.



- 
6. Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC) 2001. *Climate Change Synthesis Report, Summary for Policymakers*.
  7. Jørgensen MK. *Virkninger af klimaændringer*. Danmarks Meteorologiske Institut (DMI) 2006.
  8. Verdensnaturfonden WWF, August 2005. *Europe Feels The Heat – The Power Sector and Extreme Weather*.
  9. Parry ML, Rosenzweig C, Iglesias A, Livermore M, Fischer G. *Effects of climate change on global food production under SRES emissions and socio-economic scenarios*. *Glob Environ Change* 2004;4:53–67.
  10. World Health Organization. *Heat-waves: Risks and responses*. The Regional Office for Europe of the World Health Organization, 2004.
  11. Kosatsky T. *The 2003 European heat waves*. *Euro Surveill* 2005;10(7):148-9. Published online July 2005.
  12. Patz JA, Olson SH. *Climate change and health: global to local influences on disease risk*. *Ann Trop Med Parasitol* 2006;100(5-6): 535-49.
  13. Frumkin H. *Urban sprawl and public health*. *Public Health Rep* 2002;117:201-17.
  14. World Health Organization. *Extreme weather events: health effects and public health measures*. Fact Sheet EURO/04/03, Copenhagen and Rome, 29 September 2003.
  15. Martens WJ. *Climate change, thermal stress and mortality changes*. *Soc Sci Med* 1998;4: 331-44.
  16. Donaldson GC, Rintamäki H, Näyhä S. *Outdoor clothing: its relationship to geography, climate, behaviour and cold-related mortality in Europe*. *Int J Biometeorol* 2001;45:45-51.
  17. World Health Organization. *Flooding: Health effects and preventive measures*. Fact sheet 05/02, Copenhagen and Rome, 13 September 2002.
  18. EM-DAT, *Emergency Disaster Database 2006*. <http://www.em-dat.net/>
  19. Verdensnaturfonden WWF, marts 2006. *Stormy Europe - The power sector and extreme weather*.
  20. Verdensnaturfonden WWF, juli 2005. *Climate change impacts in the Mediterranean resulting from a 2° C global temperature rise*.
  21. World Health Organisation Regional Office for Europe, 2005. *Climate Change and Adaptation Strategies for Human Health*.
  22. Peperzak L. *Future increase in harmful algal blooms in the North Sea due to climate change*. *Water Sci Technol* 2005;51:31–36.
  23. Danmarks Miljøundersøgelser. *Klimabetingede effekter på marine økosystemer*. Miljøministeriet, Faglig rapport fra DMU, nr. 598.
  24. Andersen PH (red). *Infektioner med havvandsbakterier*. EPI-NYT, Statens Serum Institut, uge 26-32, 2006.
  25. Paz S, Bisharat N, Paz E, Kidar O, Cohen D. *Climate change and the emergence of Vibrio vulnificus disease in Israel*. *Environ Res* 2006 Aug 30 .
  26. World Health Organisation, 2004. *Using Climate to Predict Infectious Disease Outbreaks: A review*.
  27. Breton M, Garneau M, Fortier I, Guay F, Louis J. *Relationship between climate, pollen concentrations of Ambrosia and medical consultations for allergic rhinitis in Montreal, 1994–2002*. *Sci Total Environ* 2006;370:39-50.
  28. Beggs P. *Impact of climate change on aero-allergens: past and future*. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1507–13.
  29. Booth S, Zeller D. *Mercury, food webs, and marine mammals: implications of diet and climate change for human health*. *Environ Health Perspect* 2005;113:521-6.
  30. Grandjean P, Weihe P, Jørgensen PJ, Clarkson T, Cernichiari E, Videro T. *Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium, and lead*. *Arch Environ Health* 1992; 47:185-95.
  31. Thompson A et al. *Economy, politics and institutions: from adaptation to adaptive management in climate change*. *Climatic Change* 2006; 78:1–5.
  32. Anne Mette K. Jørgensen 2006, Danmarks Klimacenter, DMI. [http://www.dmi.dk/dmi/klimaændringerne\\_kommer\\_til\\_danmark](http://www.dmi.dk/dmi/klimaændringerne_kommer_til_danmark)
-

---

# Er der for meget støj i børn og unges fritidsliv?

Af Lotte Bælum, Sundhedsstyrelsen

---

## Introduktion

Sundhedsstyrelsen satte i 2005 fokus på området unge og støj. Formålet var at bidrage med viden om børn og unges udsættelse for støj, når de opholder sig i fritids- og underholdningsmiljøer. Som led i projektet er der udarbejdet en række forskellige rapporter. Indholdet i det følgende præsenterer nogle af konklusionerne og resultaterne fra rapporterne.

