
miljø og sundhed

Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter

Supplement nr. 7, september 2007

Temnummer om eksponeringsvurdering

Indhold

Adresser, GIS og beregningsmodeller i miljø-epidemiologisk eksponerings- bestemmelse – en introduktion	7
Modellering af radon i danske hjem.	11
Modellering af udsættelse for luftforurening.	17
Biomarkører, biomonitoring og biobanker som redskaber i eksponeringsvurdering.....	28
Estimering af eksponering for mikroorga- nismer i forbindelse med risikovurdering.....	40
Eksponeringsvurderinger i forbindelse med risikovurdering af kemiske stoffer.	48
Eksponeringsvurdering - et centralt element for regulering af kemikalier under REACH..	55
Samtidig eksponering for flere stoffer i eksperimentelle undersøgelser – en farlig cocktail	60

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, supplement nr. 7, sept. 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/msS07.pdf>

Hvordan forbedrer vi eksponeringsvurdering i miljømedicinsk sammenhæng så ”eksponomet” kan komplementere de nye ”-omics” teknikker, som beskriver gener, proteiner og funktioner

Kortlægning af det humane genom og nye metoder har givet et helt nyt grundlag for at forstå betydningen af gener for følsomhed overfor miljøfaktorer og hvordan geners udtryk, proteins funktion og stofskifte-metabolitter indgår i (pato)fysiologiske sygdomsmekanismer. Metoderne, der bruges til dette, kan benævnes henholdsvis genomics, transcriptomics, proteomics og metabonomics. Man kan også tale om physiomics til beskrivelse af fysiologien mv. Ved hjælp af disse metoder burde vi ideelt set kunne forstå alt, hvad der sker mellem en eksponering og et endeligt sygdomstilfælde, selvom der nok er et stykke vej endnu. Opfølgning af eksisterende og videre opbygning af store kohorter med biobanker med disse metoder giver fantastiske muligheder.

Imidlertid er der i miljømedicinsk sammenhæng meget sjældent tale om en enkelt eksponering og selv den enkelte eksponering er meget svær at vurdere kvantitativt. Der er som regel beskedne forskelle mellem de mest og mindst eksponerede og eksponering er dynamisk med mulige store forskelle gennem livet. Kohorteundersøgelser kræver også, at et meget stort antal personer skal have vurderet eksponering. Metoderne til eksponeringsvurdering har desværre slet ikke fulgt med de molekylærbiologiske og analysetekniske landvindinger.

Det er vigtigt at gøre sig klart, at fejlurdering af eksponering kan have betydelige konsekvenser. Vigtigst er nok, at en stor usikkerhed på vurderingen, som f.eks. fører til forkert klassifikation af eksponeringen, let vil føre til at sande effekter af miljøfaktorer skjules. Flere samtidige eksponeringer kan virke anderledes end hver enkelt som beskrevet toksikologisk i dette temanummer. Her beskrives også hvor vigtig eksponeringsvurdering er i risikovurdering, og hvor centralt det er i REACH.

Dette temanummer omhandler også en række metoder og landvindinger inden for eksponeringsvurdering. Her giver geografiske informationssystemer (GIS) nye muligheder for at udnytte information i registre og mange andre databaser til modelberegning af eksponering. Eksemplerne her omfatter eksponering for radon og udendørs luftforurening i og ved boligen. Et andet nyligt eksempel præsenteret i ISMF regi har været drikkevandskvalitet. Et andet vigtigt redskab er brug af biomarkører, som er egnede til både at beskrive befolkningens eksponering, identificere kilder og til at sammenkæde eksponering med biologiske effekter og helbredsmål. Hidtil har biomarkører for eksponering omfattet måling af hvert enkelt eller gruppe af miljøfremmede(st) stof(fer), dets/deres nedbrydningsprodukter eller reaktionsprodukter med kroppens molekyler. Det ventes, at metabonomics/metabolomics teknikkerne, som måler tusindvis af forbindelser samtidigt, baseret på NMR eller kromatografi og massespektrometri, vil få tilstrækkelig sensitivitet til at kunne måle hele mønstre af miljøfremmede stoffer. Det ventes også, at man ved kombination af alle ”omics” teknikkerne vil kunne få mønstre, der er karakteristiske for bestemte eksponeringer. Man skal dog også huske, at de enorme datamængder, hvor der ofte er mange gange flere variable end der er personer i en undersøgelse, rummer helt nye udfordringer for dataanalysen, hvor udvikling også er stærkt påkrævet.

Ikke desto mindre bør den metodemæssige udvikling tilsammen med raffinering af spørgeskemaer, kildeovervågning og mange andre tiltag give os en målsætning om at udvikle ”eksponomet” som et nyt koncept, sådan at vi får optimal viden og forebyggelse i forbindelse med de mange andre teknologiske landvindinger inden for miljømedicinske metoder.

Steffen Loft

Reference:

Wild CP. *Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:1847-50.

Forord

ISMF afholder en temadag om eksponeringsvurdering den 18. september i år på Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø. Samtidigt udgives dette temanummer om eksponeringsvurdering.

Temadag og temanummer er planlagt af en arbejdsgruppe under ISMF med følgende sammensætning:

Afdelingslæge Susan Cowan, Statens Serum Institut
Programleder Ole Raaschou-Nielsen, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning,
Kræftens Bekæmpelse
Afdelingsleder, overlæge Anne Tjønneland, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning,
Kræftens Bekæmpelse
Hilde Balling, faglig sekretær for ISMF
Anette Bindslev, sekretær for ISMF

Temanummeret indeholder artikler i relation til 5 hovedområder.

Ole Raaschou-Nielsen har skrevet en introduktion til området adresser, GIS og beregningsmodeller, der illustreres med 2 artikler, henholdsvis Claus E. Andersens og Ole Raaschou-Nielsens artikel, der gennemgår udvikling og validering af en beregningsmodel for radon i boliger, og en artikel om model-
lering af eksponering for luftforurening af Martin Hvidberg et al.

Lisbeth E. Knudsen og Åse Marie Hansen skriver om biomarkører og omtaler flere eksempler på deres anvendelse i undersøgelsesprogrammer. Endvidere omhandler artiklen biobanker, herunder Person-
datalovens definition af en biobank samt bilaget ”Uddrag af vilkår for internationalt orienteret biobank med danske prøver”.

Tine Halds artikel beskriver, hvordan man vurderer eksponering for mikroorganismer i forbindelse med risikovurdering af sygdomsfremkaldende bakterier i fødevarer, herunder eksponeringsvurdering som en ny metode til at kvantificere menneskers eksponering for specifikke mikroorganismer fra en række reservoirer og kilder.

Ole Ladefogeds artikel omhandler vurdering af eksponering for kemiske stoffer gennem luft, jord, drikkevand og fødevarer og omtaler desuden deltagelsen i igangværende projekter inden for Den Europæiske Union med henblik på udvikling af nye modeller til risikovurdering. Poul Bo Larsen skriver om eksponeringsvurdering i forbindelse med regulering af kemikalier under REACH - Den Europæiske Unions nye kemikaliereform, der trådte i kraft den 1. juni 2007.

Kan eksponering for flere stoffer samtidigt medføre effekter, selvom de enkelte stoffers doser er omkring eller lavere end NOAEL? Det spørgsmål beskæftiger Ulla Hass et al. sig med i temanummerets sidste artikel, der beskriver resultater af danske eksperimentelle undersøgelser under programmet EDEN, der finansieres af Den Europæiske Union.

Fra forfatterens side er der lagt et stort arbejde i udarbejdelse af dette temanummer, der rummer megen viden. Det er da også arbejdsgruppens opfattelse, at mange vil have udbytte af at læse dette temanummer.

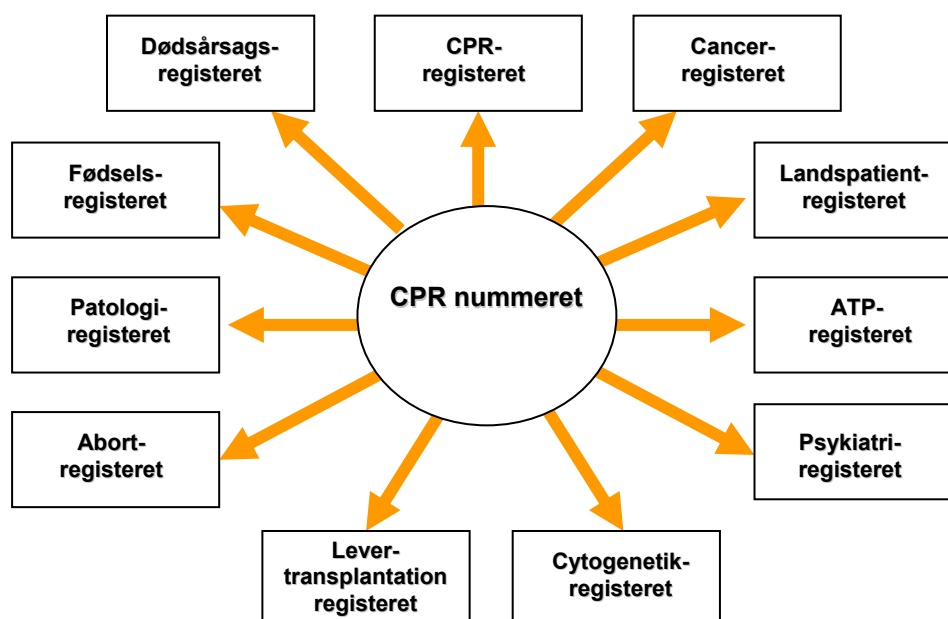
København, september 2007
Arbejdsgruppen

Adresser, GIS og beregningsmodeller i miljø-epidemiologisk eksponeringsbestemmelse - en introduktion

Af Ole Raaschou-Nielsen, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse

Danmark (og de øvrige skandinaviske lande) har unikke muligheder for epidemiologisk forskning på grund af vores CPR-nummersystem, vores mange registre og en almindelig forståelse for at disse datakilder naturligvis skal anvendes i sundhedsforskning til alles bedste. Anvendelsen af registerdata i forskning skal anmeldes til Datatilsynet, som herefter vurderer om forskningen kan tillades og som opstiller konkrete vilkår for anvendelsen, som sikrer mod misbrug af data. Siden 1. april 1968

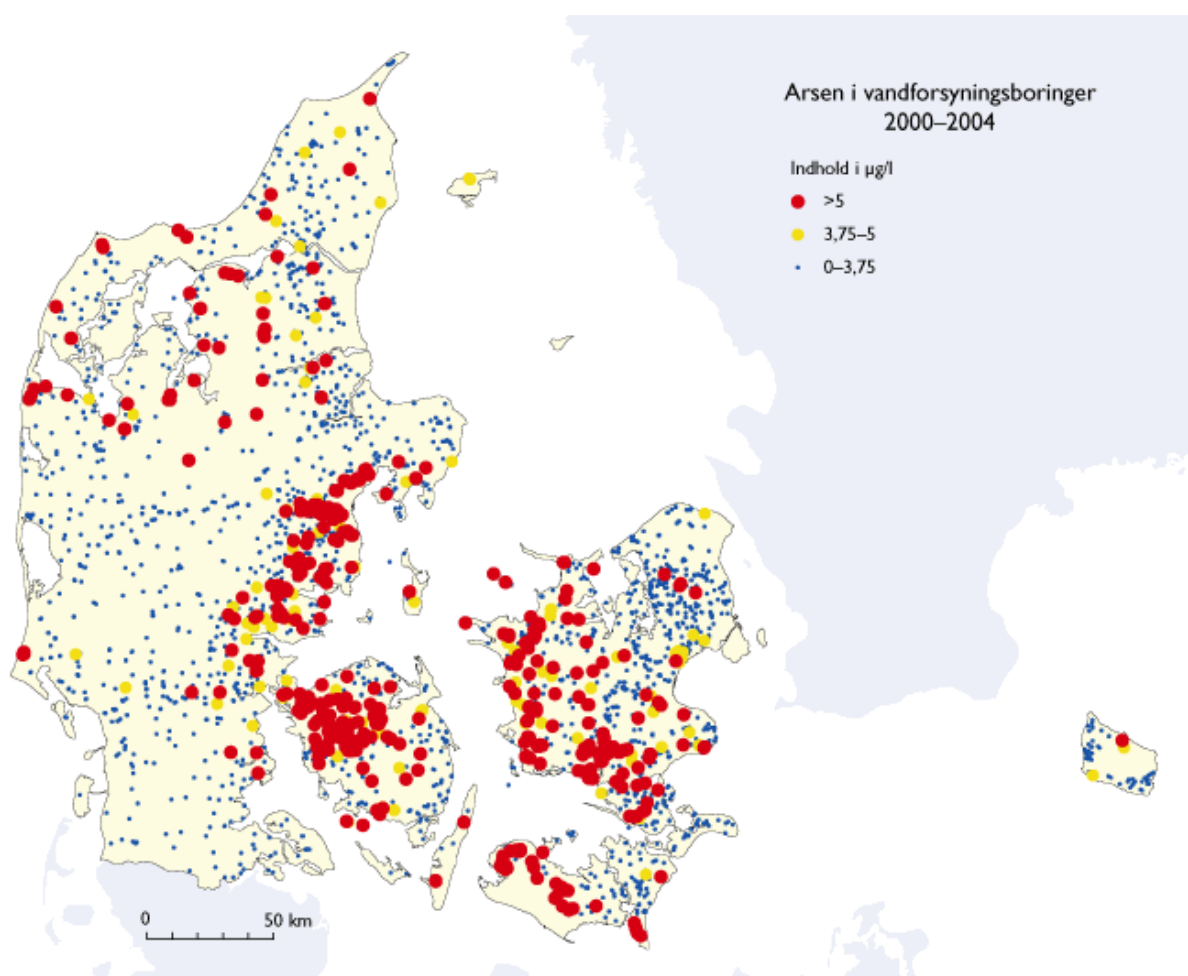
har alle danskere haft et CPR-nummer, som efterfølgende er blevet anvendt som nøgle i en lang række registre, blandt andet det centrale befolkningsregister (CPR-registeret) med information om vores aktuelle og historiske adresser, en lang række sundhedsregistre som Cancerregisteret, Dødsårsagsregisteret, Landspatientregisteret, samt flere registre, der ikke er sundhedsrelaterede, f.eks. ATP-registeret. Dette er illustreret ved figur 1.



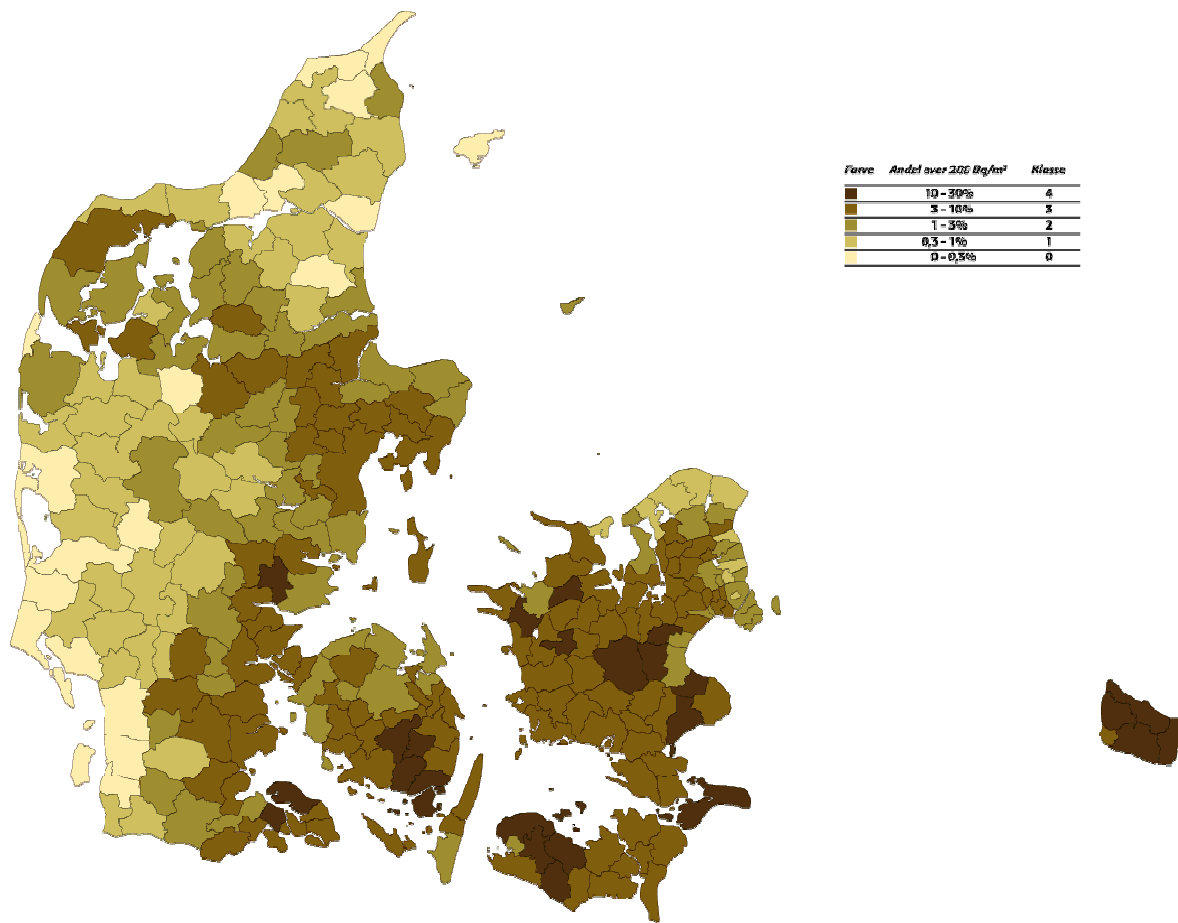
Figur 1.

Kender man CPR-nummeret på en gruppe personer, er det således muligt at indhente en række sundhedsoplysninger og at finde disse personers nuværende og tidligere adresser. En række miljøpåvirkninger, som f.eks. radon i boligen, udendørs luftforurening, magnetfelter fra højspændingsanlæg, grundvandets indhold af forskellige problematiske stoffer, varierer geografisk, se figur 2-3, og udviklingen af geografiske informationssystemer (GIS) og digita-

le kort har gjort det lettere at gennemføre geografiske koblinger af store datamængder, f.eks. mellem kort over en miljøfaktors udbredelse og en række adressekoordinater. I øjeblikket gennemføres en række miljøepidemiologiske studier, der netop benytter sig af disse muligheder. Blandt andet studier af radon i forhold til børnecancer, luftforurening i forhold til sygdom og død og arsen i drikkevand i forhold til risiko for kræft.



Figur 2. Regional fordeling af arsenindhold i vandværksboringer.
(Fra Grundvand 2004. Status og udvikling 1989-2004. GEUS 2005.
http://www.geus.dk/publications/grundvandsovervaagning/1989_2004/uorganiske_sporstoffer/u02.html)

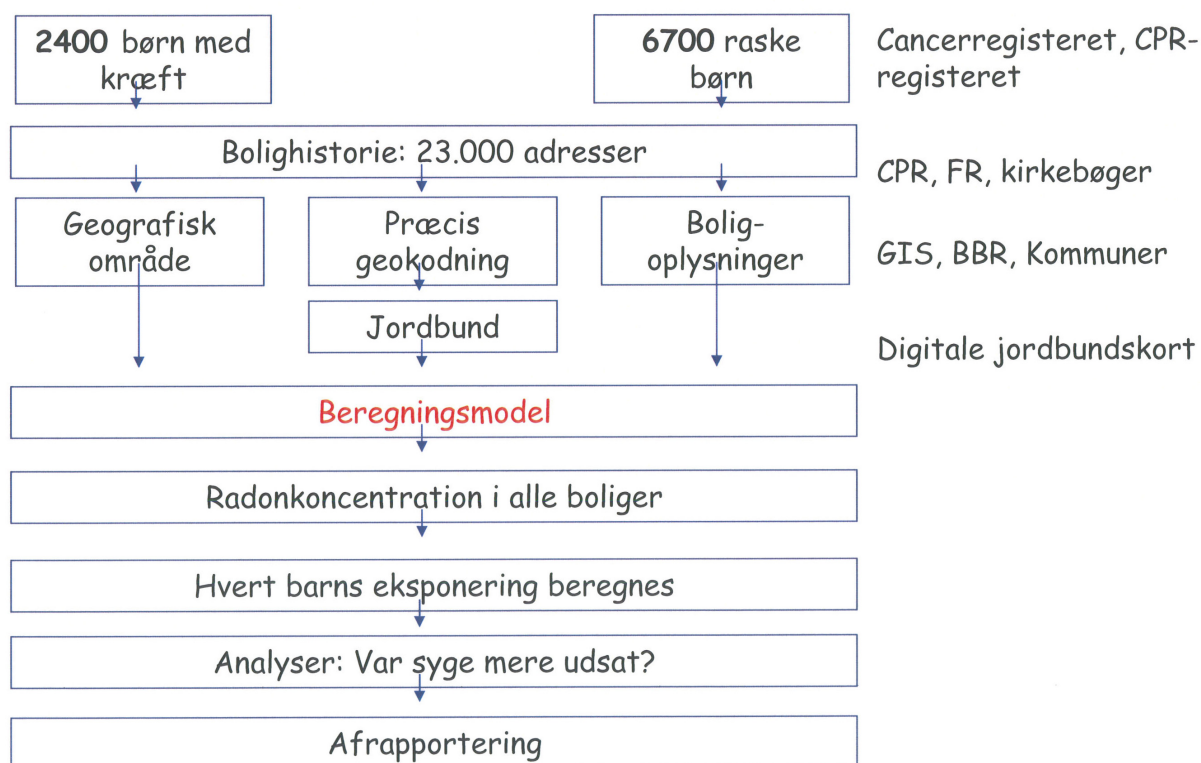


Figur 3. Radonkort med vurderet andel af enfamiliehuse med radonkoncentrationer over 200 Bq/m³ i de 275 kommuner (figur fra rapporten Radon i danske boliger - Kortlægning af lands-, amts- og kommuneværdier. Sundhedsstyrelsen, Statens Institut for Strålehygiejne, 2001).

Eksponeringsbestemmelsen er som regel en kritisk og ressourcekrævende del af miljøepidemiologiske studier, og to eksempler (radon og luftforurening) vil blive gennemgået i detaljer nedenfor. Figur 4 illustrerer metoderne, der anvendes i studiet af radon og børnecancer. Første trin er identifikation af studiepopulationen, andet trin er indhentning af input data til en beregningsmodel for radon i boliger, tredje trin er eksponeringsbestemmelsen, herunder udvikling og anvendelse af radon-beregningsmo-

dellen, fjerde del er statistiske analyser af en eventuel risiko i forbindelse med udsættelse for radon og sidste del er afrapportering. Studiets resultater forventes offentliggjort i anden halvdel af 2007.

Udvikling og validering af beregningsmodellen for radon i boliger samt en beregningsmodel for udendørs luftforurening gennemgås i de to efterfølgende artikler.



Figur 4. Oversigt over metoderne, der anvendes i studiet af radon og børnecancer.

Modellering af radon i danske hjem

Af Claus E. Andersen¹ og Ole Raaschou-Nielsen²

Baggrund

Radon (radon-222) er en naturligt forekommende radioaktiv gas, som fra et sundhedsmæssigt synspunkt især er af interesse pga. risikoen for lungekræft. I Danmark vurderes befolkningens gennemsnitlige livstidsrisiko for at få lungekræft som følge af radoneksponering at være omkring 0,4 % (1). Der er efterhånden omfattende evidens for at radon giver lungekræft, selv ved de koncentrationer man finder i boligmiljøet. Forskningen ang. sundhedsfaren ved radon omhandler især lungekræftfrisikoen ved lave koncentrationer af radon og om radon øger risikoen for andre kræftformer end lungekræft, f.eks. leukæmi hos voksne eller børn.

Radon forefindes overalt i det menneskelige miljø, men den primære eksponering forekommer i boligen. Koncentrationen af radon angives normalt i becquerel pr. kubikmeter luft (Bq/m^3). I Danmark er der typisk $5 \text{ Bq}/\text{m}^3$ i udeluft, $20 \text{ Bq}/\text{m}^3$ i etagelejligheder, $70 \text{ Bq}/\text{m}^3$ i enfamiliehuse og $50.000 \text{ Bq}/\text{m}^3$ i jordluft i moræneler. En koncentration på $50 \text{ Bq}/\text{m}^3$ svarer til at et ud af 10^{18} luftmolekyler er et radonatom. De radonkoncentrationer, man møder i dagligdagen, er således uhyre små set fra et kemisk synspunkt.

Radon dannes af radium, der indgår i den såkaldte langlivede urankæde (startende med U-238 og sluttende med Pb-206). For hvert radiumatom, som henfalder, dannes der et radonatom. I et kg dansk moræneler frigives typisk 10 radonatomer pr. sekund. Koncentrationen af radium i luft er reelt lig nul, så den radon, som findes i atmosfæren, kommer alene fra jordoverfladen. Radon er en ædelgas, og radon kan derfor forholdsvis let transporteres diffusivt så-

vel som advektivt (dvs. ved trykdrevne luftstrømme) igennem ikke vandmættet jord. Pga. radons begrænsede levetid (dens radioaktive halveringstid er 3,8 dage) kan radon kun diffundere omkring 1 til 2 meter i jord. Kilden til radon i danske boliger er således indtrængning fra jorden umiddelbart under boligen direkte via gulvkonstruktionen eller afgasning fra boligens byggematerialer (primært beton). Dertil kommer det uundgåelige bidrag fra udeluftens indhold.

Den indendørs radonkoncentration afhænger primært af fire faktorer: 1) Jorden under boligen (jordens radiumkoncentration og transportegenskaber), 2) koblingen mellem bolig og jord (utætheder i gulvkonstruktionen og kælderforhold), 3) drivkræfter, såsom indendør-udendørs trykforskelle og 4) boligens luftskifte.

Disse forhold er relativt godt forstået rent teoretisk, men det er forbundet med betydelig vanskelighed at opstille et detaljeret "radonregnskab" for konkrete huse og eksempelvis forklare, hvordan radon trænger ind.

Prisen for en radonmåling er forholdsvis lav (omkring 500 - 1.000 kr.), så hvis en husejer ønsker at kende radonkoncentrationen i sit hus, er der ikke noget bedre (eller billigere) alternativ end blot at måle koncentrationen. En såkaldt langtidsmåling tager 2 til 3 måneder.

Formålet med denne artikel er ikke desto mindre at redegøre for, i hvilket omfang det faktisk er muligt at forudsige radonkoncentrationen i en dansk bolig blot på baggrund af de oplysninger, som er tilgængelige fra centrale databaser såsom Bygnings- og Boligregistret (BBR) og GEUSs digitale jordartskort.

Arbejdet er primært gennemført i forbindelse med en undersøgelse støttet af bl.a. ISMF omkring den mulige sammenhæng mellem radon og risikoen for børnekræft (2), men der indgår

¹ Afdeling for Stråleforskning, Forskningscenter Risø, Danmarks Tekniske Universitet

² Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse

også elementer fra den seneste landsdækkende undersøgelse af radon i danske boliger (3). Denne undersøgelse er tidligere omtalt i "Miljø og Sundhed" (4). Arbejdet med den såkaldte prædiktionsmodel for radon i danske boliger er publiceret i 2006 (5).

Hvorfor forsøge at forudsige radonkoncentrationen?

