
miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Formidlingsblad 14. årgang, nr. 3, dec. 2008

Læs i dette nummer om

radon i boligen og cancer hos børn

kønsudvikling hos sønner af gartneriansatte kvinder

luftbårent støv fra biobrændselsanlæg

Forskningens Døgn

Se også

kalender 2009/2010

Indhold

Radon i boligen og cancer hos børn	3
Kønsudvikling hos sønner af gartneriansatte kvinder	8
Luftbårent støv fra biobrændselsanlæg giver inflammation, men ikke DNA-skader, i eksponerede mus.....	19
Forskningens døgn - forsknings- formidling i øjenhøjde.....	26
Autoreferat	29
Debatindlæg	32
Kalender 2009-2010.....	37

Miljø og sundhed

Bladet henvender sig primært til forskere, beslutningstagere og administratorer, der beskæftiger sig med miljø og sundhed.

Udgives af:

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Redaktion:

Steffen Loft (ansv.)
Tina Kold Jensen
Hilde Balling

14. årgang, nr. 3, december 2008.

Oplag 1.200, tilsendes gratis ved henvendelse til:

Anette Bindselev, Sundhedsstyrelsen
anb@sst.dk

Eftertryk mod kildeangivelse.

Tryk: Scanprint A/S
ISSN 1395-5241
ISSN elektronisk 1601-4146
<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms0803.pdf>

Nyt dansk forskningscenter

Realdania Forskning har etableret et nyt forskningscenter, Center for Indeklima og Sundhed i Boliger, med det formål at opbygge et forskningsmiljø, der kan skabe øget indsigt i de basale sammenhænge mellem boligbyggeriets design, konstruktion og materiale, indeklimate og helbred. Centret skal primært fokusere på tre områder:

- Fugts betydning for sundheden.
- Indeluftens indhold af skadelige partikler og deres betydning for sundheden.
- Kemiske og mikrobiologiske forholds betydning for indeklimaet og sundheden.

Forskningscentret bliver etableret for en 5-årig periode 2009-2013 som et samarbejde mellem nedenstående fem forskningsinstitutioner på indeklimateområdet:

- Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet.
Kontaktperson: Torben Sigsgaard.
- Institut for Byggeri og Anlæg, Danmarks Tekniske Universitet.
Kontaktperson: Geo Clausen.
- Statens Byggeforskningsinstitut, Aalborg Universitet.
Kontaktperson: Lars Gunnarsen.
- Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.
Kontaktperson: Steffen Loft.
- Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø.
Kontaktperson: Peder Wolkoff.

Professor Torben Sigsgaard, Institut for Folkesundhed ved Aarhus Universitet, vil fungere som leder for forskningscentret. Realdania bidrager med 30 mio. kr. til centrets forskning.

En dejlig julegave til dansk indeklimateforskning og på sigt til alle os andre.

God jul til læserne fra redaktionen.

Radon i boligen og cancer hos børn

Af Ole Raaschou-Nielsen¹, Claus E. Andersen², Helle P. Andersen³, Peter Gravesen⁴, Morten Lind³, Joachim Schüz¹, Kaare Ulbak⁵

En ny videnskabelig undersøgelse viser, at danske børn, der har boet i boliger med meget radon har øget risiko for at udvikle akut lymfatisk leukæmi - den mest almindelige type leukæmi blandt børn. Undersøgelsen viser ikke sammenhæng mellem radon og andre typer af børnecancer.

Baggrund

Radon er en radioaktiv luftart, som dannes i jorden og kan trænge ind i boliger via revner og sprækker i fundamentet. Det er kendt, at udsættelse for radon øger risikoen for lungecancer hos voksne, både blandt minearbejdere og ved de koncentrationer, der findes i boliger. Mange geografiske korrelationsstudier har påvist større hyppighed af leukæmi blandt børn i områder med højere gennemsnitlige radonkoncentrationer i boliger, men resultater fra sådanne studier skal tages med forbehold, fordi de er baseret på sammenligninger af radonkoncentrationer og hyppighed af leukæmi som *gennemsnit* for geografiske områder. Hypotesen om en årsagsmæssig sammenhæng mellem radon og risiko for børneleukæmi testes bedst i studier med individuel information om eksponering for radon og udvikling af cancer. Kun få sådanne studier er gennemført og resultaterne er ikke entydige.

Metode

Undersøgelsen omfattede 2.400 danske børn under 15 år, som i perioden 1968-1994 fik kon-

- 1 Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse
- 2 Risø DTU
- 3 Kort & Matrikelstyrelsen
- 4 De Nationale Geologiske Undersøgelser for Danmark og Grønland
- 5 Statens Institut for Strålebeskyttelse

Faktaboks 1 – Den nye danske undersøgelse

Den nye danske undersøgelse er gennemført i samarbejde mellem:

- Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse.
- Afdeling for Strålingsforskning, Risø DTU.
- Statens Institut for Strålebeskyttelse, Sundhedsstyrelsen.
- Kort & Matrikelstyrelsen, Miljøministeriet.
- De Nationale Geologiske Undersøgelser for Danmark og Grønland, Klima- og Energiministeriet.

Undersøgelsen er dokumenteret i 2 videnskabelige artikler:

- Raaschou-Nielsen O, Andersen CE, Andersen HP, Gravesen P, Lind M, Schüz J, Ulbak K. Domestic radon and childhood cancer in Denmark. *Epidemiology* 2008;19: 536-43.
- Andersen CE, Raaschou-Nielsen O, Andersen HP, Lind M, Gravesen P, Thomsen BL, Ulbak K. Prediction of radon-222 in Danish dwellings using geology and house construction information from central databases. *Radiation Protection Dosimetry* 2007;123:83-94.

Undersøgelsen er gennemført med økonomisk støtte fra:

- Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter, ISMF
- Nykredit
- Østifternes fond

stateret leukæmi, hjernetumor eller lymfeknudekræft. Disse børn blev fundet i Cancerregisteret. Fra det centrale personregister (CPR) blev 6.697 kontrolbørn udtrukket tilfældigt, dog således at de svarede til børnene med kræft hvad angår køn og fødselsår (tabel 1). Ved hjælp af CPR og de lokale folkeregistre lykkedes det at finde 20.077 adresser, hvor de mere end 9.000 børn havde boet.

Tabel 1. Børnecancer cases diagnosticeret i Danmark 1968-1994 og matchede kontroller.

Diagnostisk gruppe og morfologisk undertype	Antal cases (n=2400)	Antal kontroller (n=6697)	Cases: kontroller
Leukæmi	1.153	2.306	1:2
Akut lymfatisk	860	1.720	
Akut non-lymfatisk	150	300	
Andre/ukendte undertyper	143	286	
Centralnervesystem tumorer	922	2.766	1:3
Maligt lymfom	325	1.625	1:5

Tabel 2. Risiko for leukæmi, CNS tumor og malignt lymfom blandt børn i Danmark, 1968-1994, i forbindelse med radoneksponering i hjemmet gennem barndommen.

Radoneksponering ($\times 10^3$ Bq/m ³ -år)	Alle 3 cancertyper		Leukæmi		CNS tumor		Lymfom	
	RR	(95 % CI)	RR	(95 % CI)	RR	(95 % CI)	RR	(95 % CI)
0 – 0,26 ^a	1,00		1,00		1,00		1,00	
0,26 – 0,89	1,01	(0,89-1,14)	1,17	(0,97-1,41)	0,92	(0,76-1,12)	0,83	(0,62-1,13)
> 0,89	1,14	(0,93-1,39)	1,31	(0,92-1,88)	1,11	(0,81-1,51)	0,90	(0,60-1,36)
Per 10^3 Bq/m ³ -år ^b	1,04	(0,87-1,26)	1,34	(0,97-1,85)	0,92	(0,69-1,22)	0,94	(0,64-1,38)

^a Referencekategori.

^b I trend analyserne blev radoneksponering analyseret som en kontinuert variabel uden hensyn til de tre eksponeringsgrupper.

Tabel 3. Risiko for morfologiske undertyper af leukæmi i forbindelse med radoneksponering i hjemmet i barndommen.

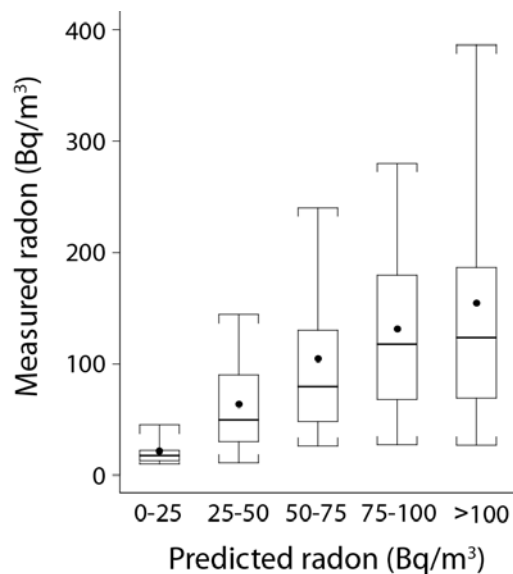
Radoneksponering ($\times 10^3$ Bq/m ³ -år)	ALL		ANLL		Andre leukæmier	
	RR	(95 % CI)	RR	(95 % CI)	RR	(95 % CI)
0 – 0,26 ^a	1,00		1,00		1,00	
0,26 – 0,89	1,21	(0,98-1,49)	0,93	(0,50-1,71)	1,11	(0,62-2,00)
> 0,89	1,63	(1,05-2,53)	0,60	(0,25-1,41)	1,36	(0,48-3,83)
Per 10^3 Bq/m ³ -år ^b	1,56	(1,05-2,30)	0,75	(0,34-1,62)	1,34	(0,53-3,40)

^a Referencekategori.

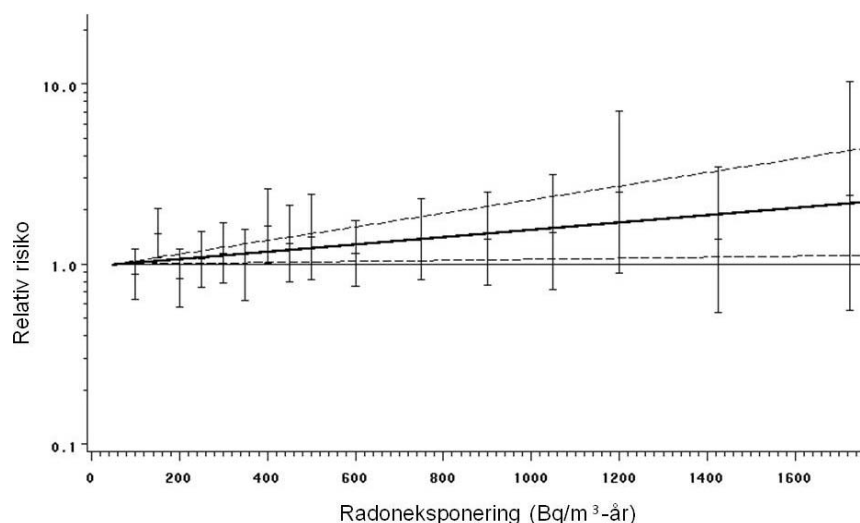
^b I trend analyserne blev radoneksponering analyseret som en kontinuert variabel uden hensyn til de tre eksponeringsgrupper.

ALL, akut lymfatisk leukæmi

ANLL, akut non-lymfatisk leukæmi



Figur 1. Fordeling af 758 uafhængige indendørs målinger af radon for fem grupper af koncentrationer beregnet med metoden, der blev anvendt i dette studie. Punkterne markerer gennemsnit og den tykke vandrette linje markerer medianværdier. Inderboksen markerer 25–75 procent kvartiler, og “paraplyerne” markerer 5 procent og 95 procent percentilerne. Følgende maksimumværdier blev målt inden for de 5 grupper: 130, 290, 700, 620 og 1.800 Bq/m³. (Denne figur blev først publiceret i Radiation Protection Dosimetry 2007;123:83-94. Reproduceret med tilladelse).



Figur 2. Dosis-respons sammenhæng mellem radoneksponering og relativ risiko for akut lymfatisk leukæmi hos børn. Den fuldt optrukne linje viser den lineære association mellem eksponering og logaritmen til den relative risiko og de stiplede linjer viser 95 % sikkerhedsgrænser. De vertikale linjestykker viser relative risici (markering midt på linjestykkerne) med 95 % sikkerhedsintervaller (linjestykkerne) ved midtpunktet af 16 eksponeringsgrupper sammenlignet med referencekategorien ≤ 50 Bq/m³-år. Den horisontale linje viser den neutrale værdi (relativ risiko = 1).

Nu skulle radonkoncentrationen i boligerne bestemmes. Der blev ikke målt i den enkelte bolig, men derimod anvendt en model til beregning af radonkoncentrationer i danske boliger. Modellen blev udviklet på baggrund af viden fra en tidligere landsdækkende radonundersøgelse fra 2001 med radonmålinger i mere end 3.000 danske boliger.

De mere end 20.000 adresser i børnecancerstudiet fik geografiske koordinater og efterfølgende blev jordbundstypen bestemt på hver af adresserne ved hjælp af digitale jordbundskort. Der blev indhentet oplysninger om kælder, byggematerialer og andre boligforhold fra Bygnings- og Boligregisteret (BBR) og i nogle tilfælde fra kommunerne. Alle disse data for den enkelte adresse blev anvendt til at beregne radon i børnenes boliger. Hvert barns udsættelse blev bestemt ud fra disse beregnede radonkoncentrationer og viden om hvor lang tid barnet havde boet på hver adresse. Der var usikkerhed forbundet med at beregne radonkoncentrationen - blandt andet fordi man i modellen ikke havde mulighed for at tage højde for børnenes udluftningsvaner. Det viste sig dog, at der var rimelig overensstemmelse mellem beregnede og målte radonkoncentrationer, når radon blev *beregnet* i boliger, hvor der i andre sammenhænge var blevet *målt* radon (figur 1).

Den statistiske analyse sammenlignede radonniveauerne for børnene med cancer og kontrolbørnene og beregnede risikoen for kræft i forhold til forskellige radonniveauer.

Resultater

Børnene blev inddelt i tre grupper, svarende til den halvdel af børnene med laveste udsættelse for radon, en midtergruppe (40 %) og de øverste 10 % af børnene. Resultatet viste, at det midterste radonniveau svarede til en 21 % øget risiko for akut lymfatisk leukæmi, mens det øverste radonniveau svarede til en 63 % øget risiko, når man sammenlignede med det laveste radonniveau. Resultaterne viste ikke sammenhæng mellem radon i boligen og risiko for andre typer kræft blandt børn (tabel 2-3, figur 2).

Faktaboks 2 - Radon

Radon er et nedbrydningsprodukt fra uran, som er et af jordens radioaktive grundstoffer. Uran findes overalt i jorden i forskellige mængder og stammer fra jordens opståen.

Under nedbrydning bliver uran blandt andet til radon, som er en radioaktiv luftart, som igen nedbrydes til andre radioaktive stoffer, såkaldte "radondøtre". Radon siver op af jorden og kommer således i kontakt med mennesker. Man kan ikke lugte, smage eller føle radon.

Den gennemsnitlige radonkoncentration i danske hjem er ca. dobbelt så høj som koncentrationerne i Storbritannien og Holland, lidt højere end i USA og Canada, men kun ca. det halve af hvad der måles i Sverige og Finland.

Hovedparten af radon i vores boliger siver ind i bygningen via utætte fundamenter. Der kan desuden være meget små mængder radon i vand, f.eks. fra drikkevandsboringer og i stenbaserede byggematerialer som f.eks. beton, tegl og natursten.

Der er meget stor forskel på hvor høje koncentrationer af radon, der findes i danske boliger. Omkring 65.000 danske enfamilies huse (4-5 %) har radonkoncentrationer over 200 Bq/m³, hvor bygningsmyndighederne anbefaler, at der gennemføres simple tiltag mod radon. Er koncentrationen over 400 Bq/m³ anbefales mere effektive forbeholdninger.

Som gennemsnit er koncentrationen af radon ca. 4 gange højere i enfamilieshuse end i lejligheder, men andre faktorer spiller også ind. Følgende faktorer øger sandsynligheden for meget radon i hjemmet:

- Klipper og moræneler i undergrunden
- Fundamenter direkte på jorden, d.v.s. uden kælder
- Utætheder i fundamentet

Hvis den sammenhæng mellem radon og akut lymfatisk leukæmi, som man ser i denne undersøgelse, er korrekt og årsagsmæssig, så betyder det, at ca. 9 % af de årlige tilfælde af akut lymfatisk leukæmi blandt børn i Danmark skyldes radon i boligen, dvs. ca. 3-4 tilfælde om året. Det er i forvejen kendt, at radon i hjemmet øger risikoen for lungecancer, så det nye resultat for børneleukæmi er endnu en grund til at mindske radonkoncentrationen i danske hjem.