### *Er støj altid uønsket*

Støj anses for et stigende miljøproblem, som rammer store dele af befolkningen. Støj kan genere og vække ubehag og dermed påvirke livskvaliteten. Støj kan påvirke indlæring, hukommelse og evnen til at koncentrere sig, og kan forstyrre søvn. I alvorlige tilfælde kan støj medføre høreskader og tinnitus og kan dermed medføre, at man kan få et alvorligt handicap, der kan påvirke kommunikation og sociale muligheder negativt (1). Støj over længere perioder, f.eks. fra trafikken, regnes for at kunne give skadelige virkninger på hjerte-kar systemet. Det er derfor vigtigt at forebygge de uønskede virkninger af støj og det er vigtigt, at voksne tager ansvar for at forebygge den støj, som kan have sundhedsskadelige virkninger på børn og unge (1).

Støj bliver ofte defineret som uønsket lyd, men når det drejer sig om børn og unge og deres udsættelse for høje lyde, er denne definition ikke så nem at bruge. For udsættelsen for støj eller høje lyde fra f.eks. musik kan være uønsket, men den kan også være ønsket lyd, der bare er for høj, set fra et sundhedsmæssigt synspunkt.

Udsættelsen for høje lyde kan desuden komme fra mange kilder, både fra den lyd, som børn og unge selv har indflydelse på, f.eks. ved at spille høj musik, høre musik i en mp3 afspiller, eller lign. eller ved at gå til koncerter, til bio-

grafforestillinger, på diskoteker mv. som mange børn og unge gør i deres fritid.

En undersøgelse fra 2005 (2) viste f.eks., at i løbet af en uge lytter 96 % af alle 13-20 årige til musik derhjemme, 64 % hører musik på en mp3 spiller eller lign. og 18 % spiller på et instrument. 30 % går i biografen og 40 % går på diskotek eller til fester mindst en gang månedligt. 18 % snakker i mobiltelefon mere end en time om dagen.

En litteraturgennemgang om unge og støj beskriver, at der er en stigende tendens til at børn og unge får en støjbetinget hørenedsættelse (3). I forhold til en permanent hørenedsættelse, er det den samlede eksponering, der sandsynligvis er farlig. Jo højere lydniveauet er, jo længere eksponeringstiden er og jo flere forskellige støjkilder, børn og unge eksponeres for, jo større er risikoen for at der kan udvikles en permanent høreskade.

### Målte lyd niveauer i underholdningsbranchen

De steder, hvor flest unge angiver, at de finder lyden høj, er på diskoteker, til indendørs koncerter samt når de går i biografen (3). Blandt de børn og unge, der har oplevet at have ringen eller susen for ørerne (2), nævner 40 %, at det skyldes, at de har været til fest / i byen / på diskotek og 34 %, at de har været til koncert. 18 % nævner, at det er fordi de har hørt for høj musik derhjemme og 19 %, at de har hørt for høj musik i deres mp3 afspiller, diskman eller lignende.

Litteraturgennemgangen af unge og støj (3), nævnt ovenfor, viser, at mange børn og unge udsættes for lyd niveauer på 85dB(A) eller derover i de fritids- og underholdningsmiljøer, som de befinder sig i.

---

En mindre undersøgelse af lyd niveauer i biografteater, til koncerter og på diskoteker, hvor der kommer børn og unge, som blev foretaget for Sundhedsstyrelsen i 2005, viser gennemsnitlige lyd niveauer mellem 75 og 105 dB (4).

De nævnte målinger viste, at lyd niveauet er højt til koncerter og på diskoteker, mens lyd niveauet i biografteaterne ikke medfører en belastning, der kan anses for at være høreskadende. Det skal nævnes, at biografteater normalt produceres til afspilning med et forudbestemt lyd niveau, men det er imidlertid kun til de færreste film i Danmark, at der afspilles ved dette niveau. For at se forskellen på de to lyd niveauer blev der dels foretaget målinger ved det lyd niveau, som normalt blev anvendt, og dels ved det højere niveau, som producenten foreskrev. Konklusionen herpå var, at normale biografteaterbesøg ikke medfører en belastning, der kan anses for at være høreskadende. Selv afspilningen af film på det niveau, som producenten foreskrev, vil ikke medføre høreskadende belastning.

