
miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Formidlingsblad 15. årgang, nr. 2, sept. 2009

Læs om

[mobiltelefoner og sygdomme i CNS](#)

[effekter i dyreforsøg af nanopartikler](#)

[effekter af skifteholdsarbejde](#)

[miljøbetinget høreskade](#)

Se også

[kalender 2009/2010](#)

Indhold

Risiko for sygdomme i centralnervesystemet blandt brugere af mobiltelefoner - en dansk kohorteundersøgelse3

Oksidativt beskadiget DNA i rotter eksponeret oralt med C₆₀-fullerener og kulstof-nanorør10

Skifteholdsarbejde, søvnighed og 6-sulfatoxymelatonin17

Miljøbetaget høreskade: Synergistisk interaktion ved samtidig udsættelse for toluen og st'j er særlig farlig i forbindelse medimpulsstøj.....23

Abstracts fra udvalgets årsmøde maj 200929

Kalender 2009/201051

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

15. årgang, nr. 2, september 2009.

Oplag 1.100, tilsendes gratis ved henvendelse til:

Hilde Balling, Sundhedsstyrelsen
hib@sst.dk

Eftertryk mod kildeangivelse.

Tryk:

ISSN 1395-5241

ISSN elektronisk 1601-4146

<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms0902.pdf>

I dette nummer

Udover artikler om miljømedicinske problemstillinger er der denne gang også abstracts fra det første årsmøde i Sundhedsstyrelsens nye Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed, der har videreført traditionen med afholdelse af et årsmøde fra det tidligere ISMF. Det er vi mange, der er glade for. Temaet for mådet i maj måned var ”Udfordringer for den miljømedicinske forskning” med indlæg fra udvalgets medlemmer.

Indlæggene beskæftigede sig med miljøets rolle for tabte leveår og forskningsbehov inden for allergi, kræft, reproduktionsforstyrrelser, kombinationseffekter af kemiske stoffer, genmiljøinteraktioner, epigenetik, miljøets mulige betydning for udvikling af ADHD/autisme samt behov for forbedrede undersøgelsesmetoder.

De frie indlæg kom også vidt omkring – fra omtale af et stort EU projekt, der skal udvikle nye metoder til at risikovurdere kemiske blandinger og kombinationer af kemiske stoffer og naturlige stressorer, både med hensyn til miljøeffekter og human sundhed, over studier af PFOA/PFOS til en hel lille session om nanopartikler, herunder en omfattende oversigt over nationale og internationale initiativer i relation til regulering på området.

De fire artikler omhandler vidt forskellige emner: mobiltelefoner og centralnervesystemets sygdomme, eksponering af rotter for nanopartikler, skifteholdsarbejde, herunder en beskrivelse af ”mørkets hormon”, melatonin, og miljøbetaget høreskade.

Alt i alt et nummer, der illustrerer bredden i den miljømedicinske forskning og dens mange udfordringer.

Hilde Balling

Risiko for sygdomme i centralnervesystemet blandt brugere af mobiltelefoner - en dansk kohorteundersøgelse

Af Joachim Schüz¹, Gunhild Waldemar², Jørgen H. Olsen¹, Christoffer Johansen¹

Abstract

Formålet med undersøgelsen var at belyse forekomsten af sygdomme i centralnervesystemet i en stor kohorte af personer, der havde et mobiltelefonabonnement i perioden 1982-1995. Blandt disse 420.095 personer identificerede vi alle tilfælde af en række sygdomme i CNS ved at koble kohorten til Landspatientregisteret i perioden 1982-2003. Vi beregnede standardiserede hospitaliseringsrater gennem at sammenligne forekomsten af indlæggelser blandt kohortens medlemmer med forekomsten i befolkningen i øvrigt. Vi fandt en øget forekomst af indlæggelser for migræne og vertigo på mellem 10 til 20 %. Vi fandt ingen øget risiko for indlæggelse med diagnoserne amyotrof lateral sclerose, dissemineret sclerose eller epilepsi blandt kvinder. Blandt mænd var risiko for demens, Parkinsons sygdom og epilepsi 30-40 % nedsat. Analyser, der kun omfattede abonnenter af en varighed på 10 år eller mere medførte ikke væsentlige ændringer.

Introduktion

Milliarder af mennesker anvender mobiltelefoner samtidig med at der er en vedvarende bekymring for at disse telefoner kan udgøre et helbredsproblem (1,2). De fleste videnskabelige undersøgelser har fokuseret på, om der var en øget risiko for hjernetumorer blandt brugere af mobiltelefoner, og hovedfundet i disse undersøgelser er, at der ikke kan identificeres en sådan øget risiko hos brugere, der har an-

vendt mobiltelefoner i 10 år eller mere, men det kan ikke udelukkes, at der faktisk er en øget risiko ved langtidsbrug ud over disse 10 år (3-7). Det har i en række oversigtartikler været diskuteret, om elektromagnetiske felter, som vi kender dem fra strømforsyningen, kunne være en risikofaktor for Alzheimers demens, amyotrof lateral sclerose (ALS) og andre sygdomme i centralnervesystemet (CNS). Man har dog ikke mistanke om, at disse felter kan fremkalde vaskulært betinget demens, epilepsi eller Parkinsons sygdom (10-12). Selvom det elektromagnetiske felt, der udgår fra en mobiltelefon, er i det radiofrekvente område i kombination med felter fra det lavfrekvente område (13), så er der ikke offentliggjort undersøgelser af sammenhængen mellem anvendelse af mobiltelefoner og risiko for CNS sygdomme.

Der har været gennemført en meget intens diskussion om, hvorvidt mobiltefonteknologien i alle sine afskygninger er et helbredsproblem. Både selve telefonerne, mobiltelefonantennen og nu senest oprettelsen af trådløse netværk er et emne, der optager mange i samfundet. For alle tre kilder til eksponering gælder det, at der er sparsomt med velgennemførte undersøgelser, og dermed er det vanskeligt at give klare, entydige vurderinger, som den offentlige sundhedspolitik kan hvile på.

Her har vi kort opsummeret resultaterne af en retrospektiv kohorteundersøgelse, baseret på registerinformationer, hvor vi sammenlignede raterne for hospitalsindlæggelse med en CNS sygdom blandt samtlige danske, private mobiltelefonabonnenter i perioden 1982-1995 med raten i den danske befolkning. Vi er overbevist om, at dette er den første kohorteundersøgelse af problemstillingen.

1 Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse

2 Neurologisk Klinik, Rigshospitalet

Materiale og metoder

Vi har tidligere beskrevet, hvordan vi etablerede en kohorte af 420.095 private mobiltelefonabonnenter i perioden 1982-1995 (3) gennem adgang til registeroplysninger hos teleselskaberne.

Gennem kobling af de enkelte kohortemedlemmers CPR-nummer fik vi oplysninger om vitalstatus, der omfatter oplysning om eventuel dato for død, emigrering eller forsvundet. Herefter kobled vi kohorten til Landspatientregisteret med det formål at få oplysning om hospitalisering for udvalgte CNS sygdomme. Opfølgning af kohortemedlemmerne begyndte fra den første abonnementsdato til en af følgende datoer: første indlæggelse med én af de udvalgte sygdomme, død, emigration eller 31. december 2003. Vi inkluderede følgende CNS sygdomme: Alzheimers sygdom, vaskulær demens, anden demens (dog ikke ICD-10 G20.9; G31.0,.1,.8,.9), Parkinsons sygdom, ALS, dissemineret sclerose og epilepsi.

Desuden indhentede vi informationer om hospitaliseringer for migræne og vertigo.

Antallet af indlæggelser og/eller ambulante besøg observeret i kohorten blev sammenlignet med den forventede forekomst, som blev beregnet ved at gange antallet af personår blandt kohortemedlemmerne med de samlede sygdomsspecifikke indlæggelser/ambulante besøg for primær CNS sygdom blandt mænd og kvinder i Danmark, opdelt i 5-års alders- og kalendertidsgrupper. For at undgå at personer i kohorten også indgik i beregningen af baggrundsrate, dannede vi rater, hvor vi fjernede disse personer og de personår, som de indgik med i baggrundsbeholdningsraterne og skabte dermed en algoritme, hvor de to grupper (kohorten og baggrundsbeholdningen) ikke overlappede hinanden. Vi beregnede standardiserede hospitaliseringsrater (SHR) for hver af de definerede CNS sygdomme med tilhørende 95 % konfidensintervaller under forudsætning af en Poissonfordeling af forekomsten af disse sygdomme (14). Da der for visse sygdomme var et styrkeproblem på grund af få

tilfælde, præsenterer vi kun den samlede SHR for begge køn. Kun i relation til epilepsi præsenterer vi kønsspecifikke estimater, da vi fandt forskelligt resultat for de to køn. Vi beregnede desuden latenstid, defineret som tid mellem første abonnementsdato til dato for første hospitalsindlæggelse, for én af de udvalgte CNS sygdomme.

Som tidligere beskrevet havde vi fået adgang til information fra Danmarks Statistik med henblik på at sammenligne den gennemsnitlige indkomst mellem kohortemedlemmer og den danske befolkning (3).

Resultater

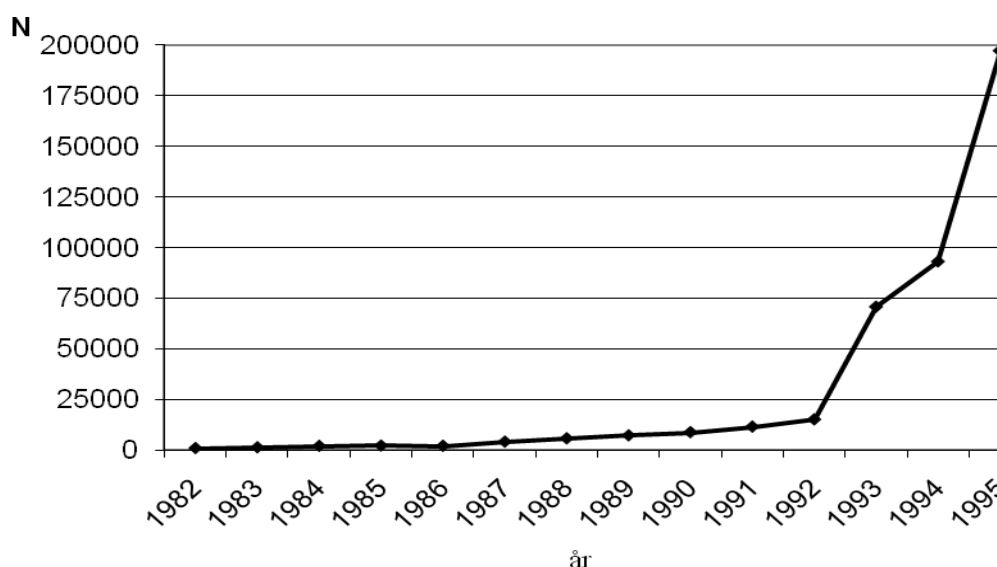
De 420,095 kohortemedlemmer bidrog med næsten 4 millioner personår under risiko. Som det fremgår af figur 1 havde mindre end 15 % af kohortens medlemmer oprettet et mobiltelefonabonnement før 1992.

Vi fandt en lille, men statistisk signifikant øget risiko for hospitalskontakt med enten migræne eller vertigo (tabel 1). Den forøgede risiko var mindst blandt kohortemedlemmer, der havde ≥ 10 års abonnement, men der var kun små forskelle mellem de fire latenstidsgrupper.

Vi fandt en statistisk signifikant reduceret risiko for hospitalskontakt med en diagnose for Alzheimers sygdom, vaskulær demens og anden demens (tabel 2). Dette gjaldt også for den samlede risiko for Parkinsons sygdom, mens SHR var tæt på 1 for henholdsvis ALS og dissemineret sclerose. Blandt mænd var der en signifikant nedsat risiko for hospitalskontakt med en epilepsidiagnose, mens denne risiko var let øget for kvinder. I gruppen af abonnenter med mere end 10 års varighed var SHR estimaterne alle tæt på eller under 1.

Diskussion

Vores hovedfund går to veje, idet vi fandt en øget risiko for hovedpine og svimmelhed samt en nedsat eller en risiko som baggrundsbeholdningen for Alzheimers sygdom, andre typer af demens, epilepsi og Parkinsons sygdom. Hoved-



Figur 1. Årstal for første mobiltelefonabonnement for de 420.095 deltagere i den danske retrospektive kohorte af mobiltelefonabonnenter i perioden 1982 til 1995.

Tabel 1. Standardiserede hospitaliseringsrater (SHR) og 95 % konfidensintervaller (KI) for migræne og vertigo blandt 420.095 mobiltelefonabonnenter i Danmark fra 1982-1995 med opfølgning til 31. december 2003.

| | | Total | Antal år fra første mobiltelefonabonnement | | | |
|---------|------------|---------|--|---------|---------|---------|
| | | | < 1 | 1 - 4 | 5 - 9 | 10 + |
| Migræne | Observeret | 1401 | 148 | 611 | 586 | 56 |
| | Forventet* | 1174 | 117 | 503 | 500 | 53 |
| | SHR | 1.2 | 1.3 | 1.2 | 1.2 | 1.1 |
| | KI | 1,1-1,3 | 1,1-1,5 | 1,2-1,3 | 1,1-1,3 | 0,8-1,4 |
| Vertigo | Observeret | 2226 | 137 | 750 | 1148 | 191 |
| | Forventet* | 1995 | 126 | 658 | 1023 | 187 |
| | SHR | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.0 |
| | KI | 1,1-1,2 | 0,9-1,3 | 1,1-1,2 | 1,1-1,2 | 0,9-1,2 |

* rundet op/ned til hele tal

pine og svimmelhed bliver ofte rapporteret af mobiltelefonbrugere (15-18), og evidensen for at disse tilstande kan tilskrives anvendelse af mobiltelefoner er svag (1,2). Denne vurdering bygger overvejende på manglende effekter målt i humane provokations- og søvnundersøgelser, selvom en svensk undersøgelse har vist, at forekomsten af selvrapporteret hovedpine og svimmelhed forekom oftere efter brug af en

mobiltelefon sammenlignet med placebo (sham)(19).

Vores resultat rejser naturligt spørgsmålet om, hvilke faktorer der fører til hospitalskontakt med henholdsvis migræne eller svimmelhed, da kun en lille del af disse patienter vil blive henvist til et hospital (20). Selvom et højt arbejdspress har været associeret til forekom-

Tabel 2. Standardiserede hospitaliseringsrater (SHR) og 95 % konfidensintervaller (KI) for CNS sygdomme blandt 420.095 mobiltelefonabonnenter i Danmark fra 1982-1995 med opfølgning til 31. december 2003.

| | | Total | Antal år fra første mobiltelefonabonnement | | | |
|-----------------------|------------|---------|--|---------|---------|---------|
| | | | < 1 | 1 – 4 | 5 – 9 | 10 + |
| Alzheimers | Observeret | 81 | 1 | 25 | 50 | 5 |
| | Forventet* | 115 | 5 | 33 | 63 | 13 |
| | SHR | 0,7 | 0,2 | 0,8 | 0,8 | 0,4 |
| | KI | 0,6–0,9 | 0,0–1,0 | 0,5–1,1 | 0,6–1,0 | 0,1–0,9 |
| Vaskulær demens | Observeret | 68 | 2 | 19 | 34 | 13 |
| | Forventet* | 96 | 4 | 27 | 53 | 12 |
| | SHR | 0,7 | 0,5 | 0,7 | 0,6 | 1,1 |
| | KI | 0,5–0,9 | 0,1–1,7 | 0,4–1,1 | 0,4–0,9 | 0,6–1,9 |
| Anden demens | Observeret | 383 | 21 | 131 | 198 | 33 |
| | Forventet* | 551 | 40 | 199 | 258 | 55 |
| | SHR | 0,7 | 0,5 | 0,7 | 0,8 | 0,6 |
| | KI | 0,6–0,8 | 0,3–0,8 | 0,5–0,8 | 0,7–0,9 | 0,4–0,9 |
| Parkinson | Observeret | 237 | 10 | 82 | 110 | 35 |
| | Forventet* | 295 | 21 | 106 | 136 | 32 |
| | SHR | 0,8 | 0,5 | 0,8 | 0,8 | 1,1 |
| | KI | 0,7–0,9 | 0,2–0,9 | 0,6–1,0 | 0,7–1,0 | 0,8–1,5 |
| ALS | Observeret | 104 | 11 | 42 | 44 | 7 |
| | Forventet* | 100 | 8 | 37 | 45 | 10 |
| | SHR | 1,0 | 1,4 | 1,1 | 1,0 | 0,7 |
| | KI | 0,9–1,3 | 0,7–2,4 | 0,8–1,5 | 0,7–1,3 | 0,3–1,4 |
| Epilepsi (mænd) | Observeret | 1767 | 201 | 752 | 716 | 98 |
| | Forventet* | 2421 | 250 | 1015 | 979 | 176 |
| | SHR | 0,7 | 0,8 | 0,7 | 0,7 | 0,6 |
| | KI | 0,7–0,7 | 0,7–0,9 | 0,7–0,8 | 0,7–0,8 | 0,5–0,7 |
| Epilepsi (kvinder) | Observeret | 337 | 41 | 156 | 135 | 5 |
| | Forventet* | 318 | 37 | 145 | 129 | 7 |
| | SHR | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,0 | 0,7 |
| | KI | 0,9–1,2 | 0,8–1,5 | 0,9–1,3 | 0,9–1,2 | 0,2–1,6 |
| Dissemineret sclerose | Observeret | 528 | 61 | 222 | 220 | 25 |
| | Forventet* | 509 | 51 | 217 | 211 | 29 |
| | SHR | 1,0 | 1,2 | 1,0 | 1,0 | 0,9 |
| | 95% CI | 0,9–1,1 | 0,9–1,5 | 0,9–1,2 | 0,9–1,2 | 0,9–1,3 |

* rundet op/ned til hele tal

sten af migræne (21), og arbejdsbetinget stress forekom mere hyppigt blandt norske og svenske mobiltelefonbrugere (18), så havde vi ingen forventninger om, at der ville være en højere forekomst af disse sygdomme blandt kohortemedlemmerne. En antagelse om at medlemmerne i kohorten, karakteriseret ved en højere indkomst sammenlignet med befolkningen i øvrigt (3), skulle have nemmere adgang til specialiserede afdelinger forekommer spekulativ. Forekomst af migræne var højest i den første tid efter dato for første abonnement, hvilket kunne tyde på en større opmærksomhed på symptomer hos brugerne af mobiletelefoner, men samlet set var der ikke et "dosis-repons" mønster mellem tid fra første abonnement til diagnose af én af de to tilstande.

Vi observerede en nedsat risiko for alle typer af demens og Parkinsons sygdom. Da der ikke er en biologisk mekanisme, som kan forklare denne reducerede risiko, kunne man antage, at såkaldte prodromale symptomer nedsatte sandsynligheden for at blive mobiltelefonbruger. Denne forklaring understøtter vores fund af en endnu større reduktion i risiko for vaskulær demens og Parkinsons sygdom. Vi mener heller ikke, at der er sociale forskelle i adgang til sundhedsydelser, der kan forklare den reducerede forekomst af disse CNS sygdomme blandt medlemmer af kohorten.

Medlemmer af kohorten adskiller sig på mange punkter fra befolkningen i øvrigt, blandt andet ved en højere gennemsnitsindkomst (3). Sund kost (22-24), ikke rygning (25) og deltagelse i fysisk aktivitet og socialt liv (22-26) er knyttet til indkomst og kunne forklare den nedsatte risiko. Men disse faktorer kan alene ikke forklare en 30 % reduceret risiko, da indkomst kun er en approksimation for en sund livsførelse.

Sygdommen epilepsi er en blanding af idiopatisk og symptomatisk epilepsi samt en kombination af nye (incidente) og prævalente tilfælde, da mange tilfælde bliver diagnosticeret blandt unge mennesker, før det har været muligt at oprette et mobiltelefonabonnement (27-28).

Vi fandt ingen sammenhæng mellem oprettelse af et abonnement og risiko for ALS og dissemineret sclerose, selvom der tidligere er observeret en øget risiko for ALS blandt personer, som erhvervsmæssigt er udsat for kraftige ekstremt lavfrekvente elektromagnetiske felter (10). Vi antager derfor, at de radiofrekvente felter fra mobiltelefonen ikke udgør en væsentlig risikofaktor for ALS.

Vores undersøgelse har visse særlige kvaliteter, der omfatter adgangen til den eneste og største, nationale kohorte af mobiltelefonabonnenter med lang follow-up. Ved at fjerne de eksponerede kohortemedlemmer fra baggrundsbefolkningen ved beregningerne af SHR fjernede vi en kilde til, at vi ville undervurdere den sande risiko. Vores information om CNS sygdomme blev indhentet fra et nationalt, befolkningsbaseret morbiditetsregister, hvilket er mortalitetsoplysninger overlegent, når man diskuterer mulig fejklassifikation af et givet udfald. Registeret er etableret mange år før vores hypotese blev opstillet, og vi havde adgang til få, men valide oplysninger om indkomst. Endelig var vi ikke afhængige af selvrapporteret brug af mobiltelefoner, hvilket altid er en kilde til såkaldt "recall bias" (29).

Vores undersøgelse har også begrænsninger. Vi kan ikke vide, om den person, der tegner et abonnement, også er den, der anvender telefonen, men vi antager, at denne problemstilling kan pege i begge retninger, hvorfor vi antager, at dette problem repræsenterer såkaldt nondifferentiel fejklassifikation af eksponeringen (30-31).

Vores kohorte indeholder kun private abonnenter, og vi har ikke information om nye abonnenter efter 1995, men vi forsøgte at adressere dette problem ved at stratificere vores analyser for de personer, der havde været abonnenter i mere end 10 år, da disse personer havde den højeste informationsværdi.

Vi må desuden vedkende os, at der er en social bias, når man sammenligner kohortemedlemmernes indkomst med befolkningen i øvrigt og dette skal medtænkes, når data fortolkes (3).

Udfaldet migræne og vertigo er meget brede grupper af tilstande, som særligt for vertigos vedkommende kan dække over en række symptomer, der kan være forårsaget af en række andre tilstande. Alligevel vil vi gerne understrege dette fund, da svimmelhedsepisoder under bilkørsel og cykling kan have fatale konsekvenser. Vores resultat understreger derfor nødvendigheden af at indskærpe, at man ikke skal anvende sin mobiltelefon, når man er fører af en bil eller et andet transportmiddel (32). Resultaterne af undersøgelsen understøtter desuden sundhedsmyndighedernes anbefalinger om at anvende såkaldte håndfri sæt ved anvendelse af en mobiltelefon, uanset hvor gammel man er. Samtidig peger resultaterne på et behov for mere forskning i sammenhængen mellem mobiltelefonteknologien og visse neurologiske sygdomme.

Vores resultater peger på nødvendigheden af at der gennemføres yderligere forskning, og vi håber, at der kommer flere substantielle bevillinger til forskningsområdet. Omfanget af anvendelse af trådløs teknologi vokser eksponentielt og vil være en del af enhver danskers hverdag - både på arbejde og hjemme. Der er ingen tvivl om, at der fortsat vil være fokus på området, og vi må forudse en stigende diskussion i samfundet om, hvorvidt de elektromagnetiske felter fra en række kilder udgør et sundhedsproblem.

Undersøgelsen er gennemført med støtte fra Det Strategiske Forskningsråd (bevillingsnummer 2064-04-0010) og Kræftens Bekæmpelse.