Få tidligere studier

Kun fire udenlandske studier har tidligere undersøgt akut lymfatisk leukæmi hos børn i forhold til radon i de enkelte hjem. To af studierne (fra USA og Tyskland) fandt en let øget risiko som i den nye danske undersøgelse, men disse to resultater var dog ikke statistisk sikre. Et studie (Egypten) fandt en uforståelig høj risiko. Et stort studie (Storbritannien) fandt formindsket risiko i forbindelse med høje radonniveauer.

Det nye danske studie er stort og resultatet for akut lymfatisk leukæmi er klart. Der kan ikke umiddelbart udpeges nogen fejlkilder, der forklarer den fundne sammenhæng. Resultatet bør dog eftervises i fremtidige undersøgelser, da den danske og de 4 tidligere undersøgelser ikke viser et entydigt billede.

Mere information om radon

Radonmåling, radonkort og diverse anden information: www.radon.dk

Radon og cancer:

<http://www.cancer.dk/Alt+om+kraeft/aarsager+til+kraeft/>

Klik på:

”Dokumenterede årsager til kræft/Radon”

Beregning af radon: www.radon.risoe.dk

Relevante myndigheder:

- Erhvervs- og Byggestyrelsen
- Sundhedsstyrelsen, Statens Institut for Strålebeskyttelse

Yderligere information: Ole Raaschou-Nielsen,
e-mail: ole@cancer.dk

Filmkonkurrence

The International Network on Children's Health, Environment and Safety (INCHES) fejrer sit 10-års jubilæum ved at udskrive en filmkonkurrence om børns miljø og sundhed.

Temaet for filmkonkurrencen er “Fokus på børn i sunde omgivelser” og temaet skal fokusere enten på klimaet eller på miljøet. Konkurrencen starter 15. september 2008 og løber indtil 1. marts 2009.

Folk fra alle lande kan deltage i filmkonkurrencen og der er præmie til vinderne i forskellige kategorier: der er præmie til den bedste film på 5 minutter og til den bedste film på op til 15 minutter. Præmierne vil blive uddelt i foråret 2009 og de vindende film vil blive vist ved forskellige lejligheder og på internettet. De film, der indsendes til konkurrencen, skal enten være på engelsk eller have engelske undertekster.

Reglerne for at deltage i filmkonkurrencen findes på INCHES hjemmeside; her findes også en video, som fortæller mere om konkurrencens betingelser og formelle krav til filmene:

www.inchesnetwork.net/filmcompetition.html

Yderligere oplysninger hos

Marie Louise Bistrup (Danmark)

Marie.bistrup@get2net.dk

eller

filmcompetition@inchesnetwork.net (Holland)

Kønsudvikling hos sønner af gartneriansatte kvinder

Af Helle R. Andersen¹, Ida M. Schmidt², Philippe Grandjean¹, Tina K. Jensen¹, Esben Budtz-Jørgensen³, Mia B. Kjærstad¹, Jesper Bælum⁴, Jesper B. Nielsen¹, Niels E. Skakkebæk², Katharina M. Main²

Flere pesticider er vist at være hormonforstyrrende i celle- eller dyreforsøg og epidemiologiske undersøgelser tyder på, at tidlig eksponering for pesticider kan påvirke udviklingen af forplantnings- og hormonsystemet hos mennesker. Formålet med denne prospektive undersøgelse var at undersøge, om erhvervsmæssig eksponering for pesticider under graviditeten påvirkede kønsudviklingen hos drengebørn. Vi fulgte en gruppe gravide gartneriansatte og undersøgte deres børn i 3 måneders alderen. Der indgik 113 drengebørn i undersøgelsen. Mødrene til 91 af drengene havde før og i starten af graviditeten arbejdet i områder med pesticidanvendelse, mens mødrene til de sidste 22 drenge ikke var erhvervsmæssigt eksponeret. Vi fandt flere drenge end forventet med kryptorkisme (manglende nedsænkning af testiklerne). Desuden havde drenge, hvis mødre havde været udsat for pesticider, lidt kortere penislængde og lidt mindre testikler end de drenge, hvis mødre ikke havde været eksponeret. Endvidere var der forskelle i blodkoncentrationen for nogle af de hormoner, som har betydning for testiklernes udvikling og funktion. Resultaterne fra undersøgelsen tyder således på, at erhvervsmæssig udsættelse for pesticider under graviditeten kan medføre uønskede effekter på kønsudviklingen af drengebørn til trods for de gældende sikkerhedsforskrifter for arbejde i gartnerier og særlige forholdsregler overfor gravide arbejdstagere. Resultaterne fra undersøgelsen er tidligere publiceret i *Environmental Health Perspectives* 2008;116:566-72.

1 Miljømedicin, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet

2 Afdeling for Vækst og Reproduktion GR 5064, Rigshospitalet, København

3 Afdeling for Biostatistik, Københavns Universitet

4 Afdeling for Arbejds- og Miljømedicin, Odense Universitets Hospital

Baggrund

Kønshormoner spiller en vigtig rolle for fosterets kønsudvikling. Forstyrrelse af hormonbalancen i de perioder af graviditeten, hvor kønsorganerne udvikles, kan påvirke kønsorganernes udvikling og funktion (1). Udsættelse af fosteret for hormonforstyrrende stoffer, ved eksponering af moderen under graviditeten, mistænkes derfor for at være en medvirkende årsag til misdannede kønsorganer hos drengebørn og relaterede sygdomme i det mandlige reproduktionssystem (2;3).

Det er veldokumenteret fra dyreforsøg, at eksponering af drægtige dyr for hormonforstyrrende stoffer kan påvirke udviklingen af kønsorganer og hormonsystem og medføre vedvarende ændringer i reproduktionssystemets funktion hos afkommet (4;5). En betragtelig del af de pesticider, der anvendes i dag, har vist hormonforstyrrende virkning i celleforsøg og/eller hos forsøgsdyr (6-8). Samtidigt er der rapporteret om højere prævalens af kryptorkisme hos sønner af kvinder, der arbejder i gartnerier (9) eller landbrug (10), hvor pesticider anvendes, eller bor på landbrug, hvor der har været anvendt pesticider (11), eller i områder med ekstensiv landbrugsdrift (12;13).

Den højeste erhvervsmæssige pesticideksponering antages at finde sted i væksthuse specielt i forbindelse med produktion af potteplanter og afskårne blomster (14;15). I Danmark er ca. 2.500 kvinder, mange i den fertile alder, ansat i gartnerier. I Danmark har alle gravide kvinder ret til betalt orlov, hvis det skønnes, at deres arbejde udgør en risiko for graviditetsforløbet. Derfor fraværmeldes en stor del af de gravide kvinder inden for gartnerfaget. Fraværmeldingen kan dog først ske, når kvinden har konstateret og meddelt, at hun er gravid. På det tids-

punkt kan kvinden være så langt henne i graviditeten, at en mulig påvirkning af fostrene allerede er sket.

Vi igangsatte derfor en prospektiv undersøgelse med det formål at undersøge, om kvinder, der bliver gravide, mens de er ansat i væksthushagartnerier, har en øget risiko for at deres børns kønsudvikling påvirkes. Vi fulgte en gruppe gartneriansatte kvinder fra de blev gravide til barnet var født og efterfølgende undersøgte vi barnet i 3 måneders alderen.

Materialer og metoder

Rekruttering af gravide kvinder og indhentning af eksponeringsoplysninger

I Danmark har gravide kvinder ifølge arbejdsmiljøloven og dagpengeloven ret til orlov med løn, hvis arbejdsforholdene vurderes at udgøre en risiko for graviditetsforløbet og kvinden ikke kan omplaceres til andre arbejdsfunktioner, der ikke indebærer en risiko. Disse vurderinger foretages ofte af de Arbejds- og Miljømedicinske klinikker. Gravide gartneriansatte, som blev henvist til Arbejds- og Miljømedicinsk klinik på Odense Universitetshospital (OUH) i perioden fra juli 1996 til oktober 2000, blev inviteret til at deltage i undersøgelsen. I alt blev der henvist 366 gravide gartneriansatte kvinder og ud af disse accepterede 314 at deltage (se figur 1). En kvinde deltog med 3 separate graviditeter, 23 kvinder deltog med 2 graviditeter og resten med en graviditet hver.

Ved konsultationen blev kvinden udspurgt detaljeret om arbejdsfunktioner og arbejdsforhold, herunder anvendelse af pesticider i gartneriet. Desuden blev hun udspurgt om nuværende og tidligere graviditetsforløb, generelle helbredsoplysninger for hende og hendes partner samt livsstils- og sociale faktorer som uddannelse, rygning, alkoholforbrug, ikke-erhvervsmæssig anvendelse af pesticider og partnerens erhverv. Der blev også taget blodprøver på kvinderne. Efterfølgende blev arbejdsgiveren kontaktet telefonisk med henblik på mere detaljerede oplysninger om brugen af

pesticider, herunder salgsnavne, hyppighed af sprøjtning, re-entry tider (tidsinterval mellem sprøjtning og arbejde i væksthuse) i de områder, hvor kvinden havde arbejdet hidtil. Hvis der blev anvendt pesticider, blev mulighederne for at overholde specielt forlængede re-entry tider og/eller omplacering diskuteret. Dersom disse krav ikke kunne imødekommes, blev kvinden anbefalet fraværsmeldt.

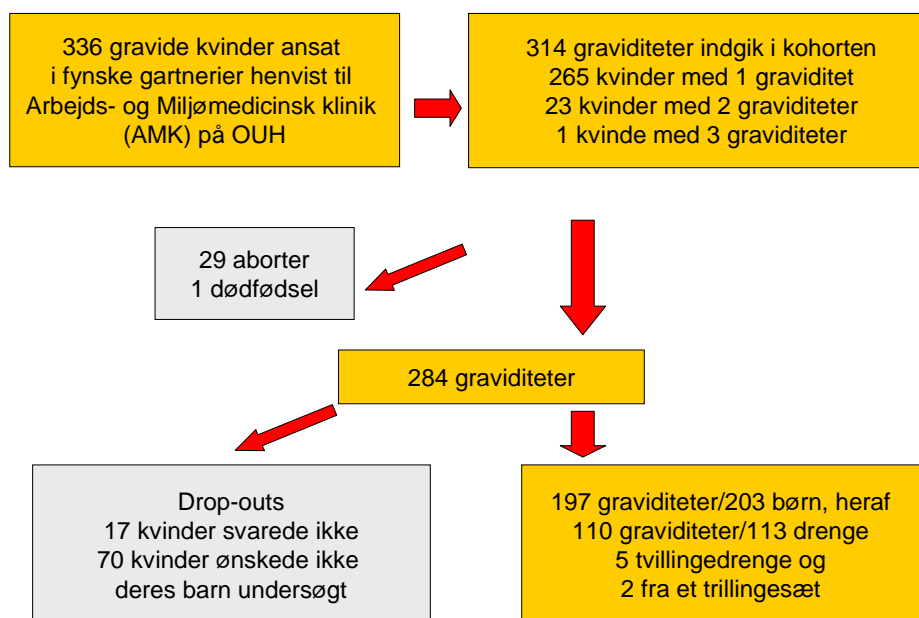
Hovedparten af kvinderne arbejdede i pottplantegartnerier og typiske arbejdsfunktioner var såkaldte re-entry funktioner som knibning, opbinding, stikning af stiklinger, potning og pakning af planterne. Desuden havde 50 (17 %) af kvinderne været direkte involveret i udbringning af pesticider, hovedsageligt ved at udvande svampemidler eller vækstreguleringsmidler.

Der blev i alt anvendt omkring 200 forskellige pesticidformuleringer, som repræsenterede 124 forskellige aktivstoffer. Nogle pesticider blev anvendt langt hyppigere end andre og anvendelsen varierede meget mellem gartnerierne og med årstiden. De aktivstoffer, som hyppigst blev anvendt fremgår af tabel 1.

På baggrund af ovennævnte oplysninger om hidtidige arbejdsfunktioner og pesticidanvendelse, blev kvinderne klassificeret som pesticideksponerede og ikke-pesticideksponerede (kontroller). Sidstnævnte kategori blev valgt, hvis der højst blev anvendt pesticider i arbejdsområdet en gang om måneden og kvinden aldrig håndterede sprøjtede planter inden for en uge efter de var sprøjtet og aldrig deltog i blanding eller udbringning af pesticider. De fleste kvinder i kontrolgruppen arbejdede i tomat-, agurk-, eller kaktusgartnerier, hvor kemiske pesticider var erstattet af biologiske midler. Klassificering af kvindernes pesticideksponering blev foretaget af to toksikologer med godt kendskab til arbejdsforholdene på gartnerier og de blev foretaget inden undersøgelse af børnene fandt sted. Begge toksikologer vurderede, uafhængigt af hinanden, alle kvindernes eksponering og der var i alle tilfælde enighed om klassificeringen.

Tabel 1. De pesticider (aktivstoffer), som hyppigst blev anvendt i de gartnerier, hvor mødrene arbejdede.

Insekticider	Fungicider	Vækstreguleringsmidler
deltamethrin	captan	daminozid
dichlorvos	chlorothalonil	paclobutrazol
dimethoate	fenarimol	chlormequat chlorid
chlorpyrifos	fosetyl-aluminium	ethephon
endosulfan	iprodion	
fenpropathrin	prochloraz	
fipronil	propamocarb	
imidacloprid	tolchlofos-methyl	
methiocarb	vinclozolin	
methomyl		
pirimicarb		



Figur 1. Diagram over de kvinder og børn, som indgik eller droppede ud af undersøgelsen.

Undersøgelse af børnene

I graviditetsuge 24 fik kvinderne tilsendt et spørgeskema om graviditetens hidtidige forløb og om deres aktuelle tilknytning til arbejdspladsen samt planlagt fødested. To uger efter forventet fødsel blev der indhentet epikrise fra hospitalet vedrørende fødslen. Kvinder, som havde født et levende barn, blev inviteret til at få barnet undersøgt i 3 måneders alderen.

Af de 314 graviditeter, der indgik i studiet, var 28 (8,9 %) endt som spontane aborter, en kvinde havde fået foretaget provokeret abort og et barn var dødfødt. Der var 69 kvinder, som ikke ønskede at barnet blev undersøgt, en familie var flyttet langt væk og 17 familier svarede ikke på skriftlig og telefonisk henvendelse. Blandt dem, som ikke ønskede at deltage, var der en højere andel af kvinder med anden etnisk baggrund end dansk og kvinder, som ikke var blevet anbefalet at blive fraværsmeldt under graviditeten (tabel 2).

I alt blev 203 børn (113 drenge og 90 piger) fra 197 graviditeter undersøgt, da de var 3 måneder gamle. Her i blandt var et sæt trillinger, fire tvillingepar og 10 søskendepar. Alle børnene blev undersøgt af den samme børnelæge efter standardiserede undersøgelsesmetoder, som også blev anvendt i en større undersøgelse på Afdeling for Vækst og Reproduktion på Rigshospitalet i København i samme periode. Bør-

nelægen kendte ikke moderens eksponeringsforhold på undersøgelsestidspunktet. I denne artikel beskrives undersøgelsesforløb og resultater for drengene.

Efter en generel børneundersøgelse blev kønsudviklingen hos drengene specielt undersøgt. Metoderne er detaljeret beskrevet i de citerede referencer. Testiklernes placering blev klassificeret (16) og deres størrelse blev bestemt ved hjælp af ultralydsscanning (17). Hypospadi (hvis urinrøret ikke udmunder på spidsen af penis) blev vurderet (18) og penislængden blev målt (19). Til sidst blev der forsøgt taget en blodprøve fra barnet. Af etiske årsager blev der kun stukket en gang. Det lykkedes at få blod fra 85 ud af de 113 drenge.

Blodprøven blev frosset og senere anvendt til måling af serumkoncentrationer af kønshormoner: FSH (follikelstimulerende hormon), LH (luteiniserende hormon), SHBG (sex hormon binding globulin), testosteron og inhibin B.

Resultater

Blandt de 113 drenge blev der ved 3 måneders undersøgelsen fundet 7 tilfælde af kryptorkisme, svarende til en prævalens på 6,2%. Hvis kun drenge med pesticideksponerede mødre medregnes var prævalensen endnu højere nemlig på 7,7 %. Prævalensen er signifikant højere end for drenge født i Københavnsområdet (1,9 %)

Tabel 2. Karakteristika for de kvinder, som fik deres børn undersøgt, og dem, som droppede ud af studiet.