Der er en række væsentlige årsager til at det er værd at undersøge muligheden for at prædiktere radonkoncentrationen i danske boliger i sammenhæng med epidemiologiske undersøgelser.

Der findes i Danmark en række centrale registre, der muliggør en sådan anvendelse af en radonprædiktionsmodel. BBR omfatter en komplet registrering af alle boliger, og det centrale personregister (CPR) muliggør en kortlægning af samtlige de boliger, som en given person har boet siden ca. 1970. Via Kort og Matrikelstyrelsens (KMS) sammenknytning af adresser og geografiske koordinater kan man vha. GEUSs digitale jordartskort få oplysninger om geologien for den enkelte adresse. Hvis det er muligt at prædiktere radonkoncentrationen i de enkelte boliger på baggrund af disse oplysninger, kan man ved hjælp af Cancerregistret gennemføre en epidemiologisk undersøgelse af den mulige sammenhæng mellem indendørs radon og risiko for forskellige kræftformer, bl.a. børnekræft.

Børnekræftundersøgelsen (2) omfatter mere end 20.000 boliger og det ville være økonomisk kosteligt at gennemføre radonmålinger i alle disse huse. Samtidig er det forbundet med etiske overvejelser at måle radon i boliger, hvor der bor eller boede et barn, der har fået kræft. Dette gælder både for familien til det ramte barn såvel som de evt. nye beboere, der nu bebor huset. Anvendelsen af informationer fra centrale databaser og en prædiktionsmodel forstyrrer ikke de berørte familier.

Der er enighed om, at radonmålinger er den bedste metode til at fastslå radonkoncentrationen i et konkret hus for de beboere, som pt. bebor det, men i forbindelse med en epidemiologisk undersøgelse er der bl.a. det problem med

radonmålinger, at ikke alle ønsker at lade deres bolig opmåle. Dette kan lede til alvorlig bias i hvem, der deltager i undersøgelsen, hvilket eksempelvis er en alvorlig bekymring i den seneste store britiske undersøgelse af radon og børnekræft (6) med mere end 50 % frafald i forhold til radonmålinger indendørs; frafaldet var væsentligt større blandt kontrol-børn end blandt kræft-børn. Ved anvendelse af en prædiktionsmodel kan radonkoncentrationen beregnes for stort set alle huse i undersøgelsen.

Problemet med anvendelsen af en radonprædiktionsmodel er en væsentlig større usikkerhed på radonkoncentrationen end ved måling.

Regressionsmodel

Den udviklede prædiktionsmodel (5) giver sammenhængen mellem radonkoncentrationen i boligen (eller helt præcist den logaritme-transformerede radonkoncentration) og en række faktorer, som er tilgængelige i de centrale registre. Først og fremmest skelnes der i modellen mellem lejligheder og enfamiliehuse. Hvis boligen er et enfamiliehus, forudsiges boligen at have en højere radonkoncentration end hvis boligen er en lejlighed. Efterfølgende justeres vurderingen iht. husets kælderforhold (huse uden kælder vurderes at have en højere radonkoncentration end huse med fuld kælder) og en række andre faktorer. Symbolsk kan modellen for prædiktionen af radonkoncentrationen c skrives som følger:

$$\log(c) \sim \text{etage}$$

for lejligheder og

$$\log(c) \sim \text{etage} + \text{kælder} + \text{geologi} + \text{landsdel} + \text{antal etager} + \text{rækkehus} + \text{loft} + \text{byggemateriale}$$

for enfamiliehus.

Modelkalibrering

Modellen er udviklet ud fra målingerne i den seneste landsdækkende radonundersøgelse (2). I den undersøgelse blev der foretaget 1-årige målinger i 3.025 enfamiliehuse og 91 lejligheder. Den valgte model indeholder 59 uafhængige koefficienter, og regressionen har en R^2 -værdi på 41 %.

Figur 1(a) viser i hvilken grad modellen er i stand til at beskrive de huse, som blev anvendt til at kalibrere modellen med. Som det fremgår, er det ikke muligt at tilpasse modellen så den fuldstændig beskriver målingerne. Det ses, at der forekommer prædiktioner over et relativt bredt interval (fra under 10 Bq/m³ til omkring 200 Bq/m³). Hver prædiktion er tilskrevet en usikkerhed, der i figur 1 er vist som et 68 %-prædiktionsinterval. Usikkerheden ved prædiktionerne for enkelte huse er omkring en faktor 2. Hvis modellen eksempelvis forudsiger, at et givet hus med visse kendte karakteristika har en radonkoncentration på 100 Bq/m³, så forventer vi, at middelværdien af alle danske huse med netop disse karakteristika vil have en radonkoncentration på 100 Bq/m³ og vi forventer, at 68 % af sådanne huse vil have en radonkoncentration mellem 50 Bq/m³ (=1/2*100 Bq/m³) og 200 Bq/m³ (=2*100 Bq/m³).

Evaluering af modellen

Hvis man laver en model med tilpas mange frihedsgrader vil det altid være muligt at tilpasse modellen til kalibreringsdata. Problemet med en sådan såkaldt mættet model er imidlertid at den ikke har nogen generalitet: Den kan ikke give nyttige forudsigelser for nye data. For at få en realistisk vurdering af en models evne til at lave forudsigelser er det derfor vigtigt at teste den imod uafhængige data (dvs. data, som ikke blev anvendt til kalibrering af modellen). For radonmodellen blev det fra start af besluttet, at målingerne fra den seneste landsdækkende undersøgelse skulle anvendes til kalibrering og at alle andre tilrådighedværende målinger foretaget af Risø for lejligheder og enfamiliehuse skulle anvendes til uafhængig evaluering af modellen. Disse målinger omfatter 148 målinger i lejligheder og 610 målinger i enfamiliehuse. Figur 1(b) viser, at modellen stort set virker som forventet ud fra tilpasningen til kalibreringsdata (se (a) i samme figur). Modellen foretager i gennemsnit korrekte prædiktioner, men usikkerheden er betydelig.

Misklassifikation

Tabel 1 viser på anden vis, hvordan modellen virker. Hvis vi betragter de 245 huse i det uaf-

hængige datasæt, som blev forudsagt at have en radonkoncentration i intervallet fra 0 til 50 Bq/m³, så ses det af tabellen, at 80 % af disse huse faktisk blev målt til at have et så lavt radonniveau. Tilsvarende ses det, at 60 % af alle de huse, som blev vurderet til at have en koncentration over 100 Bq/m³ faktisk lå så højt. Modellen giver anledning til en vis misklassifikation. Eksempelvis ses det af tabellen, at 18 % af de boliger, der blev vurderet til at have en koncentration over 100 Bq/m³, faktisk lå under 50 Bq/m³.

En anden måde at vurdere modellens prædiktionssevner er illustreret i figur 2, hvor fordelingen af målt radon vises for 5 klasser af prædikeret radon. Det ses, at gennemsnit og de angivne fraktiler for målt radon stiger med stigende klasse af prædikeret radon. Trods usikkerhed evner modellen således at rangordne huse i klasser af radonkoncentration. Der er dog overlap mellem grupperne (misklassifikation).

Kan modellen forbedres?

Man kan forestille sig forskellige forbedringer af modellen. Det er eksempelvis svært at afvise, at man ud fra de til rådighed værende informationer fra BBR og GEUS kan tilvejebringe en matematisk model med en forbedret prædiktionssevne (mindre usikre prædiktioner for individuelle huse). Der er dog allerede gjort en betydelig indsats for - uden succes - at finde en sådan model, og i andre lande er det heller ikke lykkedes andre grupper at tilvejebringe prædiktionsmodeller med væsentligt bedre forklaringsgrad.

Ville det hjælpe, hvis modellen blev kalibreret mod flere data? Modellen omfatter 59 uafhængige koefficienter og er kalibreret mod mere end 3.000 boliger. Vi ved ikke hvad der ville ske, hvis vi havde haft 6.000 huse til rådighed til kalibrering, men vi har faktisk forsøgt at begrænse antallet af huse, som indgik i kalibreringen (såkaldt krydsvalidering), og dette havde ingen væsentlig indflydelse på modellens forudsigelser. Den nuværende model ville derfor næppe blive bedre af at have flere data

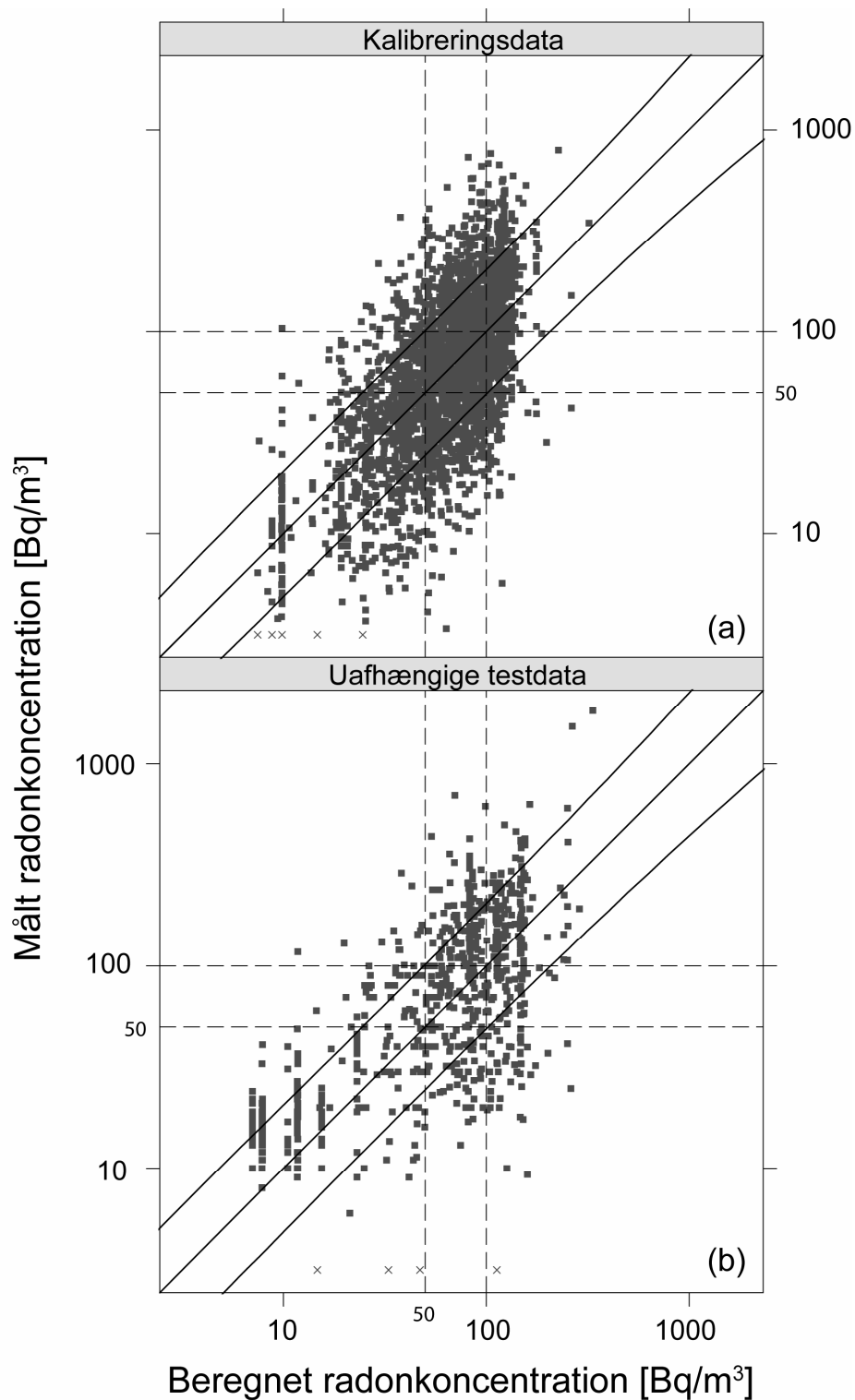
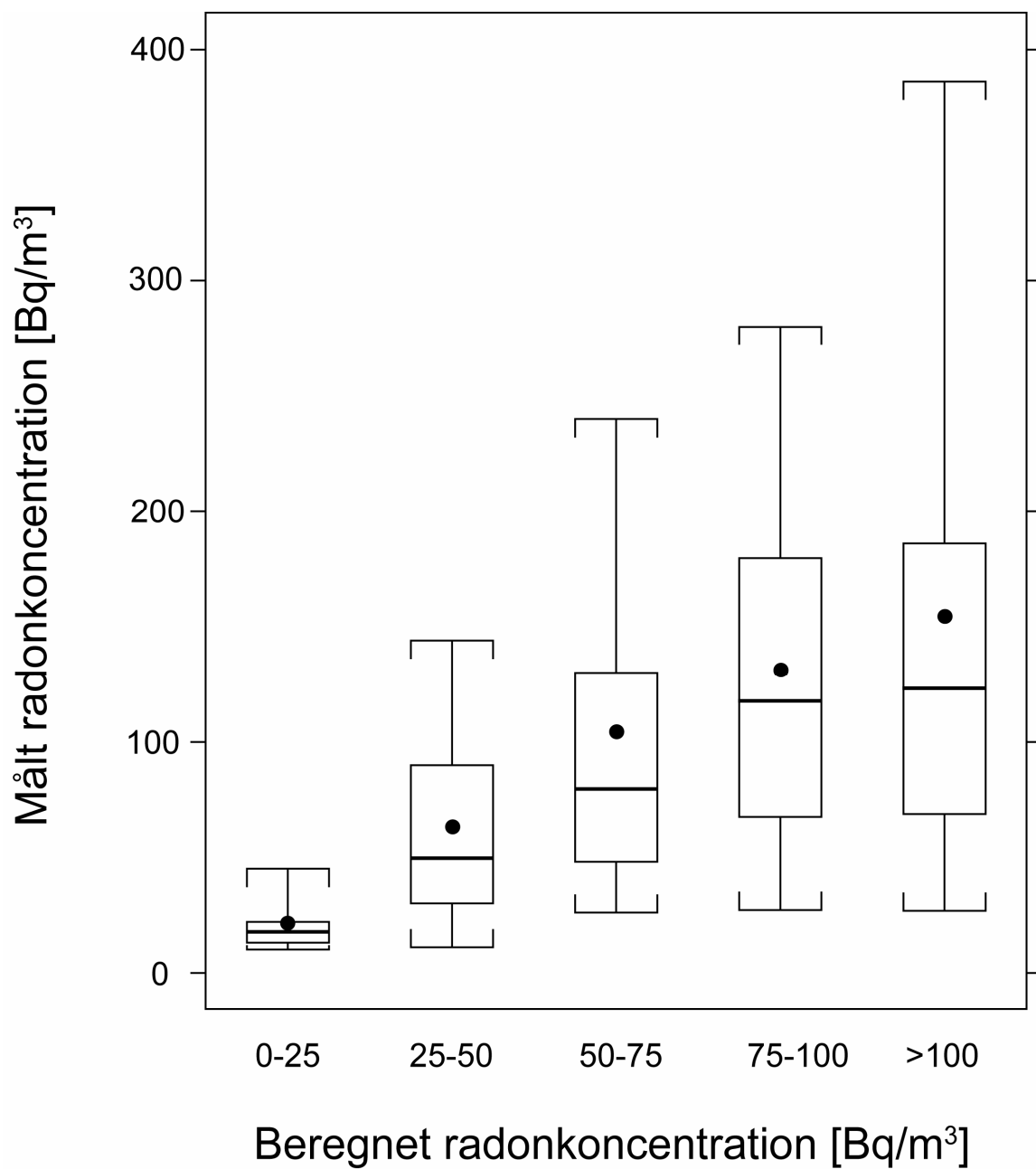


Fig. 1. Sammenhæng mellem radonprædiktionerne foretaget vha. regressionsmodellen for (a) de 3.116 boliger i kalibreringsdatasættet og (b) de 758 boliger, der blev anvendt til at evaluere modellen med.



Figur 2. Opdeling af de 758 boliger fra testdata efter beregnede radonkoncentrationer i grupperne 0-25, 25-50 Bq/m³ etc. Boxplottet viser fordelingen af de målte radonkoncentrationer inden for hver gruppe. Centerpunkter og centerlinier angiver hhv. middelværdier og medianer. De indre kasser angiver 25-75 % fraktilerne og de ydre (paraply)markeringer angiver 5-95 % fraktilerne.

Tabel 1. Fordeling af faktiske målinger iht. modelprædiktionerne (se teksten for nærmere forklaring). N angiver antallet af boliger i de enkelte grupper.

Data	Prædiktioner		Målinger (%)		
	Bq/m ³	N	0-50	50-100	>100 Bq/m ³
Kalibreringsdata N=3116	0-50	882	72	21	8
	50-100	1483	31	36	32
	>100	751	9	29	62
Testdata N=758	0-50	245	80	14	7
	50-100	270	21	29	51
	>100	243	18	22	60

til rådighed for kalibrering. Et større datagrundlag for kalibrering kunne dog muligvis retfærdiggøre en mere kompleks model.

Det som virkeligt kunne forbedre modellens evne til at prædiktere radonkoncentrationen i danske boliger formodes at være en BBR-faktor, der beskriver luftskiftet i den enkelte bolig. Det forventes, at der i det væsentlige er omvendt proportionalitet mellem luftskifte og indendørs radon (7).

Konklusion

Der er udviklet en prædiktionsmodel, som vha. informationer fra centrale databaser kan anvendes til at beregne radonkoncentrationen i individuelle huse. Modellen har en vis prædiktionskraft, men som ventet er der betydelig usikkerhed ved de enkelte prædiktioner. Modellen anvendes i en epidemiologisk undersøgelse af sammenhængen mellem radon og børnekræft (2). Det forventes ikke, at modelprædiktionernes usikkerhed fejlagtigt vil kunne introducere sammenhænge mellem radon og børnekræft, som reelt ikke eksisterer, fordi modellens usikkerhed vil gælde ligeligt for syge børn og raske kontrol-børn. Tværtimod vil man forvente, at modellens usikkerhed vil have en tendens til at udviske eventuelle reelle sammenhænge. Det er næppe muligt at foretage væsentligt bedre modelprædiktioner af radonkoncentrationen i danske boliger (ud fra registerdata) med mindre man kan få adgang til faktorer, der direkte beskriver husenes luftskifte.

Projektstøtte

Udviklingen af radonprædiktionsmodellen er støttet af ISMF ("Radon i boligen og børnekræft"), Nykredit og Østifternes fond.

Referencer

1. *Radon-boliger-strålingsdosis-lungekræftfrisiko*. Statens Institut for Strålehygiejne, 1987 (kan downloades via www.radon.dk).
2. Raaschou-Nielsen O. *Radon i boligen og risiko for børnekræft*. Miljø og Sundhed, supplement nr. 5, 2005, 66-67.
3. Andersen CE, Ulbak K, Damkjær A, Gravesen P. *Radon i danske boliger. Kortlægning af lands-, amts- og kommuneværdier*. (Sundhedsstyrelsen, Statens Institut for Strålehygiejne, København, 2001) (kan downloades via www.radon.dk).
4. Ulbak K, Andersen CE. *Ny landsomfattende dansk radon undersøgelse*. Miljø og Sundhed nr. 16, 2001, 17-23.
5. Andersen CE, Raaschou-Nielsen O, Andersen HP, Lind M, Gravesen P, Thomsen BL, Ulbak K. *Prediction of ²²²Rn in Danish dwellings using geology and house construction information from central databases*. Radiat Prot Dosim 2007;123:83-94.
6. UK Childhood Cancer Study Investigators. *The United Kingdom Childhood Cancer Study of exposure to domestic sources of ionising radiation: 1: Radon gas*. Br J Cancer 2002;86:1721-6.
7. Andersen CE, Bergsøe NC, Majborn B, Ulbak K. *Radon and natural ventilation in newer Danish single-family houses*. Indoor Air 1997; 7:278-86.

Modellering af udsættelse for luftforurening

Af Martin Hvidberg, Matthias Ketzel, Steen Solvang Jensen, Jesper Christensen, Jørgen Brandt, Ole Hertel, Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet

Sammenfatning

Ved at kombinere et antal luftforureningsmodeller og koble dem til dedikerede databaser med information omkring vejnet, trafik og bygninger, er det muligt at forudsige luftforureningsniveauet på et vilkårligt sted i Danmark til et vilkårligt tidspunkt. Denne forudsigelse har en kvalitet så den kan anvendes inden for luftforurenings-epidemiologisk forskning, hvor fokus er på historiske data. Men den kan også anvendes til forudsigelse af luftforurening for enkeltpersoner i nær fremtid, hvis den kobles med en meteorologisk prognose. Således er det både muligt at opgøre enkeltpersoners udsættelse for luftforurening i tidligere perioder af deres liv samt muligt at forudsige, hvad deres eksponering vil være i morgen, givet at man ved hvor de befinder sig hvornår.

Baggrund

Forskning har dokumenteret luftforureningens negative indflydelse på helbredet, f.eks. opsummeret i et nyere review (1). Studier af langtids-effekter påpeger risiko for kroniske luftvejslidelser (2), hjertestop (3) samt forskellige typer af kræft (4). Korttidseffekter er også fundet og omfatter bl.a. bronkitis (5), akut hjertelidelse (6) samt astma og andre vejrtræknings-symptomer (7).

De situationer, hvor mennesker udsættes for den kraftigste udendørs luftforurening, i Danmark såvel som i andre udviklede lande, er under transport og ophold i tæt befolkede områder i de større byer.

Det er gennem årtier lykkedes at reducere luftforureningen fra lokale kilder som boligopvarmning og industri, således at trafikken i dag er den dominerende kilde til luftforurening i byerne. Den samlede emission fra trafikken af sundhedsskadelig luftforurening er også faldet

pga. skærpede emissionskrav og på trods af stigende trafik. I byerne er trafiktheden og dermed emissionstætheden høj. I gadeslugter med høj tæt randbebyggelse er spredningsforholdene begrænsede; dette resulterer i særligt høje koncentrationer pga. recirkulation af luften i gaderummet. Luftforureningsniveauet i en gade er stærkt påvirket af den lokale trafikmængde, køretøjssammensætning og kørehastighed samt placering og højde af de nærliggende bygninger, og af vindretningen. For vindretninger vinkelret på gaden betyder dette, at koncentrationsniveauet er højere i gadens læside i forhold til vindsiden. For målinger over kortere tidsintervaller, f.eks. én time, findes regelmæssigt forskelle i niveau på en faktor 5 mellem to sider af samme gade og ikke ualmindeligt på en faktor 10 (8). Selv om luftforureningen i danske byer ikke er høj sammenlignet med de værste steder i verden, så er der alligevel rapporteret målinger af NO₂ og PM₁₀ som overstiger EUs grænseværdier (9;10).

Der findes studier, også i Danmark, hvor man direkte har målt personspecifikke luftforureningseksponeringer og sammenstillet disse med indikatorer for effekter på helbredet. Hertil er anvendt personbåret måleudstyr og biomarkørundersøgelser (11;12). Denne type undersøgelser er krævende og vanskelige at gennemføre, for store befolkningsgrupper eller over lange perioder, og egner sig derfor bedst for mindre studier. De fleste publicerede resultater af sammenhængen mellem luftforurening og helbred er baseret på tidsserieanalyser af luftforureningsindikatorer sammen med helbredsstatistik for den samme befolkning. Luftforureningsindikatorer kan være af generel karakter, f.eks. befolkningstæthed, eller af mere specifik art, f.eks. målt luftforureningsniveau. De fleste tidsseriestudier er baseret på luftforureningsniveauer fra enkelte faste målestationer (bybaggrundsstationer), som derved gøres repræ-

sentative for et stort område, og alle personer inden for dette område tilskrives den samme eksponering.

Tidsseriestudier kan undersøge sammenhængen mellem den tidlige variation i luftforurening (dag til dag) og mere akutte sundhedseffekter. Langtidseffekter af luftforurening undersøges i kohorteundersøgelser, hvor man følger en bestemt gruppe af personer over tid og vurderer deres helbred. Denne type studier kræver en mere individuel estimering af eksponeringen. Luftforureningsniveauet på bopælen anvendes typisk som eksponeringsindikator.

En række forskellige metoder kan anvendes til at bestemme luftforureningsniveauet. Målestationer eller interpolation mellem målestationer har været anvendt i studier, som dækker et meget stort geografisk område med store forskelle i eksponeringsniveauet. Statistiske modeller i form af regressionsanalyse, som kombinerer faste målestationer og typisk også specifikke projektmålestationer med forskellige geografiske variable, f.eks. afstand til trafikeret vej og befolkningstæthed. Spredningsmodeller finder også stigende anvendelse.

I det følgende beskrives AirGIS (13), som er et dansk luftforurenings- og eksponeringssystem, som kombinerer forskellige luftforureningsmodeller og GIS databaser om vejnet, trafik og bygninger for at kunne bestemme eksponeringen på adresseniveau. Dette system anvendes i en række danske luftforurenings-epidemiologiske undersøgelser samt til vurdering og regulering af luftforurening (14). Endvidere beskrives det danske THOR system, som er et vejr- og luftforureningsprognosesystem, som integrerer forskellige luftforureningsmodeller og en meteorologisk 3-døgnsprognose, således at det er muligt at estimere luftforureningen på et vilkårligt sted de næste tre døgn.

Flere modeller

Luftforureningen på gaden i en dansk by kan betragtes som det akkumulerede bidrag fra tre kilder (se fig. 1): For det første den langtransporterede luftforurening, fra kilder uden for byen, og ofte uden for landet. For det andet

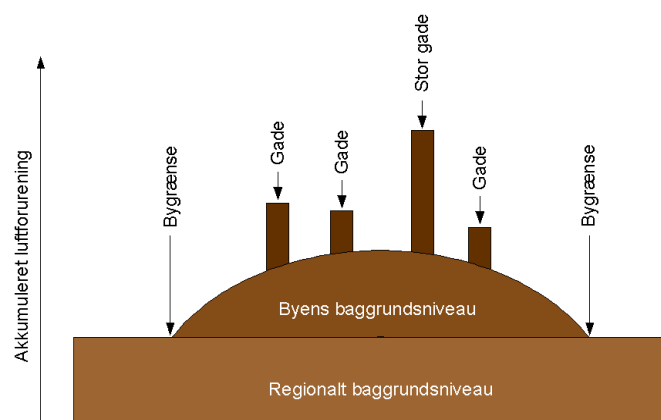
byens eget baggrundsniveau, som er det opblandede bidrag af alle byens egne kilder. For det tredje den lokale forurening fra trafikken i den konkrete gade. Modelleringen af personers udsættelse for luftforurening involverer derfor flere modeller. Selve den samlede personlige eksponering findes ved at opregne delbidrag fra forskellige kilder. Delbidraget for hver kilde samles og beregnes med modellen OSPM (Operational Street Pollution Model).

Gade luft modellen - OSPM

Der findes meget detaljerede luftstrømningsmodeller, som, baseret på fysikkens grundsætninger, beregner luftens strømning med stor detaljeringsgrad rundt om bygninger, såkaldte Computational Fluid Dynamics (CFD) models. Sådanne kræver detaljerede beskrivelser af bl.a. bygningernes form samt meget computerkraft for at køre. Især det første kan være vanskeligt at opfylde for andet end et beskedent område. Disse typer af modeller er derfor ikke anvendelige i operationel sammenhæng.

