
miljø og sundhed

Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter

Formidlingsblad nr. 35, december 2007

Læs i dette nummer om

kemiske fødevarerforureninger

partikulær luftforurening i arbejdsmiljøet

slimhindesyntomer relateret til parfume

phthalater og luftvejsallergi – en musemodel

et dansk-amerikansk forskningssamarbejde

gen-miljø interaktioner – brystkræft og alkoholindtag

Se også

kalender 2008

Indhold

Kilder og niveauer af kemiske fødevarerforureninger	3
Indånding af partikler fra luftforurening har en lille, men vigtig, effekt på helbredet	17
Hoste- og histaminrespons hos patienter med slimhindesyntomer relateret til parfume.	22
Phthalater og luftvejsallergi – en musemodel til risikovurdering af kemiske stoffer.....	28
Deterministiske metoder giver bedre bestemmelse af luftforurening og eksponering end statistiske metoder i epidemiologisk studie i New York	35
Gen-miljø interaktioner modificerer risikoen for brystkræft i forbindelse med alkoholforbrug	46
Kalender 2008/2009	52

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.)
Tina Kold Jensen
Hilde Balling

13. årgang, nr. 35, december 2007.

Oplag 1.200, tilsendes gratis ved henvendelse til:

ISMFs sekretariat, Sundhedsstyrelsen
e-mail: post.ismf@sst.dk

Eftertryk mod kildeangivelse.

Tryk: Scanprint A/S
ISSN 1395-5241
ISSN elektronisk 1601-4146
URL: <http://www.ismf.dk/blad/ms0703.pdf>

FORSK2015 og miljømedicinsk forskning

I den danske strategi for at beskytte befolkningen mod sundhedsskadende virkninger af miljøfaktorer er indsatserne samlet og prioriteret i en 10-punkts plan. Et af disse 10 punkter er mere forskning i miljøfaktorerens betydning for sundheden.

I forbindelse med udmøntningen af globaliseringspuljens midler til forskning og udvikling er igangsat projektet FORSK2015, der skal resultere i et katalog med forslag til indsatsområder, som kan danne grundlag for den politiske prioritering af strategiske forskningstemaer, såkaldte strategiske satsninger.

Som led i denne proces har det indtil den 12. oktober 2007 været muligt at fremsende og begrundede forslag til forskningstemaer på Forsknings- og Innovationsstyrelsens hjemmeside. Der er indkommet i alt 366 bidrag, hvoraf omkring 20 omhandler miljømedicinske problemstillinger (<http://fi.dk/site/forsk-2015>).

Et af forslagene beskriver behovet for og argumenterer for etablering af en selvstændig programkomite for strategisk forskning i miljø og sundhed.

I forslaget fremhæves de danske registre og befolkningsundersøgelser, som medfører særligt gode forudsætninger for at forske i samspillet mellem miljø og sundhed. Endvidere er der i Danmark stærke forskningsmiljøer, som ville kunne løfte opgaven, hvis de fornødne bevillinger forelå.

På nuværende tidspunkt er miljø eller sundhed områder, der hver for sig har forskningsmidler, mens miljø og sundhed er et område uden selvstændige bevillinger i Det Frie eller Det Strategiske Forskningsråd.

Lad os håbe, at miljø og sundhed findes i kataloget, når processen i FORSK2015 er gennemført.

God jul!
Hilde Balling

Kilder og niveauer af kemiske fødevarerforureninger

Af Kit Granby, Tommy Licht Cederberg, Lene Duedahl-Olesen, Jens Højslev Petersen, Mette Erecius Poulsen, Jens Jørgen Sloth, Fødevarerinstitutionen, Danmarks Tekniske Universitet

Der er forskellige typer af kemiske fødevarerforureninger:

Naturlige toksiner har altid eksisteret i et vist omfang. Potentielt kræftfremkaldende svampetoksiner som aflatoxiner, okratoksin, patulin og trichothecener findes i danske og/eller importerede fødevarer. Algetoksiner overvåges i produktionen af muslinger, inden de anvendes til konsum, for bl.a. paralytisk skaldyrstoksin. Planter kan også udvikle naturlige toksiner som forsvar (f.eks. alkaloider).

Når fødevarerne produceres i naturen eller i landbruget kan de optage **miljøforureninger**. Her er der tale om en lang række persistente stoffer, bl.a. klorerede forbindelser (klorpesticider, PCB, Dioxin), bromerede flammehæmmere og perfluorerede forbindelser.

PAH dannes ved forbrændingsprocesser og kan via miljøet lagres i f.eks. skaldyr og planter. Phthalater og muskforbindelser forurener miljøet fra f.eks. rustbehandlede biler og parfumer.

De fleste organiske miljøforureninger er fedtopløselige og derfor akkumuleres de i fedtvæv i marine fødevarer og andre animalske produkter som kød og mejeriprodukter. Dog vil nogle forureninger metaboliseres i fisk og dyr, f.eks. af leverenzymet, og den humane eksponering fra disse fødevarer er derfor reduceret.

Metalforureninger findes både som uorganiske og organiske forureninger, hvoraf de væsentligste uorganiske er kadmium, bly og kviksølv, mens de organiske f.eks. er metylkviksølv og organotinforbindelser.

Ved produktion af fødevarer er det tilladt at anvende visse pesticider og lægemidler, og der

vil derfor kunne findes restkoncentrationer af tilladte eller forbudte anvendelser af disse **produktionshjælpemidler**.

Ved industriel tilberedning eller tilberedning i hjemmet kan maden forurenes af **procesforureninger**, f.eks. PAH i røgvarer eller acrylamid i produkter, hvor der indgår bruningsprocesser.

Endelig kan fødevarerne forurenes gennem **fødevarerkontaktmaterialer**, enten ved afsmittning fra produktionsudstyret eller fra fødevareremballager. Her er der potentielt mulighed for at finde et utal af kemiske forbindelser, hvoraf der pt. kun er undersøgt et begrænset antal. F.eks. er der fundet migration af phthalater fra emballager, primære aromatiske aminer fra nylonkøkkenredskaber, bisphenol A m.m. fra dåselakker, organotin og fluorerede forbindelser fra henholdsvis skruelåg og mikrobølgeovnsposer.

I det følgende gives et indblik i forekomsten af udvalgte fødevarerforureninger.

Dioxiner og PCB

Dioxiner og PCB tilhører gruppen af organiske miljøforureninger, der på grund af deres store modstandsdygtighed over for nedbrydning og deres lipofile karakter akkumuleres og opkoncentreres i fødekæden. Dioxiner og PCB finder således vej til fødevarerne, der er den helt dominerende kilde til befolkningens belastning med disse stoffer.

Dioxiner er den populære betegnelse for 210 beslægtede kemiske forbindelser af typen polychlorerede dibenzo-*p*-dioxiner (PCDD) og polychlorerede dibenzofuraner (PCDF). Dioxiner dannes som en utilsigtet forurening typisk ved forskellige forbrændingsprocesser (1).

Polychlorerede biphenyler (PCB) har været anvendt i en lang række produkter, især elektriske artikler, hydrauliske væsker og transformere, på grund af deres isolerende evne mod elektricitet og varme. PCB er blandinger af 209 beslægtede stoffer (congenerer). Nogle PCB congenerer har samme giftvirkning som dioxin og kaldes samlet for dioxinlignende PCB.

Dioxiner hører til blandt de mest toksiske stoffer, der kendes. Den mest karakteristiske effekt i mennesker efter høj dioxinbelastning er hudsygdommen chloracne. Dioxinerne kan desuden påvirke bl.a. leverfunktion og udviklingen af immunsystemet, nervesystemet og kønsorganerne.

De 29 mest toksiske dioxiner og dioxinlignende PCB er vægtet efter deres toksicitet og rapporteres som en samlet sum, der betegnes WHO-TEQ (dioxin toksicitets-ækvivalenter). Flere instanser har vurderet dioxin. WHO fastsatte i 1998 en tolerabel daglig indtagelse (TDI) på 1–4 picogram (pg) WHO-TEQ per kg legemsvægt. EUs Videnskabelige Komité for Levnedsmidler (SCF) offentliggjorde i 2000 og 2001 en risikovurdering af dioxiner, hvor SCF foreslog en tolerabel ugentlig indtagelse (TWI) på 14 pg WHO-TEQ/kg legemsvægt. I 2001 vurderede JECFA et tolerabelt månedligt indtag til at ligge på 70 pg WHO-TEQ/kg legemsvægt. Det skønnes, at den humane dioxineksponering i de fleste industrilande ligger tæt på disse tolerable indtag, og det anbefales, at indtagelsen reduceres.

I 1999 var der en fødevareskandale i Belgien med kontaminering af dyrefoderfedt med PCB og dioxin. Denne episode, sammen med en række andre tilfælde med høje indhold af dioxin og PCB i dyrefoder og fødevarer, førte til en ny international fokusering på en nedbringelse af kilderne til forurening med dioxin og PCB, så den humane eksponering dermed kan reduceres.

I Danmark resulterede det bl.a. i et monitoringsprogram til kortlægning af dioxinniveauerne i danske fødevarer (se figur 1) og danske kvinders modermælk (2). Det humane indtag

af dioxiner og dioxinlignende PCB er blevet beregnet ved at kombinere indholdsdata af dioxin og dioxinlignende PCB i fødevarer med danskernes daglige indtag af forskellige fødevarer.

Middelindtaget for voksne varierer mellem 0,8 og 1,1 pg WHO-TEQ/kg legemsvægt/dag, dvs. på ca. 50 % af TWI. 95 %-percentilerne varierer mellem 1,8 og 3,7 pg WHO-TEQ/kg legemsvægt/dag svarende til mellem 90 % og 185 % af TWI. Den procentvise fordeling af middelindtaget af dioxin og dioxinlignende PCB fra alle fødevaregrupperne er på mellem 30-40 % for mælk og mælkeprodukter, 3-4 % for æg, 13-18 % for kød og 38-55 % for fisk.

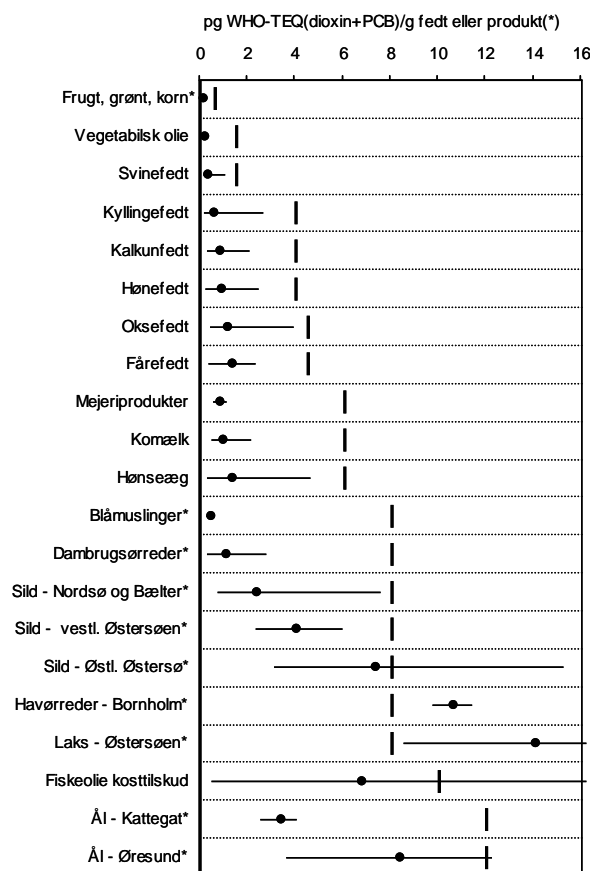
Beregningerne viser, at en del af den danske befolkning regelmæssigt må forventes at overskride det tolerable indtag af dioxin og dioxinlignende PCB. Det skal understreges, at dette ikke er ensbetydende med, at der er en mærkbar sundhedsrisiko for personer, som overskrider det tolerable indtag, men det betyder, at fødevarerensikkerheden med hensyn til dioxiner er forringet. Der er på den baggrund fortsat behov for at reducere fødevarernes indhold af dioxiner.

Visse fede fisk fra Østersøen indeholder forhøjede indhold af dioxin og PCB. Det er derfor fornuftigt at følge Fødevestyrelsens kostråd vedrørende fisk (3). Det betyder, at indtaget af fisk ikke skal ske ensidigt med fede fisk fra belastede områder, men at der skal veksles mellem fed og mager fisk fra forskellige farvande. Et andet råd til at nedbringe indtaget af dioxin vil være at reducere indtaget af fedt fra mejeriprodukter og kød.

Analyser af dansk modermælk

Dioxin og PCB ophobes i fedvævet, og analyser af indholdet af dioxin og PCB i mennesker, f.eks. modermælk, giver derfor et billede af den samlede humane belastning med disse stoffer.

Standardiseringen af prøveudtagningen er vigtig for at kunne sammenligne med tidligere undersøgelser af modermælk i Danmark (4).



Figur 1. Målte indhold af dioxin og dioxinlignende PCB i danske fødevarer 2000-2004. Vandret streg angiver minimum til maksimum samt middelværdi. Lodret streg markerer de gældende EU grænseværdier for summen af dioxin og PCB (for fødevarer mærket med * er enheden pr. g produkt i modsætning til pr. g fedt).

Prøverne er udtaget på modernælscentralerne på Hvidovre Hospital og Skejby Hospital, stammer fra førstegangsfødende mellem 25 og 29 år og er fortrinsvis udmalket mellem 3. og 8. uge efter fødslen.

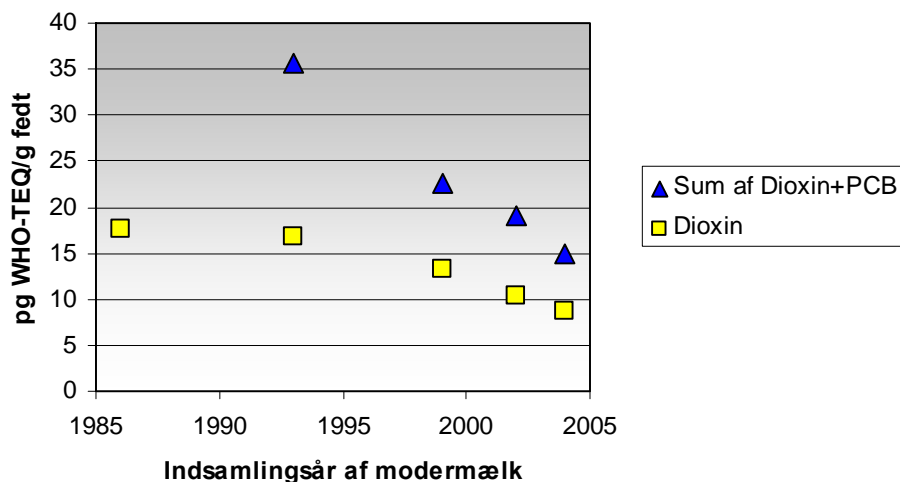
I figur 2 er middelværdierne for resultaterne af analyserne for hvert af årene 1999, 2002 og 2004 afbilledet. På samme figur fremgår også resultaterne fra tidligere danske undersøgelser i hhv. 1986 og 1993. Fra 1993 og til 2004 er der et fald på 48 % for dioxin og 58 % for summen af dioxin og dioxinlignende PCB.

De senere år har der internationalt været adskillige tilfælde af kontaminering af fødevarer med dioxin og PCB. Der har hovedsageligt været tale om en kontaminering af dyrefoder, som

har resulteret i et forhøjet indhold af dioxin eller PCB i fødevarer. Det kan frygtes, at den positive udvikling med faldende indhold af dioxin og PCB i mennesker ikke fortsætter, såfremt der ikke fortsat er fokus på at stoppe den direkte kontaminering bla. af dyrefoder med dioxin og PCB og reducere niveauerne i miljøet.

Bromerede flammehæmmere

Bromerede flammehæmmere er 20-25 klasser af kemiske forbindelser, der anvendes i produkter for at gøre dem mere brandsikre, f.eks. i møbler, plastik, tekstiler, byggematerialer og elektrisk udstyr som Pcer og TV. De mængdemæssigt vigtigste flammehæmmere er polybromerede diphenyl ether (PBDE), Hexabromo-



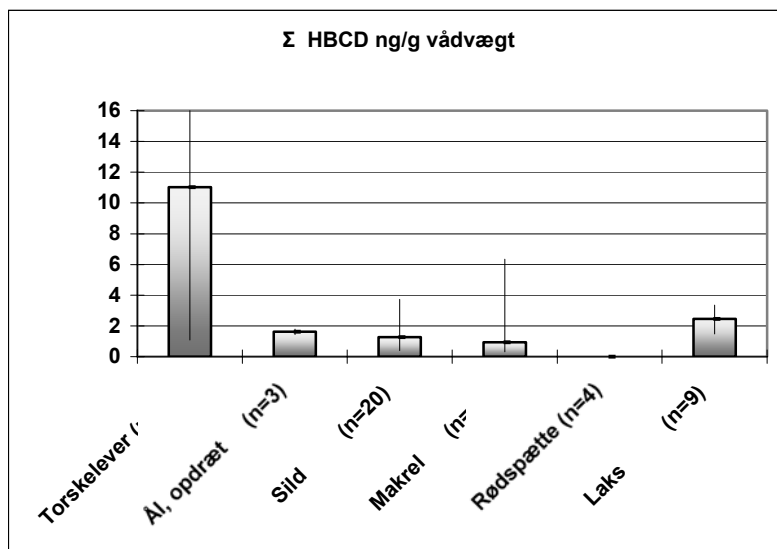
Figur 2. Indhold af dioxin og summen af dioxin og PCB i dansk modermælk. Figuren viser middelindhold i modermælksprøver indsamlet i årene 1986, 1993/94, 1999, 2002 og 2004.

cyclododecan (HBCD) og tetrabrombisphenol A (TBBPA). PBDE har været anvendt i lang tid og findes i de fleste fødevarer, især i fisk og animalske produkter, specielt de fedtholdige. Koncentrationerne i svensk modermælk har været stigende indtil 1997 (5), men falder nu, efterhånden som PBDE udfases og til dels er erstattet af HBCD og TBBPA. Disse forbindelser findes ligesom PBDE i miljøet, hvorfra det kan optages i planter og dyr (herunder fødevarer). I dyreforsøg er bromerede flammehæmmere fundet hormonforstyrrende, i visse tilfælde fosterskadende og de påvirker bl.a. skjoldbruskkirtelfunktionen og leveren. Undersøgelser tyder på, at indeklime (specielt støv i hjemmet) og fødevarer er de vigtigste kilder til bromerede flammehæmmere (6). Fødevarerinstitutionen har bl.a. undersøgt indholdet af HBCD (se figur 3) og TBBPA i danske konsumfisk fra 2002, 2003 og 2006. TBBPA var kun til stede i meget lave koncentrationer. TBBPA er kovalent bundet til de materialer, hvor det anvendes og frigives derfor ikke ligeså let til miljøet som HBCD, der er blandet op med polymerer. HBCD niveauet (sum HBCD) for f.eks. laks var på 3,6 ng/g vådvægt eller 22 ng/g fedt, hvilket er sammenligneligt med andre undersøgelser (7).

I England er indtaget af bromerede forbindelser gennem kosten undersøgt (8). Her fandt man PBDE i alle de undersøgte fødevarer, dog mest i kødprodukter, fisk og grøntsager på dåse. HBCD blev fundet i kød, frugt og grøntsager. TBBPA blev ikke fundet i koncentrationer over detektionsgrænsen. Indtaget af summen af PBDE congenere for voksne var 6 ng/kg legemsvægt per dag og indtaget af HBCD var også 6 ng/kg legemsvægt per dag. Mindre børn har et højere relativt indtag af bromerede flammehæmmere end voksne, f.eks. havde børn fra 1,5-2,5 år et sum PBDE indtag via kosten på 13 ng/kg legemsvægt per dag og børn på 4-6 år et indtag på 11 ng/kg legemsvægt per dag. Tilsvarende for sum HBCD var middelindtaget for børn fra 1,5-2,5 år 24 ng/kg legemsvægt per dag og børn på 4-6 år et indtag på 14 ng/kg legemsvægt per dag.

Polycykliske aromatiske hydrocarboner (PAH)

Polycykliske aromatiske hydrocarboner (PAH) dannes ved ufuldstændig forbrænding eller pyrolyse (kemisk spaltning ved varmepåvirkning uden brug af ilt) af organisk materiale. PAH optræder altid i en blanding af flere hundrede stoffer, altså både lav og høj molekylære stoffer på en gang.



Figur 3. Indhold af summen af Hexabromocyclododecane (α -, β -, γ -) i konsumfisk fra danske farvande.

Hovedkilderne til eksponering af PAH sker via luften og via indtaget af fødevarer. Eksponeringen fra udendørs luft afhænger af trafiktæthed, industri og opvarmningsformer i området, mens eksponeringen indendørs inkluderer fødevarer tilberedning, tobaksrygning og brændeovne.

Fødevarerne kan være forurenede med PAH enten via nedfald af luftbårne partikler på marken, forureninger fra jorden eller hvis fødevareren er i direkte kontakt med røggasser, fra såvel industriel fremstilling (røgning og tørring), som almindelig tilberedning af fødevarer ved høj temperatur (ristning, stegning og grillstegning).

PAH indholdet i fødevarer bestemmes oftest som indholdet af benzo[a]pyren, da det er en af de toksikologisk set mest potente og bedst undersøgte PAH, både med hensyn til kemisk analyse og studier af sundhedseffekter. På baggrund af EUs videnskabelige komites vurdering af PAH (9) fastsatte EU-kommissionen i april 2005 grænseværdier for indholdet af benzo[a]pyren i udvalgte fødevarer (10) (se tabel 1) og kom med en henstilling til medlemslandene om at udføre analyser af fødevarer for yderligere 14 PAH (11).

I en mindre undersøgelse af 45 danske røgede kød- og fiskeprodukter fra 2004 blev der fundet benzo[a]pyren koncentrationer fra under 0,08 $\mu\text{g}/\text{kg}$ og op til 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Samtlige røgede fiske- og kødprodukter havde benzo[a]pyren koncentrationer under grænseværdien på 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ og for de fleste prøver endda under 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (12), lavest for kødprodukter. Betydningen af eksponeringen af den spiselige del for røg blev vist ved at koncentrationen af benzo[a]pyren var højere i makrel fileten (0,4 og 0,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$) end i hel makrel (0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Prøverne bestod i begge tilfælde af spiseklare produkter, dvs. skindet blev fjernet inden analysen. Ved at sammenligne summen af de 27 PAH analyseret blev der fundet signifikant højere niveauer for direkte røget sild i forhold til indirekte røget sild. Det samme gjorde sig gældende for summen af PAH i direkte og indirekte røget makrel. En direkte eksponering af produktet for opvarmningskilden giver således øgede niveauer af PAH. Det er derfor ikke overraskende, at også grillet kød kan indeholde høje koncentrationer af PAH.

Som et andet eksempel på procesforureninger kan kontamineringen af spiseolier med PAH ske ved for eksempel direkte tørring af frø til olieudvinding, hvor forbrændingsprodukterne

Tabel 1. Grænseværdier for Benzo[a]pyren i udvalgt fødevarer gældende fra april 2005 (10).

