
miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed Formidlingsblad 15. årgang, suppl. nr. 1, okt. 2009

Temannummer om biomonitoring

Biomarkører for tidlige effekter

Biologiske målinger og arbejdsmiljø

Biomonitoring og fødevarer

Overvågning af miljøet i relation til menneskers eksponering

Reproduktionsforstyrrelse og perfluorinerede kemikalier

Forurening i Arktis. Monitorering af niveauer og effekter i arktiske rovdyr.

Biomonitoring i Grønland. Humane biomarkører – eksponering og effekter.

KRAM-undersøgelsen

Biomonitoring af gravide

Sundhedseffekter af fysisk aktivitet hos børn. Hvilke tiltag kan foreslås?

CAMP – Copenhagen Aging and Midlife Biobank

Dansk deltagelse i COPHES og DEMOCOPHES

Indhold

Biomarkører for tidlige effekter.....	5
Biologiske målinger og arbejdsmiljø.....	12
Biomonitoring og fødevarer.....	18
Overvågning af miljøet i relation til menneskers eksponering.....	33
Reproduktionsforstyrrelse og perfluorinerede kemikalier.....	49
Forurening i Arktis. Monitorering af niveauer og effekter i arktiske rovdyr.....	51
Biomarkører i Grønland. Humane biomarkører – eksponering og effekter.....	57
KRAM-undersøgelsen.....	69
Biomonitoring af gravide.....	72
Sundhedseffekter af fysisk aktivitet hos børn: Hvilke tiltag kan foreslås?.....	75
CAMB - Copenhagen Aging and Midlife Bio- bank. Perspektiver for fremtidig forskning...	81
Dansk deltagelse i COPHES og DEMOCOPHES.....	89

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, supplement nr. 1, oktober 2009.

Oplag 1.200, 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/msS0109.pdf>

Traditionen fortsætter

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed afholder den 28. oktober en temadag om biomonitoring i Eigtveds Pakhus. Samtidigt udgives dette temanummer. Dermed videreføres traditionen fra det tidligere ISMF - til glæde for mange tyder den store interesse for deltagelse i temadagen på.

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

Professor Jens Peter Bonde, Københavns Universitet.

Lektor Eva Bonefeld-Jørgensen, Aarhus Universitet.

Souschef Kit Granby, DTU Fødevarerinstitutionen.

Seniorforsker Åse Marie Hansen, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø.

Professor Tina Kold Jensen, Syddansk Universitet.

Professor Lisbeth E. Knudsen, Københavns Universitet.

Sektionsleder Teddy Krongaard, Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet.

Spezialkonsulent Niss Skov Nielsen, Sundhedsstyrelsen.

Seniorforsker Katrin Vorkamp, Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet.

Læge Hilde Balling, Sundhedsstyrelsen.

Fra forfatternes side er der lagt et stort arbejde i udarbejdelse af dette temanummer om biomonitoring i et dansk perspektiv, og det indeholder utrolig megen viden om emnet. Der vil være mange, som vil kunne have et stort udbytte af at læse det, og det vil med fordel kunne anvendes som supplement til undervisningen på de relevante uddannelser.

På udvalgets vegne skal jeg rette en stor tak til arbejdsgruppen og ikke mindst til de mange, der har medvirket til udarbejdelsen af dette temanummer.

Måtte det blive læst af mange!

Hilde Balling

Biomarkører

Betegnelsen biomarkør refererer til en målelig hændelse i et biologisk system som f.eks. den menneskelige organisme. Inden for den del af epidemiologien, der beskæftiger sig med miljøfaktorer, repræsenterer en biomarkør oftest en subklinisk og reversibel forandring. Det er ikke en diagnostisk test, men en indikation af at en påvirkning har fundet sted, som muligvis senere hen kan føre til opståen af klinisk sygdom.

Biomarkører inddeles traditionelt i tre typer: biomarkører for eksponering, biomarkører for effekt og biomarkører for følsomhed. Alle tre typer er særdeles anvendelige i epidemiologiske studier, hvis væsentligste formål er at identificere og vurdere risikofaktorer for opståen af sygdom.

Hulka og Wilcosky (1) opstillede oprindelig følgende anvendelsesområder for de forskellige biomarkører i epidemiologiske undersøgelser:

- a. til belysning af patogenetiske mekanismer
- b. til forbedring af den ætiologiske klassifikation af sygdomme relateret til miljøfaktorer
- c. til opsporing af tidlige effekter

Hertil kommer, at mange biomarkører for eksponering kan anvendes blandt grupper af eksponerede arbejdere til at vurdere, om regler eller påbud om forureningsbekæmpende tiltag bliver overholdt eller effektiviteten af andre forebyggende tiltag. Biomarkører kan også anvendes til at påvise befolkningens generelle eksponering for evt. helbredsskadelige miljøfaktorer. Hos det enkelte individ kan en biomarkør afspejle øget sårbarhed over for specifikke kemiske eksponeringer og dermed danne basis for en individuel risikovurdering (2).