OSPM er, i modsætning til CFD modellerne, en parameteriseret semi-empirisk model, som benytter mere generelle antagelser om luftens strømning og spredning i et gaderum (se fig. 2). Den kombinerer en røgfanemodell for det direkte bidrag fra trafikken med en boksmode, som beskriver bidraget fra den recirkulerende luft samt bybaggrundsluften (15). OSPM har gennemgået en omfattende validering igennem et stort arbejde med at sammenligne dens resultater med andre modeller samt et mangeårigt arbejde med at validere den mod målinger fra forskellige gader i forskellige dele af Danmark og i udlandet. OSPM leverer meget pålidelige resultater (16;17), især sammenlignet med andre operationelle modeller.

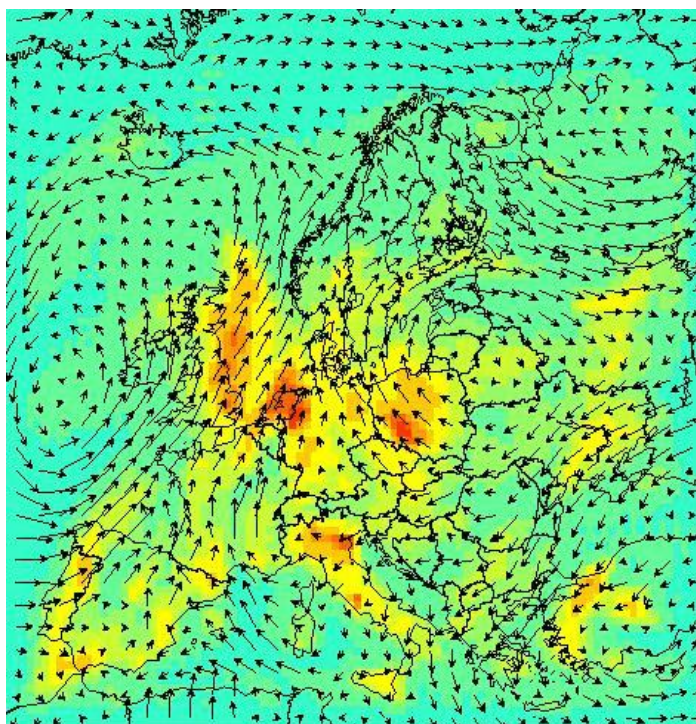
OSPM kan, basalt set, beregne den aktuelle forurening i ét punkt for én time. I forbindelse med anvendelse i epidemiologiske studier er den mest almindelige brug at køre den i batch-mode, med input-filer, som indeholder oprensning af et stort antal punkter med hver en tidsperiode tilknyttet. Alle delresultaterne opsummeres automatisk til en samlet forurenings-eksponering.



Figur 1. AirGIS akkumulerer luftforurening fra flere kilder, hver beregnes med sin model.



Figur 2. Luftens cirkulation i gaderummet - efter Berkowicz et al. 1997.



Figur 3. Farverne viser koncentrationen af NO₂ over Europa den 12. november 2002. Pilene viser vindretning og styrke.

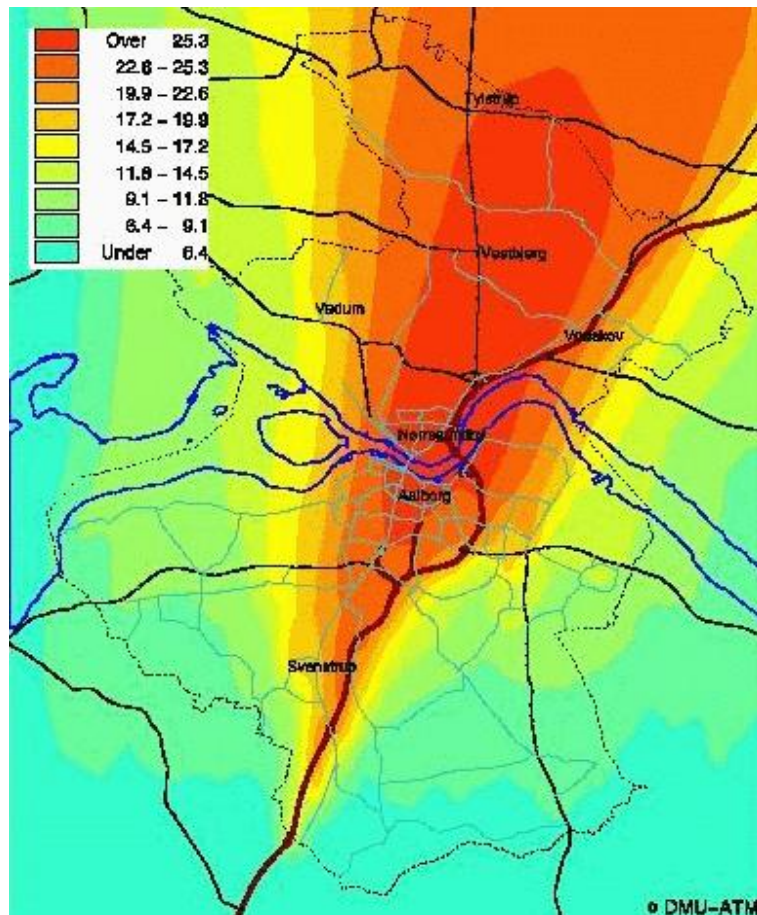
OSPM skal bruge input af forskellig art for at foretage sine beregninger. De nødvendige input kommer i praksis fra et stort antal af undermodeller og fra resultater i dedikerede databaser. Konceptuelt kan inputbehovene deles i følgende grupper: 1) Byens lokale baggrundsforureningsniveauer, hvori indgår bidraget fra den langtransporterede baggrundsforurening. 2) Trafikmængder, sammensætning samt hastighed for den aktuelle gadestrækning. 3) Gadestrækningens fysiske udformning. 4) Meteorologiske forhold i modelleringsperioden. I OSPM er der desuden integreret en emissionsmodel baseret på den europæiske COPERT IV emissionsmodel.

Lang transport modellen - DEHM

DEHM er en Eulersk model til beregning af langtransport af luftforurening på den nordlige halvkugle (Danish Eulerian Hemispheric Model, DEHM) (18;19;20). Den beregner kon-

centrationer og depositioner i et net af gitterceller. For Danmark er den geografiske opløsning på 17 km x 17 km (se fig. 3). De beregnede koncentrationer er repræsentative for forholdene på landet, hvor man ikke er tæt på store lokale emissionskilder.

DEHM er en del af THOR model systemet (21;22). THOR systemet er et luftforureningsprognosesystem, der består af adskillige luftforureningsmodeller (DEHM, UBM, OSPM) og en vejrprognosemodel. Modelsystemet bruges til at producere operationelle 3-døgns luftforureningsprognoser, fire gange i døgnet helt ned til gadeniveau. Den baserer sig på en tredøgns vejrforudsigelsesmodel, som en submodel Eta (23) eller MM5 (24) genberegner hver sjette time på kraftige computere hos DMU. Eta er en af state-of-the-art vejrforudsigelsesmodellerne i USA og initialiseres for hver kørsel med on-line data fra National Centers for Environmental Prediction (NCEP, USA),



Figur 4. Maximum koncentrationer af NO₂ over Aalborg for en specifik time – Bemærk hvordan det er tydeligt, at vejnettet er kilden, idet vinden kommer fra syd vest i den pågældende time.

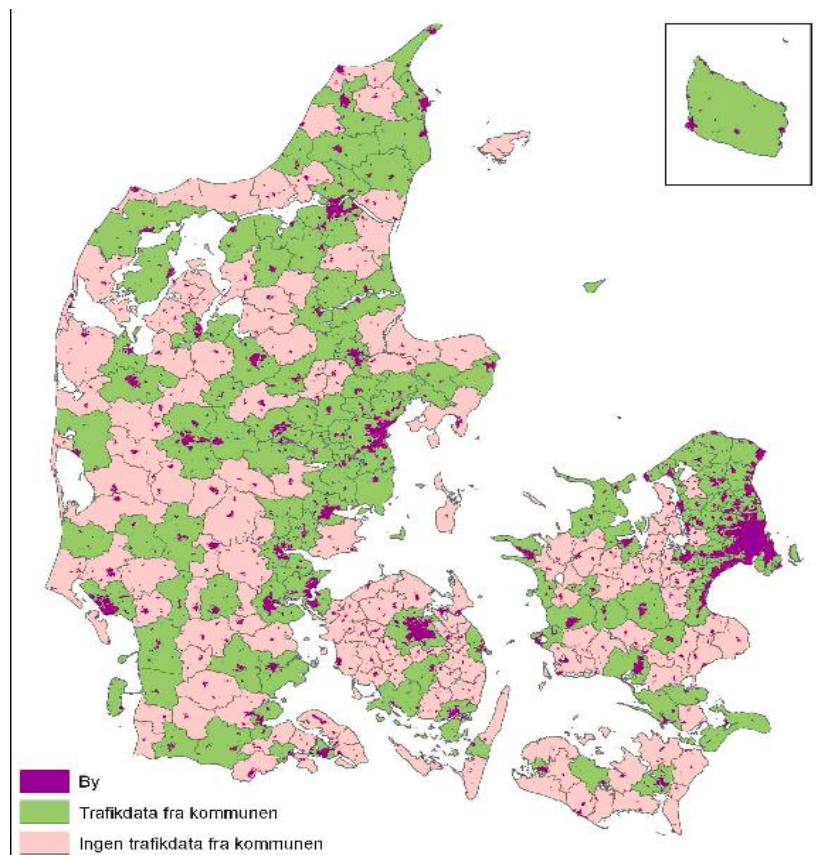
bl.a. baseret på globale vejrudsigtberegninger samt satellitbilleder og et omfattende netværk af målestationer. MM5 anvendes til tider, da den har nogle facetter, som gør den fordelagtig til visse forskningsrelaterede modelkørsler.

Foruden vejrforudsigelsen anvender DEHM emissionsdata for forskellige typer af luftforurening. Den operationelle version af DEHM beregner transport, spredning, deposition og kemisk omdannelse i atmosfæren af 63 kemiske forbindelser. Emissionsdata til DEHM kommer fra "European Monitoring and Evaluation Programme" (EMEP) samt globale emissionsdatabaser "Emission Database for Global Atmospheric Research" (EDGAR).

I forbindelse med luftforureningsepidemiologiske studier anvendes primært OSPM og UBM modellerne i AirGIS systemet, mens den langtransporterede del af eksponeringen beskrives ud fra en generalisering af måledata og historisk udvikling i emissionsdata.

By baggrunds modellen - UBM

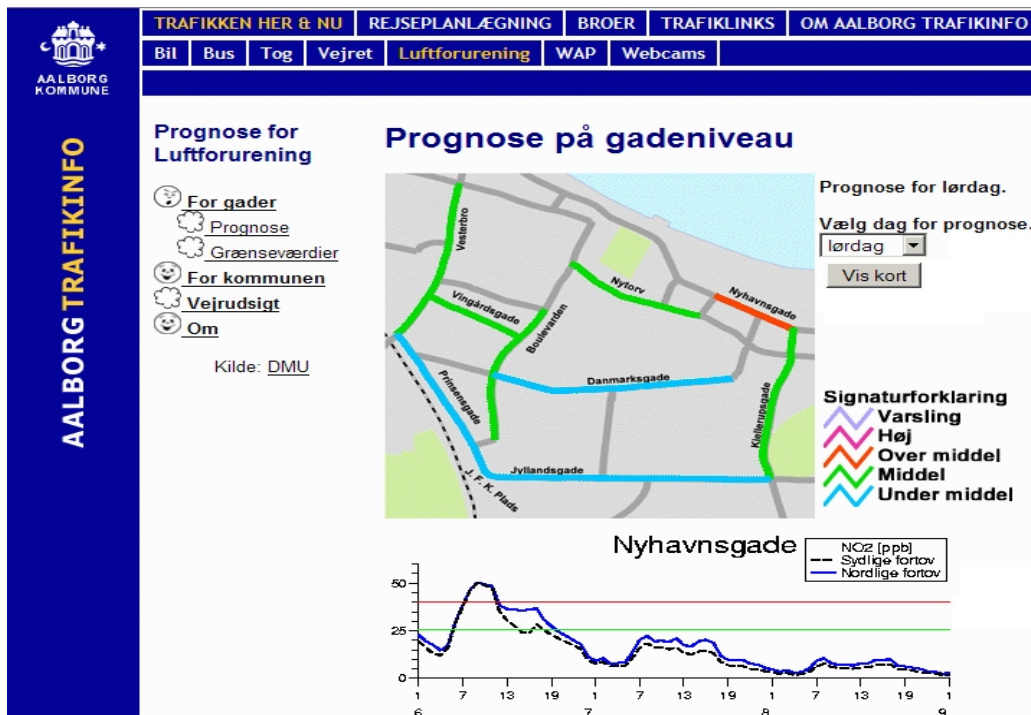
Foruden den langtransporterede luftforurening er det også relevant at modellere den givne bys eget baggrunds niveau. Byens baggrunds niveau består, foruden den langtransporterede forurening, af det akkumulerede og opblandede bidrag fra kilder i byen. Urban Background Model (UBM) (25) beregner denne baggrundsforurening, baseret på informationer om trafik-



Figur 5. De kommuner hvis data er opdateret i den ny 2007 trafikdatabase. Overlejret ses placeringen af større danske byer (Petersen, 2007).

mængder, meteorologi samt det langtransporterede bidrag. Trafikinformationerne bliver omregnet til gennemsnitsværdier for hver celle i et 1 km x 1 km netværk, som er den samme geografiske opløsning som koncentrationsberegninger typisk bliver gennemført for. Hver celle indeholder informationer om, hvilke veje som ligger i cellen, samt hvordan trafikken er på hver af disse veje - se kapitlet om trafikdatabasen nedenfor. UBM bruger disse informationer til at udregne først emissionen fra hver celle og derefter, under indflydelse af den timeaktuelle meteorologi, hvordan denne emission fordeles til andre celler (se fig. 4). Emissionsmodulet i OSPM ligger til grund for beregning af emissionen. Resultatet bliver en koncentration for hver celle. Modellen køres time for time for den periode, man ønsker at modellere.

I fald man skal modellere for meget lange perioder, f.eks. en persons samlede levetid og/eller for mange personer, kan beregningerne med UBM blive computerkrævende - beregningstider måles da i måneder. I de tilfælde findes en simplificeret metode "SUB-procedure" (Simplified Urban Background procedure), som kan bringes i anvendelse. Denne baserer sig på et system, hvor hver celle tildeles en værdi for sin "urbanitet", som er en kategoriværdi, mellem 1 og 10, som er relateret til emissionstæthed og som afhænger af tætheden af vejnet, trafikmængder, hvor langt inde i byen cellen ligger samt byens størrelse. "Urbaniteten" antages at være konstant over tid for den pågældende lokalitet og beregningsbehovet reduceres derved yderligere.



Figur 6. Klip fra Ålborg kommunes webside, som viser udvalgte gader samt deres varslede niveauer de kommende timer. Varslingen angives med farvekode.

Trafikdatabasen

GIS trafikdatabasen indeholder informationer om alle veje i Danmark, opdelt på strækninger. Strækninger er i denne forbindelse defineret som vejstykket mellem to forgreninger (sideveje eller vejkryds). For hver delstrækning findes informationer om et antal trafikrelaterede parametre: Anlægsår for vejen, tilladt hastighed, gennemsnitshastighed, OSPM vejtype (definerer den tidlige variation af trafikken) samt ÅDT (årsdøgntrafik per femårs intervaller 1960-2005) (26).

Informationerne kommer fra et antal kilder, bl.a. VIS (Vej Informations Systemet), DST (Danmarks Statistik), KRT (København-Ringsted Trafikmodellen), samt ikke mindst fra et omfattende arbejde med at kontakte de gamle kommuner (før 2007) for at indsamle deres lokale trafikkort og andre trafikinformationer. Arbejdet med at systematisere og harmonisere disse mange informationer er kun

netop ved at være afsluttet (per juli 2007). Ca. hver anden kommune i Danmark har leveret trafikinformationer, som er lagt ind i databasen. De største kommuner er bedst repræsenteret, så væsentligt over halvdelen af befolkningen har fået deres vejinformationer opdateret i den ny database (se fig. 5).

Indsamlingen af kommunetrafik er foretaget i forbindelse med eksponeringsberegningerne i en række danske luftforureningsepidemiologiske projekter: AIRPOLIFE, BSMB, TRIP, RAMMAP, COPSAC og CEMIK. Tidligere projekter, f.eks. RAV og COPSAC, baserer sig på trafikdatabasen fra 2006 (uden nyindsamlet kommunale trafikinformationer). Da RAV projektet var et mindre projekt, var det muligt at indsamle trafikdata via kommunerne for projektdeltagernes bopæl samt arbejdsplads. For COPSAC projektet var projektområdet kun afgrænset til hovedstadsområdet, hvor København-Ringsted Trafikmodellen giver en god beskrivelse af trafikforholdene. Trafik-

databasen anvendes af AirGIS, som trækker de relevante informationer ud samtidigt med at GIS programmerne udregner gaderummets fysiske dimensioner.

Bygningsdatabasen

Bygningsdatabasen er, som trafikdatabasen, en GIS database. Den indeholder informationer om hver bygning i Danmark. Bygningen er beskrevet geografisk med et omrids, og der findes for hver bygning informationer om dens højde og opførelsesår.

Bygningshøjderne er baseret på forskellen mellem Kort- og Matrikelstyrelsens (KMS) tagren-dehøjder over havniveau og en digital terrænmodel over Danmark (27). Opførelsesåret findes i BBR registeret. Der er dog ikke et 100 % sammenfald mellem de bygninger, der registreres i KMS kort, de bygningsenheder, der findes i adresseregisteret OSAK samt de bygninger, som OSAK adressen kobler til i Bygnings- og Boligregistret (BBR).

AirGIS

AirGIS er et luftforurenings- og eksponerings-system, som kombinerer de forskellige luftforureningsmodeller og GIS databaser om vejnet, trafik og bygninger for at kunne bestemme eksponeringsniveauet et vilkårligt sted. I denne tekst refereres specifikt til de værktøjer i AirGIS, som fremstiller input til UBM og OSPM modellerne. AirGIS trækker i stor grad på ovennævnte trafik- og bygningsdatabaser (28;29).

UBM skal bruge viden om trafikemissioner på 1 km x 1 km grid niveau. Dette genereres af AirGIS ved at opdele vejnettet på basis af "det danske kvadratnet" og udregne trafikarbejdet i hver celle.

OSPM skal bruge informationer om den fysiske udformning af gaderummet. Der genereres i AirGIS beskrivelser af gadebredden, gaderetningen og bygningshøjder i 12 sektorer ift. vindretningen.

AirGIS udformer desuden samtidigt de relevante informationer om trafikken, således at den er repræsentativ for den geografiske placering af det sted, hvor man ønsker at modellere udsættelsen for luftforurening.

Foruden at modellere for enkeltpunkter, som bruges i epidemiologiske studier af udsættelsen på bopæls- og/eller arbejdsadressen, er der i AirGIS mulighed for at modellere den akkumulerede eksponering langs en rute, f.eks. baseret på GPS data fra en cyklist, som kører gennem byen (30).

Anvendelser

Resultaterne af modellering af udsættelse for luftforurening bruges af mange forskellige projekter og interessenter. Aftagerne kan groft opdeles i tre grupper. 1) Interne aftagere på DMU/ Aarhus Universitet til diverse forskningsprojekter inden for det atmosfæriske miljø. 2) Eksterne forskningsprojekter, alt overvejende inden for epidemiologisk forskning af sygdom som funktion af udsættelse for diverse faktorer, herunder luftforurening (31;32;33). 3) Den brede befolkning - primært i form af websider og radiostationer, som har aftaler med DMU om operationel forudsigelse af luftforureningen i deres område.

Et eksempel på den sidste kategori af anvendelser er fra København og Ålborg, som i adskillige år har haft en aftale om operationel forudsigelse af luftforureningen baseret på THOR systemet. Det er derfor muligt, på deres kommunale websider

København:

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

Ålborg:

<http://www.aalborg-trafikinfo.dk/> (se fig. 6), at se luftforureningsvarsler, for udvalgte gader i byen, for hver side af gaden individuelt. Varslingen opdateres automatisk fra DMUs modeller hver sjette time.

En anden publikumsorienteret anvendelse af modellerne er til information af befolkningen i P4 lokal radio. Flere P4 regioner bringer DMUs varslinger af luftforureningsniveauerne

i deres område som en integreret del af deres vejrmeldinger.

Perspektiver

Detaljeret computermodellering af naturlige processer kan altid forbedres og der er stadig behov for at forbedre de nævnte modeller samt input data. Der ses et behov for at gøre især trafikdatabasen endnu mere detaljeret og nøjagtig.

Det ville være en væsentlig forbedring, hvis der var adgang til et mere komplet og detaljeret sæt af informationer om trafikken på de danske veje.

Desuden ville det generelt være en hjælp i denne type arbejde, hvis der fandtes en nøgle i registrene, som gjorde det muligt at danne koblinger mellem bygninger i Kort- og Matrikelstyrelsens kort, hhv. Adresseregisteret (OSAK) og især Bygnings- og Boligregistret (BBR).

Tak

Arbejdet med udarbejdelsen af dette system til modellering af udsættelse for luftforurening modtager finansiel støtte fra nedenstående:

Det Strategiske Miljøforskningsprogram, AIRPOLIFE - Air Pollution in a Life Time Health Perspective, Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenters Fond og Miljøstyrelsen.

Referencer – web sider se nederst

1. Brunekreef B, Holgate ST. *Air pollution and health*. Lancet 2002;360:1233-42.
2. Folinsbee LJ. *Human Health-Effects of Air-Pollution*. Environ Health Perspect 1993;100:45-56.
3. Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S, Fischer P, van den Brandt PA. *Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study*. Lancet 2002;360:1203-9.
4. Pope CA, 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;287:1132-41.
5. Karakatsani A, Andreadaki S, Katsouyanni K, Dimitroulis I, Trichopoulos D, Benetou V, Trichopoulou A. *Air pollution in relation to manifestations of chronic pulmonary disease: A nested case-control study in Athens, Greece*. Eur J Epidemiol 2002;18:45-53.
6. Urch B, Silverman F, Corey P, Brook JR, Lukic KZ, Rajagopalan S, Brook RD. *Acute blood pressure responses in healthy adults during controlled air pollution exposures*. Environ Health Perspect 2005;113:1052-5.
7. Sunyer J, Spix C, Quenel P, Ponce de Leon A, Ponka A, Barumandzadeh T, Touloumi G, Bacharova L, Wojtyniak B, Vonk J, Bisanti L, Schwartz J, Katsouyanni K. *Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA Project*. Thorax 1997;52:760-5.
8. Berkowicz R, Palmgren F, Hertel O, Vignati E. *Using measurements of air pollution in streets for evaluation of urban air quality – Meteorological analysis and model calculations*. Sci Total Environ 1996;190:259-65.
9. Kemp K, Ellermann T, Palmgren F, Wahlin P. *The Danish Air Quality Monitoring Programme, Annual Summary for 2005*. NERI Technical Report No 584, National Environmental Research Institute, Denmark, 2006.
10. Jensen SS, Ketzel M, Berkowicz R, Hvidberg M, Høj J, Krawack S. *Impact Assessment of Abatement Measures for Compliance With Air Quality Limit Values For 2010 in Copenhagen*. In Sturm P, Minarik S. Proceedings of 14th International Symposium Transport and Air Pollution, June 1-3, 2005, Graz, Austria, pp 51-56.
11. Sorensen M, Autrup H, Hertel O, Wallin H, Knudsen LE, Loft S. *Personal exposure to PM_{2.5} and biomarkers of DNA damage*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:191-6.

-
12. Sorensen M, Schins RPF, Hertel O, Loft S. *Transition metals in personal samples of PM_{2.5} and oxidative stress in human volunteers*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14: 1340-3.
 13. Jensen SS, Berkowicz R, Hansen HS, Hertel O. *A Danish decision-support GIS tool for management of urban air quality and human exposures*. *Transportation Research Part D: Transport and Environment* 2001;6(4):229-241.
 14. Jensen SS, Hertel O, Berkowicz R, Hvidberg M, Loft S, Raaschou-Nielsen O. *Menneskers eksponering - en vigtig brik mellem luftforurening og helbredseffekter*. *Miljøforskning* 2003; 57:23-25.
 15. Berkowicz R. *OSPM - A parameterised street pollution model*. *Environmental Monitoring and Assessment* 2000a; Volume 65, Issue 1-2: 323-31.
 16. Berkowicz R, Ketzler M, Jensen SS, Hvidberg M, Raaschou-Nielsen O. *Evaluation and application of OSPM for traffic pollution assessment for a large number of street locations*. *Journal of Environmental Modelling and Software* 2007 (in press).
 17. Berkowicz R, Hertel O, Larsen SE, Sørensen NN, Nielsen M. *Modelling traffic pollution in streets*. National Environmental Research Institute, Denmark. Report 1997.
 18. Christensen JH. *The Danish Eulerian Hemispheric Model - A three-dimensional air pollution model used for the Arctic*. *Atmos Environ* 1997;31(24): 4169-91.
 19. Frohn LM, Christensen JH, Brandt J. *Development of a High-Resolution Nested Air Pollution Model. The Numerical Approach*. *J Computational Physics* 2002;179(1):68-94.
 20. Frohn LM, Christensen JH, Brandt J, Geels C, Hansen KM. *Air pollution modelling using a 3-D hemispheric nested model*. *Atmos Chem Phys Discuss* 2003;3:3543-88.
 21. Brandt J, Christensen JH, Frohn LM, Palmgren F, Berkowicz R, Zlatev Z. *Operational air pollution forecasts from European to local scale*. *Atmos Environ* 2001;35 (Suppl. 1):S91-S98.
 22. Brandt J, Christensen JH, Frohn LM, Berkowicz R. *Air pollution forecasting from regional to urban street scale - implementation and validation for two cities in Denmark*. *Physics and Chemistry of the Earth* 2003; 28(8):35-244.
 23. Nickovic S, Mihailovic D, Rajkovic B, Papadopoulos A, *The weather forecasting system SKIRON. Volume II. Description of the model*. University of the Athens, Athens, 1998. 228 pp, Available from University of Athens, Department of Applied Physics, Panepistimoupolis Bldg, Bldg PHYS-5, 15784 Athens, Greece. ISBN: 960-8468-14-0.
 24. Grell GA, Dudhia J, Stauffer DR. *A Description of the Fifth-Generation Penn State/NCAR Mesoscale Model (MM5)*. NCAR/TN-398+STR. NCAR Technical Note. Mesoscale and Microscale Meteorology Division. National Center for Atmospheric Research. Boulder, Colorado, June 1995.
 25. Berkowicz R. *A Simple Model for Urban Background Pollution*. *Environmental Monitoring and Assessment* 2000b; Vol. 65, Issue 1-2: 259-67.
 26. Petersen Janni. *Dokumentation af Trafikkortet*. DMU memo 2007, p. 65.
 27. Hvidberg M. *Højdemodeller brugt i bygningshøjde estimering*. ESRI Denmark BiAnnual seminar 2007.
<http://www.informigis.dk/>
Klik på:
ESRI brugerklub/referater/præsentationer
 28. Hertel O, Jensen SS, Hvidberg M, Brocas M, Berkowicz R, Loft S, Sørensen M, Raaschou-Nielsen O. *Modelberegning af luftforurening - sammenligning med målte eksponeringer*. *Miljøforskning* 2003 a;55:12-14.
 29. Hertel O, Loft S, Raaschou-Nielsen O, Jensen SS, Andersen HV, Skov H, Berkowicz R, Palmgren F, Wählén P, Hvidberg M, Autrup H, Dragsted L. *Development of an air pollution model for traffic emission - Biomarkers and Air samplers for Assessment of Exposure and Effects of Urban Air Pollution - BIOAIRPEX*. In: Schneider T (ed). Centre for the Environment and Respiratory System. Final report.
-

National Institute of Occupational Health,
Denmark, 2003b, pp. 10-12,

30. Hvidberg M, Jensen SS, Berkowicz R. *GPS tracking af personer i byen. En del af et luftkvalitetssystem*. Geoforum Perspektiv. Tidsskrift for Geografisk Information 2006;9:27-33.
31. Hertel O, Jensen SS, Hvidberg M, Ketzler M, Berkowicz R, Sørensen M, Loft S, Nielsen OR. *Exposure modelling - Using operational air pollution models*. Toxicology Letters 2006; 164S:S15-S16.
32. Hvidberg M, Brocas M, Jensen SS, Hertel O, Loft S, Sørensen M, Raaschou-Nielsen O. *Modellering af luftforurening i det personnære miljø*. Miljøforskning 2003;57:26-28.
33. Raaschou-Nielsen O, Hertel O, Vignati E, Berkowicz R, Jensen SS, Larsen VB, Lohse C, Olsen JH. *An air pollution model for use in epidemiological studies; evaluation with measured levels of nitrogen dioxide and benzene*. J Expo Anal Environ Epidemiol 2000;10: 4-14.