Produkt ¹⁾	Grænseværdi, Benzo[a]pyren (µg/kg våd vægt)
Olier og fedtstoffer, der er bestemt til direkte konsum eller til anvendelse som ingrediens i levnedsmidler	2,0
Levnedsmidler til spædbørn og småbørn - Babymad forarbejdet af levnedsmidler baseret på cerealier til spædbørn og småbørn - Modernælkserstatninger og tilskudsblandinger til spædbørn og småbørn - Diætpræparater til særlige medicinske formål, der er specifikt bestemt til spædbørn	1,0
Røget kød og kødprodukter	5,0
Røget fiskekød (muskelkød) og røgede fiskerivarer bortset fra to-skallede bløddyr	5,0
Ikke-røget fiskekød (muskelkød)	2,0
Ikke-røget krebsdyr og blæksprutter	5,0
To-skallede bløddyr (muslinger, østers og lign.)	10,0

¹⁾ De angivne grænseværdier er for benzo[a]pyren, der anvendes som markør for forekomsten og virkningen af kræftfremkaldende PAH.

er i kontakt med frøene, eller ved direkte kontakt mellem forbrændingsprodukterne og den færdige olie. Bortset fra en enkelt solsikkeolie med en benzo[a]pyren koncentration på 11 µg/kg, blev der i en undersøgelse fra 2005 ikke fundet indhold over grænseværdien på 2 µg/kg i de øvrige olier (13).

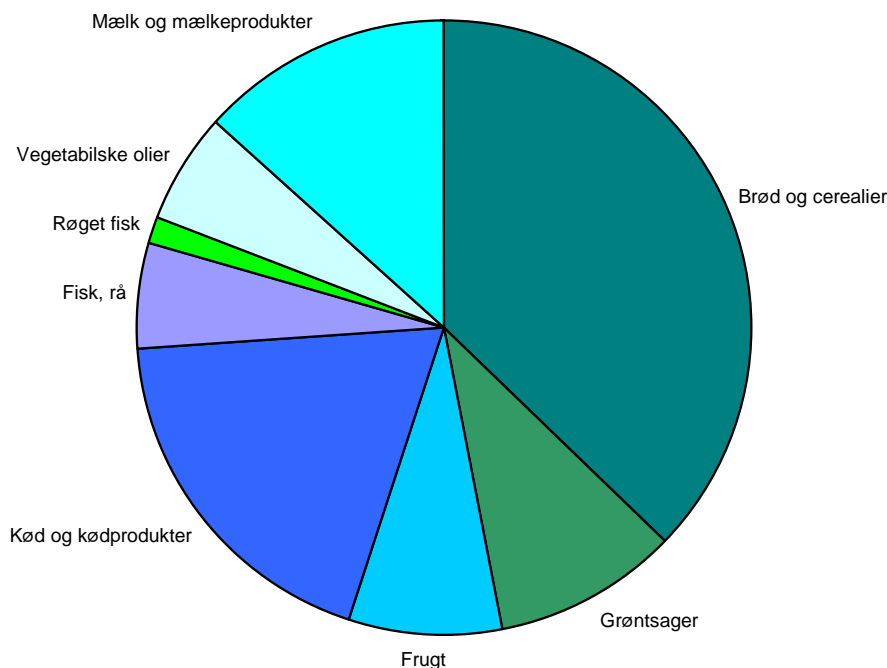
En eksponeringsberegning baseret på enkelte benzo[a]pyren indholdsdata viser, at indtaget af røgede kød- og fiskeprodukter samt spiseolier samlet bidrager med omkring 20 % af danskernes gennemsnitlige indtag af benzo[a]pyren på 34 ng/person/dag via fødevarer (se figur 4). Baseret på udenlandske data og erfaringer skønnes det, at størstedelen, svarende til ca. 30 % af danskernes indtag af benzo[a]pyren (og dermed også PAH) fra fødevarer kommer fra cerealier og brød. Det høje bidrag fra disse produkter skyldes, at råvarerne kan være tørret inden anvendelsen og især, at det samlede indtag af denne fødevarer type er højt. Indholdet af benzo[a]pyren i frugt og grønt har også stor be-

tydning for danskernes samlede indtag af benzo[a]pyren. PAH i frugt og grønt stammer fra nedfald fra luften og indhold i jorden. Det høje indtag fra frugt og grønt skyldes det faktum, at der er få indholdsdata på området samt at det samlede indtag af frugt og grønt i Danmark er højt.

Eksponeringen for PAH og dermed benzo[a]pyren i tilberedte (stegte og især grillstegte) fødevarer bidrager til det samlede indtag via fødevarerne. Der er ingen danske data på området, og disse bidrag er derfor ikke medtaget i beregningen af eksponeringen. En norsk risikovurdering af indtaget af grillede fødevarer fastslår, at disse produkter kan udgøre op til 60 % af det samlede indtag af benzo[a]pyren (15).

Phthalater

Den sundhedsmæssige betydning af det humane indtag af phthalater er omdiskuteret, men meget tyder på, at nogle af disse stoffer kan påvirke niveauet af mandligt kønshormon hos



Figur 4. Skitse af danskernes indtag af benzo[a]pyren fordelt på udvalgte fødevarergrupper. Det samlede indtag udgør 34 ng/person/dag for en person på 70 kg. Skitsen indeholder få data på indhold i frugt og grønt samt norske og finske indholdsdata (14) for fødevarergrupperne mælk og mælkeprodukter samt brød og cerealier.

drengbørn og føre til en nedsat sædkvalitet hos mænd (16). Det er derfor af betydelig interesse at kunne kortlægge kilderne til indtaget, at kunne vurdere indtagets størrelse og sammensætning og endelig at kunne gribe ind med kontrolmæssige foranstaltninger, hvor det er nødvendigt.

Blandt de kommercielt vigtigste phthalater til tekniske formål er Di-butylphthalat (DBP), Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP), Di-isononylphthalat (DiNP), og Di-isodecylphthalat (DiDP). Alene i EU produceres der af disse stoffer over 1 million ton pr. år og de anvendes som tekniske hjælpestoffer (især blødgørere) i en lang række produkter som plast, gummi, maling, trykfarver, kosmetik mm. Phthalater findes derfor i miljøet, i vore fødevarer og i boliger, og indtages både via mad og drikkevarer, optages gennem huden og indåndes.

Phthalaterne er fedtopløselige og koncentrationen i fedtholdige fødevarer som olier kan være

meget høj (mange mg/kg) hvis der har været direkte kontakt til f.eks. phthalat-blødgjorte PVC-plastmaterialer (17). I en undersøgelse af DEHP-indholdet i forskellige mælke- og mejeriprodukter ses også en klar tendens til at phthalatindholdet stiger med fedtindholdet (se tabel 2).

De viste illustrative værdier i tabel 2 er af lidt ældre dato og en vis andel af prøvernes DEHP-indhold kan tilskrives anvendelsen af DEHP som blødgørere i malkeslanger på gårdene. Estimer af voksne europæeres phthalatindtag fra fødevarerne viser dog typiske indtag på noget under 1 mg/dag for hhv. DBP og DEHP (19;20). Fødevarer menes at være den dominerende kilde til indtag af disse to stoffer (21).

Den Europæiske Fødevarsikkerheds Autoritet (EFSA) har i 2005 fastsat Tolerable Daglige Indtag (TDI), dvs. et indtag udtrykt i milligram per kg kropsvægt per dag, som man vurderes at kunne tåle gennem hele livet. TDI værdien

Tabel 2. DEHP-indhold i norske mælkeprodukter med stigende fedtindhold samt smør og ost fra forskellige lande (fra Sharman et al. (18)).

Produkt	Fedt (%)	DEHP-indhold (mg/kg)
Skummetmælk til konsum	1	0,05
Sødmælk til konsum	3	0,11-0,13
Piskefløde til konsum	35	1,06-1,67
Smør (10 forskellige)	Forskelligt	2,5-7,4
Ost (25 forskellige)	Forskelligt	0,24-16,8

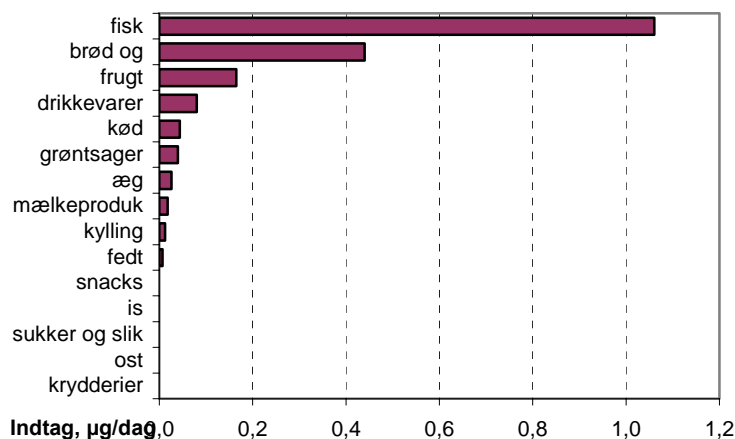
dækker dog ikke eksponeringen de første 3-4 måneder af livet, dvs. i forbindelse med modermælk, modermælkserstatninger og babymad, da de toksikologiske undersøgelser, som danner baggrunden, ikke afspejler doseringsscenarioet i denne periode (22). Baseret på EFSA's vurderinger indføres der i 2008 specifikke reguleringer af phthalater i plastmaterialer beregnet til fødevarekontakt. Der tages ved fastsættelse af migrationsgrænserne et vist hensyn til at der er andre kilder til human eksponering end emballager og lignende.

I de senere år er betegnelsen "phthalater" i den videnskabelige litteratur udvidet til også at omfatte de såkaldte "mono-phthalater" og sekundære omdannelsesprodukter heraf. Dette har specielt relevans, når man beskæftiger sig med phthalaternes omsætning i organismen, hvor f.eks. DEHP allerede i mave-tarmkanalen enzymatisk nedbrydes til mono(2-ethylhexyl)phthalat (MEHP) og 2-ethylhexanol. Den videre oxidative metabolisering af MEHP giver bl.a. anledning til dannelsen af signifikante mængder af stoffer som mono(2-ethylhexyl-5-hydroxyhexyl)phthalat (5OH-MEHP) og mono(2-ethylhexyl-5-oxo-hexyl)phthalat (5oxo-MEHP) (23). Den kvantitativt største del af stofferne udskilles via urin og fæces (evt. i glucuronideret form), men mono-phthalater er også fundet i modermælk, komælk og modermælkserstatninger baseret på komælk (24;25).

I betragtning af at der i mange år har været en betydelig interesse for mere viden om indholdet af phthalater i fødevarer og modermælk, findes der bemærkelsesværdigt få data i den videnskabelige litteratur. Dette skyldes især, at de ikke-metaboliserede stoffer er vanskelige at analysere på et, for en indtagsvurdering, relevant koncentrationsniveau. Vanskelighederne består primært i at analyselaboratorier er fulde af phthalater, som afdamper fra tekniske installationer, vinylgulve, elledninger mv. ligesom de anvendte opløsningsmidler og kemikalier ofte har et vist indhold af stofferne. Ved analysen opkoncentreres disse "blindværdier" og kan, med mindre der tages vidtgående forholdsregler, helt dække for de phthalater, der kommer fra prøven.

Det skal nævnes, at også analyser af mono-phthalater angiveligt også i et vist omfang kan være plaget af laboratorieblindværdier (23).

Der er således relativt få "pålidelige" data for indhold af phthalater i fødevarer, herunder modermælkserstatninger, børnemad og modermælk. De eksisterende officielle indtagsvurderinger bygger stort set på det samme begrænsede antal målinger. Indtagsvurderinger vil oftest foretages som "worst-case" vurderinger, dvs. at man tager udgangspunkt i nogle af de højest påviste indhold i produkttyperne. De eksisterende data vurderes ikke at kunne danne grundlag f.eks. for rådgivning af småbørnsforældre med henblik på valg af modermælks-



Figur 5. Kviksølvindtag fra forskellige fødevarergrupper (data fra Fødevareinstituttets/Fødevarestyrelsens overvågningsprogram (2)).

erstatninger og babyfødevarer frem for modernælk. Der synes i den sammenhæng ikke at være signifikante forskelle i indtaget af phthalater ved den ene form for ernæring frem for den anden.

Moskusstoffer

Kilderne til moskusstoffer er bl.a. parfumer, vaskemidler, sæbe og kosmetik. Undersøgelser af indhold af moskusstoffer i fødevarer (f.eks. dambrugsfisk) sammenholdt med fund i modernælk har vist, at den humane eksponering via kosten er minimal i forhold til de øvrige kilder (26).

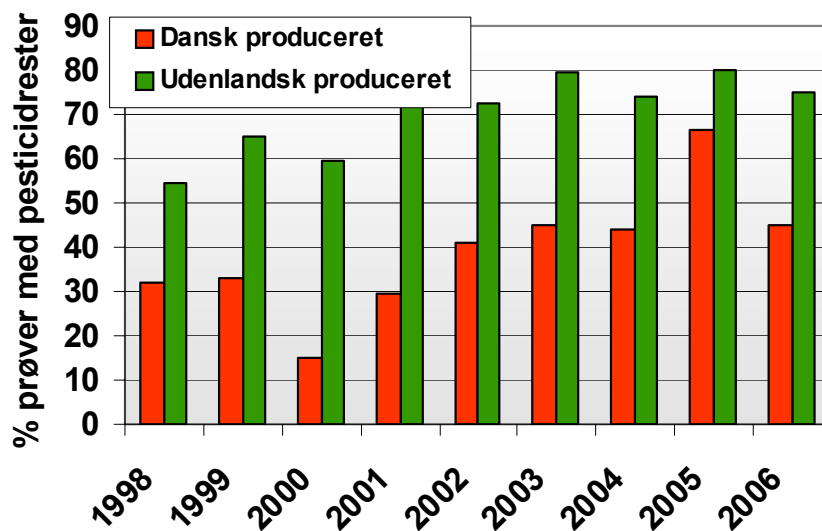
Kviksølv

Kviksølv er en af de farligste miljøgifte, der findes og kan forårsage en række alvorlige skader på sundhed og miljø. Den måske alvorligste er skade på menneskers nervesystem allerede i fosterstadiet med en risiko for langsommere indlæring og udvikling hos børn. Undersøgelser har vist, at sådanne skader sandsynligvis finder sted selv ved meget lave koncentrationer af kviksølv.

På globalt plan er kloralkalisanlæg en vigtig kviksølvkilde, men disse findes ikke længere i Danmark. De to vigtigste kilder i Danmark er

kulraftværker og affaldsforbrænding, hvilket sandsynligvis skyldes tilførslen af kviksølv med batterier, kontakter og relæer samt tandfyldninger. Udslip til vandmiljøet sker via spildevand fra kommunale renseanlæg, som vurderes primært at være belastet med kviksølv fra tandklinikker. Udslip til jord sker især via spildevandsslam og kirkegårde (tandfyldninger) (27).

Human eksponering kan ske gennem amalgamfyldninger i tænderne, men den vigtigste kilde er fødevarer, hvoraf fisk er ansvarlig for 60 % af totalindtaget - se figur 5, der viser danskerne kviksølvindtag fra forskellige fødevarergrupper (2). Kviksølv akkumuleres i den marine fødekæde, og derfor findes de højeste koncentrationer i rovfisk. Data fra det danske overvågningsprogram bekræfter dette; torsk, flynder, sild, makrel og rødspætte har alle koncentrationer mellem 0,003 - 0,16 mg/kg, mens tunfisk har koncentrationer mellem 0,15 - 1,9 mg/kg (2). I fisk findes kviksølvet hovedsageligt som kviksølvforbindelsen methylkviksølv, der på grund af en lettere optagelse og opkoncentring i kroppen har en giftvirkning, der er større end uorganisk kviksølv. Mens uorganisk kviksølv forårsager skader på nyrerne kan methylkviksølv skade centralnervesystemet.



Figur 6. Procent af prøver med pesticidrester i henholdsvis dansk og udenlandsk produceret frugt.

WHO har etableret en PTWI (*Provisorisk Tolerabelt Ugentligt Indtag*) værdi for totalkviksølv på 5 µg/kg kropsvægt/uge og 1,6 µg/kg kropsvægt/uge for methyalkviksølv (28) med særligt henblik på at beskytte fostre og børn. For den voksne danske befolknings vedkommende svarer kviksølvexponeringen via kosten til 12 % af PTWI for gennemsnittet og 41 % for 95 % percentilen - dette vurderes som et relativt højt indtag. Fødevarestyrelsen har udsendt kostråd for særligt udsatte grupper, såsom kvinder, der overvejer at blive gravide, er gravide, ammende samt børn under 14 år om begrænsning af indtag af rovfisk, da disse kan have høje indhold af methyalkviksølv (29).

Pesticider

Pesticider omfatter en lang række stoffer, der anvendes til dyrkning af frugt, grøntsager og korn. På verdensplan forhandles ca. 800 forskellige aktivstoffer, og anvendelsen medfører, at rester af pesticider og deres nedbrydningsprodukter tit forekommer i både vores miljø og fødevarer. Den primære kilde til eksponering fra pesticider kommer fra kosten, hvor især pesticidrester i vegetabilier bidrager (30). Eksponering via drikkevand er ubetydelig sammenlignet med fødevarer (31). Eksponeringen fra

kosten beregnes på basis af resultater fra Fødevarestyrelsens pesticidmoniteringsprogram for levnedsmidler på det danske marked. Der udtages ca. 1.600 prøver af frugt, grønt og korn om året. Prøverne analyseres for en række insekticider, fungicider, herbicider og vækstregulerende midler. Antallet af stoffer, der indgår i analyseprofilen, har været stigende og omfattede i 2006 op mod 190 forskellige pesticider, inklusive nedbrydningsprodukter. Undersøgelserne omfatter således ikke alle pesticider, der anvendes på verdensplan.

Frugt er den fødevarergruppe, hvor der oftest findes pesticidrester. I importeret frugt detekteres pesticidrester i op til 80 % af prøverne (se figur 6), mens der i prøver af dansk produceret frugt findes færre pesticidrester. Fra 1998 har der været en stigende tendens i antallet af prøver med indhold af pesticidrester, men den meget høje andel af dansk produceret frugt med pesticidrester, som blev fundet i 2005 (67 %) var i 2006 reduceret til 45 %. Årsagen til såvel stigning som fald kan bero på ændringer i brug, prøveudtagning, analyseprofil eller klimabetingelser. Sommeren 2006 var meget varm og tør og forbruget af specielt fungicider kan af den grund have været lavere end nor-

Tabel 3. Indtag beregnet i µg/dag/person og som % af ΣQH for de 20 fødevarer der bidrager med til eksponeringen af pesticider.

Fødevarer	Indtag µg/dag/person	ΣQH %
Æbler	35	7,91 %
Gulerødder	3,1	3,79 %
Kartofler	5,9	2,40 %
Tomater	8,2	1,30 %
Vindruer	3,7	1,30 %
Rødvin	4,6	1,20 %
Pære	9,6	1,17 %
Appelsiner	4	0,53 %
Ferskner og nektariner	2,6	0,53 %
Salat	2,6	0,43 %
Kiwi	2,4	0,38 %
Hvedebrød	16	0,34 %
Mandariner og klementiner	2,6	0,34 %
Agurker	3,6	0,28 %
Peberfrugter	3	0,23 %
Rugbrød	5,2	0,20 %
Appelsinjuice	1,4	0,15 %
Citroner	0,62	0,15 %
Meloner	0,36	0,14 %
Eksotisk frugt	0,4	0,11 %
Sum	115	23 %
Total	126	24 %
% af total	91	96

malt. I grøntsager findes færre pesticidrester, men også her ses tendensen med stigning i antal prøver med pesticidrester og færre fund i danske prøver. I importerede grøntsager findes pesticidrester i 30-40 % af prøverne, mens dette kun er gældende for 10-15 % af prøverne af danskproducerede grøntsager. Samme mønster ses for korn og kornprodukter.

Til beregning af indtaget af pesticider via kosten anvendes konsumdata fra Fødevareinstituttets kostdatabase. Databasen indeholder data fra ca. 4.000 personer i alderen 4-75 år. Beregninger er udført på data fra perioden 1998-2003. Det gennemsnitlige konsum og det gennemsnitlige restindhold for hver kombination af afgrøde og pesticid er beregnet og brugt til

estimeringen af indtaget. En detaljeret beskrivelse af indtagsberegningerne er givet i overvågningsrapporten for årene 1998-2003 (30). Resultaterne viste, at gennemsnitsindtaget var 126 µg/dag per person. Da de enkelte pesticider har forskellig toksikologisk potens, er eksponeringen desuden beregnet som Hazard Quotient (HQ), hvor hvert enkelt pesticidindhold blev normaliseret i forhold til pesticidets ADI (Acceptable Daglige Indtag). Derefter er alle kvotienterne summeret til en form for hazard index eller toksikologisk index. Hvis summen af HQ er større end 1,0 (eller 100 %), kan dette indikere, at indtagelsen af pesticider er sundhedsmæssigt betænkelig, idet beskyttelsesniveauet er nedsat. Den gennemsnitlige ΣHQ blev beregnet til 24 %, hvilket er betydeligt under 100 % grænsen. Det skal dog bemærkes, at pesticiderne ikke har samme toksikologiske endpoint og summeringen af HQ for pesticider med forskellige endpoints vil formodentlig resultere i en overestimering. På den anden side er beregningen kun baseret på 148 pesticider (som er analyseret i overvågningsprogrammet) ud af de førnævnte 800 pesticider, der anvendes på verdensplan, og den reelle eksponering var formodentlig større. Ved sammenligning mellem de to sidste overvågningsperioder, 1993-1998, 1998-2003 blev det beregnet, at indtaget af pesticider er steget med 50-70 %, selvom der tages højde for forskelle i afgrøder og pesticider, der er analyseret. Indtaget beregnet i µg/dag/person og % af ΣHQ ses i tabel 4. Bare 20 afgrøder bidrager til henholdsvis 91 % og 96 % af indtaget. Disse afgrøder indgår derfor nu som hoveddel af monitoringsprogrammet, således at det fremover bliver mere korrekt at sammenligne fra år til år.

Langt det største bidrag til indtaget kom fra æbler, hvilket skyldes, at danskerne spiser mange æbler og at der ofte findes pesticidrester i æbler. Pesticiderne sidder ofte i skrællen, men da æbler normalt ikke skrælles inden de spises, som f.eks. appelsiner, beregnes indtaget ud fra hele indholdet i æblet,

Da kvinder spiser mere frugt og grønt, viste beregningen, at deres indtag af pesticider også blev højere, nemlig 137 µg/dag/person og 26 % af ΣHQ. For de kvinder, der følger de officielle anbefalinger og spiser meget frugt og grønt, er indtaget tilsvarende stort, 279 µg/dag/person og 59 % af ΣHQ.

Konklusion

Fødevarerindtaget er en betydelig eller dominerende kilde til en lang række kemiske stoffer, som danskerne eksponeres for. Som en del af risikovurderingen af disse stoffer er det derfor vigtigt at overvåge niveauerne af forureninger og restkoncentrationer af f.eks. pesticider i fødevarer samt at forbedre estimeringen af indtag gennem kosten - generelt og for særligt udsatte grupper, som f.eks. børn.