	Barn undersøgt	Ønskede ikke barn undersøgt	Intet svar
Antal graviditeter	197	70	17
Moders alder, gns. (min-max)	27,4 (19,0-36,6)	27,1 (18,9-40,1)	26,4 (18,3-33,2)
Moder ryger, N (%)	61 (31,0)	21 (30,0)	9 (52,9)
Ikke-dansk etnicitet, N (%)	12 (6,1)	13 (18,6)	2 (11,8)
Pesticideksponeret, N (%)	162 (82,2)	49 (70,0)	16 (94,1)
Udbringer pesticider, N (%)	42 (21,3)	5 (7,4)	3 (17,6)
Anbefalet fraværsmeldt, N (%)	79 (40,1)	17 (24,3)	2 (11,8)

Tabel 3. Karakteristika for forældre samt fødselsinformationer for drengene i undersøgelsen.

	Ikke-eksponerede	Eksponerede	p ^a
Antal graviditeter/drenge undersøgt	22/22	88/91	
Moders alder (år)	28,3 (19,6-35,2)	27,7 (21,1-37,2)	0,70
Faders alder (år)	27,5 (23-40)	29 (22-43)	0,47
Gestationsalder ved fødsel (dage)	282 (263-297)	282 (235-297)	0,90
Fødselsvægt (g)	3843 (2600-4600)	3600 (2100-4755)	0,41
Fødselslængde (cm)	54 (48-57)	53 (47-58)	0,35
Moder ryger, N (%)	10 (45,5)	29 (33,0)	0,33
Alkohol under graviditet, N (%)	7 (31,8)	32 (35,6)	0,81
Moder af ikke-dansk etnicitet, N (%)	3 (13,6)	6 (6,8)	0,37
Ikke-erhvervsmæssig pesticid anvendelse N (%)	8 (36,4)	16 (18,2)	0,08
Fader erhvervsmæssigt pesticideksponeret N (%)	5 (22,7)	16 (18,2)	0,77
Førstegangsfødende, N (%)	17 (77,3)	67 (76,1)	1,00
Lav vægt i forhold til gestationsalder (SGA) N (%)	0 (0)	7 (7,7)	0,34
Antal med kryptorkisme, N (%)	0 (0)	7 (7,7)	0,34

For kontinuerlige variable er data opgivet som median (min-max).

^a Forskelle mellem grupperne er testet med Mann-Whitney U test (kontinuerlige data) eller Fishers Exact test (numeriske data).

i samme periode, der blev undersøgt på identisk vis og af samme børnelæge (16). Det svarer til 3,2 gange (95 % CI: 1,4-7,4) forøget risiko for kryptorkisme blandt sønner af gartneriansatte kvinder.

Selvom mødrene til de 7 drenge med kryptorkisme alle var klassificeret som pesticideksponerede, var der ikke signifikant forskel i prævalensen mellem drenge med pesticideksponerede og ikke-pesticideksponerede mødre (tabel 3), hvilket sandsynligvis hænger sammen med at der kun var 22 drenge i den ikke-eksponerede gruppe.

Gruppen af drenge, hvis mødre havde været udsat for pesticider, havde lidt kortere penislængde, lidt mindre testikelvolumen, lavere serumkoncentrationer af testosteron og inhibin B og højere serumkoncentrationer af FSH og LH

samt øget ratio mellem LH og testosteron i forhold til gruppen af drenge, hvis mødre ikke havde været eksponeret for pesticider (tabel 4). Drenge med kryptorkisme indgik ikke i disse dataanalyser, fordi kryptorkisme i sig selv er relateret til ændringer i kønshormonkoncentrationer. For de enkelte parametre var forskellen kun signifikant for penislængde. Da alle parametrene var ændret i biologisk forventet retning, blev der foretaget en samlet statistisk multivariatanalyse, som testede sandsynligheden for at alle parametre bevægede sig i den forventede retning ved en tilfældighed (20). Testen viste, at dette var meget usandsynligt og at der er høj statistisk sikkerhed ($p=0,012$) for, at de observerede forskelle på sønner af pesticideksponerede og ikke-pesticideksponerede mødre er reel.

Tabel 4. Værdier for penislængde, testikelvolumen og serumkoncentrationer af kønshormoner ved 3-måneders alderen for drenge^a, hvis mødre var pesticideksponerede eller ikke-eksponerede i graviditeten.

	Mean ^b (95 % - CI)		B ^c (95 % - CI)	p
	ueksponerede	eksponerede		
N _{drenge} /N _{blodprøver}	22/14	84/61		
Penislængde (cm)	4,15 (3,90; 4,40)	3,87 (3,72; 4,01)	-0,28 (-0,54; -0,02)	0,04
Testikelvolumen ^d (mm ³)	178 (140; 226)	149 (131; 170)	-16,3 (-34,6; 7,25)	0,16
log-transformeret				
SHBG (nmol/L)	142 (121;162)	145 (133; 156)	2,94 (-19,1; 24,9)	0,79
Testosteron (nmol/L)	4,09 (3,07; 5,45)	3,32 (2,82; 3,91)	-18,8 (-40,1; 9,97)	0,18
log-transformeret				
FSH, (IU/L)	1,25 (0,96; 1,64)	1,44 (1,23; 1,68)	14,8 (-13,9; 53,1)	0,34
log-transformeret				
Inhibin B, (pg/mL)	370 (316; 433)	343 (313; 375)	-7,38 (-21,8; 9,74)	0,37
log-transformeret				
Ratio LH/testosteron	0,51 (0,36; 0,72)	0,59(0,48; 0,72)	16,4 (-20,3; 69,8)	0,43
log-transformeret				

N_{drenge}/N_{blodprøver} : Antal undersøgte drenge/antal undersøgte blodprøver.

^a Drenge med kryptorkisme indgår ikke i den multiple regressionsanalyse. ^b Gennemsnit (eller geometrisk gennemsnit for log-transformerede parametre) justeret i forhold til medianværdier for fødselsvægt (3,6 kg), fødselslængde (53 cm), gestationsalder (281 dage), alder ved undersøgelsen (3,09 måneder samt) samt ikke-rygende møder.

^c B udtrykker den gennemsnitlige forskel for penislængde og SHBG og den relative forskel (i %) for de log-transformerede hormonkoncentrationer og testikelvolumen. ^d Ni drenge blev udeladt, fordi ultralydsscanningen ikke var brugbar til beregning af testikelvolumen.

Diskussion

De fundne resultater med mindre kønsorganer, ændrede kønshormonkoncentrationer og øget risiko for kryptorkisme blandt drenge med pesticideksponerede mødre tyder på, at pesticider kan påvirke cellerne i testiklerne under udviklingen og medføre ændringer i funktionen også efter barnets fødsel.

For tidlig fødsel, lav fødselsvægt og lav vægt i forhold til gestationsalder (SGA) er kendte risikofaktorer for kryptorkisme (21;22). Ingen af disse faktorer optrådte hyppigere blandt drenge med kryptorkisme i dette studie (tabel 3). Rygning under graviditeten er i enkelte undersøgelser fundet associeret med øget risiko for kryptorkisme hos drengebørn (23;24) men ikke

i andre (25;26). Der var imidlertid ikke forskel på andelen af rygere blandt de gartneriansatte mødre (36,3 %) og de københavnske mødre (35,5 %). Et enkelt studie fandt en sammenhæng mellem alkoholindtag under graviditet og risiko for kryptorkisme (27). Alkoholindtaget var lavere blandt de gartneriansatte mødre end blandt de københavnske, idet henholdsvis 34,8 % og 48,8 % rapporterede at indtage alkohol (mellem 1 og 5 genstande pr uge) under graviditeten. Livsstilsfaktorer som rygning og alkohol kan således ikke forklare den højere prævalens af kryptorkisme blandt de gartneriansatte kvinders sønner.

En styrke ved denne undersøgelse er, at der er tale om et prospektivt studie, hvor mødre er fulgt under graviditeten og eksponeringsoplys-

ningerne er præcise og indhentet på det relevante tidspunkt. Risikoen for at mødrene er klassificeret forkert er derfor lav. Desuden er alle børnene undersøgt af den samme børnelæge, som også undersøgte børnene i den københavnske kohorte, hvilket gør det muligt at sammenligne resultaterne fra de to studier.

En begrænsning ved undersøgelsen er, at der kun er 22 drenge i kontrolgruppen. Da deres mødre også var ansat i gartneribranchen, er der en risiko for, at de har været mere udsat for pesticider end befolkningen generelt, hvilket vil betyde en underestimering af risikoen ved pesticideksponering. Mange af mødrene (40 %) blev desuden fraværsmeldt tidligt i graviditeten, hvilket også må antages at have reduceret risikoen for pesticidrelaterede effekter. Endelig var der en høj andel af kvinder, som deltog i undersøgelsen fra starten, der ikke ønskede deres barn undersøgt. Frafaldet var højest blandt ikke-eksponerede og kvinder med anden etnisk baggrund end dansk. Nogle kvinder, med lav/ingen pesticideksponering, blev ikke anbefalet fraværsmeldt og angav skuffelse over dette som forklaring på, at de ikke ønskede at få barnet undersøgt. Dette tyder på, at sproglige eller kulturelle årsager samt skuffelse over ikke at være blevet fraværsmeldt havde betydning for deltagelsen. Selvom pesticid-eksponerede kvinder var mere motiverede for at deltage, er det ikke sandsynligt, at det har påvirket resultaterne væsentligt.

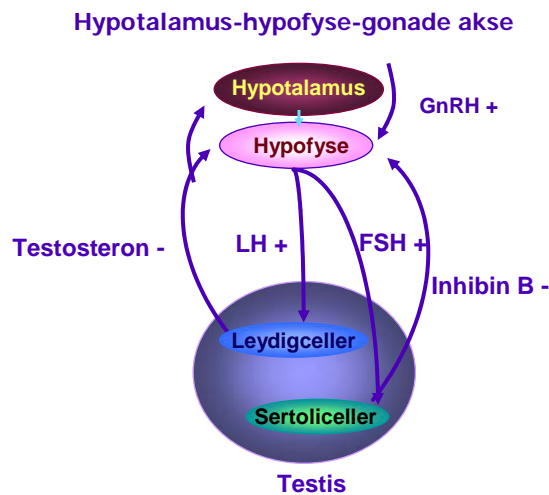
Til trods for de detaljerede oplysninger om arbejdsforhold og pesticidanvendelse besluttede vi ikke at opdele kvinderne i flere eksponeringskategorier. Årsagen til dette var, at hormonforstyrrende egenskaber for de fleste pesticider ikke var undersøgt. Det ville således ikke være muligt at opdele mødrene efter eksponeringsniveau for hormonforstyrrende pesticider. Analyse af blodprøver fra mødrene, afgivet i starten af graviditeten, viste en øget xenoøstrogen aktivitet (østrogen aktivitet, som ikke skyldes naturligt forekommende østrogener) hos de mødre, som var pesticideksponerede i forhold til ikke-eksponerede. Dette tyder på, at kvinderne udsættes for pesticider med østrogen virkning, når de arbejder i væksthuse (28).

Sammenhængen mellem eksponering og xenoøstrogen aktivitet var kun tydelig for kvinder, som havde været på arbejde dagen inden blodprøvetagningen. Omkring halvdelen af kvinderne havde imidlertid ikke været på arbejde i flere dage eller uger inden de kom til Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik og hos disse kunne blodprøvemålingen ikke anvendes til at estimere eksponeringen for østrogenvirkende pesticider. En anden faktor, som vanskeliggjorde en mere specifik eksponeringsvurdering, var, at hudoptageligheden ikke kendes for mange af de anvendte midler. Endelig spiller individuel adfærd (brug af handsker, håndvask etc.) en betydelig rolle for eksponeringen, og nogle kvinder vil sandsynligvis ændre adfærd og blive mere påpasselige, når de planlægger at blive eller er gravide.

Den højere prævalens af kryptorkisme blandt drenge af pesticideksponerede mødre er i overensstemmelse med tidligere studier, der har vist en øget prævalens af kryptorkisme hos sønner af kvinder, der har været udsat for pesticider erhvervsmæssigt eller ved at bo i områder, hvor pesticider anvendes (9;11;13;29). Derudover har man fundet sammenhæng mellem koncentrationen af persistente pesticider i brystmælk og kryptorkisme hos drengebørn (30). I landbrugsområder, hvor der er anvendt pesticider, har man fundet tidligere brystudvikling hos piger i 8-10 års alderen (31). Der er således stærk indikation for at tidlig eksponering for pesticider kan forstyrre den endokrine udvikling hos mennesker.

Hvilke pesticider, der forårsager effekterne, kan ikke afgøres fra disse studier, men årsagen er formentligt en kombineret lav eksponering for flere pesticider (32-34). Hovedparten af de anvendte pesticider i vores undersøgelse er ikke testet for hormonforstyrrende effekter, men en screeningsundersøgelse af de 20 hyppigst anvendte pesticider i de væksthusegartnerier, hvor mødrene arbejdede viste, at 2/3 af pesticiderne havde hormonforstyrrende egenskaber i celleforsøg (6). Dette fund bekræftes af andre undersøgelser (35;36), og nogle af de anvendte pesticider er desuden påvist hormonforstyrrende i forsøgsdyr (37-41). Eksponering

Feedback kontrol af hormonaktivitet



Figur 2. Feed-back kontrol mellem hypotalamus, hypofyse og drenges gonader.

af drægtige rotter for svampemidlerne vinclozolin og prochloraz medførte brystvortedannelse og nedsat afstand mellem anus og kønsorganer (begge tegn på feminisering) samt hypospadi og kryptorkisme hos hanungerne. Prochloraz medførte også nedsat testosteronproduktion hos hanrottefostre og virilisering af hunrottefostre (7;42-46).

Alle de pesticider, der blev anvendt, var godkendte midler, som relativt hurtigt omsættes og udskilles. De længste udskillelsestider i forsøgsdyr var få uger og for de fleste stoffer kun få dage. Det tyder på, at de observerede effekter på drengene er opstået mens moderen arbejdede i gartneriet og/eller kort efter. Da de fleste kvinder blev fraværsmeldt mellem graviditetsuge 5 og 12, betyder det, at effekterne må være initieret tidligt i graviditeten. De første uger af graviditeten udgør den mest kritiske periode for testikeldannelsen (47) og den efterfølgende hormonproduktion i testiklerne er afgørende for testiklernes senere placering og funktion (48;49). I en kort periode omkring 3 måneders alderen, aktiveres hypotalamus-hypofyse-gonade akse (figur 2) i drengene og dette kan udnyttes som diagnostisk vindue for senere testikelfunktion (50-52). Produktionen af testosteron i Leydigceller og inhibin B i

Sertolicellerne reguleres af henholdsvis LH og FSH, som udskillelse fra hypofysen via en feedbackmekanisme (figur 2). Således vil et fald i testosteronproduktionen stimulere udskillelsen af LH, og nedsat inhibin B produktion vil stimulere FSH udskillelsen. En forstyrrelse af testiklernes udvikling må formodes at nedsætte produktionen af testosteron og inhibin B og medføre øget udskillelse af LH og FSH. Det er netop disse tendenser målingerne af hormoner i vores undersøgelse viser (tabel 4). Koncentrationen af SHBG i serum reguleres af mange faktorer, herunder koncentrationen af androgener (53). Hos spædbørn øges serumkoncentrationen af SHBG, når koncentrationen af testosteron falder, på grund af negativ feedback (54), hvilket også afspejles i vores målinger. De forskelle vi så mellem sønner af pesticid-eksponerede og ikke-pesticideksponerede mødre med hensyn til kønsorganernes størrelse og hormonniveauer var således i overensstemmelse med vores hypotese om, at eksponering for hormonforstyrrende pesticider i begyndelsen af graviditeten kan hæmme kønsudviklingen hos drengene. De effekter, vi så hos drengene, var små, og vi ved endnu ikke, om det har betydning for forplantningsevne senere i livet.

Konklusion

Undersøgelsen viste en øget risiko for kryptorkisme blandt sønner af gartneriansatte kvinder. Desuden var kønsorganerne mindre og serumkoncentrationen af kønshormoner påvirket hos sønner af pesticideksponerede mødre sammenlignet med sønner af ikke-eksponerede mødre. Vi finder det betænkeligt, at vi kan se disse effekter, selvom alle sikkerhedsforskrifter burde være overholdt og selvom de fleste af kvinderne har været fraværsmeldt fra meget tidligt i graviditeten. Det viser, at påvirkninger kan ske meget tidligt i graviditeten og i nogle tilfælde inden kvinderne selv ved, at de er gravide. Problemet kan derfor ikke løses ved specielle regler for gravide alene, men bør løses ved generelt at minimere den erhvervsmæssige udsættelse, således at arbejdsmiljøet er sikkert for såvel gravide som dem, der påtænker at blive det.