Konventionelle epidemiologiske studier med indirekte eksponeringsbestemmelse har lav sensitivitet, idet den upræcise eksponeringsbestemmelse medfører en risiko for misklassifikation og dermed nedsat sensitivitet. Da udviklingen af mange sygdomme kan tage mange år, vil eksponeringer i fortiden være særlig vigtige, men også særligt påvirkelige af misklassifikation. En særlig udfordring for den miljømedicinske forskning er problemerne i forbindelse med ekstrapolering fra eksperimentelle toksikologiske undersøgelser til mennesker.

Biomarkører er et væsentligt instrument til at tackle disse problemer. Men det skal understreges, at biomarkører, nye som gamle, skal evalueres omhyggeligt med hensyn til deres analytiske, diagnostiske og ætiologiske validitet. Toksikologiske aspekter, andre faktorerers indflydelse og standardisering af metoder bør ligeledes indgå.

Biomarkører er et relativt nyt værktøj med mange muligheder for anvendelse inden for miljøforskning, miljømedicinsk forskning og forebyggelse (3). De mange forskellige artikler i dette temanummer om biomonitoring bidrager til at illustrere dette. Modsat forholdene i vores nabolande har danske myndigheder ingen tradition for anvendelse af biomarkører til biologisk monitoring. Det må der rådes bod på!

Philippe Grandjean

(1) Hulka BS, Wilcosky T. *Biological markers in epidemiological research*. Arch Environ Health 1988;43:83-9.

(2) Grandjean P. *Biomarkers in epidemiology*. Clin Chem 1995;41:1800-3.

(3) Angerer J, Ewers U, Wilhelm M. *Human biomonitoring: state of the art*. Int J Hyg Environ Health 2007;210: 201-28.

Biomarkører for tidlige effekter - status og fremtid for anvendelse i kliniske og epidemiologiske sammenhænge.

Af *Lisbeth Ehlert Knudsen*¹, *Line Vedel*² og *Åse Marie Hansen*³.

Biomarkørbegrebet er bredt og omfatter målinger i biologisk væv og celler af koncentrationer af kemiske og biologiske komponenter, ekspression og aktivitet af RNA og enzymer og skader på proteiner, på DNA i form af f.eks. addukter og på kromosomer (figur 1). Biomarkørbegrebet omfatter også genetiske markører, fysiologiske indikatorer, forstadier til sygdom, funktionsevne, medicinske diagnoser mv.

Biomarkører anvendes præklinisk og klinisk som et redskab til bedømmelse af effektivitet og sikkerhed af lægemiddelkandidater samt til overvågning af helbredsstatus hos patienter.

Biomarkører anvendes endvidere i miljø-, rets- og arbejdsmedicin til bedømmelse af eksponering for og tidlig effekt af exogene påvirkninger.

Biomarkører udvikles typisk fra eksperimentelle data, der viser sammenhæng mellem eksponering og effekt, og egnede biomarkørkandidater videreudvikles efter en standardiseret forskrift for prøveindsamling, oparbejdning, analyse og databehandling med henblik på karakterisering og afprøvning i større undersøgelser. Biomarkører valideres laboratoriemæssigt med hensyn til reproducerbarhed, præcision og specificitet, bl.a. med anvendelse af interne standarder. Biomarkører valideres også med hensyn til specificitet, sensitivitet og prædiktiv værdi i sammenhænge med uønskede helbredsudfald.

Biomarkører anvendes i miljømedicin som tidligere beskrevet i Miljø og Sundhed (1-4) og

rutinemæssigt i klinikken ved laboratorieanalyser og fysiologiske mål - f.eks. kolesterolindhold i serum, CRP protein eller blodtryksmåling og EKG.