Yderligere oplysninger: Christoffer Johansen.
christof@cancer.dk

Referencer

1. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) Possible effects of electromagnetic fields (EMF) on human health. Brussels: European Commission, 2007.
2. Ahlbom A, Bridges J, de Seze R, Hillert L, Juutilainen J, et al. *Possible effects of electromagnetic fields (EMF) on human health -- opinion of the scientific committee on emerging and newly identified health risks (SCENIHR)*. Toxicology 2008;246:248-51.
3. Schüz J, Jacobsen R, Olsen JH, Boice JD Jr, McLaughlin JK, et al. *Cellular telephone use and cancer risk: update of a nationwide Danish cohort*. J Natl Cancer Inst 2006;98:1707-13.
4. Lahkola A, Auvinen A, Raitanen J, Schoemaker MJ, Christensen HC, et al. *Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries*. Int J Cancer 2007;120:1769-75.
5. Lahkola A, Salminen T, Raitanen J, Heinävaara S, Schoemaker M, et al. *Meningioma and mobile phone use -- a collaborative case-control study in five North European countries*. Int J Epidemiol 2008;37(6):1304-13.
6. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Ahlbom A, Auvinen A, Blaasaas KG, et al. *Mobile phone use and risk of acoustic neuroma: results of the Interphone case-control study in five North European countries*. Br J Cancer 2005;93:842-8.
7. Hardell L, Mild KH, Carlberg M, Söderqvist F. *Tumour risk associated with use of cellular telephones or cordless desktop telephones*. World J Surg Oncol 2006;4:74.
8. Dimbylow PJ, Mann SM. *SAR calculations in an anatomically realistic model of the head for mobile communication transceivers at 900 MHz and 1.8 GHz*. Phys Med Biol 1994;39:1537-44.
9. Cardis E, Deltour I, Mann S, Moissonnier M, Taki M, et al. *Distribution of RF energy emitted by mobile phones in anatomical structures of the brain*. Phys Med Biol 2008;53:2771-83.
10. Johansen C. *Electromagnetic fields and health effects -- epidemiologic studies of cancer, diseases of the central nervous system and arrhythmia-related heart disease*. Scand J Work Environ Health 2004;30:1-30.

-
11. Hug K, Rösli M, Rapp R. *Magnetic field exposure and neurodegenerative diseases – recent epidemiological studies*. Soz Präventivmed 2006;51:210-20.
 12. García AM, Sisternas A, Hoyos SP. *Occupational exposure to extremely low frequency electric and magnetic fields and Alzheimer disease: a meta-analysis*. Int J Epidemiol 2008;37:329-40.
 13. Schüz J. *Mobile phone use and exposures in children*. Bioelectromagnetics 2005;7:S45–50.
 14. Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research: Volume II. The design and analysis of cohort studies*. IARC Sci Publ No. 82, Lyon, IARC Press, 1987.
 15. Schreier N, Huss A, Rösli M. *The prevalence of symptoms attributed to electromagnetic field exposure: a cross-sectional representative survey in Switzerland*. Soz Präventivmed 2006;51: 202-9.
 16. Schüz J, Petters C, Egle UT, Jansen B, Kimbel R, et al. *The “Mainzer EMF-Wachhund”: results from a watchdog project on self-reported health complaints attributed to exposure to electromagnetic fields*. Bioelectromagnetics 2006;27:280-7.
 17. Seitz H, Stinner D, Eikmann T, Herr C, Rösli M. *Electromagnetic hypersensitivity (EHS) and subjective health complaints associated with electromagnetic fields of mobile phone communication – a literature review published between 2000 and 2004*. Sci Total Environ 2005; 349:45-55.
 18. Wilén J, Sandström M, Hansson Mild K. *Subjective symptoms among mobile phone users – a consequence of absorption of radiofrequency fields?* Bioelectromagnetics 2003;24:152-9.
 19. Hillert L, Akerstedt T, Lowden A, Wiholm C, Kuster N, et al. *The effects of 884 MHz GSM wireless communication signals on headache and other symptoms: an experimental provocation study*. Bioelectromagnetics 2008;29:185-96.
 20. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. *Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study*. J Epidemiol Community Health 1992;46:443-6.
 21. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. *Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study*. Am J Epidemiol 2005;161:1066-73.
 22. Dosunmu R, Wu J, Basha MR, Zawia NH. *Environmental and dietary risk factors in Alzheimer’s disease*. Expert Rev Neurother 2007; 7:887-900.
 23. Luchsinger JA, Mayeux R. *Dietary factors and Alzheimer’s disease*. Lancet Neurol 2004;3: 579-87.
 24. Grant WB, Campbell A, Itzhaki RF, Savory J. *The significance of environmental factors in the etiology of Alzheimer’s disease*. J Alzheimers Dis 2002;4:179-89.
 25. Korczyn AD, Vakhapova V. *The prevention of the dementia epidemic*. J Neurol Sci 2007;257: 2–4.
 26. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. *The epidemiology of the dementias: an update*. Curr Opin Psychiatry 2007;20:380-5.
 27. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. *The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review*. Eur J Neurol 2005;12:245-53.
 28. Christensen J, Kjeldsen MJ, Andersen H, Friis ML, Sidenius P. *Gender differences in epilepsy*. Epilepsia 2005;46:956-60.
 29. Vrijheid M, Cardis E, Armstrong BK, Auvinen A, Berg G, et al. *Validation of short term recall of mobile phone use for the Interphone study*. Occup Environ Med 2006;63:237-43.
 30. Schüz J, Johansen C. *A comparison of self-reported cellular telephone use with subscriber data: agreement between the two methods and implications for risk estimation*. Bioelectromagnetics 2007;28:130-6.
 31. Christensen HC, Schüz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Boice JD Jr, et al. *Cellular telephones and risk for brain tumors: a population-based, incident case-control study*. Neurology 2005;64:1189-95.
 32. Rothman KJ. *Epidemiological evidence on health risks of cellular telephones*. Lancet 2000;356:1837-40.
-

Oksidativt beskadiget DNA i rotter eksponeret oralt med C₆₀-fullerener og kulstof-nanorør

Af Janne K. Folkmann¹, Lotte Risom¹, Nicklas R. Jacobsen², Håkan Wallin², Steffen Loft¹ og Peter Møller¹

Baggrund

Mennesker har været udsat for partikulære forureningsstoffer igennem evolutionen som følge af naturlige begivenheder, som f.eks. skovbrande. Den industrielle udvikling har dog påført en betydelig ekstra eksponering i form af trafikgenereret luftforurening og senest nanoteknologi. Nanopartikler kan defineres som faste stoffer, der har en størrelse mellem 0,1 og 100 nanometer i mindst en dimension. Nanoteknologi forventes at blive brugt til bl.a. elektronik, kosmetik, rengøringsmidler, emballage og lægemidler. Anvendelsen af nanomaterialer i dagligdagsprodukter må således forventes at øge eksponering for nanopartikler hos mennesker. Desuden vil produkter med nanomaterialer uvægerligt ende som spild og kan måske frigive partikler til miljøet (1). Nanoteknologien rummer derfor muligheden for sundhedsmæssige risici, men har dog utvivlsomt mange fremragende egenskaber, som vil være til gavn for mennesker.

En vigtig toksikologisk virkningsmekanisme af nanopartikler er relateret til dannelsen af reaktive oxygen species (ROS), oksidativt stress og inflammation, hvilket bl.a. forårsager dannelse af 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG), som er en vigtig DNA-skade, da den forårsager mutationer. Celler har dog et omfattende reparationssystem, der kan fjerne 8-oxodG. Niveaue af 8-oxodG er forøget i flere typer tumorvæv, hvilket kan bero på forøget dannelse af DNA-skade eller nedsat DNA-reparationsaktivitet (2). En række undersøgelser har vist, at udsættelse for partikler er forbundet

med forhøjet 8-oxodG i væv fra dyr samt i blodceller fra mennesker efter eksponering med forurenede byluft, dieseludstødning eller dieseludstødningspartikler (3).

Formålet med dette studie var at undersøge, om en enkelt dosis af nanopartiklerne C₆₀-fullerener og kulstof-nanorør forårsagede oksidativ beskadigelse af DNA i indre organer hos rotter. Undersøgelsens resultater er tidligere publiceret (4,5).

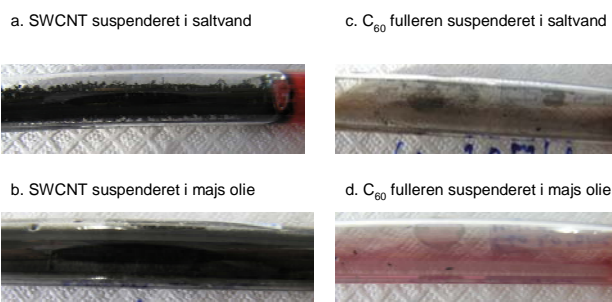
Materiale og metoder

C₆₀-fullerener (også kaldet Burkinsterfulleren) består af 60 kulstofatomer, der har en rumlig struktur, der ligner en fodbold. Kulstof-nanorør er cylindriske strukturer af kulstofatomer. Vi har anvendt en type af kulstof-nanorør, som på engelsk benævnes single-walled carbon nanotubes (SWCNT). Vi anvender den engelske betegnelse i denne artikel. SWCNT er opbygget som fibre med en lille diameter, der er mindre end 100 nm, mens den aksiale længde er meget større. Begge typer nanopartikler er hydrofobe. De er derfor svære at suspendere i vandige opløsninger, mens de er lettere at suspendere i olie (figur 1).

Rotterne blev eksponeret for en enkelt oral dosis nanomateriale (0,064 eller 0,64 mg/kg) suspenderet enten i saltvand eller majsolie. Der var 10 rotter i hver af de to kontrolgrupper, men der var 8 rotter per gruppe i de partikel-eksponerede grupper. Der blev anvendt i alt 84 rotter i hele forsøget. Den primære partikelstørrelse af C₆₀-fullerener er 0,7 nm, mens SWCNT har struktur som fibre med diameter på 0,9-1,7 nm og længder, der er mindre end 1 µm. Suspensionen af nanopartiklerne havde dog en partikelstørrelse, som var noget større,

¹ Afdeling for Miljø og Sundhed, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

² Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø



Figur 1. Stamopløsninger af C₆₀-fullerener og SWCNT (2 mg/ml), som er suspenderet i enten saltvand eller majsolie. Det kan ses, at suspensionen af partikler i saltvand består af mange store aggregater. Suspensionen af partikler i majsolie var tydeligt bedre pga. mindre tendens til aggregation af partiklerne. Brugsopløsningerne havde ingen synlige aggregater og var stort set gennemsigtige (brugsopløsningerne er ikke vist).

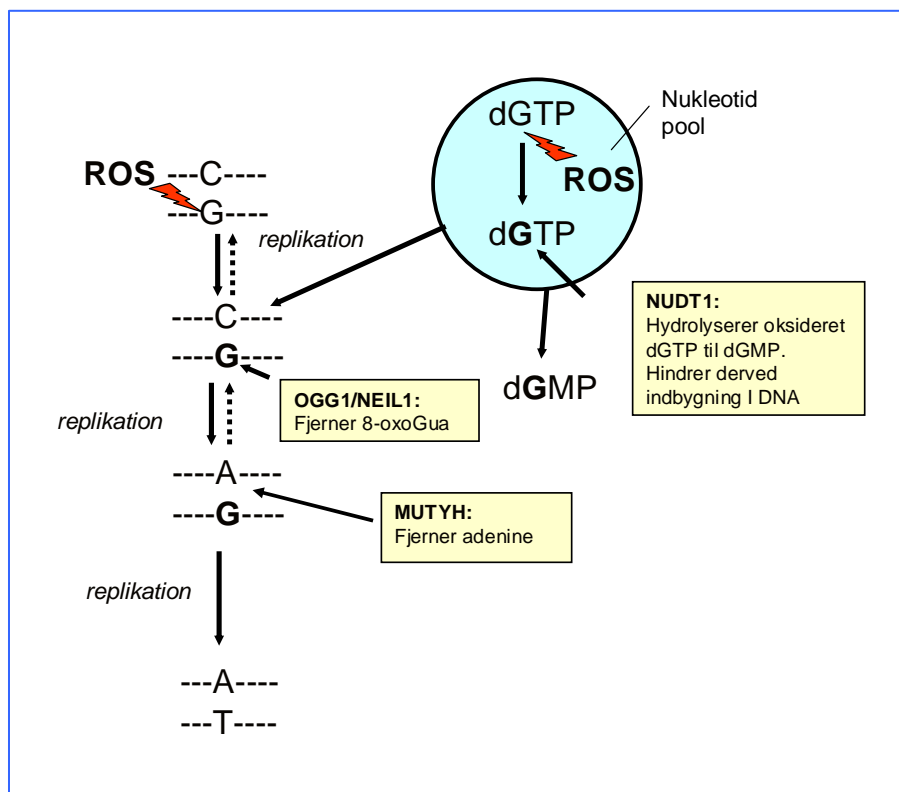
Tabel 1: Størrelse af C₆₀-fullerene partikler og SWCNT.

| | C ₆₀ -fullerener | SWCNT |
|------------------------------|-----------------------------|---|
| Primær partikelstørrelse | 0,7 nm | 0,9 – 1,7 nm (diameter) < 1000 nm (længde) |
| Overfladeareal | <20 m ² /g | 731 ± 2 m ² /g |
| Partikelstørrelse i saltvand | | |
| - lav dosis | 407 nm | 234 nm |
| - høj dosis | 621 og 7117 nm | 40, 713 og 3124 nm |
| Partikelstørrelse i majsolie | | |
| - lav dosis | 195, 797 og 5457 nm | 34 og 178 nm |
| - høj dosis | Kunne ikke måles | 1015 nm |

fordi partiklerne klumper sammen i væske. Suspension af partiklerne i majsolie gav generelt suspensioner, som havde mindre partikelstørrelse end den tilsvarende suspension i saltvand. Der var ligeledes lavere partikelstørrelse i de suspensioner, som havde den laveste koncentration af partikler (tabel 1).

Niveauet af 8-oxodG blev undersøgt i tyktarmsepitelceller samt i lever og lunger. Vi undersøgte ligeledes forandringer i reguleringen

af DNA-reparationssystemet ved måling af genspressionsniveauer (som niveauet af mRNA) af 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 (OGG1), nei endonuclease VIII-like 1 (*E. coli*) (NEIL1), mutY homolog (*E. coli*) (MUTYH) og nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 1 (NUDT1). Disse reparationsenzymmer er involveret i reparation af 8-oxodG i DNA og i nukleotid poolen (figur 2). Vi målte desuden DNA-reparationsaktivitet af 8-oxodG i lever og lunger.



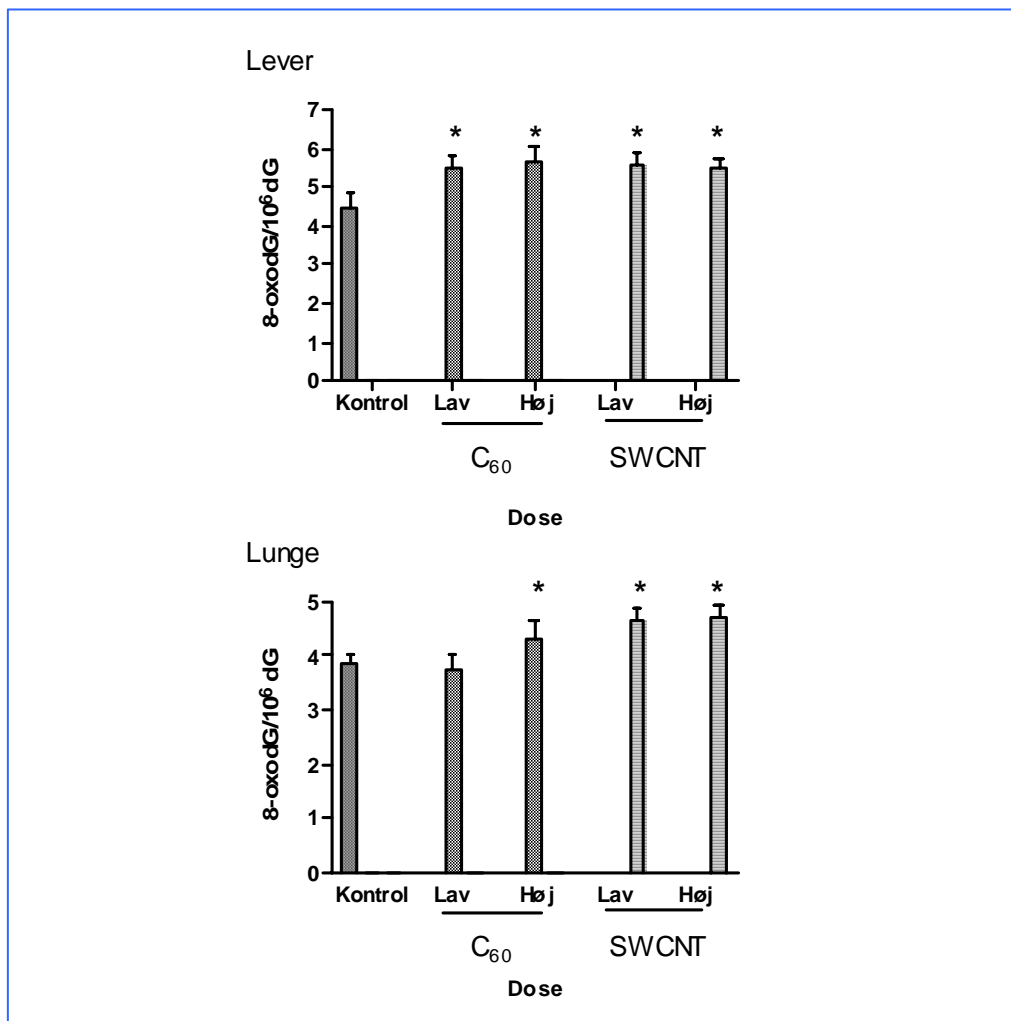
Figur 2. Tilstedeværelsen af 8-oxodG i DNA kan forårsage mutationer (f.eks. CG til AT mutationer som vist på figuren). Reaktive oxygen species (ROS) kan beskadige guaniner direkte i DNA til 8-oxodG (G) eller dGTP kan blive indsat i DNA under f.eks. replikationen. DNA-skaden 8-oxodG genkendes af OGG1 og NEIL1, som fjerner basen (8-oxoGua) fra DNA. Efterfølgende trin i DNA-reparationsprocessen ender med, at hele nukleotidet er fjernet fra DNA og der er indsat en ubeskadiget guanin. I det tilfælde at skaden ikke fjernes, kan der under replikationen fejlagtig indsættes en adenin, som dog kan fjernes af MUTYH, hvorved den rigtige baseparring med cytosin genoprettes.

Resultater

Generelt havde partiklerne den samme effekt hvad enten de var suspenderet i saltvand eller majsolie. Vi viser derfor poollet resultater af eksponeringen i saltvand og majsolie. Figur 3 viser niveauet af 8-oxodG i lever og lunger hos rotter eksponeret med C₆₀-fullerener og SWCNT. Der var den samme stigning af 8-oxodG i rotter, som var doseret med partikler i saltvand og majsolie. Der var 17 % (95 % CI: 4-34 %) og 25 % (95 % CI: 11-41 %) højere 8-oxodG i leveren hos rotter, som var blevet eksponeret for henholdsvis den lave og høje dosis af C₆₀-fullerener. Den lave dosis af SWCNT øgede niveauet af 8-oxodG i leveren med 22 % (95 % CI: 8-38 %), mens den høje dosis øgede

niveauet med 20 % (95 % CI: 7-36 %). Ligeledes var niveauet af 8-oxodG i lungerne forhøjet efter eksponering for SWCNT hos rotter doseret med den lave [21 % (95 % CI: 9-33)] og høje dosis [23 % (95 % CI: 11-35)], mens det kun var den høje dosis af C₆₀-fullerener, der var forbundet med forhøjede niveauer af 8-oxodG i lungerne [18 % (95 % CI: 4-31)]. Eksponeringen for nanopartikler var ikke forbundet med øget niveau af 8-oxodG i tyktarmsepitelceller.

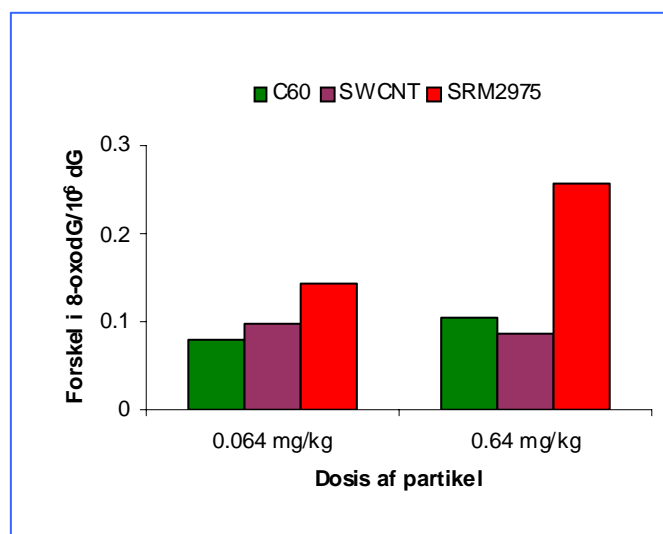
Vi havde i denne undersøgelse anvendt samme forsøgsprotokol som i et tidligere studie af den DNA-beskadigende effekt af dieseludstødningspartikler (6). Det er således muligt at sammenligne den DNA-beskadigende effekt af



Figur 3. Niveau af 8-oxodG/10⁶ dG i lever og lunger hos rotter efter oral eksponering for en enkelt dosis af C₆₀-fullerener eller SWCNT nanopartikler via sonde til mavesækken. Rotterne blev doseret med enten 0,064 (lav dosis) eller 0,64 mg (høj dosis) nanomateriale per kg kropsvægt suspenderet i saltvand eller majsolie. Der var ikke forskel på den DNA-beskadigende effekt af partikler i saltvand og majsolie. Søjlerne repræsenterer gennemsnit og spredningen (standardafvigelsen) af både rotter eksponeret for partikler i saltvand og majsolie. Kontrolgruppen bestod af 20 dyr (poolet fra 10 rotter/gruppe, som var udsat for saltvand eller majsolie). Der var 16 dyr i hver af de partikeleksponerede grupper (poolet fra 8 rotter/gruppe, som var udsat for partikler henholdsvis i saltvand eller majsolie). Rotterne blev aflivet 24 timer efter eksponeringen, hvorefter organer blev udtaget til videre analyse. * Statistisk signifikant i forhold til kontrolgruppen (p < 0,05; ANOVA).

nanopartikler direkte med dieseludstødningspartikler. Figur 4 viser nettodannelsen af 8-oxodG i levervæv efter udsættelse for C₆₀-fullerener, SWCNT og en standardtype af dieseludstødningspartikler kaldet SRM2975. Det ses, at nanopartiklerne forårsager mindre dannelse af 8-oxodG end dieseludstødningspartikler, specielt ved den høje dosis. Det skal påpeges, at

den dosis af dieseludstødningspartikler, som blev anvendt, var realistisk i forhold til den eksponering, som mennesker bliver udsat for ved ophold i stærkt trafikerede byområder. Der mangler stadigvæk valide data på eksponeringsniveauer af C₆₀-fullerener og SWCNT, men vores undersøgelse viser, at hvis eksponeringen er af samme størrelsesorden som luftforu-



Figur 4. Sammenligning af nettodannelsen af 8-oxodG leveren hos rotter, som har fået C₆₀-fullerener, SWCNT eller dieseludstødningspartikler (SRM2975).

reningen, så vil man kunne forvente et moderat forøget niveau af oksidativt beskadiget DNA i indre organer som lever og lunger, som følge af eksponering for C₆₀-fullerener og SWCNT.