Tabel 1. Målinger af støjbelastningen af børn og unge ved 4 biografteaterstillinger, 2 koncerter og på 2 diskoteker (4).

Biografteaterstillinger	< 75 dB
Koncert 1	99 dB
Koncert 2	104 dB
Diskotek 1	99 dB
Diskotek 2	105 dB

På arbejdsmarkedet vil udsættelse for tilsvarende støj som den målte ved koncerter og på diskoteker derimod medføre overskridelse af grænseværdien efter mindre end 20 minutter. Udover at vise at der kan være et meget højt lyd niveau til koncerter og på diskoteker, viser undersøgelsen af lyd niveauet, at det ikke kun er på etablerede steder, at der kan være problemer med støjniveauet.

Diskotek 2, som nævnes ovenfor, hvor det højeste lyd niveau blev målt, var et såkaldt sodavandsdiskotek, der arrangeres en gang om

måned af forældre og pædagoger i området, hvor musikken spilles på et lejet mobildiskotek. I forbindelse med overvejelser af støjniveauer i forhold til børn og unge er det vigtigt at tænke denne slags frivillige arrangementer med.

### Hvorfor er der problemer med støj i forhold til unge

En kvalitativ undersøgelse i underholdningsbranchen viste, at der generelt set kan identificeres tre barrierer for at forholde sig til børn og unges udsættelse for støj (4).

- 1) Dels er branchen ikke opmærksom på problematikken om støj og støjgener i forhold til børn og unge.
- 2) Dels er der en økonomisk barriere, f.eks. i forhold til investeringer i lokalemateriale og udstyr til at forbedre forholdene, særligt i koncert- og diskoteksbranchen,
- 3) Endelig er der en opfattelse af, at støj og høje lyd niveauer er en integreret og nødvendig del af de miljøer, som de unge færdes i. Der er med andre ord en forståelse af, at unge gerne vil have den høje lyd.

Holdningen i branchen er således bl.a., at unge selv ønsker, at musikken skal være høj. Kombineret med at der blandt unge er en opfattelse af, at det er deres eget ansvar at beskytte sig mod høje lyde, kan det være medvirkende til, at der ikke bliver opmærksomhed på, om lyd niveauet er for højt i branchen.

Diverse undersøgelser (3) viser samtidig, at der kun er meget få unge, der bruger beskyttende foranstaltninger, f.eks. ørepropper, når de udsættes for høj musik. 73 % af de adspurgte børn og unge i en undersøgelse af 13-20 årige (2) bruger aldrig ørepropper. De adspurgte børn og unge bliver bedre til at gøre brug af ørepropperne med alderen. Mens kun 21 % af de unge mellem 13 og 15 år ofte eller somme-tider bruger ørepropper, er andelen blandt de 16-17 årige 26 % og andelen blandt de 18-20 årige 33 %.

---

## Konklusion

Undersøgelser af børn/unges udsættelse for støj viser, at støjen og støjkilderne kan være mange og meget forskellige. Koncerter og diskoteker er nogle af de steder, hvor børn og unge kan blive udsat for høj musik, men også den musik, som børn og unge selv styrer, f.eks. mp3 spillere eller på et anlæg i hjemmet, kan være meget høj.

Der findes kun meget lidt dansk videnskabelig litteratur om børn/unge og støjskader forårsaget af ophold i fritids- og underholdningsmiljøer. Internationalt er der forsket mere i emnet, men stadig i et begrænset omfang. Der er samtidig behov for mere viden om udviklingen i børn og unges hørelse generelt, og hvad den samlede udsættelse kan gøre ved børn og unges hørelse.