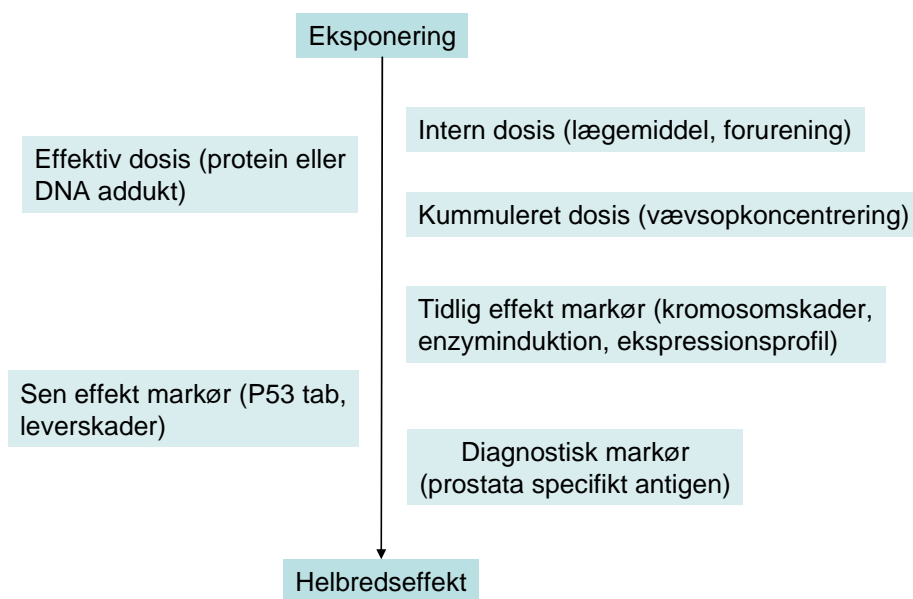
Biomarkører spiller i stigende grad en vigtig rolle inden for forskning i medicinalindustrien, da noget tyder på, at de gør det muligt at øge succesraten for udvikling af nye lægemidler. Foruden at nedsætte omkostninger og tidsforbrug har biomarkører potentiale til, engang i fremtiden, at kunne detektere toksiske effekter tidligere i udviklingsforløbet og dermed blive inddraget i beregninger af sikkerhedsmarginer i prækliniske studier, udformning af no observed adverse effect level (NOAEL) samt prædiktions af, hvorledes responset for et lægemiddel vil falde ud i en potentiel patientgruppe. Det er dog en væsentlig forudsætning, at biomarkørerne er validerede og reproducerbare (5). Udfordringen er at forbedre evnen til at kunne forudsige og forstå virkningsmekanismerne for on- og off-targets for lægemiddelkandidaterne (6). Præklinisk farmakologi og toksikologi er derfor essentiel for at etablere en fyldestgørende sikkerhedsmargin og ligeledes for at danne basis for monitorering af terapeutiske endepunkter og klinisk sikkerhed. En stabil biomarkør, der pålideligt kan forudsige bivirkninger, og særligt én, der kan forbinde prækliniske og kliniske situationer, er derfor især værdifuld ved en sikkerhedsvurdering af nye lægemiddelkandidater (7).

Toxicogenomics teknologien har potentiale til at fremme identifikation og karakterisering af toksicitet og dermed give mere effektive modeller til prædiktions af toksicitet i prækliniske (8) og humane studier (9). Toxicogenomics teknologien, der inkluderer transcriptomics (mRNA), proteomics (proteiner) og metabolomics (metabolitter), er studier af ændringer i

¹ Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.

² Leo Pharma

³ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø



Figur 1. Forskellige typer biomarkører fra eksponering til helbredseffekt.

tilstedeværelsen af biologiske molekyler forårsaget af en ekstern stimulus såsom et lægemiddel. I toksikologiske studier kan disse give vigtig information om biokemiske forandringer relateret til toksiske og patologiske effekter. Toxicogenomics teknologien er et signifikant fremskridt i forhold til at forbedre sikkerheden af nye lægemiddelkandidater og kan bidrage til konventionelle toksikologiske undersøgelser, såsom klinisk kemi (urin/serum), histopatologi og kliniske observationer i udarbejdelse af en sikkerhedsvurdering. Et af de primære formål ved at anvende denne teknologi er at kunne forudsige langsigtede effekter på baggrund af analyser, der er hurtige at generere (10).

Fra prækliniske studier til anvendelse i klinikken

Der findes mange klinisk patologiske parametre, som kan associeres med organotoksicitet. De fleste af de klinisk kemiske parametre består af enzymaktiviteter eller endogene metabolitter, som kan måles i serum og/eller urin ved hjælp af biokemiske metoder. Disse traditionelle parametre har imidlertid flere ulemper, idet både sensitiviteten og specificiteten ofte er begrænset i forhold til tidlig detektion af organ-

toksicitet. De traditionelle serumenzymet til detektion af organotoksicitet udskilles ofte fra flere forskellige væv og kan være forårsaget af forskellige uspecifikke faktorer, hvilket begrænser anvendelsen af disse. De klinisk patologiske parametre, der traditionelt er blevet anvendt til monitorering af organer, giver ofte et billede af organets funktion, hvilket ikke nødvendigvis har direkte sammenhæng med organotoksicitet. Nedsat organfunktion kan dog være en konsekvens af toksicitet. Formålet er derfor at detektere toksicitet, som er et direkte respons af cellulære skader, og dermed være i stand til at detektere toksicitet, inden organets funktion svækkes. På den måde øges sikkerheden i kliniske studier, da det bliver muligt at gribe ind, inden funktionen af et eller flere organer svækkes.