Fødearestyrelsen og Fødevarerinstitutionen (DTU) har siden 1983 overvåget fødevarerne for en række kemikalier (i 5 års perioder). Det er intentionen at fortsætte samarbejdet omkring en fortsættelse af et dynamisk overvågningsprogram for fødevarer, med mulighed for at justere på undersøgte kemiske forbindelser eller på antal prøver.

Referencer

1. Henriksen TC, Illerup JB, Nielsen O-K. *Dioxin Air Emission Inventory 1990-2004*. National Environmental Research Institute, Denmark, 90 pp – NERI Technical Report no. 602, 2006.
2. Danmarks Fødevarerforskningscenter, 2005. *Fødevarer-Rapport 2005:1 Chemical contaminants. Food monitoring 1998-2003 part 1*.
3. Fødevarerdirektoratet 2003. *Helhedssyn på fisk og fiskevarer*.
4. Sundhedsstyrelsen og Fødevarerdirektoratet 1999. *Indhold af dioxiner, PCB, visse chlorholdige pesticider, kviksølv og selen i modermælk hos danske kvinder 1993-94*.
5. Darnerud PO, Eriksen GS, Johannesson T, Larsen PB, Viluksela M. *Polybrominated diphenyl ethers: Occurrence, dietary exposure and toxicology*. Environ Health Perspect 2001; 109:49-68.

-
6. Wu N et al. *Human exposure to PBDEs: Associations of PBDE body burdens with food consumption and house dust concentrations.* Environ Sci Technol 2007;41:1584-9.
 7. Granby K, Cederberg TL. *LC-MS/MS analysis of Hexabromocyclododecane (HBCD) isomers and Tetrabromobisphenol A (TBBPA) and levels in Danish fish for food consumption.* Proceedings of the 4th International Conf. on Brominated Flame Retardants, Amsterdam 24-27 April 2007.
 8. Food Standard Agency 2006. *Brominated chemicals: UK dietary intakes.* <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/fsis1006.pdf>
 9. European Commission 2002. *Opinion of the Scientific Committee on Food on the risks to human health of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in food.* SCF/CS/CNTM/PAH/29/Final http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/contaminants/pah_en.htm
 10. Europæiske Union 2006. *Kommissionens Forordning (EF) Nr. 1881/2006 af 19. december 2006 om fastsættelse af grænseværdier for bestemte forurenende stoffer i fødevarer.* Den Europæiske Unions Tidende L 364/5.
 11. Europæiske Union 2005. *Kommissionens Hensigt af 4. februar 2005 om yderligere undersøgelser af bestemte levnedsmidlers indhold af polycykliske aromatiske hydrocarboner.* Den Europæiske Unions Tidende L 34/43.
 12. Duedahl-Olesen L, White S, Binderup M-L. *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH) in Danish Smoked Fish and Meat Products.* Polycyclic Aromatic Compounds 2006;26(3): 163-84.
 13. Fromberg A, Højgård A, Duedahl-Olesen L. *Analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) in vegetable oils combining gel permeation chromatography (GPC) with solid phase extraction (SPE) cleanup.* Food Addit Contam 2007;24(7):758-67.
 14. European Commission 2004. *Report on experts participating in Task 3.2.12. Collection of occurrence data on polycyclic aromatic hydrocarbons in food.* (Scoop rapport). http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/contaminants/pah_en.htm
 15. Knutsen HK, Binderup M-L, Vikse R, Øvrebø S. *Vurdering af helserisiko ved konsum av grillet mat.* 2007. www.vkm.no
 16. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, Schmidt IM, Suomi A-M, Virtanen HE, Petersen JH, Andersson A-M, Toppari J, Skakkebæk NE. *Human breast milk contamination and alterations of endogenous reproductive hormones in three month old infants.* Environ Health Perspect 2006;114(2):270-6,
 17. Pedersen GA, Jensen LK, Frankhauser A, Biedermann S, Petersen JH, Fabech B. *Migration of epoxidized soy bean oil (ESBO) and phthalates from twist closures into food and enforcement of the overall migration limit.* Food Addit Contam 2007. DOI: 10.1080/02652030701519088 (Taylor and Francis).
 18. Sharman M, Read WA, Castle L, Gilbert J. *Levels of di-(2ethylhexyl)phthalate and total phthalate esters in milk, cream, butter and cheese.* Food Addit Contam 1994;11:375-85.
 19. Petersen JH. *Forurening af fødevarer med blødgørere - migration fra plast og generel baggrundsforurening.* Ph.d.-afhandling ved KVL/Fødevedirektoratet, 2000.
 20. EFSA, 2005. *Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to:*
 - Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials
Question N° EFSA-Q-2003-191, Adopted on 23 June 2005 by written procedure
 - Di-Butylphthalate (DBP) for use in food contact materials
Question N° EFSA-Q-2003-192, Adopted on 23 June 2005 by written procedure
 - Di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials
Question N° EFSA-Q-2003-195, Adopted on 30 July 2005
 - Di-isononylphthalate (DINP) for use in food contact materials
Question N° EFSA-Q-2003-194, Adopted on 30 July 2005
-

-
- Butylbenzylphthalate (BBP) for use in food contact materials
Question N° EFSA-Q-2003-190, Adopted on 23 June 2005 by written procedure.
Downloaded fra:
http://www.efsa.eu.int/science/afc/afc_opinions/catindex_en.html
21. Müller AK, Nielsen E, Ladefoged O. *Human exposure to selected phthalates in Denmark*. Fødevarerapport 2003:15. Fødevaredirektoratet.
 22. WHO 1987. *Food additives and contaminants in food, principles for assessment of safety, International programme on chemical safety*. EHC-monographs 70, WHO, Geneve.
 23. Koch HM, Rossbach B, Drexler H, Angerer J. *Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates – determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine*. Environ Res 2003;93: 177-85.
 24. Mortensen GK, Main KM, Andersson AM, Leffers H, Skakkebaek NE. *Determination of phthalate monoesters in human milk, consumer milk, and infant formula by tandem mass spectrometry (LC-MS-MS)*. Anal Bioanal Chem 2005;382(4):1084-92.
 25. Calafat AM, Slakman AR, Silva MJ, Herbert AR, Needham LL. *Automated solid phase extraction and quantitative analysis of human milk for 13 phthalate metabolites*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2004: 805(1):49-56.
 26. Duedahl-Olesen L, Cederberg T, Pedersen KH, Højgård A. *Synthetic musk fragrances in trout from Danish fish farms and human milk*. Chemosphere 2005;61:422-31.
 27. Miljøstyrelsen. *Massestrømsanalyse for kvik-sølv 2001*. Miljøprojekt, 808, 2003.
 28. WHO Food Additives Series no 52, 2004. *Methylmercury (addendum)*.
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v52je23.htm#eva>
 29. Fødevarestyrelsens hjemmeside: *Alt om Kost*.
http://www.altomkost.dk/Viden_om/Uoenskede_stoffer/Kviksoelv/forside.htm
 30. Poulsen MP, Andersen JH, Petersen A, Hartkop H. *Pesticides. Food Monitoring, 1998-2003. Part 2*. Fødevare Rapport 2005:2, april 2005.
 31. Büchert A. *Indtagelse af pesticider gennem kosten*. Fødevaredirektoratet april 2000. ISSN:1396-2132.

Set på internet

Børn og indeklima

Indoor environmental quality affects the performance of schoolwork by children. Læs mere på hjemmesiden for International Centre for Indoor Environment and Energy, Danmarks Tekniske Universitet.

<http://www.ie.dtu.dk/News.asp?ID=106>

Indoor Environment and Children's Health. Se omtalen af et nyt projekt på hjemmesiden for Center for Indeklima og Energi, Danmarks Tekniske Universitet.

<http://www.ie.dtu.dk/News.asp?ID=109>

Databaser

Endocrine Disruptor Knowledge Base, U.S. Food and Drug Administration

<http://edkb.fda.gov/index.html>

Nanotechnology. Health and Environmental Implications, An inventory of current research. Project on Emerging Nanotechnologies. Woodrow Wilson International Center for Scholars, Washington.

<http://www.nanotechproject.com/index.php?id=18>

Scientific references related to extremely low frequency electric and magnetic fields. Database fra The Belgian BioElectroMagnetic Group (BBEMG).

<http://www.bbemg.ulg.ac.be/UK/4Activities/inbrief.html>

Toxicology Data Bases – en liste over toksikologiske databaser på hjemmesiden for Center for Xenobiotic and Environmental Risk Research i Zürich.

<http://www.uzh.ch/envtox/xsearch.htm>

Indånding af partikler fra luftforurening har en lille, men vigtig, effekt på helbredet

Af Anne Thoustrup Saber, Karin Sørig Hougaard, Søren Thor Larsen, Keld Alstrup Jensen, Herman Burr, Håkan Wallin og Ulla Vogel, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

Støv i luften præger mange danske arbejdspladser. Det gælder særligt arbejdere inden for byggeri, landbrug og visse håndværk. Her arbejder over halvdelen med støvende materialer i mere end ¼ af arbejdstiden (tabel 1). Vi ved, at udsættelse for partikler i luften øger risikoen for en række af de store folkesygdomme, f.eks. lungesygdomme og kræft. Vi ved også, at visse partikler skader mere end andre. Selvom effekterne er svage for de fleste sygdomme, betyder partiklerne alligevel noget, fordi mange mennesker er udsatte og sygdommene er meget udbredte.

Dræbertågen i London

En række historiske episoder har vist en meget tydelig sammenhæng mellem udsættelse for luftforurening og øget forekomst af sygdom og død. Der refereres ofte til ”dræbertågen” i London, hvor en tyk tåge den 5.-9. december 1952 dækkede London og førte mere end 3.000 dødsfald med sig i løbet af blot 3 uger. Denne ”dræbertåge” skyldtes en kombination af kraftig luftforurening fra kulafbrænding og vejrforhold.

Befolkningsundersøgelser

Selvom niveauerne af luftforurening i dag er meget lavere end tidligere, så har adskillige epidemiologiske studier vist sammenhænge mellem partikelniveauet i luften og sygelighed og dødelighed. Et af de største studier, som viser sammenhængen mellem partikulær luftforurening og dødelighed, er en amerikansk befolkningsundersøgelse med mere end en halv million mennesker fra 151 byer (1). De viste, at for hver gang niveauet af små partikler (< 2,5 µm) steg med 10 µg/m³, steg dødeligheden med 6 %. Når der blev set specifikt på dødelighed forårsaget af hjerte-kar-sygdomme og lun-

Tabel 1: Viser brancher, hvor mere end 40 % af de ansatte har svaret, at de arbejder med støvende materialer mere end ¼ af tiden

Branche	% af ansatte, der arbejder med støvende materialer
Selvstændige i byggeri	51
Landbrug	58
Blikkenslagere	53
Tømrere og snedkere	70
Faglærte bygningsarbejdere	68
Ufaglærte bygningsarbejdere	40
Syersker	49
Betonelementfabriksarbejdere	58
Lærlinge og elever, industri	45

Tallene stammer fra den Danske Arbejdsmiljøkohorte (NAK), se www.arbejdsmiljoforskning.dk

gekraft var stigningerne i dødelighed endnu højere, nemlig henholdsvis 9 % og 14 % pr. år. Et andet amerikansk studie af 8.000 indbyggere i 6 byer viste ligeledes en meget klar sammenhæng mellem partikelindhold i luften og dødelighed (2).

Den gennemsnitlige koncentration af denne såkaldte PM_{2,5} fraktion ligger på ca. 31 µg/m³ på nogle af de meste trafikerede veje i København, mens baggrundskoncentrationen ligger på omkring 15 µg/m³ (3;4). Effekten ved at nedbringe luftforureningen og især privat brug af kul er meget tydelig. Så sent som 1990 forbød man at bruge kul til opvarmning i private husholdninger i Dublin. Det medførte, at koncentrationen af sod faldt med 70 % og at lunge-dødelighed og hjerte-kar-dødelighed faldt med henholdsvis 15 % og 10 % (5). Helbredseffekter af luftforurening er i øvrigt beskrevet i et af ISMFs tidligere temanumre (supplement nr. 2, maj 2003).

Kræft

Asbest er den partikel, der er mest kendt for at forårsage kræft. Når en asbestfiber først er havnet i lungerne, bliver den liggende - den er simpelthen for stor for skraldemandscellerne (makrofagerne). Rundt om fiberen opstår der en slags kronisk betændelse, der i sidste ende kan blive til kræft. Træstøv kan på samme måde som asbest give kræft pga. en betændelsesreaktion eller via konserveringsmidler i træet. Træstøvfibre er imidlertid så store, at de sætter sig i næsens bihuler og giver næsekræft. Partikler fra luftforurening øger også risikoen for kræft. Man mente tidligere, at kræften stammede fra tjærestoffer på overfladen af partikler fra dieselmotorer og forbrænding af affald. I dag tror vi også, at kulkernen i forbrændingspartiklerne medvirker til kræft. På det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA) har vi vist i en musecellelinie, at store doser af små rene kulpartikler skader cellernes arvemateriale - og sådanne skader kan fremkalde kræft (6). Kulpartikler og luftforureningspartikler virker kun meget svagt kræftfremkaldende. Man skal derfor undersøge store grupper af mennesker for at finde en effekt.

Hjerte-kar-sygdomme

Luftforurening øger risikoen for hjerte-kar-sygdomme. I et nyt svensk studie fulgte man 250.000 bygningsarbejdere i tyve år (7). Når bygningsarbejdere indåndede partikler (f.eks. svejserøg, cementstøv eller dieseludstødningspartikler), havde de 13 % større risiko for hjertesygdom. Kiggede man isoleret på dieseludstødning, var overrisikoen for at udvikle sygdom i hjertet endnu større, nemlig 18 %. Årsagen er muligvis, at der opstår en slags akut betændelse i lungerne, når man indånder partikler. Umiddelbart mærker man ikke noget til det, men lungerne frigiver alligevel nogle signalstoffer, der overfører tilstanden til resten af kroppen. Når man indånder luft med 300 µg dieselpartikler/m³ i en time, kan man faktisk måle reaktionen i kroppen et helt døgn senere (8).

Skader på evnen til at få sunde børn

Når der er meget luftforurening, falder fødselsvægten - nogenlunde lige så meget, som hvis den gravide kvinde ryger passivt. Det viser resultater fra befolkningsundersøgelser (9).

Der er også foretaget studier i dyr. Når drægtige gnavere indånder kraftig dieseludstødning, påvirkes ungerne vægt. Indånder hanlige gnavere dieseludstødning som fostre eller voksne, danner de færre og dårligere sædceller. Om effekterne stammer fra luftens indhold af partikler eller fra stoffer, der sidder på overfladen af partiklerne, fortæller hverken befolknings- eller dyrestudier. Der er nemlig kun få undersøgelser af, om partikler påvirker evnen til få sunde børn. Vi ved knapt om partikler passerer fra den gravide kvinde og over til fostret. Derfor undersøger NFA i samarbejde med Aarhus Universitet og Københavns Universitet, om de

Hvad er partikulær luftforurening?

Det største bidrag til den partikulære luftforurening i det omgivende miljø stammer normalt fra menneskelig aktivitet. Det gælder især for de fine partikler under 2,5 µm, hvor hovedkilden især er afbrænding af fossile brændstoffer. Udover udendørsforureningen udsættes vi også for masser af partikler fra indendørskilder og proces-relaterede kilder på arbejdspladsen. Derfor er den totale partikelkspønering over en livstid meget kompleks. Biologisk set, så ser det dog ud til at det i det moderne samfund bl.a. er partikler fra dieselaftbrænding, som giver store negative effekter på helbredet. Dieselsodpartikler består overvejende af ca. 20-40 nm runde enkeltpartikler af elementar kulstof, der normalt er klumpet sammen i større nm- til submikrometer-store agglomerater. Sodpartiklerne indeholder også lave koncentrationer af en lang række organiske stoffer. Heriblandt kræftfremkaldende polycykliske aromatiske hydrokarboner, som er delvist afbrændt fossilt brændstof. Udover det, indeholder dieselsod også en vis andel af andre grundstoffer, såsom Ca, Na, S, Fe, Zn, Ni, Pb.

meget små sodpartikler og andre såkaldte nanopartikler kan passere moderkagen og trænge over i fostret. I fremtiden skal NFA også undersøge om nanopartikler påvirker fostrets udvikling under graviditeten.

Lungesygdomme

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Hovedårsagen til denne sygdom er tobaksrøg, og sygdommen er da også bedst kendt under navnet ”rygerlunger”. Men også andre stoffer kan give KOL, f.eks. svejserøg, cementstøv og kulstøv. KOL er kendetegnet ved, at der produceres store mængder slim i lungerne, hvilket fremkalder (tobaks)hoste. Desuden nedbrydes de tynde vægge mellem alveolesækkene. Det betyder, at lungernes samlede overflade nedsættes og iltoverførslen til blodet derved forringes. KOL kan til en vis grad behandles, men det er afgørende, at sygdommen opdages i tide. Hver dag dør ca. 10 danskere af KOL.

Silikose

Silikose er den på verdensplan mest udbredte arbejdsbetingede lungesygdom. Sygdommen udvikler sig efter flere års indånding af visse former for stenstøv (bl.a. kvarts), som kan dannes under f.eks. sandblæsning samt brydning, knusning og polering af sten. Af samme grund er silikose også kendt som ”stenlunge”. Silikose opstår, fordi kroppens ”skraldemands-celler”, makrofagerne, ikke kan nedbryde de meget modstandsdygtige stenpartikler. Makrofagerne udskiller en række forskellige stoffer, som i første omgang medfører inflammation i lungerne og på længere sigt dannes arvæv i lungerne, hvilket nedsætter lungernes evne til at ilte blodet. Bortset fra lungetransplantation, findes der ingen behandling af silikose, og sygdommen har ofte dødelig udgang. Af samme grund har sølvminearbejderne i Potosi i Bolivia en forventet levealder på 40 år. Til gengæld er sygdommen 100 % forebyggelig, når de nødvendige værnemidler tilvejebringes... og anvendes! I Danmark anmeldes der årligt ca. 40 tilfælde af silikose.

Hvordan kommer partiklerne ind i kroppen - og ud igen?

Når man indånder partikler trænger de ned i lungerne. Jo mindre partiklerne er, jo dybere ned i lungerne når de. Store partikler som træstøv bliver typisk fanget i næse og svælg, mens mindre partikler, som for eksempel diesel udstødningspartikler, trænger helt ned i de små lungeblærer, alveolerne. Lungerne skaffer sig af med partiklerne på to måder. Lungerne har nogle celler, der virker som transportbånd. Når en partikel lander på transportbåndet, bevæger den sig langsomt op til svælg, hvor den bliver sunket. Dybt nede i lungerne fjerner en slags skraldemandsceller (makrofager) partiklerne. Makrofagerne spiser partiklerne og bevæger sig derefter ud i lungevævet, hvor de kan forblive eller videretransporteres med blodet eller lymfen til leveren. Leveren nedbryder partiklerne, og resterne udskilles gennem nyrerne. Der er grænser for, hvor mange og hvor store partikler, skraldemandscellerne kan spise. Derfor bliver lungerne ikke tømt for partikler, hvis partiklerne er meget store, eller der er for mange af dem. Nogle stoffer sætter sig også på overfladen af partiklerne. De sidder kun løst fast, og kan vandre over i blodet. Det gælder f.eks. tjærestoffer, der er skadelige i sig selv.

Asbestose

Som navnet antyder, skyldes denne sygdom udsættelse for asbest. Asbest er en fællesbetegnelse for silikatholdige fibre. Asbest har været anvendt til bl.a. isolering, tagplader (Eternit) og bremsebelægninger, men blev forbudt herhjemme i 1980. Når asbestfibre indåndes, bliver de siddende i lungerne, hvor de forårsager en lokal inflammation, dannelse af arvæv og fortykkelse af lungehinden. Symptomer ved asbestose er vejrtrækningsproblemer og tør hoste. Årligt anmeldes ca. 50 nye tilfælde. Asbestose medfører en forhøjet risiko for at udvikle den ellers meget sjældne kræftform lungehindekræft (pleuramesotheliom).

Allergisk astma

Allergi er en sygdom i immunsystemet og skyldes udsættelse for allergener. Typiske aller-

genkilder er husstøvmider, pelsdyr og melstøv. Cirka 5 % af den danske befolkning har astma - heraf skyldes 10-20 % arbejdsmiljøet. Særlige risikobrancher omfatter bl.a. landbruget, hvor 12 % over 50 år har astma, og bagerfaget, hvor 7 % har astma.

Partikler fra f.eks. dieselmotors udstødningsgas er ikke i sig selv allergifremkaldende, men dieseludstødningspartikler kan sætte sig på overfladen af f.eks. pollenkorn og derved gøre pollenkornene mere allergifremkaldende end normalt. Fænomenet kaldes adjuvanseffekt, og adjuvanseffekt virker ved at ændre immunsystemets reaktionsmønster. På den måde risikerer man, at cocktailen allergen og adjuvanseffekt fører til udvikling af allergi hos en person, som ellers ikke ville udvikle allergi overfor det rene allergen. En lang række partikler kan virke som adjuvanseffekt, men partikler fra dieselmotors er de mest udbredte.

Regler for partikelforurening i arbejdsmiljøet

Til at kontrollere den partikulære luftforurening findes der i Danmark en række grænseværdier (10). Eksempler på sådanne ses i tabel 2. Disse er fastsat på baggrund af sundhedsmæssig dokumentation og en vurdering af teknisk/økonomiske forhold. Det er dog ikke alle stoffer og partikler, der har en grænseværdi i arbejdsmiljøet - det gælder bl.a. for dieselpartikler, selvom diesel er en af de vigtige aktører i sygdomme forårsaget af partikler. At grænseværdien er overholdt er altså ikke en garanti for, at der ikke er nogen skadelige effekter. Nanoteknologien, som er i hastig fremmarch i disse år, vil i de kommende år føre til et stigende antal ansatte, som bliver udsat for nanopartikler i deres arbejdsmiljø. Der er tydelig bevis for at udsættelse for luftforurening og især luftforureningspartiklerne er forbundet med øget risiko for en række af de store folkesygdomme. Der er tale om svage effekter, men det har alligevel stor betydning, fordi det drejer sig om mange mennesker og meget almindelige sygdomme.

Tabel 2. Grænseværdier for støv på danske arbejdspladser.