## Referencer

1. *Erfaringer med og forslag til at reducere støjskader og støjgener hos børn og unge.* Marie Louise Bistrup for Sundhedsstyrelsen, 2006.
2. *En kvantitativ undersøgelse af børn og unges oplevelse af støj og støjgener.* Epinion A/S for Sundhedsstyrelsen, 2005.
3. *Et litteraturstudie af børn og unges udsættelse for høj musik i underholdningsmiljøer.* Sundhedsstyrelsen, 2005.
4. *Lydmålinger i biografteatre, til koncerter og på diskoteker.* Møberg, Akustiknet for Sundhedsstyrelsen, 2005.
5. *En kvalitativ undersøgelse af problemstillingen omkring støj og støjgener set fra brancheforeningernes og myndighedernes perspektiv.* Epinion A/S for Sundhedsstyrelsen, 2005.

Rapporterne ligger på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: [www.sst.dk](http://www.sst.dk)

## Set på internet

Bemærk: På ISMFs hjemmeside [www.ismf.dk](http://www.ismf.dk) kan man gå ind i den elektroniske udgave af "miljø og sundhed", og herfra linke videre til nedenstående web adresser.

*WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide - Global update 2005 - Summary of risk assessment.* World Health Organization, 2006.  
<http://www.who.int/phe/air/aqg2006execsum.pdf>

*Annual report on zoonoses in Denmark 2005.* Danish Institute for Food and Veterinary Research.  
<http://www.dfvf.dk/Default.aspx?ID=9202#74145>

*Børneulykker i Danmark – en registerbaseret analyse.* Statens Institut for Folkesundhed, september 2006.  
[http://www.sifolkesundhed.dk/upload/børnerapport\\_samlet1.pdf](http://www.sifolkesundhed.dk/upload/børnerapport_samlet1.pdf)

*Characterization of Metals Emitted from Motor Vehicles.* Research Report 133, The Health Effects Institute 2006.  
<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=150>

*Children's Environmental Health: 2006 Report; Environment, Health and a Focus on Children.* US Environmental Protection Agency, oktober 2006.  
[http://yosemite.epa.gov/oehp/ochpweb.nsf/content/CEH06\\_Final.htm/\\$file/CEH06\\_Final.pdf](http://yosemite.epa.gov/oehp/ochpweb.nsf/content/CEH06_Final.htm/$file/CEH06_Final.pdf)

*The Health Effects Institute's new publication database.*  
<http://pubs.healtheffects.org/>

*Kemiska ämnen i inomhusmiljön.* Rapport fra Socialstyrelsen, 2006.  
<http://www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2006/9268/2006-123-38.htm>

---

*Kunnskapsoppsummering om barns helse og miljø.* Folkehelseinstituttet. Rapport 2006:3.  
<http://www.fhi.no/dav/45479F16A9.pdf>

*Metoder til fastsættelse af kvalitetskriterier for kemiske stoffer i jord, luft og drikkevand med henblik på at beskytte sundheden.* Vejledning nr. 5, 2006. Se rapporten på Miljøstyrelsens hjemmeside [www.mst.dk](http://www.mst.dk). Se under udgivelser/publikationsdatabase og søg f.eks. på "kvalitetskriterier" i titelfeltet.

*Miljøfremmede stoffer og tungmetaller i vandmiljøet. Tilstand og udvikling.* Faglig rapport nr. 585, Danmarks Miljøundersøgelser, 2006.  
[http://www2.dmu.dk/1\\_viden/2\\_Publikationer/3\\_fagrappporter/rapporter/FR585.pdf](http://www2.dmu.dk/1_viden/2_Publikationer/3_fagrappporter/rapporter/FR585.pdf)

The Nanoscale Science, Engineering, and Technology (NSET) Subcommittee of the National Science and Technology Council's Committee on Technology: *Environmental, Health, and Safety Research Needs for Engineered Nanoscale Materials*, 2006.  
<http://www.nano.gov/>

*Ny international database for kemiske stoffers grænseværdi på arbejdspladsen.* USA og ni EU-lande er gået sammen om en ny international database for kemiske stoffers grænseværdier ved arbejdsmæssig eksponering. Databasen indeholder over tusinde internationale opdaterede grænseværdier og kan findes online på adressen:  
[www.hvbg.de/e/bia/gestis/limit\\_values/index.html](http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/limit_values/index.html)

*Preventing disease through Healthy Environments: Towards an Estimate of the Environmental Burden of Disease.* World Health Organization, 2006.  
[http://www.who.int/quantifying\\_ehimpacts/publications/preventingdisease.pdf](http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventingdisease.pdf)