Adskillige nye toksicitetsbiomarkører har vist sig at være sensitive redskaber til detektion, monitorering, kvantificering og prædiktation af organotoksicitet. Disse vævsspecifikke, non-invasive biomarkører kan muligvis give værdifuld information i toksikologiske evalueringer og kan derudover muligvis anvendes til sensitiv og specifik monitorering af målorganer i forbindelse med kliniske studier.

I juli 2008 accepterede The United States Food and Drug Administration (FDA) og European Medicines Agency (EMA) syv nye protein-biomarkører til diagnosticering af nyretoksicitet i prækliniske studier. De nye biomarkører er Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), albumin, totalprotein, β 2-mikroglubulin, cystatin C, clusterin, samt urin Trefoil Factor 3 (TFF 3). De nye biomarkører er både mere regionspecifikke og sensitive og gør det muligt at detektere skader tidligere end de traditionelt anvendte markører (f.eks. kreatinin og BUN), idet blandt andet akut lægemiddelrelateret nyretoksicitet kan detekteres (11,12). Der findes ligeledes flere validerede biomarkører til detektion af levertoksicitet, hjertetoksicitet og nyretoksicitet; disse er dog endnu ikke accepterede af FDA og EMA.

Fælles trin i udvikling, afprøvning og validering

Biomarkører udvikles over lang tid efter en række fælles trin, som er uafhængige af, om applikationsområdet er inden for lægemiddeludvikling, klinik eller miljømedicin.

Markører for eksponering

For at udføre en velbegrunderet risikohåndtering af potentielt farlige miljø- og arbejdsmiljøeksponeringer er det yderst vigtigt, at eksponeringen er velbeskrevet i de studier, som medtages i risikovurderingen. Eksponeringsoplysninger kan indhentes med en række metoder, der spænder over eksakte koncentrationsmålinger i indåndingsluft, drikkevand eller kost, målinger af koncentrationer af stoffer eller deres omdannelsesprodukter i kroppen med biomarkører, udspejlingen med detaljerede spørgeskemaer eller ved interview, estimering ud fra demografiske eller geografiske sammenhænge i registre eller mere gruppebaserede eksponeringsestimater. Biomarkører giver oplysninger om en persons optagelse af en given eksponering. Sker der en eksponering, vil der i de fleste tilfælde være en koncentrationsafhængig risiko for skadelig påvirkning. Men også varigheden af eksponeringen har betydning. Biomonitoring er derudover også kun god til bedømmelse af udsættelse for påvirkninger med en vis halveringstid. Stoffer med meget kort halveringstid vil kun kunne måles kort tid efter eksponering, og det vil være tilfældigt, om måletidspunktet netop falder sammen med eksponeringstidspunktet.

Tabel 1. Udvikling og validering af biomarkører følger en række fælles trin, uafhængigt af applikationsområdet
Modificeret fra (13,14).

Udviklingstrin	Metoder/resultater	Reference
Eksperimentelle data fra dyreforsøg eller <i>in vitro</i>	Respons efter dosering i dyreforsøg eller <i>in vitro</i> Fysiologisk baggrundsvariabel	Discovery
Kandidatbiomarkør	Specificering af måleomstændigheder og mulige relationer til helbredseffekter	Protokol
Biomarkørdefinition	Optimering af prøveindsamlings- og måleprotokol	Standard Operation procedure
Biomarkørkarakterisering	Beskrivelse af variation på gruppeniveau, identifikation af interaktioner og konfoundere	Afprøvning
Biomarkørvalidering	Sensitivitet, specificitet, reproducerbarhed og holdbarhed på basis af studier af kausalitet	Epidemiologi
Biomarkørregistrering/godkendelse	Diagnostik, prognose og prædiktivitet	Klinik

Tabel 2. Eksempler på biomarkører for eksponering.

Blod og serum	Urin	Andre biologiske materialer
Kviksølv	Kviksølv	Kviksølv i hår
Mangan i blod	Mangan	
Bly i blod	Dimethylarsensyre	
Nikkel i serum	Nikkel	Nikkel i negle og hud
Kobolt	Kobolt	
Krom	Krom	
Kadmium	Kadmium	
PAH-DNA addukt	1-hydroxypyren	
PAH protein addukt	Alpha-naphtol	
Kotinin	Kotinin	
Phthalater	Phthalater	Phthalater i placenta
PBDE		PBDE i placenta
PFOS		
Aluminium		

Markører for fysiologisk respons

Måling af blodtryk, hjertefrevens, EMG og EKG er typiske eksempler på markører for fysiologisk respons ligesom nedenstående biologiske mål (tabel 3).