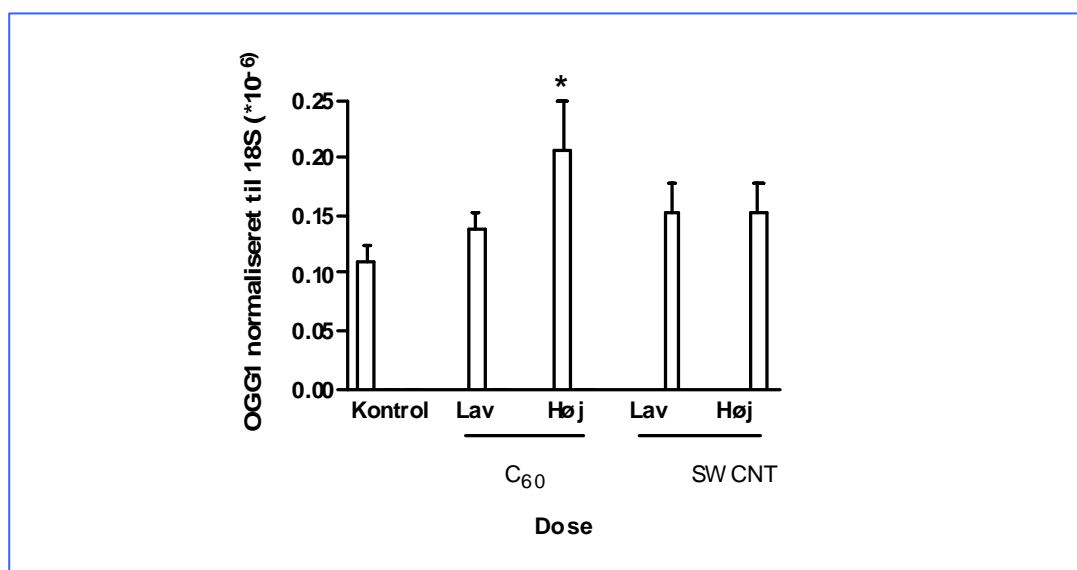
Udsættelsen for C₆₀-fullerener var forbundet med dosis-responsmæssig stigning i genekspressionen af OGG1 i leveren (figur 5), mens der ikke var nogen effekt af SWCNT. Dette kan tages som udtryk for, at levercellerne har responderet på den DNA-beskadigende effekt af C₆₀-fullereneksponeringen. Ved en nærmere undersøgelse af reparationsaktiviteten af 8-oxodG sås dog ingen forandringer i de C₆₀-fullereneksponerede dyr, hvilket måske kan være fordi eksponeringsperioden på 24 timer ikke var lang nok til at observere forandringer på aktivitetsniveau.

Diskussion

Det forøgede niveau af 8-oxodG i lever og lunge efter eksponering med C₆₀-fullerener og SWCNT viser, at disse nanopartikler må kunne optages fra tarmen. Resultaterne understøttes af en tidligere undersøgelse med dieseludstødningspartikler, hvor vi også observerede øget niveau af DNA-skade i lever og lunger efter oral eksponering (6). Der er ikke nogen DNA-

beskadigende effekt i tyktarmsepitelceller ved eksponering for C₆₀-fullerener og SWCNT. Dette kan være fordi cellerne i tyktarmsepitelet har højt turnover, som kan kamuflere effekten af DNA-beskadigelse i disse celler. Lever- og lungeceller har en lav proliferationsrate, hvilket måske kan medføre akkumulering af oksidativt beskadiget DNA. Der er kun sparsomme eksempler på studier, som har undersøgt passagen af partikler fra mave-tarm-kanalen; i studier af C₆₀-fullerener og polystyren latex partikler var det kun omkring 1 % af dosis fra mave-tarm-kanalen, som kunne genfindes i kredsløbet (7,8). På den anden side er tarmepitelets funktion at absorbere stoffer, og man kan forstille sig passage af partikler via denne absorptionsmekanisme. Vi suspenderede partiklerne i enten saltvand eller majsolie, fordi vi mente, at deres hydrofobiske egenskaber ville medføre, at partiklerne følger den fysiologiske passage af fedtstoffer i tarmen. Der var dog ikke forskel i den DNA-beskadigende effekt af partiklerne suspenderet i majsolie eller saltvandopløsning, hvilket kan være fordi partiklerne distribueres i chylus af intestinalsaften.

Den DNA-beskadigende effekt af C₆₀-fullerener og SWCNT understøttes af observationer i cellekulturer, hvor vi har vist, at begge typer af



Figur 5. Ekspresionsniveau af OGG1 i leveren hos rotter, som blev doseret med enten 0,064 (lav dosis) eller 0,64 mg (høj dosis) nanomateriale per kg kropsvægt suspenderet. Partikler, der var suspenderet i saltvand og majsolie havde samme effekt på OGG1 ekspresionsniveauet. Søjlerne repræsenterer gennemsnit og spredningen (standardafvisningen). Kontrolgruppen bestod af 20 dyr (poolet fra 10 rotter/gruppe, som var udsat for saltvand eller majsolie). Der er 16 dyr i hver af de partikeleksponerede grupper (poolet fra 8 rotter/gruppe, som var udsat for partikler henholdsvis i saltvand eller majsolie). Rotterne blev aflivet 24 timer efter eksponeringen, hvorefter organer blev udtaget til videre analyse. * Statistisk signifikant i forhold til kontrolgruppen ($p < 0,05$; ANOVA).

nanopartikler forårsager oxidativ beskadigelse af DNA i en lungeepitelcellelinje (4). Partiklerne må således forventes at have iboende evne til at forårsage skader på DNA. Udsættelse for nogle typer af partikler er forbundet med dannelse af ROS, som kan skade biomolekyler som f.eks. DNA. Pudsigt nok har C₆₀-fullerener ganske lille evne til at forårsage dannelse af ROS sammenlignet med SWCNT (4). Det skal dog bemærkes, at suspension af C₆₀-fullerener specielt danner singlet oxygen induceret af fotosensibilisering (9,10). Dette er en anden type af ROS end de hydroxylradikaler, der ser ud til at være en vigtig type ROS, genereret af SWCNT i cellekulturer (11,12). Der synes generelt ikke at være en direkte sammenhæng mellem evnen til at danne ROS i cellekulturer og oxidativt beskadiget DNA i indre organer hos eksponerede dyr. Oxidativt stress synes dog at være en vigtig virkningsmekanisme for C₆₀-fullerener, hvilket kan illustreres af forsøg, hvor der var øget dødelighed af zebrafisk som følge af eksponering for C₆₀-fullerener, og reduktion af den endogene antioksidant

glutation forøgede dødeligheden betydeligt (13).

Vi har i en anden undersøgelse vist, at intratrakeal instillation af C₆₀-fullerener forårsagede en moderat inflammationsreaktion i lungerne hos mus, mens den samme dosis af SWCNT forårsagede en mere markant inflammationsreaktion (14). Nanopartiklernes evne til at forårsage inflammationsreaktion kan således ikke umiddelbart forklare evnen til at danne DNA-skader.

Vores resultater viser, at der ikke er direkte sammenhæng mellem nanopartiklers evne til at danne ROS i celler, forårsage oxidativ beskadigelse af DNA og inflammation i dyr. Undersøgelserne i de tre forskellige testsystemer viser dog, at C₆₀-fullerener og SWCNT forårsager oxidativ stress i alle tre testsystemer.

Vi tolker disse effekter som stærkt belæg for at nanopartikler som C₆₀-fullerener og SWCNT har iboende farlige egenskaber. Det må derfor

også forventes, at udsættelse for C₆₀-fullerener og SWCNT kan forårsage de samme effekter hos mennesker. En egentlig vurdering af risikoen for mennesker ved udsættelse for C₆₀-fullerener og SWCNT må nødvendigvis baseres på valide oplysninger om eksponeringens størrelse, som endnu ikke er tilstrækkelig undersøgt.

Tak til Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenters Fond, Forskningsrådet og Aase og Ejnar Danielsens Fond for økonomisk støtte til projektet.

Yderligere oplysninger: Peter Møller.

p.moller@pubhealth.ku.dk

Referencer

- Helland A, Wick P, Koehler A, Schmid K, Som C. *Reviewing the environmental and human health knowledge base of carbon nanotubes*. Environ Health Perspect 2007;115:1125-31.
- Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. *Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance*. Mutat Res 2004;567:1-61.
- Møller P, Folkmann JK, Forchhammer L, Brauner EV, Danielsen PH, Risom L, Loft S. *Air pollution, oxidative damage to DNA, and carcinogenesis*. Cancer Lett 2008;266:84-97.
- Jacobsen NR, Pojana G, White P, Møller P, Cohn CA, Korsholm KS, Vogel U, Marcomini A, Loft S, Wallin H. *Genotoxicity, cytotoxicity and reactive oxygen species induced by single-walled carbon nanotubes and C₆₀ fullerenes in the FE1-Muta Mouse lung epithelial cells*. Environ Mol Mutagen 2008;49:476-87.
- Folkmann, JK, Risom L, Jacobsen NR, Wallin H, Loft S, Møller P. *Oxidatively damaged DNA in rats exposed by oral gavage to C₆₀-fullerenes and single-walled carbon nanotubes*. Environ Health Perspect 2009;117:703-8.
- Danielsen PH, Risom L, Wallin H, Autrup H, Vogel U, Loft S, Møller P. *DNA damage in rats after a single oral exposure to diesel exhaust particles*. Mutat Res 2007;337:49-55.
- Carr KE, Hazzard RA, Reid S, Hodges GM. *The effect of size on uptake of orally administered latex microparticles in the small intestine and transport to mesenteric lymph nodes*. Pharm Res 1996;13:1205-09.
- Yamago S, Tokuyama H, Nakamura E, Kikuchi K, Kananishi S, Sueki K, Nakahara H, Enomoto S, Ambe F. *In vivo biological behavior of a water-miscible fullerene: ¹⁴C labeling, absorption, distribution, excretion and acute toxicity*. Chem Biol 1995;2:385-9.
- Kamat JP, Devasagayam TP, Priyadarsini KI, Mohan H. *Reactive oxygen species mediated membrane damage induced by fullerene derivatives and its possible biological implications*. Toxicology 2000;155:55-61.
- Yamakoshi Y, Umezawa N, Ryu A, Arakane K, Miyata N, Goda Y, Masumizu T, Nagano T. *Active oxygen species generated from photo-excited fullerene (C₆₀) as potential medicines: O₂^{-*} versus ¹O₂*. J Am Chem Soc 2003;125:12803-9.
- Manna SK, Sarkar S, Barr J, Wise K, Barrera EV, Jejelowo O, Rice-Ficht AC, Ramesh GT. *Single-walled carbon nanotube induces oxidative stress and activates nuclear transcription factor-kappaB in human keratinocytes*. Nano Lett 2005;5:1676-84.
- Pacurari M, Yin XJ, Zhao J, Ding M, Leonard SS, Schwegler-Berry D, Ducatman BS, Sbarra D, Hoover MD, Castranova V, Vallyathan V. *Raw single-walled carbon nanotubes induce oxidative stress and activate MAPKs, AP-1, NF-kappaB, and akt in normal and malignant human mesothelial cells*. Environ Health Perspect 2008;116:1211-17.
- Yamaguchi R, Hirano T, Ootsuyama Y, Asami S, Tsurudome Y, Fukada S, Yamato H, Tsuda T, Tanaka I, Kasai H. *Increased 8-hydroxyguanine in DNA and its repair activity in hamster and rat lung after intratracheal instillation of crocidolite asbestos*. Jpn J Cancer Res 1999;90:505-9.
- Jacobsen NR, Møller P, Jensen KA, Vogel U, Ladefoged O, Loft S, Wallin H. *Lung inflammation and genotoxicity following pulmonary exposure to nanoparticles in ApoE^{-/-} mice*. Part Fibre Toxicol 2009;6:2.

Skifteholdsarbejde, søvnighed og 6-sulfatoxymelatonin

Af Åse Marie Hansen¹, Anne Helene Garde¹, Johnni Hansen²

Baggrund

Skæve arbejdstider, det vil sige arbejde uden for almindelig dagtid, er et vilkår i mange brancher. Især i jobs, hvor man har med mennesker at gøre. Blandt personer, som arbejder med servering, i politi/fængsel, som plejepersonale på hospitaler og i ældreplejen, rapporterer 40-70 %, at de arbejder uden for almindelig dagarbejdstid mellem kl. 7 og 17. Der er dog på det seneste tilsyneladende ikke sket de store ændringer i andelen, som arbejder på skæve tidspunkter (1).

Medarbejdere med skæve arbejdstider, især natarbejde, oplever hyppigere en række gener end medarbejdere, der arbejder om dagen. Det er især søvnproblemer, træthed, irritabilitet og problemer med maven (enten hård eller løs mave). Disse problemer går som regel over i perioder uden natarbejde. Skæve arbejdstider kan være tilrettelagt på mange forskellige måder, hvilket har betydning for forekomsten af gener. Medarbejdere med skiftende arbejdstider, der roterer med uret, altså dag → aften → nat oplever færre søvnproblemer end medarbejdere med baglæns roterende skift, altså aften → dag → nat (2). Arbejdstagere med fast natarbejde sover mindre end arbejdstagere med fast aften- eller dagarbejde. Natarbejdere i blandede skift sover mindre end natarbejdere med faste skift (3).

Der er mistanke om, at personer med skæve arbejdstider har øget risiko for hjerte-kar-sygdomme og visse kræftformer, herunder især kræft i bryst- og blærehalskirtel. Således har en ekspertgruppe under WHO i efteråret 2007 konkluderet, at skifteholdsarbejde, der forstyrrer kroppens naturlige døgnrytme, sandsynlig-

vis er kræftfremkaldende. Derfor er skifteholdsarbejde kommet på WHO's liste over kræftfremkaldende påvirkninger under Gruppe 2A: Sandsynligvis kræftfremkaldende for mennesker (Group 2A: Probably carcinogenic to humans) (4).

Melatonin er ”mørkets hormon” og en af hovedfunktionerne er regulering af døgnrytmen, idet udsættelse for lys har afgørende betydning for produktion og frigivelse af melatonin til blodbanen. Melatonin har sandsynligvis en beskyttende virkning over for visse kræftformer, især de østrogenfølsomme, som f.eks. brystkræft og prostatakræft. Til indirekte støtte for melatoninhypotesen er det vist, at blinde kvinder og mænd har en 20-50 % reduktion i brystkræfttrisikoen, og en ca. 30 % reduktion i risikoen for prostatakræft sammenlignet med seende. Der findes tillige talrige forsøg med dyr og cellekulturer, der underbygger melatoninhypotesen, der blev fremsat af Richard Stevens for over 20 år siden (5,6). Endelig er der mistanke om, at manglende søvn via manglende melatoninproduktion også bidrager til øget risiko for visse kræftformer (7).

Frigivelse af melatonin fra hjernen til blodet styres overvejende af lyset via øjnene og er normalt størst om natten, når det er mørkt, og mindst om dagen, når det er lyst. Den højeste koncentration af melatonin er mellem kl. 2 og 3 under normale betingelser (8). Ved udsættelse for lys om natten bliver melatoninproduktionen i hjernen hæmmet, hvorved melatoninkoncentrationen i blodet falder. Halveringstiden af melatonin i blodet er ca. 35-50 minutter, og det nedbrydes hovedsageligt i leveren. Den vigtigste metabolit i urinen, 6-sulfatoxymelatonin, afspejler koncentration i blodet (9). Flere undersøgelser peger på, at arbejde om aftenen eller om natten, med deraf følgende udsættelse for lys om natten, medfører, at døgnets melato-

1 Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

2 Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse

ninproduktion bliver mindre end ved normal regelmæssig søvn om natten. Forklaringen på denne sammenhæng kan være nedsat melatoninproduktion på grund af udsættelse for lys i den periode, hvor melatoninproduktionen normalt er høj (8).

Udsættelse for lys om natten er desuden kendt for at reducere søvnighed, og indtagelse af melatonin kan under visse betingelser øge søvnighed. Koncentrationen af melatonin tyder således på at have betydning for søvnighed (10).

Formålet med denne undersøgelse var at belyse virkningen af forskellige arbejdstider. I alt seks forskellige arbejdstidsformer blev sammenlignet. Det drejede sig om arbejde på faste tidspunkter, der yderligere kan opdeles i dag, aften eller nat, eller arbejde i blandede skift med tilsvarende underopdeling. For alle seks typer blev der målt på både en arbejdsdag og en fridag. Udfaldene var henholdsvis søvnighed, søvnlængde og 6-sulfatoxymelatonin. Et andet formål var at relatere selvrapporeret søvnighed til koncentrationen af 6-sulfatoxymelatonin i urinen (11,12).

Design

Deltagerne blev rekrutteret gennem kontakter på et hospital (N = 28) omkring efterårsjævndøgn (september - oktober 2003) og ved annoncering i fagforeningstidsskriftet "Sygeplejersken" (N = 143) omkring forårsjævndøgn (marts - april 2004).

I alt 171 sygeplejersker blev inkluderet i undersøgelsen. Af deltagerne arbejdede 89 sygeplejersker i faste skift: 27 sygeplejersker i dagvagt, 12 sygeplejersker i aftenvagt og 50 sygeplejersker i nattevagt. Yderligere 82 sygeplejersker arbejdede i blandede skift. Data blev indsamlet i løbet af en dag- (N = 17), aften- (N = 14) eller nattevagt (N = 50). Dagarbejde blev defineret som arbejde, hvor arbejdstiden hovedsageligt var mellem kl. 7:00 og 15:00. For aftenskiift var det mellem kl. 15:00 og 23:00 og for natarbejde mellem kl. 23:00 og 7:00.

Det giver mulighed for at sammenligne:

- dag-, aften- og nattevagter,
- faste og skiftende vagter, og
- arbejdsdage og fridage.

Spot-urinprøver blev indsamlet ved hver urinladning i løbet af 24 timer fra deltagerne på en arbejdsdag og på en fridag (min. 3 døgn efter arbejde) og analyseret for 6-sulfatoxymelatonin. På dagen for prøvetagning af urin udfyldte deltagerne en dagbog om søvn. En deltager blev udelukket på grund af ufuldstændige data. Fire sygeplejersker, der arbejdede om natten (tre i faste og en i blandede skift), blev udelukket på grund af indtagelse af sovemedicin. Således bestod den endelige undersøgelsesgruppe af 166 ikke-gravide, kvindelige sygeplejersker i alderen fra 25 til 63 år (gennemsnitlig 42 år (SD = 10)).

Søvnlængde

Søvnlængde den foregående nat blev vurderet ud fra spørgeskemaer som forskellen mellem sengetid og opvågningstidspunkt minus den tid, det tog at falde i søvn.

Søvnighed

Søvnighed blev vurderet ved brug af Karolinska søvnighedsskala (KSS), hver gang der blev indsamlet en urinprøve. Spørgsmålene omhandler forholdet mellem søvnighed og vågenhed på en skala fra 1-9. Der var forklaringer på nogle af punkterne: 1 = meget vågen, 3 = vågen, 5 = hverken vågen eller søvnig, 7 = søvnig, men ikke anstrengende at holde sig vågen, og 9 = meget søvnig, kæmper mod søvnen, anstrengende at holde sig vågen (13).

Måling af 6-sulfatoxymelatonin

En enzymatisk immunkemisk metode (ELISA fra IBL, Hamburg, Tyskland) blev anvendt til bestemmelse af 6-sulfatoxymelatonin i urin. Prøvevolumen var 50 µl, kalibreringsopløsningerne var fra 1,7-1300 nmol/l, og inkubationstid var 2 timer ved 20 °C. I alt 2.398 urinprøver blev analyseret.

Resultater

Tabel 1 viser udvalgte karakteristika for deltagere opdelt på dag-, aften- og natarbejde i blandede og faste skift. Sygeplejersker i faste skift var i gennemsnit 7-9 år ældre, der var flere postmenopausale, og de havde flere børn end sygeplejersker i blandede skift. Blandt alle sygeplejersker var søvnlængden kortere på arbejdsdage (fra 6,1 til 6,8 timer) sammenlignet med fridage (fra 7,8 - 8,7 timer), afhængig af hvordan arbejdet var tilrettelagt.

Figur 1 viser koncentrationer af 6-sulfatoxymelatonin i urin fra sygeplejersker, som havde dag-, aften- og natarbejde i blandede og faste skift på en arbejdsdag og en fridag. Sygeplejersker i nattevagt havde generelt lavere koncentration af 6-sulfatoxymelatonin i urin på en arbejdsdag sammenlignet med dagarbejdere ($p < 0,01$) i faste eller blandede vagter. Der blev ikke fundet forskelle mellem arbejdsdag og fri-

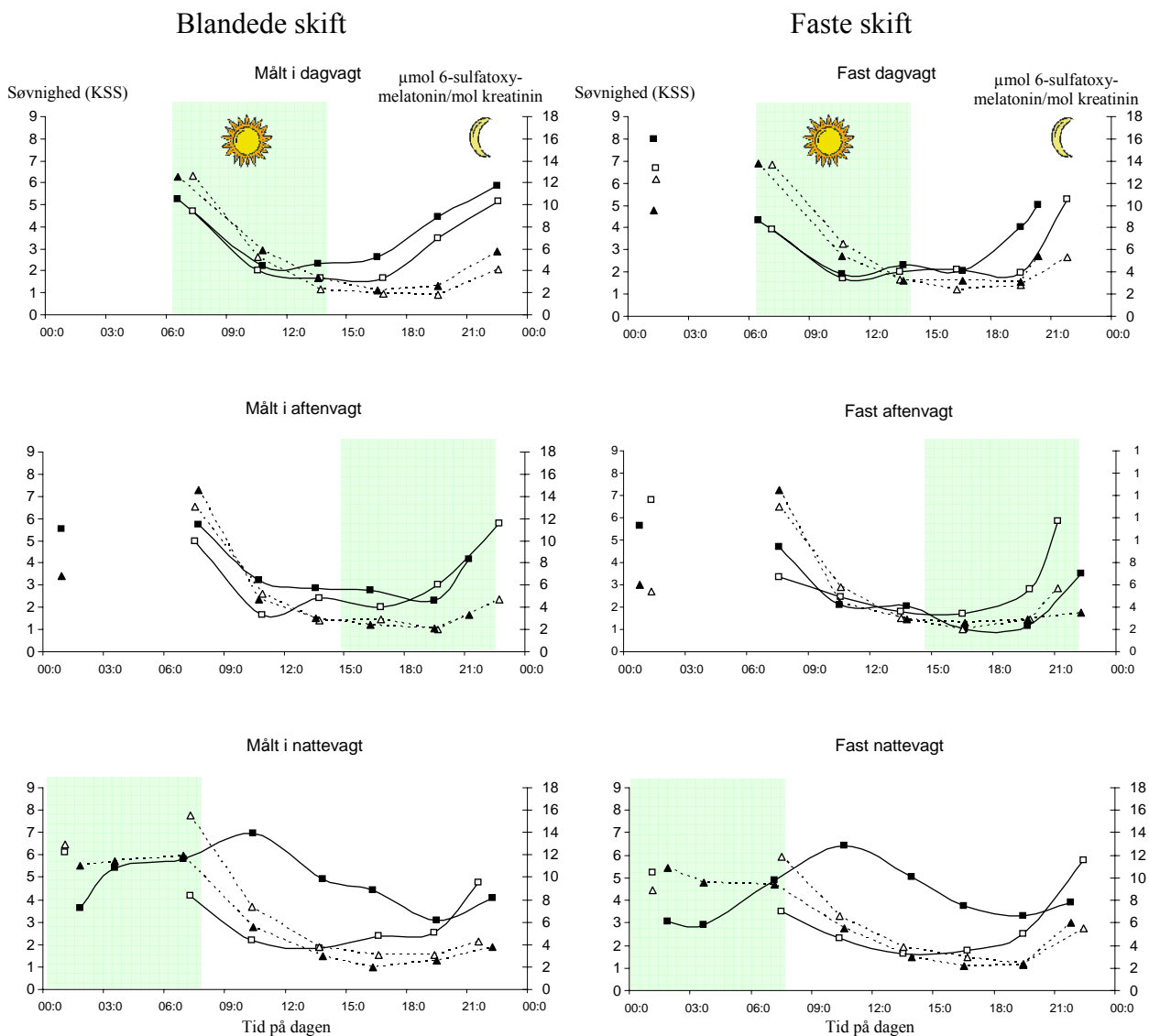
dag for sygeplejersker i dag- og aftenvagt, uanset om det var faste og blandede skift. Der var en tendens til, at sygeplejersker i fast natarbejde udskilte mindre 6-sulfatoxymelatonin i urin sammenlignet med sygeplejersker i blandede vagter på natarbejde ($p = 0,16$). Alle statistiske modeller blev kontrolleret for alder, Body mass index (BMI), rygning, antal børnefødsler, alder ved første barns fødsel og menopausal status.