Yderligere information: Helle Raun Andersen, e-mail: HRAndersen@health.sdu.dk

Referencer

1. Sharpe RM. *Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006;20(1):91-110.
2. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. *Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects*. Hum Reprod 2001; 16(5):972-8.
3. Skakkebaek NE. *Endocrine disrupters and testicular dysgenesis syndrome*. Horm Res 2002; 57(2):43.
4. Damstra T, Barlow S, Bergman A, Kavlock R, Van Der Kraak G. *Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors*. WHO/PCS/EDC/02 2, Geneva, Switzerland 2002.
5. Sharpe RM, Irvine DS. *How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health?* BMJ 2004;328(7437):447-51.
6. Andersen HR, Vinggaard AM, Rasmussen TH, Gjermandsen IM, Bonefeld-Jorgensen EC. *Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro*. Toxicol Appl Pharmacol 2002;179(1):1-12.
7. Laier P, Metzdorff SB, Borch J, Hagen ML, Hass U, Christiansen S, et al. *Mechanisms of action underlying the antiandrogenic effects of the fungicide prochloraz*. Toxicol Appl Pharmacol 2006;213(2):160-71.
8. Taxvig C, Hass U, Axelstad M, Dalgaard M, Boberg J, Andersen HR, et al. *Endocrine-disrupting activities in vivo of the fungicides tebuconazole and epoxiconazole*. Toxicol Sci 2007; 100(2):464-73.
9. Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. *Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers*. Environ Health Perspect 1998;106(12):793-6.
10. Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, et al. *The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: a population-based case-control study in rural Sicily*. Int J Androl 2007;30(1):3-13.
11. Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, Sundheim L. *Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967-1991*. Epidemiology 1997;8(5):537-44.
12. Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, et al. *Cryptorchidism and hypospadias in the Sicilian district of Ragusa and the use of pesticides*. Reprod Toxicol 2006; 22(1):8-12.
13. Garcia-Rodriguez J, Garcia-Martin M, Nogueras-Ocana M, de Dios Luna-del-Castillo, Espigares GM, Olea N, et al. *Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association*. Environ Health Perspect 1996;104(10):1090-5.
14. Brouwer DH, Brouwer R, Mik DG, Maas LC, Van Hemmen JJ. *Pesticides in the cultivation of carnations in greenhouses: Part 1 - Exposure and concomitant health risk*. Am Ind Hyg Assoc J 1992;53:575-81.
15. Illing HPA. *The management of pesticide exposure in greenhouses*. Indoor and Built Environment 1997;6(5):254-63.

-
16. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, et al. *Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries*. Lancet 2004;363(9417):1264-9.
 17. Main KM, Toppari J, Suomi AM, Kaleva M, Chellakooty M, Schmidt IM, et al. *Larger testes and higher inhibin B levels in Finnish than in Danish newborn boys*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(7):2732-7.
 18. Boisen KA, Chellakooty M, Schmidt IM, Kai CM, Damgaard IN, Suomi AM, et al. *Hypospadias in a cohort of 1072 Danish newborn boys: prevalence and relationship to placental weight, anthropometrical measurements at birth, and reproductive hormone levels at three months of age*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(7):4041-6.
 19. Boas M, Boisen KA, Virtanen HE, Kaleva M, Suomi AM, Schmidt IM, et al. *Postnatal penile length and growth rate correlate to serum testosterone levels: a longitudinal study of 1962 normal boys*. Eur J Endocrinol 2006;154(1):125-9.
 20. Kudo A. *A Multivariate Analogue of the I-Sided Test*. Biometrika 1963;50(3-4):403-18.
 21. Akre O, Lipworth L, Cnattingius S, Sparen P, Ekblom A. *Risk factor patterns for cryptorchidism and hypospadias*. Epidemiology 1999;10(4):364-9.
 22. Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. *Risk factors for cryptorchidism and hypospadias*. J Urol 1999;161(5):1606-9.
 23. Jensen MS, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP, Olsen J. *Cryptorchidism according to maternal gestational smoking*. Epidemiology 2007;18(2):220-5.
 24. Thorup J, Cortes D, Petersen BL. *The incidence of bilateral cryptorchidism is increased and the fertility potential is reduced in sons born to mothers who have smoked during pregnancy*. J Urol 2006;176(2):734-7.
 25. Biggs ML, Baer A, Critchlow CW. *Maternal, delivery, and perinatal characteristics associated with cryptorchidism: a population-based case-control study among births in Washington State*. Epidemiology 2002;13(2):197-204.
 26. Moller H, Skakkebaek NE. *Risks of testicular cancer and cryptorchidism in relation to socio-economic status and related factors: case-control studies in Denmark*. Int J Cancer 1996;66(3):287-93.
 27. Damgaard IN, Jensen TK, Petersen JH, Skakkebaek NE, Toppari J, Main KM. *Cryptorchidism and maternal alcohol consumption during pregnancy*. Environ Health Perspect 2007;115(2):272-7.
 28. Andersen HR, Nielsen F, Nielsen JB, Kjaerstad MB, Baelum J, Grandjean P. *Xeno-oestrogenic activity in serum as marker of occupational pesticide exposure*. Occup Environ Med 2007;64(10):708-14.
 29. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, Lopez-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, et al. *Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study*. Environ Health Perspect 2007;115(1):8-14.
 30. Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm KW, et al. *Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism*. Environ Health Perspect 2006;114(7):1133-8.
 31. Guillette EA, Conard C, Lares F, Aguilar MG, McLachlan J, Guillette LJ, Jr. *Altered breast development in young girls from an agricultural environment*. Environ Health Perspect 2006;114(3):471-5.
 32. 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(9):917-21.
 33. 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(8):1751-6.
 34. Birkhoj M, Nellemann C, Jarfelt K, Jacobsen H, Andersen HR, Dalgaard M, et al. *The combined antiandrogenic effects of five commonly used pesticides*. Toxicol Appl Pharmacol 2004;201(1):10-20.
-

-
35. Vinggaard AM, Hnida C, Breinholt V, Larsen JC. *Screening of selected pesticides for inhibition of CYP19 aromatase activity in vitro*. *Toxicol Vitro* 2000;14(3):227-34.
 36. Kojima H, Katsura E, Takeuchi S, Niiyama K, Kobayashi K. *Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using chinese hamster ovary cells*. *Environ Health Perspect* 2004;112(5):524-31.
 37. Andersen HR, Bonefeld-Jorgensen EC, Nielsen F, Jarfeldt K, Jayatissa MN, Vinggaard AM. *Estrogenic effects in vitro and in vivo of the fungicide fenarimol*. *Toxicol Lett* 2006;163(2):142-52.
 38. Vinggaard AM, Nellemann C, Dalgaard M, Jorgensen EB, Andersen HR. *Antiandrogenic effects in vitro and in vivo of the fungicide prochloraz*. *Toxicol Sci* 2002;69(2):344-53.
 39. Kim SS, Lee RD, Lim KJ, Kwack SJ, Rhee GS, Seok JH, et al. *Potential estrogenic and antiandrogenic effects of permethrin in rats*. *J Reprod Dev* 2005;51(2):201-10.
 40. Gray LE Jr., Ostby J, Monosson E, Kelce WR. *Environmental antiandrogens: low doses of the fungicide vinclozolin alter sexual differentiation of the male rat*. *Toxicol Ind Health* 1999;15(1-2):48-64.
 41. Vinggaard AM, Jacobsen H, Metzdorff SB, Andersen HR, Nellemann C. *Antiandrogenic effects in short-term in vivo studies of the fungicide fenarimol*. *Toxicology* 2005;207(1):21-34.
 42. Shono T, Suita S, Kai H, Yamaguchi Y. *The effect of a prenatal androgen disruptor, vinclozolin, on gubernacular migration and testicular descent in rats*. *J Pediatr Surg* 2004;39(2):213-6.
 43. Vinggaard AM, Hass U, Dalgaard M, Andersen HR, Bonefeld-Jorgensen E, Christiansen S, et al. *Prochloraz: an imidazole fungicide with multiple mechanisms of action*. *Int J Androl* 2006;29(1):186-92.
 44. Vinggaard AM, Christiansen S, Laier P, Poulsen ME, Breinholt V, Jarfelt K, et al. *Perinatal exposure to the fungicide prochloraz feminizes the male rat offspring*. *Toxicol Sci* 2005;85(2):886-97.
 45. Noriega NC, Ostby J, Lambright C, Wilson VS, Gray LE Jr. *Late gestational exposure to the fungicide prochloraz delays the onset of parturition and causes reproductive malformations in male but not female rat offspring*. *Biol Reprod* 2005;72(6):1324-35.
 46. Blystone CR, Lambright CS, Howdeshell KL, Furr J, Sternberg RM, Butterworth BC, et al. *Sensitivity of fetal rat testicular steroidogenesis to maternal prochloraz exposure and the underlying mechanism of inhibition*. *Toxicol Sci* 2007;97(2):512-9.
 47. Virtanen HE, Cortes D, Rajpert-De ME, Ritzen EM, Nordenskjold A, Skakkebaek NE, et al. *Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism*. *Acta Paediatr* 2007;96(5):622-7.
 48. O'shaughnessy PJ, Baker PJ, Johnston H. *The foetal Leydig cell - differentiation, function and regulation*. *Int J Androl* 2006;29(1):90-5.
 49. Scott HM, Hutchison GR, Mahood IK, Hallmark N, Welsh M, De GK, et al. *Role of androgens in fetal testis development and dysgenesis*. *Endocrinology* 2007 Feb 8.
 50. Main KM, Schmidt IM, Skakkebaek NE. *A possible role for reproductive hormones in newborn boys: progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(12):4905-7.
 51. Main KM, Toppari J, Skakkebaek NE. *Gonadal development and reproductive hormones in infant boys*. *Eur J Endocrinol* 2006;155(1):51-57.
 52. Grumbach MM. *A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):3122-7.
 53. Toscano V, Balducci R, Bianchi P, Guglielmi R, Mangiantini A, Sciarra F. *Steroid and non-steroid factors in plasma sex hormone binding globulin regulation*. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;43(5):431-7.
 54. Belgorosky A, Rivarola MA. *Sex hormone binding globulin response to testosterone. An androgen sensitivity test*. *Acta Endocrinol* 1985;109(1):130-8.
-

Luftbærent støv fra biobrændselsanlæg giver inflammation men ikke DNA-skader i eksponerede mus

Af Anne Mette Madsen¹, Anne Thoustrup Saber¹, Pernille Nordly¹, Anoop Kumar Sharma², Håkan Wallin¹ og Ulla Vogel²

Mus fik en kraftig inflammatorisk reaktion i lungerne efter at være eksponeret for biobrændselsstøv i en mængde, som svarede til 2 ugers human eksponering på et biobrændselsanlæg. Eksponeringen resulterede ikke i efterfølgende DNA-skader i celler isoleret fra lungeskyllevæske. Biobrændselsstøvet havde et højt indhold af mikroorganismer, endotoksin og β -glukan og indeholdt også uorganiske elementer, bl.a. metaller.

Baggrund

Undersøgelser har vist, at udsættelse for luftforurening med partikler kan medføre øget sygelighed og dødelighed af hjerte-kar-sygdomme og lungesygdomme. Især partikler fra trafik er undersøgt intensivt i de sidste to årtier. Indånding af mikroorganismer og endotoksin i forbindelse med landbrugsdrift forbindes også med helbredsproblemer som øjenirritation og forskellige luftvejssymptomer (1-4). Partikler fra forbrænding af f.eks. halm påvirker muligvis også helbredet.

På biobrændselsanlæg, der konverterer halm eller træflis, har vi fundet høje eksponeringer for mikroorganismer og endotoksin (5). Således viste personbårne målinger, at de foreslåede grænseværdier for eksponering for mikroorganismer og endotoksin var overskredet for nogle personer (5). Da afbrænding af organisk materiale også genererer luftforureningspartikler, er det vigtigt at undersøge de mulige helbredsmæssige effekter. De toksiske egenskaber af luftbårne partikler fra biobrændselsanlæg er endnu ikke undersøgt i detaljer, sandsynligvis

fordi det kræver relativt store støvmængder. For at få tilstrækkelige mængder af støv er det ofte nødvendigt at opsamle det over en længere periode. En lang opsamlingsperiode er også på andre måder fordelagtig, idet undersøgelser i forskellige arbejdsmiljøer har vist, at der kan være en stor variation i koncentrationen af bioaerosolkomponenter i løbet af dagen og mellem arbejdsdage (5-8).

Formålet med denne undersøgelse var at undersøge, om eksponering for luftbærent støv fra et biobrændselsanlæg inducerede DNA-skader og inflammation i eksponerede mus.

Vi har opsamlet luftbærent støv fra et biobrændselsanlæg og karakteriseret støvet for indhold af mikroorganismer, endotoksin, uorganiske elementer og partikelstørrelse, idet disse faktorer måske har betydning for en eventuel inflammation eller DNA-skader.

Metoder

Opsamling og karakterisering af støv

Luftbærent respirabelt støv blev opsamlet på et halmlager og i et fyrrum på et biobrændselsværk, der udvinder energi fra halm. Til opsamling af støv blev anvendt en ny ”høj volumen elektrostatisk partikelsampler” (9). Støvet blev opsamlet over 7 døgn i august 2006. For at få et indtryk af, hvor meget støv og endotoksin og hvor mange mikroorganismer de ansatte på værket blev udsat for, blev der på to ansatte monteret GSP-samlere, der blev båret over en arbejdsdag inden for samme måleperiode som partikelsamplere opsamlede støv. Begge typer indsamlet støv blev karakteriseret mht. indhold af svampe, bakterier, endotoksin (10), β -glukan og uorganiske komponenter.

1 Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

2 DTU Fødevareinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet



Figur 1. Halm aflæsses på et halmfyret biobrændselsværk. To ansatte bar støvopsamlere (GSP). Derudover blev der opsamlet luftbårent støv stationært i løbet af 7 dage. Støvet blev anvendt i museeksponeringsforsøg.

Inflammation og DNA-skade i mus

DNA-skade og inflammation blev målt ved at instillere støv opslemmet i saltvand eller rent saltvand i lungerne på mus. Musene fik enten en enkelt dosis på 18 µg/dyr eller 54 µg/dyr eller 4 doser à 54 µg/dyr 4 dage i træk. Vi havde valgt de forskellige doseringer for at kunne se både tidlige og sene DNA-skadende effekter. Fra tidligere forsøg vidste vi, at DNA-skader for det meste opstår lige efter en eksponering og ofte forsvinder hurtigt igen (11). Derfor gav vi musene en enkelt dosis og målte graden af DNA-skader efter en time. For at være helt sikre på at kunne registrere en DNA-skadende effekt gav vi musene 4 doser 4 dage i træk og målte både den sene effekt af de første instillationer og den tidlige effekt af de sidste instillationer. Vi har tidligere fundet mange DNA-skader hos mus, der blev eksponeret for Carbon Black (som er rene kulpartikler) i et lignende forsøgsdesign (12). De mus, som fik 4 doseringer, fik i alt 216 µg støv. Det svarer til 10,8 µg/g mus. Instillation med 4 doseringer svarer til den dosis, man indånder på 2 uger, hvis man omregner fra mus til mand ved at bruge legemsvægten (20 g vs. 70 kg).

Resultater fra undersøgelsen

Mikrobielle og uorganiske elementer i støv

Støv fra halmlageret indeholdt højere koncentrationer af nogle mikrobielle komponenter og β-glukan end støvet fra fyrrummet (se tabel 1).

F.eks. indeholdt støv fra halmlageret 286 EU/mg støv (EU = endotoksinenhed), 17×10^5 svampesporer/mg støv og 8×10^5 bakterier/mg støv, mens støvet fra fyrrummet indeholdt 196 EU/mg støv, 13×10^5 svampesporer/mg støv, og 6×10^5 bakterier/mg støv. Støvet fra halmlageret indeholdt 20×10^4 ng β-glukan/mg støv, mens støv fra fyrrummet indeholdt 3×10^4 ng β-glukan/mg støv. Forskellige koncentrationer af uorganiske elementer, inklusive metaller, blev detekteret i støv fra halmlager og fyrrum. Koncentrationen af de fleste elementer var højere i halmlageret, eksempelvis Ca, Fe, Mn, Z, Cu, Pb og Cr. Støv fra selve halmen blev genereret i en støvtromle (13), og dette støv blev også analyseret for uorganiske elementer. Koncentrationerne af elementerne i dette ”halmstøv” var markant lavere end i støvet fra fyrrum og halmlager, og der var negligerbare koncentrationer af tungmetallerne Pb, Cd og Ni. Dette indikerer, at der er andre kil-

der end urenheder i halmen, der har indflydelse på koncentrationen af de uorganiske elementer i støv fra halmlager og fyrrum.