Markører for tidlig effekt

DNA-skade og reparation, bestemt ved Comet assay, samt de cytogenetiske test for kromosomskader, målt som kromosomaberrationer eller mikrokerner, er tillige med enzymændringer af f.eks. acetylcholinesterase eksempler på markører for tidlig effekt.

Markører for individuel følsomhed

Genotypning for metabolisme og DNA reparation samt tilstedeværelse af aktiverede og deaktiverede gener er eksempler på markører for individuel følsomhed (15).

Arbejdsrelateret stress og biologiske mål

Biologiske mål spiller i stigende grad en rolle i vurdering af arbejdsbetinget stress. Ved biologisk monitoring er der mulighed for i studier af arbejdsrelateret stress at vurdere den faktiske

ændring i metaboliske processer som følge af en påvirkning - ”den indre belastning”. En række fysiologiske processer aktiveres, andre deaktiveres og nogle ændres ikke ved stresspåvirkning. Det er derfor ikke muligt at udpege ét biologisk mål for fysiologiske effekter af stresspåvirkninger, men snarere en række ændringer i forskellige hormonkoncentrationer. Der arbejdes i den internationale litteratur med risiko for helbredsskader ved aktivering af kataboliske processer og deaktivering af anaboliske processer igennem længere tid. Anvendelse af multivariat dataanalyse kunne i fremtiden indgå som et vigtigt redskab til tolkning af biomarkørdata i forhold til spørgeskemadata. Der er behov for at validere udvalgte biomarkører og mønstre heraf i relation til helbredseffekter af samtidige kemiske, ergonomiske og psykosociale påvirkninger og samspilseffekter heraf, samt belyse effekter af arbejdsmiljøets påvirkning på aldringsprocessen.

Krav til resultatet

For at kunne bruge analyseresultater er det nødvendigt, at kvaliteten af målemetoderne er dokumenteret. Grundlæggende må man stille tre krav til dokumentationen: Dokumentation

Tabel 3. Eksempler på biologiske mål.

Blod og serum	Urin	Andre biologiske materialer
HbA _{1c}	Noradrenalin, Adrenalin	
Kortisol	Kortisol	Kortisol i spyt
Apolipoproteiner A og B		
Total kolesterol, HDL, LDL		
Melatonin	6-sulfatoxymelatonin	Melatonin i spyt
CRP og interleukiner		IL-4 cellesupernatant
DHEA-S, østrogen og testosteron		IL-5 cellesupernatant
Prolaktin		IL-8 cellesupernatant
α ₁ -antitrypsin		IFN-g, cellesupernatant
α ₂ -macroglobulin		TNF-a, cellesupernatant
Orosomuroid		Lymfocyt Transformation Test i frisk blod
Haptoglobin		IL 8 i nasal lavage
Selen		
IgG		α-amylase i spyt
IgE		
IgA	Kreatinin	IgA nasal lavage

af analysemetoden (dvs. beskrivelse af måleproceduren), dokumentation af analysemetodens ydeevne samt dokumentation af kvalitetskontrollen, som er udført under selve målingen. Alle tre former for dokumentation er vigtig, og manglende dokumentation kan føre til, at tilliden til et analyseresultat svækkes, og i værste fald, at resultatet er ubrugeligt. De samme principper gælder også for metoder til prøvetagning (16).

Hvilket design er mest relevant, feltstudie eller laboratorium studie?

I laboratorieundersøgelser har man mulighed for at holde en række relevante parametre fast og dermed undgå store fejlkilder i resultater af undersøgelsen. Andre gange er det mere relevant at teste for ændringer i det miljø, som folk rent faktisk er i (feltstudier). I begge design er det relevant at vide hvilke parametre, der vil påvirke målingerne.

Den målestrategi, der anvendes, kan være mere eller mindre robust over for konfoundere. En

række konfoundere, f.eks. køn, rygning og kost, vil man være i stand til at udelukke ved at matche med en egnet kontrolgruppe. Endvidere kan der være aldersmæssige og sygdomsrelaterede forskelle, f.eks. er HbA_{1c} højere hos ældre og hos individer med diabetes. Der er generelt meget store individuelle forskelle i hormonniveauer i urin og blod. Man kan derfor med fordel anvende individet som sin egen reference i nogle undersøgelser eller etablere en egnet referencegruppe i andre undersøgelser.