Søvnighed afhang både af typen af skift, arbejdstidspunktet, om det var en arbejdsdag eller fridag og tidspunktet på dagen ($p < 0,001$) (figur 1). Analyser af udvalgte data viser, at sygeplejersker i dagvagt var mere søvnige på en arbejdsdag sammenlignet med en fridag ($p = 0,022$). For sygeplejersker i aftenarbejde var der forskel på søvnighedsprofilen på arbejdsdage og fridage ($p < 0,001$ for interaktionsledet mellem arbejdsdagen og tidspunkt for prøvetagning), og sygeplejersker med blandede

Tabel 1. Demografiske data for 171 sygeplejersker i blandede skift (målt i en dag-, aften- og nattevagt) og i faste dag-, aften- og natskift.

| | | Blandede skift (målt i vagt) | | | Faste skift | | | P-værdi* |
|---|-----------------------------|---------------------------------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|----------|
| | | Dag | Aften | Nat | Dag | Aften | Nat | |
| | N | 17 | 14 | 50 | 27 | 12 | 50 | |
| Alder | Middel (år) | 39,8 | 33,8 | 37,2 | 44,7 | 45,7 | 48,1 | < ,001 |
| | Range | 29,7-55,6 | 24,6-51,8 | 25,9-57,7 | 26,2-58,2 | 35,1-54,8 | 24,5-62,5 | |
| Body mass index (BMI) | Middel (kg/m ²) | 22,7 | 22,8 | 29,3 | 22,3 | 23,4 | 31,3 | 0,95 |
| | Range | 18,8-25,7 | 19,5-30,9 | 18,5-33,8 | 17,9-27,7 | 18,2-26,8 | 18,4-33,7 | |
| Søvnlængde (Arbejdsdag) | Middel (timer) | 6,8 | 6,7 | 6,1 | 6,5 | 6,8 | 6,3 | 0,85 |
| | Range | 5,9-8,4 | 5,2-9,3 | 1,2-9,6 | 4,7-8,7 | 5,2-10,7 | 3,0-18,7 | |
| Søvnlængde (Fridag) | Middel (timer) | 7,8 | 7,9 | 8,6 | 8,4 | 8,7 | 7,8 | 0,12 |
| | Range | 5,7-10,7 | 6,2-9,9 | 4,3-12,0 | 5,2-22,5 | 6,7-21,0 | 2,8-12,7 | |
| Andel rygere | % | 59 | 21 | 42 | 41 | 58 | 46 | 0,69 |
| Alkoholindtag (over 1 genstand om ugen) | % | 65 | 79 | 72 | 81 | 58 | 54 | 0,24 |
| Andel post menopause | % | 18 | 7 | 10 | 26 | 33 | 42 | < ,001 |
| Antal fødsler | Middel (N) | 1,1 | 0,9 | 1,1 | 1,7 | 1,8 | 1,8 | < ,001 |
| | Range | 0-3 | 0-3 | 0-3 | 0-4 | 0-3 | 0-4 | |

*P-værdi for test mellem de 6 grupper.



Figur 1. Figuren viser hvordan sygeplejersker i blandede og faste skift oplevede søvnighed (fuldt optrukken linie) og udskilte 6-sulfatoxymelatonin (stiplet linie) på en arbejdsdag (sort trekant og firkant) og en fridag (åben trekant og firkant). Det grønne område viser arbejdstiden.

vagter oplevede mere søvnighed end sygeplejersker på faste skift ($p = 0,007$). Blandt sygeplejersker med natarbejde var der forskel på søvnighedsprofilen på arbejdsdage og fridage ($p < 0,001$ for interaktionsleddet mellem arbejdsdagen og tidspunkt for prøvetagning). Søvnighed var også påvirket af dag-, aften- eller natte skift ($p = 0,028$ for interaktionsleddet mellem vagt og prøvetagningstidspunkt).

Søvnighed var positivt korreleret med urinkoncentrationer af 6-sulfatoxymelatonin ($Rho = 0,243$, $p < 0,001$). Analyser af udvalgte data viste positive korrelationer på både arbejdsdage og fridage for alle typer af skift ($Rho = 0,184-0,528$) bortset fra arbejdsdagen for sygeplejersker i fast natte skift ($Rho = 0,012$, $p = 0,831$).

Diskussion

Natarbejde, men ikke aftenarbejde, påvirker udskillelsen af 6-sulfatoxymelatonin, graden af søvnighed og søvnlængden. Sammenlignet med dag- og aftenarbejde udskiller personer med fast natarbejde mindre 6-sulfatoxymelatonin på en arbejdsdag og en fridag, mens personer med natarbejde i blandede vagter kun udskilte mindre 6-sulfatoxymelatonin på en arbejdsdag.

Ligesom i en række andre undersøgelser fandt vi også, at søvnmangel og søvnighed opleves ofte i forbindelse med natarbejde. Desuden fandt vi, at de samme sygeplejersker sover længere på fridage sammenlignet med arbejdsdage. Noget tyder altså på, at den kortere søvnlængde på natarbejde blev kompenseret for i løbet af fridage blandt sygeplejersker med blandede skift. Dårlig søvn ser i dette studie derfor ud til at være relateret til arbejdet snarere end at være en personlig egenskab.

Hos mennesker stiger melatoninproduktionen samtidig med tilbøjeligheden til at falde i søvn om aftenen, og indtagelse af melatonin kan øge søvnighed. Det har derfor været diskuteret, om sammenhængen mellem søvnighed og natarbejde gik gennem melatonin. Vi fandt en korrelation mellem søvnighed og koncentrationer af 6-sulfatoxymelatonin blandt sygeplejersker på en arbejdsdag. Det ser dog ud til, at relationen mellem søvnighed og 6-sulfatoxymelatonin blev forstyrret for sygeplejersker med natarbejde (figur 1). Resultaterne af denne undersøgelse understøtter derfor, at virkningerne af lys på søvnighed ikke nødvendigvis er medieret af melatonin, og at indflydelsen fra endogen melatonin på søvnighed er begrænset.

Tidligere undersøgelser har vist, at arbejdstagere med søvnproblemer forlader skifteholdsarbejde oftere end arbejdstagere, der ikke oplever disse problemer (14). Dette ville resultere i en højere andel af sygeplejersker, der sover bedre i løbet af en periode med arbejde om natten, i den faste natarbejdsgruppe, sammenlignet med de andre grupper. Således kan det være, at gruppen af sygeplejersker på faste

skift sover bedre, når de arbejder om natten, end sygeplejersker, der foretrækker dag- eller aftenskiift, men som er tvunget til lejlighedsvis natarbejde.

Styrker og svagheder

Styrken i denne undersøgelse var det relativt høje deltagerantal ($n = 166$) og urinprøver ($n = 2.398$), en 24-timers prøvetagningsstrategi og et design, som gav os mulighed for at sammenligne seks forskellige typer af skift. Yderligere kan sammenligninger foretages mellem arbejdsdage og fridage i det samme individ for alle typer skift. Undersøgelsen havde også nogle begrænsninger. I Danmark har mange sygeplejersker på fast natarbejde 7 nattevagter i træk, mens sygeplejersker på blandede vagter normalt har færre. Sygeplejersker på faste vagter er derfor mere tilbøjelige til at have den samme vagt flere dage i træk. For at sammenligne de faste og blandede vagter var sygeplejerskerne blevet instrueret i at indsamle data på den anden eller tredje arbejdsdag eller fridag. Et tidligere studie har vist mere søvnighed den første nat i et skift (15). Dette kan have tilføjet materialet mere variation og dermed medført mindre statistisk styrke. Desværre blev det ikke registreret, hvor mange arbejdsdage/fridage, sygeplejerskerne havde haft før indsamlingen af prøver. Sygeplejerskerne kunne frit vælge en arbejdsdag og en fridag, hvor de ville svare på spørgeskemaer og indsamle urinprøver. Det betyder, at vi ikke ved om deltagerne har haft en fridag eller en arbejdsdag før forsøgsdagen.

Konklusion

Natarbejde påvirker udskillelsen af 6-sulfatoxymelatonin, mens dag- og aftenarbejde (der slutter kl. 23) ikke gør. Sygeplejersker i faste nattevagter påvirkes mest, idet udskillelse af 6-sulfatoxymelatonin også er mindre på en fridag - dette kan skyldes, at sygeplejerskerne med fast nattevagt har haft flere nattevagter i træk end sygeplejersken med skiftende nattevagter, og derfor i højere grad har fået vendt døgnrytmen. Søvnighed korrelerer med udskillelse af 6-sulfatoxymelatonin i dag- og aftenarbejde, men ikke i natarbejde.

Denne artikel bygger på fund i 2 tidligere artikler af samme forfattere (11,12).

Yderligere oplysninger: Åse Marie Hansen.

aamh@arbejdsmiljoforskning.dk

Referencer

1. Burr H, Albertsen K. *Arbejdstid. Hvem har skæve arbejdstider, og hvordan er balancen mellem privatliv og arbejdsliv?* 2006. København, Arbejdsmiljøinstituttet. Arbejdsmiljø i Danmark 2005. Ref Type: Pamphlet.
2. Härmä M, Tarja H, Irja K, Mikael S, Jussi V, Anne B, Pertti M. *A controlled intervention study on the effects of a very rapidly forward rotating shift system on sleep-wakefulness and well-being among young and elderly shift workers.* Int J Psychophysiol 2006;59(1):70-9.
3. Pilcher JJ, Lambert BJ, Huffcutt AI. *Differential effects of permanent and rotating shifts on self-report sleep length: a meta-analytic review.* Sleep 2000;23(2):155-63.
4. *Shift-work, painting and fire-fighting.* Vol 98. International Agency for Research on Cancer ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2009.
5. Stevens RG. *Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence.* Int J Epidemiol 2009.
6. Stevens RG. *Electric light causes cancer? Surely you're joking, Mr. Stevens.* Mutat Res 2009.
7. Blask DE. *Melatonin, sleep disturbance and cancer risk.* Sleep Med Rev 2009;13(4):257-64.
8. Dawson D, Encel N. *Melatonin and sleep in humans.* J Pineal Res 1993;15:1-12.
9. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, Ronda JM, Silva EJ, Allan JS, Emens JS, Dijk D-J, Kronauer RE. *Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker.* Science 1999;284(5423):2177-81.
10. Arendt J, Van Someren EJ, Appleton R, Skene DJ, Akerstedt T. *Clinical update: melatonin and sleep disorders.* Clin Med 2008;8(4):381-3.
11. Hansen ÅM, Garde AH, Hansen J. *Diurnal Urinary 6-Sulfatoxymelatonin Levels among Healthy Danish Nurses during Work and Leisure Time.* Chronobiology International: The Journal of Biological & Medical Rhythm Research 2006;23(6):1203-15.
12. Garde AH, Hansen ÅM, Hansen J. *Sleep length and quality, sleepiness and urinary melatonin among healthy Danish nurses with shift work during work and leisure time.* Int Arch Occup Environ Health 2009.
13. Åkerstedt T, Gillberg M. *Subjective and objective sleepiness in the active individual.* Int J Neurosci 1990;52(1-2):29-37.
14. van Amelsvoort LG, Jansen NW, Swaen GM, van den Brandt PA, Kant I. *Direction of shift rotation among three-shift workers in relation to psychological health and work-family conflict.* Scand J Work Environ Health 2004;30(2):149-56.
15. Hakola T, Härmä MI, Laitinen JT. *Circadian adjustment of men and women to night work.* Scand J Work Environ Health 1996;22(2):133-8.

Årsberetning

Årsberetning 2008. Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed, Glostrup Hospital, Region Hovedstaden. Årsberetningen kan bestilles hos Birgitte Pickering, bipi@glo.regionh.dk.

Miljøbetingset høreskade: Synergistisk interaktion ved samtidig udsættelse for toluen og støj er særlig farlig i forbindelse med impulsholdig støj.

Af Søren Peter Lund, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

Baggrund

Arbejdsbetingset høreskade er stadig en af de hyppigst anmeldte arbejdsbetingsede lidelser, og gennem de sidste 10 år har høreskade udgjort ca. 12 % af det samlede antal anmeldte lidelser til Arbejdsskaderregisteret (1). Antallet af anmeldelser om høreskade har siden 1999 ret konstant udgjort ca. 1.500 årligt, men af disse henlægges eller afvises mere end 2/3. Til gengæld får hovedparten af dem, der får anerkendt deres hørenedsættelse som en arbejdsbetingset høreskade, også udbetalt erstatning. Besværlighederne med at få anerkendt en høreskade og den relativt begrænsede erstatning, der i givet fald tilkendes, har givet anledning til formodninger om, at det reelle antal af arbejdsbetingsede høreskader er væsentligt større end det antal, der rent faktisk både anmeldes og tilkendes erstatning.

I mere end 40 år har der været konsensus om, at arbejdsbetingset høreskade skyldes støjudsættelse på arbejdspladsen og kan tilskrives den akkumulerede akustiske energi, der rammer øret i løbet af et givet tidsrum. Dette internationalt anerkendte princip er nedfældet i ISO 1999:1990 (2), der angiver, at risikoen for støjbetingset høreskade stiger med den målte støjbelastning (L_{eq}) over en given periode (3) og ligger til grund for fastsættelsen af aktionsværdier (grænseværdier) for støjudsættelsen i arbejdsmiljøet. I EU er reglerne for støjudsættelse på arbejdspladsen fastsat i EUs støjdirektiv (4), der angiver minimumsforskrifter inden for EU. I Danmark er EU-direktivet gennemført ved At-vejledning D6.1 fra 2007 (5), som fastsætter, at ingen må udsættes for en støjbelastning på over 85 dB(A) eller en spidsværdi på over 137 dB(C). En støjbelastning på 85 dB(A)

svarer til et gennemsnitligt lydtryksniveau på 85 dB(A) over en periode på 8 timer, 88dB(A) i 4 timer eller 91 dB(A) i 2 timer, etc. Angivelsen af støjbelastningen i dB(A) fortæller, at det gennemsnitlige lydtryksniveau målt i dB (sound pressure level = SPL) er A-vægtet, dvs. at det målte niveau er tilpasset en filterfunktion på basis af følsomheden af den menneskelige hørelse (6). Målinger af spidsværdier (peak eller max. værdier) er C-vægtet, hvilket i praksis ligger tæt på det uvægtede niveau målt i dB SPL, da C-filteret i al væsentlighed kun fjerner de laveste frekvenser.

Eksperimentelle undersøgelser på forsøgsdyr er alternativ til epidemiologiske undersøgelser og er særlig nødvendige til undersøgelser af mekanismer og de initiale effekter af miljø-mæssige påvirkninger, fordi man her kan få styr på udsættelsesforholdene. Til gengæld er forsøgsdyr forskellige fra mennesker, og der kan være vanskeligheder med at fortolke resultaterne fra dyreforsøg. Eksempelvis har stort set alle forsøgsdyr højfrekvent hørelse, dvs. de hører toner med frekvenser langt over grænsen for den menneskelige hørelse på ca. 20 kHz (~20.000 svingninger i sekundet). Der kan således nemt opstå misforståelser med hensyn til den støjbelastning, som mennesker udsættes for under eksempelvis en arbejdsdag, og den støjbelastning, der i et eksperimentelt studie har givet anledning til høreskade. Det er imidlertid et helt grundlæggende forhold, at højfrekvent hørelse, og dermed høretærsklerne ved de høje toner, hos alle pattedyr er afhængig af en aktiv forstærkning i det Cortiske organ, det indre øre. Da kraftig støj særlig skader hørelsens aktive medvirken, er forsøgsdyrs højfrekvente hørelse kun et problem, fordi man ikke umiddelbart kan bruge de

samme parametre og måleapparater, som anvendes til beskrivelse af lyd og støj i humane sammenhænge. Det kan derfor ikke nytte noget at angive forsøgsdyrenes støjbelastning med en A-vægtning som dB(A); den må angives enten C-vægtet som dB(C) eller uvægtet som dB SPL.

Høretabet fra kontinuerlig støjudsættelse kan forøges af en række andre risikofaktorer, herunder samtidig udsættelse for impulsstøj, visse ototoksiske lægemidler, helkropsvibrationer, kulilte eller organiske opløsningsmidler (7,8). Udsættelse for visse organiske opløsningsmidler, som toluen, styren, ethylbenzen, viser additiv eller synergistisk effekt med støj i dyreforsøg (9,10), men også blandt styreneksponerede ansatte på f.eks. bådværfter er der fundet additiv effekt mellem styren- og støjudsættelse for udvikling af høretab (11,12,13,14). Kulilte udviser en potenserende effekt i forbindelse med udsættelse for støj i forsøgsdyr, og i dette tilfælde er det en klar synergistisk effekt, fordi udsættelse for kulilte uden støj ikke giver anledning til høreskade (9,15).

Særlig udsættelse for impulsstøj, dvs. støj med mange høje spidsværdier, er selv ved moderate støjniveauer i stand til at forårsage ganske betydelige høretab hos forsøgsdyr på ganske kort tid (16,17). Det er almindeligt accepteret, at impulsstøj giver flere høreskader end kontinuerlig, enslydende støj (18,19), og derfor har Arbejdsgivningen en regel om, at hvis der er mere end en støjimpuls pr. minut på mere end 115 dB(C), så skal der foretages et tillæg på 5 dB(A) ved måling af støjbelastningen. Denne regel er ret unik, og selvom ISO 1999 faktisk anbefaler dette tillæg ved impulsholdig støj, har den ikke vundet indpas i andre lande end Danmark. Der er imidlertid ikke megen videnskabelig dokumentation for et tillæg på netop 5 dB, og det kan derfor være utilstrækkeligt.

Effekten af impulsstøj er meget svær at undersøge i epidemiologiske studier, fordi impulsstøj er relativt svær at måle og ofte kun udgør en lille del af en samlet støjbelastning. Her er eksperimentelle studier et alternativ til belys-

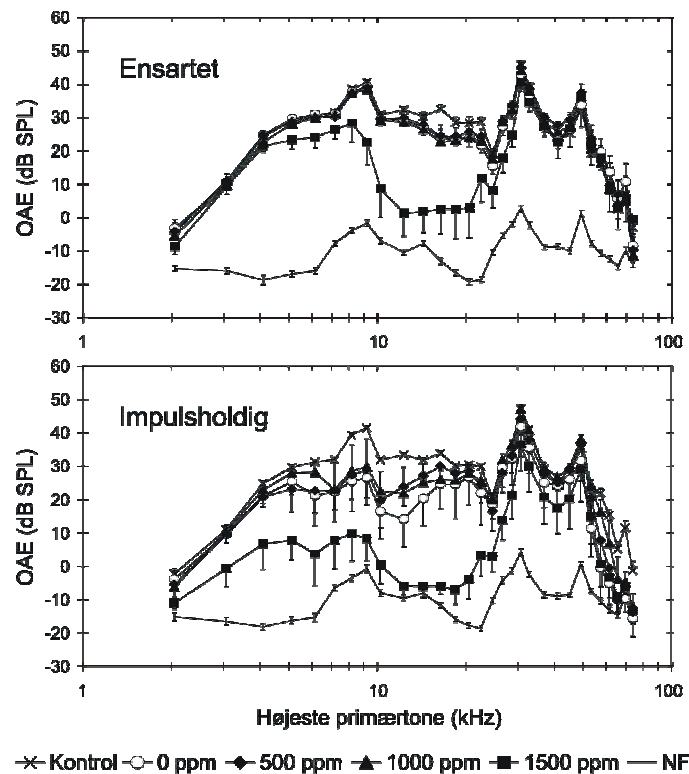
ning af faren for høreskade fra impulsstøj. Den aktuelle undersøgelse blev iværksat ud fra en hypotese om, at faren for høreskade stiger betydeligt ved udsættelse for flere kemiske stoffer samtidigt, og særligt i forbindelse med impulsholdig støj, fordi den høreskadende effekt af impulsstøj ikke falder ind under det gældende paradigme for risikovurderingen af støjudsættelse.

Metoder

Undersøgelsen er foretaget på forsøgsdyr (Wistar hanrotter, MOL:Wist Han) i grupper på 12 rotter, der blev eksponeret for støj og toluen, enten alene eller i kombination, 6 timer hver dag i 10 dage, i særlige klimakamre. Støjen blev genereret enten som ensartet bredbåndsstøj (4-24 kHz) eller som ensartet bredbåndsstøj med intermitterende støjimpulser på 130 dB, og i begge tilfælde svarer de 6 timers støjudsættelse til en daglig støjbelastning (Leq8timer) på 90.8 dB SPL. Den kemiske eksponering var på 0 ppm, 500 ppm, 1000 og 1500 ppm toluen. Rotternes høretærskler blev testet ved 4, 8, 16, 32 og 64 kHz (audiogram) ved hjernestammeaudiometri før og 14 dage efter eksponeringens ophør. Endvidere blev hørelsen testet med distortionsprodukt otoakustisk emission (DPOAE) ved 30 forskellige frekvenser af de primære inputtoner, således at et DP-gram svarende til audiogrammet (16,20) før og efter eksponeringen kan afbildes (se figur 1 og 2).