Tabel 1. Sammensætningen af støv fra henholdsvis halmlageret og fyrrummet.

	Halmlager	Fyrrum
Endotoksinenheder (EU) per mg støv	286	196
Svampesporer, antal per mg støv	17×10^5	13×10^5
Bakterier, antal per mg støv	8×10^5	6×10^5
β -glukan, ng per mg støv	20×10^4	3×10^4

Human eksponering for støv

De to personer, som vi målte eksponering på i løbet af en arbejdsdag, blev eksponeret for op til $1,2 \text{ mg støv/m}^3$, 215×10^4 svampesporer/ m^3 og 2.180 EU/m^3 . Disse personer arbejdede delvist i fyrrum, delvist på kontor eller helt eller delvist på halmlager.

Partiklernes størrelse

De fleste partikler, som blev frigivet fra halmen, og de fleste luftbårne partikler i fyrrum og halmlager havde en aerodynamisk diameter mindre end $10 \mu\text{m}$. Figur 2 viser et eksempel

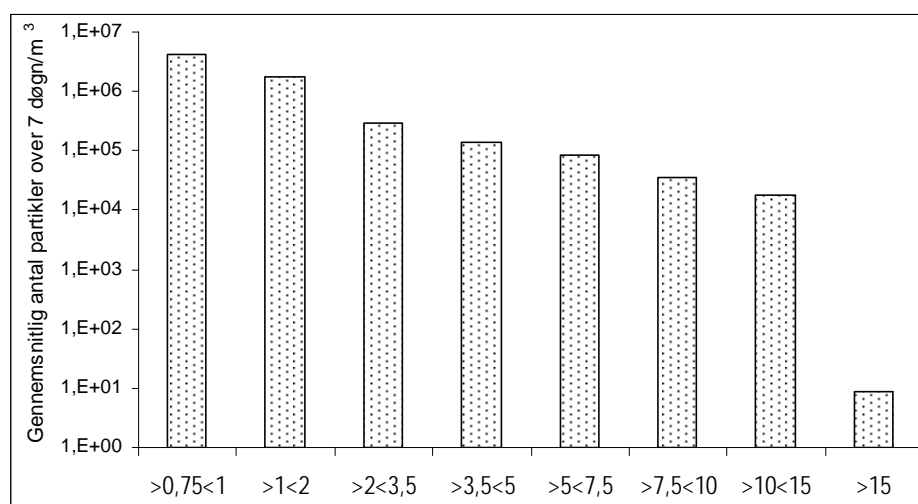
på fordelingen af partiklernes størrelse for luftbåret støv i et fyrrum.

DNA-skade målt i celler fra lungeskyl

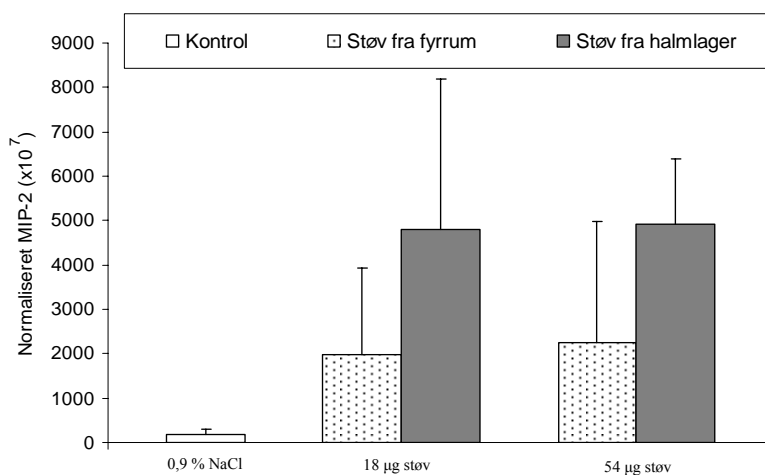
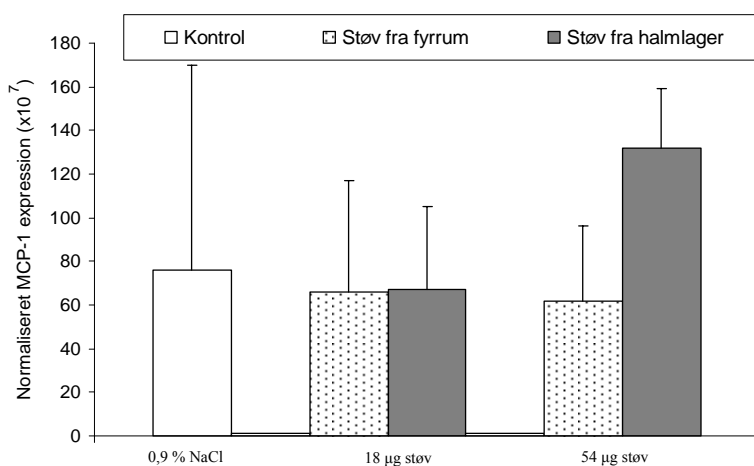
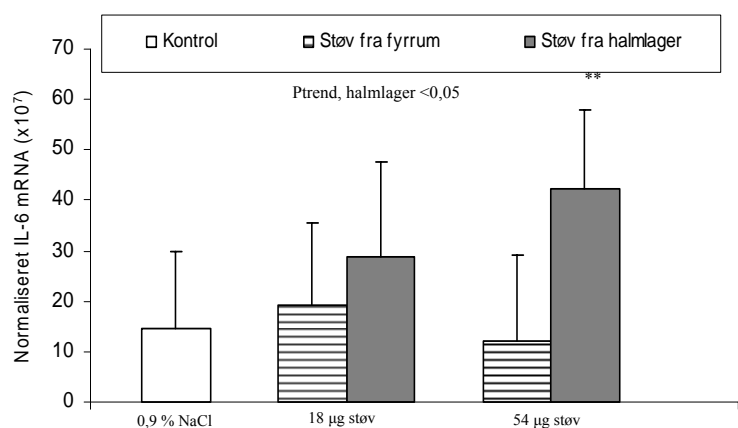
Vi instillerede støv opslemmet i saltvand i lungerne på mus og målte DNA-skader i celler isoleret fra lungeskylsvæske 1 time efter instillationen ved hjælp af Comet assay. Vi fandt ingen DNA-skader i celler fra lungeskylsvæsken, hverken fra de mus, som fik en enkelt dosis, eller fra de mus, som fik 4 doseringer.

Lungeinflammation

Musene havde en voldsom inflammatorisk respons på instillation af støvet - både målt som influks af neutrofile granulocytter og som mRNA ekspression af cytokinerne IL-6, MCP-1 og MIP-2 i lungevævet (figur 3abc). mRNA ekspressionen af IL-6, MCP-1 og MIP-2 var mere end 10 gange højere hos mus, der var påvirket af støvet fra fyrrummet, og 30 til 60 gange højere hos de mus, der fik gentagne doseringer af støv (figur 4). Det totale antal celler i lungeskylsvæsken steg 3,3 gange efter eksponering med støv fra fyrrummet og 2,8 gange med støvet fra lagerhallen, sammenlignet med de mus, som blev instilleret med saltvand alene (tabel 2). Årsagen til det forøgede antal celler var et øget antal granulocytter og lymfocytter.



Figur 2. Antal af partikler/ m^3 luft som funktion af størrelsesfordelingen (den aerodynamisk diameter) af disse for luftbåret støv i fyrrummet.



Figur 3abc. Koncentration af IL-6 udtrykt som mRNA (a), MCP-1 mRNA (b) og MIP-2 mRNA (c) i muselunger 1 time efter eksponering for 18 eller 54 µg støv fra fyrsum (n=4) eller halmlager (n=4). Kontrolmusene (n=9) blev instilleret med 0,9 % NaCl.

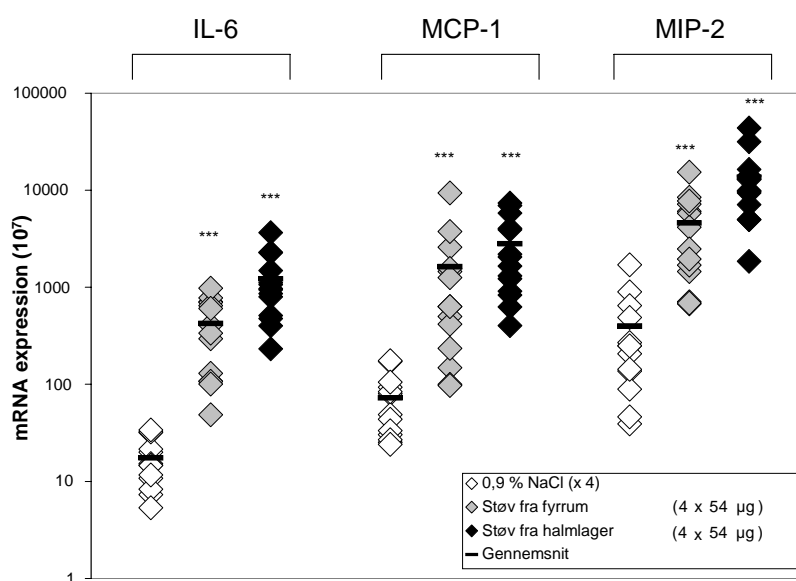
**Signifikant forskellig fra kontrol, $p \leq 0,01$.

Tabel 2. Cellulær profil i lungeskyllsvæske efter gentagen instillation af mus med støv fra fyrrum og halmlager.

Eksposering	Dosis (µg)	Dyr (n)	Total celler (x10 ⁴)	Makrofager (x10 ⁴)	Neutrofile (x10 ⁴)	Lymfocytter (x10 ⁴)	Eosinofile (x10 ⁴)
0,9 % NaCl	4 x 0	13	11±18	5±3	5±14	0,40±1,0	0,02±0,02
Støv fra fyrrum	4 x 54	14	29±11**	7±3	18±11***	3±2*	1±2***
Støv fra halmlager	4 x 54	14	35±16**	7±3	21±11***	5±3***	2±2**

Det gennemsnitlige totale antal ±S.D i lungeskyllsvæske (3 ml) er vist.

*P<0,05 versus kontrolmus, **P<0,01 versus kontrolmus, ***P<0,001 versus kontrolmus.



Figur 4. Koncentrationen af IL-6, MCP-1 og MIP-2 udtrykt som mRNA i musenes lunger 1 time efter eksponering for biobrændelsstøv (n=13-14). ***Signifikant forskellig fra kontrol, p<0,0001.

Diskussion

Støvet fra biobrændelsanlægget gav en kraftig inflammatorisk respons med neutrofil infiltration og stærkt forøgede mængder af cytokiner i lungerne hos de eksponerede mus. Mus, som kun blev eksponeret 1 gang, responderede kun signifikant efter eksponering for den højeste dosis af støv fra halmlageret. Derimod så vi ingen DNA-skader i lungeskyllsceller, hverken efter en enkelt eller efter gentagne eksponeringer.

Eksposering med en enkelt dosis viste, at støvet fra halmlageret inducerer en dosis-afhængig mRNA ekspression af IL-6. Dette blev yderligere vist ved at IL-6 mRNA ekspressionen steg ved gentagne eksponeringer. Eksposering for støv fra halmlageret forårsagede en mere end 60 gange forøgelse i IL-6 mRNA ekspressionen. I et tidligere studie med inhalation af carbon black, med eksponeringer svarende til gentagne doser i dette studie, var IL-6 mRNA ekspressionen kun forøget med en faktor 3, til gengæld var der betydelige mængder af DNA-skade (12).

I et andet *in vitro* studie af luftbårent fint støv (< 2,5 µm) (14) fandt vi både signifikante genotoksiske effekter samt inflammatorisk respons i lungeepithelceller. Luftbårent støv fra et fyrrum viste signifikante genotoksiske effekter (lavere effekter end støvet fra modtagehallen), men intet inflammatorisk respons. I dette studie har vi set, at et stærkt inflammatorisk respons ikke nødvendigvis inducerer genotoksiske effekter i lungeskyllsceller. Dette er bemærkelsesværdigt, fordi genotoksicitet i *in vitro* studier kan blive medieret af inflammatorisk respons (15). I et lignende *in vitro* studie fandt man, at træstøv var genotoksisk uden at inducere et inflammatorisk respons (11).

De personbårne målinger viste høje eksponeringer af de 2 personer, der arbejdede på værket. Dette er i overensstemmelse med en tidligere undersøgelse foretaget på andre biobrændselsanlæg (16). De foreslåede grænseværdier for endotoksin er mellem 30 og 800 EU/m³ (5) og udendørs referencemålinger omkring 1 EU/m³ (17). Derfor kan en eksponering på 2.800 EU/m³ betragtes som høj. Niveaue for eksponeringen for svampe var også høj, sammenlignet med de niveauer, som norske forskere har fundet at være associeret med luftvejssymptomer i landbruget (3). Eksponeringen for støv var lavere end arbejdstilsynets grænseværdi på 3 mg/m³ (18).

Vi har ikke set andre publikationer vedrørende genotoksiske og inflammatoriske effekter af biobrændselsstøv, men effekten af f.eks. endotoksin og organisk støv er undersøgt (19, 20). En enkelt dosis på 18 µg støv fra halmlagret svarer til 0,02 µg endotoksin/kg mus (hvis musen vejer 20 g). En gentagen eksponering med en total støvmængde på 216 µg svarer til 0,257 µg endotoksin/kg mus. I et studie, hvor forsøgspersonerne blev eksponeret for koncentrationer af endotoksin på samme niveau eller højere end anvendt i dette studie, blev der målt et inflammatorisk respons. Personerne blev eksponeret for 0,1 ml inhalant/kg kropsvægt med 0,9 µg eller 6,0 µg endotoksin/ml inhalant (21, 22). Dette svarer til 0,09-0,6 µg endotoksin/kg kropsvægt. Biobrændselsstøvet anvendt

i dette studie indeholdt også svampesporer, aktinomyceter og β-glukan. Den kraftige inflammatoriske respons kan også være forårsaget af disse bestanddele eller af synergi mellem de forskellige komponenter.

Konklusion

Mus havde en kraftig inflammatorisk respons på instillation af støv, som mht. endotoksin svarede til 2 ugers human eksponering. Der var ingen efterfølgende DNA-skader i lungeskyllsceller. Støvet fra halmlageret medførte den kraftigste inflammatoriske respons og havde det højeste indhold af de fleste mikrobielle komponenter og β-glukan samt af uorganiske elementer, bl.a. overgangsmetaller. De mikrobielle komponenter samt overgangsmetallerne spiller derfor højst sandsynligt en stor rolle i induktionen af det inflammatoriske respons. Det stærke inflammatoriske respons forårsaget af eksponeringen for støv fra to områder på et biobrændselsanlæg understreger vigtigheden af at undersøge effekter af luftprøver indsamlet i arbejdsmiljøet.

Læs mere

Denne artikel er baseret på resultater fra en undersøgelse, som er publiceret i artiklen:

Madsen AM, Saber AT, Nordly P, Sharma AK, Wallin H, Vogel U. *Inflammation but no DNA (deoxyribonucleic acid) damage in mice exposed to airborne dust from a biofuel plant*. Scand J Work Environ Health 2008;34:278-87.

Tak til

Tusind tak til PSO-ELTRA, som delvist har finansieret projektet.

Yderligere information: Anne Mette Madsen, amm@arbejdsmiljoforskning.dk

Referencer

1. Chew GL, Douwes J, Doekes G et al. *Fungal extracellular polysaccharides, beta (1-->3)-glucans and culturable fungi in repeated sampling of house dust*. Indoor Air 2001;11:171-8.