Træstøv	1 mg/m ³
Total organisk støv	3 mg/m ³
Mineralsk støv, inert, respirabelt	5 mg/m ³
Mineralsk støv, inert	10 mg/m ³
Kulstøv, respirabelt	2 mg/m ³
Asbest	0,1 fiber/cm ³

Referencer

1. Pope CA III, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. *Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution.* JAMA 2002;287(9):1132-41.
2. Dockery DW, Pope CA, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG, Speizer FE. *An association between air pollution and mortality in six U.S. cities.* N Engl J Med 1993;329(24):1753-9.
3. Jensen KA, Kofoed-Sørensen V, Clausen PA. *The indoor and outdoor concentrations of particulate air-pollution and PAHs in different size fractions and assessment of exposure and health impact in the Copenhagen population.* Danish Ministry of the Environment, Environmental Protection Agency, Environmental Report No. 1003, 2005. 82 pp.
4. Plejdrup MS. *Luftforurening med partikler (PM_{2,5}), grundstoffer og polycykliske aromatiske karbonhydrider (PAH) indendørs og uden-dørs i København.* Specialeafhandling. Geografisk Institut, Københavns Universitet, 2006. 111 p.
5. Clancy L, Goodman P, Sinclair H, Dockery DW. *Effect of air-pollution control on death rates in Dublin, Ireland: An intervention study.* Lancet 2002;360(9341):1210-4.
6. Jacobsen NR, Saber AT, White P, Moller P, Pojana G, Vogel U, Loft S, Gingerich J, Soper L, Douglas GR, Wallin H. *Increased mutant frequency by carbon black, but not quartz, in the lacZ and cII transgenes of muta mouse lung epithelial cells.* Environ Mol Mutagen 2007; 48(6):451-61.

-
7. Torén K, Bergdahl IA, Nilsson TKF, Järholm B. *Occupational exposure to particulate air pollution and mortality due to ischemic heart disease and cerebrovascular disease*. *Occup Environ Med* 2007;64(8):515-9. Epub 2007 Feb 15.
 8. Tornqvist H, Mills NL, Gonzalez M, Miller MR, Robinson SD, Megson IL, Macnee W, Donaldson K, Soderberg S, Newby DE, Sandstrom T, Blomberg A. *Persistent endothelial dysfunction following diesel exhaust inhalation in man*. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(4):395-400. Epub 2007 Apr 19.
 9. Šram R, Binková B, Dejmek J, Bobak M. *Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a review of the literature*. *Environ Health Perspect* 2005;113(4):375-82.
 10. At-vejledning C.0.1, august 2007. *Grænseværdier for stoffer og materialer*.

Set på internet

Ny koordineringsenhed på DMU

Regeringen har besluttet, at Danmarks Miljøundersøgelser ved Aarhus Universitet skal koordinere dansk klimaforskning. Derfor etableres der en central enhed, ”Koordineringsenhed for forskning i klimatilpasning”.

<http://www.dmu.dk/Nyheder/Klimakoordineringsenhed.htm>

Nanosafe-netværk

DHI - Water - Environment - Health har sammen med bl.a. industrien og en række forskningsinstitutioner dannet et nanosafe-netværk, der vil samle den viden, der i dag findes om vurdering af f.eks. nanopartiklers toksicitet. Læs mere om nanonetværket på DHIs hjemmeside.

<http://tox.dhigroup.com/Default.asp?ID=856>

Nanosider

Nanotechnology at NIOSH, U.S. National Institute for Occupational Safety and Health.

<http://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/>

SAFENANO - The UK's premier site for information on Nanotechnology health and safety.

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

Safety of Manufactured Nanomaterial, OECD.

<http://www.oecd.org/department/>

Vælg “From A to Z” - “Chemical Safety” - “Safety of Manufactured Nanomaterial”

Nyhedsbreve

Bioelectromagnetics Society Newsletter

<http://www.bioelectromagnetics.org/pubs.php>

Environment for Europeans

Nyhedsbrev fra Europa-Kommissionen.

http://ec.europa.eu/environment/news/efe/index_en.htm

Environmental Factor

Nyhedsbrev fra U.S. National Institutes of Environmental Health Sciences.

<http://www.niehs.nih.gov/news/newsletter/index.cfm>

Food Safety News

World Health Organization.

<http://www.who.int/foodsafety/publications/newsletter/26/en/index.html>

Præsentationer og rapporter fra konferencer

The first British Occupational Hygiene Society Nanotechnology Seminar, Edinburgh, september 2007.

Se rapport og præsentationer på hjemmesiden SAFENANO:

<http://www.safenano.org/BOHSnano.aspx>

International Conference on Children, Health and Environment, juni 2007 i Wien.

Se præsentationerne på hjemmesiden for International Network on Children's Health, Environment and Safety.

<http://inchesnetwork.net/activities.html>

Regulation of Nanotechnology in Consumer Products

Se rapporten fra den 3. internationale ”Nano-Regulation” konference i Schweiz, september 2007 på hjemmesiden SAFENANO:

<http://www.safenano.org/SingleNews.aspx?NewsID=266>

Hoste- og histaminrespons hos patienter med slimhindsymptomer relateret til parfume

Af Jesper Elberling, Videncenter for Duft- og Kemikalieoverfølsomhed

Introduktion

I nærværende artikel gennemgås hovedresultaterne fra to artikler omhandlende patienter med slimhindsymptomer relateret til parfumeeksponering. Studierne er henholdsvis et bronkialt provokationsstudie med inhalation af stoffet capsaicin, samt et *in vitro* studie af det basofile histaminrespons over for parfumestoffer (1;2). Formålet med præsentationen er at diskutere de to artiklers væsentligste fund i relation til den mulige patofysiologi for slimhindsymptomer relateret til parfume samt at præsentere problemstillinger og ideer afledt af studierne.

Baggrund

Duftstoffer

En parfume er en kompleks blanding af op mod 100 enkelte duftstoffer, som er veldefinerede små molekyler, mindre end 400 dalton, med forskellige kemiske egenskaber (3). Med henblik på at skabe karakteristiske dufte anvender parfumeindustrien i dag omkring 3.000 forskellige duftstoffer (4), enten som enkeltstoffer eller i kombination. Ud over kosmetiske produkter tilsættes duftstoffer til duftfriskere, sæbe og rengøringsmidler, hvoraf de kan udgøre en væsentlig andel (5). Derudover tilsættes der duftstoffer til tøj, hygiejnebind, legetøj og flere andre forbrugerprodukter.

Eksposering

Eksposering for parfume og parfumerede produkter foregår både ved hudkontakt og via luftvejene. Hudeksposering indebærer en risiko for kontaktallergisk sensibilisering og fremkaldelse af eksem. I Danmark er fundet en statistisk signifikant stigning i kosmetikrelateret kontaktallergi blandt voksne, fra 2,4 % i 1990 til 5,8 % i 1998 (6), som overvejende er forårsaget af hudkontakt med parfume og parfumerede produkter.

saget af hudkontakt med parfume og parfumerede produkter.

Slimhindsymptomer

Parfumeeksponering via luftvejene er i befolkningen associeret med fremkaldelse af slimhindsymptomer (7). Slimhindsymptomerne rapporteres signifikant ($p < 0,05$) hyppigere af kvinder samt af personer med inflammatoriske sygdomme som astma, kontaktallergi og eksem, uafhængigt af køn og psykisk sårbarhed (7;8). Uafhængig af lokalisering og sværhedsgrad var slimhindsymptomer relateret til parfume ikke associeret med IgE-sensibilisering over for de 10 hyppigst forekommende luftvejsallergener blandt deltagere i en dansk befolkningsundersøgelse (7). Det er uklart, om eksposering for duftstoffer kan medføre IgE sensibilisering. Kasuistisk er beskrevet tilfælde med astma og anafylaksi med parfume som eneste udløsende agens (9-11), men i ingen af studierne påvises specifik IgE over for duftstoffer. Kun svær astmasygdom er associeret med et obstruktivt luftvejsrespons ved provokation med parfume (12;13), hvilket kunne tale for, at symptomer udløst af parfume hos astmatikere sjældent er tegn på luftvejsobstruktion.

Slimhindsymptomer relateret til parfume er også en væsentlig årsag til symptomer hos en gruppe patienter, som pga. meget forskelligartede symptomer relateret til almindeligt forekommende kemiske eksposeringer grupperes under termen multiple chemical sensitivities (MCS), på dansk duft- og kemikalieoverfølsomhed (14). Ætiologien for denne ofte socialt invaliderende tilstand er ukendt, og der er ingen evidens for, at de parfumerelaterede symptomer hos personer med MCS fremkaldes under tærskelniveau for registrering af luftbårne stimuli i forhold til raske mennesker (15).

Mekanismer

Mekanismerne for hvorledes eksponering for duftstoffer afdampet fra personer eller objekter kan fremkalde slimhindsymptomer er uafklarede. Det er vist, at øjeneksponering for oxidationsprodukter af duftstoffet limonen kan øge blinkefrekvensen hos raske (16). Øjensymptomer fremkaldt under 15 minutters eksponering for parfumedampe er også påvist, men det er uklart, hvorvidt patienter med slimhindsymptomer relateret til parfume udviser større følsomhed over for parfumeeksponering i øjet (17).

I studier af den bronkiale følsomhed over for stoffet capsaicin (det stærkt brændende stof i chilipeber) er det beskrevet, at patienter med slimhindsymptomer relateret til bl.a. parfumestoffer hoster mere end raske (18). Capsaicin er et lugtløst stof med affinitet til en familie af TRP receptorer, som bl.a. findes på de sensoriske nerver i hud og slimhinder (19). TRPV1, den bedst beskrevne af disse receptorer, regulerer en varmekølsom ionkanal, som ved temperaturer over 48 °C genererer et aktionspotential. Capsaicin (og lav pH) kan sænke receptorens tærskel for respons (19), hvilket de fleste mennesker kender som den brændende følelse ved indtag af chili. Ved inhalation af capsaicin fremkaldes koncentrationsafhængigt hoste (20). I det nævnte studie (18) findes det, at personer med luftvejssymptomer relateret til bl.a. parfume, hvor astmasygdom er afkræftet, reagerer med en øget capsaicin hostereaktivitet i forhold til såvel en kontrolgruppe af astmatikere samt en kontrolgruppe af raske forsøgspersoner. Forfatterne foreslår, at mekanismen er sensorisk medieret, idet capsaicinresponsen kan blokeres med lidokain (21). Endvidere foreslås det, at denne sensoriske hyperreaktivitet er perifert betinget (22). I et populationsbaseret studie er det fundet, at en øget capsaicinudløst hostereaktivitet i høj grad prædikterede selvrapporterede kemikalierelaterede symptomer (23). Dog var det kun ca. 1/3 af personer grupperet som kemikalieoverfølsomme, der udviste et øget capsaicin hosterespons.

Formål

Formålet med det aktuelle capsaicin provokationsstudie var at undersøge betydningen af symptomlokaliseringen for det bronkiale capsaicinrespons: om den bronkiale capsaicinfølsomhed var mere udtalt hos patienter, som klagede over nedre respiratoriske symptomer relateret til parfume i forhold til patienter, som udelukkende rapporterede symptomer fra de øvre luftveje.

Formålet med *in vitro* studiet var at undersøge, om blodets basofile granulocytter frigav histamin ved inkubering med parfume samt om basofile granulocytter fra patienter med slimhindsymptomer relateret til parfume frigav mere histamin over for parfume sammenlignet med en gruppe raske kontrolpersoner.

Materiale og metoder

Personer med slimhindsymptomer relateret til parfume blev rekrutteret til de to studier blandt patienter henvist til lappetestning på Dermatologisk afdeling, Gentofte Hospital. Deltagerne med slimhindsymptomer relateret til parfume blev stratificeret således, at halvdelen også havde kontaktallergi over for parfume. Kontrolpersonerne blev rekrutteret ved opslag og matchet på køn og alder, med rygning, allergi og slimhindsymptomer som eksklusionskriterier.

21 patienter og 21 raske kontrolpersoner indgik i capsaicinstudiet. Alle patienterne rapporterede øvre luftvejssymptomer, heraf rapporterede halvdelen (n=11) nedre luftvejssymptomer.

Capsaicinreaktiviteten blev målt ved en let modificeret udgave af tidalåndingsmetoden, som er beskrevet af Millqvist et al. (18). Et forstøverkammer af mærket Pariboy® PARI LC PLUS drevet af en Pari Turboboy® N compressor (Pari-Werk, Starnberg, Germany) blev anvendt, idet det originale forstøverapparat (18) var udgået fra markedet. Capsaicinresponsen blev målt ved 6 minutters tidalindånding af 1 ml capsaicinopløsning, ved henholdsvis 0,4

og 2,0 og 10 µm/L capsaicin opløsninger. Efter hvert inhalationstrin blev der holdt 4 minutters pause, således at der gik 10 min. mellem begyndelsen af hvert inhalationstrin. Antallet af host under hvert trin blev registreret på bånd, således at antal host for hvert trin efterfølgende kunne tælles sammen. Deltagerne blev ikke informeret om, at det var antallet af host, som var effektmålet for testen. For en mere detaljeret metodebeskrivelse henvises til artiklen (2).

Deltagerne i *in vitro* studiet, 17 patienter med slimhindsymptomer relateret til parfume og 20 raske kontrolpersoner, fik taget en blodprøve, som blev analyseret for basofilt histaminrespons (24) (HR-Test, RefLab, København, Danmark). Beskrevet kort, blev de oprensede basofile granulocytter tilsat parfume (Opium®) ved 6 forskellige koncentrationer, inkuberet ved 37 °C, hvorefter den relative histaminfrigørelse blev målt og sammenholdt med den totale mængde histamin i cellerne. Yderligere blev serum fra hver af deltagerne inkuberet med basofile granulocytter fra en donor, hvorefter ovenstående procedure blev gentaget. For en detaljeret metodebeskrivelse henvises til artiklen (1).

Resultater

Ved indånding af hver af de 3 capsaicin koncentrationer observeredes et signifikant ($p < 0,05$) øget hosterespons hos patientgruppen med nedre luftvejssymptomer relateret til parfume sammenlignet med både de raske kontrolpersoner og patienterne med øvre luftvejssymptomer. Der var ingen signifikant forskel i hosteresponset mellem gruppen, som udelukkende rapporterede øvre luftvejssymptomer sammenlignet med den raske kontrolgruppe.

Den målte histaminfrigivelse blev opgivet som procent af totalhistamin. Der sås ingen frigivelse af histamin ved de 3 laveste koncentrationer. Ved de 3 højeste parfumekoncentrationer udviste de basofile granulocytter hos begge grupper en signifikant ($p < 0,001$) dosisrespons effekt ved frigivelse af histamin. Patienternes blodceller frigav signifikant ($p < 0,05$) mere histamin ved den højest tilsatte parfumekon-

centration i forhold til kontrolpersonernes. Det parfumemedierede histaminrespons kunne ikke overføres med serum til basofile granulocytter fra en donor.

Diskussion

Vi fandt et øget capsaicin hosterespons hos patienter med nedre luftvejssymptomer relateret til parfume. Resultatet bekræfter, at capsaicintesten i nogen grad er velegnet til at kvantificere selvrapporterede luftvejssymptomer relateret til parfumeeksposering (23), men foreslår også, at lokaliseringen for de selvrapporterede symptomer i luftvejene har betydning for udfaldet af testen.

Perifere sensoriske mekanismer kunne være en forklaring på den øgede capsaicinfølsomhed og disse kunne dække over en (i bronkierne) øget forekomst af perifere nerveender, øget capsaicinreceptordensitet eller øget receptorfølsomhed. Betydningen af perifere mekanismer kan sandsynliggøres ved at bestemme, om tærskelen for capsaicin hosterespons er nedsat hos patienter med nedre luftvejssymptomer relateret til parfume, hvilket ikke er gjort i det aktuelle studie.

Det er værd at dvæle ved den noget utraditionelle inhalationsmetode til at måle capsaicinresponset, som vi benyttede i det aktuelle studie (2). I stedet for at måle tærskelen for respons måler testen i højere grad tilbøjeligheden til at fortsætte med at hoste under 6 minutters vedvarende capsaicinstimulation. I de mere traditionelle studier af bronkial capsaicinfølsomhed bestemmes tærskelen for capsaicinudløst hoste ved anvendelse af en dosimetermetode (25), hvor enkelinhalation af stigende koncentrationer af capsaicin kan fastsætte den koncentration, som netop fremkalder henholdsvis 2, 5 eller 10 host.

Det findes således plausibelt, at den øgede hostereaktivitet, som blev observeret hos patienter med nedre luftvejssymptomer relateret til parfume, er influeret af centrale mekanismer. Under normale forhold vil registreringen af gentagne identiske "kemosensoriske" stimuli

inhiberes som følge af centrale regulationsmekanismer medførende habituering (26). Det er vist ved undersøgelse af raske mennesker, at habituering med følgende hostestop, under tildåning af capsaicin, indtræder i løbet af det første minut (27). En forklaring på den manglende habituering til capsaicin hos patienterne i det aktuelle studie kunne være tab af centrale regulationsmekanismer for bronkiale sensoriske input eller måske endda central summation, hvor den oplevede irritation fremkaldt af den kontinuerede bronkiale capsaicin stimulation øgedes. Lignende mekanismer kendes fra smerteforskningen under betegnelserne "temporal-summation" og "wind-up" og er bl.a. associeret med capsaicinfremkaldte smertefænomener hos patienter med fibromyalgi (28).

Analogt med et øget capsaicinrespons fra de nedre luftenveje kunne en lignende øget lokal capsaicinfølsomhed tænkes at have betydning for nasale symptomer relateret til parfume. Dette er bl.a. sandsynliggjort ved at lokal distribuering af høje koncentrationer capsaicin i næsekaviteten hos patienter med nonallergisk noninfektøs rhinitis desensibiliserer den nasale hyperreaktivitet over for irriteranter i op til 9 måneder (29). Capsaicinfølsomme neuroner i næsen kan således tænkes at være involveret i mediering af de parfumerelaterede nasale symptomer, uden at man dog kan udlede, at det nasale respons er betinget af centrale eller perifere neurogene forhold. Ved at undersøge capsaicinresponsen i andre organer, f.eks. i huden, som er let tilgængelig for at studere både perifert og centralt udløste respons på intradermal capsaicin injektion (30), vil problematikken om lokale vs. generelle hyperreaktivitetsproblemer evt. kunne belyses nærmere. At sensoriske mekanismer er involverede i fremkaldelse af symptomer udelukker ikke en betydelig indflydelse af cellulære mekanismer.

In vitro studiet finder et målbart cellulært respons over for parfumestoffer, som var orienteret mod patientgruppen med subjektive symptomer relateret til indånding af parfume. Fundet bekræfter formodningen om, at specifikke antistoffer rettet mod parfumestoffer ikke

er medvirkende til symptomerne og udelukker derved IgE-medieret allergi som forklaring. Hvorledes parfumestoffer er i stand til at fremkalde det målte basofile histaminrespons er uafklaret. Fundet har i første omgang forskningsmæssig relevans, hvor følgende spørgsmål søges besvaret: Er det reproducerbart? Er det muligt at måle frigivelse af andre mediatorer fra de basofile granulocytter som respons på duftstoffer? Er mekanismen for histaminrespons toksisk eller receptormedieret? Er effekten forårsaget af enkelt duftstoffer eller duftstoffer i kombination? Kan et tilsvarende cellulært respons påvises fra mastceller, der jo i hud og slimhinder er lokaliseret i tæt kontakt med de capsaicinfølsomme nerveender.

Konklusion og perspektiver

Baseret på resultaterne fra de to studier foreslås det, at slimhindsymptomer relateret til parfume ikke skyldes IgE-medieret allergi, men at centrale sensoriske mekanismer og muligvis cellulære faktorer kan være betydende for fremkaldelse af patienternes symptomer relateret til parfume.

Under antagelse af at disse konklusioner er generaliserbare foreslås det, at patienter med slimhindsymptomer relateret til parfume er mere følsomme for kontinuerede kemiske stimulationer over tærskelniveauet for subjektiv registrering. Dette vil i forhold til det kontrollerede kliniske forsøg give nogle problemer i relation til blinding og placebo-kontrollering, men åbner op for nye perspektiver i forskningen i og forståelsen af duft- og kemikalieoverfølsomhed.

Acknowledgements

Tak til Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenters Fond, samt Aage Bangs Fond, Niels Hjorths Fond og Liv Bryhns Fond for økonomisk støtte til de to projekter. Tak til Q-tech medical som donerede kompressoren til capsaicin provokationerne.

Referencer

1. Elberling J, Skov PS, Mosbech H, Holst H, Dirksen A, Johansen JD. *Increased release of histamine in patients with respiratory symptoms related to perfume*. Clin Exp Allergy 2007;37(11):1676-80.
2. Elberling J, Dirksen A, Johansen JD, Mosbech H. *The capsaicin cough reflex in eczema patients with respiratory symptoms elicited by perfume*. Contact Dermatitis 2006;54:158-64.
3. Frosch P, Johansen JD, White IR. *Fragrances; Beneficial and Adverse Effects*. 1 Edn. Springer, 1998.
4. Bauer K, Garbe D, Surburg H. *Common Fragrance and Flavor Materials*. 2nd revised edition. Edn. jointly by VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim VCH Publishers, New York, NY, 1990.
5. Kirk-Othmer. *Encyclopedia of Chemical Technology*. Fourth Edition. Edn. John Wiley and Sons, 1996.
6. Nielsen NH, Linneberg A, Menne T, Madsen F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T. *Allergic contact sensitization in an adult Danish population: two cross-sectional surveys eight years apart (the Copenhagen Allergy Study)*. Acta Derm Venereol 2001;81:31-4.
7. Elberling J, Linneberg A, Dirksen A, Johansen JD, Frolund L, Madsen F, Nielsen NH, Mosbech H. *Mucosal symptoms elicited by fragrance products in a population-based sample in relation to atopy and bronchial hyper-reactivity*. Clin Exp Allergy 2005;35:75-81.
8. Elberling J, Linneberg A, Mosbech H, Dirksen A, Frolund L, Madsen F, Nielsen NH, Johansen JD. *A link between skin and airways regarding sensitivity to fragrance products?* Br J Dermatol 2004;151:1197-203.
9. Lessenger JE. *Occupational acute anaphylactic reaction to assault by perfume spray in the face*. J Am Board Fam Pract 2001;14:137-40.
10. Baur X, Schneider EM, Wieners D, Czuppon AB. *Occupational asthma to perfume*. Allergy 1999;54:1334-5.
11. Jensen OC, Petersen I. *Occupational asthma caused by scented gravel in cat litter boxes*. Ugeskr Laeger 1991;153:939-40.
12. Opiekun RE, Smeets M, Sulewski M, Rogers R, Prasad N, Vedula U, Dalton P. *Assessment of ocular and nasal irritation in asthmatics resulting from fragrance exposure*. Clin Exp Allergy 2003;33:1256-65.
13. Kumar P, Caradonna-Graham VM, Gupta S, Cai X, Rao PN, Thompson J. *Inhalation challenge effects of perfume scent strips in patients with asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol 1995;75:429-33.
14. Labarge XS, McCaffrey RJ. *Multiple chemical sensitivity: a review of the theoretical and research literature*. Neuropsychol Rev 2000;10:183-211.
15. Das-Munshi J, Rubin GJ, Wessely S. *Multiple chemical sensitivities: A systematic review of provocation studies*. J Allergy Clin Immunol 2006;118:1257-64.
16. Nojgaard JK, Christensen KB, Wolkoff P. *The effect on human eye blink frequency of exposure to limonene oxidation products and methacrolein*. Toxicol Lett 2005;156:241-51.
17. Elberling J, Duus JJ, Dirksen A, Mosbech H. *Exposure of eyes to perfume: a double-blind, placebo-controlled experiment*. Indoor Air 2006;16:276-81.
18. Millqvist E, Bende M, Lowhagen O. *Sensory hyperreactivity - a possible mechanism underlying cough and asthma-like symptoms*. Allergy 1998;53:1208-12.
19. Szallasi A, Blumberg PM. *Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms*. Pharmacol Rev 1999;51:159-212.
20. O'Connell F, Thomas VE, Pride NB, Fuller RW. *Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough*. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:374-80.
21. Millqvist E. *Cough provocation with capsaicin is an objective way to test sensory hyperreactivity in patients with asthma-like symptoms*. Allergy 2000;55:546-50.