Resultater

DPOAE betyder i praksis, at man ved input af to primærtone i øregangen kan måle styrken af en tredje tone med en mikrofon. De to toner har frekvenserne f_1 (laveste primær tone) og f_2 (højeste primær tone) med et relativt forhold på $f_2=1,23 \times f_1$, og herved kan man måle en lyd (et distortionsprodukt) med frekvensen $2 \times f_1 - f_2$. Den oto-akustiske emission er knyttet til de ydre hårcellers aktivitet og er altså et udtryk for de ydre hårcellers tilstedeværelse og aktive medvirken i hørelsen. Tab af oto-akustisk emission er således et indirekte tegn på beskadigelse af det Cortiske organ, og tabet af disse

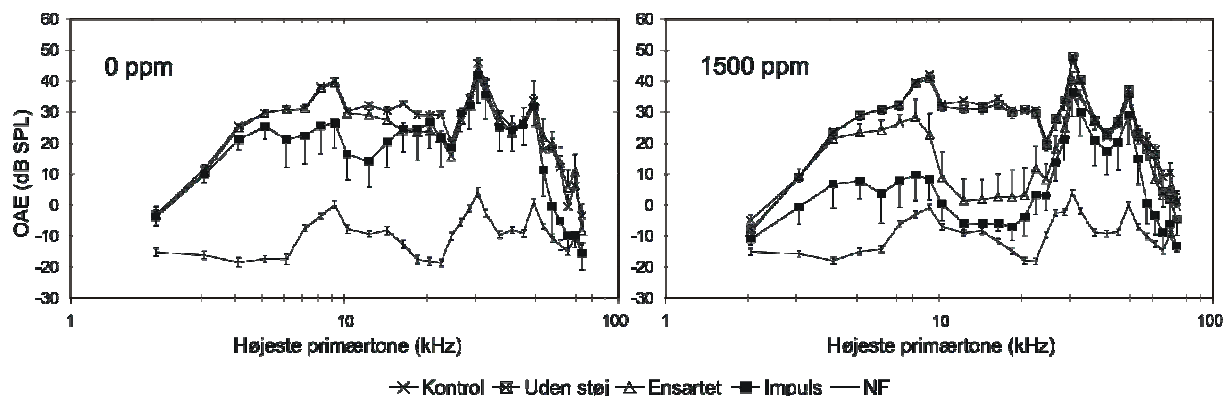


Figur 1. DP-grammer fra grupper af rotter (hver på n=10-12) to uger efter kombineret udsættelse for enten ensartet (øverste diagram) eller impulsholdig støj (nederste diagram) med samme støjbekæmpelse ($L_{eq8timer} = 90,8$ dB SPL) og enten 0 ppm, 500 ppm, 1000 ppm eller 1500 ppm toluen. Hvert punkt markerer middelværdi med indikation af 95 % konfidensintervaller. NF angiver støjgulvet, dvs. niveauet for baggrundsstøjen, bestemt som middelværdien af målingerne i de nærmeste frekvensintervaller. Hvis baggrundsstøjen ved en given måling har frekvensmæssig tilfældig karakter, kan støjgulvet sænkes 3 dB, hver gang man fordobler antallet af målinger.

sansceller er et udtryk for den forringelse af høreevnen, der følger med et støjbetinget høretab (20,21). Fuldstændigt tab af de ydre hårcellers aktivitet betyder et høretab på 50-60 dB, såfremt de indre hårceller stadig er intakte. Ved ændringer i høretærskler under denne grænse på 50-60 dB er korrelationen mellem forøgede høretærskler og tabet af oto-akustisk emission ved de målte frekvenser meget høj. Ved 16 kHz er korrelationskoefficienten således estimeret til 0,87 ($r^2 = 0,76$) og regressionskoefficienten er tæt på 1 ($a = 3,51 + 0,94xb$), således at der ved en given frekvens næsten er et forhold på 1:1 mellem øgning af høretærskler og tab af oto-akustisk emission målt ved samme frekvens af den højeste primærtone (f_2). Bestemmelse af et DP-gram er

således et effektivt redskab til eksperimentelle undersøgelser af høretab i forsøgsdyr, og derfor kan undersøgelsens resultater i al væsentlighed kunne vises ved præsentation af de eksponerede gruppers DP-grammer før og efter eksponering (20,21).

Figur 1. præsenterer undersøgelsens resultater for interaktionseffekten ved udsættelse for toluen og henholdsvis ensartet (bredbåndsstøj) og impulsholdig støj. Ensartet støj ($L_{eq8timer} = 90,8$ dB SPL) uden udsættelse for toluen (0 ppm) giver en marginal effekt i området 10-24 kHz, hvilket er det område, man forventer at se en høreskade på grund af den forstærkning, som dannelse af støjende bølger i rotternes øregang er årsag til (22). Ved udsættelse for



Figur 2. Diagrammet til venstre viser DP-grammer fra grupper af rotter med og uden udsættelse for henholdsvis ensartet og impulsholdig støj, men uden udsættelse for toluen (0 ppm). Diagrammet til højre viser effekten ved udsættelse for 1500 ppm toluen med og uden henholdsvis ensartet og impulsholdig støj, samt en kontrolgruppe uden udsættelse for hverken støj eller toluen. NF angiver støjgulvet, dvs. niveauet for baggrundsstøjen (se figur 1). Diagrammet er et uddrag af de samme data som i figur 1, men med tilføjelse af en gruppe udsat for 1500 ppm toluen, men uden udsættelse for støj. Der er tydelig synergistisk interaktion mellem effekten af toluenudsættelsen og udsættelsen for begge typer støj, men samtidig er impulsholdig støj mere høreskadende end ensartet støj med samme støjbelastning. Resultaterne viser klart, at impulsholdig støj er mere høreskadende end ensartet støj, og at impulsholdig støj kan være særdeles farlig i samspil med andre risikofaktorer for høreskade. De anvendte udsættelsesniveauer for støj (Leq8timer = 90,8 dB SPL) er i høj grad realistiske i det danske arbejdsmiljø.

ensartet støj er der ingen effekt af den samtidige udsættelse for henholdsvis 500 og 1000 ppm toluen, mens der ved 1500 ppm er en klar synergistisk effekt mellem udsættelsen for støj og toluen, hvilket er helt i overensstemmelse med hvad der er fundet i andre studier (23,24)

Ved den tilsvarende udsættelse for impulsholdig støj alene (0 ppm toluen) ved samme daglige støjbelastning ses der væsentligt større høretab over et frekvensområde 5-20 kHz samt i området over 32 kHz. Endvidere er der større variation inden for grupperne end der er i de tilsvarende grupper udsat for ensartet støj. Der synes imidlertid ikke at være nogen interaktion mellem den impulsholdige støjudsættelse for henholdsvis 500 ppm og 1000 ppm toluen. Ved 1500 ppm toluen er der en meget markant synergistisk effekt på høreevnen, der er særlig udtalt mellem 2 og 32 kHz.

Til sammenligning viser figur 2 interaktionen mellem udsættelse for ensartet og impulsholdig støj, henholdsvis med og uden udsættelse for

1500 ppm toluen. Det fremgår tydeligt, at effekten på høreevnen af de to typer støj er forholdsvis stor, og at den synergistiske interaktion mellem udsættelse for toluen og henholdsvis ensartet og impulsholdig støj enten er tilsvarende eller større. Da effekten tilsyneladende mættes ved den impulsholdige støj på 10-20 kHz og da der er relativt stor variation i de to grupper, er det ikke meningsfyldt at sætte tal på relationen mellem effekterne af henholdsvis ensartet og impulsholdig støj med og uden 1500 ppm toluen.

Diskussion

Undersøgelsen bekræfter, at der er synergistisk interaktion ved udsættelse for støj og toluen hos rotter, når toluenudsættelsen overstiger 1000 ppm (23,24). Den relativt høje toluenudsættelse, der skal til for at frembringe en høreskade hos rotter, skyldes flere forhold. For det første metaboliseres toluen meget hurtigere hos rotter end hos mennesker, og det ser ud til, at det er toluen, der direkte er årsag til hårcelletab i cochlea, mens metabolitterne fra

dets omsætning er inaktive (25). Endvidere vil rotten under eksponering ved inaktivitet være i stand til at nedsætte sit stofskifte og undgå at optage toluen ved inhalation. Såfremt man tvinger den til at bevæge sig i en trædemølle, ses der effekt på hørelsen ved væsentligt lavere eksponeringsniveau (26). Endeligt er der måske flere effekter af toluenudsættelse på hørelsen, da det ser ud til, at toluen hæmmer såvel stapediusrefleksen som den mediale olivocochleare refleks, hvilket betyder, at støjens vibrationer i mindre grad dæmpes med deraf øget skadevirkning til følge (27, 28).

Forsøget viser klart, at impulsholdig støj er langt mere høreskadende end ensartet støj, og at dette yderligere forværres ved tilstedeværelse af udsættelse for ototoksiske stoffer. Isoleret synes udsættelse for toluen alene ikke at udgøre en særlig stor risiko for høreskade ved den danske grænseværdi på 25 ppm (29), så problemet er måske snarere, at udsættelse for støj, og her helt særligt impulsstøj, er overordentligt udbredt, og at yderligere forekomst af risikofaktorer for høretab kan samvirke til et samlet højt risikoniveau. Den danske udmøntning af EUs støjbekendtgørelse sikrer med sit tillæg på 5 dB ved spidsværdier over 115 dB(C) bedre mod høreskade fra impulsholdig støj, men der synes i samspil med udsættelse for andre risikofaktorer for høreskade at være mulighed for, at risikoen for høreskade i relation til ISO 1999 er undervurderet.

Det er i den sammenhæng vigtigt at holde sig for øje, at presbycusis (aldersbetinget høretab) i en vis udstrækning inkluderer effekter fra støjudsættelse (30,31), således at man uden udsættelse for kraftig støj potentielt vil have en bedre hørelse i slutningen af arbejdslivet og den efterfølgende alderdom. Der er altså al mulig grund til at vægte forebyggelse af høreskade væsentligt mere end vi gør i dag, fordi vi lever længere og formentlig skal have et længere arbejdsliv, men også fordi vi i langt højere grad end tidligere har brug for at høre og forstå andre, både i vores arbejde og for at følge med på næsten alle områder af dagliglivet.

Yderligere oplysninger: Søren Peter Lund
spl@arbejdsmiljoforskning.dk

Referencer

1. Arbejdstilsynet. *Arbejdsskader – årsopgørelser*. <http://www.at.dk/sw5681.asp>
2. ISO 1999. *Acoustics, determination of occupational noise exposure and estimation of noise-induced hearing impairment*. Geneva: International Organization for Standardization, 1990.
3. Robinson DW. *Relations between hearing loss and noise exposure*. In: Burns W, Robinson DW (eds). *Hearing and noise in industry* (appendix 10). 1970 London: HMSO.
4. Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2003/10/EF af 6. februar 2003 om *minimumsforskrifter for sikkerhed og sundhed i forbindelse med arbejdstagernes eksponering for risici på grund af fysiske agenser (støj)*.
5. Arbejdstilsynet. *Støj*. At-vejledning D.6.1. Juli 2007. <http://www.at.dk/sw10715.asp>
6. Jensen JG, Nielsen PM. *Grundbog i støjbekæmpelse*. 1999 København: ASC. <http://www.arbejdsmiljobutikken.dk/> Søg på ”støjbekæmpelse”.
7. Boettcher FA, Henderson D, Gratton MA, Danielson RW, Byrne CD. *Synergistic interactions of noise and other ototraumatic agents*. *Ear Hear* 1987;7(4):192-212.
8. Henderson D, Subramaniam M, Boettcher FA. *Individual susceptibility to noise-induced hearing loss: an old topic revisited*. *Ear Hear* 1993; 14(3):152-68.
9. Fechter L. *Promotion of noise-induced hearing loss by chemical contaminants*. *J Toxicol Environ Health A* 2004; 67(8):727-40.
10. Hoet P, Lison D. *Otototoxicity of toluene and styrene: state of current knowledge*. *Crit Rev Toxicol* 2008;38(2):127-70.

-
11. Morata TC, Johnson AC, Nylen P, Svensson EB, Cheng J, Krieg EF, Lindblad AC, Ernstgård L, Franks J. *Audiometric findings in workers exposed to low levels of styrene and noise*. J Occup Environ Med 2002;44(9):806-14.
 12. Sliwińska-Kowalska M, Zamysłowska-Szmytko E, Szymczak W, Kotyło P, Fiszer M, Wesolowski W, Pawlaczyk-Luszczynska M. *Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise*. J Occup Environ Med 2003;45(1):15-24.
 13. Toppila E, Forsman P, Pyykkö I, Starck J, Tossavainen T, Uitti J, Oksa P. *Effect of styrene on postural stability among reinforced plastic boat plant workers in Finland*. J Occup Environ Med 2006;48(2):175-80.
 14. Triebig G, Bruckner T, Seeber A. *Occupational styrene exposure and hearing loss: a cohort study with repeated measurements*. Int Arch Occup Environ Health 2009;82(4):463-80.
 15. Fechter LD, Chen GD, Rao D. *Chemical Asphyxiants and Noise*. Noise Health 2002; 4(14):49-61.
 16. Lund SP, Kristiansen GB. *Hazards to hearing from combined exposure toluene and noise in rats*. Int J Occup Med Environ Health 2008; 21(1):1-11
 17. Hu BH, Henderson D, Nicotera TM. *Extremely rapid induction of outer hair cell apoptosis in the chinchilla cochlea following exposure to impulse noise*. Hear Res 2006;211:16-25.
 18. Henderson D, Hamernik RP. *Impulse noise: Critical review*. J Acoust Soc Am 1986;80(2): 569-84.
 19. Roberto M, Hamernik RP, Salvi RJ, Henderson D, Milone R. *Impact noise and the equal energy hypothesis*. J Acoust Soc Am 1985; 77(4):1514-20.
 20. Rasmussen AN, Osterhammel PA, Lund SP, Kristiansen GB, Andersen S. *A system for measuring distortion product otoacoustic emissions at ultra-sonic frequencies in rodents*. Int J Audiol 2005;44:237-43.
 21. Hougaard KS, Barrenäs ML, Kristiansen GB, Lund SP. *No evidence for enhanced noise induced hearing loss after prenatal stress or dexamethasone*. Neurotoxicol Teratol 2007; 29:613-621.
 22. Henderson D, Hamernik RP. *Biologic bases of noise-induced hearing loss*. Occup Med 1995; 10(3):513-34.
 23. Lataye R, Campo P, Loquet G. *Toluene ototoxicity in rats: assessment of the frequency of hearing deficit by electrocochleography*. Neurotoxicol Teratol 1999; 21(3):267-276.
 24. Brandt-Lassen R, Lund SP, Jepsen GB. *Rats exposed to toluene and noise may develop loss of auditory sensitivity due to synergistic interaction*. Noise Health 2000;3(9):33-44.
 25. Campo P, Waniusiow D, Cossec B, Lataye R, Rieger B, Cosnier F, Burgart M. *Toluene-induced hearing loss in phenobarbital treated rats*. Neurotoxicol Teratol 2008; 30(1):46-54.
 26. Lataye R, Campo P, Loquet G, Morel G. *Combined effects of noise and styrene on hearing: comparison between active and sedentary rats*. Noise Health 2005;7(27):49-64.
 27. Lataye R, Maguin K, Campo P. *Increase in cochlear microphonic potential after toluene administration*. Hear Res 2007;230(1-2):34-42.
 28. Maguin K, Campo P, Parietti-Winkler C. *Toluene can perturb the neuronal voltage-dependent Ca²⁺ channels involved in the middle-ear reflex*. Toxicol Sci 2009;107(2): 473-481.
 29. Arbejdstilsynet. *Grænseværdier for stoffer og materialer*. At-vejledning C.0.1. August 2007. <http://www.at.dk/sw6796.asp>
 30. Demeester K, van Wieringen A, Hendrickx JJ, Topsakal V, Franssen E, van Laer L, Van Camp G, Van de Heyning P. *Audiometric shape and presbycusis*. Int J Audiol 2009;48(4):222-32.
 31. Gates GA, Mills JH. *Presbycusis*. Lancet 2005; 366(9491):1111-20.
-

Abstracts fra udvalgets årsmøde maj 2009

Tabte leveår. Hvad er miljøets rolle?

Steffen Loft, Afdeling for Miljø og Sundhed, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.

Mennesket udsættes for helbredsskadelige miljøfaktorer gennem stråling, luft, jord og vand, gennem fødevarer og i indemiljøet. Globalt set har WHO vurderet, at ca. 16 % (2002) af den totale dødelighed skyldes miljørelaterede faktorer. Det drejer sig især om arbejdsmiljø, luftforurening inde pga. fast brændsel og i byer, urent vand og mangelfuld hygiejne, klimaforandringer og blyeksponering. Også i Danmark har miljøfaktorer stor betydning for en række sygdomme, først og fremmest astma og allergi, lungekræft, hjerte-kar-sygdomme, fødevejssygdomme samt reproduktions- og udviklingsskader.

Det kan estimeres, at den menneskeskabte partikulære luftforurening i udeluften årligt forårsager > 3.000 for tidlige dødsfald og bl.a. ca. 5.000 hospitalsindlæggelser pga. hjerte-kar-sygdomme og ca. 2.500 hospitalsindlæggelser pga. luftvejssygdomme blandt ældre. Luftforurening kan formentlig øge risikoen for lungekræft med omkring 20-30 %, - samme størrelsesorden som effekten af passiv rygning. Der er dog stor usikkerhed, og de relevante kilder, eksponeringsforhold og følsomhedsdeterminanter er helt uafklarede.

Forureninger i indemiljøet kan stamme fra f.eks. afgivelser fra undergrund, byggematerialer, maling og forbrugerprodukter, rengøringsmidler, aktiviteter, forbrændingsprocesser og biologiske organismer (inkl. skimmelsvampe, husstøvmider, kæledyrs skæl og hår samt pollen). Det er vanskeligt at sætte tal på dødelighed knyttet til andet i indeklimaet end radon

(250 cancertilfælde) og passiv rygning; men en væsentlig del af de f.eks. 20 % af den voksne befolkning, der angiver at have haft astma, høfeber eller anden allergisk snue inden for det sidste år, kan formentligt tilskrives faktorer i indeklimaet.

Forurening af fødevarer skyldes mikroorganismer (f.eks. bakterierne salmonella og campylobacter) eller uønskede kemiske stoffer, der kan være naturligt forekommende forureninger, kan skyldes miljøforureninger som følge af menneskeskabte aktiviteter eller være opstået i forbindelse med tilberedningen (f.eks. bly, cadmium, PCB, dioxiner, bromerede flammehæmmere eller stegemutagener). Til fødevarer kan knyttes ca. 5.500 zoonosetilfælde og 100-300 kræfttilfælde overvejende relateret til tilberedning.

Ultraviolet stråling tilskrives ca. 1.150 tilfælde af malignt melanom og 5.500 af anden hudkræft.

Helbredseffekter af hormonforstyrrende stoffer, persistente organiske forureninger m.m., hvor vi primært eksponeres fra fødevarer og forbrugerprodukter, er potentielt alvorlige, men meget vanskelige at sætte tal på.

Ligeledes er potentiel risiko ved nye teknologier (f.eks. nanoteknologi og ny energiproduktion) og klimaforandringer nye udfordringer, som det er endnu vanskeligere at kvantificere.

Allergi – en udfordring for indeklimaforskningen

Lars Gunnarsen, Statens Byggeforskningsinstitut, Aalborg Universitet.

Torben Sigsgaard, Afdeling for Miljø- og Arbejdsmedicin, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet.

Allergikere/astmatikere er en særligt følsom gruppe, som vil komme til at udgøre en stigende del af befolkningen i de kommende år (Linneberg). Vi opholder os indendørs bortset fra 2-3 timer i døgnnet, og i gennemsnit tilbringes så meget som 2/3 af døgnets timer i vort eget hjem. Der kendes allerede en lang række faktorer af betydning for udviklingen af astma og allergi, som forefindes i hjemmet, f.eks. husstøvmider og dyreallergener. Samtidig er der rejst mistanke om kemiske forbindelsers betydning for disse sygdomme. Skimmelsvampe som årsag til astma og allergi er under stadig udforskning, uden at der er opnået tilstrækkelige fremskridt inden for dette felt til at foretage en egentlig risikovurdering. Analyser i litteraturen er dog entydige i deres påvisning af sammenhængen mellem opfugtning af boliger og helbredsudfald blandt beboerne.

Mindsket belastning med allergener fra kendte kilder som græs, husstøvmider, kat og skimmelsvampe samt mindsket eksponering for irritanter som visse partikler, detergenter og andre kemikalier vil mindske symptomerne hos folk med allergi. Umiddelbare udfordringer i den forbindelse vil være mindsket eksponering for skimmelsvampevækst og røg i boliger i forbindelse med de kommende energibesparende tiltag.

Fugt i boliger kan give anledning til såvel øget forekomst af husstøvmider som skimmelsvampevækst. Der findes synlig skimmelsvampevækst i omkring hver ottende bolig. Dertil kommer den udbredte og ofte mere problematiske forekomst af skjult skimmelsvampevækst. Arbejdet med at nedbringe den store udbredelse er i gang. Måske er den øgede fokusering på problemet netop baggrunden for den tilsyneladende stigende forekomst af skimmelsvam-

pesager i byggeriet. Der er dog ikke sikre tegn på, at forekomsten har ændret sig markant gennem de sidste 30 år.

Det er endnu ikke vist entydigt, hvilken effekt skimmelsvampe har for helbredet i almindelige boliger. Forskningen har derimod kunnet vise, at vandskader i bygninger er associeret til en øget sygelighed blandt beboerne. En udfordring for forskningen vil være nærmere at beskrive, hvilke effekter der direkte kan knyttes til skimmelvækst i boligen.

En lang række undersøgelser viser, at børn af rygere har hyppigere symptomer på astma end jævnaldrende børn fra røgfrie boliger. Rygning er blevet reguleret i det offentlige rum, men andelen af personer, der ryger i eget hjem er ikke faldende, hvorfor dette må være i fokus i de kommende år, da rygernes sidste frirum er egen bolig.

Vi står over for en ny runde af energisparende tiltag, som vi gerne skulle have implementeret uden negativ betydning for indeklimaets kvalitet og forekomsten af allergiske sygdomme. Dette er særligt aktuelt på baggrund af flere nyere svenske og danske undersøgelser, der viser, at ventilationsraten i moderne byggeri allerede nu før de kommende energibesparelser er på et niveau, der særligt i enfamilieshuse i gennemsnit ligger langt under de værdier, der stilles krav om i Bygningsreglementet.

Forebyggelse af allergiske lidelser vedbliver at være en forskningsmæssig udfordring, der kompliceres af, at der findes en række forskellige allergiske sygdomme. Mens forebyggelse af symptomer hos folk med sygdommene er en mere praktisk udfordring, hvor det vigtigste er mindsket eksponering for de aktuelle allergener og korrekt medicinering, evt. suppleret med vaccinationsprogrammer.

Hypoteser og mysterier, som forskningen vil søge svarene på gennem de kommende års indeklimaforskning, omfatter forhold som at finde årsager til den tilsyneladende omvendte sociale slagside, som forekomsten af allergi har i Danmark, at identificere og undersøge betyd-

ningen af kemikalier og partikler med adjuvans-effekt samt at finde øvrige betydningsfulde faktorer gemt i brede begreber som bolig-hygiejne, sårbarhed, kost og vestlig livsstil.

Miljøet og kræft

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

Kræft er en folkesygdom, som rammer hver tredje i den danske befolkning. Hyppigheden har været stigende med 25.792 nye tilfælde i 1997 og 32.602 nye tilfælde i 2006.

Langt hovedparten af kræfttilfældene skyldes forhold i miljø og livsstil, mens kun en lille del af kræfttilfældene skyldes rent arvelige forhold. Omkring en tredjedel af kræfttilfældene kan forklares af kendte årsager i miljø og livsstil, hvorfor vi må forvente et stort forebyggelsespotentialt i endnu uopdagede årsager til kræft i miljø og livsstil samt endnu uopdagede samspil mellem gener og miljø/livsstil. Dokumenterede miljø- og livsstilsrelaterede årsager til kræft inkluderer aktiv og passiv rygning, alkoholindtagelse, radon i boligen, anden naturlig og menneskeskabt ioniserende stråling, uhensigtsmæssig udsættelse for solens UV-lys, visse erhvervs-mæssige eksponeringer, visse infektioner, visse fertilitetsmønstre, svær overvægt, visse kostmønstre og lavt fysisk aktivitetsniveau. Undersøgelser tyder desuden på, at luftforurening øger risikoen for lungekræft.