En række faktorer, som vi normalt ikke opfatter som problemer, vil i denne sammenhæng kunne påvirke måleresultatet, når der måles i biologisk materiale:

- Individ og kønsforskelle
- Sæsonvariation
- Døgn- og månedsvariation
- Forskelle relateret til fysik aktivitet, madkulturer etc.
- Genetiske forskelle

Tabel 4. Beregning af sensitivitet, specificitet og prædiktiv værdi. Modifieret efter (17).

	Positive observationer > valgt cut-off værdi for biomarkør	Negative observationer < valgt cut-off værdi for biomarkør
Positive observationer (Antal luftprøver indeholdende en carcinogen PAH > LOD)	A Sand positive	B Falsk negative
Negative observationer (Antal luftprøver ikke indeholdende en målbar carcinogen PAH < LOD)	C Falsk positive	D Sand negative

Sensitivitet = $A/(A+B)$; Specificitet = $D/(C+D)$; Positiv prædiktiv værdi = $A/(A+C)$; Negativ prædiktiv værdi = $D/(D+B)$.

Nogle hormoner produceres i flere organer i kroppen, f.eks. produceres testosteron både i testikler og i binyrebarken. Endvidere dannes en del testosteron perifert, dvs. lokalt i forskellige væv ud fra forstadier (precursors) til testosteron, f.eks. dehydroepiandrosteron.

Døgnvariationen i de forskellige biomarkører skal der tages højde for ved prøvetagning, enten ved at opsamle prøver under standardiserede forhold eller ved at opsamle prøver over hele døgn.

Specificitet, sensitivitet og prædiktiv værdi

Værdien af en biomarkør kan vurderes ud fra beregning af sensitivitet, specificitet og prædiktiv værdi ved en non-parametrisk diagnostisk test udviklet til klinisk brug (17). Et eksempel på, hvorledes den prædiktive værdi af 1-hydroxypyren i urin som biomarkør for eksponering for PAH beregnes, er vist i tabel 4.

Yderligere oplysninger: Lisbeth E. Knudsen, L.Knudsen@pubhealth.ku.dk

Referencer

1. Knudsen LE. *Biomarkører: accepterede eller stadig kontroversielle i Danmark*. Miljø og Sundhed 2003;(1):4-8.

- Knudsen LE, Balling H. *Biomonitoring af børn*. Miljø og Sundhed 2004; (Suppl 4):25-31.
- Knudsen LE. *Biomonitoring i Danmark. En mulighed som en del af et EU program*. Miljø og Sundhed 2007;(1):3-6.
- Knudsen LE, Hansen AM. *Biomarkører, biomonitoring og biobanker som redskaber i eksponeringsvurdering*. Miljø og Sundhed 2007; (Suppl 7):28-39.
- Bakhtiar R. *Biomarkers in drug discovery and development*. J Pharmacol Toxicol Methods 2008;57(2):85-91.
- Gallagher WM, Tweats D, Koenig J. *Omic profiling for drug safety assessment: current trends and public-private partnerships*. Drug Discov Today 2009;14(7-8):337-42.
- Wallace KB, Hausner E, Herman E, Holt GD, MacGregor JT, Metz AL et al. *Serum troponins as biomarkers of drug-induced cardiac toxicity*. Toxicol Pathol 2004;32(1):106-21.
- Ryan TP, Stevens JL, Thomas CE. *Strategic applications of toxicogenomics in early drug discovery*. Cur Opin Pharmacol 2008;8(5):654-60.
- Simmons PT, Portier CJ. *Toxicogenomics: the new frontier in risk analysis*. Carcinogenesis 2002;23(6):903-5.

-
10. Muller PY, Dieterle F. *Tissue-specific, non-invasive toxicity biomarkers: translation from preclinical safety assessment to clinical safety monitoring*. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5(9):1023-38.
 11. Boudonck KJ, Mitchell MW, Nemet L, Keresztes L, Nyska A, Shinar D et al. *Discovery of metabolomics biomarkers for early detection of nephrotoxicity*. *Toxicol Pathol* 2009;37(3):280-92.
 12. Vaidya VS, Ford GM, Waikar SS, Wang Y, Clement MB, Ramirez V et al. *A rapid urine test for early detection of kidney injury*. *Kidney Int* 2009;76(1):108-14.
 13. Hansen L. *Biomarkører: medicinsk tradition og fagre nye verden*. *Ugeskr Laeger* 2005; 167/20:2183-5.
 14. Bonassi S, Neri M, Puntoni R. *Validation of biomarkers as early predictors of disease*. *Mutat Res* 2001;(480-481):349-58.
 15. Vineis P, Perera F. *Molecular epidemiology and biomarkers in etiologic cancer research: The new in light of the old*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(10):1954-65.
 16. *European cooperation for Accreditation and EURACHEM. EA-4/05 Accreditation for Chemical Laboratories*. 1993;1:1-34. European cooperation for Accreditation/EURACHEM.
 17. Knudsen LE, Hansen. *Biomarkers of intermediate endpoints in environmental and occupational health*. *Int J Environ Health* 2007;210(3-4):461-70