-
22. Millqvist E, Johansson A, Bende M. *Relationship of airway symptoms from chemicals to capsaicin cough sensitivity in atopic subjects.* Clin Exp Allergy 2004;34:619-23.
 23. Johansson A, Millqvist E, Nordin S, Bende M. *Relationship between self-reported odor intolerance and sensitivity to inhaled capsaicin: proposed definition of airway sensory hyperreactivity and estimation of its prevalence.* Chest 2006;129:1623-8.
 24. Skov PS, Mosbech H, Norn S, Weeke B. *Sensitive glass microfibre-based histamine analysis for allergy testing in washed blood cells. Results compared with conventional leukocyte histamine release assay.* Allergy 1985;40:213-8.
 25. Chung KF. *Measurement of cough.* Respir Physiol Neurobiol 2006;152:329-39.
 26. Bryant B, Silver WL. *Chemestesis: The Common Chemical Sense.* In: Finger TE, Silver WL, Restrepo D (eds). *The Neurobiology of Taste and Smell.* New York: Wiley-Liss, Inc., 2000:73-100.
 27. Midgren B, Hansson L, Karlsson JA, Simonsson BG, Persson CG. *Capsaicin-induced cough in humans.* Am Rev Respir Dis 1992;146:347-51.
 28. Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. *Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind up) in patients with fibromyalgia syndrome.* Pain 2001; 91:165-175.
 29. Blom HM, Severijnen LA, Van Rijswijk JB, Mulder PG, Van Wijk RG, Fokkens WJ. *The long-term effects of capsaicin aqueous spray on the nasal mucosa.* Clin Exp Allergy 1998; 28:1351-8.
 30. Gazerani P, Andersen OK, Arendt-Nielsen L. *A human experimental capsaicin model for trigeminal sensitization. Gender-specific differences.* Pain 2005;118:155-63.

Phthalater og luftvejsallergi – en musemodel til risikovurdering af kemiske stoffer

Af Jitka Stilund Hansen^{1,2}, Søren Thor Larsen¹ og Gunnar Damgaard Nielsen¹

Allergisk astma og høfeber - folkesygdomme

Allergisk astma og høfeber er luftvejs sygdomme, der påvirker mere end 20 % af befolkningen i vestlige lande. Sygdommene har således en stor indflydelse på den daglige livskvalitet og arbejdsevne for op mod en million danskere og ses derfor som et samfundsmæssigt problem. Da stigningen i forekomsten er foregået hurtigt, tyder det på, at miljøfaktorer spiller en vægtig rolle for udviklingen af luftvejsallergier. Udviklingen af luftvejsallergi tilskrives ikke blot arvelige faktorer og eksponering for allergener. For at identificere risikofaktorer er der fokus på ændringer i mikrobiel eksponering, kost samt ændringer i vort miljø udendørs, indendørs og på arbejdspladsen.

Forskellige stoffer i vort miljø er under mistanke for at fremme udviklingen af luftvejsallergier, når de indåndes sammen med almindelige allergener fra f.eks. pollen, husstøvmider og kæledyr. Stofferne virker som såkaldte ”adjuvanser” på immunsystemet. En af de mest vel-dokumenterede luftforureninger med allergifremmende (adjuvans-) effekt er dieseludstødningspartikler. Når dieseludstødningspartikler inhaleres sammen med allergener, kan de således øge risikoen for at udvikle en luftvejsallergi, idet de påvirker immunsystemet i lungerne.

Phthalater, som findes som blødgørere i PVC og andre plastprodukter, har længe været under mistanke for at fremme udviklingen af allergi, når de inhaleres. Vi har på Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø i en årrække arbejdet eksperimentelt med denne hypo-

tese, og i denne artikel fremlægges vores forskningsstrategi samt de nyeste videnskabelige data.

Fareidentifikation af phthalater

Allergifremmende stoffer, såkaldte adjuvanser, stimulerer dannelsen af IgE-antistoffer, der er specifikke for de allergener, vi reagerer mod. IgE er central for udviklingen af allergi, da tilstedeværelsen af allergen-specifikt IgE i blod og væv er ensbetydende med at være allergisk sensibiliseret. IgE danner grundlaget for de allergiske symptomer og er en forudsætning for at udvikle flere forskellige allergiske luftvejslidelser.

En fareidentifikation af et allergifremmende stof kan derfor være en undersøgelse af stoffets evne til at stimulere allergen-specifikt IgE, når det gives sammen med et allergen (boks 1). Dette har vi gjort for en lang række phthalater ved at injicere dem i mus sammen med modelallergenet, albumin fra hønseæg (ovalbumin, OVA). På den måde viste vi, at nogle phthalater kunne virke som adjuvanser, idet de fremmede produktionen af OVA-specifikke antistoffer. Di-(2-ethylhexyl) phthalat (DEHP) og dets primære nedbrydningsprodukt, mono-2-ethylhexyl phthalat (MEHP), var blandt de mest potente stoffer i vores farevurderingsmodel (1;2). Desuden har et epidemiologisk studie med børn vist en sammenhæng mellem astma og udsættelse for DEHP (3). Vi valgte derfor DEHP og MEHP til videre undersøgelser i en musemodel, der muliggør en risikovurdering af DEHP.

¹ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

² Folkehelseinstituttet, Norge

Boks 1. Risikovurderingsprocessen.

En risikovurdering kan variere i formål og kompleksitet, men består som regel af følgende generelle elementer.

Fareidentifikation

En identifikation af et stofs potentielle negative effekter samt en kvalitativ beskrivelse af effekterne.

Eksponeringsvurdering

En kvantitativ eller semi-kvantitativ karakteristik af eksponeringsvejene og -niveauerne i populationen.

Farekarakterisering/dosis-responsvurdering

En evaluering af de mulige effekter efter eksponering for et stof. Dette inkluderer i almindelighed en vurdering af dosis-responseffekter.

Risikokarakterisering

De tre foregående elementer integreres til et estimat af alvorligheden eller forekomsten af negative effekter, der kan opstå efter eksponering for stoffet i populationen.

En musemodel til risikovurdering af luftbåren forurening

Vi har i en årrække arbejdet med udviklingen af en musemodel, der kan benyttes i risikovurderingen af luftbårne adjuvanter (boks 1). En sådan model kan bruges til at undersøge årsagssammenhænge mellem eksponering for luftbårne kemiske stoffer og udviklingen af luftvejsallergi. Til dette formål bør modellen opfylde forskellige kriterier. For det første forventes den allergiske sensibilisering ved luftvejsallergi at foregå via luftvejene. For at muliggøre en sammenligning mellem dyr og mennesker må dyrene derfor eksponeres udelukkende ved inhalation. Desuden må der i dyrene kunne måles parametre, som er relevante for allergiske luftvejslidelser hos mennesker. Som det sidste er det en fordel at anvende eksponeringsniveauer, der er relevante for mennesker, og derfor muliggør en realistisk ekstrapolering fra dyr til mennesker.

Vi har udviklet en model til risikovurdering, hvor mus igennem 14 uger eksponeres for lave koncentrationer af aerosoliseret OVA (tabel 1). Koncentrationen af OVA er optimeret så musene hverken udvikler tolerance, hvilket er det normale immunrespons overfor inhalerede proteiner, eller reagerer med antistofproduktion mod OVA. Aluminiumhydroxid ($\text{Al}(\text{OH})_3$) er et velkendt adjuvans, der stimulerer produktionen af IgE- og IgG1-antistoffer i mus; disse er associerede med allergi i musemodeller. Når musene inhalerer $\text{Al}(\text{OH})_3$ sammen med OVA, udvikler de således OVA-specifikke IgE- og IgG1-antistoffer. Når forsøget afsluttes, kan vi også måle et øget antal inflammatoriske celler i lungeskyllevæske. En gruppe af mus, der eksponeres for OVA + $\text{Al}(\text{OH})_3$, bruges derfor som metodekontrol - dvs. som kontrol for at et allergisk respons kan observeres i musemodellen.

Farekarakterisering af MEHP og DEHP

Irritative effekter af MEHP og DEHP

For at fastsætte eksponeringsdoser for MEHP og DEHP i det langvarige eksponeringsforsøg undersøgte vi først de irritative effekter af MEHP og DEHP på luftvejene (tabel 1) (4;5). Musene blev i en time udsat for forskellige koncentrationer af MEHP eller DEHP og deres respiration overvåget. Hvis nerveenderne i næsen eller lungerne stimuleres, udløses refleksbetingede ændringer i respirationsmønstret, hvilket fortæller, om et stof er irriterende i næsen eller lungerne. Det viste sig, at MEHP var en lungeirritant med et nul-effektniveau (no-observed effect level, NOEL) på $0,3 \text{ mg MEHP/m}^3$. Musene måtte til gengæld eksponeres for 300 mg DEHP/m^3 før lungeirritation kunne observeres.

Ved yderligere at se på antallet af inflammatoriske celler i lungerne kan det undersøges, om et stof i sig selv virker betændelsesfremmende i lungerne. Betændelse kan udløses af vævsskade eller ved stimulering af specifikke receptorer på nerveender i luftvejene. Hverken MEHP eller DEHP virkede betændelsesfremmende i lungerne.

Tabel 1. Musemodel til risikovurdering af luftbåren phthalat.

Eksperi- ment	Formål	Eksponering (inhalation)	Eksponerings- koncentration (mg/m³)	Måleparametre	NOEL*
I	Akut luftvejsirritation	60 min MEHP/DEHP eksponering	MEHP: 0,3-43,6 DEHP: 3,7-300	Respirationsmønster evalueret før, under og efter eksponering	0,3 mg MEHP/m ³ > 31 mg DEHP/m ³
II	Akut luftvejsinflammation	60 min MEHP/DEHP eksponering	MEHP: 1,7, 30 DEHP: 300	Inflammatoriske celler i lungeskylle- væske	
III	Vurdering af adjuvanseffekt og allergisk luftvejs- inflammation	Gentagne eksponeringer (20 min) for OVA og MEHP/DEHP i 14 uger	MEHP: 0,03, 0,4 DEHP: 0,022-13	IgE, IgG1, IgG2a Inflammatoriske celler i lungeskylle- væske	0,03 mg MEHP/m ³ 1,7 mg DEHP/m ³

* NOEL, no-observed effect level, nul-effektniveau

Tabel 2. Gennemsnits- og maksimumskoncentrationer af DEHP i luft målt i studier fra forskellige lande.

Studie	# obs	Gennemsnitskonc. (µg/m³)	Max. konc. (µg/m³)
Personal sampling PM2.5 + vapour (8)			
Polen	30	0,43	1,1
USA	30	0,22	0,41
Danmark, stationary sampling i kontor (9)	9	0,17	0,50
Danmark, stationary sampling i 4 kontorer, en daginstitution og et klasseværelse (10)	12	0,33	1,1
USA, stationary sampling i hjem (11)			
Dag	115	0,14	1,0
Nat	113	0,10	0,33
USA, hjem (12)	101	0,11	1,0
Japan, hjem (13)	6	0,08	0,23
Tyskland (14)			
Hjem	59	0,19	0,62
Børnehave	73	0,60	2,25
USA, hjem og arbejdspladser (15)	4	0,06	0,11
Japan, hjem (16)	27	0,32	3,13

Til det langvarige eksponeringsforsøg, hvor adjuvanseffekterne af MEHP og DEHP blev undersøgt, valgte vi eksponeringskoncentrationer under eller omkring NOELs for irritation (tabel 1). På den måde ville eventuelle effekter i adjuvansforsøget kunne adskilles fra stofferne (især MEHPs) irritative effekter. Dette er vigtigt, da målet for adjuvansforsøget også var at fastsætte NOELs for adjuvanseffekter. En indflydelse fra irritative effekter vil således kunne påvirke fortolkningen af forsøget. Eksponeringskoncentrationerne omfattede desuden niveauer, der er relevante for målte indendørs DEHP-koncentrationer (tabel 2).

Adjuvanseffekter af MEHP og DEHP

Figur 1 viser antistofproduktionen efter eksponering af grupper af mus for hhv. OVA alene (negativ kontrol), OVA + Al(OH)₃ (positiv kontrol) eller OVA + forskellige koncentrationer af MEHP eller DEHP. Musene blev eksponeret 20 min. dagligt i 2 x 5 dage og efterfølgende én gang ugentligt i 12 uger. I den 15. uge blev alle grupper eksponeret for en høj dosis af OVA (challenge) tre dage i træk for at udløse en mulig indvandring af inflammatoriske celler til lungerne (5;6). Antistofproduktionen blev målt dagen efter og lungerne skyllet.

Figur 1 viser, at hverken MEHP eller DEHP havde adjuvanseffekter på den OVA-specifikke IgE-produktion (5;6). Dette er i tydelig modsætning til Al(OH)₃-gruppen - den positive kontrol. Både MEHP og DEHP øgede IgG1-produktionen signifikant med en tydelig dosis-respons-sammenhæng. IgG2a, som ikke er associeret med allergi, blev ikke øget signifikant (ikke vist).

Figur 2 viser antallet af inflammatoriske celler i lungerne ved forsøgenes afslutning. I kontrolgruppen eksponeret for Al(OH)₃ sås en tydelig allergilignende inflammation karakteriseret ved et højt antal eosinofile og lymfocytter. I lungerne hos mus eksponeret for 13 mg DEHP/m³ og 0,4 mg MEHP/m³ sås også et forhøjet antal inflammatoriske celler. Igen var der en tydelig dosis-responseeffekt af MEHP- og DEHP-eksponeringerne.

Boks 2. Beregning af margin-of-exposure (MOE)

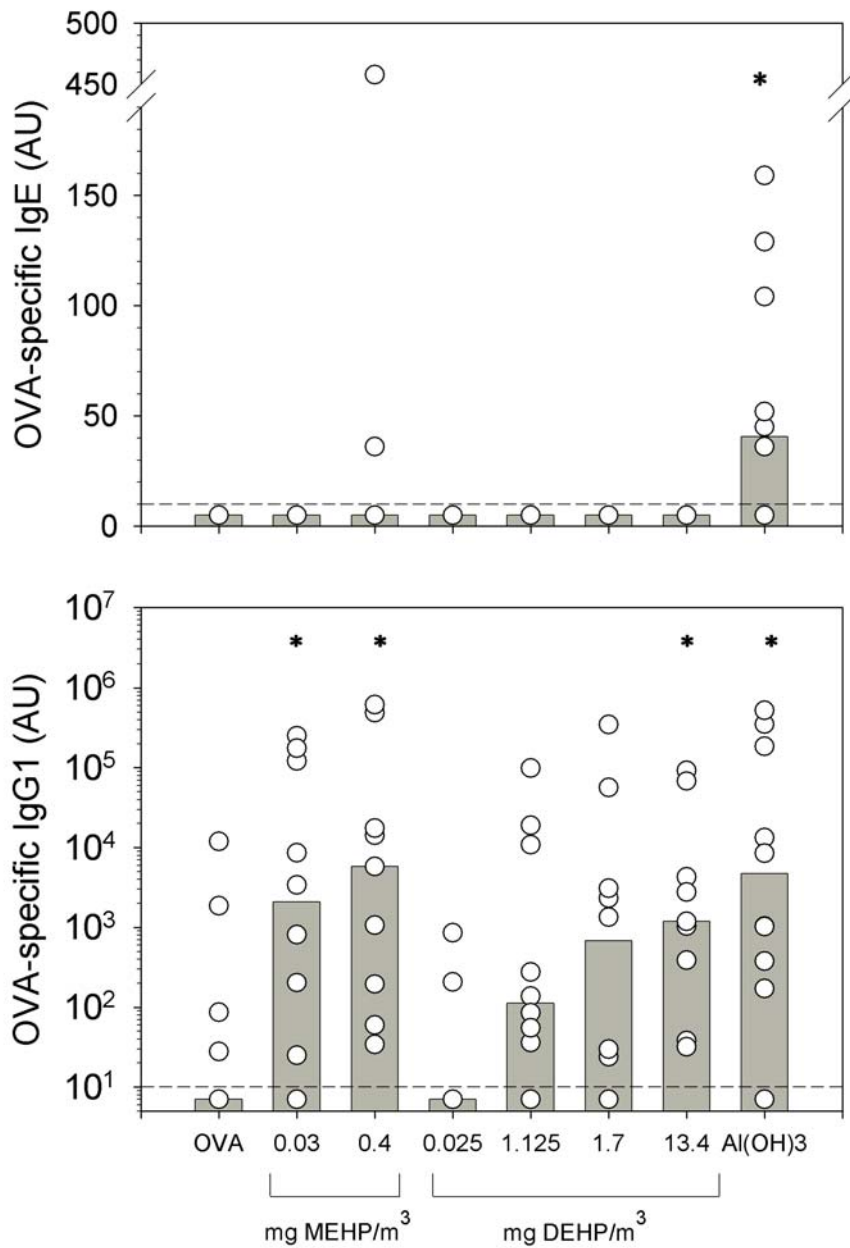
$$\text{MOE} = \frac{\text{NOEL for DEHP}}{\text{Humane eksponeringsniveauer af DEHP (gennemsnits- og maximum-koncentration)}}$$

Risikokarakterisering af DEHPs adjuvanseffekter

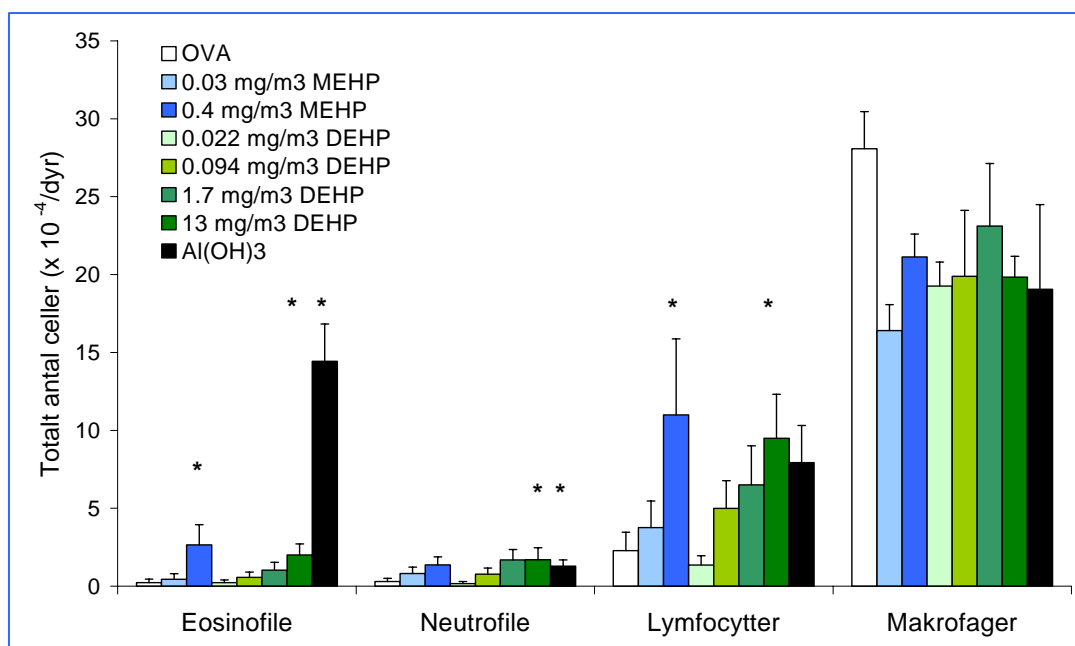
Ud fra de påviste dosis-responseeffekter af MEHP og DEHP kan NOELs for adjuvanseffekter fastsættes. I mus er IgG1-antistoffet både fortolket som en markør for udvikling af tolerance og som en risikofaktor for at udvikle IgE, så da betydningen af IgG1 i mus er svær at bestemme, valgte vi at fastsætte NOELs ud fra signifikante effekter på IgE og inflammation i lungerne. IgE er det relevante antistof i forbindelse med udviklingen af allergi i mennesker. NOELs er derfor 0,03 mg MEHP/m³ og 1,7 mg DEHP/m³ (tabel 1).

Hvis man går ud fra, at det er MEHP, der som den aktive metabolit er skyld i DEHPs effekter, kunne vi ved at sammenligne MEHPs og DEHPs NOELs for irritation og adjuvanseffekter beregne, hvor meget DEHP, der nedbrydes til MEHP i luftvejene (tabel 1). Ud fra de fastsatte NOELs estimerede vi, at mellem 1 og 3 % af det inhalerede DEHP nedbrydes til MEHP. Det er derfor sandsynligt, at hydrolysen af DEHP i lungerne hos mus er lav.

MEHPs og DEHPs NOELs for adjuvanseffekter brugte vi til at beregne en såkaldt "margin-of-exposure" (MOE) for DEHPs adjuvanseffekter (boks 2). I vores beregninger brugte vi humane eksponeringsniveauer fra referencerne (7) og (8). Det observerede NOEL for MEHP på 0,03 mg/m³ svarer til et NOEL på 3 mg DEHP/m³, hvis det antages, at 1 % af det inhalerede DEHP omdannes til MEHP og at adjuvanseffekterne skyldes MEHP. De anvendte humane gennemsnits- og maximumkoncentrationer var hhv. 0,04 og 1,2 µg DEHP/m³ (7). Ud fra dette beregnede vi et MOE for DEHPs adjuvanseffekter til at være mellem 2.500 og



Figur 1. MEHPs og DEHPs effekter på antistofproduktionen. Grupper af mus blev eksponeret via inhalation for ovalbumin (OVA) alene eller sammen med Al(OH)₃ eller forskellige koncentrationer af MEHP eller DEHP igennem 14 uger. I uge 15 blev musene eksponeret for en høj koncentration af aerosoliseret OVA i 3 dage og aflivet dagen efter. OVA-specifikke IgE- og IgG1-niveauer for hver mus (cirkel) og medianniveauer for gruppen (søjle) er angivet. * angiver statistisk signifikant højere niveau ift. OVA-gruppen ($p < 0,05$). Stiplet linie angiver detektionsgrænsen for antistofassayet.



Figur 2. Inflammatoriske celler i lungeskylllevæske efter eksponering for MEHP og DEHP. Grupper af mus blev eksponeret som angivet i figur 1 og deres lungerne efterfølgende skyllet. Gennemsnit og SEM³ for gruppen er vist. * angiver statistisk signifikant højere niveau ift. OVA-gruppen (p<0,05).