-
2. Viet SM, Buchan R, Stallones L. *Acute respiratory effects and endotoxin exposure during wheat harvest in Northeastern Colorado*. Appl Occup Environ Hyg 2001;16:685-97.
 3. Eduard W, Douwes J, Mehl R, Heederik D, Melbostad E. *Short term exposure to airborne microbial agents during farm work: exposure-response relations with eye and respiratory symptoms*. Occup Environ Med 2001;58:113-8.
 4. Kokkarinen J, Tukiainen H, Terho EO. *Severe farmer's lung following a workplace challenge*. Scand J Work Environ Health 1992;18:327-8.
 5. Madsen AM. *Exposure to airborne microbial components in autumn and spring during work at Danish biofuel plants*. Ann Occup Hyg 2006;50:821-31.
 6. Fishwick D, Allan LJ, Wright A, Curran AD. *Assessment of exposure to organic dust in a hemp processing plant*. Ann Occup Hyg 2001;45:577-83.
 7. Augustowska M, Dutkiewicz J. *Variability of airborne microflora in a hospital ward within a period of one year*. Ann Agric Environ Med 2006;13:99-106.
 8. Jo W, Kang J-H. *Workplace exposure to bioaerosols in pet shops, pet clinics, and flower gardens*. Chemosphere 2006;65:1755-61.
 9. Madsen AM, Sharma AK. *Sampling of high amounts of bioaerosols using a high-volume electrostatic field sampler*. Ann Occup Hyg 2008;52:167-76.
 10. Madsen AM, Kruse P, Schneider T. *Characterization of microbial particle release from biomass and building material surfaces for inhalation exposure risk assessment*. Ann Occup Hyg 2006;50:175-87.
 11. Bornholdt J, Saber AT, Sharma AK, Savolainen K, Vogel U, Wallin H. *Inflammatory response and genotoxicity of seven wood dusts in the human epithelial cell line A549*. Mutat Res 2007;632:78-88.
 12. Saber AT, Bornholdt J, Dybdahl M et al. *Tumor necrosis factor is not required for particle-induced genotoxicity and pulmonary inflammation*. Arch Toxicol 2005;79:177-82.
 13. Madsen AM, Mårtensson L, Schneider T, Larsson L. *Microbial dustiness and particle release of different biofuels*. Ann Occup Hyg 2004;48:327-38.
 14. Sharma AK, Jensen KA, Rank J et al. *Genotoxicity, inflammation and physico-chemical properties of fine particle samples from an incineration energy plant and urban air*. Mutat Res 2007;633:95-111.
 15. Knaapen AM, Gungör N, Schins RPF, Borm PJA, Van Schooten FJ. *Neutrophils and respiratory tract DNA damage and mutagenesis: a review*. Mutagenesis 2006;21:225-36.
 16. Madsen AM. *Exposure to airborne microbial components in autumn and spring during work at Danish biofuel plants*. Ann Occup Hyg 2006;50:821-31.
 17. Madsen AM. *Airborne endotoxin in different background environments and seasons*. Ann Agric Environ Med 2006;13:81-6.
 18. Arbejdstilsynet. *At-vejledning. Grænseværdier for stoffer og materialer [The Danish Working Authority. Work Place Exposure Limits]*. 2007: 1-85.
 19. Mättää J, Lehto M, Leino M et al. *Mechanisms of particle-induced pulmonary inflammation in a mouse model: exposure to wood dust*. Toxicol Sci 2004;93:96-104.
 20. Israël-Assayag E, Cormier Y. *Adaptation to organic dust exposure: a potential role of L-selectin shedding?* Eur Respir J 2002;19:833-7.
 21. Jagielo PJ, Thorne PS, Watt JL, Frees KL, Quinn TJ, Schwartz DA. *Grain dust and endotoxin inhalation challenges produce similar inflammatory responses in normal subjects*. Chest 1996;110:263-70.
 22. Jagielo PJ, Thorne PS, Watt JL, Frees KL, Quinn TJ, Schwartz DA. *Grain dust and endotoxin inhalation challenges produce similar inflammatory responses in normal subjects*. Chest 1996;110:263-70.
-

Forskningsdøgn - forskningsformidling i øjenhøjde

Af Christian Lundager, Forsknings- og Innovationsstyrelsen, Sekretariatet for Forsknings Døgn

At forske er at begive sig ud på en rejse i et ukendt land. På den rejse gør forskerne nye opdagelser, der hjælper os til at blive klogere på os selv, på hinanden og på den verden, vi lever i. Forskning er nødvendigt for at vi kan bevæge os fremad, men forskning er samtidig noget, der lader os betragte verden i et nyt perspektiv. Pludselig viser det sig, at det, man troede var noget helt bestemt, i virkeligheden er noget ganske andet.

Hvis man beskæftiger sig med videnskab og forskning til daglig, ved man, hvor spændende den proces kan være. Men man ved måske også, at ikke alle deler begejstringen og forståelsen. For mange mennesker giver ”forskning” og ”videnskab” indre billeder af kedelige mænd i hvide kitler eller af noget, der ligger meget langt fra hverdagen. Der er flere grunde til at det er en god idé at gøre op med forskningens støvede image og få flere til at dele begejstringen for området. For det første er det vigtigt, at der i befolkningen er en forståelse for, at vi bruger mange offentlige midler på forskning - og der er vel at mærke tale om midler, som kunne anvendes til noget andet - og for det andet er det vigtigt, at vi øger forståelsen for, at et samfund som det danske er dybt afhængigt af, at forskerne konstant foretager nye landvindinger.

Det er her den gode forskningsformidling kommer ind i billedet.

Den gode forskningsformidling

I 2003 nedsatte videnskabsminister Helge Sander en tænketank, der havde til opgave at undersøge, hvordan man kunne øge forståelsen for forskning i det danske samfund. En af tænketankens anbefalinger var, at man skulle etablere en årlig videnskabsfestival, der ville give folk mulighed for at stifte bekendtskab med forskningen på en ny måde og give forskerne mulighed for at fremvise deres aktiviteter for

de besøgende.

Den videnskabsfestival kom til at hedde Forskningsdøgn. Den blev afholdt første gang i 2005 og har fundet sted hvert år siden. Næste gang afholdes Forskningsdøgn den 23., 24. og 25. april 2009.

Fakta om Forsknings Døgn

- Forskningsdøgn hører under Videnskabsministeriet og er placeret i Forsknings- og Innovationsstyrelsen .
- Kronprinsesse Mary er protektor for Forskningsdøgn.
- Alle institutioner og virksomheder, der beskæftiger sig med forskning, kan deltage.
- Arrangementerne skal være åbne for alle og have fri entré.
- En række kommuner er værtskommuner for Forskningsdøgn og sørger for den lokale forankring.
- Der er mulighed for at søge tilskud til arrangementer hos Sekretariatet for Forskningsdøgn.
- Sekretariatet for Forskningsdøgn bistår gerne med gode råd om arrangementer og markedsføring og kan kontaktes på forskningsdoegn@fi.dk, på 3544 6224 eller på 3395 5268
- Se endvidere www.forsk.dk

Nærmere defineret er formålet med Forskningsdøgn at give publikum muligheden for at opleve forskning og videnskab på tæt hold, samtidig med at forskerne får muligheden for at fortælle om og vise, hvad de laver. Tanken er, at begge grupper har stor glæde af, at der overordnet skabes begejstring for forskning. For forskerne er det rart at kunne skabe forståelse for et spændende og vigtigt stykke arbej-

de, mens det for publikum er inspirerende at få forskningen præsenteret på nye og måske mere utraditionelle måder.

Omdrejningspunktet på Forskningens Døgn er, at forskningen skal blive levende og vedkommende for publikum. Det kan man bl.a. opnå ved at anskueliggøre, hvor stor en rolle forskning spiller for alle menneskers hverdag, og ved at vise, hvordan forskningen spiller en rolle på områder, som man typisk ikke forbinder med videnskaben. I Sekretariatet for Forskningens Døgn er det vores opfattelse, at man bedst når dette mål ved at tænke i lidt utraditionelle baner. Vi mener, at forskningsformidlingen er bedst, når der opstår en tovejskommunikation mellem forskere og publikum. Ligesom forskerne kan de fleste mennesker nemlig lide at gå på opdagelse, de kan lide selv at være aktive, og de vil billedligt talt gerne have hænderne ned i "skidtet". Derfor ser vi Forskningens Døgn som en begivenhed, hvor det er oplagt at lave forskningsformidling, som giver de besøgende muligheden for at "lege med". Under Forskningens Døgn vil vi gerne have forskningen bragt ned i øjenhøjde - hvor frugtbare samtaler kan finde sted.

Det gode arrangement

Et godt eksempel er et arrangement, der under navnet "Crime Corner" blev afholdt i Odense under Forskningens Døgn 08. Her kunne publikum være med til at opklare et mord ved hjælp af naturvidenskabelige spor. Hvordan analyserer man f.eks. en blodprøve? Hvad fortæller den? Hvad er DNA, og hvordan kan det hjælpe til at opklare forbrydelser? Hvordan arbejder en retsmediciner? Hvad kan et skudsår fortælle om mordvåbenet og gerningsmanden? Hvordan kan ny computerteknologi hjælpe med at bearbejde data? Alle disse spørgsmål kunne dygtige forskere fra Syddansk Universitet hjælpe med at svare på, og hele arbejdet med forsøg og analyser var sat ind i en spændende fortælling, der gjorde, at det var nemt at engagere publikum. For hvem vil ikke gerne være med til at opklare et mord? Samtidig er "Crime Corner" et godt eksempel på, at man kan opnå rigtigt medrivende forskningsformidling, når

man tænker tværfagligt. På baggrund af historien om et mord, der skal opklares, er det nemlig oplagt også at engagere andre videnskaber end naturvidenskaben. Hvordan fungerer f.eks. det danske retssystem? Hvad siger sociologien om baggrunden for forbrydelser? Alt sammen spændende spørgsmål, hvor svarene er afhængige af dygtig forskning.

Flere forskningsintensive virksomheder deltager også i Forskningens Døgn. Det gjorde bl.a. Lundbeck i 2008, hvor medicinalvirksomheden afholdt arrangementet "Drughunter" for en række gymnasier fra Københavnsområdet. Her deltog skolernes kemi- og biologiklasser i en konkurrence, hvor de skulle dyste mod hinanden inden for medicinsk behandling af sygdomme som skizofreni, depression og Parkinsons syge. På en aktiv måde blev eleverne involveret i hvad det vil sige at være lægemiddelforsker. I tiden op til Forskningens Døgn og Drughunterdysten havde gymnasieeleverne beskæftiget sig med emnerne i undervisningen, og Lundbeck havde sørget for, at skolerne kunne bestille foredrag og vejledning hos virksomhedens egne forskere. Det hele mundede ud i et større arrangement hos Lundbeck, hvor eleverne selv havde fremstillet plancher, informationsmateriale mv. "Vi vil gerne være med til at sætte forskning på dagsordenen", siger kommunikationschef Anders Schroll. Han tilføjer, at Lundbeck gerne vil være med til at inspirere unge mennesker til at tage en videregående naturvidenskabelig uddannelse. "På sigt er det vigtigt at få de unge mennesker gjort interesserede i forskning, så vi kan bevare et rekrutteringsgrundlag. Det er en samfundsopgave, men det er også vigtigt for virksomhederne", siger Anders Schroll.

Få fat i dine målgrupper

For både virksomheder og offentlige institutioner som universiteter og hospitaler gælder det, at der generelt er vilje og lyst til at være med til at øge interessen for videnskab i samfundet, men samtidig ser de fleste deltagere også Forskningens Døgn som en platform, der er egnet til at komme i kontakt med særligt interessante målgrupper. Både uddannelsesinstitutioner og virksomheder vil gerne i kontakt med fremti-

dens studerende eller ansatte, og derfor er det ikke usædvanligt at invitere gymnasier på besøg under Forskningens Døgn, sådan som f.eks. Lundbeck gjorde det. Det er vores erfaring, at det generelt er en rigtig god idé at overveje sin målgruppe nøje, når man vil formidle sin forskning. Hvem ønsker jeg at henvende mig til? Er det børnefamilierne? Gymnasieeleverne? Det grå guld eller den brede befolkning? Målgruppen bør i sidste ende være afgørende for det arrangement, man stabler på benene. Også et samarbejde med andre parter kan være værd at overveje. Flere arrangører har haft glæde af at samarbejde med f.eks. den lokale kommune, et gymnasium, en anden virksomhed eller forskningsinstitution. På den måde kan Forskningens Døgn også være en lejlighed til at opdyrke nye netværk. I sekretariatet hjælper vi gerne med at formidle kontakter.

Når man på den måde tænker videnskabsoplevelser sammen med informationsaktiviteter, har det flere positive effekter. For det første er det altid rart at kunne vække interesse for det, man som forsker beskæftiger sig med i hverdagen. Samtidig kan en formidling som den, der finder sted under Forskningens Døgn, hjælpe forskeren med at få sat sit eget arbejde i perspektiv. Når man skal tænke i formidlingsbaner, bliver man nemlig nødt til at betragte sit område med lidt andre briller end dem, man bruger i laboratoriet eller på biblioteket. Hvad er det, der gør, at netop mit forskningsområde er så vanvittigt spændende, og hvordan får jeg fortalt det til publikum? Spørgsmålene er gode at stille sig, for de hjælper med at sætte tingene ind i en større sammenhæng. For det andet er der en oplagt samfundsværdi i, at flere mennesker opdager, at forskningen spiller en stor rolle for vores hverdag og for den måde, vi kommer til at leve på i fremtiden, for det er med til at sørge for, at vi også i fremtiden kan have en højtuddannet befolkning.

Efter Forskningens Døgn 08 gennemførte analyseinstituttet Megafon en større evaluering af projektet, både blandt publikum og arrangører. Meget kort fortalt er konklusionen af evalueringen: Så langt, så godt. Forskningens Døgn er en stor succes. Blandt arrangørerne siger 87

pct., at de har været tilfredse eller meget tilfredse med at deltage i Forskningens Døgn og med det udbytte, de har haft af at deltage. Blandt publikum svarer hele 88 pct., at de har været tilfredse eller meget tilfredse med de arrangementer, de har deltaget i på Forskningens Døgn. I 2008 var der i alt 250 forskellige arrangementer, fordelt over det meste af landet.

Tal om Forskningens Døgn (kilde: Undersøgelse gennemført af Megafon i 2008):

- Af de besøgende på Forskningens Døgn siger 60 pct., at de har været meget tilfredse med det arrangement, de har deltaget i, mens 27 pct. har været tilfredse
- 58 pct. af de besøgende siger, at de vil komme til Forskningens Døgn igen i 2009
- Alders- og kønsfordelingen blandt de besøgende er bred. Mænd og kvinder er ligeligt repræsenteret, og publikum fordeler sig jævnt fra 15 til 70 år.
- For 78 pct. af de besøgende i 2008 var det første gang, de var til Forskningens Døgn.
- 65 pct. af de besøgende har en mellemlang eller en videregående uddannelse

Der er mange potentielle fordele ved at deltage i Forskningens Døgn. Alle institutioner og virksomheder, der beskæftiger sig med forskning, er meget velkomne, og i sekretariatet står vi gerne til rådighed med råd og vejledning. Man kan også læse mere på hjemmesiden www.forsk.dk. Her kan bl.a. findes eksempler på de arrangementer, der blev afholdt i 2008, og anden nyttig information fra sekretariatet, som f.eks. information om at søge puljemidler, råd om at stable et arrangement på benene og oplysninger om andre arrangører. Det er også via hjemmesiden, at arrangørerne kan bestille markedsføringsmateriale og oprette beskrivelse af deres arrangementer. I tiden frem mod Forskningens Døgn bliver alle arrangementer samlet i kalenderen, så publikum kan danne sig et overblik over, hvad der sker i deres del af landet.

Yderligere information: Christian Lundager, e-mail: chlu@fi.dk

Effekter af træstøv; inflammation, genotoksicitet og cancer

Af Jette Bornholdt Lange, Institut for Cellulær og Molekylær Medicin, Københavns Universitet.

Autoreferat af ph.d.-afhandling udført på Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø.