Websider

AirGIS systemet:

<http://AirGIS.dmu.dk/>

DEHM modellen:

<http://www.dmu.dk/Luft/Luftforurenings-modeller/DEHM/>

EDGAR organisationen:

<http://www.mnp.nl/edgar>

EMEP organisationen:

<http://webdab.emep.int>

Københavns kommunes luftudsigt:

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

OSPM modellen:

<http://ospm.dmu.dk/>

THOR systemet

<http://thor.dmu.dk/>

Aalborg kommunes luftudsigt:

<http://www.aalborg-trafikinfo.dk/>

Biomarkører, biomonitoring og biobanker som redskaber i eksponeringsvurdering

Af Lisbeth E. Knudsen¹ og Åse Marie Hansen²

For at udføre en velbegrunderet risikohåndtering af potentielt farlige miljø- og arbejdsmiljøeksponeringer er det yderst vigtigt at eksponeringen er velbeskrevet i de studier, som medtages i risikovurderingen. Eksponeringsoplysninger kan indhentes med en række metoder, der spænder over eksakte koncentrationsmålinger i indåndingsluft, drikkevand eller kost, målinger af koncentrationer af stoffer eller deres omdannelsesprodukter i kroppen med biomarkører, udspørgen med detaljerede spørgeskemaer eller ved interview, estimering ud fra demografiske eller geografiske sammenhænge i registre eller mere gruppebaserede eksponeringsestimater. I denne artikel fokuseres på biomarkører og deres anvendelse i undersøgelsesprogrammer. Først vil to eksempler blive gennemgået.

Bly som eksempel

Tungmetallet bly er farligt for mennesker, da det bl.a. er neurotoksisk, også i små koncentrationer. Særligt ufødte og børn er i risiko. Det er derfor af stor betydning for forebyggelse at opspore kilder til eksponering og minimere udsættelsen. Blyeksponering er et godt eksempel på anvendelse af de fleste af de nævnte metoder til eksponeringsbestemmelse.

Miljømålinger foretages f.eks. i jordprøver, vandprøver og fødevarer med henblik på kildekontrol. Et dansk eksempel herpå er Jesper Bo Nielsens m.fl.s kortlægning (1) af blyeksponering af børn, som legede i sandkasser. Der blev anvendt svaberprøver fra børnenes hænder. I rapporten konkluderes:

”Børn udsættes for bly, når de leger i børnehaver med blyforurenede jord. I to børnehaver med lettere blyforurenede jord havde børnene mere bly på hænderne, end børn i en kontrolbørnehave uden blyforurening. Efter renovering af legearealerne, inklusive udskiftning af toplaget af jorden, faldt mængden af bly på hænderne markant. Jordudskiftning af begrænset omfang kan således føre til, at børns udsættelse for bly formindskes. Hvorvidt det er en langtidsholdbar løsning kan kun opfølgende målinger vise”.

Et andet eksempel på kildemålinger er kontrolmålinger i fødevarer, se boksen på side 29.

Jytte Molin Christensen med fleres (2) udredning af arsen- og blyeksponering i Mundelstrup i et tidligere industriforurenede område anvendte **blod- og urinprøver** fra voksne og børn og fandt i det opfølgende studie eksponeringer på linie med baggrundsmålingerne. I artiklen konkluderes:

”Med udgangspunkt i tolkningen af de biologiske data fra beboerne i Mundelstrup kan det fastslås, at forureningsbelastningen i form af arsen og bly er lav. Ud fra en samlet risikovurdering og viden om biotilgængelighed er den aktuelle risiko for helbredsskadelig påvirkning af bly og arsen formentlig ringe. Konklusionen fremsættes dog med det forbehold, at de miljøtekniske og sundhedsmæssige undersøgelser på grund af givne omstændigheder ikke er udført systematisk”.

I faglig rapport fra DMU nr. 510 (3) med undersøgelser af **blodprøver fra bosatte på Grønland** anføres:

”Tidligere undersøgelser har peget på at anvendelsen af blyhagl ved fuglejagt er en væsentlig kilde til menneskers indtagelse af bly i

¹ Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

² Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

I det danske overvågningsprogram for fødevarer har indholdet af kemiske forureninger været fulgt gennem 20 år. Siden 1983 har Fødevaredirektoratet systematisk holdt øje med indholdet af vitaminer, mineraler, kostfibre og energigivende stoffer samt svampegifte og forureninger i vores fødevarer. Sideløbende undersøges danskernes spisevaner, og når de forskellige data sammenholdes, er det muligt at vurdere, om danskerne får tilstrækkelig mange af de gode stoffer, og om vi risikerer at få for mange af de skadelige stoffer.

Blandt de gode eksempler er fald i indholdet af bly i en række fødevarer. Bly er et giftigt sporelement, der stammer fra miljøforurening, først og fremmest fra motorbenzin. I og med at der er indført blyfri benzin, er faldet i blyindholdet forventeligt. I overvågningsperioden 1983 - 1987 var det gennemsnitlige blyindtag via kosten 42 mikrogram om dagen. I perioden 1988 - 1992 var det faldet til 27 mikrogram og i tredje overvågningsperiode (med slut 1997) har indtaget ligget på 18 mikrogram om dagen.

Resultaterne fra overvågningsprogrammet 1998 - 2003 viser, at indholdet af bly, cadmium og kviksølv i fødevarer fra det danske marked er forblevet på et konstant koncentrationsniveau sammenlignet med tidligere overvågningsperioder. Forekomsten af disse tre sporelementer i fødevarerne skyldes hovedsagelig atmosfærisk nedfald eller ved optag gennem rødderne fra opdyrket jord. Indholdet af bly i bladgrønsager, som f.eks. grønkål, og i indmad, som f.eks. oksenyrrer, der blev benyttet som markør-fødevarer, har vist en nedgang over tid sammenlignet med data fra tidligere overvågningsperioder. For bly, cadmium og nikkel var brød og cerealier, grøntsager og drikkevarer de største kilder til indtaget (4). Overvågningsprogrammet er ophørt i 2003, men der foretages fortsat overvågnings- og kontrolundersøgelser af tungmetaller i udvalgte fødevarer.

Grønland. Denne undersøgelse blev iværksat for at belyse sammenhængen mellem indtagelsen af fugle og indholdet af bly i menneskers blod. Konkret blev det undersøgt om mennesker fra Nuuk om vinteren er udsat for en særlig høj belastning med bly og dermed også for sundhedsrisiko. Fuglejagten finder nemlig især sted i vintermånederne, når fuglene overvintrer ved Sydvestgrønland. 50 personer deltog i undersøgelsen. I perioden fra september 2003 til juni 2004 fik de jævnlige taget blodprøver, samtidig med at de selv løbende registrerede hvor mange fugle de spiste. Undersøgelsen dækker dermed perioden før, under og efter vinterjagten.

Koncentrationen af bly i blodet er lav (gennemsnit 15 µg/l) hos de deltagere i undersøgelsen, som rapporterede, at de ikke spiste fugle. Indholdet er lavere end ved en undersøgelse af danskeres belastning med bly fra slutningen af 1990'erne (gennemsnit 35 µg/l). Belastningen er betydeligt højere hos de deltagere i undersøgelsen, som rapporterer, at de jævnlige spiser fugle. Koncentrationen varierer i gennemsnit fra 62 til 128 µg/l, alt efter hvor ofte det sker. Jo flere fuglemåltider man spiser, jo højere blykoncentration får man i blodet. Denne

tydelige forskel peger på, at anvendelse af blyhagl er den dominerende kilde til bly for mennesker i Grønland. De amerikanske sundhedsmyndigheder har defineret 100 µg bly pr. liter blod³ som en sundhedsmæssig grænseværdi ("level of medical concern"). I denne undersøgelse overskrider ca. hver tredje af deltagerne denne grænseværdi midt på "fuglesæsonen", mens det kun gælder for hver sjette deltager i perioden før og efter. Den højeste målte koncentration af bly i blodet var 221 µg/l. Det er 3-4 gange lavere end det niveau, som kan forventes at give akut blyforgiftning. Indholdet af bly i menneskers blod i Grønland er dog i nogle tilfælde så højt at det kan medføre skader på nervesystemet hos fostre og børn".

I arbejdsmiljøsammenhænge kan luftmålinger give gode oplysninger om eksponering, hvis kilden kendes, men netop **bly blev det første stof med en biologisk grænseværdi for indhold i blod**. Især akkumulatorarbejdere er udsat og eksponeringen sker især gennem hudkontakt.

³ Redaktionen tilføje: 100 µg pr. liter = 10 µg pr. 100 ml = 0,5 µmol pr. liter

At-vejledningen (5) omfatter arbejde, hvor der vurderes at være risiko for påvirkning af metallisk bly og dets ionforbindelser.

I vejledningen anføres bl.a.:

”Det skal sikres, at grænseværdien for luftens indhold af bly på 50 µg bly/m³ ikke overskrides og at den biologiske grænseværdi for den enkeltes blodblyniveau ikke overskrider værdien på 20 µg bly/ 100 ml blod (1 µmol/l). Måling af bly i blod giver et mere direkte mål for, hvor meget bly den enkelte er belastet med, end måling af bly i luften.

Hvis det ved en kontrolmåling undtagelsesvis konstateres, at luftens indhold af bly er over grænseværdien på 50 µg bly/m³, skal der bruges åndedrætsværn, indtil der er iværksat effektive foranstaltninger. Hvis en kontrolmåling af luftens indhold af bly viser værdier over 35 µg bly/m³, skal arbejdsgiveren sørge for, at der bruges personlige værnemidler, der er afpasset efter arbejdets art.

Hvis gennemsnitsværdien for bly i blodet hos de ansatte er højere end 20 µg bly/100 ml blod (1,0 µmol/l), skal arbejdsgiveren sørge for, at der bruges personlige værnemidler, der er afpasset efter arbejdets art.

Ansatte med 70 µg bly/100 ml blod (3,4 µmol/l) eller mere må ikke beskæftiges med arbejde, hvor der er risiko for blypåvirkning, da det vil betyde en øget fare for deres helbred. De ansatte skal derfor omplaceres til blyfrit arbejde.

Hvis resultaterne af to målinger i træk viser blodblyværdier under 20 µg bly/100 ml blod (1,0 µmol/l), skal der ikke foretages regelmæssig undersøgelse af de ansattes blodblyniveau, hvis arbejdsforholdene er de samme”.

For bly er der tillige en miljøbetinget eksponering, f.eks. i Polen, hvor bly forefindes i jorden, der brydes i de sydøstlige områder. Eksponering vil her ske gennem luft, men især gennem vand, jord og forurenede fødevarer. Børn er særligt følsomme overfor blyeksponering og for at minimere børns eksponering i disse områder oplyses der om hygiejne og i

blodprøver taget med jævne mellemrum måles koncentrationer i blod. Se figur 1.

For bly ved myndighederne derfor, at der er en baggrundseksponering. Man søger at kildekontrollere:

- den store bidragsyder i form af blyholdig benzin er stort set afløst af blyfri benzin
- der er krav om deklaration af indhold i en række forbrugerprodukter
- der er grænseværdier for indhold i vand, jord, luft

Men sikker viden om der stadig er eksponering af danskere kan vi først få ved at tage prøver fra udvalgte personer og analysere. Dette er foreslået i det kommende program for biomonitoring af Europas befolkning.

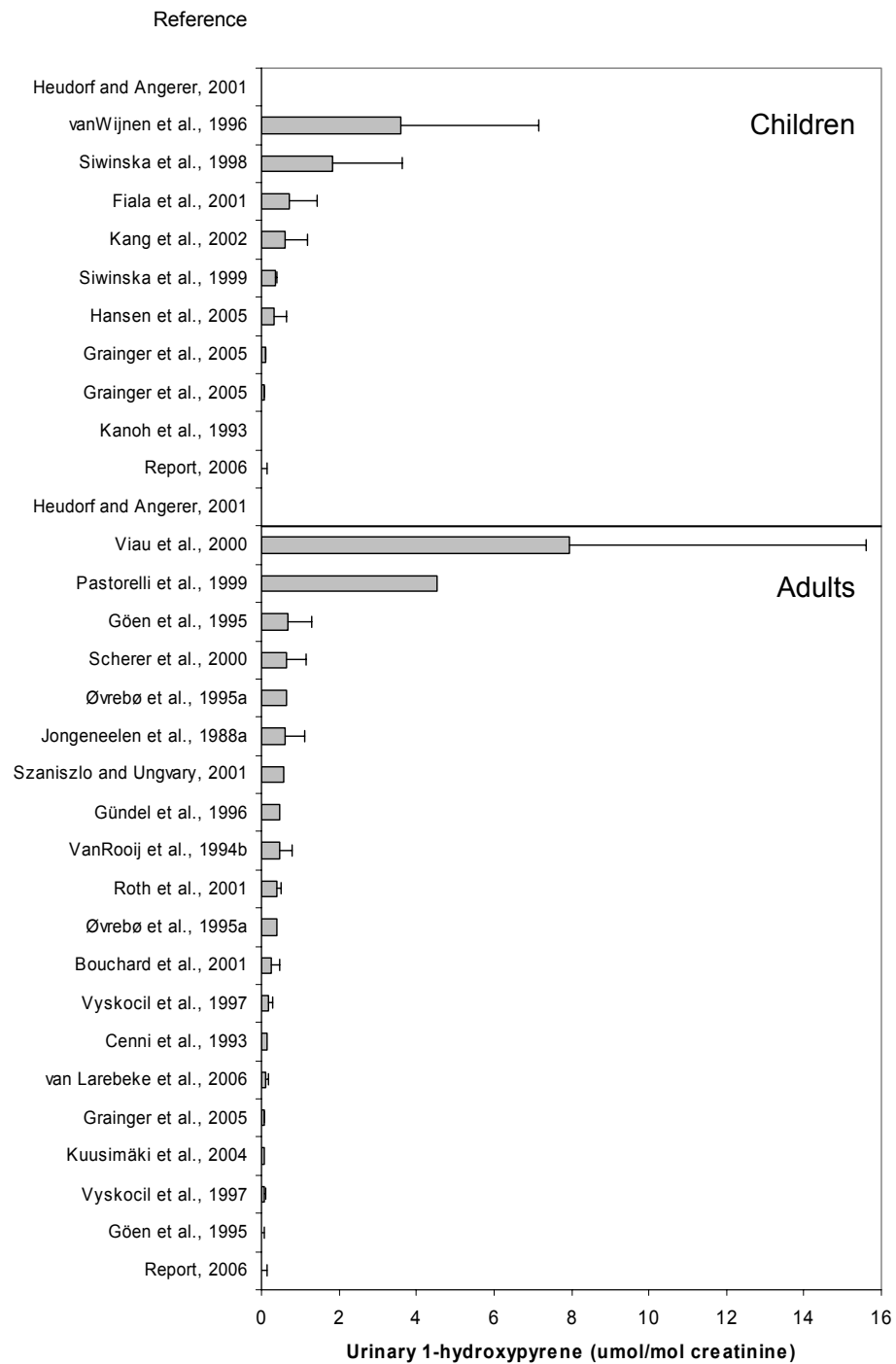
Forbrændingsprodukter

Et andet eksempel på en eksponering, hvor biomonitoring har givet vigtige data til risikovurdering er anvendelse af biomarkøren 1-hydroxypyren i urin til kortlægning af personers udsættelse for forbrændingsprodukter. 1-hydroxypyren er en af metabolitterne fra de polyaromatiske kulbrinter (PAH), som opstår ved forbrænding - trafik, opvarmning, tobaksrygning, industrielt. Som led i et større EU-projekt har vi sammen med forskningsinstituttet VITO i Belgien et projekt, hvor denne biomarkør valideres med henblik på anvendelse til eksponeringsbestemmelse og risikovurdering.

Resultaterne af litteraturundersøgelser af anvendelsen af biomarkøren 1-hydroxypyren i urin i befolkningsundersøgelser og i arbejdsmiljøsammenhænge peger på særligt store udsættelser i nogle erhverv og forskelle f.eks. blandt børn, hvor udsættelse er afhængig af om de bor i hjem med rygere, eller udsættes for trafik. Der er store fordele ved at anvende urinprøver, da undersøgelsen ikke er invasiv som en blodprøve. På den anden side er det svært at opnå standardiserbare resultater. Også biomarkøren 1-hydroxypyren er foreslået i et kommende program for Europas befolkning, om end som en valgmulighed. Se fig. 2, 3 og 4.

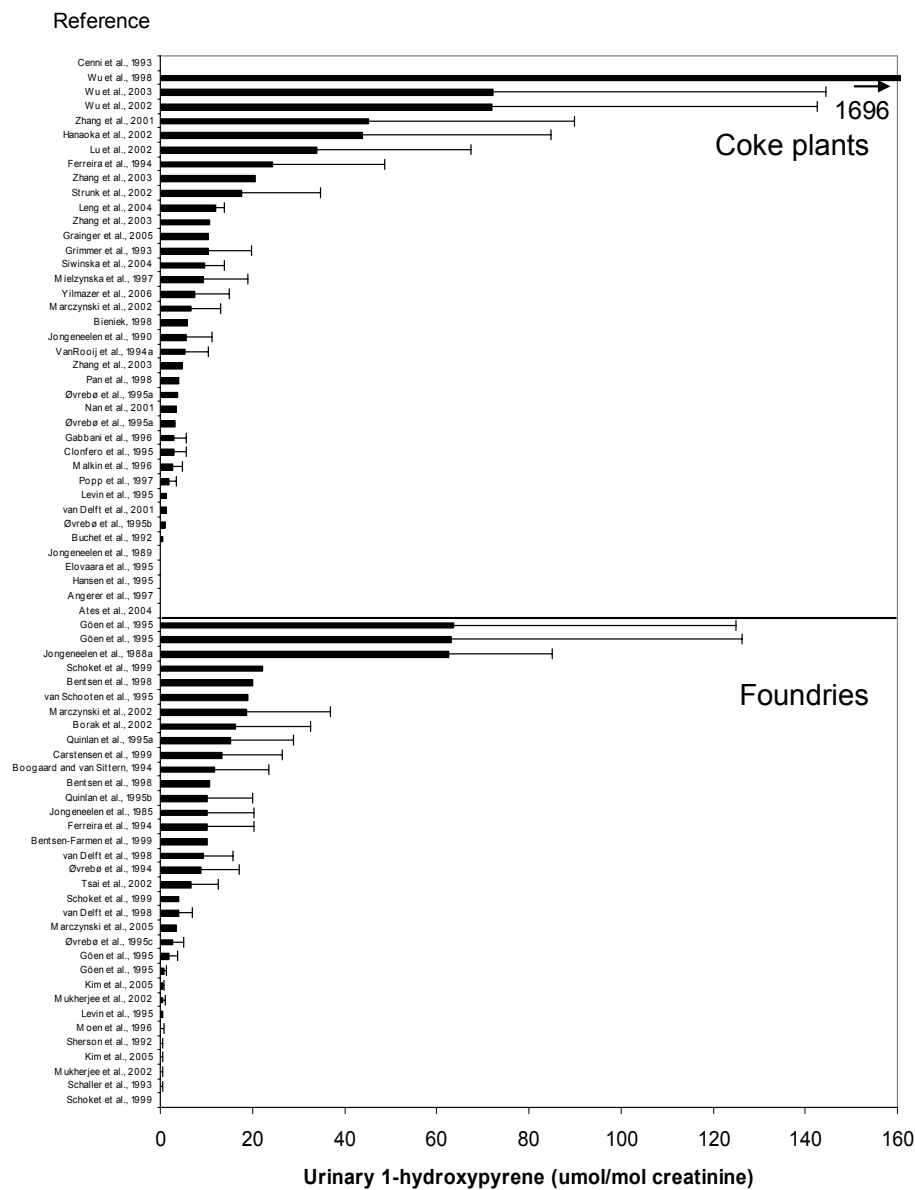


Figur 1.



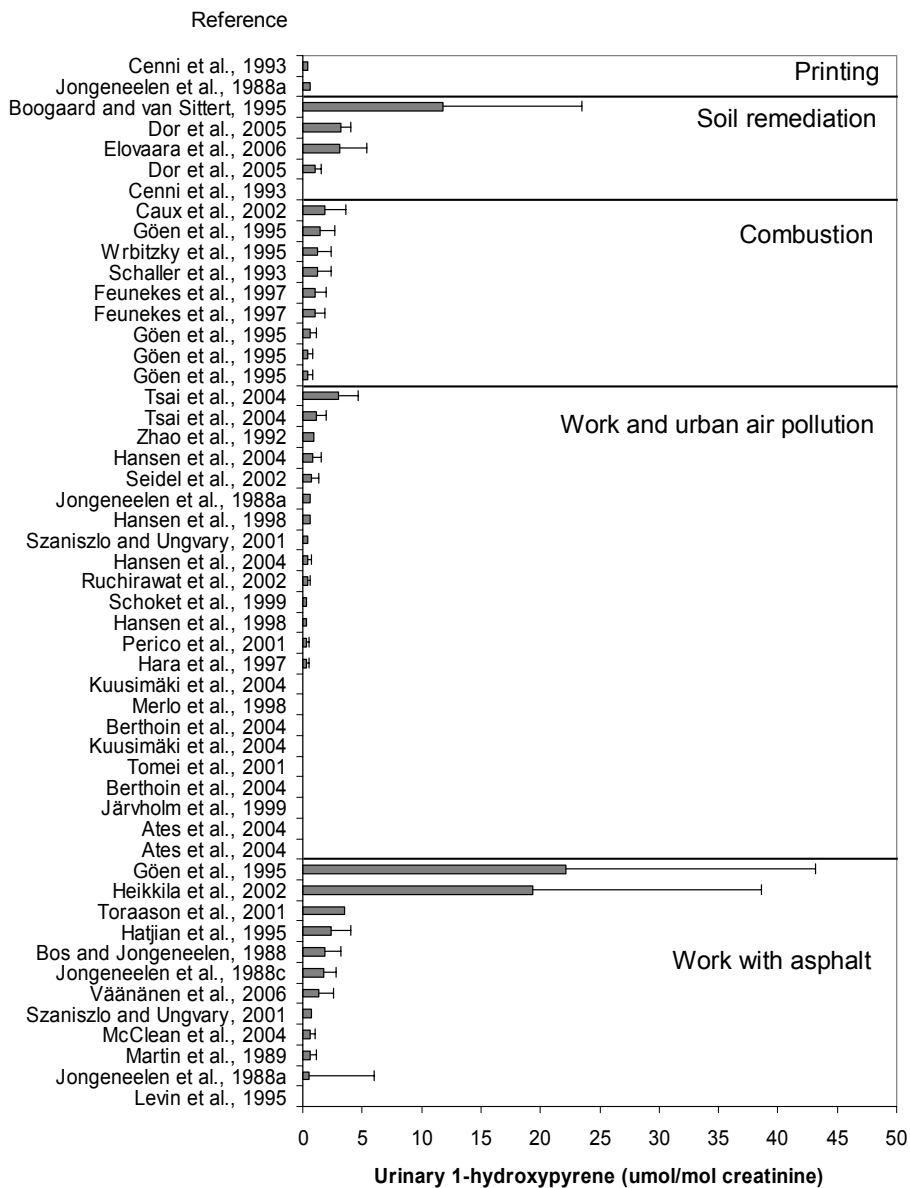
Figur 2. Urin 1-hydroxypyren (mikromol/mol kreatinin) målt i studier af eksponering for PAH hos børn og voksne.

Kilde: *Environmental impact of polycyclic aromatic hydrocarbons*. 2007, Editor Chimezie Anyakora, ISBN-nummer 978-81-308-0188-9. Kapitlet med titlen "Biomarker of Environmental and Occupational PAH - focus on 1-hydroxypyrene in urine. Forfattere: Hansen ÅM, Mathiesen L, Pedersen M, Knudsen LE.



Figur 3. Urin 1-hydroxypyren (mikromol/mol kreatinin) målt i studier af arbejdere i støberier og i koksværker.

Kilde: *Environmental impact of polycyclic aromatic hydrocarbons*. 2007, Editor Chimezie Anyakora, ISBN-nummer 978-81-308-0188-9. Kapitlet med titlen "Biomarker of Environmental and Occupational PAH - focus on 1-hydroxypyrene in urine. Forfattere: Hansen ÅM, Mathiesen L, Pedersen M, Knudsen LE.



Figur 4. Urin 1-hydroxypyren (mikromol/mol kreatinin) målt i studier af arbejdere, der arbejder i trykkerier, med affaldsbehandling, med udendørs arbejde i byer og med asfaltarbejde.

Kilde: *Environmental impact of polycyclic aromatic hydrocarbons*. 2007, Editor Chimezie Anyakora, ISBN-nummer 978-81-308-0188-9. Kapitlet med titlen "Biomarker of Environmental and Occupational PAH - focus on 1-hydroxypyrene in urine. Forfattere: Hansen ÅM, Mathiesen L, Pedersen M, Knudsen LE.

Generelle betragtninger

Biomarkører giver oplysninger om en persons optagelse af en given eksponering. Sker der en eksponering vil der i de fleste tilfælde være en koncentrationsafhængig risiko for skadelig påvirkning. Men også varigheden af eksponeringen har betydning. Biomonitering er derudover også kun god til bedømmelse af udsættelser for påvirkninger med en vis halveringstid. Som figur 5 og 6 viser, vil stoffer med meget kort halveringstid kun kunne måles kort tid efter eksponering, og det vil være tilfældigt om måletidspunktet netop falder sammen med eksponeringstidspunktet. Risikoen vil afhænge af graden af eksponering og af stoffets toksikologiske egenskaber - er det allergifremkaldende, reproduktionstoksisk, genotoksisk eller kræftfremkaldende og har det evt. akutte virkninger.