*Stern Review report on the economics of climate change, pre-publication edition.*  
[http://www.hm-treasury.gov.uk/independent\\_reviews/stern\\_review\\_economics\\_climate\\_change/stern\\_review\\_report.cfm](http://www.hm-treasury.gov.uk/independent_reviews/stern_review_economics_climate_change/stern_review_report.cfm)

*Stress and cardiovascular disease.* Brussels: European Heart Network, 2006.  
<http://www.ami.dk/upload/tsk/stressreportweb-144302a.pdf>

*Støjkortlægning og støjhandlingsplaner.* Vejledning nr. 4, 2006. Se rapporten på Miljøstyrelsens hjemmeside [www.mst.dk](http://www.mst.dk). Se under udgivelser/publikationsdatabase og søg f.eks. på "støj" i titelfeltet.

*Sundheds- og sygelighedsundersøgelsen 2005. Interviewskema med svarfordelinger.* Statens Institut for Folkesundhed, 2006. De første resultater fra sundheds- og sygelighedsundersøgelsen 2005 i form af et interviewskema med svarfordelinger. Undersøgelsen er repræsentativ for Danmark som helhed.  
[http://www.si-folkesundhed.dk/upload/susy\\_svarfordelinger\\_001.pdf](http://www.si-folkesundhed.dk/upload/susy_svarfordelinger_001.pdf)

*Vandmiljø og Natur 2005. Tilstand og udvikling - faglig sammenfatning.* Faglig rapport nr. 597, Danmarks Miljøundersøgelser, 2006.  
<http://www2.dmu.dk/Pub/FR597.pdf>

## Abstracts

18.-23 juni 2006: the 9th IFEH World Congress on Environmental Health, Dublin.  
Final presentations:  
<http://www.ifeh2006.org/programme.htm>

19.-22. marts 2006: ICEID: International Conference on Emerging Infectious Diseases, Atlanta, GA, USA.  
Abstract book:  
<http://www.iceid.org/>

---

## Kalender 2007

### Marts

5.-9. marts: NIVA course: First International Course on Health Risk Management of Occupational Exposure to Electromagnetic Fields (EMFs), Lapland, Finland.

<http://www.niva.org/courses/2007/finan/Final%20Ann%20.doc>

27.-29. marts: 6<sup>th</sup> International Conference on Urban Air Quality, Cypern.

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

### April

10.-13. april: 8<sup>th</sup> International congress of the European BioElectromagnetics Association (EBEA), Bordeaux, Frankrig.

<http://www.ebea.org/menu.html>

10.-13. april: Analyzing Risk: Science, Assessment, and Management, Boston, Massachusetts.

<http://www.hsph.harvard.edu/ccpe/programs/RISK.shtml>

23.-25. april: Air Pollution 2007. Fifteenth International Conference on Modelling, Monitoring and Management of Air Pollution, Algarve, Portugal.

<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2007/air07/index.html>

24.-27. april: Fourth International Workshop on Brominated Flame Retardants, Amsterdam, Holland.

<http://www.bfr2007.com/>

### Maj

1.-4. maj: XXVII International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT), Athen, Grækenland.

<http://www.eapcct.org/show.php?page=congress>

20.-24. maj: The 5<sup>th</sup> International Conference on Environmental Mutagens in Human Populations: Identification of Environmental Hazards and Promotion of Health, Antalya, Tyrkiet.

<http://www.environmentmutagen2007.org>

20.-24. maj: PPTOX 2007. International Conference on Fetal Programming and Developmental Toxicity, Torshavn, Færøerne.

<http://www.pptox.dk/>

21.-25. maj: XIIth IUPAC International Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins, Istanbul, Tyrkiet.

<http://www.atal.tubitak.gov.tr/iupac2007-mycotoxin/>

29.-31. maj: An International Conference on Healthy Air - Better Work 2007, Helsinki, Finland.

<http://www.ttl.fi/workair2007>

29. maj: NIVA Workshop on Good Occupational Indoor Environment – Our Common Goal.

[http://www.niva.org/courses/2007/29\\_05\\_07.htm](http://www.niva.org/courses/2007/29_05_07.htm)

### Juni

3.-6. juni: 9th International Symposium on Maritime Health, Esbjerg, Danmark.

<http://www.ismh9.com/>

10.-14. juni: CLIMA 2007, Helsinki, Finland.