75.000 (6). Fra studiet af DEHP forsøgte vi yderligere at beregne et "worst-case-scenario". Det observerede NOEL på 1,7 mg DEHP/m³ er for en 20 minutter ugentlig eksponering af musene for DEHP. Dette blev omregnet til en konstant ugentlig eksponering, som svarer til et NOEL på 3,4 µg DEHP/m³. Desuden inkluderede vi en forskel i ventilation mellem mus og mennesker på 17,3. Vi beregnede MOE til at være mellem 53 og 137 (5), når de humane eksponeringskoncentrationer er 0,43 og 1,1 µg/m³ (gennemsnits- og maximumkoncentration) (8). Dette betyder, at den menneskelige eksponering for luftbærent DEHP er mellem 53 og 75.000 gange lavere end de niveauer, hvor vi observerer effekter i musene. Det kan derfor ikke forventes, at inhalation af et allergen og DEHP ved normale indendørs koncentrationer er skyld i allergisk luftvejsinflammation eller adjuvanseffekter på den allergiske sensibilisering.

³ Standard Error of the Mean

Konklusion

Ved Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø har vi udviklet flere musemodeller, der kan bruges i de forskellige trin i risikovurderingsprocessen af luftbårne stoffers adjuvanseffekter på den allergiske sensibilisering. Senest har vi udviklet en inhalationsmodel med mus, hvor dosis-responseffekter kan vurderes i forhold til udviklingen af luftvejsallergi hos mennesker. Modellen kan give vigtig information om årsagssammenhænge mellem eksponering for luftbårne kemiske stoffer og udviklingen af luftvejsallergi.

Vores undersøgelser af phthalatet, DEHP, og dets primære metabolit, MEHP, indikerer, at den humane eksponering for luftbåren DEHP generelt er lav og at det er MEHP, som er skyld i adjuvanseffekterne. Generelt er omdannelsen af DEHP til MEHP i lungerne lav og ved inhalation af DEHP ved normale indendørs luftkoncentrationer forventes hverken luftvejsirritation, -inflammation eller adjuvanseffekter.

Studierne er støttet af Center for Miljø og Luftveje, Arbejds miljøforskningsfonden og European Council for Plasticisers and Intermediates. De nyeste studier er publiceret i en ph.d.-afhandling fra Det Nationale Forskningscenter for Arbejds miljø, som kan rekvireres ved henvendelse til forfatteren:

jitkastilund.hansen@fhi.no

Referencer

1. Larsen ST, Hansen JS, Thygesen P, Begtrup M, Poulsen OM, Nielsen GD. *Adjuvant and immuno-suppressive effect of six monophthalates in a subcutaneous injection model with BALB/c mice.* Toxicology 2001;169:37-51.
2. Larsen ST, Lund RM, Nielsen GD, Thygesen O, Poulsen OM. *Di-(2-ethylhexyl) phthalate possesses an adjuvant effect in a subcutaneous injection model with BALB/c mice.* Toxicol Lett 2001;125:11-8.
3. 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.
4. Larsen ST, Hansen JS, Hammer M, Alarie Y, Nielsen GD. *Effects of mono-2-ethylhexyl phthalate on the respiratory tract in BALB/c mice.* Hum Exp Toxicol 2004;23:537-45.
5. Larsen ST, Hansen JS, Hansen EW, Clausen PA, Nielsen GD. *Airway inflammation and adjuvant effect after repeated airborne exposures to di-(2-ethylhexyl) phthalate and ovalbumin in BALB/c mice.* Toxicology 2007;235:119-29.
6. Hansen JS, Larsen ST, Poulsen LK, Nielsen GD. *Adjuvant effects of inhaled mono-2-ethylhexyl phthalate in BALB/cJ mice.* Toxicology 2007;232:79-88.
7. Nielsen GD, Larsen ST, Olsen O, Løvik M, Poulsen LK, Glue C, Wolkoff P. *Do indoor chemicals promote development of airway allergy?* Indoor Air 2007;17:236-55.
8. Adibi JJ, Perera FP, Jedrychowski W, Camann DE, Barr D, Jacek R, Whyatt RM. *Prenatal exposures to phthalates among women in New York City and Krakow, Poland.* Environ Health Perspect 2003;111:1719-22.
9. Clausen PA, Wolkoff P. *Evaluation of automatic thermal desorption - capillary GC for determination of semivolatile organic compounds (SVOCs) in indoor air.* J High Resolut Chromatogr 1997;20:99-108.
10. Clausen PA, Wolkoff P, Svensmark B. *Preliminary study of semivolatile organic compounds in some Danish indoor environments, vol. 2.* Building Research Establishment Ltd. Watford, 1999. P. 434-439.
11. Sheldon L, Clayton A, Keever J, Perritt R, Whitaker D. *Monitoring of phthalates and PAHs in indoor and outdoor air samples in Riverside, California. Final Report - vol II, Contract No. A933-144.* Research Triangle Institute, Research Triangle Park, North Carolina, USA, 1992.
12. Rudel RA, Camann DE, Spengler JD, Korn LR, Brody JG. *Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust.* Environ Sci Technol 2003;37:4543-53.
13. Otake T, Yoshinaga J, Yanagisawa Y. *Analysis of organic esters of plasticizer in indoor air by GC-MS and GC-FPD.* Environ Sci Technol 2001;35:3099-3102.
14. Fromme H, Lahrz T, Piloty M, Gebhart H, Oddoy A, Ruden H. *Occurrence of phthalates and musk fragrances in indoor air and dust from apartments and kindergartens in Berlin (Germany).* Indoor Air 2004;14:188-95.
15. Rudel RA, Brody JG, Spengler JD, Vallarino J, Geno PW, Sun G, Yau A. *Identification of selected hormonally active agents and animal mammary carcinogens in commercial and residential air and dust samples.* J Air Waste Manag Assoc 2001;51:499-513.
16. Otake T, Yoshinaga J, Yanagisawa Y. *Exposure to phthalate esters from indoor environment.* J Expo Anal Environ Epidemiol 2004;14:524-8.

Deterministiske metoder giver bedre bestemmelse af luftforurening og eksponering end statistiske metoder i epidemiologisk studie i New York

Af Steen Solvang Jensen¹, Timothy V. Larson², Joel Kaufman³, Deepti Kc⁴

Danmarks Miljøundersøgelser og University of Washington har arbejdet sammen i et forskningsprojekt med New York som case-område. Projektet skal vurdere forskellige eksponeringsmetoder i forbindelse med befolkningsundersøgelser af sammenhængen mellem udsættelse for luftforurening og sundhedseffekter i et stort amerikansk epidemiologisk studie i 6 storbyer i USA (MESA Air). Der er gennemført en sammenligning af modelresultater fra det danske luftkvalitets- og eksponeringssystem (AirGIS) med amerikanske data i forhold til en omfattende målekampagne, som blev gennemført i New York i forbindelse med MESA Air studiet. AirGIS bygger på en deterministisk tilgang, hvor spredningsmodeller anvendes til estimering af luftkvalitet, mens det amerikanske studie bygger på en statistisk tilgang til estimering af luftkvalitet. Disse to metoder sammenlignes og der opstilles en statistisk model, som baserer sig på nøglevariable, som indgår i deterministisk modelering. Den deterministiske tilgang giver bedre overensstemmelse med målinger end den statistiske tilgang.

Introduktion

Betydelige sundhedseffekter af luftforurening

Menneskers eksponering for luftforurening bidrager til væsentlige sundhedseffekter, især i byområder, hvor luftforureningen ofte er højest. Trafikken er den største kilde til udendørs luftforurening i de større byer, mens boligopvarmning i villakvarterer med brændefyring også kan være en væsentlig kilde. Langtransporteret luftforurening fra andre områder eller lande bidrager også til den lokale forurening.

Vurderinger af luftforureningens effekter på sundheden viser, at især partikelforurening er en væsentlig årsag til for tidlige dødsfald og sygelighed. Disse vurderinger er i høj grad baseret på forskning i sammenhængen mellem luftforurening og sundhedseffekter gennemført i USA (1).

MESA Air studiet i USA

Mange forhold har indflydelse på sundheden, og en præcis vurdering af menneskers eksponering er afgørende for at kunne bestemme sammenhængen mellem luftforurening og dens sundhedseffekter. Denne sammenhæng undersøges videnskabeligt i befolkningsundersøgelser eller såkaldte epidemiologiske undersøgelser. New York er en af seks byer i USA, som indgår i et meget stort amerikansk epidemiologisk studie benævnt Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Air Pollution Study. Dette studie undersøger sammenhængen mellem eksponering for luftforurening og udviklingen af hjerte-kar-sygdomme over tid (www.depts.washington.edu/mesaair). Mange studier viser, at personer med hjerte-kar-sygdomme har øget risiko for at dø for tidligt eller blive syge af luftforurening, men det vil være nyt, hvis projektet kan vise, at luftforureningen faktisk bidrager til at udvikle hjerte-kar-sygdomme. MESA er et større kohorte studie, som

¹ Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet

² University of Washington, Department of Civil & Environmental Engineering, Seattle, USA

³ University of Washington, Department of Environmental and Occupational Health Sciences, Seattle, USA

⁴ Columbia University, Columbia University Medical Center, New York, USA

følger mange mennesker over tid med kliniske undersøgelser (figur 1). Projektet ledes af University of Washington, Department of Environmental and Occupational Health Sciences, og deltagerne omfatter herudover en række institutter fra forskellige dele af USA. Det er et 10-års projekt med en bevilling på \$30 mill. (ca. 165 millioner kr.) fra den amerikanske miljøstyrelse.

Formål med dansk-amerikansk forskningsprojekt i New York

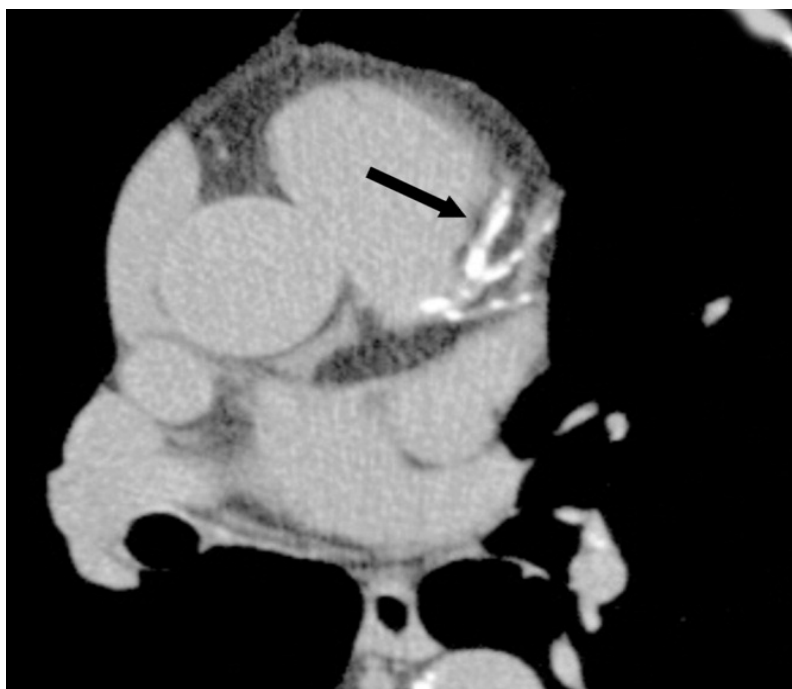
Det overordnede formål med projektet i USA er at forbedre eksisterende metoder til forbedring af luftkvalitet og menneskers eksponering for luftforurening ud fra amerikanske og danske erfaringer. Herved øges forståelsen for sammenhængen mellem eksponering for luftforurening og effekter på sundheden. Projektet anvender det danske AirGIS system med New York som testområde. Konkret blev der gennemført en validering af det danske luftkvalitets- og eksponeringssystem (AirGIS) med

amerikanske data i forhold til en omfattende målekampagne, som blev gennemført i New York i forbindelse med MESA Air studiet. Denne tilgang bygger på en deterministisk tilgang, hvor spredningsmodeller anvendes til estimering af luftkvalitet. Det amerikanske epidemiologiske studie i de 6 storbyer i USA bygger på en statistisk tilgang til estimering af luftkvalitet. Den statistiske metode er baseret på den omfattende målekampagne i projektet, som skal beskrive luftforureningens geografiske og tidlige variation sammenholdt med geografiske variable for luftforurening. Disse to metoder sammenlignes og der opstilles en statistisk model, som baserer sig på nøglevariable, som indgår i deterministisk modellering.

Metode og datagrundlag

Caseområdet i New York

Personerne i MESA Air studiet i New York bor primært på den nordlige del af Manhattan og i Bronx nord herfor, men også i dele af



Figur 1. Eksempel på en af de indikatorer for helbredseffekter, som MESA Air studiet undersøger. Computer-genereret billede af en kranspulsåre, hvor forkalkning tydeligt ses (Coronary Artery Calcification (CAC)). Billedet er dannet af en CT scanner (Computed Tomography). Det er endvidere muligt at måle tykkelsen af det inderste lag i kranspulsåren (Carotid Intima-Medial Thickness (IMT)).



Figur 2. Billedet er taget fra Empire State bygningen på den sydlige del af Manhattan i nordlig retning. Det store grønne område i midten er Central Park. Hovedparten af personerne i MESA Air undersøgelsen bor nord for Central Park i den nordlige del af Manhattan og Bronxområdet nord for Manhattan, som har mange bygninger med 4-6 etager, som det kendes fra europæiske byer. Især den sydlige del af Manhattan er domineret af høje skyskrabere.

Queens og Brooklyn, hhv. vest og sydvest for Manhattan (figur 2). Mange bygninger i dette område har typisk 4-6 etager. New York er valgt som testområde pga. dens mange forskellige gadegeometriske forhold, som bl.a. omfatter mange gadeslugter såkaldte "street canyons". Gadeslugter med tæt randbebyggelse på begge sider af vejen resulterer i forhøjede koncentrationer, fordi spredningen er begrænset af bygningerne (figur 3). Den danske gadeluftkvalitetsmodel OSPM er specielt egnet til at beskrive disse forhold, og der har ikke været det samme fokus på at udvikle tilsvarende modeller i USA, fordi denne type bymæssig bebyggelse er mindre udbredt i USA i forhold til

europæiske byer. Den sydlige del af Manhattan har mange høje skyskrabere, som er forhold, som den danske model ikke er specielt egnet til at beskrive, men der indgår kun få personer i undersøgelsen fra dette område.

Omfattende målekampagne

AirGISs evne til at forudsige luftkvalitetsniveauer på en lang række steder blev evalueret ved at sammenligne AirGIS beregninger med luftkvalitetsmålinger fra det omfattende måleprogram i MESA Air projektet. Måleprogrammet er langt mere omfattende end vi normalt har ressourcer til at gennemføre i danske pro-



Figur 3. Gadeslugter eller "street canyons" er almindeligt forekommende i projektområdet. Gadeslugter med tæt randbebyggelse på begge sider af vejen resulterer i forhøjede koncentrationer, fordi spredningen er begrænset af bygningerne.

jekter. I New York bliver der målt på omkring 150 forskellige steder for stofferne: NO_x , NO_2 , $\text{PM}_{2,5}$ og sod (Black Carbon) med 1-2 ugers prøvetagningstid. Der indgår omkring 650 målinger i valideringen. Nogle få steder måles kontinuert for at bestemme den tidslige variation i luftforureningen (to lokaliteter). Med jævne mellemrum gennemføres en målekampagne på mange steder (omkring 85 lokaliteter) samtidigt for at bestemme den geografiske variation (kun NO_x , NO_2) (figur 4). En del af måleprogrammet er designet til at beskrive, hvordan luftforureningen aftager med afstanden fra større veje. Herudover måles på et udvalg af deltagernes bopælsadresser, både udenørs og indendørs (omkring 60 lokaliteter). De målinger, som ligger til grund for validerings-

studiet er fra 2005-2006 med langt hovedparten fra 2006. NO_x , NO_2 , $\text{PM}_{2,5}$ er anvendt i valideringsstudiet, da der ikke foreligger emissionsfaktorer for sod.

Deterministisk modellering af luftkvalitet

Det danske AirGIS system med amerikanske data blev anvendt til beregning af luftforureningsniveauet på de omkring 150 forskellige lokaliteter for at sammenligne med de tilsvarende målinger. AirGIS er et GIS-baseret model system, som er i stand til at beregne luftforureningsniveauer og dermed eksponeringsniveau med en høj tidslig og geografisk opløsning (2). Systemet integrerer luftkvalitetsmodeller, digitale kort, baggrundskoncentratio-



Figur 4. Eksempel på et af de mange målesteder, hvor der måles samtidigt for at bestemme den geografiske variation af luftforureningen (kun NO_x, NO₂). Passivt måleudstyr er monteret på lygtepælen i ca. 4 m højde. Disse målinger indgår som en del af mange målinger, som anvendes i valideringen af AirGIS systemets evne til at beregne luftforureningsniveauet.

ner og meteorologiske data samt Geografiske Informations Systemer (GIS). Systemet kræver GIS-kort med veje med trafikdata, bygninger med bygningshøjde samt geokodede receptor-punkter (beregningsspunkter). Systemet er baseret på en såkaldt deterministisk tilgang til modellering af luftkvalitet, hvor spredningsmodeller forsøger at beskrive de fysiske og kemiske processer fra kilde til modtager. Den danske gadeluftkvalitetsmodel Operational Street Pollution Model (OSPM) (3) bruges til at beregne luftforureningen i de udvalgte gader. Udover trafikken i den pågældende gade, bidrager trafikken i et større område også til luftforureningen i den pågældende gade. Dette bybaggrundsbidrag beregnes med den danske bybaggrundsmodel Urban Background Model (UBM) (4). Det regionale bidrag (uden for byen) er i dette tilfælde repræsenteret ved målestationer uden for New York. En af de unikke ting ved AirGIS er, at det er i stand til automatisk at generere input parametre til OSPM modellen vedr. gadens fysiske udformning samt trafikdata ud fra de digitale kort. Dette muliggør beregning af luftkvalitets- og eksponeringsniveauer på et stort antal adresser på en operationel og effektiv måde.

Der er defineret et modelområde for beregning af bybaggrundsbidraget (figur 5). UBM beregningerne gennemføres for centerpunktet i et 1 x 1 km² gitternet med en udstrækning på 35 x 50 km² og alle lokaliteter inden for en gittercelle tilskrives bybaggrundsbidraget fra dette punkt. Emissionen i de enkelte gitterceller er beregnet ud fra trafikdata, vejnettet og emissionsfaktorer. Trafikdata på de enkelte vejstrækninger stammer fra en trafikmodel, som dækker New York City og opland (New York Best Practice Model - NYBPM), og emissionsfaktorerne er fra den amerikanske miljøstyrelses emissionsmodel for køretøjer (MOBILE6.2). Der blev også opstillet en døgnfordeling for trafikken, som er repræsentativ for trafikken i New York. Bidraget fra andre kilder end trafik er estimeret ud fra emissionsopgørelser (NO_x) og resultater fra receptormodellering (PM_{2,5}). Synoptiske meteorologiske data stammer fra Laguardia lufthavnen i midten af modelområ-

det, og radiosondedata til bestemmelse af tykkelsen af blandingslaget i atmosfæren stammer fra Upton på Long Island, som ligger omkring 70 km øst for modelområdet. Det amerikanske meteorologiske pre-processor program AERMET View er anvendt til bestemmelse af blandingshøjden ud fra radiosondedata. Regionale luftkvalitetsdata for NO_x, NO₂ og O₃ stammer fra Holtsville (Long Island) omkring 52 km øst for modelområdet, og PM_{2,5} fra Rutgers University (New Jersey) 29 km sydvest for modelområdet. I valideringen af UBM modellen indgik 3 faste målestationer drevet af den amerikanske miljøstyrelse (figur 5).

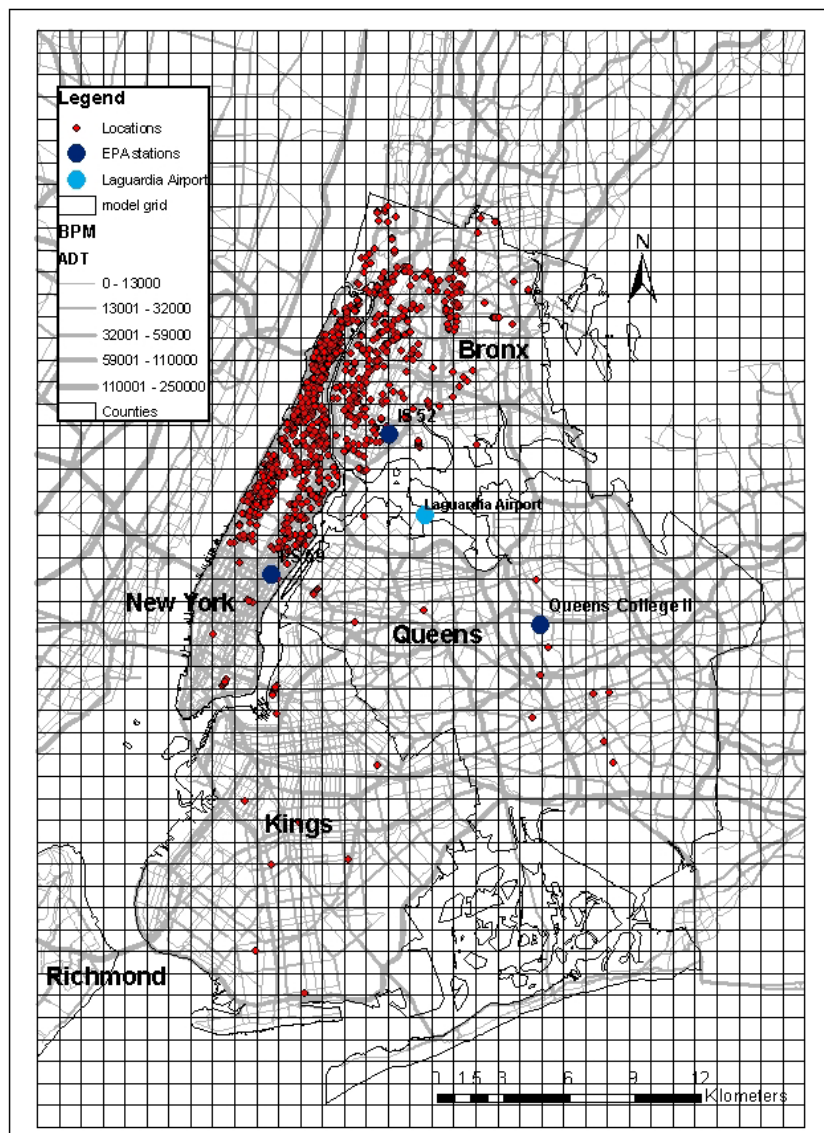
I forbindelse med beregning af gadebidraget med OSPM modellen er der genereret et kort med bygningsomrids med bygningshøjder, som indeholder tæt ved en million bygninger i modelområdet.

Det har været en udfordring at identificere og tilvejebringe alle nødvendige data for gennemførelse af projektet

Udover validering af AirGIS under amerikanske forhold er AirGIS også anvendt til estimering af eksponeringsniveauet for de omkring 1.000 personer, som indgår i undersøgelsen i New York, og resultaterne herfra vil blive sammenlignet med og kombineret med andre eksponeringsmetoder udviklet under MESA Air projektet.