Biobanker

I Persondataloven defineres en biobank som et manuelt register, hvor væv betragtes som personoplysning. En biobank er en struktureret samling af menneskeligt biologisk materiale, der er tilgængeligt efter bestemte kriterier, og hvor oplysninger, der er forbundet med det biologiske materiale, kan henføres til enkeltpersoner. Der er stigende fokus på biobanker, da de fleste projekter med indsamling af biologiske prøver i dag ender som biobanker. Udnyttelse af oplysninger i biobankerne beror på en række faktorer knyttet til prøvetekniske og etiske forhold. En række analyser kræver indsamling, forarbejdning og opbevaring af prøver efter særlige protokoller, der sikrer, at prøverne er af tilstrækkelig god kvalitet. Ved indsamling af store mængder prøver er det tillige væsentligt, at prøverne kan genfindes og at der er éntydige, men ikke personidentificerbare koder, på prøverne.

Deltagelse i undersøgelser, som indebærer donation af biologiske prøver med henblik på analyser i et konkret projekt og evt. fremtidige projekter, kræver anmeldelse til Videnskabs-etisk Komite og Datatilsynet. Anmeldelsen indebærer udarbejdelse af informationsmate-

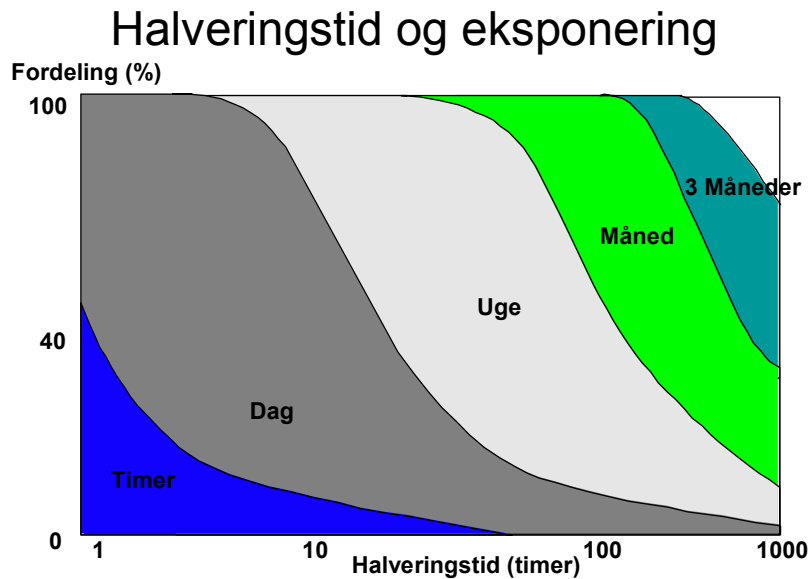
riale, informeret samtykke og retningslinier for tilbagemelding til deltagerne samt evt. videre anvendelse af oplysningerne. Det skal altid være fuldstændig frivilligt, om man vil deltage i en undersøgelse, og man skal til enhver tid kunne trække sig ud af en undersøgelse. Det er almindeligt, at deltagere efter anmodning kan få egne oplysninger fra analyser m.m. oplyst.

I forbindelse med et igangværende EU-projekt med prøver fra mødre og børn har Datatilsynet fastsat en række vilkår, som det fremgår af bilaget side 38: Uddrag af vilkår for internationalt orienteret biobank med danske prøver.

Perspektiver

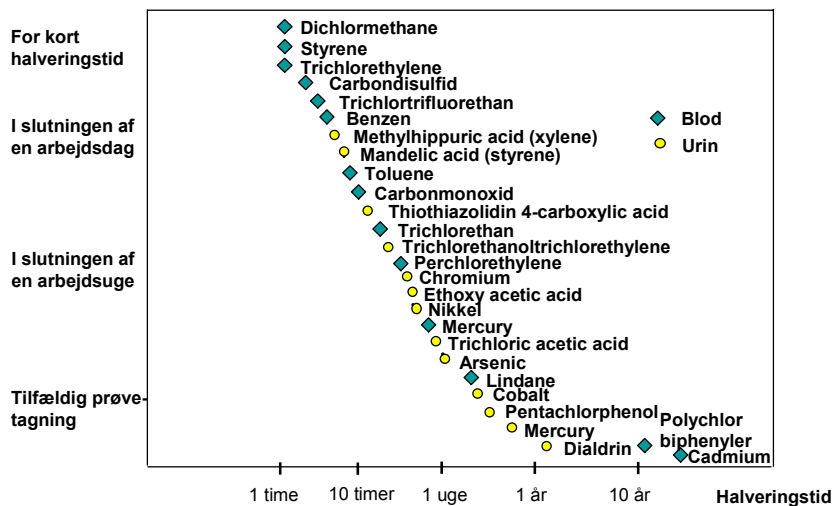
Med det stigende fokus på eksponering for miljøfarlige stoffer og individuel risiko, er det forudsigeligt, at befolkningen ønsker mere viden om kilder og eksponering. Man kan derfor forestille sig, at det bliver mere og mere almindeligt for borgerne at deltage i undersøgelser af koncentrationer af udvalgte stoffer i egne vævsvæsker. Biomonitering indgår også i strategiplanen for miljø og sundhed i Danmark (6). I USA har man meget omfattende screeningsaktiviteter af den generelle befolkning, ligesom der er overvågningsaktiviteter i såvel Tyskland som i Belgien og Sverige. I de arktiske lande, inklusive Grønland, monitoreres både miljø og mennesker via "Arctic Monitoring and Assessment Programme" (AMAP). I overvågningen af den arktiske lokalbefolkning indgår monitoring af en række miljøfremmede stoffer, eksempelvis PCB, bromerede flammehæmmere, dioxinlignende stoffer samt en række andre POP'er og tungmetaller. I denne overvågning indgår blandt andet også biomarkører som hormon- og dioxinlignende aktivitet i blod, sædkvalitet, misdannelser og fødselsvægt.

Med det kommende EU-biomoniteringsprogram er der udsigt til at Danmark kan komme med i basisaktiviteter omkring bly, kviksølv og cadmium samt phthalater og bromerede flammehæmmere (7).



Figur 5. Sammenhæng mellem et stofs halveringstid i kroppen (X-aksen) og fordeling/tilstedeværelse i kroppen. Stoffer med kort halveringstid kan kun måles i få timer efter eksponering, medens stoffer med måneders halveringstid vil kunne måles i måneder efter eksponering. (efter Jytte Molin Christensen).

Prøvetagningstidspunkt og halveringstid



Figur 6. Sammenhæng mellem et stofs halveringstid i blod og urin og optimalt prøvetagningstidspunkt (fra (8)).

Referencer

1. Jesper Bo Nielsen og Jesper Kristiansen. *Undersøgelse af effekten af intervention på børns eksponering for bly*. Miljøprojekt nr. 845, 2003. Teknologiuudviklingsprogrammet for jord- og grundvandsforurening, Miljøstyrelsen.
2. Christensen JM, Rasmussen K, Kjeldsen NJ. *Vurdering af sundhedsrisiko i et arsen- og blyforurenede område. Biologisk monitorering anvendt i Mundelstrup*. Ugeskr Læger 1991;153: 2564-8.
3. Johansen P, Petersen HS, Asmund G, Riget FF. *Bly i blod fra mennesker i Nuuk, Grønland - en vurdering af blyhagl fra fugle som forureningskilde*. Faglig rapport fra DMU 2004, nr. 510.
4. Fromberg A, Larsen EH, Hartkopp H, Larsen JC, Granby K, Jørgensen K, Rasmussen PH, Cedrberg T, Christensen T. *Chemical contaminants. Food monitoring 1998-2003. Part 1. Fødevarerapport 2005:1*.
<http://www.foedevarestyrelsen.dk/forside.htm>
Klik på publikationer/fødevarerikkerhed
5. *At-vejledning C.0.8 om arbejde med bly*. Arbejdstilsynet, marts 2002.
6. Miljø og sundhed hænger sammen. Strategi og handlingsplan for at beskytte befolkningens sundhed mod miljøfaktorer. Miljøstyrelsen 2003.
<http://www.mst.dk>
Klik på udgivelser og søg på miljø og sundhed hænger sammen.
7. Knudsen LE. *Biomonitoring i Danmark – en mulighed som en del af et EU program*. Miljø og Sundhed 2007;33:3-7.
8. Christensen J, Garde AH, Hansen AM, Kristiansen J, Knudsen LE. *Biomarkører og biologisk monitorering*. In: Midtgård U, Simonsen L, Knudsen LE (eds). Toksikologi i arbejdsmiljøet bind 1 (basisbog). Arbejdsmiljøinstituttet 1999.

Bilag. Uddrag af vilkår for internationalt orienteret biobank med danske prøver, godkendelse fra Datatilsynet af projekt med målinger af biomarkører. NEWGENERIS - Newborns and genotoxic exposure risks - med deltagere fra en række EU-lande.

Datatilsynet meddeler hermed tilladelse til projektets gennemførelse, jf. persondatalovens § 50, stk. 1, nr. 1. Datatilsynet fastsætter i den forbindelse nedenstående vilkår:

- Professor Lisbeth E. Knudsen er **ansvarlig for overholdelsen af de fastsatte vilkår**.
 - Oplysningerne må **kun anvendes til brug for projektets gennemførelse**.
 - Behandling af personoplysninger må kun foretages af den dataansvarlige eller på foranledning af den dataansvarlige og på dennes ansvar.
 - Enhver, der foretager behandling af projektets oplysninger, skal være **bekendt med de fastsatte vilkår**.
 - De fastsatte vilkår skal tillige iagttages ved behandling, der foretages af databehandler.
 - Lokaler, der benyttes til opbevaring og behandling af projektets oplysninger, skal være indrettet med henblik på at **forhindre uvedkommende adgang**.
 - Behandling af oplysninger skal tilrettelægges således, at **oplysningerne ikke hændeligt eller ulovligt tilintetgøres, fortabes eller forringes**. Der skal endvidere foretages den fornødne kontrol for at sikre, at der ikke behandles urigtige eller vildledende oplysninger. **Urigtige eller vildledende oplysninger eller oplysninger, som er behandlet i strid med loven eller disse vilkår, skal berigtiges eller slettes**.
 - Oplysninger må **ikke opbevares på en måde, der giver mulighed for at identificere de registrerede** i et længere tidsrum end det, der er nødvendigt af hensyn til projektets gennemførelse.
 - En eventuel offentliggørelse af undersøgelsens resultater må **ikke ske på en sådan måde, at det er muligt at identificere enkeltpersoner**.
 - Prøver med biologisk materiale og biologisk **materiale i biobanker skal opbevares forsvarligt aflåst**, således at uvedkommende ikke har adgang til det, og på en sådan måde, at det sikres, at materialet ikke fortabes, forringes eller hændeligt eller ulovligt tilintetgøres.
 - Hvis der skal indsamles oplysninger hos den registrerede (ved interview, spørgeskema, klinisk eller paraklinisk undersøgelse, behandling, observation m.v.) skal der **uddeles/fremsendes nærmere information om projektet**. Den registrerede skal heri oplyses om den dataansvarliges navn, formålet med projektet, at det er frivilligt at deltage, og at et samtykke til deltagelse til enhver tid kan trækkes tilbage. Hvis oplysningerne skal videregives til brug i anden videnskabelig eller statistisk sammenhæng, skal der også **oplyses om formålet med videregivelsen samt modtagerens identitet**.
- Den registrerede bør endvidere oplyses om, at projektet er anmeldt til Datatilsynet efter persondataloven, samt at Datatilsynet har fastsat nærmere vilkår for projektet til **beskyttelse af den registreredes privatliv**.
- **Den registrerede har ikke krav på indsigt i de oplysninger, der behandles om den pågældende**.
 - Ved behandling hos databehandler skal der indgås en skriftlig aftale herom mellem den dataansvarlige og databehandleren. Det skal fremgå af aftalen, at **databehandleren alene handler efter instruks fra den dataansvarlige**, og at oplysninger ikke må anvendes til databehandlerens egne formål. Databehandleren skal desuden give den dataansvarlige tilstrækkelige oplysninger til, at denne til enhver tid kan sikre sig, at Datatilsynets vilkår kan overholdes, og at de bliver overholdt.
 - Hvis databehandleren er etableret i en anden medlemsstat, skal det desuden fremgå af aftalen, at de **yderligere bestemmelser om sikkerhedsforanstaltninger for databehandlere, som eventuelt er fastsat i den medlemsstat**, hvor databehandleren er etableret, også er gældende for databehandleren.

Til NEWGENERIS ønskes videregivet et antal vævsprøver, der skal sendes til analyse hos de deltagende institutioner. (Se om projektet på www.newgeneris.org).

Det fremgår, at prøverne alene forsynes med en kode. Koden kendes kun af projektledelsen i Danmark, og vil ikke blive videregivet eller udleveret til andre. Det fremgår endvidere, at **institutionerne efter endt analyse enten vil destruere vævet eller returnere prøvemateriale til Dem.**

Datatilsynet kan hermed meddele tilladelse til den ønskede videregivelse af vævsprøver til brug i EU-projektet NEWGENERIS, jf. persondataloven § 10, stk. 3. Tilladelsen gives på følgende vilkår: Oplysningerne må udelukkende videregives til EU-projektet NEWGENERIS til brug i for dette projektets formål. NEWGENERIS' koordinator skal bekræfte følgende over for Dem: Oplysningerne vil udelukkende blive anvendt i det videnskabelige projekt NEWGENERIS.

Projektet overholder relevant persondataskyttelseslovgivning i EU.

Oplysningerne vil ikke blive yderligere videregivet.

Anmeldelsen offentliggøres i fortegnelsen over anmeldte behandlinger på Datatilsynets hjemmeside www.datatilsynet.dk.

Persondataloven kan læses/hentes på Datatilsynets hjemmeside under punktet "Lovgivning".

Udvalgt essentiel lovgivning vedr. databeskyttelse:

Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use;

Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data;

Commission Decision on standard contractual clauses for the transfer of personal data to third countries, under Directive 95/46/EC - 15.06.01 (2001/497/EC);

Helsinki Declaration (adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964; amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975; the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983; the 41st World Medical Assembly Hong Kong, September 1989, the 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996 and the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000);

Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine (Convention on Human Rights and Biomedicine, Oviedo, April 4th 1997);

Recommendations of the European Group on Ethics in Science and New Technologies in their Opinion No. 11 of 21 July 1998 on Ethical Aspects of Human Tissue Banking.

Estimering af eksponering for mikroorganismer i forbindelse med risikovurdering

Af Tine Hald, Zoonosecentret, Fødevareinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet

Mikrobiologisk risikovurdering (MRA) er et internationalt anerkendt koncept, beskrevet i en international standard af ”Codex Alimentarius Committee” og som ifølge WHO/FAO bør ligge til grund for risikovurderinger af sygdomsfremkaldende mikroorganismer i fødevarer (1). MRA er et centralt beslutningsværktøj for myndigheder og producenter til vurdering af fødevarsikkerhed og fastlæggelse af principper for fremtidens forbrugerbeskyttelse. Sammenlignet med risikovurdering af kemiske stoffer i fødevarer er den formaliserede risikovurdering af mikroorganismer et relativt nyt begreb, som dog forholdsvist hurtigt er blevet populært og har vundet indpas hos myndigheder verden over.

Den mikrobiologiske risikovurdering består af følgende fire hjørnen: 1) hazard identifikation, 2) hazard karakterisering, 3) eksponeringsvurdering og 4) risikokarakterisering, hvor hazard kan være en hvilken som helst mikrobiologisk fare, som f.eks. sygdomsfremkaldende bakterier, vira, parasitter eller bakterielle toksiner. MRA er en systematisk proces, som har til formål at identificere og beskrive uønskede effekter og konsekvenser af mikroorganismer samt deres sandsynlighed for at medføre sygdom hos mennesker ved eksponering gennem fødevarer, vand, miljø, etc.

Fødevarebåren sygdom kan opstå når mennesker indtager fødevarer, der er kontamineret med sygdomsfremkaldende mikroorganismer. Det er dog langt fra alle eksponeringer, der medfører infektion eller sygdom. Risikoen vil blandt andet afhænge af den pågældende mikroorganismes virulens, dosis som indtages (dvs. antallet af mikroorganismer) samt den enkelte persons modtagelighed for infektion. Risikoen for sygdom er derfor en kombination af sandsynligheden for eksponering og sand-

synligheden for, at eksponeringen vil resultere i en infektion og efterfølgende i sygdom. Dertil kommer så, at sygdommens karakter kan variere meget fra f.eks. en enkelt dag med dårlig mave til alvorligt komplicerede forløb med blodforgiftning og i yderste konsekvens med døden til følge.

Denne artikel beskriver principperne for og metoderne der anvendes ved mikrobiologisk eksponeringsvurdering, dvs. 3. sten i den mikrobiologiske risikovurdering. Dosis-respons forhold er pr. definition inkluderet i ”hazard karakterisering” og vil derfor ikke blive gennemgået her.

En eksponeringsvurdering vil typisk vurdere forekomsten af en bestemt sygdomsfremkaldende mikroorganisme eller gruppe af mikroorganismer i en bestemt fødevarer, f.eks. *Salmonella* Enteritidis i æg. Hvis relevant kan vurderingen også inddrage eksponering fra andre potentielle smitteveje og smitekilder (f.eks. andre fødevarer, vand og/eller direkte kontakt med inficerede dyr). En eksponeringsvurdering, der inddrager alle relevante kilder, er en af flere metoder til at skaffe viden om det relative bidrag fra forskellige kilder. Denne disciplin kaldes på engelsk ”human illness attribution” og vil kort blive omtalt sidst i denne artikel.

Eksponeeringsvurdering

Eksponeeringsvurdering er den kvalitative og/eller kvantitative estimering af sandsynligheden for at indtage sygdomsfremkaldende mikroorganismer via fødevarer. En kvalitativ vurdering er en deskriptiv eller kategorisk behandling af data (f.eks. kan en sandsynlighed for kontaminering beskrives ved lav, middel eller høj), mens en kvantitativ vurdering består

af en matematisk analyse af numeriske data, hvor resultatet typisk beskrives ved en sandsynlighedsfordeling. Hvis de nødvendige data og ressourcer er tilgængelige, vil en kvantitativ vurdering som regel være at foretrække, da databehandling og -analyser kan foretages mere objektivt end for en kvalitativ analyse. Kvalitativ vurdering kan dog være særdeles værdifuld i situationer med få eller ingen numeriske data eller hvor vurderingen er begrænset af ressourcer (tid eller penge). En kvalitativ vurdering kan også fungere som en forløber for en kvantitativ vurdering, hvor formålet er at vurdere, om der er overhovedet er et problem, som bør undersøges kvantitativt. Et eksempel på en systematisk kvalitativ vurdering af Verotoksin-producerende *E. coli* O157 i pasteuriseret mælk er beskrevet af Clough et al. (2).

I det følgende fokuseres på den kvantitative eksponeringsvurdering, som kan inddeles i to kategorier: Deterministisk og stokastisk. Den deterministiske metode anvender punkt-estimer, dvs. enkeltværdier, som input til modellen. Vil man for eksempel estimere det gennemsnitlige antal af en specifik mikroorganisme som en person eksponeres for kombineres den gennemsnitlige prævalens og koncentration af mikroorganismen i fødevarer med den gennemsnitlige mængde af fødevarer, der konsumeres pr. person. I modsætning hertil gør den stokastiske fremgangsmåde brug af alle tilgængelige data (og ikke kun gennemsnitsværdier) og input parametrene beskrives ved sandsynlighedsfordelinger (og ikke ved enkeltværdier). Den stokastiske metode er således mere kompleks end den deterministiske, men giver til gengæld også et mere realistisk billede af den aktuelle risiko ved at inkludere betydningen af den statistiske usikkerhed og biologiske variabilitet i resultatet.

Eksponeringsvurderingsdelen i MRA er en ret dynamisk proces, fordi mikroorganismer kan multipliceres og/eller inaktiveres gennem de forskellige trin i fødevarerproduktionskæden. Da det meget sjældent er muligt at måle koncentrationen af mikroorganismer på indtagelsestidspunktet, anvendes matematiske modeller

til at estimere dette. Der tages som regel udgangspunkt i tilgængelige data om prævalens og koncentration af mikroorganismen i fødevarer et givet sted i produktionskæden, hvorefter forskellige faktorer indflydelse på prævalens og koncentration i resten af produktionskæden og frem til den endelige forbruger estimeres (figur 1). Resultatet af en kvantitativ eksponeringsvurdering vil typisk være:

- Antallet af kontaminede portioner dvs. prævalensen (P).
- Antallet af specifikke mikroorganismer i en kontamineret portion dvs. koncentrationen (N).

I en stokastisk model vil begge parametre beskrives ved sandsynlighedsfordelinger.

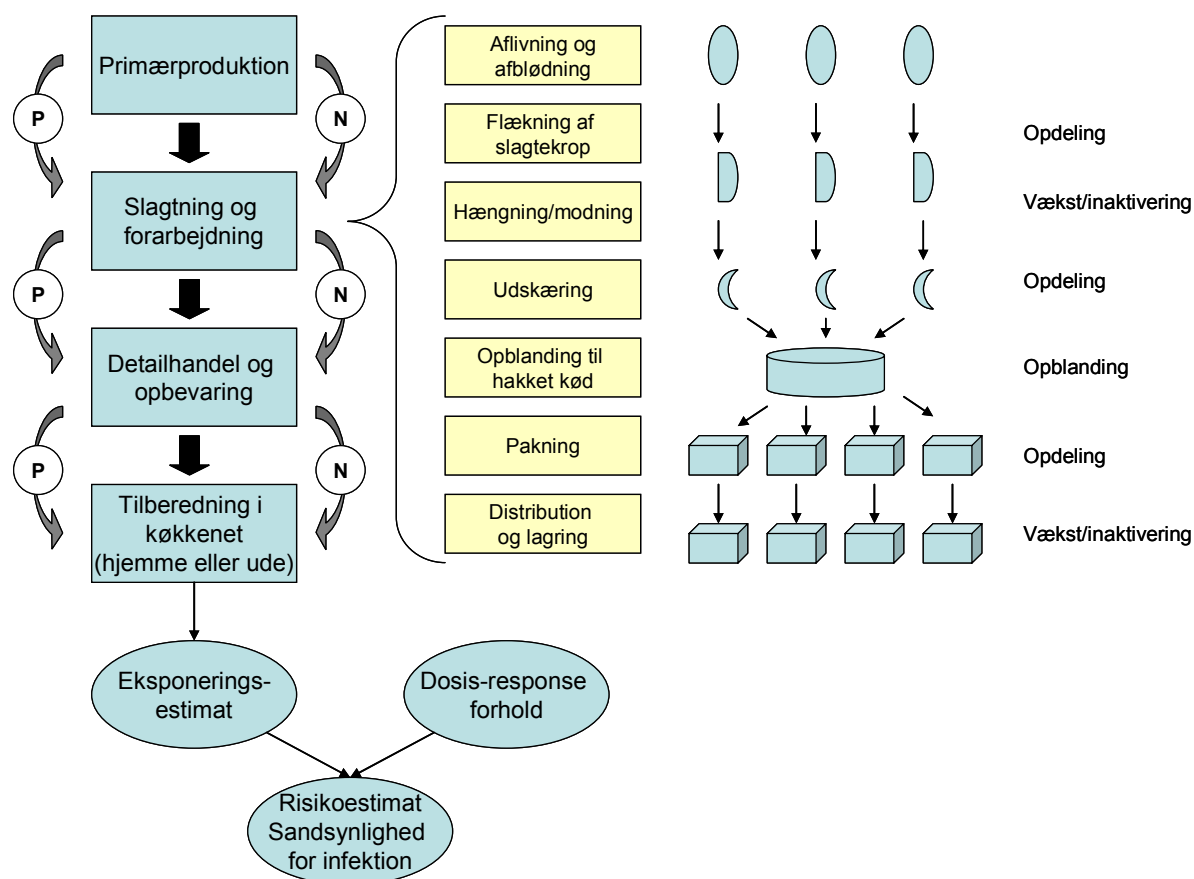
For vira og parasitter, der ikke multipliceres i fødevarer, vil prævalens og koncentration samt forhold, der påvirker inaktivering af mikroorganismer, være de primære input parametre. For bakterier og svampe, hvor vækst i fødevarer er mulig og vurderes at være af betydning, må man tillige tage højde for forhold, der har indflydelse på vækstpotentialet. "Miljøfaktorer" der kan påvirke vækst og inaktivering af mikroorganismer inkluderer temperatur, pH, vandaktivitet, tilstedeværelse af næringsstoffer, tilstedeværelse af konserverings-/dekontamineringsmidler, tilstedeværelse af andre eventuelt konkurrerende mikroorganismer samt tidsrummet i hvilket mikroorganismerne udsættes for disse miljøfaktorer. I eksponeringsvurderinger modelleres effekten af miljøfaktorer på mikroorganismernes kinetik ved anvendelse af mikrobiologiske prædiktive modeller, hvoraf der findes flere typer (5). Det er dog vigtigt at holde sig for øje, at disse modeller sjældent er udviklet til eksponeringsvurderinger som defineret her og derfor ikke som udgangspunkt inkluderer den usikkerhed og variabilitet, som er ønsket i en kvantitativ vurdering (6). For eksempel kan der være stor variation mellem bakteriestammer af samme art med hensyn til i hvilket temperaturinterval de kan vokse og hvor hurtigt de vokser (7).

Tabel 1. MPRM metodens seks basale processer og deres effekt på prævalensen (P), antallet af mikroorganismer i alle enheder (N) og enhedsstørrelsen (U).

	Effekt på P	Effekt på N	Effekt på U
Vækst	=	+	=
Inaktivering	-	-	=
Opblanding	+	=	+
Opdeling	-	=	-
Bortskaffelse	-	-	=
Krydskontaminering	+	-/=/+	=

=: ingen effekt; +: stigning; -: reduktion

Adapteret efter Nauta (6)



Figur 1. Trin i en jord-til-bord eksponeringsvurdering eksemplificeret ved produktion af hakket kød. Faktorer, der har betydning for prævalens (P) og/eller antallet af mikroorganismer (N), bør indgå i modellen. Til højre i figuren er vist detaljerne for slagtning og forarbejdningsprocessen, herunder effekten på enhedsstørrelsen, samt hvilke basale MPRM processer, der er tildelt hvert trin. Modifieret efter Lammerding & Fazil (3) og Nauta et al. (4).

Jord-til-bord modeller

Formålet med en mikrobiologisk risikovurdering vil i stor udstrækning bestemme strukturen og detaljeringsgraden af eksponeringsdelen. Hvis det primære formål er at estimere risikoen af en bestemt fødevarer-patogen kombination, eksempelvis udtrykt som det årlige antal infektioner i en veldefineret population, bør man anvende data så tæt på indtag som muligt, f.eks. data fra detailhandlen. Denne metode anvendes også, hvis man ønsker at foretage en risikorange-ning af flere forskellige kilder og/eller mikroorganismer.

Oftentimes ønsker man imidlertid at belyse, hvilke faktorer der har størst indflydelse på den endelige prævalens og koncentration i fødevarer samt undersøge effekten af mulige metoder til at reducere forekomsten. I så fald skal man så vidt muligt inkludere data fra hele produktionskæden, hvilket populært kaldes for en "jord-til-bord model". Fordelen ved en jord-til-bord model er, at den er i stand til relativt detaljeret at beskrive dynamikken af fødevarerborne mikroorganismer gennem produktionskæden. Metoden er derimod mindre egnet til at forudsige en absolut risiko for en population, hvilket blandt andet skyldes, at usikkerheden på estimaterne øges med antallet af faktorer, der introduceres i modellen og jo længere væk fra forbrugeren data inkluderes (8). Derudover begrænses jord-til-bord modellerne ofte af manglende data, hvilket er med til at øge usikkerheden yderligere. Resultater fra en jord-til-bord model bruges derfor primært til at foretage relative sammenligninger af forskellige faktoreres indflydelse på den endelige risiko. Det kunne for eksempel være at belyse den relative ændring i effekt ved introduktion af forskellige interventionsmetoder.