<http://www.clima2007.org/portal/>

10.-15. juni: 11th International Neurotoxicology Association Meeting, Pacific Grove, Californien.

<http://www.cevs.ucdavis.edu/Cofred/Public/AcaConfHome.cfm?confid=250>

13.-16. juni: 2<sup>nd</sup> World Congress on Work-Related and Environmental Allergy, Weimar, Tyskland.

<http://hum-molgen.org/meetings/meetings/2883.html>

17.-20. juni: Occupational and Environmental Exposures of Skin to Chemicals, Golden, Colorado, USA.

[http://www.mines.edu/outreach/cont\\_ed/oeesc/](http://www.mines.edu/outreach/cont_ed/oeesc/)

27.-29. juni: Environmental Health Risk 2007: 4th International Conference on the Impact of Environmental Factors on Health, Malta.

<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2007/health07/index.html>

### Juli

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

<http://www.ict2007.org>

---

## September

3.-5. september: Urban Transport 2007. Thirteenth international conference on urban transport and the environment in the 21st century, Coimbra, Portugal.  
<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2007/urban07/index.html>

5.-9. september: 19<sup>th</sup> Conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE), Mexico City, Mexico.  
<http://www.isee2007mx.org/>

9.-13. september: IUAPPA (International Union of Air Pollution Prevention Associations) 14th World Clean Air and Environment Congress and Exhibition, Brisbane, Australien.  
<http://www.icms.com.au/iuappa2007/>

10.-12 september: 7th International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health. Beijing, Kina.  
<http://www.isbm2007.org/>

12.-14. september: Electroenviro 2007. First international conference on environmental electromagnetic compatibility, The New Forest, UK.  
<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2007/elecenviro07/index.html>

24.-27. september: NIVA course: Occupational Skin and Airway Allergies – Exposure, Risk Assessment and Prevention, Gentofte, Danmark.  
[http://www.niva.org/courses/2007/24\\_27\\_09\\_07.htm](http://www.niva.org/courses/2007/24_27_09_07.htm)

## Oktober

3.-6. oktober: NIVA course: Occupational Indoor Air Problems caused by Mould, Sønderborg, Danmark.  
[http://www.niva.org/courses/2007/03\\_06\\_10\\_07.htm](http://www.niva.org/courses/2007/03_06_10_07.htm)

7.-10. oktober: EUROTOX 2007: 44<sup>th</sup> Congress of the European Societies of Toxicology, Amsterdam, Holland.  
<http://www.eurotox2007.org/>

9.-12. oktober: EPICOH 2007 - 19th international Conference on Epidemiology in Occupational Health under the International Commission of Occupational Health (ICOH), Banff, Alberta, Canada.  
[www.epicoh2007.ca](http://www.epicoh2007.ca)

17.-23. oktober: NIVA course: Introduction to Occupational Epidemiology, Gentofte, Danmark.  
[http://www.niva.org/courses/2007/17\\_23\\_10\\_07.htm](http://www.niva.org/courses/2007/17_23_10_07.htm)

28.-31. oktober: The 6th International Conference on Indoor Air Quality, Ventilation and Energy Conservation in Buildings, Sendai, Japan.  
[http://www.archi.tohoku.ac.jp/labs-pages/kankyo/IAQVEC/IAQVEC\\_e.html](http://www.archi.tohoku.ac.jp/labs-pages/kankyo/IAQVEC/IAQVEC_e.html)

## December

2.-7. December: DIOXIN 2007 - 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Tokyo, Japan.  
<http://www.dioxin2007.org/>

## Kalender 2008

17.-22. august: Indoor Air 2008 - 11th International Conference on Indoor Air Quality and Climate. København, Danmark.  
<http://www.indoorair2008.org/>

20.-24 september: XVIII World Congress of Epidemiology 2008 – Epidemiology in the Construction of Health for All: Tools for a Changing World, Porto Alegre, Brasilien.  
<http://www.epi2008.com/>

NB! Bidrag til kalenderen modtages gerne, f.eks. via hjemmesidens postkasse:  
[post.ismf@sst.dk](mailto:post.ismf@sst.dk)

Skriv til miljø og sundhed

skriv om forskningsresultater

skriv til synspunkt

skriv et mødereferat

send nye rapporter

husk også kalenderen

Ring, skriv eller send en e-mail til:

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

også hvis du bare har en god idé!