Epidemiologiske undersøgelser har lettest ved at identificere risikofaktorer med stærke kræftfremkaldende effekter. Man kan derfor gætte på, at mange af de endnu uopdagede risikofaktorer er relativt svage. Samtidig udsættes den almindelige befolkning typisk for relativt lave koncentrationer af miljøforureninger sammenlignet med f.eks. udsættelser i arbejdsmiljøet, og det kan være svært/umuligt at finde ueksponerede kontrolgrupper. Disse forhold stiller store krav til fremtidige studiers statistiske styrke og til præcisionen i bestemmelsen af studiedeltagernes eksponering. Det er sandsynligt, at effekter af nogle risikofaktorer kun er

mulige at detektere i specielt følsomme grupper af befolkningen, som f.eks. personer, der er genetisk disponeret. Udviklingen af kræft sker gennem mange trin over lang tid. Det er derfor også sandsynligt, at kræft opstår på grund af kombinationer af flere forskellige eksponeringer og/eller genetiske konstitutioner.

Forskningsbehov

- **Store epidemiologiske studier** med en god statistisk styrke, der kan detektere selv relativt svage effekter.
- **Præcise metoder til vurdering af eksponering**, som kan anvendes i stor skala og er validerede.
- Undersøgelser af mulige **samspilseffekter af flere eksponeringer**.
- Undersøgelse af **gen-miljøinteraktioner**.

Specielle danske muligheder

Danmark har unikke muligheder for epidemiologisk forskning - ikke mindst på kræftområdet, hvor det danske Cancerregister er kendt for sin høje kvalitet, og fordi registreringen af nye cancertilfælde startede så tidligt som i 1943. I kombination med CPR-registeret, der blandt andet kan oplyse om personers adressehistorik og forskellige databaser over bolig- og miljøforhold er der unikke muligheder for registerbaseret forskning i miljø og kræft i Danmark.

Der eksisterer desuden adskillige store befolkningsundersøgelser (prospektive kohorter), hvor der er indsamlet livsstilsoplysninger og biologisk materiale, f.eks. "Kost, Kræft og Helbred" og "Bedre Sundhed for Mor og Barn". Disse studier med tilhørende biobanker muliggør studier, der anvender biomarkører for eksponering, for DNA-skade og for genetisk betinget følsomhed.

Geografiske informationssystemer (GIS) muliggør geografisk kobling af store datamængder ved hjælp af geografiske koordinater. Anvendelse af GIS har vist sig særlig nyttig i eks-

poneringsvurdering, hvor CPR-baserede adresser anvendes. GIS, sygdomsregistre og CPR-adresser giver også store muligheder for hypotesegenererende studier (cluster-studier).

Miljø og reproduktionsforstyrrelser

Tina Kold Jensen, Afdeling for Miljømedicin, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet, Odense.

Meget tyder på, at den mandlige forplantningsevne er faldende. Sædkvaliteten er faldende, og forekomsten af testikelkræft og misdannelser i de mandlige kønsorganer stigende. Årsagen til disse sammenfaldende trends er ikke kendt, men en hypotese foreslår, at disse lidelser er sammenhængende, grundlægges i fostertilstanden og er forskellige manifestationer af den samme grundliggende lidelse, testicular dysgenesis syndrome (TDS). Da disse forandringer er sket over en kort årrække, er de formentlig miljøbetingede, og flere og flere undersøgelser peger på, at nogle af de kemikalier, vi forurener vores omgivelser med, kan have hormonforstyrrende virkninger (endocrine disrupting chemicals, EDC) og påvirke især gravides ufødte drengebørn.

Listen af disse stoffer forlænges i takt med at de bliver undersøgt, og den indeholder i dag stoffer, som vi alle udsættes for, og som derfor kan måles i blodet hos næsten alle; plastblødgørere, phthalater, som findes i f.eks. creme, kosmetik og emballage, fluorerede forbindelser, der er vand- og smudsafvisende og bl.a. findes i Gore-Tex, mikrobølge popkornposer og slip-let pander og Bisphenol A, som anvendes i fremstilling af eksempelvis stærke, termoresistente plasttyper.

Der findes mange dyreeksperimentelle og wild-life undersøgelser, der har fundet sammenhæng mellem udsættelse for EDC som foster og senere forplantningsevne, mens der endnu kun findes få humane undersøgelser om mandlig forplantningsevne. Det er imidlertid interessant, at nyere undersøgelser peger på, at

eksponering for EDC i følsomme perioder i udviklingen ikke alene kan påvirke den mandlige, men også den kvindelige forplantningsevne, og medføre øget risiko for fedme og metaboliske lidelser.

Kombinationseffekter af kemiske stoffer

Christine Nellemann, Sofie Christiansen, Julie Boberg, Ulla Hass, Afdeling for Toksikologi og Risikovurdering, DTU Fødevareinstituttet.

Generelt er vi mennesker udsat for flere kemikalier samtidig, og normalt er hvert kemikalie til stede i en lav koncentration. Mange - meget strukturelt forskellige - kemikalier har vist sig at have hormonforstyrrende effekter, og hovedeksponeringsvejen for hovedparten af dem er via vores fødevarer.

Der er megen fokus på at undersøge samspilseffekter af hormonforstyrrende stoffer. Hidtil er de fleste forsøg lavet i cellekulturer eller i korterevarende dyreforsøg. De fleste studier er nået frem til samme konklusion; nemlig at stoffer med samme virkning generelt virker additivt, og at synergi er et sjældent fænomen.

Hvad betyder det, at stofferne virker additivt? Dokumentationen af det, der er blevet kaldt "something from nothing" princippet har været et højdepunkt i forskningen af cocktaileffekter. Princippet ses, når en blanding af kemikalier, der hver for sig ikke forårsager nogen skadelig effekt, udviser en markant skadelig effekt.

Samspilseffekten kan forudsiges teoretisk ved hjælp af "Koncentrations-additions-modellen". For nylig har vi i et EU-projekt fundet, at dette "something from nothing" princip også gælder, når der udføres mere komplicerede forsøg på drægtige rotter, og hanungerne undersøges for feminiserende effekter. F.eks. forårsager ingen af de tre undersøgte antiandrogener alene nogen skadelig effekt på hanungernes kønsorganer ved den laveste dosis, mens blandingen af de tre stoffer forårsager en markant skadelig effekt. Resultaterne her er vigtige, fordi de kan

underminere det klassiske paradigme inden for risikovurdering, der siger, at hvert enkelt kemikalie har en tærskeldosis, og under den tærskeldosis forårsager kemikaliet ingen skadelige effekter.

Forskningsresultaterne viser, at ved eksponering for en blanding kan hvert kemikalie bidrage til den samlede effekt. Eksponering for et meget lavt niveau af et bestemt kemikalie vækker derfor bekymring, hvis der samtidig er eksponering for andre kemikalier med samme virkningsmåde.

Gen-miljøinteraktion

Ulla Vogel, Afdeling for Toksikologi og Risikovurdering, DTU Fødevareinstituttet.

Over halvdelen af alle cancertilfælde tilskrives samspilseffekter mellem miljømæssige og arvelige faktorer, mens 30 % kan tilskrives miljømæssige faktorer såsom rygning og sollys. Genetisk epidemiologi er et godt redskab til udforskning af gen-miljøinteraktioner i relation til kræft. Genetisk epidemiologi kan give viden om:

- 1) de biokemiske reaktionsveje, som er involveret i metabolismen af de kræftfremkaldende stoffer, og dermed give ny viden om, hvordan forskellige stoffer virker kræftfremkaldende,
- 2) variationen i følsomheden over for kræftfremkaldende påvirkninger i befolkningen,
- 3) bruges til at studere komplekse interaktioner mellem livsstil og genetik.

Danmark har en særlig styrkeposition inden for miljømedicinsk molekylær epidemiologi takket være de mange nationale registre og fordi der i Danmark findes flere store prospektive, befolkningsbaserede kohortestudier.

CNS og miljø: spiller miljøet en rolle for ADHD/Autisme

Eva Bonfeld-Jørgensen, Afdeling for Miljø- og Arbejdsmedicin, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet.

En række miljøkemikalier er i stand til at forstyrre udvikling af centralnervesystem og adfærd hos mange organismer via interaktion med køns- og thyreoideahormoner og deres receptorer. Epidemiologiske undersøgelser og dyreforsøg tyder på, at denne hormonforstyrrelse af thyreoidea- og kønshormoners regulering af hjernens vækst og kønsdifferentiering kan have forbindelse med opmærksomhedsforstyrrelser.

Der har været en tydelig stigning i antallet af børn med diagnosen adfærdsforstyrrelser, såsom ADHD (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder) og autisme, over de sidste årtier, og stigningen synes at fortsætte. ADHD er en neuropsykologisk udviklingsforstyrrelse eller tilstand med forskellige symptomer, herunder opmærksomhedsforstyrrelse, hyperaktivitet og impulsivitet. Autismen er en gennemgribende udviklingsforstyrrelse, som giver sig udslag i forstyrret udvikling af sprog og kommunikation, evnen til social interaktion, og stereotyp og repetitiv adfærd. Tilfælles har disse børn sociale problemer med interaktion og kommunikation, som er påviselige allerede tidligt i barndommen.

Påvirkningen af den normale kønsdifferentiering af fosterhjernen kan have forbindelse med udvikling af børnepsykiatriske diagnoser, der i højere grad findes hos drenge. Der antages derfor en sammenhæng mellem niveauer af testosteron i den føtale periode og en række børnepsykiatriske diagnoser.

Arvelighed og dermed genetik er en vigtig faktor for disse sygdomme. Da genetik ikke ændres med samme hastighed som miljøeksponeringer, er der fremsat hypoteser om, at stigningen i disse adfærdsændringer hos børn kan være forårsaget af eksponering for miljøkemi-

kalier i fosterstadiet og en kombination af miljøeksponering og genetik.

Mange forskere har på den baggrund fremsat teorier om, at gravide kvinders eksponering for miljøkemiske forureninger som metaller og pesticider kan påvirke fosterets udvikling og hjernestruktur og derved forårsage adfærdsændringer. En række kemikalier i miljøet er neurotoksiner, hvoraf der kan nævnes kviksølv, PCBer, Pb, bromerede flammehæmmere og pesticider. Hvor PCB-niveauer er faldet de sidste årtier, så er eksponeringen for bromerede flammehæmmere fra møbler, elektronik og tekstiler samt pyrethroidpesticider forøget væsentligt i samme periode.

Årsagen til de sidste årtiers stigning i antallet af stillede autismediagnoser debatteres både inden og uden for forskningen. Nogle mener, at stigningen skyldes en reel vækst i lidelsens forekomst, andre, at stigningen blot skyldes, at disse mennesker tidligere fik andre diagnoser. Idet meget få undersøgelser har set på betydningen af moderens udsættelse for disse miljøstoffer og risikoen for at få et barn med ADHD eller autisme, er fremtidige epidemiologiske - mekanistiske studier påkrævet for at få en belysning af disse hypoteser.

Epigenetik og miljø

Eva Bonefeld-Jørgensen, Afdeling for Miljø- og Arbejdsmedicin, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet.

Antallet af kræfttilfælde stiger i hele verden. Nogle af de vigtige grunde til stigningen er, at der bliver flere mennesker og at vi bliver ældre. Omkring en tredjedel af kræfttilfældene er sat i relation til kendte årsager i miljø og livsstil, hvor arvelige faktorer spiller en mindre rolle, hvorimod samspil mellem gener og miljø/livsstil menes at udgøre en større del som årsagsfaktor.

Kræft kan udvikles ved udsættelse for visse kemiske stoffer via genotoksiske såvel som ikke-genotoksiske mekanismer. Kemisk genotok-

siske mekanismer involverer celleforandringer som et resultat af nedsat eller manglende DNA-reparation, manglende programmeret celledød (apoptose) og ukontrolleret cellevækst.

Epigenetik er studiet af de fænotyper, der nedarves uden ændringer af den underliggende DNA-sekvens. Epigenetiske mønstre har afgørende betydning for mange fundamentale biologiske processer og sygdomme. Epigenetik kan henføres til ikke-genotoksiske carcinogene mekanismer. Risikoen for udvikling af kræft er sat i forbindelse med epigenetiske forandringer såsom en forstyrrelse af DNA-metylering og dermed genekspression forårsaget af eksponering for miljøkemikalier (f.eks. polyaromatiske hydrocarboner, benzen, tungmetaller og en række persistente fedtopløselige stoffer (f.eks. PCBer) og rygning).

Der er fremsat hypoteser om at kemiske eksponeringer allerede i fosterstadiet kan bevirke såkaldte epigenetiske forandringer og øget cancerisiko.

Den nuværende viden om epigenetik er primært baseret på studier i dyr, og der er begrænset viden om, i hvilken udstrækning epigenetiske mekanismer bidrager til kemisk induceret carcinogenese i mennesker.

Kommende risikovurderinger af kemikalier bør inkludere epigenetiske effekter. Fremtidige epidemiologiske gen-miljøeksponeringsstudier i samspil med molekylærbiologiske undersøgelser kan være med til at belyse disse specifikke epigenetiske gen-miljøinteraktioner samt viden om den inter-individuelle variation i følsomhed med henblik på forbedrede risikovurderinger.

Forbedrede undersøgelsesmetoder – hvad er der behov for?

Lisbeth E. Knudsen, Afdeling for Miljø og Sundhed, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.

Jesper Bo Nielsen, Afdeling for Miljømedicin, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet, Odense.

Eksponeringsoplysninger kan indhentes ved anvendelse af spørgeskemaer, hvor eksponeringsmålet oftest alene vil være kvalitativt. Analyser af prøver af indåndingsluft, kost, støv m.m. giver kun data for eksponering på prøvetidspunktet. Biomarkørundersøgelser på materiale fra biobanker er derfor i mange tilfælde mere eksakte alternativer til spørgeskemaer. Der opnås således ikke alene bedre kvantitative mål, men også erkendelse af eksponeringer, der enten ikke er kendt af den eksponerede eller ikke fanges i et spørgeskema. Biomarkører for sårbarhed og tidlige biologiske effekter er væsentlige nye bidrag til epidemiologien og kan medvirke til at identificere risikogrupper og til at belyse mekanismer. For en lang række eksponeringsmarkører mangler der viden om befolkningens generelle belastning, både i forhold til variabilitet i befolkningen og i forhold til ændringer over tid. Anvendelse af data fra eksisterende kohorter og data fra evt. nyetablerede kohorter vil muliggøre en bedre overvågning af befolkningens belastning med fremmedstoffer. Endvidere vil det være muligt at få styrket kendskabet til variabilitet, til erkendelse af grupper med høj belastning samt til øget indsigt i de individuelle markørers specificitet. Endelig kan overvågning af befolkningen gennem biomonitering danne baggrund for konkrete interventioner.

Toksikologiske studier i cellebaserede test-systemer og i forsøgsdyr udføres med henblik på fastlæggelse af risiko for mennesker, hvorfor det tilstræbes at anvende dyremodeller, der ligner mennesker mest muligt, og om muligt væv og prøver fra mennesker. Reproduktionstoksikologi, neurotoksikologi og sårbarhed af børn (unge individer) og ældre er i særlig fo-

kus. Der er behov for udvikling af flere non-invasive metoder til studier af eksponering og effekt i mennesker (hår, negle, spyt, urin). Endvidere er der behov for mere viden om specificitet af sårbarhedsmarkører i forhold til absorption, distribution, metabolisme, udskillelse og skadelige effekter samt for eksperimentelle metoder, der kan belyse forskelle i long-term/low-dose versus short-term/high dose. I forbindelse med ekstrapolering fra *in vitro* undersøgelser og dyreforsøg til mennesker er der behov for udvikling af metoder til estimering af biotilgængelighed, enten gennem konkrete målinger eller via matematisk modellering med henblik på en mere valid anvendelse af såvel dyreforsøgsdata som data fra *in vitro/ex vivo* forsøg. Ny viden på ovenstående områder kan tænkes at nødvendiggøre revision af eksisterende guidelines og grænseværdier i forhold til beskyttelse af særligt sårbare grupper.

Sårbarhed, herunder gen-miljøinteraktion.

Menneskers reaktioner på miljøfaktorer afhænger af mange forhold, herunder genetisk betingede forskelle i omsætningen af fremmedstoffer, evnen til at reparere kemisk udløst beskadigelse af arvematerialet og evnen til at dæmpe inflammatoriske påvirkninger. Andre vigtige faktorer er køn, alder, tilstedeværende sygdom, allergi eller eksponering for miljøfaktorer, som øger eller mindsker effekten af andre miljøfaktorer. I Danmark fokuserer flere forskningsmiljøer på eksponeringer i graviditet og barndom, hvilket bør fastholdes og udbygges tillige med opfølgende studier af senere effekter på børnenes helbred. Disse studier er både påkrævede og mulige med vores gode registre med helbredsoplysninger. Målinger af epigenetiske DNA-forandringer bør også introduceres for med tiden at kunne sammenholdes med eventuelle sundhedseffekter senere i livet som f.eks. cancer.

Ved **risikovurdering** af kemiske stoffer sammenlignes menneskers eksponering for et stof ad gangen normalt med stoffets NOAEL-værdi ("No Observed Adverse Effect Level"), dvs. den højeste dosis af stoffet, som i dyreforsøg ikke har givet nogen skadelige effekter. Dette

gøres for et stof ad gangen, men mennesker er dagligt udsat for mange forskellige kemiske stoffer på samme tid. Det rejser et væsentligt spørgsmål: Kan eksponering for flere stoffer samtidigt medføre effekter, selvom de enkelte stoffers doser er omkring eller lavere end NOAEL? Flere dyreforsøg har vist, at selv lave doser af hormonforstyrrende kemikalier, hvor stofferne hver for sig ikke ville have givet effekter, tilsammen medfører toksiske effekter i forsøgsdyr. Der er behov for meget mere forskning i, hvordan stoffer med forskellig virkningsmekanisme, men med effekt på bl.a. reproduktion, virker i en blanding. Desuden er der brug for forskning i, hvordan kombinationseffekter kan forudsiges ud fra de enkelte kemikaliers virkning. Hvornår virker en kombination af kemikalier additiv og dermed mulig at beregne? Og hvornår virker en kombination ikke, som vi ville have forventet og beregnet?

Desuden er der behov for fokus på forskning i human eksponering og at finde humane biomarkører for biologiske effekter af den kemikaliecocktail, som mennesker udsættes for via deres miljø, herunder fra indtag af fødevarer, brug af kosmetik, brug af medicin og udsættelse via arbejdsmiljøet.

Integration af miljø og sundhed: Udvikling af nye metoder i EU- projektet *NoMiracle*

*Hans Løkke, Danmarks Miljøundersøgelser,
Aarhus Universitet.*

Det integrerede FP6-projekt NoMiracle (Novel Methods for Risk Assessment of Cumulative Stressors in Europe) gennemføres i perioden 2004-2009 med et totalbudget på ca. 15 mio. €, heraf en EU-bevilling på 10 mio €. Der deltager 38 partnere fra 17 europæiske lande. Der er igangsat 37 ph.d.-projekter. NoMiracle-projektet skal bl.a. understøtte EUs handlingsplan for miljø og sundhed. Et af hovedformålene er at udvikle nye metoder til at risikovurdere kemiske blandinger og kombinationer af kemiske stoffer og naturlige stressorer både med hensyn til miljøeffekter og human sundhed. Det er så-

ledes en vigtig aktivitet at undersøge mulighederne for at integrere human og miljømæssig risikovurdering ved at udnytte fælles testmetoder og koncepter. Blandt de undersøgte naturlige stressorer er varme, kulde, patogener, iltsvind og UV-stråling. Hovedvægten ligger på kemiske stoffer med specifik virkning, specielt pesticider, biocider og lægemidler.

Projektet omfatter desuden udvikling af nye metoder til eksponeringsanalyse og en bedre forståelse af komplekse eksponeringssituationer. Et af resultaterne er, at det traditionelle fordelingsforhold mellem oktanol og vand ($\log K_{ow}$) med fordel kan erstattes af en tilsvarende parameter for membran-vandforholdet ($\log K_{mw}$). Der er udviklet målemetoder og modeller, som kan beregne den nye parameter. Der er ligeledes udviklet et nyt lovende mål for biotilgængelighed ved brug af stoffernes kemiske aktivitet. Den nye parameter giver mulighed for en markant reduktion af de taksonomiske forskelle mellem organismer og for at estimere den interne koncentration (body burden). Der er udviklet en model for estimering af metabolismen af kemiske stoffer og multimedie-modeller for kemiske stoffers skæbne i miljøet med særlig vægt på den tidlige og rumlige variation. Specielt i forbindelse med luftforurening med kemiske blandinger udvikles eksponeringsmodeller, som udnytter modelekspertisen på tværs af det humane område og det økologiske område.

Metodeudviklingen til risikovurdering af blandinger af kemiske stoffer er dels rettet mod generelle modeller til beskrivelse og forudsigelse af kombinationseffekter, dels metoder, som tager udgangspunkt i konkrete stofblandinger i forskellige emissionsscenarioer. Der er i projektet udviklet en ramme for vurdering af stofblandinger, som inddrager eksponering, toksikologi, økotoksikologi, toksikokinetik, toksikodynamik og toksikogenomics. Udgangspunktet er de eksisterende IA- (independent action) og CA- (concentration addition) modeller, som er testet på et stort antal stoffer og forskellige standardtestorganismer fra encelledede dyr til pattedyr. Ud fra en omfattende database, som er opbygget i projektet, er det muligt at

beregne effekten af binære og tertiære blandinger og sandsynligheden for synergi eller antagoni på et givet tidspunkt i et testforløb.

Sideløbende er der udviklet en lovende model, som kan estimere effekten af kemiske blandinger ud fra forholdsvis få data. Denne model er baseret på Dynamic Energy Budget metoden (DEB), som forudsætter, at der er gennemført test med observationer som funktion af tiden. Med DEB-metoden estimeres den biologisk relevante nuleffekt-koncentration af blandinger. Metoden er foreløbig valideret eksperimentelt for narkotisk virkende stoffer, herunder blandinger af PAH-komponenter. Hvis DEB-konceptet i fremtiden skal indføres i test af kemiske stoffer, vil det kræve, at standardtestmetoderne fastlægger effekten som funktion af tiden, hvor der i dag måles efter et fastlagt tidsforløb.

På det humantoksikologiske område undersøges det, om data fra test med diverse forskellige testorganismer kan anvendes som proxy. Der er specifikt arbejdet med det humane immunsystem som følsom target ved anvendelse af forskellige *in vitro* metoder. Der er udviklet cellekulturer, som har været anvendt til etablering af en database for blandingseffekter på immunsystemet. Cellekulturerne er specielt anvendt til at belyse samspillet mellem kemiske stoffer og patogener. Der er i projektet anvendt det proinflammatoriske cytokin TNF- α eller lipopolysaccharid fra *Salmonella enterica* til at inducere cellulært stress. Der arbejdes endnu på at udvikle egnede metoder til at analysere denne type data.

Projektet har både på det humantoksikologiske og det økotoksikologiske område fremskaffet ny viden om samspillet mellem naturlige stressorer og kemiske stoffer. Der er udviklet testmetoder, som senere kan danne grundlag for evt. internationale standardmetoder med akvatiske og terrestriske organismer. Det har vist sig muligt at behandle data fra disse undersøgelser med de samme modeller, som anvendes til kemiske blandinger, idet der anvendes en egnet enhed for den naturlige stressor. Disse

resultater kan anvendes til at vurdere sikkerhedsfaktorer på et videnskabeligt grundlag.