Nauta (6) har foreslået, at man i jord-til-bord modeller anvender de såkaldte "modular process risk models" (MPRMs). Princippet er, at alle procestrin i en fødevarerproduktionskæde kan inddeles i seks basale processer (moduler): enten en af to mikrobiologiske processer: vækst eller inaktivering, eller en af fire håndteringsprocesser: opblanding, opdeling, bortskaf-

felse eller krydskontaminering. Har man først fået inddelt produktionskæden i procestrin og tildelt hvert procestrin en af ovenstående moduler, kan man ved at linke output og input parametre fra de forskellige procestrin modellere mikroorganismernes skæbne gennem produktionskæden. Tabel 1 viser en oversigt over effekten af de seks forskellige basale processer på prævalensen (andelen af kontaminerede enheder), koncentrationen (antallet af mikroorganismer pr. enhed) og enhedens størrelse. Det er her vigtigt at have en klar definition af, hvilken enhed der er tale om i de forskellige procestrin. Det kan f.eks. være en slagtekrop, en pakke hakket kød eller en karton mælk. Hvis der er tale om opblanding eller opdeling, vil enheden desuden ændre sig gennem processen og vil som regel til slut være defineret som en portionsstørrelse. I figur 1 er vist et eksempel på en MPRM model for produktionen af hakket kød.

Data til eksponeringsvurdering

Data og informationer, der anvendes i eksponeringsvurderinger, stammer fra mange forskellige kilder. Indsamling, tolkning og analyse af data kræver desuden ofte involvering af eksperter inden for flere forskellige faglige discipliner, herunder molekylær mikrobiologi, mikrobiel økologi og fysiologi, fødevarerprocessteknologi, klinisk mikrobiologi, veterinær og human epidemiologi, statistisk databehandling og matematisk modellering.

Prævalensdata stammer typisk fra nationale overvågningsprogrammer eller fra landsdækkende eller regionale kortlægningsundersøgelser. Her er det ofte nationale eller regionale veterinær- og/eller fødevarermyndigheder, der ligger inde med data. Kvantitative undersøgelser af forekomsten af mikroorganismer i fødevarer er kun sjældent et led i en national overvågning, hvorfor data vedr. koncentrationen af mikroorganismer ofte tages fra kortlægningsundersøgelser eller forskningsprojekter. Såfremt der ikke eksisterer relevante og/eller tilgængelige nationale eller regionale data kan evt. tilgængelige internationale data benyttes. Industrien (fødevarerproducenter, brancheorga-

nisationer, etc.) kan også være i besiddelse af relevante data.

Mikrobiologisk eksponeringsvurdering kræver også et ret deltaljeret kendskab til den fødevarerproces, som man forsøger at modellere. Det vil her være nødvendigt at tage kontakt til eksperter på de forskellige led i fødevarerproduktionskæden for at få oplysninger om eksempelvis forarbejdningsmetoder, pakningsforhold, distribution og lagring. Specielt oplysninger, som har betydning for mikroorganismernes overlevelse, vækst og spredning, er vigtige, herunder tid- og temperaturforhold, pH, vandaktivitet, eventuelle dekontamineringsprocesser, etc.

Foruden data fra selve produktionskæden inkluderer eksponeringsvurderinger også indtogsdata, dvs. hvad er det gennemsnitlige indtag (pr. dag, uge eller år pr. person) af fødevarer og hvad er den gennemsnitlige portionsstørrelse (evt. opdelt på alder og køn). Faktorer som f.eks. socioøkonomiske, kulturelle, geografiske og sæsonmæssige forhold kan have indflydelse på indtaget. I Danmark indsamler Fødevarerinstitutionen, DTU, løbende data om danskernes kostvaner.

Hvis relevant og muligt bør eksponeringsvurderingen tage hensyn til særlig udsatte grupper, som spædbørn, børn, gamle, kronisk syge samt andre immunkompromitterede personer, der kan have andre spisevaner og som ofte er mere modtagelige for infektion end den gennemsnitlige population.

Som det fremgår, er det at foretage en eksponeringsvurdering en ret dataintensiv proces, og man må desværre ofte konstatere, at relevante data ikke eksisterer. I sådanne situationer er det blevet mere og mere udbredt at anvende ekspertvurderinger. Disse er jo ikke ”dokumenteret” viden, men er trods alt baseret på eksperter erfaringer og deres tolkning af tilgængelig information. Analyse og tolkning af ekspertvurderinger er en videnskab i sig selv (9) og vil ikke blive diskuteret yderligere her.

Endelig er det vigtigt at holde sig for øje, at de anvendte data og informationer sjældent er ind-

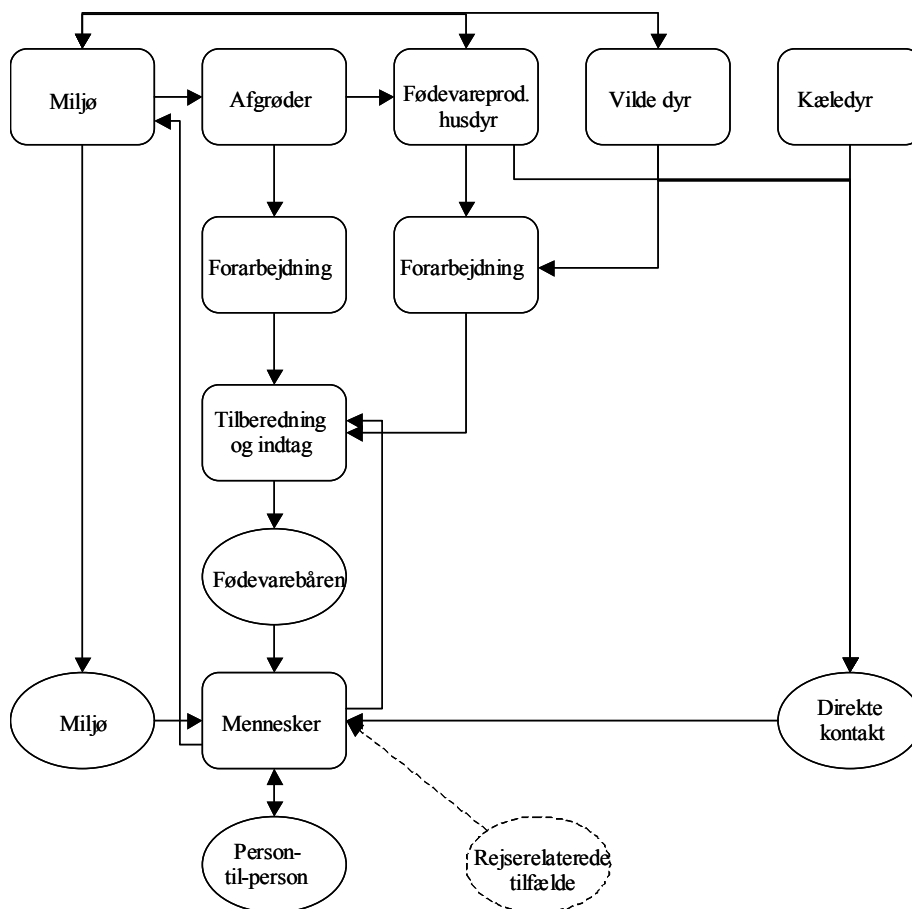
samlet med det formål at skulle bruges i en eksponeringsvurdering, hvilket ofte gør, at data ikke er fuldstændig repræsentative for den aktuelle model. Det kan for eksempel være data fra undersøgelser, der er foretaget i en anden tidsperiode og/eller i et andet geografisk område. Hvis der foreligger data fra flere relevante studier, vil man ofte forsøge at kombinere disse for at reducere den statistiske usikkerhed. Inkludering af data fra flere studier kræver foruden hensyntagen til forskelle i tid og geografi også, at der tages stilling til de anvendte mikrobiologiske metoders sensitivitet og specificitet. Det er vigtigt at erkende brugen af ikke-repræsentative data, herunder vurdere betydningen for resultatet af den samlede eksponeringsvurdering.

Human illness attribution - smittekilde-regnskab

Mange af de infektioner som typisk forbindes med fødevarer kan også pådrages via andre smitteveje, f.eks. via forurenede drikke- eller badevand, kontakt til levende dyr eller person-til-person smitte (figur 2). Dertil kommer, at den fødevarerborne smitte i sig selv kan ske via mange forskellige fødevarer.

For at identificere og især prioritere indsatsen mod fødevarerborne infektioner er det nødvendigt at have kendskab til, hvilke kilder der er de vigtigste og hvor stor en andel af infektionerne, de kan drages til ansvar for. Denne forholdsvis nyligt definerede ”disciplin”, hvor antallet af humane infektioner fordeles relativt eller absolut på forskellige kilder, går på engelsk under navnet ”human illness attribution” eller ”source attribution”, og til dette arbejde anvendes i dag en række forskellige epidemiologiske og mikrobiologiske metoder, f.eks. eksponeringsvurdering, mikrobiologisk typning af mikroorganismer, analytiske epidemiologiske metoder, populationsstudier og ekspertvurderinger.

Metoderne har hver deres fordele og ulemper og deres anvendelighed vil være afhængig af det nærmere formål med vurderingen. I det følgende beskrives kort to af metoderne, som



Figur 2. Smitteveje for infektioner, der ofte forbindes med fødevarer.

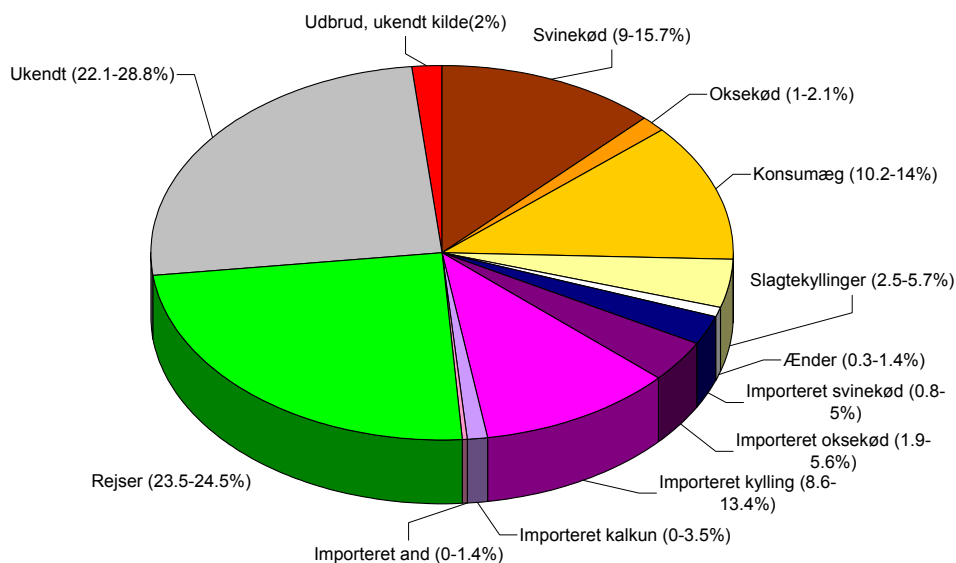
begge indeholder elementer af mikrobiologisk eksponeringsvurdering som beskrevet ovenfor. Disse er sammen med de analytiske epidemiologiske metoder desuden fokus for et EU-finansieret projekt ledet af Fødevareinstituttet, DTU (se evt. <http://www.medvetnet.org/cms/templates/doc.php?id=60>). For en uddybende beskrivelse af metoder til human illness attribution, herunder en diskussion af styrker og svagheder, henvises til Batz et al. (10).

Eksponeringsvurdering

Eksponeringsvurdering er først for nylig blevet beskrevet som en metode til human illness attribution og dokumentation for metodens anvendelighed til dette formål afventes. Princippet er som beskrevet ovenfor at kvantificere menneskers eksponering for specifikke mikro-

organismer fra en række reservoirer (dyr) eller kilder (fødevarer, vand, etc.), hvor eksponeringen estimeres separat for hver kilde/reservoir. Modellen estimerer eksponeringen pr. person pr. dag set som et gennemsnit over en nærmere specificeret population (f.eks. alle indbyggere i Danmark).

For fødevarekilder (og vand) estimeres den gennemsnitlige eksponering ved at multiplicere det daglige indtag, proportionen af kontaminerede fødevarer, koncentrationen af mikroorganismen i kontaminerede produkter samt antallet af mikroorganismer, der i sidste ende indtages af forbrugeren efter håndtering og tilberedning. For fødevarer der indtages rå er sidstnævnte proportion lig 1; for fødevarer der varmebehandles før indtag ligger denne proportion mellem 0 og 1. Værdier over 0 tilskrives



Figur 3. Kilder til humane *Salmonella* infektioner i Danmark, 2005. Vurderet på baggrund af mikrobiologisk typning af isolater fra dyr, fødevarer og mennesker.

enten utilstrækkelig varmebehandling eller krydskontaminering under tilberedning. Eksponering fra direkte kontakt til dyr er ofte vanskelig at estimere, da det involverer estimering af nogle parametre, som der sjældent er data for. Dette drejer sig for eksempel om hyppighed af kontakter mellem mennesker og den pågældende dyreart, sandsynligheden for at indtage kontamineret materiale (typisk fæces) ved kontakt samt mængden af kontamineret materiale, som indtages.

Når eksponering fra samtlige smitteveje er estimeret, kan resultaterne rangeres for at identificere de mest betydningsfulde kilder. I princippet bør summen af alle eksponeringer give den totale eksponering, hvilket - igen i princippet - burde kunne omregnes til et totalt antal tilfælde ved anvendelse af en passende dosis-respons kurve. Der er dog ofte mange mangler i data og omfattende usikkerhedsanalyser er en essentiel komponent af beregningerne.

Et eksempel på anvendelse af eksponeringsvurdering stammer fra Holland, hvor Evers et al. (11) har foretaget en omfattende analyse af human eksponering for *Campylobacter*. Forfat-

terne estimerer her den gennemsnitlige dosis af *Campylobacter* indtaget pr. person pr. dag set som et gennemsnit over den hollandske population. I alt undersøgte de 33 separate smitteveje inden for kategorierne fødevarer (animalsk eller vegetabilsk oprindelse, rå eller tilberedt), kontakt til dyr (kæledyr, produktionsdyr og "klappegeder/får/kaniner" i zoologiske haver eller på besøgsbondegårde) samt vand (badevand og drikkevand). Omkring 2/3 af eksponeringen kunne relateres til direkte kontakt med dyr, mens 1/3 var relateret til fødevarer. Vand bidrog kun med 1 % af den totale eksponering. Inden for fødevarer var det rå eller utilstrækkeligt varmebehandlet mad, som bidrog mest, med kylling som den vigtigste kilde.

Mikrobiologisk typning af mikroorganismer

Princippet er at karakterisere mikroorganismer vha. diskriminatoriske typningsmetoder (f.eks. serotypning, fagtypning, antibiotikaresistensbestemmelse og pulsed-field gel elektroforese) og derefter sammenligne forekomst og fordeling af undertyper i forskellige kilder med fordelingen hos mennesker (registrerede sygdoms-

tilfælde). Metodens anvendelse er begrænset til de mikroorganismer for hvilke det kan påvises, at nogle undertyper er stærkt associeret med et enkelt reservoir. Sådanne undertyper betragtes som indikatorer for reservoirs/kildens betydning for mennesker ved at antage, at stort set alle infektioner forårsaget af disse undertyper stammer fra det/den pågældende reservoir/kilde. Undertyper, der forekommer i flere forskellige reservoirer/kilder, fordeles derefter relativt i forhold til ”indikator typerne”.

Indtil videre har denne metode primært fundet anvendelse for *Salmonella* (12), om end der er aktiviteter i gang for at forsøge at applicere den på *Campylobacter* i New Zealand og verocytotoksinproducerende *E. coli* (VTEC) i Europa.

I Danmark har vi årligt igennem de sidste ca. 15 år udarbejdet det såkaldte ”*Salmonella* smittekilderegnskab” (figur 3), som er et af de første eksempler (hvis ikke det første) på hvordan MRA og zoonoseovervågning kan integreres. Siden 1999 har metoden været baseret på en matematisk model, der, med udgangspunkt i de danske overvågningsdata, årligt estimerer det kvantitative bidrag, dvs. antallet af registrerede humane tilfælde fra hver af de mest betydningsfulde reservoirer/fødevarer. Modellen estimerer antallet af humane tilfælde forårsaget af hver *Salmonella* undertype (sero- og fagtyper, samt resistensprofiler) og kilde som en funktion af prævalensen af undertyperne i kilderne samt mængden af fødevarer, som indtages. For at tage højde for forskelle mht. f.eks. overlevelse og virulens mellem undertyper, estimerer modellen for hver undertype en ”typefaktor”, der kan give en ide om den relative forskel mellem undertyper. På lignende vis estimeres en ”kildefaktor”, som bl.a. tager højde for forskelle i overvågningsprogrammer. Resultaterne har blandt andet været brugt af myndighederne til at vurdere behovet for nye eller effekten af eksisterende kontrolinitiativer.

Referencer

1. CAC (Codex Alimentarius Commission) 1999. *Principles and guidelines for the conduct of microbiological risk assessment*. CAC/GL-30.
2. Clough HE, Clancy D, French NP. *Verocytotoxigenic Escherichia coli O157 in pasteurized milk containers at the point of retail: a qualitative approach to exposure assessment*. Risk Anal 2006;26(5):1291-309.
3. Lammerding AM, Fazil A. *Hazard identification and exposure assessment for microbial food safety risk assessment*. Int J Food Microbiol 2000;58(3):147-57.
4. Nauta MJ. *A modular process risk model structure for quantitative microbiological risk assessment and its application in an exposure assessment of Bacillus cereus in a REPFED*. 149106 007: RIVM, Bilthoven, 2001.
5. Ross T, McMeekin TA. *Modeling microbial growth within food safety risk assessments*. Risk Anal 2003;23(1):179-97.
6. Nauta MJ. *Modelling bacterial growth in quantitative microbiological risk assessment: is it possible?* Int J Food Microbiol 2002;73(2-3): 297-304.
7. Delignette-Muller ML, Rosso L. *Biological variability and exposure assessment*. Int J Food Microbiol 2000;58(3):203-12.
8. Havelaar AH, Bräunig J, Christiansen K, Cornu M, Hald T, Mangen MJ, Mølbak K, Pielaat A, Snary E, Van Pelt W, Velthuis A, Wahlström H. *Towards an integrated approach in supporting microbiological food safety decisions*. Zoonoses Public Health 2007;54(3-4):103-17.
9. Van der Fels Klerx IHJ, Goossens LHJ, Saatkamp HW, Horst SH. *Elicitation of quantitative data from a heterogeneous expert panel: formal process and application in animal health*. Risk Anal 2002;22:67-81.
10. Batz MB, Doyle MP, Morris G, Painter J, Singh R, Tauxe RV, Taylor MR, Lo Fo Wong DMA. *Attributing Illness to Food*. Emerg Infect Dis 2005;11:993-9.
11. Evers EG, van der Fels-Klerx HJ, Nauta MJ, Schijven JF, Havelaar AH. *Campylobacter source attribution by exposure assessment*. Int J Risk Assessment and Management (in press).
12. Hald T, D Vose, HC Wegener, T Koupeev. *A Bayesian Approach to Quantify the Contribution of Animal-Food Sources to Human Salmonellosis*. Risk Anal 2004;24(1):255-69.

Eksponeringsvurderinger i forbindelse med risikovurdering af kemiske stoffer

Af Ole Ladefoged, Fødevarainstitutet, Danmarks Tekniske Universitet

Baggrund

Den generelle befolkning bliver eksponeret for kemiske stoffer ved inhalation af dampe, aerosoler og støv i luften (i indeklima såvel som udendørs), ved indtagelse af levnedsmidler, drikkevand og jord, ved oral kontakt med forbrugerprodukter samt ved hudkontakt med drikkevand, jord og forbrugerprodukter.

Princippet for eksponeringsvurderinger af industrikemikalier via miljøet og fra levnedsmidler, som følge af forureninger med kemiske stoffer eller med et naturligt baggrundsindhold, er en meget kompleks problematik. For vurdering af industrikemikalier findes der vejledning i Technical Guidens Document (TGD). Denne anvendes i forbindelse med eksponeringsvurderinger af de mange eksisterende og nye industrikemikalier, der har været vurderet af EU.

Miljøstyrelsen (MST) har iværksat en særlig indsats for at kortlægge kemiske stoffer i forbrugerprodukter. Projekterne fokuserer på risikoen ved direkte udsættelse/kontakt med produkter samt for indirekte udsættelse af mennesker via miljøet.

For levnedsmiddelområdet har der gennem mange år eksisteret en række metoder til at vurdere eksponering for en række forurenende stoffer i fødevarer fastsat ved Kommissionens Forordning nr. 1881/2006. Fødevarestyrelsen har fra 1983 til 2003 haft et overvågnings-system til bestemmelse af en række sporelementer, og der findes en detaljeret viden om de toksikologisk mest interessante metaller, som kviksølv, cadmium, bly m.fl. For en række organiske forureninger, herunder pesticider, PCB og dioxiner, er der fastsat grænseværdier for stofferne i fødevarer. Supplerende til EUs overvågningsprogrammer udarbejder Fødevaresty-

relsen projekter, der overvåger om grænseværdierne overholdes, eller kortlægningsundersøgelser til vurdering af andre eksponeringer fra specielle levnedsmiddelgrupper, eksempelvis tungmetaller i chokolade og kakao eller cadmium i kerner, cadmium indholdet i forskellige sorter af danske spisekartofler osv.

En potentielt betydende kilde til forureninger af levnedsmidler stammer fra materialer og genstande samt emballage, der er i kontakt med levnedsmidler. Området er reguleret af EU med hensyn til fastsættelse af migrationsgrænser fra emballage til levnedsmiddel.

Et nødvendigt led i vurdering af befolkningens eksponering for forureninger er kemiske analyser af indhold af kemikalier kombineret med kostundersøgelser, der vurderer den enkelte persons konsum. De danske kostundersøgelser hører til blandt de bedste i Europa. Det har stor betydning, især ved beregninger af eksponeringer via forbedrede metoder til probabilistiske (statistiske) eksponeringsvurderinger.

Eksponeringsvurdering for kemikalier via luft, jord og drikkevand

I tabel 1 er vist standard estimater for luft, jord og drikkevand, der har været anvendt af MST ved risikovurderinger og fastsættelse af sundhedsmæssigt baserede kvalitetskriterier for luft, jord og drikkevand. Fastsættelse af det enkelte kvalitetskriterium beregnes ud fra det tolerable daglige indtag divideret med den estimerede gennemsnitlige daglige *standardeksponering* (1). Børn er eksponeret for nogle kemikalier fra miljøet i højere doser end voksne, alene på grund af, at de pr. kg legemsvægt indånder mere luft, drikker mere væske og spiser mere (2).

Tabel 1: Standardestimer for luft, jord og drikkevand (MST 1990) (7).

	Børn (3/4 – 4 år gamle)	Voksne (70 kg)
Luft indånding		
Gennemsnit	10 m ³ /dag	20 m ³ /dag
Maksimum	12 m ³ /dag	30 m ³ /dag
Jord (tørstof) indtagelse		
Gennemsnit	0,2 g/dag	0,025g/dag
Maksimum (eksklusive pica)	3 g/dag	0,1 g/dag
Jord (tørstof) hudkontakt		
Gennemsnit	1 g/dag	0,1 g/dag
Maksimum	10 g/dag	1 g/dag
Drikkevand indtagelse		
Gennemsnit	1 L/dag	2 L/dag
Maksimum	2 L/dag	4 L/dag

Luft. Eksponeringskoncentrationer i indåndingsluften kan ifølge US-EPA (3) omregnes til den gennemsnitlige daglige dosis med enheden mg/kg legemsvægt per dag:

Dosis x koncentration af kemikalier i indåndingsluften (mg/m³) x mængden af luft indåndet x varighed af eksponeringen. Divideres denne størrelse med legemsvægten x (kg) og x med gennemsnitlig livstid i dage, er den gennemsnitlige daglige dosis (GDD) udregnet. Det skal

$$(L) \text{ GDD} = \frac{C \times VR \times E}{W \times L}, \text{ hvor}$$

C er koncentrationen af det givne stof i indåndingsluften (mg/m³)

VR er mængden af luft indåndet per dag (m³/dag)

E er eksponeringsvarighed (dage)

W er legemsvægten (kg)

L er den gennemsnitlige livstid (dage)

GDD beregnes ved eksponering for stoffer, der ikke har kræftfremkaldende eller kroniske effekter, og i dette tilfælde er L lig med E. LGDD beregnes for stoffer, der har kræftfremkaldende eller kroniske effekter, og i dette tilfælde er L lig med 70 år (25.550 dage).

Jord. Denne eksponeringsvej er specielt relevant for børn og ved eksponeringer fra stærkt forurenede grunde eller havejord. I tabel 2, modificeret fra (1) vises en oversigt over nogle af de estimer, der er for indtag af jord hos børn. Variationerne er meget store; for diskussion af årsagerne, se (1).

understreges, at for mange kemikalier er der ikke tilstrækkeligt med inhalationstoksikologiske data til at udføre beregningerne. Det er ikke tilrådeligt at ekstrapolere fra den orale administrationsvej. For mange kemikalier er det ofte koncentrationen i indåndingsluften, der er afgørende for toksiciteten. For disse stoffer er risikovurderingen ikke baseret på måling af dosis, men af koncentrationen i luften og evt. længden af eksponeringen:

Drikkevand. Standardværdien for indtag sættes ofte til 2 liter/dag. Denne værdi synes at overvurdere gennemsnitsindtaget, se tabel 3 og 4 (1).

Tabel 2. US-EPAs standardværdier for indtagelse af jord som angivet i Exposure Factors Handbook (US-EPA 1997) (3).

Population	Gennemsnit (mean)	95 percentil
Børn	100 mg/dag ^a	400 mg/dag ^b
Voksne	50 mg/dag	-
Pica-børn	10 g/dag ^c	-

^a 200 mg/dag kan anvendes som et konservativt estimat

^b Kort undersøgelsesperiode, så værdien er ikke et estimat for sædvanlig daglig indtagelse

^c Anvendes ved meget kortvarig (akut) eksponering. Værdien er baseret på kun et enkelt pica-barn

Tabel 3. Drikkevandsindtag (1).

	Børn	Voksne
MST (1990) Gennemsnit Maximum	$\frac{3}{4}$ - 4 gamle 1 L/dag 2 L/dag	2 L/dag 4 L/dag
WHO (1994)	-	2 L/dag
EPA (1997)	10 kg eller mindre 1 litre/day	2 L/dag

Tabel 4. Daglig indtagelse af drikkevand. Fra Hopkins & Ellis (1980) og modificeret fra ECETOC (2001), (1).

Alder	Gennemsnit (ml/dag)		10 Percentil (ml/dag)		90 Percentil (ml/dag)	
	Mænd	Kvinder	Mænd	Kvinder	Mænd	Kvinder
1 – 4 år	477	464	170	150	850	890
5 – 11 år	550	533	220	220	900	930
12 – 17 år	805	725	290	310	1350	1160
18 – 30 år	1006	991	450	500	1620	1550
31 – 54 år	1201	1091	640	620	1880	1680
Over 54 år	1133	1027	620	540	1720	1570

Tabel 5. Eksponering for 5 phthalater via oral, dermal og inhalation administrationsveje, beregnet af DK-USES.