Baggrund og formål

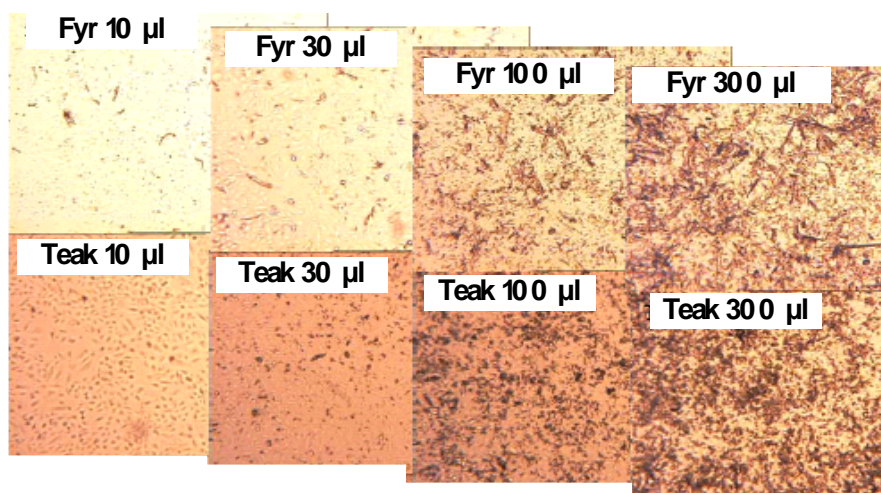
Arbejdere, der bliver udsat for træstøv, kan få helbredseffekter af både malign og ikke-malign karakter. Symptomer som hovedpine og øjenirritation hos træarbejdere blev beskrevet helt tilbage i 1713 af arbejdsmedicinens fader Ramazzini. I 1968 fandt man i et engelsk studie en overhyppighed af adenokarcinomer i næse- og bihuler hos arbejdere beskæftiget i møbelindustrien. Siden da har talrige epidemiologiske studier bekræftet sammenhængen mellem adenokarcinomer og erhvervsmæssig udsættelse for træstøv med odds ratioer på op til 45-fold. Det har medført øgenavnet ”snekernæse” for adenokarcinomer lokaliseret i næse og bihuler. Især erhvervsmæssig udsættelse for hårde træsorter som eg, birk, bøg eller

teak er associeret med sinonasal cancer og luftvejssymptomer.

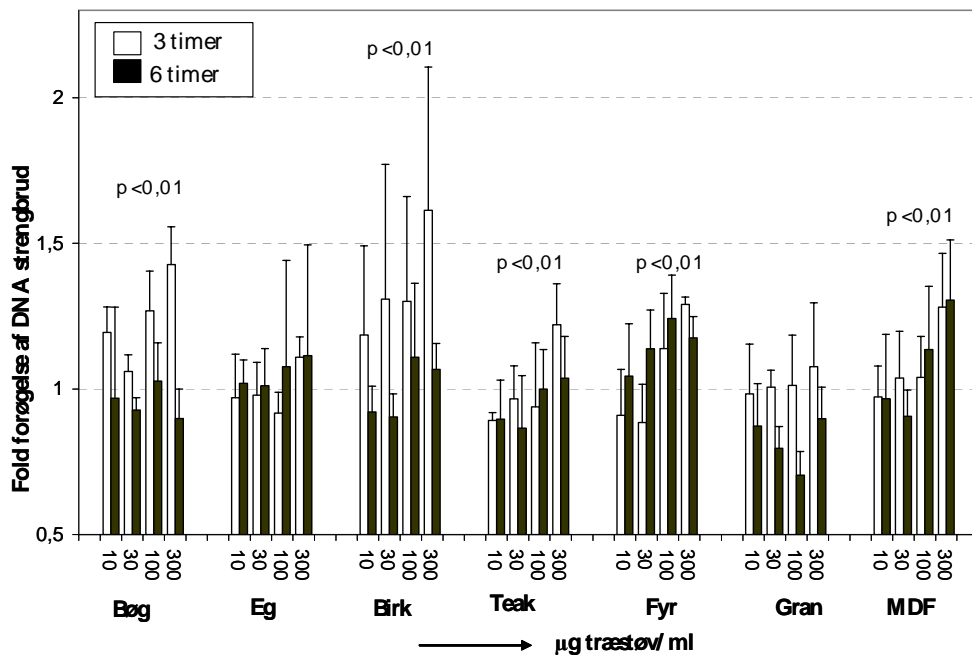
Trods talrige epidemiologiske studier af træstøvs helbredseffekter er forståelsen af de bagvedliggende mekanismer meget begrænset. I år 2000 blev EU projektet WOOD RISK igangsat med det formål at skaffe data til en risikovurdering af træstøvseksponering. Ph.d.-projektet var en del af dette projekt og havde til formål at undersøge det inflammatoriske og genotoksiske potentiale af forskellige træsorter i en *in vitro* model samt en molekylærepidemiologisk undersøgelse af sinonasale tumorer.

Resultater

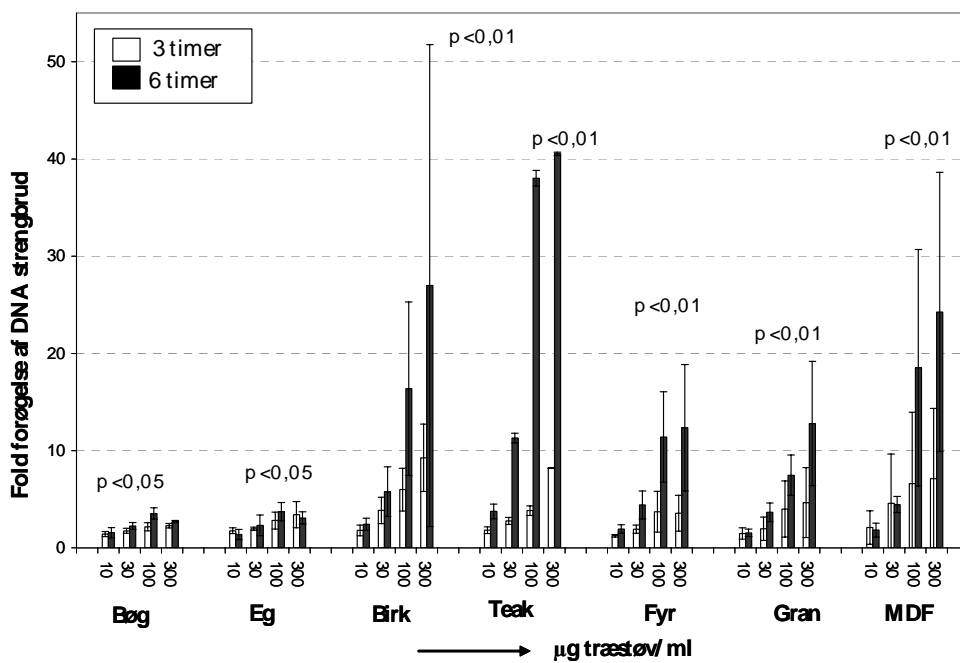
Ph.d.-arbejdet har resulteret i to manuskripter. I det første manuskript er der fokuseret på de inflammatoriske og genotoksiske skader på dyrkede celler efter træstøvseksponering. *In vitro* modellen var bygget på den humane lungeepitel cellelinje A549. Cellerne blev eksponeret i henholdsvis 3 eller 6 timer for stigende koncentrationer af træstøv fra 0 til 300 µg/ml (figur 1). Markører for cytotoxicitet, DNA-skader og inflammation blev efter endt eksponering målt for følgende træsorter; fyr, gran, birk, bøg, eg og teak.



Figur 1. *In vitro* eksponering af lungeepitelcellelinje A549 med træstøv fra henholdsvis fyr og teak.



Figur 2. DNA-strengbrud i A549 celler efter 3 og 6 timers eksponering for træstøv. P-værdien viser lineær regression ved 3 timer.



Figur 3. IL-8 mRNA i A549 celle efter 3 og 6 timer eksponering for træstøv. P-værdien viser lineær regression ved 6 timer.

I manuskript I fandt vi, at udsættelse for træstøv inducerede omfattende inflammation og i nogle tilfælde DNA-skader i form af DNA-strengbrud i lungeepitelcellelinjen. DNA-skaden forekom før det inflammatoriske respons, hvilket viser, at træstøv i sig selv kan virke DNA-skadende (figur 2). Sekundære skader som følge af inflammation kan ikke udelukkes, da vi ligeledes så et inflammatorisk respons efter eksponering for alle sorter af træ. Potensen af inflammation varierede mellem de forskellige træsorter (figur 3). Der var mod forventning ikke nogen forskel på hårde og bløde træsorter, idet begge typer indeholdt både lavpotente og højpotente træsorter. Træsorterne fordelte sig således, at teak var den mest potente, efterfulgt af en gruppe bestående af MDF, birk, fyr og gran. Mindst inflammatorisk var eg og bøg. Der var ingen sammenhæng mellem de DNA-skadende effekter og de inflammatoriske effekter.

I det andet manuskript er der fokuseret på humane sinonasale kræfttilfælde og en sammenhæng med eksponering for træstøv. Denne molekylærepidemiologiske undersøgelse inkluderede alle sinonasale kræfttilfælde fra 1991 til 2001, i alt 466 cancerpatienter med sinonasal cancer. Efter en grundig patologisk gennemgang af diagnoserne omfattede studiet 58 adenokarcinomer, 109 planocellulære karcinomer og 7 andre karcinomer. Dvs. at 292 patienter blev ekskluderet af undersøgelsen, hovedsageligt fordi diagnosen ikke stemte overens med vores kriterium for lokalisering i næsehulen eller fordi prøverne manglede i arkiverne. Eksponering for træstøv blev vurderet ud fra registerdata samt telefoninterview med patienten eller pårørende. Mutationer i onkogenet *K-ras* codon 12,13 og 61 blev undersøgt ved direkte sekventering eller ved restriktionsenzymkæring.

I manuskript II kunne vi bekræfte associationen mellem træstøvseksponering og adenokarcinomer i et studie med en patologisk gennemgang af diagnoserne. Vi fandt yderligere, at træstøvseksponering var associeret med en 21 falds forøget risiko for at få et adenokarcinom i

forhold til et planocellulært karcinom. Den molekylærebiologiske undersøgelse af *K-ras* viste, at 13 % af adenokarcinomerne (7 patienter) mod 1 % af de planocellulære karcinomer (1 patient) indeholdt mutationer i codon 12, 13 eller 61. Fire ud af de 8 patienter, der indeholdt mutationer i *K-ras* var træstøvseksponeret (OR 3,6 ujusteret), men associationen var ikke statistisk signifikant [95 % CI = 0,9 - 15,2]. Ved en justering for alder, køn, rygning og erhvervmæssig udsættelse for formaldehyd blev oddsratioen reduceret til 2,0 [95 % CI = 0,2 - 16,5]. Dette studie viser derfor kun en begrænset rolle for *K-ras* mutationer i udviklingen af træstøvsrelaterede adenocarcinomer.

Forsvaret fandt sted den 24. oktober 2008 på Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA), og afhandlingen kan downloades fra NFAs hjemmeside:

www.arbejdsmiljoforskning.dk

Yderligere information: Jette Bornholdt Lange, bornholdt@sund.ku.dk

Manuskripter, der indgår i afhandlingen:

Bornholdt J, Saber AT, Sharma AK, Savolainen K, Vogel U, Wallin H. *Inflammatory response and genotoxicity of seven wood dusts in the human epithelial cell line A549*. *Mutat Res* 2007;632:78-88.

Bornholdt J, Hansen J, Steiniche T, Dictor M, Antonsen A, Wolff H, Schlünssen V, Holmila R, Luce D, Vogel U, Husgafvel-Pursiainen K, Wallin H. *K-ras mutations in sinonasal cancers in relation to wood dust exposure*. *BMC Cancer* 2008;8:53.

Debatindlæg

Ekstern finansiering af forskning er ikke et mål i sig selv

Af Ulla Vogel, professor MSO, Danmarks Tekniske Universitet, Berthe Willumsen, professor MSO, Københavns Universitet og Karsten Kristiansen, professor, institutleder, Københavns Universitet.

Danske forskere bruger for stor en del af deres tid på at skrive ansøgninger om forskningsmidler i stedet for at forske.

En stor dansk bank har et slogan om, at man skal gøre det, man er bedst til. Det er også en rigtig god strategi, som burde føre til, at de fælles ressourcer udnyttes bedst muligt. I det offentlige regi er vi særligt opmærksomme på, at de fælles ressourcer skal udnyttes bedst muligt, så vi alle får mest muligt for vores skattekroner.

Der er i de seneste år kommet mere og mere fokus på, at offentligt ansatte forskere skal hente eksterne bevillinger ind for at finansiere deres forskning. På mange forskningsinstitutioner er det et erklæret mål, at den eksterne finansiering skal dække 30-50 % af de direkte udgifter til forskning. Det er et fint princip at have ekstern finansiering. Princippet bevirker, at forskningsproblemstillingerne formuleres i konkrete projektbeskrivelser, der vurderes kritisk af andre eksperter på området. Der er imidlertid åbenlyse problemer forbundet med de stigende krav om ekstern finansiering.

Et problem opstår, fordi behovet for ekstern finansiering er meget højt i forhold til, hvor mange midler der er udbudt, således at selv gode støtteværdige ansøgninger må afslås pga. manglende midler. Dette gælder i særlig grad på miljøområdet, som traditionelt ikke hører til de højt profilerede forskningsområder. Behovet for ekstern finansiering af forskning fører til, at forskerne bruger meget lang tid på at skrive og omskrive fondsansøgninger i stedet for at bruge den samme tid på at forske og undervise - dvs. det, de er bedst til.

Et andet problem er, at der i opslag om forskningsmidler ofte er krav om en ganske anseelig ”med”-finansiering - institutionen skal komme med en del af pengene selv - og ”med”-finansiering er det efterhånden vanskeligt at opdrive ved forskningsinstitutionerne. Dette har i nogle tilfælde ført til, at forskere har måttet afslå store eksterne bevillinger. Dette problem er for nylig erkendt af Ministeriet for Videnskab, Teknologi og Udvikling, som har foreslået et loft på 10 % for medfinansiering, hvilket måske vil hjælpe i forhold til rent danske ansøgninger, men det er usikkert, hvorledes et sådant tiltag vil påvirke danske forskeres muligheder i internationale sammenhænge, hvor en anseelig medfinansiering stadig er en vigtig konkurrenceparameter.

Jyllands-Postens netavis bragte 29. december 2007 en artikel om, hvor meget tid forskere bruger på at skrive ansøgninger, og her citeres en del forskere for at bruge mellem 1/3 og 2/3 af deres tid på at skrive ansøgninger. Sådanne oplysninger har desværre afstedkommet lidet gennemtænkte kommentarer, der frem for at forholde sig til substansen og det reelle problem, arrogant har postuleret, at sådanne personer hellere skulle se sig om efter et andet arbejde.

En god forsker er en forsker, der udfører videnskabelig forskning på højeste internationale niveau. Det gøres generelt ved at formulere en problemstilling og en strategi, som beskriver, hvordan problemstillingen kan testes videnskabeligt, så man opnår mere viden på området. Dernæst skal resultaterne publiceres videnskabeligt i den internationale litteratur, så den opnåede viden er kvalitetssikret ved peer-review processen, og så den opnåede viden er tilgængelig for andre forskere. Begge komponenter er meget vigtige aspekter af en god forsker. Som forsker har man gennemgået et lang formelt, såvel som uformelt, træningsforløb. Først en formel uddannelse i form af en 5-årig kandidatuddannelse og en 3-årig forskeruddannelse. Derefter oftest en uformel træning i form af tidsbegrænsede adjunkt- eller forskeransættelser på minimum 2-4 år, men som oftest meget længere. Man trænes og udvælges for sin evne

til at gennemskue komplekse sammenhænge, designe måder at teste hypoteserne på og fortolke resultaterne korrekt og formidle resultaterne klart og koncist.

Problemet for den gode og produktive forsker er, at det i dag ikke er nok blot at skrive en god og klar videnskabelig ansøgning med et stringent videnskabeligt sigte. Mange midler - de fleste, når man medtager EU midler - er i dag reserveret til forudbestemte områder eller strategiske indsatsområder, og her anvendes forskellige og ofte meget komplicerede formater, der desværre ydermere varierer fra år til år. Ud over selve forskningsprojektet skal der i sådanne ansøgninger tages en række hensyn, som ikke er strengt forskningsrelevante, men mere er af politisk/strategisk natur. Når man skriver ansøgninger er det ikke nok at formidle realistisk og koncist. Ansøgninger er salg af ideer og visioner. Det er næsten det modsatte af forskningsprocessen, hvor selvkritik er en vigtig del af processen.

Det er således nogle helt andre ting, man også skal kunne udover det rent videnskabelige. Samlet betyder dette, at der i dag findes mange rigtigt dygtige forskere, som har meget svært ved at tiltrække tilstrækkelig ekstern finansiering, fordi de ikke forsker inden for de strategisk prioriterede emner, eller fordi de arbejder med emner eller metoder, der endnu ikke er blevet mainstream.

Offentlige ansatte forskere tvinges således til at bruge utrolig megen tid på fondsansøgninger, tid som tages fra forskning og videngenerering. Man frasorterer en række fremragende forskere, som af de nævnte grunde ikke formår at tiltrække ekstern finansiering. Derved nedsættes mængden af eminent forskning, som genererer ny viden til gavn for hele samfundet.

Finansiering af forskning bør alene ske på basis af en evaluering af forskningens kvalitet. Det er svært - eller mere korrekt umuligt - at forudse, hvilke forskningsresultater der bringer os videre, og der findes utallige eksempler på, at tilsyneladende nytteløse observationer og opfindelser udløser teknologiske landvindinger.