Statistisk modellering af luftkvalitet

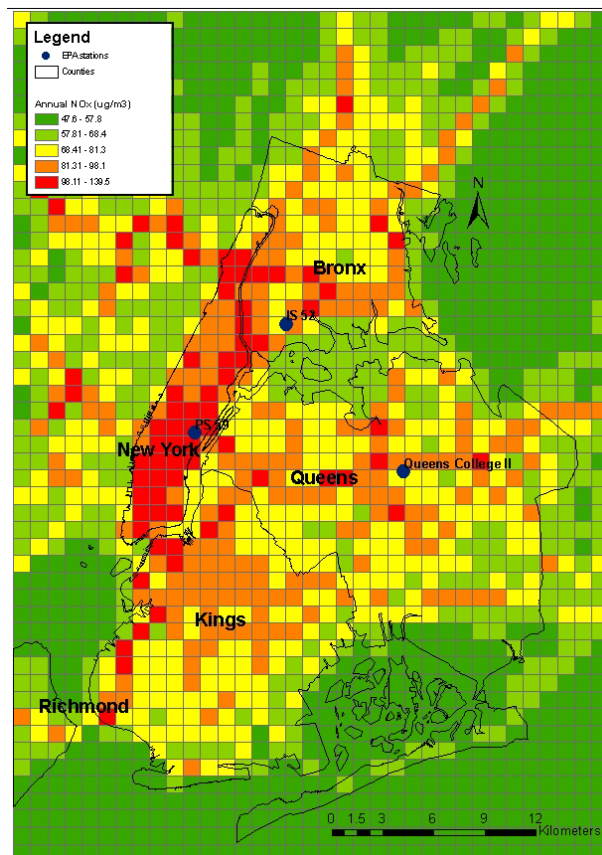
I MESA Air projektet benyttes et helt andet princip til at modellere personernes eksponering end i AirGIS. I MESA Air opbygges en statistisk model (spatio-temporal model), som er baseret på metoden i Land-Use Regression analyse (LUR), dog med en mere avanceret statistisk håndtering af de geografiske variable, som indgår og af den tidsmæssige variation i luftforureningen. I sin simpleste form er det en trinvis lineær regressionsmodel. For en generel indføring i LUR metoden, se reference (5). Denne metode er baseret på den omfattende målekampagne i projektet, som beskriver luftforureningens geografiske og tidslige variation



Figur 5. Modelområdet udstrækning er 35 x 50 km² med 1 x 1 km² gitternet. Placering af 3 faste målestationer drevet af den amerikanske miljøstyrelse og Laguardia lufthavn med meteorologiske data er vist. Lokalteter med MESA Air målesteder og bopælsadresser for personer, som indgår i MESA Air i New York er også vist.

sammenholdt med geografiske variable for luftforurening (f.eks. trafikintensitet, arealanvendelse, befolkningstæthed i forskellige bufferzoner). Lineær regression anvendes til at korrelere målte koncentrationer med de bedst beskrivende geografiske variable. Den etablerede matematiske sammenhæng anvendes til at estimere luftforureningsniveauet på de steder, hvor personerne i undersøgelsen bor.

De første forsøg på at opbygge en statistisk model for New York ud fra de samme principper, som blev anvendt i en anden MESA Air by (Los Angeles) var skuffende, og vi har derfor arbejdet på at opstille en statistisk model, som baserer sig på erfaringer for, hvad der er nøgleparametre i deterministisk modellering samt i de detaljerede data, som er indsamlet for New York. Denne statistiske model indeholder tre hovedbidrag: regionalt bidrag, bybag-



Figur 6. Den geografiske fordeling af NO_x koncentrationen i 2006 i modelområdet. Koncentrationen er beregnet med Urban Background Model (UBM) med receptorpunkter i midten af et $1 \times 1 \text{ km}^2$ gitternet.

grundsbidrag og gadebidrag. Det regionale bidrag er baseret på de repræsentative regionale luftkvalitetsmålestationer. Bybaggrundsbidraget er baseret på trafikarbejdet i den pågældende gittercelle, hvor lokaliteten er divideret med den gennemsnitlige vindhastighed for den pågældende måleperiode for at justere for forskelle i meteorologiske forhold. Gadebidraget er lidt mere kompliceret. Gadebidraget består af gadens emissionstæthed (gennemsnitstrafikken divideret med gadebredden) og igen divideret med vindhastigheden. Der er endvidere ganget med en parameter, som inddrager effekten af bygningerne (bygningshøjden indgår heri). Endelig er der ganget med en faktor, som justerer for receptorhøjden, således at gadebidraget bliver nul i bybaggrundshøjde i tagniveau (receptorhøjden indgår heri).

Resultater

Deterministisk metode

Validering af bybaggrundsbidraget blev foretaget ved sammenligning mellem beregninger med UBM modellen og målinger fra de 3 faste bybaggrundsmålestationer. Beregnede årsmiddelværdier var godt bestemt, da de lå inden for 1-26 % af målingerne for NO_x , NO_2 , O_3 og $\text{PM}_{2.5}$. Sæsonvariation og den gennemsnitlige døgnvariation var også generelt godt reproduceret. Som et eksempel er den geografiske fordeling af NO_x koncentrationen i 2006 i modelområdet vist i figur 6.

Det var ikke muligt at foretage en tilsvarende direkte validering af OSPM modellen for beregning af gadebidraget, idet der ikke eksiste-

rer gademålestationer i New York på samme måde, som det kendes fra Europa. Den amerikanske miljøstyrelse lægger nogle andre kriterier til grund for placering af målestationer end i Europa, og disse inkluderer ikke gadestationer.

Omkring halvdelen af MESA Air målingerne er foretaget i gadeniveau, mens resten er foretaget i forskellige receptorhøjder (umiddelbart uden for vinduet i en lejlighed). AirGIS systemet med UBM modellen og OSPM modellen er således anvendt til at beregne luftkvaliteten på de forskellige steder og i forskellige beregningshøjder. I figur 7 er der vist et eksempel på et scatterplot af målte og beregnede værdier for NO_x , som viser en rimelig god sammenhæng. Korrelationskoefficienten i anden (r^2) er en af de parametre, som bruges som et statistisk udtryk for, hvor god sammenhængen er mellem målt og beregnet værdi. Hvis der er perfekt overensstemmelse mellem beregnede og målte værdier, ville den være 1, og hvis der ikke er nogen sammenhæng, ville den være nul. I dette tilfælde er r^2 0,51, som kan fortolkes derhen, at modellen kan forklare omkring 51 % af variationen i målingerne. For $\text{PM}_{2,5}$ og NO_2 er den hhv. 0,73 og 0,21. Modellen blev testet under forskellige forhold og viste sig at være robust for forskellige gadeslugter, trafikniveauer, gadebredder, afstand til større veje samt receptorhøjder. En række forsimplinger i modelbeskrivelsen samt usikkerhed i data bidrager til forskellen i beregnede og målte værdier.

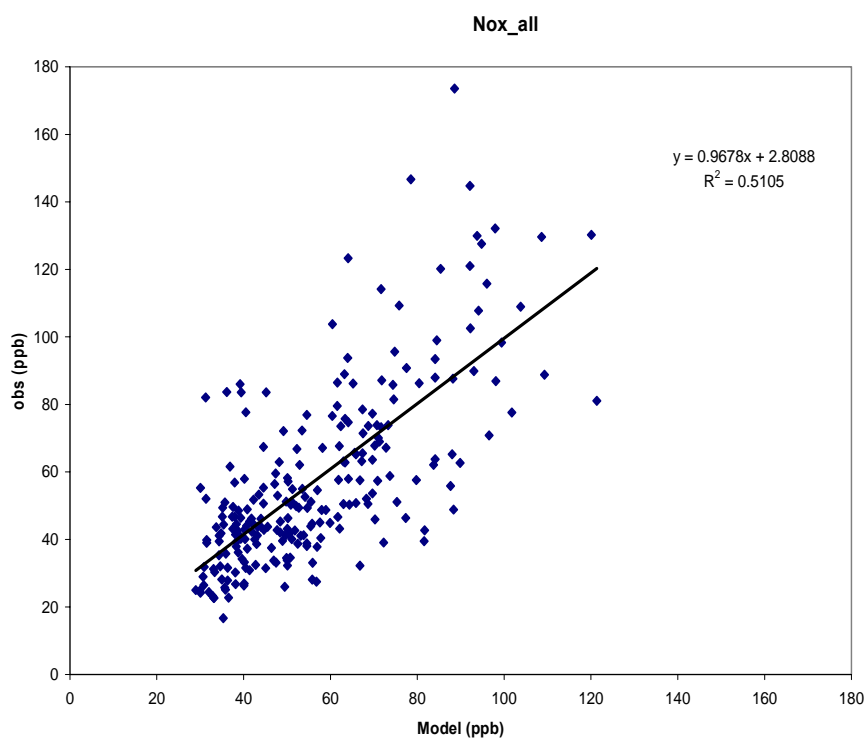
Statistisk metode

Et tilsvarende scatterplot mellem målte og beregnede værdier er vist for den statistiske model i figur 8. Det ses, at spredningen er større og mere usystematisk i forhold til den deterministiske metode og r^2 er mindre (0,43) end den deterministiske metode (0,51) for NO_x .

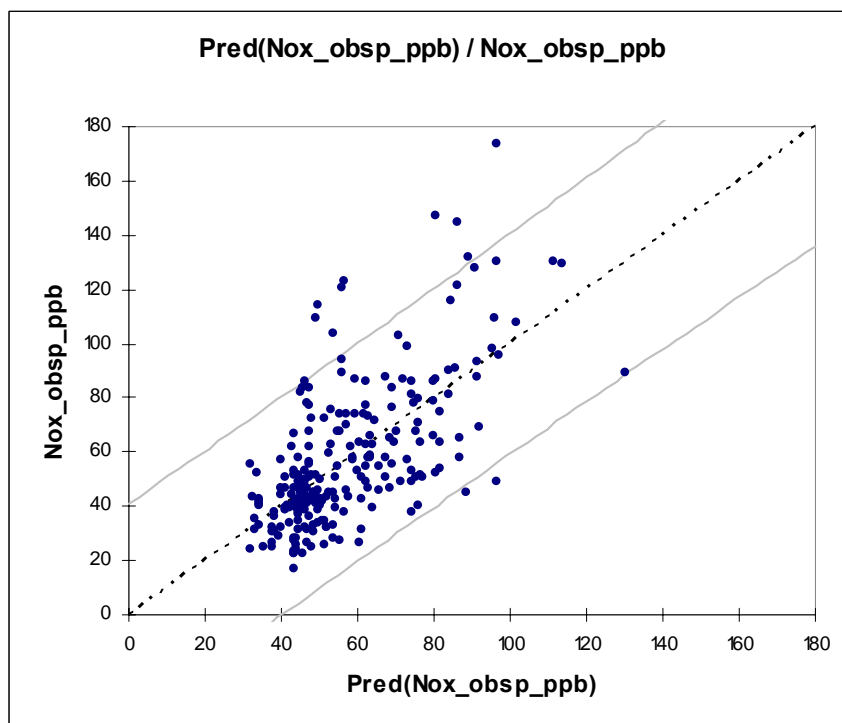
Konklusion

Den deterministiske metode giver således en bedre forudsigelse af luftkvalitetsniveauet end den statistiske metode. Dette skyldes, at den

deterministiske metode er baseret på spredningsmodeller, som forsøger at beskrive de fysiske og kemiske processer, som har indflydelse på luftkvaliteten et givet sted. Den inddrager således aktuel meteorologi, emissionsforhold og bygningernes indflydelse på luftforureningen. Det kræver imidlertid ekspertise at anvende spredningsmodeller og dataindsamling og datahåndtering er tidskrævende. Den statistiske metode gav også rimelige resultater, bl.a. fordi den var opstillet ud fra geografiske nøgleparametre anvendt i spredningsmodellering. De geografiske variable, som indgik i den statistiske model, er mere detaljerede end de variable, som normalt anvendes i denne type modeller og derfor også mere krævende mht. dataindsamling. Den statistiske metode er enkel, da den kun kræver lineær regression og geografiske data, men den kræver omfattende målinger, som afspejler et bredt udsnit af forskellige luftforureningsforhold, hvor den deterministiske metode kan testes på få faste målestationer af forskellig type. Da en statistisk model er baseret på målinger i et givet område, kan den ikke generaliseres og anvendes uden for dette geografiske område. Den statistiske metode eger sig kun til forudsigelse af langtidsmiddelværdier, som f.eks. uge-, måneds- og årsmiddelværdier, mens den deterministiske metode også kan anvendes til bestemmelse af korttidsmiddelværdier (f.eks. udvalgte timer på døgnet eller døgnværdier), da den beregner time for time. Den statistiske metode kan heller ikke bruges til effektvurdering af forskellige reguleringstiltag, som f.eks. vurdering af effekten af at indføre partikelfiltre på køretøjer, mens den deterministiske tilgang kan dette. Både deterministiske og statistiske metoder anvendes til eksponeringsvurdering i epidemiologiske studier af sammenhængen mellem eksponering og sundhedseffekter. Amerikanske studier har i høj grad været baseret på brug af målestationer eller den statistiske metode, hvor europæiske studier også har gjort brug af den deterministiske metode. Der ligger nogle muligheder i at kombinere de to forskellige metoder i såkaldte hybridmodeller.



Figur 7. Scatterplot mellem beregnede luftkvalitetsniveauer (x-aksen) og målte værdier (y-aksen) med den deterministiske metode. En prik er en samhørende måling og beregning for samme tidsperiode.



Figur 8. Scatterplot mellem beregnede luftkvalitetsniveauer (x-aksen) og målte værdier (y-aksen) med den statistiske metode. En prik er en samhørende måling og beregning for samme tidsperiode.

Acknowledgement

Forskningsprojektet blev gennemført i det akademiske studieår 2006/2007, hvor Steen Solvang Jensen var gæsteforsker på University of Washington, Department of Civil & Environmental Engineering, Seattle, USA i et samarbejde med professor Timothy V. Larson. MESA Air studiet ledes af University of Washington og en række andre amerikanske institutter deltager også:

(www.depts.washington.edu/mesaair).

Data fra MESA Air målekampagnen er anvendt og indsamlet af Columbia University i New York. Luftkvalitetsdata fra faste målestationer er stillet til rådighed af den amerikanske miljøstyrelse. Meteorologiske data er fra National Climatic Data Center:

(<http://www.ncdc.noaa.gov/oa/ncdc.html>).

Trafikdata er leveret af New York Metropolitan Transportation Council (NYMTC). Bygningsomrids og bygningshøjder stammer fra data fra New York City Department of Finance, New York City Department of City Planning samt New York City Department of Information Technology and Telecommunications (DoITT). Forskningsopholdet var medfinansieret af det amerikanske Valle Scholarship and Scandinavian Exchange Program:

(www.engr.washington.edu/valle),

COWIfonden (www.cowifonden.dk) og

Danmarks Miljøundersøgelser (www.dmu.dk).

E-mail adresser

Steen Solvang Jensen: ssj@dmu.dk

Timothy V. Larson: tlarson@u.washington.edu

Joel Kaufman: joelk@u.washington.edu

Deepti KC: dk2253@columbia.edu

Referencer

1. Pope CA III, Dockery DW. *Health Effects of Fine Particulate Air Pollution: Lines that Connect*. J Air Waste Manag Assoc 2006;56:709–42.
2. Jensen SS, Berkowicz R, Hansen H Sten, Hertel O. *A Danish decision-support GIS tool for management of urban air quality and human exposures*. Transportation Research Part D: Transport and Environment, Volume 6, Issue 4, 2001, pp. 229-241. Se også website om AirGIS systemet (<http://airgis.dmu.dk>).
3. Berkowicz R. *OSPM - A parameterised street pollution model*. Environmental Monitoring and Assessment, Volume 65, Issue 1/2, 2000a, pp. 323-31.
4. Berkowicz R. *A Simple Model for Urban Background Pollution*. Environmental Monitoring and Assessment, Volume 65, Issue 1/2, 2000b, pp. 259-67.
5. Jerrett M, Arain A, Kanaroglou P, Beckerman B, Potoglou D, Sahuvaroglu T, Morrison J, Giovis C. *A review and evaluation of intra-urban air pollution exposure models*. J Expo Anal Environ Epidemiol 2005;15:185-204.

Gen-miljø interaktioner modificerer risikoen for brystkræft i forbindelse med alkoholforbrug

Af Ulla Vogel¹, Jane Christensen², Søren Friis², Bjørn A. Nexø³ og Anne Tjønneland²

Resultater fra projektet "Inflammation and environment-gene interactions as risk factor for several cancer forms in genetic epidemiology (ENGAGE)" viser, at alkoholindtagelse er forbundet med en øget risiko for brystkræft alene hos bærere af en bestemt genotype af PPAR gamma genet.

Kroniske inflammatoriske tilstande øger risikoen for kræftudvikling i mange organer. Eksempler er *Helicobacter Pylori* infektioner, der øger risikoen for mavekræft, tuberkulose, der øger risikoen for lungekræft, og kronisk betændelse i tarmen, der øger risikoen for tyktarmskræft.

En række miljø- og livsstilsfaktorer inducerer eller undertrykker et systemisk inflammatorisk respons. Rygning og luftforurening inducerer et inflammatorisk respons, mens anti-inflammatorisk medicin og alkohol dæmper et inflammatorisk respons.

Genetiske ændringer, der modificerer det inflammatoriske respons

Der findes en række naturligt forekommende genetiske variationer, der modificerer et inflammatorisk respons. I de fleste tilfælde er der tale om enkelt-nukleotid forandringer i promoter regionen, såkaldte polymorfier, som ændrer bindingen af et regulatorisk protein. Et eksempel er polymorfien *COX-2* A-1195G. Det er en A til G nukleotid ændring i promoter regionen af genet *COX-2*. Polymorfien ødelægger et bindingssted for transkriptionsfaktoren cMYB, en vigtig faktor for det inflammatoriske respons, som derfor kun kan bindes til A-

allelen (1). *COX-2* genet koder for et enzym i syntesen af prostaglandiner, som induceres af inflammatoriske og neoplastiske (kræftudvikling) tilstande, og overproduktion af *COX-2* enzymet menes at spille en vigtig rolle i transformationen af en normal celle til en kræftcelle.

Et andet eksempel er polymorfien *PPARγ* Pro¹²Ala. *PPARγ* er en hormonreguleret transkriptionsfaktor, som er kendt for at styre differentiering af fedtceller. *PPARγ* er dog også udtrykt i en række andre celler, blandt andet muskelceller, og den regulerer balancen i energistofskiftet. Derudover regulerer *PPARγ* også mængden af cytokiner og *COX-2*. Polymorfien giver anledning til en Pro til Ala aminosyre substitution af den 12. aminosyre i proteinet. Den ændrede transkriptionsfaktor er dårligere til at inducere transkription af de gener, den regulerer (2).

Hypotese

Vi ønskede at undersøge, om genetiske modifikationer af det inflammatoriske respons påvirker risikoen for at udvikle kræft. Derudover ønskede vi at undersøge, om der var interaktioner mellem gener og miljø- og livsstilsfaktorer, der ændrer et inflammatorisk respons. En sådan interaktion vil give information om, hvordan forskellige miljøfaktorer virker kræftfremkaldende samt give information om særligt modtagelige eller modstandsdygtige undergrupper af befolkningen. Vores udgangshypoteser var, at genetiske ændringer, der giver et lavere inflammatorisk respons, er forbundet med en nedsat risiko for kræft, samt at der vil være interaktion mellem miljøpåvirkninger, der modificerer et inflammatorisk respons, og regulatoriske genetiske variationer.

¹ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

² Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse

³ Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet

Tabel 1. De 4 studiegrupper.

Studiegrupper	Cases	Kontroller	Kriterier for kontroludvælgelse
Brystkræft efter menopause	423	423	Kvinder, matchet på alder, menopause status og brug af hormoner i overgangsalderen
Basalcelle hudkræft	317	317	Match på køn og alder
Lungekræft	430	800	Tilfældig stikprøve af kohorten
Tyktarmskræft	400	800	Som for lungekræft

Kost, kræft og helbred

I ”Kost, kræft og helbred” kohorten har Kræftens Bekæmpelse indsamlet blodprøver fra mere end 57.000 danskere i alderen 50-64 år i perioden 1993-1997. Deltagerne har også besvaret et stort spørgeskema. Vi har etableret fire kræftstudiegrupper i ”Kost, kræft og helbred” kohorten. De er beskrevet i tabel 1. Vi bestemte genotype for en række polymorfier i otte gener for de fire studiegrupper.

Vi undersøgte effekten af udvalgte regulatoriske polymorfier i følgende gener: *COX-2* G-1195A, *COX-2* T8473C, *IL1 β* T-31C, *IL6* G-174C, *IL8* T-251A, *IL10* C-592A og *PPAR γ* Pro¹²Ala.

Interaktion med alkohol

Vores væsentligste fund var påvisning af en kraftig interaktion mellem polymorfien *PPAR γ* Pro¹²Ala og alkohol i relation til brystkræft-risiko. Alkohol er en velkendt risikofaktor for både brystkræft og tyktarmskræft. 10 g alkohol om dagen - svarende til knapt en genstand - øger risikoen for brystkræft med ca. 10 % (3).

Vi fandt, at bærere af den variante Ala allel af *PPAR γ* Pro¹²Ala havde mindre risiko for at få brystkræft (IRR⁴=0,67, 95 % CI=0,46-0,97) sammenlignet med bærere af den almindeligt forekommende allel. Det skyldtes primært en interaktion mellem polymorfien og alkohol,

idet alkoholindtag kun var forbundet med øget risiko for brystkræft hos bærere af vildtype allelen. Dette indikerer, at alkohol kun forårsager brystkræft blandt bærere af vildtype allelen.

Relation til andre undersøgelser

Der er tidligere kun publiceret en enkelt undersøgelse, som har belyst sammenhængen mellem *PPAR γ* Pro¹²Ala og risiko for brystkræft. Det er en relativt stor, amerikansk undersøgelse, som ikke fandt nogen sammenhæng (4). En sandsynlig forklaring på forskellen mellem de amerikanske og danske resultater er, at de amerikanske kvinder drak meget mindre alkohol end de danske. Mens de danske kvinder fra ”Kost, kræft og helbred” kohorten gennemsnitligt indtog 10 g alkohol om dagen, var indtaget hos de amerikanske kvinder kun ca. halvt så stort (5,8 g/dag) (5). Når vi i vores undersøgelse kun betragtede den fjerdedel af de danske kvinder, som havde det laveste alkoholforbrug, fandt vi heller ingen sammenhæng mellem *PPAR γ* Pro¹²Ala genotype og risiko for brystkræft. Sammenhængen fandtes alene hos kvinder med et alkoholforbrug på mere end 2 genstande om ugen.