Exposure ($\mu\text{g}/\text{kg}$ bw/day)																
	Adults				Children (6 -12 months)				Children (1 -6 years)				Children (7 – 14 years)			
	Oral	Inhal.	Der mal	Total	Oral	Inhal.	Der mal	Total	Oral	Inhal	Der mal	Total	Oral	Inhal	Der mal	Total
DEHP	20	0.5	5.8	26.3	274	1.9	9.0	285	133.4	1.9	15.9	151	40	0.9	7.8	48.7
DBP	60	0.2	0.03	60.2	208	0.4	-	208	400	0.4	-	400	200	0.2	-	200
DINP	5.1	0.01	0.6	5.7	217	0.05	1	218	63.4	0.05	1.6	65.1	10	0.02	0.8	10.8
DIDP	2.9	0.002	0.6	3.5	210	0.009	1	211	53.4	0.01	1.6	55.0	6.8	0.004	0.8	7.6
BBP	0.97	0.03	0.03	1.0	4.1	0.12	-	4.2	5.9	0.12	-	6.0	2.4	0.05	-	2.5
All	89.0	0.75	7.1	96.8	913	2.5	11	927	656	2.5	19.1	678	259	1.2	9.4	280

For de kemikalier, der har været vurderet ud fra reglerne om risikovurdering af nye eller eksisterende stoffer, er eksponeringsvurderingerne gennemført med computerprogrammet EUSES (European Union System for the Evaluation of Substances). ”Default values”, der anvendes i programmet, er for en standard EU-region, men der kan indsættes andre værdier. Default værdier er pragmatisk fastsatte værdier, som anvendes, når datagrundlaget ikke er tilstrækkeligt med henblik på fastlæggelse af en eksakt værdi. Et eksempel på anvendelse af modellen har vi gennemført for vurderingen af de 5 mest anvendte phthalater i region DK-USES (4). Her er der lagt vægt på målte koncentrationer i miljøet, specifik anvendelse af målte koncentrationer i miljøet og koncentration af phthalater i levnedsmidler. Resultaterne fremgår af tabel 5. Efter de regulatoriske tiltag er eksponeringen for de 3 reproduktionstoksiske phthalater på vej ned, mens eksponeringen for DINP er på vej op.

I tabel 6 er vist eksponeringen for DEHP. Som det fremgår af tallene er der en rimelig god overensstemmelse mellem de forskellige eksponeringsberegninger. Senest er vurderingerne yderligere raffineret ved, at der nu beregnes indtag ud fra målinger af 3 af de vigtigste metabolitter af DEHP i blod og urin (5).

Eksponeringsvurdering for kemikalier via levnedsmidler

For levnedsmidler findes eksponeringsvurderinger for en række kemikalier, naturlige indholdsstoffer, mykotoksiner, PCB og dioxiner. Overvågningen påbegyndtes i 1983 og omfattede analyser af de samme typer af levnedsmidler i femårsperioder og et stort antal prøver se tabel 7 (6).

Dette overvågningsprogram er enestående, fordi det kan vurderes om de regulatoriske tiltag mht. til forureninger og kostråd generelt set har indflydelse på indtag af uønskede kemikalier via kosten. Desværre blev dette overvågningsprogram sparet væk under de alvorlige nedskæringer, der ramte FVST og DFVF for nogle år siden. I tabel 8 er vist et eksempel på, hvorledes indtaget af nogle metaller har udviklet sig gennem tiden fra 1983 til 2003.

Værdien af et konsekvent gennemført overvågningssystem betyder, at for disse vigtige kemikalier kan der aflæses trends i eksponeringen, og man kan se, hvilke regulatoriske tiltag, der har en effekt. Specielt for bly og cadmium kan der iagttages en effekt af de mange regulatoriske tiltag med indførelse af maksimalgrænseværdier mm. For bly vedkommende er det den indirekte effekt af bly nedsatte anvendelse i benzin. For kviksølv blev PTWI af JECFA

Tabel 6. DEHP exposure for the general population ($\mu\text{g}/\text{kg}$ bw/d) estimated from DEHP contents in environmental media and food (modelling studies) SCENIR (5).

Study	Age group	Median	Upper bound (P 95, max)
Meek (1994) ^a	20-70 years	5.8	
	12-19 years	8.2	
	5-11 years	14	
	0.5-4 years	19	
	0-0.5 years	9	
MAFF (1996) ^b	Adults	2.5	5
Clark (2003a) ^c	Adult (20-70 years)	8.2	
	Teen (12-19 years)	10	
	Child (5-11 years)	18.9	
	Toddler (7 months-4 years)	25.8	
Müller (2003) ^d	Infant (0-6 months)	5-7.3	
	Adults		26
	children (7-14 years)		49
	children (1-6)		151
Wormuth (2006) ^e	infant 6-12 months		285
	Children	1.8	15.8
	Adults	2.7	15.5

a estimated daily DEHP exposure from air, food, drinking water by the population of Canada

b dietary exposure in UK

c considering all exposure pathways excluding children's and other consumer products

d combined oral, inhalatory and dermal exposure via several pathways in Denmark

e scenario-based approach including oral, dermal and inhalation pathways for Europeans

Tabel 7. Overvågningsperioden fra 1998 til 2003 for metaller, modificeret fra (6).

Kemisk stof	Antal levnedsmiddel kategorier	Antal prøver
Bly	96	1313
Cadmium	96	1313
Nikkel	96	1312
Kviksølv	81	1167
Selen	96	1313
Arsen	81	1167

Table 8. Estimated intake for adults (15-75 years) of six trace elements from the Danish diet during four 5-year monitoring periods covering 1983-2003. The intakes are given as the mean and 95th percentile values or, for selenium, as the mean and 5th percentile values. The Provisional Tolerable Weekly Intake (PTWI) and the Nordic Nutrition Recommendations (NNR) indicate upper tolerable and target intakes, respectively. For nickel neither recommended intake nor PTWI value exists (6).

Monitoring Period	Cadmium		Lead		Nickel	Mercury		Selenium		Arsenic	
	$\mu\text{g/day}$	% PTWI	$\mu\text{g/day}$	% PTWI	$\mu\text{g/day}$	$\mu\text{g/day}$	% PTWI	$\mu\text{g/day}$	% NNR	$\mu\text{g/day}$	% PTWI ^A
1998-2003 Mean	10	14 %	19	7 %	109	1.9	12 %	43	87 %	62 ^B	< 2 %
95 th percentile	17	24 %	31	13 %	197	4.1	41 %			227 ^B	
5 th percentile								23			
1993-1997 Mean	16	22 %	18	7 %	167	3.5	7 %	48	96 %		
95 th percentile	24	33 %	28	11 %	278	5.8	11 %				
5 th percentile								27			
1988-1992 Mean	17	24 %	27	11 %	157	5.0	10 %	49	98 %		
95 th percentile	28	40 %	46	18 %	281	9.0	18 %				
5 th percentile								25			
1983-1987 Mean	20	29 %	42	17 %	199	7.0	14 %	51	102 %	118	< 4 %
95 th percentile	32	46 %	76	30 %	252	15	30 %				
5 th percentile								28			

Table 9. Indtag af levnedsmidler.

Commodity (g/kg b.w. per day)	1 – 3 years (14.1 kg b.w.)	7 – 10 years (31.7 kg b.w.)	15 – 18 years (63.0 kg b.w.)	35 – 44 years (72.4 kg b.w.)
Milk (not yoghurt o.a.)	27.7	14.8	7.3	3.1
Cheese	0.8	0.7	0.5	0.5
Bread	6.2	4.1	2.4	2.1
Cereals	1.1	0.6	0.2	0.2
Porridge	3.4	0.7	0.1	0.1
Fruit incl. fruit juice	12.4	5.7	2.9	2.0
Vegetable incl. potato	8.0	5.9	3.7	3.3
Rice	0.7	0.4	0.2	0.2
Meat and meat products	2.9	2.9	1.8	1.7
Poultry	0.9	0.4	0.2	0.2
Fish	0.8	0.6	0.3	0.3

nedsat for methykviksølv, og det er nu det af metallerne, der ligger tættest på at kunne overskrides. Derfor har FVST også kostråd om fiskespisning til de kritiske målgrupper, gravide kvinder og børn. For levnedsmidler har vi nu bedre kostindtagsvurderinger, der gør os i stand til mere præcist og ved hjælp af probabilistiske metoder at beregne eksponeringer. I tabel 9 er vist et eksempel på den type data (6). Det fremgår af tabellen, at indtaget kan variere betydeligt med alderen.

Fødevareinstituttet arbejder pt. sammen med 4 europæiske lande om at udvikle nye modeller til risikovurdering af pesticider, mycotoksiner og naturligt forekommende toksiner i frugt og grønt. Projektet har navnet SAFEFOOD, og støttes økonomisk af EU. Projektet påbegyndtes i maj 2004 og forventes afsluttet i 2008. Planen er, at der for de 4 landes vedkommende skal kunne beregnes samlet indtag af pesticider med restkoncentrationsdata fra de enkelte lande og de enkelte landes konsum databaser. Det europæiske fødevareagentur (EFSA) er naturligvis stærkt interesseret i, at der udvikles modeller og indsamles data om kostindtag, så der kan regnes på forskelle mellem de enkelte lande, men også mellem Sydeuropa og f.eks. Norden.

Et andet EU-støttet projekt, som Fødevareinstituttet deltager i, kaldes BENERIS og påbegyndtes i 2006 med i alt 7 europæiske partnere. I projektet forsøges nye modeller til beregning af "benefit" og "risk". Der arbejdes med forskellige eksempler, der skal belyse modellerenes anvendelighed. Den danske gruppe består af Afdeling K, Afdeling E og Afdeling T i Fødevareinstituttet, DTU. Første eksempel vil blive udvikling af en model til beregning af risiko (methykviksølv) og de gunstige effekter ved fiskespisning (vitaminer og mineraler).

Konklusion

Et vigtigt element i risikovurdering af kemikalier udgøres af eksponeringsvurderinger. Bedre indtagsvurderinger og flere målinger af kemikalier i miljøet, i forbrugerprodukter og i levnedsmidler er midlet til at højne kvaliteten af

risikovurderinger. Ligeledes er et europæisk samarbejde om at standardisere og harmonisere eksponering af voksende betydning for at der kan udføres ensartede risikovurderinger af de enkelte europæiske landes myndigheder.

Referencer

1. Nielsen E, Østergaard G, Larsen JC, Ladefoged O. *Principper for sundhedsmæssig vurdering af kemiske stoffer med henblik på fastsættelse af kvalitetskriterier for luft, jord og vand*. Miljøprojekt Nr. 9742, Miljøstyrelsen 2004.
2. Nielsen E, Thorup I, Schnipper A, Hass U, Meyer O, Ladefoged O, Larsen JC, Østergaard Ø. *Children and the unborn child*. Environmental Project No 589, Miljøstyrelsen 2001.
3. US-EPA. *Exposure Factor Handbook EPA/600/P-95/002Fa*. Update to Exposure Factor Handbook EPA/600/8-89/043-May 1989.
4. Müller AK, Nielsen E, Ladefoged O. *Human exposure to selected phthalates in Denmark*. FødevareRapport 2003:15.
5. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risk (SCENIR). *Opinion on "the safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk"*. SCENIR opinion in press, 2007. European Commission. Health & Consumer Protection Directorate-General.
6. Fromberg A, Larsen EH, Hartkopp H, Larsen JC, Granby K, Jørgensen K, Rasmussen PH, Cederberg T, Christensen T. *Chemical contaminants. Food monitoring, 1998-2003*. Part 1. FødevareRapport 2005:1.
7. MST. *Begrænsninger af luftforureningen fra virksomheder*. Vejledning fra Miljøstyrelsen, Nr 6, 1990. Miljøministeriet, Miljøstyrelsen.

Eksponeringsvurdering - et centralt element for regulering af kemikalier under REACH

Af Poul Bo Larsen, Miljøstyrelsen

REACH – den nye kemikaliereform er trådt i kraft

I EU er den ny kemikaliereform REACH nu trådt i kraft (juni 2007). Reglerne i REACH implementeres i flere faser, bl.a. afhængigt af tonnageniveauet for det kemiske stof, således at der vil ske en gradvis overgang i forhold til de nuværende regler. Fuldstændig implementering af REACH ned til de laveste tonnageniveauer vil således være tilendebragt i 2022.

Krav til virksomhederne om dokumentation af sikker anvendelse af kemikalier

REACH står for *registration, evaluation, authorization of chemicals* og REACH pålægger producenter og importører, at de ud fra en konkret risikovurdering skal dokumentere sikker anvendelse af alle farlige kemiske stoffer, der forhandles i mængder over 10 tons pr. år.

Dette er en ny forpligtigelse, og i forbindelse hermed er der fastsat en række retningslinier for risikovurderingen, der pålægger konkrete krav til virksomhederne om at fremskaffe data til afklaring af stoffernes farlige egenskaber og data om stoffernes anvendelse og eksponering.

Øget viden om stoffernes egenskaber, anvendelse og eksponering

Et af hovedformålene med REACH er således, at der opnås større viden om de kemiske stoffer både m.h.t. stoffernes farlige egenskaber, men også med hensyn til stoffernes anvendelse og den humane og miljømæssige eksponering. Øget viden om stoffernes anvendelse og eksponering skal sikres ved at producenter og importører, der sælger kemikalier, skal indhente data om anvendelsen hos kunderne og brugerne. Derfor forudsætter kravene i REACH, at der er

en tæt informationsudveksling gennem alle led og aktører fra producent og importør og ud til de sidste professionelle brugerled af de kemiske stoffer og produkter. En risikovurdering, der dokumenterer sikker anvendelse, kan kun udarbejdes, når der haves pålidelig viden m.h.t. stoffets forskellige anvendelser og de forskellige eksponeringssituationer, der er knyttet her til.

Når en bruger af et kemikalie således har oplyst anvendelsen af kemikaliet, er det producentens/importørens pligt, i forbindelse med videresalg af kemikaliet, at beskrive, hvilke forholdsregler der skal tages i brug, og under hvilke omstændigheder stoffet kan anvendes sikkert til den konkrete anvendelse. Kan leverandøren ikke opnå den fornødne information af virksomheden, der bruger kemikaliet, må denne virksomhed selv overtage ansvaret og forpligtigelsen til at foretage den fornødne risikovurdering, der kan dokumentere en sikker anvendelse af det kemiske stof. Forbrugerne og arbejdstagerne skal altid have den nødvendige information angivet på produktet (forbrugerne) eller i sikkerhedsdatabladet (arbejdstagerne).

Eksponeringsvurdering – et afgørende led i risikovurderingen

Hvor virksomhedernes forpligtelser hidtil i reguleringen har været rettet mod at vurdere stoffernes farlige egenskaber (dvs. klassificeringerne) ud fra de eksisterende data, vil man under REACH i langt højere grad inddrage viden om eksponering, idet de risikovurderinger, der skal dokumentere sikker anvendelse, i lige så stor udstrækning er afhængig af de eksponeringsmæssige forhold som af stoffernes sundhedsmæssige egenskaber og den toksikologiske potens.

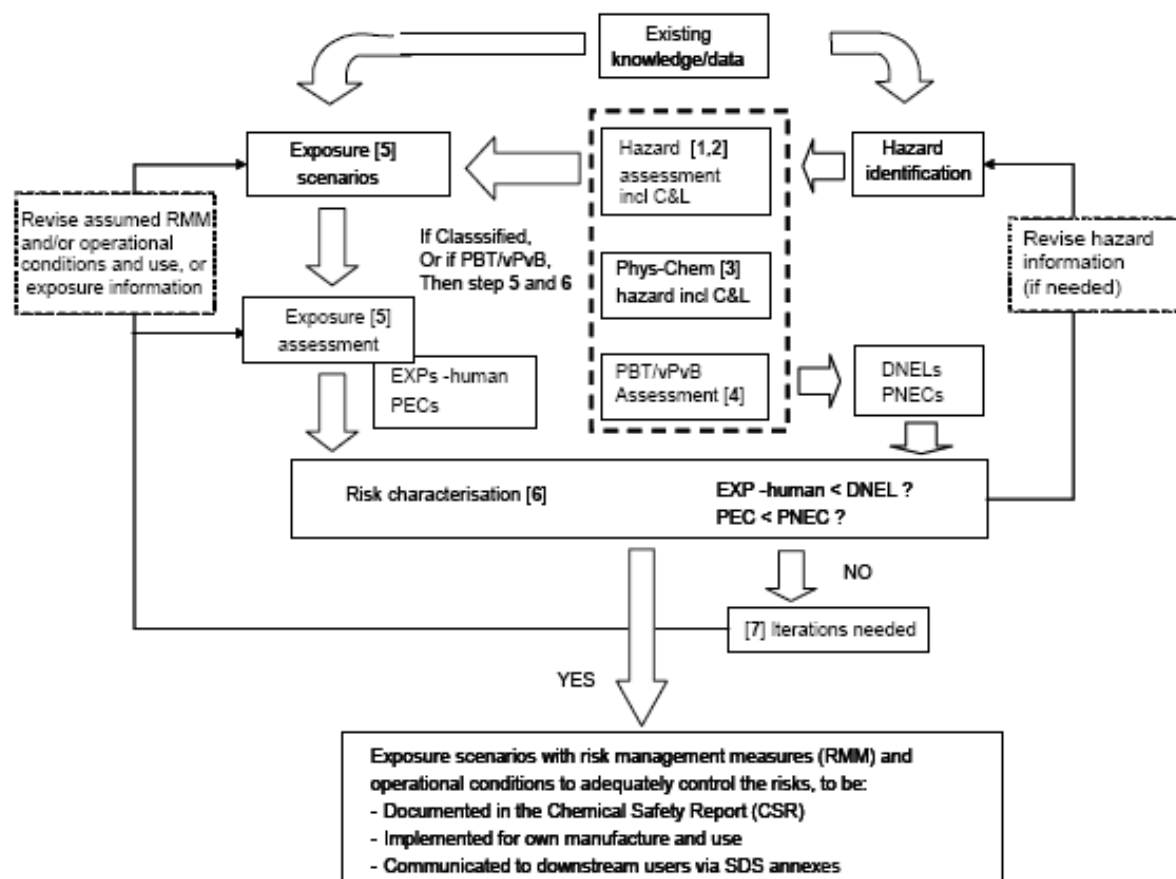
Eksponeringsscenarie - ny betydning

For den konkrete anvendelse af et farligt kemisk stof med et årligt tonnageniveau over 10 tons skal der med udgangspunkt i en risikovurdering opstilles et **eksponeringsscenarie**, der skal beskrive de betingelser og forholdsregler, der tager højde for de risici, anvendelsen kan frembyde, samt dokumentere sikker anvendelse. Ordet eksponerings-scenarie har således i REACH fået en ny betydning, idet man med et eksponerings-scenarie ikke længere blot forstår en vis eksponerings-situation/arbejdsproces og et dertil hørende eksponerings-niveau, men nu rent faktisk definerer begrebet eksponerings-scenarie som de eksponeringsmæssige forhold,

under hvilke stoffet kan anvendes sikkert i alle dets faser gennem anvendelse og bortskaffelse. Et eksponerings-scenarie er således de forhold, der beskriver, hvordan stoffet produceres eller anvendes i dets livscyklus, inklusive en beskrivelse af, hvordan producenten eller importøren kontrollerer - eller anbefaler brugerne at kontrollere - eksponeringen af mennesker og miljø.

Principper for risikovurdering og udarbejdelse af et eksponerings-scenarie

Nedenstående figur illustrerer arbejdsgangen, der ligger til grund for udarbejdelsen af et eksponerings-scenarie:



Kilde: Final report (2005) on: CSA (Chemical Safety Assessment) Scoping Studies (Development of the concept of chemical safety assessment; Development of a flexible CSA structure; Development of new risk assessment elements). Link: http://ecb.jrc.it/documents/REACH/RIP_FINAL_REPORTS/RIP_3.2-1_CSA-CSR_SCOPING/CSA_SCOPING_ISSUES/RIP3.2-1_CSA_Scoping_Final_Report_28072005.doc

I den stiplede boks i midten af figuren indtages testdata og øvrig viden om stoffets toksikologiske effekter, og ud fra nul-effektniveauer (NOAEL eller LOAEL) beregnes et *tolerabelt eksponeringsniveau* for mennesker, en såkaldt *DNEL-værdi* (derived no effect level). DNEL-værdien beregnes for alle relevante eksponeringsveje (hudkontakt, indånding eller indtagelse) ved at man dividerer NOAEL-værdien for den relevante effekt med forskellige assessmentfaktorer (svarende til sikkerhedsfaktorer eller usikkerhedsfaktorer).

$$\text{DNEL} = \text{N(L)OAEL} / \text{assessmentfaktorer}$$

Disse assessmentfaktorer tager således højde for f.eks. a) ekstrapolering fra effekter i dyreforsøg til mennesker, såfremt N(L)OAEL er fundet i dyreforsøg, under hensyntagen til at mennesker kan være mere følsomme eller b) at der kan være individuelle forskelle i følsomhed i en befolkningsgruppe, f.eks. pga. af alder, graviditet, helbredstilstand osv., c) samt at der tages hensyn til data/forsøgets kvalitet og relevans, hvor f.eks. usikkerheder ved data eller begrænsninger ved forsøget kræver en større assessmentfaktor.

(I den økotoxikologiske risikovurdering anvendes begreberne *PEC* (predicted exposure concentration) og *PNEC* (predicted no effect concentration). Den økotoxikologiske vurdering vil ikke blive omtalt yderligere her).

Såfremt stoffet vurderes at besidde egenskaber, der medfører klassificering som farligt (f.eks. lokalirriterende, sundhedsfarligt eller fosterbeskadigende) eller stoffet hører til gruppen af persistente, bioakkumulerende og giftige stoffer (PBT) eller til de meget persistente og bioakkumulerende stoffer (vPvB), skal der foretages en eksponeringsvurdering (angivet med [5] i boksene) og en risikokarakterisering (boks angivet med [6]) for at påvise, at evt. risici kontrolleres på forsvarlig vis. Ved eksponeringsvurdering tages der udgangspunkt i data om stoffets anvendelse og viden om de processer, det indgår i, og der opstilles et indledende eller tentativt eksponeringsscenarie for hver

enkelt anvendelse af stoffet. I det indledende eksponeringsscenarie anvendes forenkledte og generelle standardbetragtninger vedr. eksponeringen og ved denne grove metode opnås et eksponeringsscenarie med en betydelig overvurdering af eksponeringen med stoffet (i boksene angivet med [5]).

Såfremt denne eksponering ligger under den beregnede DNEL-værdi (i boks [6]) ligger den skønnede humane eksponering under den tolerable humane eksponering og anvendelsen anses ikke for at udgøre nogen risiko. Ligger den skønnede eksponering imidlertid over DNEL-værdien har man i princippet to muligheder for at ændre på sine data for at opnå sikker anvendelse. Man kan enten søge at opnå større og mere præcis viden om effekterne. Dette vil sædvanligvis betyde, at man er nødt til at foretage yderligere toksikologisk testning af stoffet med henblik på, at dette eventuelt kan medføre en anden NOAEL-værdi, der kan danne udgangspunkt for en lavere DNEL-værdi end den først beregnede. Et sådant valg vil som regel ofte være både tidskrævende og omkostningsfuldt, da det typisk vil omfatte testning med forsøgsdyr.

Den anden mulighed er at raffinere sin vurdering vedrørende eksponeringen samt evt. at indføre eksponeringsbegrænsende foranstaltninger (RMM = risk management measures) i forbindelse med anvendelsen for herved at opnå en reduktion af eksponeringen ved den konkrete anvendelse (stiplet boks yderst til venstre). Denne raffinering eller eksponeringsbegrænsning kan foretages i en iterativ proces (boks [7]), hvor beregningsmetoderne raffineres og de eksponeringsbegrænsende foranstaltninger gradvist intensiveres indtil den beregnede humane eksponering bliver lavere end DNEL værdien, hvor den således vurderes acceptabel.

Man har nu defineret og dokumenteret sit endelige eksponeringsscenarie, idet de eksponeringsmæssige beregninger og risikovurderingen er baseret på de konkrete eksponeringsbegrænsende foranstaltninger, som man har knyttet til anvendelsen og som gør anvendelsen accepta-

bel. De bagvedliggende beregninger til dokumentation af de endelige eksponeringsscenerier skal være indeholdt i den *Kemikalisikkerhedsrapport*, som er en del af det registreringsmateriale, registranten skal indrapportere til Kemikalieagenturet (Kemikalieagenturet er netop ved at blive opbygget i Helsinki). Det konkrete eksponeringsscenarie indeholdende de relevante forholdsregler for sikker anvendelse skal kommunikeres videre til kunderne i et medfølgende *sikkerhedsdatablad*.

Udarbejdelse af guidelines til REACH risikovurdering

I øjeblikket pågår et intensivt arbejde med at udforme detaljerede guidelines for alle de arbejds gange, som REACH medfører. I forbindelse med guidelines for selve risikovurderingen er retningslinier med henblik på opstilling af et eksponeringsscenarie et meget afgørende led, idet opstilling af denne type scenarier er noget helt nyt for både virksomheder og myndigheder.

Der pågår således et stort arbejde med at beskrive en detaljeret trinvis arbejdsmetode, hvor kompleksiteten gradvist øges.

Der vil således blive givet vejledning i, hvordan man indpasser sit stof i forskellige anvendelseskategorier, hvordan man ud fra et bibliotek over en række standard eksponeringsscenerier kan udvælge et relevant scenarie og udvælge en række standardomstændigheder, der kan knyttes til scenariet. Yderligere gives der vejledning i, hvordan man under hensyntagen til anvendelsesmængder, stoffets fysisk-kemiske egenskaber, procestekniske forhold osv. efterfølgende kan beregne eksponeringen. Til hjælp til dette er man i øjeblikket ved at udarbejde et bibliotek over eksponeringsbegrænsende foranstaltninger og deres effektivitet, så man kan beregne, hvordan forskellige konkrete eksponeringsbegrænsende tiltag kan påvirke og reducere eksponeringen.

Endvidere vil vejledningen også omfatte, hvordan måledata anvendes, herunder også evt. data vedrørende eksponeringsbiomarkører.

Til beregning af eksponeringen tilstræbes det i høj grad at indarbejde modelværktøjer i eksponeringsvurderingen, og der henvises således til en række eksisterende eksponeringsmodeller. Disse værktøjer har dog generelt en række begrænsninger, og der vil derfor være et fortsat behov for videreudvikling og tilpasning til arbejds gangen og metoderne i REACH.

REACH - øget viden om eksponering og anvendelse af eksponeringsmodeller

Ud fra det ovenfor beskrevne er det åbenlyst, at det i mange tilfælde vil være uhyre attraktivt for virksomhederne at opnå større og mere præcis viden om eksponeringen frem for evt. at kaste sig ud i en dyr og tidskrævende toksikologisk testning af stoffet. Dette kan dels være et incitament til, at der foretages egentlige målinger af eksponeringen med stoffet, enten som den eksterne eksponering eller som intern eksponering i form af måling af eksponeringsbiomarkører.

Endnu en oplagt vej vil som anført være at videreudvikle og raffinere de eksponeringsmodeller, der findes i dag, så de i mindre grad overvurderer eksponeringen og i højere grad repræsenterer den reelle eksponering i en konkret eksponeringssituation.