Der er udviklet en række metoder og modeller til vurdering af aktuelle kemiske cocktails virkning på humane individer såvel som individer af vildtlevende dyr. I forbindelse med disse modeller arbejdes der på metoder til bedre bestemmelse af usikkerheder, herunder på sikkerhedsfaktorer. Ved hjælp af enzymatiske biomarkører er der udviklet metoder til at vurdere sikkerhedsfaktorer, som tager hensyn til sårbare individer eller grupper inden for populationer.

Der er foretaget en undersøgelse af risikopfattelsen af multiple risici hos et stort antal eksperter i Europa, herunder i EU-Kommissionen. Det viser sig, at der er en meget stor variation i opfattelsen af risikoen ved kemiske cocktails mellem personer, som til dagligt har forskningsmæssigt eller administrativt arbejde med kemiske stoffer og dermed tænker analytisk på emnet. En opfølgende undersøgelse af holdning hos lægfolk viste derimod, at de undersøgte personer tilsyneladende ikke bekymrede sig særligt over kumulerede risici, formentlig fordi hverdagen ikke består af enkeltstående risici.

Resultaterne fra projektet publiceres løbende i rapporter og/eller som videnskabelige artikler. De centrale resultater vil blive publiceret i et særnummer af *Science of the Total Environment*. Der afholdes en afsluttende konference på Aarhus Universitet den 28.-30. september 2009, som er åben for indlæg fra deltagerne.

På projektets hjemmeside:

<http://nomiracle.jrc.ec.europa.eu> er der adgang til udvalgte publikationer og generel information, og her kan der abonneres på projektets elektroniske nyhedsbrev, som indtil nu er udkommet med 14 numre.

PFOA/PFOS i blodet og kræft- risiko i den danske befolkning

Kirsten Thorup Eriksen, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse.

Fluorstofferne PFOA og PFOS anvendes i mange forbruger- og industriprodukter og er målt i blodet hos mennesker verden over. PFOA og PFOS er associeret med lever-, pankreas- og testikelkræft i dyreforsøg, og enkelte epidemiologiske studier har indikeret en mulig association til blære- og prostatakræft blandt eksponerede erhvervsudsatte. Ingen studier med PFOA og PFOS eksponering og kræft-risiko i den generelle befolkning er publiceret.

Formålet med dette studie er at undersøge, om der er en sammenhæng mellem PFOA og PFOS plasmakoncentrationer og kræft-risiko i den danske befolkning.

Vha. Cancerregisteret identificerede vi 713 patienter med prostatakræft, 332 patienter med blærekræft, 128 patienter med pankreaskræft, og 67 patienter med leverkræft i den danske prospektive kohorte "Kost, Kræft og Helbred". En sammenligningsgruppe på 772 personer blev tilfældigt udvalgt fra samme kohorte. PFOA og PFOS plasmakoncentrationer blev målt for hver person vha. HPLC-MS-MS. Cox regressionsmodeller anvendtes til de statistiske analyser.

Vores resultater viste ingen statistisk signifikante forskelle i risiko for de undersøgte kræfttyper i forhold til PFOA eller PFOS plasmakoncentrationer. En ikke signifikant 30-40 % højere risiko blev observeret for prostatakræft for de tre øvre kvartiler, sammenlignet med la-veste kvartil.

Vores studie indikerer, at der ikke er en association mellem PFOA og PFOS plasmakoncentrationer og risiko for prostata-, blære-, pankreas- og leverkræft i den danske befolkning.

Nanopartikulære materialer – guldæg med sundhedsfare?

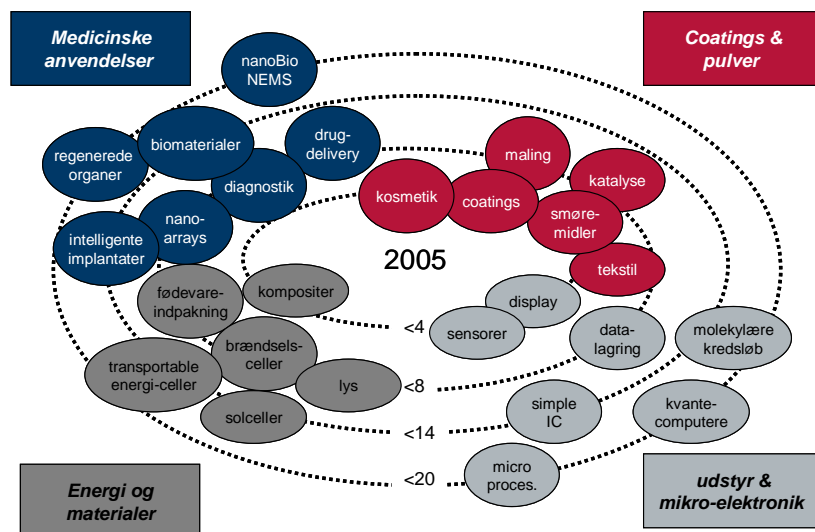
Keld Alstrup Jensen, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø.

Hvad er nanopartikulære materialer

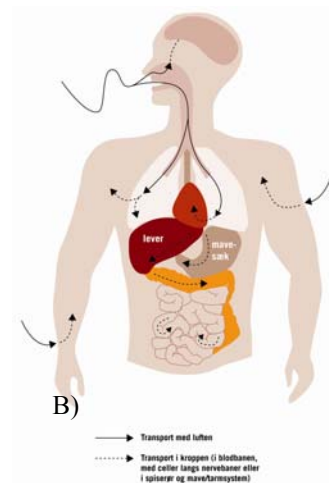
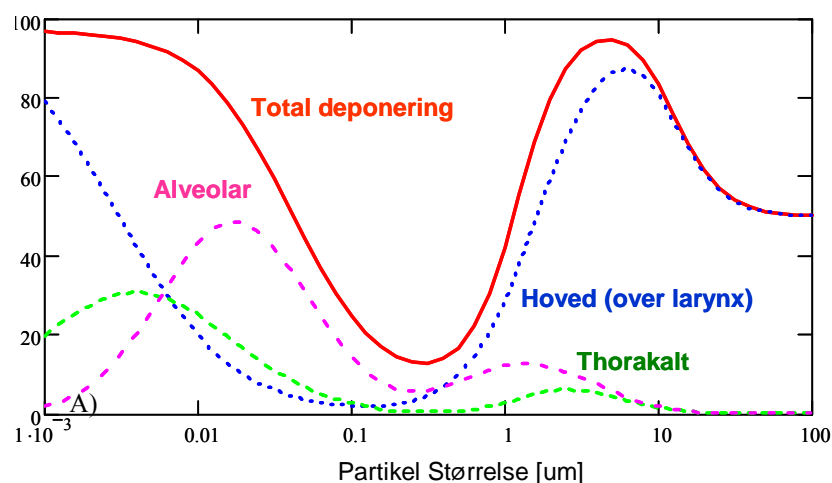
Nanoteknologien er langsomt, men sikkert, ved at finde indpas i den danske industri, og adskillige nanomaterialer og produkter baseret på nanoteknologi er allerede på markedet. Groft sagt, så er kernen i nanoteknologien, at det er muligt at kontrollere materialers fysisk-kemiske egenskaber på atomart niveau. Man kan kontrollere formen af et stof, hvor lang en fiber skal være, hvor et atom skal sidde, hvilken fysisk og kemisk overflade, et materiale skal have, og dermed øge mulighederne for at opnå forstærkede eller nye egenskaber. Et nanopartikulært materiale er således et nanoteknologisk produkt og defineres her som et teknisk fremstillet stof, bestående af frie partikler, der er mindre end 100 nm (10^{-9} m) langs mindst en akse. Forholdsvis simple nanomaterialer har i virkeligheden eksisteret i mange år, men erkendelsen af de potentielle muligheder, koblet med en global satsning, har accelereret den nanoteknologiske udvikling inden for en lang række områder såsom pulver og coatings, energi og materialer, medicinske anvendelser, måleteknologi og elektronik (figur 1). Nanopartikulære materialer forekommer ikke i alle disse områder, men kan indgå i produktionen eller være et indholdsstof, som f.eks. UV-filteret i solcremer baseret på nanopartikulært TiO_2 eller kulstoffiberforstærkninger i kompositmaterialer.

Medfører anvendelse af nanopartikulære materialer nye risici?

Det at en partikel produceres i nanostørrelse åbner allerede op for, at en eksponering for stoffet kan medføre nye risici. Det skyldes først og fremmest, at nanopartikler har en større deponeringseffektivitet i næse og svælg samt i det bronkio-alveolare område i luftvejene, sammenlignet med større partikler (figur 2).



Figur 1. Områder, hvor nanoteknologi har, eller formodes at få, en stor rolle i den nærmeste fremtid. Ringene angiver estimat for, hvornår teknologien bliver attraktiv, som antal år fra 2005. Kilde: Nanobusiness Alliance (2005).



Figur 2. A) Deponeringseffektivitet i luftvejene baseret på CEN (1992). B) Mulige transportveje for nanopartikler i den menneskelige organisme (Arbejdsmiljøinstituttet, Faktaark nr. 16).

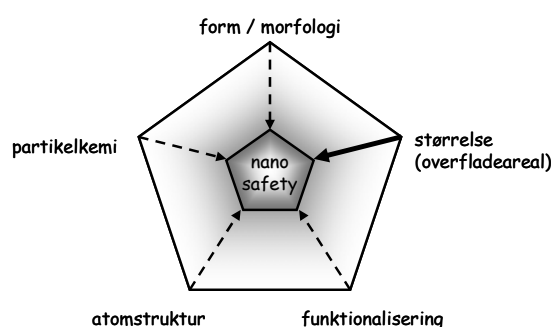
Desuden renses partikler fra de øvre luftveje og synkes. Derfor forventes det, at det er lungens fineste forgreninger og mave-tarm-systemet, der i første omgang udsættes for nanopartikler. Et andet biologisk nanopartikelfænomen er, at, i hvert fald visse, nanopartikler kan penetrere cellevægge og alveolevæggen, hvorfra

de kan gå i cirkulation med blodet med risiko for ophobning og biologiske effekter i andre indre organer, inklusive hjertet, og eventuelt i fosteret.

Nano-egenskaber og nye mulige risici?

Evnen til at modificere materialer på nanoskala medfører også, at nanomaterialer får forstærkede eller helt nye fysiske-kemiske egenskaber. Ved at mindske den fysiske størrelse kan et stof f.eks. blive en ny eller stærkere kemisk katalysator, fotokatalytisk, elektrisk ledende, magnetisk, kan få nye optiske eller antibakterielle egenskaber. Samtidig kan nye materialer produceres under kontrollerede forhold, som f.eks. fullerener og nanorørstrukturerne. Derfor må man antage, at nanomaterialer, som udgangspunkt, i kraft af den størrelses- eller associerede specifikke overfladeeffekt, vil være behæftet med andre toksikologiske egenskaber end bulkmaterialer af samme stof. Kombinerer man partikelstørrelsen med øvrige modifikationer, som kan foretages på samme stof, så får man som minimum en femakset problemstilling iht. disse parametres indflydelse på eksponeringsfaren og toksisk effekt (figur 3). Dertil kommer nanoteknologiske processer, som er baseret på opløste kemikalier, men som i anvendelsen afgiver nanomaterialer. Disse er blandt de første problemstillinger, som videnskaben og myndigheder nu står overfor i vurderingen af sikkerheden ved håndtering og udsættelse for partikulære nanomaterialer.

Nye studier inden for eksponeringsrisici, nanotoksikologi og udvikling af risikovurderingsværktøjer vil blive givet fra den internationale litteratur og aktiviteter i gruppen for Nanotoksikologi og Arbejdshygiejne ved det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø.



Figur 3. Fem dimensioner med størrelse eller overfladeareal som den primære determinant for partikulære nanomaterialers fysiske-kemiske og toksiske egenskaber.

Oksidativ skade på DNA i lever og lunger i rotter efter oral eksponering for C₆₀-fullerener og single-wall carbon nanotubes

J.K. Folkmann¹, L. Risom¹, N.R. Jacobsen², H. Wallin², S. Loft¹ og P. Møller¹

1. Afdeling for Miljø og Sundhed, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
2. Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

Nanopartikler som C₆₀-fullerener og single-walled carbon nanotubes (SWCNT) forventes at blive anvendt inden for medicin og forbrugsvarer med mulig human eksponering. Udsættelse for disse nanopartikler kan medføre oxidativ stress og dannelse af 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG), der er en præmutagen DNA-skade.

I dette studie undersøgte vi effekten af en enkelt oral eksponering for C₆₀-fullerener og SWCNT. Rotterne blev aflivet 24 timer efter den orale dosering af partikler. Niveaulet af oxidativ skade på DNA blev undersøgt som 8-oxodG i colon epithelceller, lever- og lungevæv fra rotter efter oral eksponering for 0,064 eller 0,64 mg/kg legemsvægt (partiklerne blev suspenderet i saltvand eller majsolie). Vi undersøgte desuden regulering af DNA-reparationssystemet mod 8-oxodG skader i lever- og lungevæv. Begge doser af SWCNT gav forhøjede niveauer af 8-oxodG i lever og lunge. Administration af C₆₀-fullerener øgede niveaulet af 8-oxodG i levervæv, mens kun den høje dosis af C₆₀-fullerener genererede 8-oxodG i lungevæv. Vi fandt ingen effekt på 8-oxodG i colon. Suspension af partikler i saltvand eller majsolie gav samme genotoksiske niveau, mens rotter, som havde fået majsolie, havde højere basisniveau af 8-oxodG, sammenlignet med rotter, som havde fået saltvand. Ekspressionsniveauet af 8-oxoguanine DNA-glycosylase (OGG1) var øget i leveren fra rotter doseret med C₆₀-fullerener, hvilket kunne tyde på en opregulering af DNA-reparationssystemet. Eksponerin-

gen var dog ikke forbundet med øget reparationsaktivitet, hvilket kan skyldes den korte eksponeringsperiode. Samlet set viser undersøgelsen, at oral eksponering for lave doser af C₆₀-fullerener og SWCNT er forbundet med forhøjede niveauer af oxidativ beskadigelse af DNA i lever- og lungevæv, hvilket sandsynligvis skyldes direkte genotoksisk effekt snarere end en hæmning af DNA-reparationssystemet.

Nanomaterialer – en regulatorisk udfordring. Nationale og internationale initiativer på området.

Af Poul Bo Larsen, Miljøstyrelsen.

Den teknologiske udvikling gennem de seneste 20 år har åbnet muligheder for at undersøge, håndtere og producere materialer i nanoskala i et helt andet omfang end tidligere. Der åbner sig nu et væld af nye teknologiske muligheder, og der forventes et meget stort udviklingspotentiale inden for det nanoteknologiske område. Det kan derfor forudses, at der fremover vil fremkomme mange nye produkter og opfindelser baseret på nanoteknologi og nanomaterialer.

I forbindelse med nanomaterialernes særlige tekniske egenskaber udtrykkes der også bekymring for de sundhedsmæssige og miljømæssige aspekter. Kender vi i tilstrækkeligt omfang de potentielle sundhedsskadelige og miljøfarlige egenskaber af nanomaterialerne? I hvilket omfang og hvor bliver vi eksponeret for nanomaterialer? Indfører vi i øjeblikket en teknologi, som vi ikke fuldstændig har styr på, og hvor vi ikke kender konsekvenserne?

Dette er spørgsmål, som forbrugere og virksomheder har en forventning om, at myndighederne tager hånd om. Der efterspørges regler og vejledning, som både sikrer et højt beskyttelsesniveau, og som kan være med til at hjælpe virksomheder og forbrugere til at håndtere og anvende nanomaterialer på en betryggende måde.

Ideelt set skal relevant viden om nanomaterialers anvendelse og deres miljø- og sundhedsrisici danne grundlaget for regulering og risikohåndtering. Men da der i stort omfang mangler konkret viden om nanomaterialer, står myndighederne i en situation, hvor de 1) følger med i og bidrager til opbygningen af den nødvendige viden, 2) løbende vurderer behovet for justering af regulering og risikohåndtering, efterhånden som der opbygges viden på området, og 3) bidrager med information til og indgår i dialog med forbrugere, virksomheder og på tværs af myndighederne.

I det følgende gives et overblik over nogle af de vigtigste indsatsområder for Miljøstyrelsens arbejde med at håndtere nanomaterialers miljø- og sundhedsrisici.

Myndighedernes lovgennemgang

I 2006 blev der af regeringen nedsat en arbejdsgruppe til at vurdere, hvorledes den eksisterende lovgivning inden for forskellige sektorer (fødevarer-, miljø- og kemikalie-, arbejdsmiljø- og lægemiddelområdet) forholder sig til potentielle sundhedsrisici ved anvendelse af nanoteknologiske produkter og processer. Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse stod i spidsen for arbejdsgruppen og i december 2007 blev arbejdsgruppens vurderinger udgivet i rapporten ”Nanoteknologi og Sundhed”. Overordnet er det arbejdsgruppens vurdering, at nanoteknologiske processer og produkter er omfattet af den eksisterende lovgivning inden for de enkelte sektorer, selvom nanoaspektet ikke specifikt er omtalt. Det anbefales, at behovet for evt. tilpasning af de eksisterende regler og bekendtgørelser mv. løbende bliver vurderet. Arbejdsgruppen er opmærksom på, at der både nationalt og internationalt arbejdes med at skabe forudsætninger for en sådan tilpasning bl.a. gennem videnopbygning og fastsættelse af standarder.

Det har i debatten vedrørende anvendelse af nanoteknologi og nanomaterialer været fremført, at man som følge af den begrænsede viden om nanomaterialers egenskaber skulle inddrage forsigtighedsprincippet ved håndtering

og regulering af området. Det er arbejdsgruppens vurdering, at forsigtighedsprincippet kan anvendes i tilfælde, hvor der foreligger en konkret, begrundet mistanke over for et nanomateriale.

Miljø- og kemikalieområdet

Selvom nanomaterialer ikke specifikt er omtalt i miljø- og kemikaliereglerne, er kemiske stoffer i nanostørrelse (og andre fysisk-kemiske tilstandsformer) omfattet af reglerne. Det er derfor vigtigt at pointere, at den eksisterende miljø- og kemikalielovgivning også i dag omfatter beskyttelse mod eventuelle risici i forbindelse med nanomaterialer, og at man kan skride ind i konkrete tilfælde, hvor der vurderes at være risiko for miljø eller sundhed.

I den nye kemikaliefordning REACH er dokumentationskravene og kravene til risikovurderinger og ansvar fra industriens side generelt skærpede. Det omfatter også nanomaterialer. Det er producentens/leverandørens ansvar, at deres kemiske stoffer anvendes sikkert uanset den fysiske tilstandsform, dvs. også hvis stoffet forekommer i nanostørrelse. REACH pålægger producenten/leverandøren at fremskaffe en række data vedrørende miljø- og sundhedsegenskaber af kemikaliet for herigennem at kunne vurdere og dokumentere sikker anvendelse.

Der er både nationalt og internationalt generel enighed om, at det er vigtigt, at man i forbindelse med nanomaterialer diskuterer, hvilket behov der er for præciseringer og tekniske justeringer af den eksisterende lovgivning. Den ringe vægt af nanomaterialer er her et vigtigt aspekt, idet de datakrav, der stilles til kemiske stoffer, er baseret på den årlige tonnage, der markedsføres, og klassificeringskrav og anden regulering typisk er knyttet til kemiske stoffers vægtbaserede indhold.

Miljøstyrelsens aktiviteter

I forbindelse med administrativ håndtering af nanomaterialer har Miljøstyrelsen tre fokusområder: videnopbygning, information og dialog,

samt regulering og risikohåndtering, og styrelsens aktiviteter skal ses som indspil til disse områder.

I 2006 oprettede Miljøstyrelsen en netværksgruppe med repræsentanter fra Arbejdstilsynet, Fødevarestyrelsen, Sundhedsstyrelsen, Forsknings- og Innovationsstyrelsen samt fra forskningsinstitutionerne Danmarks Fødevareres forskning, Danmarks Miljøundersøgelser, Forskningscenter for Arbejdsmiljø, Danmarks Tekniske Universitet, Københavns Universitet og øvrige interessenter. Sigtet er at udveksle erfaringer vedrørende risikovurdering og risikohåndtering af nanomaterialer og sikre et højt informationsniveau på tværs af myndigheder og forskere samt at fremme koordinering og dialog på området.

Sammen med danske erhvervsorganisationer arrangerede Miljøstyrelsen i 2007 en temadag om nanoteknologi og udgav i den forbindelse pjecen ”Nanoteknologi, miljø og sundhed”. Miljøstyrelsen har endvidere iværksat en kortlægning af, hvilke nanoprodukter der er på det danske marked samt gennemført et projekt, der belyser anvendelse og håndtering af nanomaterialer i danske virksomheder. Endelig er der i samarbejde med Videncenter for Allergi igangsat et projekt, der undersøger sammenhængen mellem nanopartikler og kontaktallergi.

I det internationale arbejde er det vigtigt for Miljøstyrelsen, at der fokuseres på de områder, hvor generering af ny viden kan være med til at justere regulering og risikohåndtering fremover, hvorfor Miljøstyrelsen aktivt deltager i både OECDs og EUs arbejde for at bidrage til dette.

Internationale aktiviteter

OECD

OECD oprettede i 2006 en arbejdsgruppe om industrielt fremstillede nanomaterialer (OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials). Formålet med OECDs arbejdsgruppe er at skabe en global og koordineret indsats for at sikre befolkningssundhed og miljø i forbindel-

se med den fremtidige anvendelse af nanomaterialer. Indsatsen er p.t. fokuseret omkring 8 projekter:

- Oprettelse af global database vedr. forskning i miljø- og sundhedsaspekter (projekter og data)
- OECDs sponsorprogram for testning af nanomaterialer (14 nanomaterialer testes i OECD guideline tests)
- Tilpasning og udvikling af OECD-testguidelines til nanomaterialer
- Samarbejde vedr. frivillige indberetningsordninger og andre regulatoriske programmer
- Samarbejde vedrørende risikovurdering af nanomaterialer
- Alternative testmetoder i nanotoksikologi
- Måling af eksponering og eksponeringsbegrænsende tiltag
- Mulige miljømæssige fordele ved nanoteknologien

Arbejdet sigter mod en meget tæt koordinering af nanoforskningen samt en systematisk opbygning af data på området, således at test-systemerne kan tilpasses nanomaterialer, og således at den øgede viden fra testningen kan danne grundlag for opstilling af mere specifikke kriterier i forbindelse med en mere målrettet regulering af nanomaterialer.

EUs medlemsstater og ikke mindst EU-Kommissionen tager aktivt del i dette arbejde, hvor resultaterne fra EUs omfattende rammeforskningsprogrammer spiller aktivt ind i denne proces. Andre engagerede partnere er USA, Australien, Canada, Korea, Japan og Kina.

OECDs arbejdsgruppe samarbejder endvidere med ISO (International Organisation for Standardisation), der også har et program vedrørende nanomaterialer, hvor man især fokuserer på fælles retningslinjer for definition, karakterisering og måling af nanomaterialer. ISO ar-

bejder også med standarder for praktiske foranstaltninger for at opnå sikker håndtering af nanomaterialer.

ISO

Den internationale organisation for standardisering, ISO, har også igangsat et program for nanoteknologi og oprettet en række arbejdsgrupper, der ikke kun arbejder med standardisering og rekommandationer m.h.t. terminologi, karakterisering og måling af nanomaterialer, men også m.h.t. at beskrive håndteringsmæssige procedurer, bortskaffelse og overordnet risikohåndtering af nanomaterialer.