Biologiske målinger og arbejdsmiljø

Af Åse Marie Hansen¹, Lisbeth Ehlert Knudsen²

En række metoder har været anvendt til at vurdere evt. skadelige miljø- og arbejdsmiljøeksponeringer, der spænder over eksakte koncentrationsmålinger i indåndingsluft, drikkevand eller kost, målinger af koncentrationer af stoffer eller deres omdannelsesprodukter i kroppen, fysiologiske ændringer samt med detaljerede spørgeskemaer eller ved strukturerede interview. I de seneste år har biologiske målinger været anvendt til at supplere undersøgelser af arbejdsbetinget stress. Det fysiologiske stressrespons er en integreret del af kroppens stressrespons. Det fysiologiske stressrespons er naturligt forekommende og en beskyttelsesmekanisme for individet. Det vil derfor være mere nærliggende at betegne målet som et fysiologisk respons, som sammen med biomarkører er biologiske mål. I denne artikel fokuseres på biologiske mål for udvalgte eksponeringer og det fysiologiske stressrespons i arbejdsmiljøstudier i Danmark (1-4).

I hvilke arbejdsmiljøsituationer anvendes biologiske målinger?

Arbejdsmiljøeksponeringer er sammensatte eksponeringer, hvoraf kan nævnes psykosociale arbejdsmiljøforhold, eksponering for kulde, støj og kemiske stoffer samt den fysiske belastning af kroppen. Kortlægning af eksponeringer med spørgeskemaundersøgelser kan med fordel suppleres med biologiske mål, hvorved der opnås et mere holistisk billede af det, vi udsættes for i arbejdsmiljøet.

Nogle eksponeringer sker ved såvel indånding som indtagelse og gennem huden, og her vil en måling af luftkoncentration ikke give tilstrækkelig indsigt i personens udsættelse. Det klassiske eksempel er bly, hvor risikovurderingen bygger på grænseværdier for indhold af bly i blod. Målte koncentrationer i blod anvendes til at vurdere, om der er tale om en tilladelig udsættelse, dvs. koncentrationer under grænseværdien. I de gamle akkumulatorfabrikker var det ikke ualmindeligt at sende arbejdere til udluftning i nogle uger, hvis deres blyniveau var for højt. Også andre tungmetaller og metaller kan optages ad flere administrationsveje, hvorfor biologiske mål af metaludsættelse vil give et mere holistisk mål for udsættelse.

Diskussionen om kræftisiko for mennesker ved udsættelse for styren fik væsentlig input, da det var muligt at måle den erkendt kræftfremkaldende metabolit styrenoxid i blod fra styrenudsatte arbejdere. Styren står således i dag på listen over kræftfremkaldende stoffer. I overvågning af personer potentielt udsat for radioaktiv stråling har biomarkøren skader på kromosomer i blodets lymfocytter haft stor betydning, idet der er dosis respons sammenhæng for radioaktivitet (og en række andre udsættelser, f.eks. trafikgenereret luftforurening, svejserøg m.m.). Sikker håndtering af cytostatika blandt sygeplejersker på onkologiske afdelinger har været en diskussion i mange år, og her har anvendelse af såvel specifikke biomarkører (koncentration af et specifikt stof i blod eller urin) som mere uspecifikke markører, som f.eks. mutagen aktivitet i urin, i flere tilfælde kunnet afsløre, at sikkerhedsforanstaltningerne alligevel ikke var helt optimale (5-8). Biomarkører kan derfor anvendes til følsom detektion af såvel specifik som mindre specifik udsættelse. Et eksempel på det sidste er gartneres udsættelse for en række pesticider, hvor en nylig undersøgelse afslørede et øget antal for-

¹ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

² Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

bigående kromosomskader (gaps) hen over sprøjningssæsonen. Også rygeres udsættelse for oxidativt stress kan måles i nedsat C-vitaminiveau, ligesom trafikforurening giver oxidativt stress (9). 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. En ekspertgruppe under WHO har i efteråret 2007 konkluderet, at skifteholdsarbejde, der forstyrrer kroppens naturlige døgnrytme, sandsynligvis 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) (10). Søvnhormonet melatonin kan anvendes som et biologisk mål for døgnrytme-forstyrrelser (11).