REACH og styrkelse af den eksponeringsmæssige ekspertise

For virksomhederne såvel som for myndighederne vil der med REACH være et behov for at udbygge og styrke den eksponeringsmæssige ekspertise, ikke mindst inden for modelområdet. Den kemiske industri er allerede godt på vej med at udvikle og raffinere en række modelværktøjer inden for deres respektive områder. Dette vil tilsvarende stille øgede krav til myndighederne for at man på kvalificeret vis kan gå ind og vurdere industriens dokumentation og gyldigheden af de beregnede eksponeringsscenerier.

Som et første skridt har de REACH ansvarlige myndigheder i nordisk regi oprettet en Nordisk Eksponeringsgruppe, der specifikt arbejder

med at udbygge myndighedernes viden m.h.t. eksponeringsvurdering. Det er i den forbindelse vigtigt helt konkret at afklare alle de processer og arbejdsopgaver i REACH, hvor eksponeringsekspertise er nødvendig samt at definere myndighedernes rolle og forpligtigelser. Samtidig er det vigtigt at indgå i den løbende erfaringsopsamling og udarbejdelse af vejledningsmateriale. Gruppen har i maj 2007 afholdt en workshop med temaet eksponeringsvurdering og REACH med deltagelse af en række eksperter inden for eksponering samt med repræsentanter fra myndigheder og EU Kommissionen.

På workshoppen var fremtidig udvikling af eksponeringsmodeller et meget centralt tema, og betydningen og anvendelse af modellerne blev i den forbindelse udtrykt med følgende ordlyd:

“REACH will not survive without models & we will not survive REACH without models! “.

Henvisninger

Information om REACH:

<http://www.mst.dk/Kemikalier/REACH+Helpdesk/>

Samtidig eksponering for flere hormonforstyrrende stoffer i eksperimentelle undersøgelser - en farlig cocktail?

Af Ulla Hass, Sofie Christiansen, Marta Axelstad og Julie Boberg, Fødevareinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet

Baggrund

Fødevareinstituttet har i de senere år deltaget i et stort EU-støttet forskningsprojekt om effekter af hormonforstyrrende stoffer (EDEN; Endocrine Disrupters: Exploring Novel Endpoints, Exposure, Low Dose- and Mixture-Effects in Humans, Aquatic Wildlife and Laboratory Animal). Baggrunden for vores interesse for hormonforstyrrende stoffer er blandt andet, at antallet af drengebørn med misdannelser af reproduktionsorganerne er stigende, og at mange unge mænd har meget dårlig sædkvalitet. Derudover har eksperimentelle undersøgelser med forsøgsdyr vist, at hormonforstyrrende stoffer, der påvirker funktionen eller produktionen af testosteron (antiandrogen) hos fostre og nyfødte, kan medføre de samme effekter.

Ved risikovurdering af kemiske stoffer sammenlignes menneskers eksponering for et stof ad gangen normalt med stoffets NOAEL-værdi ("No Observed Adverse Effect Level"), dvs. den højeste dosis af stoffet, som i dyreforsøg ikke har givet nogen skadelige effekter. Dette gøres for et stof ad gangen, men mennesker er dagligt udsat for mange forskellige kemiske stoffer. Dette rejser et væsentligt spørgsmål: Kan eksponering for flere stoffer samtidigt medføre effekter, selvom de enkelte stoffers doser er omkring eller lavere end NOAEL? Undersøgelser i *in vitro* forsøg og kortvarige forsøg i laboratoriedyr tyder på, at dette kan være tilfældet for bl.a. hormonforstyrrende stoffer med samme virkningsmekanisme, dvs. østrogen virkning (1;2;3).

For at undersøge kombinationseffekter ved NOAEL-doser i mere komplicerede dyremodeller har vi i EDEN-projektet gennemført store eksperimentelle rotteforsøg med eksponering for flere hormonforstyrrende stoffer samtidig.

Dyrene er blevet eksponeret i drægtigheds- og laktationsperioden og herefter er effekterne på afkommets udvikling blevet undersøgt.

Det følgende er baseret på vores erfaringer fra disse forsøg og beskriver nogle af vores resultater.

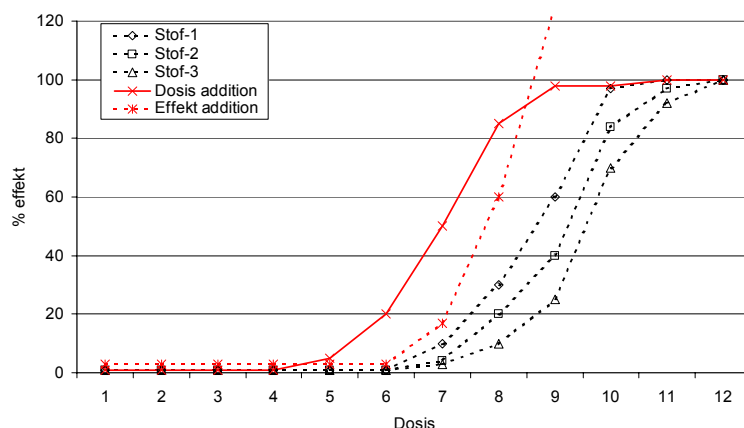
Planlægning af forsøg med samtidig eksponering for flere stoffer

Et af formålene med eksperimentelle forsøg, hvor dyr eksponeres for en kombination af flere skadelige stoffer, kan være at belyse, om der er grund til konkret bekymring over den kombinerede eksponering, som mennesker er udsat for. I sådanne forsøg tages typisk udgangspunkt i eksponeringsdata fra mennesker, og eksponeringen af dyrene tilrettelægges, så den bedst muligt ligner eksponeringen af mennesker.

Et andet væsentligt formål med eksperimentelle forsøg med samtidig eksponering for flere stoffer kan være at undersøge, om samtidig eksponering generelt kan føre til effekter ved doser under NOAEL for de enkelte stoffer, og om disse effekter kan forudsiges (prædikteres) ud fra enkeltstoffernes effekt. I sådanne forsøg er det relevant at anvende en "model-blanding" af stoffer med samme virkningsmekanisme eller samme typer effekter. Det sidste har været formålet med vores undersøgelser af hormonforstyrrende stoffer i EDEN-projektet.

Model til prædiktation af effekter af samtidig eksponering for flere stoffer?

Der er typisk to typer modeller, der anvendes til beregning af effekter af samtidig eksponering for flere stoffer, nemlig effekt-addition og dosis-addition (4;5).



Figur 1. Effekt-addition vs. dosis-addition, eksempel.

Ved effekt-addition lægges effekterne af stofferne sammen, mens man ved dosis-addition lægger doserne sammen og beregner effekten af den samtidige eksponering ud fra de enkelte stoffers dosis-responskurver. Som vist for 3 stoffer i eksemplet i figur 1 kan disse to modeller give forskellig prædiktion af samspilseffekter. For effekt-addition ses det f.eks.:

- for dosis 6, hvor hvert stof giver 1 % effekt, prædikteres en samlet effekt af de 3 stoffer på 3 %.
- for dosis 9, hvor hvert stof giver 25-60 % effekt, prædikteres en samlet effekt på 150 %.

Ved brug af dosis-addition fås tilsvarende:

- for dosis 6, hvor hvert stof giver 1 % effekt, prædikteres en samlet effekt af de 3 stoffer på ca. 20 %.
- for dosis 9, hvor hvert stof giver ca. 50 % effekt, prædikteres en samlet effekt på 100 %.

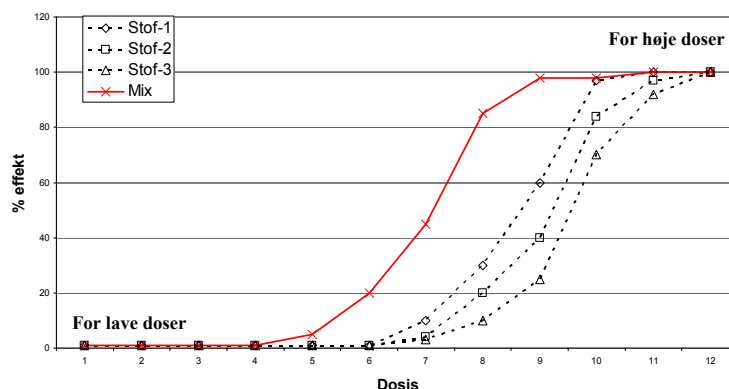
Det er således vigtigt at anvende den rigtige model til prædiktion af kombinationseffekter for at kunne afgøre, om samtidig eksponering fører til additive, antagonistiske eller synergistiske effekter. Hvis de observerede kombinationseffekter f.eks. svarer til dosis-addition, og der til prædiktion anvendes effekt-addition, kan man fejlagtigt konkludere, at der er synergi

ved dosis 6, fordi den prædikterede kombinationseffekt er 3 %, men den observerede er 20 %.

I det følgende tages udgangspunkt i en prædiktion baseret på dosis-addition, da vores og andres resultater har vist, at denne model i langt de fleste tilfælde stemmer overens med de observerede resultater.

Valg af doser ved samtidig eksponering for flere stoffer

For at få brugbare resultater i eksperimentelle undersøgelser med samtidig eksponering for flere stoffer er det væsentligt at vælge relevante doser ud fra de enkelte stoffers dosis-respons forløb. Figur 2 er et eksempel på dosis-respons forløb for 3 stoffer samt den prædikterede kombinationseffekt ved dosis-addition. Figuren viser, at samtidig eksponering for doser af enkeltstoffer i begyndelsen af deres respektive dosis-responskurve (dvs. dosis 1-4) vil være for lavt til at vurdere kombinationseffekter, fordi stofferne samlet ikke giver nogen effekt. Meget høje doser af enkeltstofferne er heller ikke anvendeligt (dvs. 11-12), fordi de enkelte stoffer er meget tæt på den maksimale effekt, og der derfor ikke kan ses en forværring af effekten ved samtidig eksponering for flere stoffer. Det bedste valg vil være doser, der samlet giver en god dosis-responskurve for effekterne af den samtidige eksponering, f.eks. doser fra 5-10 i figur 2.



Figur 2. Valg af doser ved samtidig eksponering for flere stoffer, eksempel.

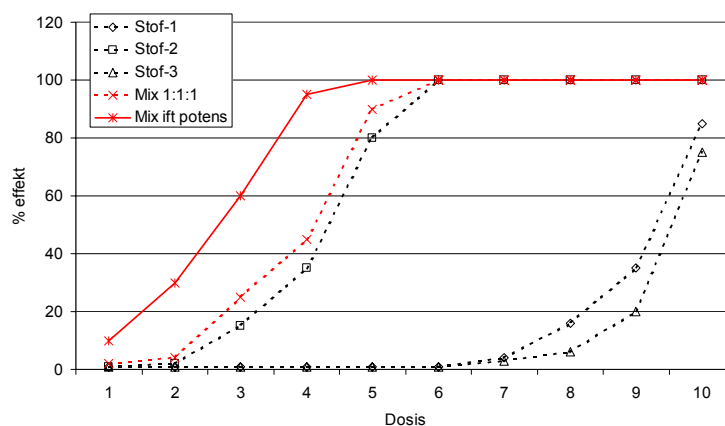
Blanding af stofferne

Hvis de enkelte kemiske stoffer har nogenlunde samme potens, kan man blande stofferne, så der er lige meget af hvert stof i blandingen. Hvis stofferne derimod har forskellig potens, kan en ligelig blanding af stofferne føre til forkerte konklusioner. Dette er illustreret i figur 3, hvor stof 1 og 3 har ca. samme potens, mens stof 2 er mere end dobbelt så potent. En ligelig blanding af stofferne vil føre til kombinationseffekter, der i høj grad ligner effekterne af stof 2, og dermed en muligvis fejlagtig konklusion om at stof 1 og 3 ikke har bidraget til kombinationseffekten.

For stoffer med forskellig potens er det mest hensigtsmæssige at kombinere stofferne i doser med samme potens, fordi det optimerer muligheden for at vurdere, om der er kombinationseffekter mellem stofferne.

Effekter af samtidig eksponering for flere hormonforstyrrende stoffer

I EDEN-projektet har vi udført eksperimentelle forsøg for at belyse, om samtidig eksponering for hormonforstyrrende stoffer kan medføre kombinationseffekter ved de enkelte stoffers NOAEL, og om kombinationseffekterne kan prædikeret ved brug af dosis-addition. Det



Figur 3. Blanding af stofferne ved samtidig eksponering for flere stoffer, eksempel.

følgende er baseret på vores undersøgelser af 3 antiandrogener med samme virkningsmekanisme (androgen receptor antagonister) (5;6).

Vores undersøgelser har tidsmæssigt foregået således:

1. dosis-respons forsøg for hver af de 3 antiandrogener
2. prædiktion af kombinationseffekter ud fra dosis-addition
3. dosis-respons forsøg med kombineret eksponering for de 3 stoffer i flere doser
4. sammenligning af de observerede effekter med de prædikterede effekter

Metoder

Parrede rotter blev sonde-doseret i drægtigheds- og laktationsperioden og hanungernes udvikling blev undersøgt med en række effektmål, der er følsomme for antiandrogen påvirkning. Effektmålene var bl.a. anogenital-afstand (AGD), antal brystvorter og vægt af reproduktionsorganer.

Ved påvirkning med antiandrogene stoffer vil AGD hos hanungerne blive kortere og derved nærme sig de værdier, som man ser hos hununger. Antallet af brystvorter hos hanungerne vil stige fra 0 til ca. 12 brystvorter, og vægten af reproduktionsorganerne vil falde. De 3 undersøgte antiandrogener var flutamid (lægemiddel), vinclozolin og procymidon (begge bekæmpelsesmidler). Da flutamid var væsentligt mere potent end de to andre stoffer blev der anvendt en blanding af stofferne baseret på den dosis, hvor eksponering for de enkelte stoffer medførte 6 brystvorter (50 % af maksimal effekt). Det førte til en ratio på ca. 1:31:18 for hhv. flutamid, vinclozolin og procymidon. Der blev anvendt 5 fortyndinger af blandingen med det formål at dække hele dosis-responskurven for kombinationseffekter.

Effekter på AGD

Den samtidige eksponering for de 3 antiandrogener medførte en kombinationseffekt, der var

mere markant end effekterne af de enkelte stoffer (fig. 4). Ved en kombinationsdosis på 39,3 mg/kg/dag blev der fundet en markant og statistisk signifikant kortere AGD, mens de enkelte stoffer alene ikke medførte nogen ændring af AGD (fig. 5). Det betyder, at der var kombinationseffekt ved doser af enkeltstoffer omkring eller under NOAEL.

De observerede effekter passede meget fint med den prædikterede kurve for dosis-addition (fig. 6).

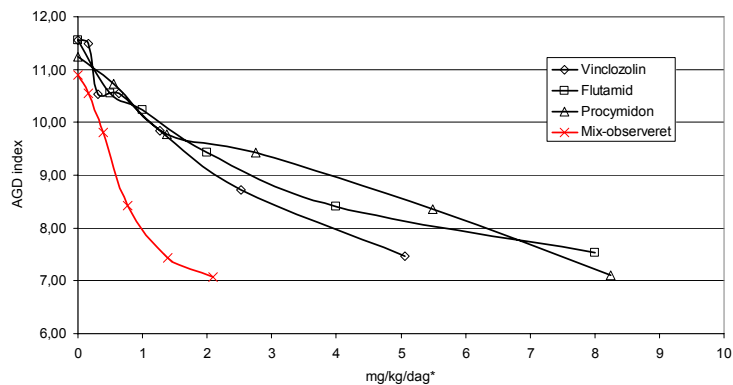
Effekter på brystvorter

Den samtidige eksponering for de 3 antiandrogener medførte en kombinationseffekt, der var større end effekterne af de enkelte stoffer (fig. 7). Ved en kombinationsdosis på 39,3 mg/kg/dag blev der fundet en meget markant effekt på brystvorter, mens de enkelte stoffer medførte en langt mindre, men dog signifikant, effekt (fig. 8). Ved de laveste doser passede de observerede kombinationseffekter fint med den prædikterede kurve for dosis-addition (fig. 9). Ved højere doser var der signifikant større kombinationseffekt på brystvorter end prædikteret, hvilket kunne tyde på en synergistisk effekt af den samtidige eksponering. Da kurverne for de observerede og prædikterede effekter ligger relativt tæt på hinanden skønnes det dog, at prædikteringen baseret på dosis-addition er rimeligt god.

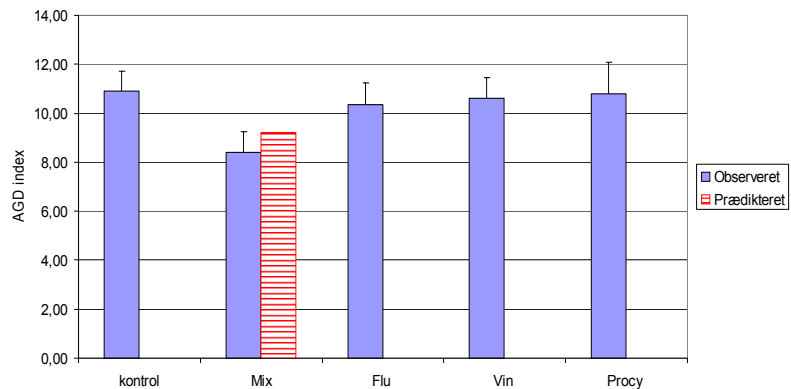
Andre effekter

For vægt af visse reproduktionsorganer samt genekspression i prostata blev også fundet tydelige kombinationseffekter ved doser af enkeltstoffer omkring eller under NOAEL og de observerede kombinationseffekter passede fint med den prædikterede kurve for dosis-addition (6).

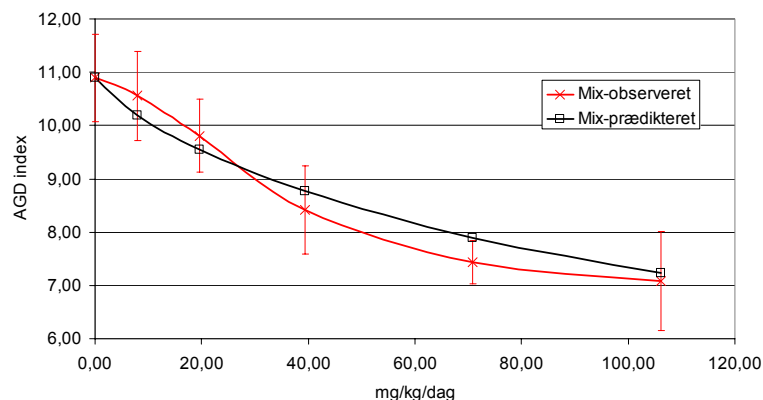
Forekomst af alvorlige misdannelser af de ydre kønsorganer blev undersøgt efter kønsmodning af hannerne i de grupper, der var blevet samtidigt doseret med de 3 stoffer og to grupper dyr, der var blevet doseret med vinclozolin alene i det samme forsøg. Der blev fundet en meget



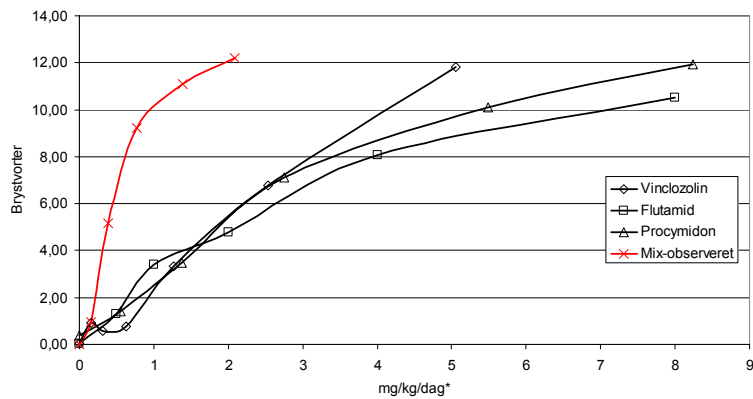
Figur 4. AGD index hos hanunger ved eksponering for vinclozolin, flutamid og procymidon alene og ved samtidig eksponering (mix), gns.
* mg flutamid/kg/dag for flutamid og mix-doser; flutamid-ækvivalenter for vinclozolin (1:31) og procymidon (1:18).



Figur 5. AGD index hos hanunger ved eksponering for flutamid (0,8 mg/kg/dag), vinclozolin (24,5 mg/kg/dag) og procymidon (14,1 mg/kg/dag) og ved samtidig eksponering (mix, 39,3 mg/kg/dag), gns+std.

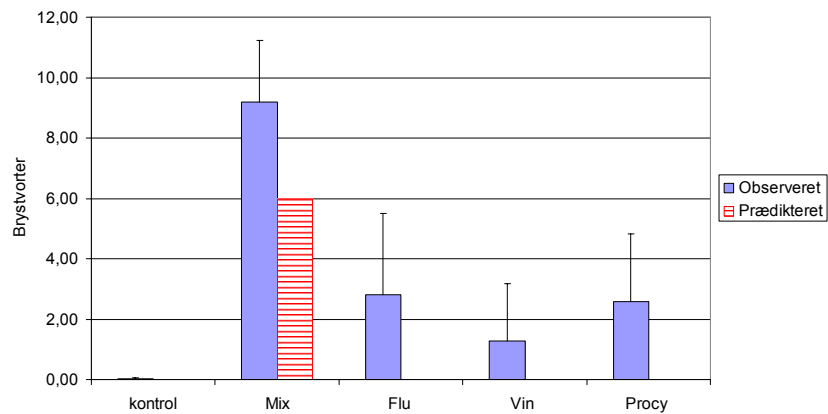


Figur 6. Observerede (gns+std) og prædikerede effekter på AGD index hos hanunger efter samtidig eksponering for vinclozolin, flutamid og procymidon (mix).

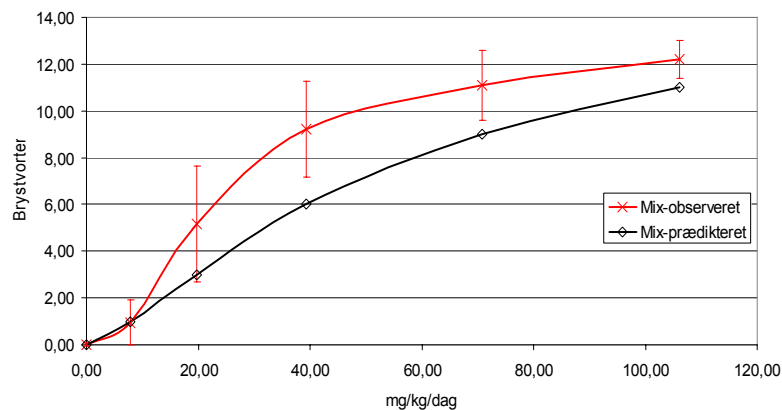


Figur 7. Effekter på brystvorter hos hanunger ved eksponering for vinclozolin, flutamid og procymidon alene og ved samtidig eksponering (mix), gns.

* mg flutamid/kg/dag for flutamid og mix-doser; flutamid-ækvivalenter for vinclozolin (1:31) og procymidon (1:18).



Figur 8. Effekter på brystvorter hos hanunger ved eksponering for flutamid (0,8 mg/kg/dag), vinclozolin (24,5 mg/kg/dag) og procymidon (14,1 mg/kg/dag) og ved samtidig eksponering (mix, ca. 39,3 mg/kg/dag), gns+std.



Figur 9. Observerede (gns+std) og prædikerede effekter på brystvorter hos hanunger efter samtidig eksponering for vinclozolin, flutamid og procymidon (mix).

markant effekt af den samtidige eksponering, idet 60 % af hannerne havde udtalt hypospadi (forkert udmundning af urinrøret på penis). Vinclozolin medførte ikke effekt ved den dosis, der indgik i kombinationseksponeringen. Da stofferne var blandet ift. deres potens er det mest sandsynligt, at doserne af flutamid og procymidon enkeltvist heller ikke ville have medført misdannelser. Disse resultater tyder derfor på en meget markant øgning af hyppigheden af misdannelser ved samtidig eksponering for flere antiandrogener. Det har ikke kunnet modelleres om denne kombinationseffekt svarer til den prædikterede effekt baseret på dosis-addition på grund af manglen på data for flutamid og procymidon. Ud fra dosis-respons kurven for vinclozolin og de 3 stoffers lighed mht. effekter på AGD, brystvorter og vægt af reproduktionsorganer skønnes det dog, at samspilseffekten sandsynligvis svarer til dosis-addition.

Konklusioner og anbefalinger

Ved planlægning af gode eksperimentelle undersøgelser med samtidig eksponering for flere stoffer er der brug for gode dosis-respons data for enkeltstoffer og grundige overvejelser vedr. valg af dosis, blanding af stofferne samt model til prædiktering af kombinationseffekterne. Det anbefales generelt at vælge doser, der kan dække dosis-respons kurven for kombinationseffekterne, at blande stofferne ift. deres potens, samt at anvende modeller for dosis-addition.

Vores undersøgelser af effekter af samtidig eksponering for 3 hormonforstyrrende stoffer (antiandrogener) med samme virkningsmekanisme viste, at der var tydelige kombinationseffekter ved doser af enkeltstoffer omkring eller under NOAEL, og at kombinationseffekterne kunne prædikteres ud fra enkeltstoffernes effekter ved brug af dosis-addition. Baseret på disse resultater kan det konkluderes, at risikovurdering baseret på NOAEL for enkeltstoffer alene kan undervurdere risikoen for hormonforstyrrende effekter. Det anbefales derfor, at:

- eksponeringsvurderinger af et konkret stof også inkluderer eksponering for andre relevante stoffer end det konkrete stof,

- der indføres nye metoder til risikovurdering, så der også tages hensyn til kombinationseffekter og dermed kan opnås en bedre beskyttelse af mennesker mod f.eks. hormonforstyrrende effekter,
- kombinationseffekter undersøges efter samtidig eksponering for flere miljørelevante hormonforstyrrende stoffer med forskellig virkningsmekanisme, f.eks. blandinger af antiandrogener, østrogener og stoffer, der påvirker thyroideahormoner.

Referencer

1. Silva E, Rajapakse N, Kortenkamp A. *Something from "nothing" - eight weak estrogenic chemicals combined at concentrations below NOECs produce significant mixture effects.* Environ Sci Technol 2002;36:1751-6.
2. Rajapakse N, Silva E, Kortenkamp A. *Combining xenoestrogens at levels below individual no-observed effect concentrations dramatically enhances steroid hormone action.* Environ Health Perspect 2002;110:917-21.
3. Tinwell H, Ashby J. *Sensitivity of the immature rat uterotrophic assay to mixtures of estrogens.* Environ Health Perspect 2004;112:575-82.
4. Kortenkamp A, Altenburger R. *Synergisms with mixtures of xenoestrogens: a reevaluation using the method of isoboles.* Sci Total Environ 1998;221:59-73.
5. Hass U, Scholze M, Christiansen S, Dalgaard M, Vinggaard AM, Axelstad M, Broeng Metzdorff S, Kortenkamp A. *Combined exposure to anti-androgens exacerbates disruption of sexual differentiation in the rat.* Environ Health Perspect 2007 (in press).
6. Metzdorff SB, Dalgaard M, Christiansen S, Axelstad M, Hass U, Kiersgaard MK, Stolze M, Kortenkamp A, Vinggaard AM. *Dysgenesis and histological changes of genitals and perturbations of gene expression in male rats after in utero exposure to antiandrogen mixtures.* Toxicol Sci 2007;98:87-98.

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!