EU

I EU er der udviklet en overordnet strategi for udvikling af nanoteknologien, og en del af denne strategi vedrører miljø- og sundhedsaspekterne. Der er igangsat en række initiativer på dette område. Kommissionen har i 2008 publiceret en gennemgang af EU-reguleringen med en vurdering af, i hvilken udstrækning lovgivningen inden for de forskellige områder omfatter beskyttelse af miljø og sundhed i forhold til nanomaterialer. Derudover har flere af EUs videnskabelige komiteer udtalt sig om de potentielle risici samt vurderet egnetheden af de eksisterende test- og risikovurderingsmetoder i forhold til nanomaterialer. Henvielse til de konkrete rapporter fra EUs videnskabelige komiteer er givet i referencelisten.

Endelig er der i 6. og ikke mindst i 7. EU rammeprogram for forskning afsat betydelige midler til vurdering af de miljø- og sundhedsmæssige aspekter af nanomaterialer.

I forbindelse med den nye kemikalieforordning REACH har EU-kommissionen nedsat en særlig arbejdsgruppe, der skal se på, hvordan reglerne i REACH kan efterleves netop i forbindelse med nanomaterialer, således at der kan udarbejdes vejledninger og mere præcise retningslinjer på området.

Et eksempel på den løbende justering af lovgivningen er forslaget til EUs nye kosmetik-

forordning, hvor der i forslaget stilles krav til deklaration for indhold af nanomaterialer i de kosmetiske produkter samt krav om indrapportering af sundhedsdata og vurdering m.h.t. sikker anvendelse af nanomaterialet i det kosmetiske produkt. Endelig indeholder forslaget krav om udarbejdelse af en liste over alle kosmetiske produkter, der indeholder nanomaterialer.

Sammenfatning

Selvom nanomaterialer er omfattet af den eksisterende lovgivning, er der i lovgivningen generelt ikke anført specifikke krav i relation til nanomaterialer. Der er imidlertid stor global bevågenhed på dette område, og der pågår et intensivt arbejde blandt forskere såvel som hos

myndighederne med at afdække, i hvilken udstrækning der er behov for at sikre sig mod evt. særlige nanoegenskaber. Udgangspunktet er at arbejde videre med og udbygge de eksisterende test- og vurderingsmetoder, og at man løbende kan få indarbejdet specifikke krav til nanomaterialer i den eksisterende lovgivning på de områder, hvor der ses et konkret behov. På nuværende tidspunkt, hvor der fortsat savnes viden, er det vigtigt, at nanomaterialer anvendes og håndteres ud fra en forsigtighedstilgang, og at man benytter sig af de erfaringer, der haves fra håndtering af andre kemikalier med ukendte eller farlige egenskaber.

Danske publikationer

Nanoteknologi, miljø og sundhed - ansvarlig udnyttelse af teknologi i udvikling. Informationspjece udgivet af Miljøstyrelsen 2007.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2007/978-87-7052-647-0/pdf/978-87-7052-647-0.pdf>

Nanoteknologi og sundhed. Lovudredning udgivet af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse 2007.

http://www.nano.dtu.dk/upload/centre/nanodtu/nanoteknologiske_horisonter/supplerende%20undervisningsmateriale/kap1/nanoteknologi%20og%20sundhed_dec07.pdf

Kortlægning af produkter der indeholder nanopartikler eller er baseret på nanoteknologi. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 81, Miljøstyrelsen 2007.

<http://www.mst.dk/Udgivelser/Publikationer/2007/05/978-87-7052-468-1.htm>

Nanotechnology in the Danish Industry. Survey on production and application Environmental Project No. 1206, Miljøstyrelsen 2007.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2007/978-87-7052-648-7/pdf/978-87-7052-649-4.pdf>

Teknologisk fremsyn om dansk nanovidenkab og nanoteknologi. Ministeriet for Videnskab og Udvikling. Handlingsplan 2004.

<http://www.fi.dk/publikationer/2004/teknologisk-fremsyn-om-dansk-nanovidenkab-og-nanoteknologi/Nanovidenkab%20og%20nanoteknologi.pdf>

EU publikationer

Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) 2009

Opinion on: Risk Assessment of Products of nanotechnologies.

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_023.pdf

Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) 2007

Opinion on: The scientific aspects of the existing and proposed definitions relating to products of nanoscience and nanotechnologies.

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_012.pdf

Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) 2007

Opinion on: The Appropriateness of the Risk Assessment methodology in accordance with the technical guidance documents for new and existing substances for assessing the risks of middlematerials.

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_010.pdf

Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) 2006

Opinion on: The appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies.

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_003b.pdf

European Food Safety Authority, EFSA 2009

The Potential Risks Arising from Nanoscience and Nanotechnologies on Food and Feed Safety

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902361968.htm

Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) 2007

Opinion on safety of nanomaterials in cosmetic products

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_123.pdf

Communication from the Commission to the European Parliament, The Council and The European Economic and Social Committee. Regulatory Aspects of Nanomaterials 2008.

http://ec.europa.eu/nanotechnology/pdf/comm_2008_0366_en.pdf

The European Commission. Towards a European Strategy for nanotechnology 2004.

http://ec.europa.eu/nanotechnology/pdf/nano_com_en_new.pdf

The European Commission. Nanosciences and nanotechnologies: An Action plan for Europe 2005-2009.

http://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/pdf/nano_action_plan_en.pdf

OECD

OECDs website "Safety of Manufactured Nanomaterials"

http://www.oecd.org/departement/0,3355,en_2649_37015404_1_1_1_1_1,00.html

ISO

ISOs website "Nanotechnologies TC229"

http://www.iso.org/iso/iso_technical_committee?commid=381983

Set på internet

Rapporter og bøger

Børn

Review: Emerging aspects of assessing lead poisoning in childhood. Emerging Health Threats Journal, januar 2009.

<http://www.eht-forum.org/ehj/journal/v2/full/ehj09003a.html?fileId=ehj09003a&from=home>

Ikke-ioniserende stråling

Guidelines on Limits of Exposure to Static Magnetic Fields. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Publiceret i Health Phys 2009;96(4):504-514.

<http://www.icnirp.de/activities.htm>

Nye rapporter på EMF-NET.

<http://web.jrc.ec.europa.eu/emf-net/reports.cfm>

Indeklima

Hälsomässigt Hållbara Hus - 3H. Rapporter fra projektet. Folkhälsoguiden, Karolinska Institutet, Sverige, 2009.

<http://www.folkhalsoguiden.se/Projekt.aspx?id=2100>

Personers ophold i bygninger med fugt og skimmelsvamp - Anbefalinger for den sundhedsfaglige rådgivning. Sundhedsstyrelsen, juni 2009.

http://www.sst.dk/publ/Publ2009/CFF/skimmelsvamp/Skimmelsvamp_bygn_anbef_jun09.pdf

WHO guidelines for indoor air quality: dampness and mould. WHOEurope, 2009

http://www.euro.who.int/eprise/main/who/progs/aiq/activities/20070814_1?language=

Kemiske stoffer og produkter

Arctic Pollution 2009. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo, 2009.

<http://www.amap.no/> Se "publications online".

Estimation of emissions and exposures to PFOS used in industry. An inventory of PFOS used in metal plating and fire fighting. RIVM Report 601780002/2009, National Institute for Public Health and the Environment, Holland.

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601780002.pdf>

Kviksølv og helbred - En registerundersøgelse blandt klinikassistenter og tandlæger. Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet, april 2009.

http://www.si-folkesundhed.dk/upload/kviksoelv_rapport_net.pdf

Unintentional formation and emission of the persistent organic pollutants HCB and PCBs in the Nordic countries. TemaNord 2009:518.

http://www.norden.org/da/publikationer/publications_results_view?SearchablePublicationsText=HCB

Klimaændringer

EuroHEAT – Improving Public Health Responses to Extreme Weather/Heat-Waves. Summary for Policy-Makers. WHO Europe 2009.

http://www.euro.who.int/globalchange/Topics/20080403_1

Human Impact Report: The Anatomy of a Silent Crisis. A comprehensive report documenting the global impact of climate change on human society today. Global Humanitarian Forum, Geneve 2009.

<http://www.ghfgeneva.org/OurWork/RaisingAwareness/HumanImpactReport/tabid/180/Default.aspx>

Klimatilpasning og den sociale factor. Faglig rapport fra DMU nr. 726, 2009.
<http://www2.dmu.dk/Pub/FR726.pdf>

UNEP Year Book 2009 – New Science and Development in our Changing Environment. United Nations Environment Programme 2009.
http://www.unep.org/publications/search/pub_details_s.asp?ID=4016

Luftforurening

A Methodology for Cost-Benefit Analysis of Ambient Air Pollution Health Impacts. Final Report. Department of the Environment, Water, Heritage and Art, Australian Government, januar 2009.
<http://www.environment.gov.au/atmosphere/airquality/publications/cost-benefit-analysis.html>

Air pollution by ozone across Europe during summer 2008. Overview of exceedances of EC ozone threshold values. EEA Technical Report No 2/2009. European Environment Agency, 2009.
<http://www.eea.europa.eu/publications/air-pollution-by-ozone-across-europe-during-summer-2008-1>

Air Pollution Effects on Ventricular Repolarization, Report no. 141, Health Effects Institute, maj 2009.
<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=308>

Effects of Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution on Respiratory and Cardiovascular Mortality in the Netherlands: The NCLS-AIR Study. Report no. 139, Health Effects Institute 2009.
<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=302>

Extended Analysis of the American Cancer Society Study of Particulate Air Pollution and Mortality. Report no. 140, Health Effects Institute, juni 2009.
<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=315>

Health effects of different amines and possible degradation products relevant for CO₂ capture. Rapport 2009:3, Folkehelseinstituttet, Norge.
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trq=MainLeft_5583&MainArea_5661=5583:0:15,1134:1:0:0:0:0&MainLeft_5583=5603:76823::1:5585:1::0:0

Long-Term Exposure to Air Pollution: Effect on Mortality - final report 2009. Committee on the Medical Effects of Air Pollutants, UK.
<http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/comeap/finallongtermeffectsmort2009.htm>

Luftforurening med partikler – et sundhedsproblem. Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet. Redigeret af Finn Palmgren. Forlaget Hovedland. Se DMUs nye hjemmeside:
<http://www.dmu.dk/Udgivelser/DMUNyt/2009/6/Partikler.htm>

Measurement and Modeling of Exposure to Selected Air Toxics for Health Effects Studies and Verification by Biomarkers. Report no. 143, Health Effects Institute, juli 2009.
<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=316>

Measurements of air pollution from a Danish highway. Arbejdsrapport fra DMU nr. 254., 2009.
<http://www2.dmu.dk/Pub/AR254.pdf>

The Phase I Report of the Advanced Collaborative Emissions Study (ACES). Coordinating Research Council, 2009.

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

Short overview of the toxicity and (modelled) degradability of model substances of the 1st generation biofuels. RIVM Letter Report 630177002/2009, National Institute for Public Health and the Environment, Holland.

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/630177002.pdf>

Traffic-Related Air Pollution: A Critical Review of the Literature on Emissions, Exposure, and Health Effects. Special Report 17, Health Effects Institut, maj 2009.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=306>

Transport at a crossroads. TERM 2008: indicators tracking transport and environment in the European Union. EEA Report No 3/2009. European Environment Agency, 2009.

<http://www.eea.europa.eu/publications/transport-at-a-crossroads>

Nanomaterialer

Appropriate Risk Governance Strategies for Nanotechnology Applications in Food and Cosmetics. International Risk Governance Council, maj 2009.

<http://www.irgc.org/Appropriate-risk-governance.html>

Radon

Radon and Public Health. Report of the independent Advisory Group on Ionising Radiation - RCE11, Health Protection Agency, juni 2009.

http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1243838496225?p=1199451989432

Støj

Environmental Noise and Health in the UK – draft for comment. Health Protection Agency, UK, juli 2009.

<http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&Page&HPAwebAutoListName/Page/1246433632961>

Validering av miljöhälsoindikatorer för buller. Socialstyrelsen, Sverige, juni 2009.

<http://ki.se/ki/jsp/polopoly.jsp?d=1666&a=78863&l=sv&newsdep=1666>

Andre rapporter

Danske Universiteters Hvidbog om forskningsbaseret myndighedsbetjening. Danske Universiteter, april 2009.

http://dkuni.dk/politik_debat/publikationer/danske_publicationer/

Grundvandsovervågning 2008. De Nationale Geologiske Undersøgelser for Danmark og Grønland

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

Miljöhälsorapport 2009. Socialstyrelsen, Sverige, marts 2009.
<http://www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2009/10349/200-126-70.htm>

Nordic Sustainable Development Indicators 2009. Nordisk Ministerråd 2009. ANP 2009:733.
<http://www.norden.org/da/publikationer/publikationer/2009-733>

SCCP/SCHER/SCENIHR opinion on: *Risk assessment methodologies and approaches for genotoxic and carcinogenic substances*. European Commission, Health and Consumer Protection - Directorate General, januar 2009.

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/09_scher/scher_opinions_en.htm

Se under "others".

Sustainable Development – New Bearings for the Nordic Countries. Revised edition with goals and priorities 2009–2012. Nordisk Ministerråd 2009. ANP 2009:727.

http://www.norden.org/da/publikationer/publications_results_view?SearchablePublicationsText=Sustainable+development

Vi kan leve længere og sundere. Forebyggelseskommissionens anbefalinger til en styrket forebyggende indsats. Forebyggelseskommissionen, april 2009.

<http://www.forebyggelseskommissionen.dk/Materialer.aspx>

Abstracts, proceedings og præsentationer fra konferencer

Air Pollution 2008. Sixteenth International Conference on Modelling, Monitoring and Management of Air Pollution, 22.-24. september 2008, Skiathos, Grækenland. Post Conference Report.

<http://www.wessex.ac.uk/08-conferences/air-pollution-2008.html>

Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals: Report of a WHO/IPCS International Workshop on Aggregate/Cumulative Risk Assessment. Report of a WHO/IPCS International Workshop, WHO 2009.

<http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/aggregate/en/index.html>

Climate and Air Pollution - future challenges for the Nordic countries in relation to the Convention on Long-Range Transboundary Air Pollution and the EU. Sammendrag fra NMR-HLG workshop 9.-10. oktober 2008, Oslo, Norge. TemaNord 2009:535.

http://www.norden.org/da/publikationer/publications_results_view?SearchablePublicationsText=Climate+and+air+pollution

Climate Change: Global Risks, Challenges and Decisions. 10.-12. marts 2009, København. Abstract book.

<http://www.iop.org/EJ/volume/1755-1315/6>

Expert meeting to review toxicological aspects of melamine and cyanuric acid. 1.-4. december 2008, Ottawa, Canada. Full report, WHO, april 2009.

http://www.who.int/foodsafety/fs_management/infosan_events/en/index.html

Expert workshop on combination effects of chemicals, 28.-30. januar 2009, Hornbæk. Workshop rapport, Miljøstyrelsen, juni 2009.

<http://www.mst.dk/Kemikalier/Fokus+paa+saerlige+stoffer/Hormonforstyrrende+stoffer/kombinationseffekter/Ekspertworkshop.htm>

ICNIRP/WHO/BfS International Workshop on Risk Factors for Childhood Leukemia, Berlin, 5.-7. maj 2008. Proceedings.

<http://www.icnirp.de/WChildhoodLeukemia.htm>

International Conference on Radioecology & Environmental Radioactivity, 15.-20. juni 2008, Bergen, Norge. Proceedings.

<http://www.radioecology.info/Bergen2008/>

The Sustainable City 2008. Fifth International Conference on Urban Regeneration and Sustainability, 24.-26. september 2008, Post Conference Report.

<http://www.wessex.ac.uk/08-conferences/the-sustainable-city-2008.html>

Urban Transport 2008. Fourteenth International Conference on Urban Transport and the Environment in the 21st Century, 1.-3. september 2008, Malta. Post Conference Report.

<http://www.wessex.ac.uk/08-conferences/urban-transport-2008.html>

Workshop on Climate Change Impacts and Adaptation Strategies for Arctic Indigenous Communities, 20.-21. september, 2008, København.

http://www.norden.org/da/publikationer/publications_results_view?SearchablePublicationsText=Workshop+on+Climate+change

Nyhedsbreve

EU-Information nr. 3, juli 2009. Forsknings- og Innovationsstyrelsen.

<http://www.fi.dk/publikationer/2009/eu-information-nr-3-juli-2009-2>

Polarfronten nr. 1, 2009. Forsknings- og Innovationsstyrelsen, marts 2009.

<http://fi.dk/publikationer/2009/polarfronten-nr.-1-2009>

WHO Collaborating Centre for Housing and Health. Newsletter.

http://www.gesundheitsamt-bw.de/servlet/PB/show/1289318/HH_Newsletter4_2009_March.pdf

Hjemmesider

Center for Indeklima og Sundhed i Boliger (CISBO). Nyt forskningscenter.

<http://www.cisbo.dk/index.php/cisbo>

KOMPASS – Kompetenzzentrum Klimafolgen und Anpassung. Umwelt Bundesamt.

http://www.anpassung.net/clin_117/sid_9DD6C4576837213DA12D5ECF7D456E91/DE/Home/homepage_node.html?_nnn=true

Jeg har læst

Fabelagtige udsagn om indeklima

Titlen pirrer straks ens nysgerrighed, og lad det være sagt med det samme – man bliver ikke skuffet.

Indeklimaveteranerne har gjort det igen! Sat fokus på indeklimaet på en helt ny måde – på vers!

Veteranerne - Bo Andersen, Torben Dahl, Suzanne Gravesen, Peter A. Nielsen, Per Vagn-Hansen og Ole Valbjørn – har fortsat samarbejdet og engagementet efter deres professionelle liv og ladet deres syn på alskens indeklimaproblemer komme til udtryk på vers. Det har resulteret i en samling prægtige og læseværdige vers, der kommer ud i mange af indeklimaets hjørner. Nogle vers forudsætter nok et vist forhåndskendskab til området, men mange af versene er pædagogiske perler i kort, præcis og indlevelsrig kommunikation om væsentlige indeklimaforhold. Titler som *Tekstiltyrani – det snigende gulvtæppe*, *Vanvid – det lunke vands mikroflora* og *En muggen sag – et skoleeksempel* behøver næppe nogen nærmere introduktion og kan anbefales til alle, der på den ene eller anden måde har en rolle eller et ansvar i forbindelse med opførelse, drift og vedligeholdelse af vores bygninger.

Bogens fremtræden er også fabelagtig. En fryd at have i hånden, mens man bladrer, læser og nyder de enkelte vers sammen med Suzanne Gravesen smukke billedarbejder.

Alt i alt en fabelagtig bog - God læselyst

Kaare Ulbak

Bogen fås hos :
Det Kongelige Danske Kunstakademi
Tlf. +45 3268 6000
Henvendelse Birthe Færch
Pris kr. 150, -

Kalender 2009

Der kan linkes til møder og konferencer via adressen:

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

Oktober

2.-16. oktober: Course on Food and airborne fungi, Utrecht, Holland.

5.-7. oktober: NanoImpactNet Workshops on Exposure Measurements, Environmental Fate and Behaviour, and Risk Assessment, Bilthoven, Holland.

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

6.-9. oktober: Occupational Exposure to Electromagnetic Fields: Paving the Way for a Future EU Initiative, Umeå, Sverige.

12.-16. oktober: Course in Philosophy of Risk in Health Risk Assessment, Stockholm, Sverige.

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

13.-16. oktober: Short Course in Molecular Epidemiology: Biomarkers of exposure, susceptibility & disease, London, England.

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

20.-24. oktober: 30th Anniversary Celebration of First Estrogens in the Environment, New Orleans, USA.

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

23. oktober: Food Allergy: A Global Perspective, Welwyn Garden City, England.

November

1.-5. november: International Society for Exposure Sciences (ISES) Annual Meeting, Minneapolis, USA.

5.-6. november: The Annual AICR Research Conference on Food, Nutrition, Physical Activity and Cancer, Washington DC, USA.

5.-8. november: Work, Stress and Health 2009: Global Concerns and Approaches - The 8th International Conference on Occupational Stress and Health, San Juan, Puerto Rico.

12.-13. november: NOSA Aerosol Symposium 2009, Lund, Sverige.

16.-20. november: 1st Nanosafety Autumn School: (Eco)Toxicology of Nanoparticles: from Characterization to Risk Assessment, Venedig, Italien.

16.-20. november: Course in Exposure Assessment I: Chemical exposure assessment analysis and modelling, Umeå, Sverige.

17.-19. november: EHE 2009 - International Conference on Electromagnetic Fields, Health and Environment, Guarujá, São Paulo, Brasilien.

19.-22. november: 6th World Congress on Developmental Origins of Health and Disease, Santiago, Chile.

December

1.-4. december: Epigenetics 2009 - Australian Scientific Conference, Melbourne, Australien.

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

7.-10. december: PPTOXII - International conference on Role of Environmental Stressors in the Developmental Origins of Disease, Miami Beach, Florida, USA.

Kalender 2010

22.-24. marts: 20th CRC On-Road Vehicle Emissions Workshop, San Diego, Californien, USA.

22.-26. marts: Air Pollution and Health: Bridging the Gap from Sources to Health Outcomes, San Diego, Californien, USA.

3.-5. maj: 3rd International Conference on Environmental Economics and Investment Assessment, Cypern.

4.-6. maj: 3rd International Conference on Environmental Toxicology, Cypern.

11.-14. maj: XXX International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Bordeaux, Frankrig.

30. maj – 4. juni: Gordon Research Conference: Environmental Endocrine Disruptors, Les Diablerets, Schweiz.

2.-4. juni: Nanotoxicology 2010, Edinburgh, Skotland.

8.-10. juli: Climate Change. The Second International Conference on Climate Change: Impacts and Responses, Brisbane, Australien.

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

17.-23. juli: XVIIth World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, København.

18.-23. juli: XXIV International Conference on Organometallic Chemistry, Taipei, Taiwan.

22.-27. august: 14th International Congress of Immunology “Defeating Infection, Autoimmunity, Allergy and Cancer”, Kobe, Japan.

24.-27. august: 25th International Conference on Polyphenols, Montpellier, Frankrig.

28. august - 1. september: ISES/ISEE 2010: Technology, Environmental Sustainability and Health, Seoul, Sydkorea.

29. august - 2. september: Twenty-Second Conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Seoul, Korea.

29. august – 3. September: International Aerosol Conference, Helsinki, Finland.

September 2010: 11th World Congress on Environmental Health (IFEH), Vancouver, Canada.

4.-8. september: International Society for the Study of Xenobiotics. 9th International ISSX Meeting, Istanbul, Tyrkiet.

5.-10. september: IFEH 11th World Congress on Environmental Health: Global Health Protection From Sea to Sky, Vancouver, Canada.

6.-8. september: ISBM 2010: The Eight International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health, Espoo, Finland.

5.-10. september: IFEH 11th World Congress on Environmental Health: Global Health Protection From Sea to Sky, Vancouver, Canada.

15.-18. september: ESCD-GERDA Strasbourg 2010: 10th Congress of the European Society of Contact Dermatitis, Strasbourg, Frankrig.

26.-29. september: International Conference on Nutrigenomics (INCON) and 10th International Conference on Mechanisms of Antimutagenesis and Anticarcinogenesis (10th ICMAA), Guarujá, Brasilien.

5.-9. oktober: 36th International Symposium on Environmental Analytical Chemistry, Rom, Italien.

NB! Bidrag til kalenderen modtages gerne,
hib@sst.dk

Skriv til **miljø og sundhed**

skriv om forskningsresultater

skriv til synspunkt

skriv et mødereferat

send nye rapporter

husk også kalenderen

Ring, skriv eller send en e-mail til:

Hilde Balling
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!