Derfor har vi brug for en underskov af tilsyneladende ”nytteløs” forskning.

Blandt forskere er der en vandrehistorie om Niels Bohr, som efter sigende fik en meget stor fondsbevilling fra en privat fond efter at have skrevet en 1-linjes ansøgning på en serviet. Så langt behøver man måske ikke at gå, men der er behov for en revurdering af det hensigtsmæssige i, at forskere bruger så stor del af deres forskningstid på at skrive teknisk komplicerede fondsansøgninger, hvor det videnskabelige indhold ikke engang nødvendigvis er det mest afgørende. At skrive ansøgninger er *ikke* at forske.

Yderligere information:

Ulla Vogel, ulbvo@food.dtu.dk

Indlægget er bragt i Weekendavisen d. 7/11-2008 i forkortet udgave og er gengivet efter aftale med Weekendavisen.

Set på internet

Aktuelle rapporter

Kemiske stoffer og produkter

Allergens in consumer product. RIVM rapport 320025001, National Institute for Public Health and the Environment, Holland, 2008.

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320025001.html>

Breast cancer and exposure to hormonally active chemicals - An appraisal of the scientific evidence. Se rapporten på hjemmesiden for CASCADE, network of excellence.

<http://www.cascadenet.org/projectweb/portalproject/Index.html>

Evaluation of the European Union Pesticide Safety Review Process. European Food Safety Agency.

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902099342.htm

Kortlægning og miljø- og sundhedsmæssig vurdering af fluorforbindelser i imprægnerede produkter og imprægneringsmidler. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter, nr. 99, Miljøstyrelsen 2008.

<http://www.mst.dk/Udgivelser/>

Søg på ”fluorforbindelser”.

The NTP-CERHR Monograph on Bisphenol A. Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction.

<http://cerhr.niehs.nih.gov/news/index.html>

Statistisk analyse og biologisk tolkning af toksicitetsdata. Bekæmpelsesmiddelforskning fra Miljøstyrelsen, 122, 2008.

<http://www.mst.dk/Udgivelser/Publikationer/2008/10/978-87-7052-840-5.htm>

Klimaændringer

Analyses of the Effects of Global Change on Human Health and Welfare and Human Systems. U.S. Environmental Protection Agency.

<http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recorddisplay.cfm?deid=197244>

Betydningen for Norden av 2 grader global oppvarming, TemaNord 2008:507, Nordisk Ministerråd.

<http://www.norden.org/pub/sk/showpub.asp?pubnr=2008:507>

Impacts of Europe's changing climate - 2008 indicator-based assessment. European Environment Agency. EEA rapport nr. 4, 2008.

http://reports.eea.europa.eu/eea_report_2008_4/en/

Luftforurening

Danish emission inventories for road transport and other mobile sources. NERI Technical Report No. 686, 2008.

<http://www2.dmu.dk/Pub/FR686.pdf>

Evaluating the Health Impacts of Ethanol Blend Petrol. Environment, Australian Government.
<http://www.environment.gov.au/atmosphere/fuelquality/publications/ethanol-health-impacts.html>

Nordic Perspectives on the Gothenburg Protocol. TemaNord 2008:572, Nordisk Ministerråd.
<http://www.norden.org/pub/sk/showpub.asp?pubnr=2008:572>

Nanomaterialer

Small is Different: A Science Perspective on the Regulatory Challenges of the Nanoscale. Council of Canadian Academies.
<http://www.scienceadvice.ca/nanotechnology.html>

Untersuchungen zur krebserzeugenden Wirkung von Nanopartikeln und anderen Stäuben.
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin.
http://www.baua.de/nn_21712/en/Publications/Expert-Papers/F2083.html?__nnn=true

Andre rapporter

Aspects of Risk-Benefit Assessment of Food Consumption. TemaNord 2008:568. Nordisk Ministerråd.
<http://www.norden.org/pub/sk/showpub.asp?pubnr=2008:568>

Compendium of Chemical Hazards. Health Protection Agency, UK.
<http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&Page&HPAwebAutoListDate/Page/1153846673455?p=1153846673455>

DANMAP 2007 - the Danish Integrated Antimicrobial resistance Monitoring and Research Programme
<http://www.danmap.org/>

Safer water, better health. World Health Organization.
http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/saferwater/en/index.html

Abstracts, proceedings og præsentationer fra konferencer

Ethics and communication in human biomonitoring: European perspectives, 11.-13. marts 2007, København. Reviews and research, Environmental Health, Vol 7, Suppl 1.
<http://www.ehjournal.net/supplements/7/S1>

9th International Congress on Noise as a Public Health Problem, Connecticut, 21.-25. juli 2008. Proceedings.
<http://www.icben.org/>

NEG 30 years anniversary seminar, Oslo, 24.-27. august. Præsentationer.
<http://www.av.se/arkiv/neg/>

UCSF-CHE Summit on Environmental Challenges to Reproductive Health and Fertility, San Francisco, 28.-30. januar 2007. Proceedings.
<http://www.prhe.ucsf.edu/prhe/events/ucsfche.html>

Workshop on research on the safety of nanomaterials, Bruxelles, april 2008. Proceedings.
http://cordis.europa.eu/nanotechnology/src/publication_events.htm

Nyhedsbreve

Environmental Factor, NIEHS.

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

LIFE Science UPDATE, Det Biovidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet.

<http://www.life.ku.dk/presse/nyhedsbrev.aspx>

ECHA newsletter.

http://echa.europa.eu/publications_en.asp

Newsletter WHO-CC

<http://www.gesundheitsamt-bw.de/servlet/PB/menu/1236389/index.html>

Hjemmesider

Camphylobacter, Fødevarestyrelsen.

<http://www.foedevarestyrelsen.dk/Campylobacter/forside.htm>

Salmonella, Fødevarestyrelsen.

<http://www.foedevarestyrelsen.dk/Salmonella/forside.htm>

To websites, der indeholder information om de 2 fødevarebakterier og giver råd om, hvordan man undgår at blive syg.

Danmarks Statistikbank, der er gratis at bruge, indeholder officiel statistik, som detaljeret beskriver det danske samfund.

<http://www.statistikbanken.dk/statbank5a/default.asp?w=1280>

Emerging Health Threats Forum er et not-for-profit Community Interest Company etableret med støtte fra Health Protection Agency, UK, med fokus på nye sundhedsrisici. På hjemmesiden finder man *Emerging Health Threats Journal*, et open access tidsskrift, samt *Emerging Health Threats Monitor*, der er et ugentligt nyhedsbrev.

<http://www.eht-forum.org/>

Forskningsportal, Københavns Universitet.

<http://forskning.ku.dk/>

På portalen finder man information om forskere, institutter, publikationer og meget mere, f.eks. *nanotek.nu*, der er en populærvidenskabelig side om nanoteknologi.

<http://www.nanotek.nu/>

Koordineringsenhed for forskning i klimatilpasning, Aarhus Universitet.

<http://www.klima.au.dk/dk/om-klimaau.dk/kft/>

På hjemmesiden finder man nyt om forskning i klimatilpasning, konferencer, workshops mm.

Kalender 2009

Januar

19.-23. januar: Chemical Safety Assessment under REACH, Bilthoven, Holland. Se: "short courses":
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

Februar

9.-11. februar: Niva: Workshop on Health risk management of exposure to optical radiation, Helsinki, Finland.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

Marts

10.-12. marts: Climate Change: Global Risks, Challenges & Decisions, København.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

22.-27. marts: 29th International Congress on Occupational Health, Kapstad, Sydafrika.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

24.-27. marts: Seventh International Conference on Air Quality – Science and Application, Istanbul, Tyrkiet.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

April

1.-3. april: Third International IUPAC Symposium on Trace Elements in Food, Rom, Italien.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

5.-17. april: IEA International Course on Epidemiological Methods: An Introductory Course, Japur, Indien.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

24.-26. april: IV-Neurotoxicity Society Meeting: Neurochemical Mechanisms for Neurodegenerative Disorders, Arica, Chile.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

27. april – 1. maj: 12th World Public Health Congress, Istanbul, Tyrkiet.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

Maj

4.-9. maj ESF Research Conference: The impact in innate immunity: the threat of diseases, Innsbruck, Østrig.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

11.-14. maj: NIVA: Occupational hazards and reproductive health, Naantali, Finland.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

12.-15. maj: XXIX International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Stockholm, Sverige.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

18.-20. maj: Effective Risk Communication: Theory, Tools, and Practical Skills for Communicating About Risk, Boston, Massachusetts, USA.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

20.-22. maj: 5th Copenhagen Workshop on Endocrine Disrupters, København.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

30. maj - 5. juni: DNA Repair and Mutagenesis: From Molecular Structure to Human Disease, Whistler, Canada.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

Juni

2.-4. juni: ETTAP 2009: 17th Transport and Air Pollution symposium and 3rd Environment and Transport Symposium, Toulouse, Frankrig.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

7.-12. juni: 9th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Guiyang, Kina.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

9.-11. juni: International Conference on Environmental Implications and Applications of Nanotechnology, Amherst, Massachusetts, USA.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

14.-17. juni: 12th EuCheMS International Conference on Chemistry and the Environment, Stockholm, Sverige.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

14.-17. juni: OEESC 2009 - 4th International Conference on Occupational and Environmental Exposures of Skin to Chemicals, Edinburgh, Skotland.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

22.-24. juni: Urban Transport 2009, Bologna, Italien.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

Juli

5.-10. juli: Gordon Research Conference on Radiation and Climate, New London, USA.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

12.-17. juli: Gordon Research Conference: Applied and Environmental Biology - From Single Cells to the Environment, Massachusetts, USA.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

13.-16. juli: 10th International Conference on the Biogeochemistry of Trace Elements: Frontiers in trace elements - research and education, Chihuahua, Chih, Mexico.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

20.-22. juli: Air Pollution 2009 - 17th International Conference on Modelling, Monitoring and Management of Air Pollution, Tallinn, Estland.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

25.-30. juli: 30th International Symposium on Free Radicals, Savonlinna, Finland.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

August

4.-8. august: 1st World Congress of Environmental History Local Livelihoods and Global Challenges: Understanding Human Interaction with the Environment, København, Danmark.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

20.-25. august: Annual EEMS Meeting and 10th International Conference on Environmental Mutagens (ICEM): The Renaissance of Environmental Mutagenesis, Firenze, Italien.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

23.-28. august: Gordon Research Conference: Atmospheric Chemistry, Waterville Valley, New Hampshire, USA.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

25.-28. august: ISEE Dublin 2009: Environment, Food and Global Health, Dublin, Irland.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

26.-29. august: 4th International Conference on Nanotechnology - Occupational and Environmental Health, Paasitorni, Helsinki, Finland.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

30. august - 3. september: Bacillus-ACT 2009: The International Bacillus anthracis, B. cereus, and B. thuringiensis Conference, Santa Fe, New Mexico.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

September

6.-10. september: 7th Congress of Toxicology in Developing Countries, Sun City, Sydafrika.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

6.-11. september: European Aerosol Conference 2009, Karlsruhe, Tyskland.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

7.-11. september: BENZENE 2009: Health Effects and Mechanisms of Bone-Marrow Toxicity, München, Tyskland.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

8.-13. september: ESF Research Conference: Nanocarbons: From Physicochemical and Biological Properties to Biomedical and Environmental Effects, Acquafredda di Maratea, Italien.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

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

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

13.-17. september: Healthy Buildings 2009, Syracuse, New York, USA.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

20.-25. september: ESF Research Conference - Gene Expression to Neurobiology and Behaviour: Human Brain Development and Developmental Disorders, Costa Brava, Spanien.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

21.-23. september: Environmental Health Risk 2009 - Fifth International Conference on the Impact of Environmental Factors on Health, New Forest, England.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

23.-25. september: Disaster Management 2009 - First International Conference on Disaster Management and Human Health Risk: Reducing Risk, Improving Outcomes, New Forest, UK.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

27.-30. september: Fifth International Conference on Work Environment and Cardiovascular Diseases: "New Paradigms for New Systems of Work: A Challenge for the Quality of Work Life", Krakow, Polen.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

28. september - 2. oktober: NIVA: Obstructive Airway Diseases in the Workplace: Asthma and COPD Saltsjöbaden, Sverige.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

Oktober

5.-9. oktober: 3rd ASM Conference on Salmonella: Biology, Pathogenesis and Prevention, Aix-en-Provence, Frankrig.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

12.-16. oktober: NIVA: Indoor Air Quality: Links with Health, Environmental Perception and Productivity, Uppsala, Sverige.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

13.-17. oktober: Legionella 2009, Paris, Frankrig.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

21.-23. oktober: Climate and Ancient Societies - Causes and human responses. The Stine Rossel Memorial Conference, København.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

21.-27. oktober: NIVA: Introduction to Occupational Epidemiology, København, Danmark.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

November

5.-8. november: Work, Stress and Health 2009: Global Concerns and Approaches, San Juan, Puerto Rico.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

December

6.-10. december: WAC 2009 – 21st World Allergy Congress, Buenos Aires, Argentina.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

Kalender 2010

11.-15. juli: IUTOX 2010 XII International Congress of Toxicology, Barcelona, Spanien.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2010>

NB! Bidrag til kalenderen modtages gerne,

hib@sst.dk

Index 2008

Nr. 1, juni 2008:

Balling H. Leder: Farvel og goddag.

Hertel O, Hvidberg M, Ketznel M, Jensen SS, Stausgaard L, Madsen PV, Storm L. Valg af grøn cykelrute gennem byen, side 3-6.

Frohn LM, Andersen MS, Geels C, Brandt J, Christensen JH, Hansen KM, Hertel O, Nielsen JS, Skjøth CA, Hedegaard GB, Madsen PV, Moseholm L. EVA - et modelsystem til estimering af eksterne omkostninger relateret til luftforurening, side 7-14.

Madsen PV, Hertel O. Risikovurdering af den industrielle luftforurening i South Durban, Sydafrika, side 14-20.

Naydenov K, Melikov A, Clausen G. Indoor Environmental Factors and Health Effects among Children in Bulgaria and Denmark, side 21-28.

Hougaard KS. Øger stress effekten af kemisk udsættelse i graviditeten? Erfaring fra 36 dyrestudier, side 29-36.

Lyngenbo O, Jacobsen P, Jensen MS, Bang J. Hvorfor kan brugen af imprægneringsmidler på sprayform give lungeskader? Side 37-40.

Nr. 2, september 2008:

Balling H. Leder: Jeg har læst.

Møller P, Folkmann JK, Forchhammer L, Bräuner EV, Danielsen PH, Risom L, Loft S. Partikulær luftforurening, oksidativ beskadigelse af DNA og risiko for udvikling af kræft, side 3-9.

Hansen CL, Jensen SS, Bælum J, Sherson D, Skadhauge L, Siersted HC, Hertel O, Omland Ø, Thomsen G, Sigsgaard T. Individuel trafikrelateret luftforurening og astmadebut - et pilotstudie. Side 10-13.

Sharma AK, Binderup M-L. Toksikologisk forskning i nanomaterialer, side 14-22.

Nielsen GD, Larsen ST. Smøraroma og livstruende lungeskader, side 23-27.

Tjønneland A. Lifestyle risk factors for breast cancer - Diet, Cancer and Health, a prospective cohort study in Denmark. Autoreferat af akademisk afhandling - doktordisputats, side 27.

Nr. 3, december 2008:

Raaschou-Nielsen O, Andersen CE, Andersen HP, Gravesen P, Lind M, Schüz J, Ulbak K. Radon i boligen og cancer hos børn, side 3-7.

Andersen HR, Schmidt IM, Grandjean P, Jensen TK, Budtz-Jørgensen E, Kjærstad MB, Bælum J, Nielsen JB, Skakkebæk NE, Main KM. Kønsvikling hos sønner af gartneriansatte kvinder, side 8-18.

Madsen AM, Saber AT, Nordly P, Sharma AK, Wallin H, Vogel U. Luftbårent støv fra biobrændselsanlæg giver inflammation men ikke DNA-skader i eksponerede mus, side 19-25.

Lundager C. Forskningens døgn - forskningsformidling i øjenhøjde, side 29-31.

Lange JB. Effekter af træstøv; inflammation, genotoksicitet og cancer. Autoreferat af ph.d.-afhandling udført på Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, side 29.

Vogel U. Debatindlæg. Ekstern finansiering af forskning er ikke et mål i sig selv, side 32.

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
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://miljoogsundhed.sst.dk>

også hvis du bare har en god idé!