Interaktion med antiinflammatoriske lægemidler

PPAR γ aktiviteten bliver reguleret af en række naturlige og syntetiske stoffer, herunder det virksomme stof i ibuprofen og andre svage smertestillende lægemidler med antiinflamma-

⁴ IRR = Incidence Rate Ratio

torisk effekt (NSAID midler). Vi undersøgte derfor om brug af NSAID midler interagerer med *PPAR* γ Pro¹²Ala polymorfien og påvirker interaktionen mellem alkohol og genotype, i forhold til udvikling af brystkræft. I overensstemmelse med disse hypoteser fandt vi, at den beskyttende effekt af *PPAR* γ Pro¹²Ala genotypen alene fandtes hos ikke-brugere af NSAID midler og at brug af NSAID midler således forøgede risikoen for brystkræft forbundet med alkoholforbrug en smule. Disse resultater kan måske forklare, hvorfor brug af NSAID midler er fundet at nedsætte risikoen for brystkræft i nogle studier, men ikke i andre. Hvis der er interaktion mellem alkoholforbrug og brug af NSAID midler, således at NSAID forstærker

den kræftfremkaldende effekt af alkohol, så vil man kun kunne finde en beskyttende effekt af NSAID midler i befolkningsgrupper med et lavt alkoholforbrug.

Vores resultater understreger, at der fortsat er behov for at afdække de meget komplekse interaktioner mellem genetiske variationer og livsstilsfaktorer i relation til kræft. Resultaterne viser også, at genetisk epidemiologi kan være med til at give ny viden om, hvilke gener og biologiske reaktionsveje, der er involveret i kræftudvikling.

ENGAGE projektet er støttet af ISMFs fond og NovoNordisk Fonden.

Tabel 2. IRR for brystkræft pr 10 g alkohol/dag afhængig af genotype

PPAR γ Pro ¹² Ala	IRR (95 % CI)	P ^b	IRR (95 % CI) ^a	P ^b
Pro/Pro	1,21 (1,08-1,35)	0,003	1,20 (1,06-1,35)	0,005
Pro/Ala og Ala/Ala	0,83 (0,67-1,03)		0,83 (0,67-1,04)	

a) Justeret for børnefødsler, uddannelse, brug af hormoner i overgangsalderen og BMI

b) P for interaktion

Tabel 3. IRR for brystkræft pr 10 g alkohol/dag afhængig af *PPAR* γ 2 genotype og NSAID forbrug.

	NSAID		NSAID		p ^c	NSAID		p ^c
	Nej	Ja ^d	Nej	Ja ^d		Nej ^d	Ja ^d	
	N _{cases} /N _{kontrol}		IRR 95 % CI ^a			IRR 95 % CI ^b		
PPAR γ 2 Pro ¹² Ala								
Pro/Pro	115/100	165/154	1,14 (0,99-1,32)	1,23 (1,06-1,43)	0,0019	1,13 (0,97-1,32)	1,22 (1,04-1,43)	0,0019
Pro/Ala & Ala/Ala	41/34	35/68	0,62 (0,45-0,86)	1,07 (0,81-1,42)		0,61 (0,44-0,86)	1,09 (0,82-1,44)	

^a Crude

^b Justeret for børnefødsler, uddannelse, brug af hormoner i overgangsalderen og BMI

^c p for interaktion

^d Inklusive aspirin

Publikationer fra ENGAGE

Vogel U, Christensen J, Nexø BA, Wallin H, Friis S, Tjønneland A. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ 2 Pro¹²Ala, interaction with alcohol intake and NSAID use, in relation to risk of breast cancer in a prospective study of Danes*. *Carcinogenesis* 2007;28:427-34.

Vogel U, Christensen J, Wallin H, Friis S, Nexø BA, Tjønneland A. *Polymorphisms in COX-2, NSAID use and risk of basal cell carcinoma in a prospective study of Danes*. *Mutat Res* 2007;617:138-46.

Vogel U, Christensen J, Dybdahl M, Friis S, Hansen RD, Wallin H, Nexø BA, Raaschou-Nielsen O, Andersen PS, Overvad K, Tjønneland A. *Prospective study of interaction between alcohol, NSAID use and polymorphisms in genes involved in the inflammatory response in relation to risk of colorectal cancer*. *Mutat Res* 2007;624(1-2):88-100.

5. Paynter RA, Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, De V, I. *No evidence of a role for PPAR γ Pro12Ala polymorphism in endometrial cancer susceptibility*. *Pharmacogenetics* 2004;14:851-6.

Referencer

1. Zhang X, Miao X, Tan W, Ning B, Liu Z, Hong Y, Song W, Guo Y, Zhang X, Shen Y, Qiang B, Kadlubar FF, Lin D. *Identification of functional genetic variants in cyclooxygenase-2 and their association with risk of esophageal cancer*. *Gastroenterology* 2005;129:565-76.
2. Masugi J, Tamori Y, Mori H, Koike T, Kasuga M. *Inhibitory effect of a proline-to-alanine substitution at codon 12 of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 on thiazolidinedione-induced adipogenesis*. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;268:178-82.
3. Boffetta P, Hashibe M. *Alcohol and cancer*. *Lancet Oncol* 2006;7:149-56.
4. Memisoglu A, Hankinson SE, Manson JE, Colditz GA, Hunter DJ. *Lack of association of the codon 12 polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene with breast cancer and body mass*. *Pharmacogenetics* 2002;12:597-603.

Korttids helbredseffekter af luftforurening i København

Af Zorana Jovanovic Andersen

Autoreferat af ph.d. afhandling udført i Afdeling for Miljø- og Arbejdsmedicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.

Baggrund og formål

Sammenhæng mellem luftforurening og såvel sygelighed som dødelighed er over de sidste årtier blevet grundigt dokumenteret i litteraturen, både i Europa og i USA. Dog findes der stort set ingen befolkningsundersøgelser af luftforureningens helbredseffekter i Danmark. Det er en vigtig mangel i forhold til forebyggelse, da luftforurening er bestemt af lokale forhold (forureningskilder) foruden meteorologiske og geografiske forhold. Dette sammenholdt med forskelle i demografi fra land til land gør det vanskeligt at overføre resultater fra andre studier af luftforureningens effekter til danske forhold.

Formålet med dette arbejde var derfor at undersøge korttidseffekter af luftforurening på sygelighed i København. Endvidere var formålet at vurdere de metoder, der anvendes i epidemiologiske undersøgelser af luftforurening og at opnå viden om betydningen af forskellige kilder til luftforurening i Danmark. København adskiller sig på mange måder fra andre lokaliteter beskrevet i luftforureningslitteraturen, dels på grund af påvirkningen fra langtransporteret luftforurening fra Vest-, Øst- og Centraleuropa og dels på grund af klimatiske forhold. Ved sin placering ved kysten adskiller København sig fra andre betydeligt koldere skandinaviske byer og fra langt varmere central- og sydeuropæiske byer.

Metoder

Adgang til danske registerdata har gjort det muligt at sammenkæde data for helbredseffekter med målinger af luftforurening, hvor der i København har været et omfattende måleprogram, der har givet mulighed for at belyse betydningen af forskellige kilder til luftforure-

ning. Luftforureningen er målt dagligt af Danmarks Miljøundersøgelser i perioden 1999-2004 på taget af H.C. Ørsted Institutet. Yderligere har adgang til en unik langtidsundersøgelse af børn født af mødre med astma (COPSAC-kohorten) givet mulighed for at belyse sammenhænge mellem daglige niveauer af luftforurening og daglig forekomst af nedre luftvejssymptomer fra fødslen til 3-års alderen.

I afhandlingen gives en oversigt over luftforureningens epidemiologi. Først gives en beskrivelse af den historiske udvikling. Dernæst gives en beskrivelse af, hvad luftforurening består af, hvad der forstås med "korttids"effekter af luftforurening samt hvilke statistiske metoder og epidemiologiske studiedesigns, der er relevante ved undersøgelser af effekter af luftforurening.

Ph.d.-arbejdet har resulteret i tre manuskripter, hvor der i det første er fokuseret på kildeallokering af partikelforurening (PM) med det formål at undersøge, om forskellige kilder giver forskellige helbredseffekter af partiklerne. I manuskript 2 er der fokuseret på effekter af de mindste partikler UFP (ultrafine partikler, dvs. partikler med diameter mindre end 0,1 µm), et emne, som er meget centralt i denne tid. I manuskript 3 undersøges effekter af luftforurening på udvikling i luftvejssymptomer hos børn i COPSAC kohorten.

I arbejdet er anvendt de mest relevante mål for helbredseffekter og de mest relevante studiepopulationer, herunder daglige hospitalsindlæggelser for hjerte-kar-sygdomme (CVD) hos ældre (alder > 65 år), hospitalsindlæggelser for luftvejssygdomme (RD) hos ældre (alder > 65 år), hospitalsindlæggelser på grund af astma hos skolebørn (5 - 18 år), og endelig luftvejssymptomer hos småbørn (0 - 3 år).

I arbejdet er endvidere anvendt de mest relevante statistiske metoder inden for luftforureningsepidemiologien og anvendelsesmulighederne for disse er sammenlignet og diskuteret. I manuskript 1 og 2 er der anvendt Generaliserede Additive Modeller (GAM). Responset i disse modeller antages at være Poisson fordelt, da fokus har været populationsbaseret, nemlig i

form af antallet af daglige hospitalsindlæggelser. I manuskript 3 studeres daglige episoder med luftvejssymptomer hos det enkelte individ (barn), hvorfor responset her antages at være binomialt fordelt (symptom ja/nej). Analysen er her baseret på en logistisk regressionsanalyse, hvor generaliserede estimationsfunktioner er anvendt til at modellere forekomst af symptomer fra dag til dag hos individet.

Resultater

I manuskript 1 har vi fundet en signifikant sammenhæng mellem luftforurening i form af PM₁₀ (partikler med en aerodynamisk diameter under 10 µm) og hospitalsindlæggelser med hjerte-kar-sygdomme og luftvejssygdomme for ældre over 65. Mere specifikt fandt vi, at jordskorpemateriale var den mest betydningsfulde forureningskomponent med hensyn til hjerte-kar-sygdomme, mens biomasse var den mest betydningsfulde forureningskomponent med hensyn til luftvejssygdomme. Trafikrelateret luftforurening, både i form af kvælstofdioxid NO₂ og kulilte CO og komponenter i PM₁₀ tilskrevet trafik, havde begrænset effekt på både hjerte-kar-sygdomme og luftvejssygdomme, hvilket ligeledes blev bekræftet i en tilsvarende analyse af ultrafine partiklers effekt i manuskript 2. En svag effekt af trafikrelateret PM₁₀ blev dog fundet i forbindelse med analyse af hospitalsindlæggelser for astma hos skolebørn. Desuden var trafikrelateret luftforurening i form af kvælstofoksider målt på en gadestation i København relateret til hospitalsindlæggelser for astma i manuskript 2, hvilket indikerer en sammenhæng mellem trafikrelateret luftforurening og astma hos børn. Endelig fandtes en sammenhæng mellem luftvejssymptomer hos børn og trafikrelateret luftforurening (NO₂ og NO_x) i manuskript 3. Luftvejssymptomer hos børn er en stærk prædiktor for astma, hvilket igen understreger relevansen og betydningen af ultrafine partikler.

Sammenfattende har dette studie vist tegn på helbredseffekter af luftforurening hos såvel ældre som børn. På trods af at trafikrelateret luftforurening kun har marginal effekt på RD og CVD hos ældre, var PM₁₀ den mest betyd-

ningsfulde kilde med hensyn til astma- og luftvejssymptomer hos børn og unge. Da PM₁₀ ikke er et (godt) mål for trafikrelateret luftforurening i København, fordi det hovedsageligt kan relateres til langtrækkende luftforurening fra biomasse, jordskorpen og sekundær dannelse af partikler fra kvælstofoksider og svovldioxid (manuskript 1), er det muligt at adskille og sammenligne effekter af PM₁₀ og kilder, der ikke er trafikrelaterede, med trafikrelaterede kilder som UFP, NO₂ og NO_x.

Det kan konkluderes, at der er uafhængige og forskellige effekter af forskellige former for luftforurening på sygeligheden i København. Den trafikrelaterede luftforurening har vist sig mest relevant i forbindelse med astma- og luftvejssymptomer hos børn og unge. Luftforurening fra andre kilder end trafik har størst betydning for hjerte-kar-sygdomme og luftvejssygdomme hos ældre. Da ingen luftforureningskilder var relateret til alle helbredsudfaldene, bør der fokuseres på en reduktion af alle luftforureningskilder generelt.

Forsvaret fandt sted den 9. november 2007 på Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet og afhandlingen kan rekvireres hos forfatteren på e-mail adressen:

zorana@cancer.dk.

Manuskripter, der indgår i afhandlingen

1. Andersen ZJ, Wählin P, Raaschou-Nielsen O, Scheike T, Loft S. *Ambient Particle Source Apportionment and Daily Hospital Admissions among Children and Elderly in Copenhagen*. J Exposure Sci Environ Epidemiol online publication, 9 May 2007. doi:10.1038/sj.jes.7500546
2. Andersen ZJ, Wählin P, Raaschou-Nielsen O, Ketzel M, Scheike T, Loft S. *Size Distribution and Total Number Concentration of Ultrafine and Accumulation Mode Particles and Hospital Admissions in Children and the Elderly in Copenhagen, Denmark*. Occup Environ Med - in press.
3. Andersen ZJ, Loft S, Ketzel M, Stage M, Scheike T, Hermansen MN, Bisgaard H. *Air Pollution Triggers Wheezing Symptoms in Infants*. Thorax, resubmitted.

Aktuelle publikationer

Biobanker i kræftforskning

Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biological Resource Centres dedicated to Cancer Research. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2007.

<http://www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/standardsBRC/index.php>

Globalt miljø

Danish solutions to global environmental challenges. Miljøstyrelsen, oktober 2007.

<http://www.mst.dk/Udgivelser/>, søg på titlen.

The fourth *Global Environment Outlook: environment for development (GEO-4)*. United Nations Environment Programme, oktober 2007.

<http://www.unep.org/geo/geo4/media/index.asp>

Den grønlandske børnekohorte

Ivaag - the Greenland Inuit child cohort - a preliminary report. Centre for Health Research in Greenland, National Institute of Health, University of Southern Denmark, and Directorate of Health, Nuuk, juni 2007.

<http://www.si-folkesundhed.dk/upload/2671 - ivaag - the greenland inuit child cohort - a preliminary report.pdf>

Ikke-ioniserende stråling

Extremely Low Frequency Fields. Environmental Health Criteria Monograph No.238, 2007, World Health Organization, juni 2007.

http://www.who.int/peh-emf/publications/elf_ehc/en/index.html

Health Effects of Electromagnetic Fields - Expert Group on Health Effects of Electromagnetic Fields. The Department of Communications, Marine and Natural Resources, Ireland, marts 2007.

<http://www.dcmnr.gov.ie/Press+Releases/Government+Publishes+Report+of+the+Expert+Group+on+Health+Effects+of+Electromagnetic+Fields.htm>

Inde- og udeluft

Environmental and Health Provisions for Building Products - Identification and evaluation of VOC emissions and odour exposure. Umwelt Bundes Amt, 2007.

http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-medien-e/mysql_medien.php?anfrage=Kennnummer&Suchwort=3247

Impacts of Climate Change on Air Pollution Levels in the Northern Hemisphere. NERI Technical Report No. 240, 2007.

<http://www2.dmu.dk/Pub/AR240.pdf>

Indoor air pollution: national burden of disease estimates. World Health Organization, 2007.

<http://www.who.int/indoorair/publications/nationalburden/en/index.html>

Relationships of Indoor, Outdoor, and Personal Air (RIOPA). Part II. Analyses of Concentrations of Particulate Matter Species. The Health Effects Institute, august 2007.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=276>

Kemikalier og kønsforskelle

Kemikalier och könsskillnader 2. Ny rapport fra Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet:
<http://ki.se/ki/jsp/polopoly.jsp?d=1666&a=39635&l=sv&newsdep=1666&newsdep=1666>

Nanoteknologi

Nanotechnology White Paper. U.S. Environmental Protection Agency, februar 2007.
<http://www.epa.gov/osa/nanotech.htm>

Nanotoxicology - Interactions of Nanomaterials with Biological Systems. Se omtalen af bogen på hjemmesiden "Nanotechnology Now".
http://www.nanotech-now.com/featured_books/Nanotoxicology.htm

Progress Toward Safe Nanotechnology in the Workplace. National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH publication no. 2007-123, juni 2007.
<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2007-123/>

Nyt fra MiljøBiblioteket

Miljøgifte i Grønland. Redigeret af Poul Johansen og Kirsten Rydahl. Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet. MiljøBiblioteket nr. 11, 2007.
<http://www2.dmu.dk/Pub/MB11.pdf>

Luftbåren kvælstofforurening. Redigeret af Thomas Ellermann. Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet. 2007.
<http://www2.dmu.dk/Pub/MB12.pdf>

Se de øvrige bøger i Miljøbiblioteket her:
<http://www.dmu.dk/Udgivelser/Miljoebiblioteket/>

Pesticider

Health effects of predatory beneficial mites and wasps in greenhouses. Pesticides Research No. 110, 2007.
<http://www.mst.dk/Udgivelser/>, søg på "wasps in greenhouses"

Modeller af pesticideksponeringer i danske frugtplantager og væksthuse samt værnemidlers effektivitet. Bekæmpelsesmiddelforskning fra Miljøstyrelsen nr. 113, 2007.
<http://www.mst.dk/Udgivelser/>, søg på "danske frugtplantager"

Fredagsmøder på Arbejdsmedicinsk Klinik i Århus

Målgruppen er primært arbejdsmedicinere, men alle inden for public health forskning og praksis er velkomne. Se efterårsprogrammet på Arbejdsmedicinsk Kliniks hjemmeside, hvor forårsprogrammet senere vil blive annonceret.

http://www.sundhed.dk/wps/portal/_s.155/1921?_ARTIKELGRUPPE_ID_=1044040727120518&_FOLDER_ROOT_ATTRIBUTE_=1044040727120518

Kalender 2008

Januar

27.-31. januar: Airmon 2007: The 6th International Symposium on Modern Principles for Air Monitoring and Biomonitoring, Geilo, Norge.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Januar1>

Februar

5.-7. februar: International Conference on Nanomaterial Toxicology, Industrial Toxicology Research Centre, Lucknow, Indien.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Februar1>

7.-9. februar: Serono Symposia International Foundation: Gene, Environment, Lifestyle Interaction and Human Reproduction, Malmø, Sverige.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Februar1>

15.-17. februar: IX International Symposium on Vectors and Vector Borne Diseases, Puri, Indien.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Februar1>

Marts

2.-7. marts: nanoECO Nanoparticles in the Environment - Implications and Applications, Monte Verita, Schweiz.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Marts1>

6.-8. marts: The Seventh International Conference on Occupational Stress and Health, Washington, DC, USA.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Marts1>

17.-19. marts: 5th Warwick Healthy Housing Conference, University of Warwick, England.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Marts1>

26. marts - 2. april: Fourth Course of the "Alessandro Chiabrera" EBEA School of Bioelectromagnetics, Erice, Italien.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Marts1>

31. marts - 3. april: Society of Environmental Geochemistry and Health: SEGH 2008 - 26th European Conference on Health Implications of Environmental Contamination, Athen, Grækenland.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Marts1>

Maj

5.-7. maj: Sixth International Conference on Computer Simulation Risk Analysis and Hazard Mitigation, Cephalonia, Grækenland.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Maj1>

6.-9. maj: 28th International Congress of the European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists, Sevilla, Spanien.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Maj1>

11.-16. maj: 10th Environmental Health World Congress of the International Federation of Environmental Health (IFEH), Brisbane, Australien.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Maj1>

18.-21. maj: International Society for the Study of Xenobiotics, 10th European ISSX Meeting, Wien, Østrig.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Maj1>

23.-24. maj: IETA 2008 - International Environmental Toxicity Assessment, Bruxelles, Belgien.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Maj1>

29.-31. maj: Fifth International Conference on Work Environment and Cardiovascular Diseases: New Paradigms for New Systems of Work: A Challenge for the Quality of Work Life, Krakow, Polen.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Maj1>

Juni

4.-6. juni: Second International Conference on Environmental Toxicology, Granada, Spanien.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Juni1>

8.-11. juni: 2nd World Congress on Risk: Risk and Governance, Guadalajara, Mexico.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Juni1>

8.-13. juni: Gordon Research Conference: Environmental Endocrine Disruptors, Waterville Valley Resort, Waterville Valley, NH, USA.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Juni1>

9.-11. juni: Ninth International Conference on Modelling, Monitoring and Management of Water Pollution, Alicante, Spanien.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Juni1>

9.-13. juni: 20th International Conference on Epidemiology in Occupational Health og

11.-13. juni: 10th International Symposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Environmental and Occupational Health, Costa Rica.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Juni1>

Juli

21.-25. juli: International Commission on Biological Effects of Noise (ICBEN): Noise Effects 2008, Connecticut, USA.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Juli1>

27. juli - 1. august: Gordon Research Conference: Mechanisms of Toxicity, Bates College, Lewiston, ME, USA.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Juli1>

August

3.-7. august: Fifth World Congress of the Society of Environmental Toxicology and Chemistry, Sydney, Australien.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#August1>

12.-14. august: 9th International Conference on Carbonaceous Particles in the Atmosphere, Berkeley, Californien.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#August1>

17.-22. august: Indoor Air 2008 – 11th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, København, Danmark.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#August1>

September

1.-3. september: Fourteenth International Conference on Urban Transport and the Environment in the 21st Century, Malta.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#September1>

7.-10. september: NanoTox-2008: Nanotoxicology - 2nd International Conference, Zurich, Schweiz.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#September1>

20.-24. september: EPI 2008: XVIII World Congress of Epidemiology – Epidemiology in the Construction of Health for All: Tools for a Changing World, Porto Alegre, Brasilien.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#September1>

22.-24. september: Sixteenth International Conference on Modelling, Monitoring and Management of Air Pollution, Skiathos, Grækenland.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#September1>

23.-25. september: Inhaled Particles X Conference, Manchester, England.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#September1>

Oktober

5.-8. oktober: EUROTOX 2008: 45th Congress of the European Societies of Toxicology, Rhodos, Grækenland.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Oktober1>

6.-9. oktober: 15th International Congress on In Vitro Toxicology of the European Society of Toxicology in Vitro (ESTIV), Stockholm, Sverige.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Oktober1>

12.-16. oktober: ISEE/ISEA joint meeting: 20th Conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE) and 18th Annual Conference of the International Society of Exposure Analysis (ISEA), Pasadena, Californien, USA.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#Oktober1>

November

12.-14. november: 25th LC/MS Montreux Symposium of the International Association of Environmental Analytical Chemistry, Montreux, Schweiz.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#November1>

17.-18. november: The World Mycotoxin Forum - the fifth conference, Amsterdam, Holland.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#November1>

19.-21. november: 4th International Symposium on Food Packaging of the International Life Sciences Institute, Prag, Tjekkiet.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#November1>

Kalender 2009

22.-27. marts: 29th International Congress on Occupational Health, Kapstaden, Sydafrika.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#2009>

7.-12. juni: 9th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Guiyang, Kina.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#2009>

14.-16. juni: 12th EuCheMS International Conference on Chemistry and the Environment, Stockholm, Sverige.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#2009>

25.-28. august: Twenty-First Conference of the International Society for Environmental Epidemiology: Food and Global Health, Dublin, Irland.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#2009>

13.-17. september: EUROTOX 2009, Dresden, Tyskland.

<http://www.ismf.dk/kalender/index.html#2009>

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

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
<http://www.ismf.dk>

også hvis du bare har en god idé!