I studier af arbejdsbetinget stress kan det være relevant at supplere spørgeskemaundersøgelser med måling af endokrine indikatorer. Ved akut stress aktiveres endokrinologiske eller adfærdsmæssige mekanismer i individet for at neutralisere effekten af eller for at tilpasse sig en stressor. Formålet med denne stressreaktion er at genoprette ligevægten (homeostasen) i individet. Så længe individet er i stand til at opretholde homeostasen, vil kroppens normale status være etableret. Ved kronisk stress kan individet ikke eliminere den pågældende stressor eller tilpasse sig den. Basalt set er kronisk stress karakteriseret ved at nogle biokemiske processer aktiveres og andre deaktiveres, således at den endokrine balance forskydes. Denne tilstand menes at kunne medvirke til udvikling af bl.a. hjerte-kar-sygdomme, allergi, kræft og hjerneskader (12). Et nyligt review finder, at HbA1c, testosteron og fibrinogen i serum er robuste og potentielle kandidater til påvisning af en fysiologisk virkning af det psykosociale arbejdsmiljø (13), idet de begge ses forhøjede ved stress. Urinkatecholaminer synes at afspejle virkningerne af skifteholdsarbejde og monotont arbejde.

Eksempel 1.

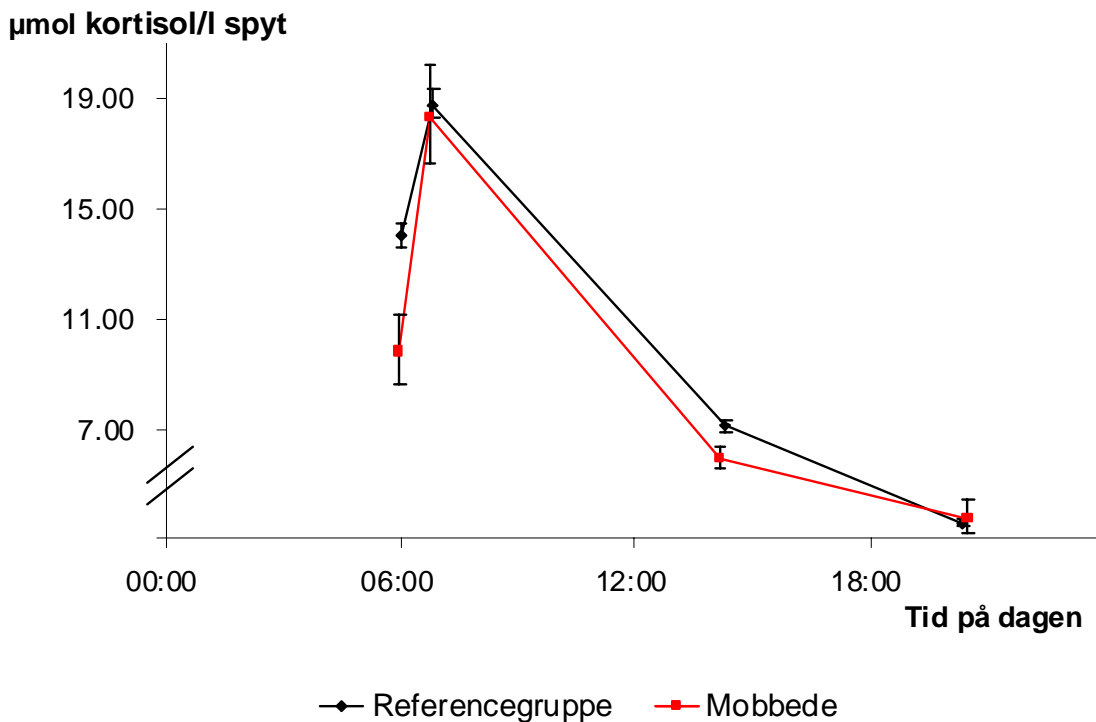
Mobning kan give fysiske og psykiske stressreaktioner (14).

Tidligere undersøgelser viser, at der er en sammenhæng mellem det at blive udsat for mobning og negative konsekvenser for helbredet. Der er også fundet en sammenhæng mellem mobning og mangel på social støtte, og der argumenteres i litteraturen for, at ens personlighed kan have indvirkning på, hvordan man reagerer på mobning og dermed på, hvilke psykologiske og fysiske reaktioner, man oplever. Der er i tidligere undersøgelser fundet øget stressniveau hos vidner til mobning, og i litteraturen argumenteres der for, at vidner til mobning kan opleve nogle af de samme helbreds-konsekvenser, som personer, der er udsat for mobning, kan opleve. Formålet med projektet var at undersøge forekomsten af selvrapporteret helbred og fysiologiske stressreaktioner samt sammenhængen til social støtte hos personer, der har været udsat for mobning, og personer, der har været vidner til mobning på arbejdspladsen. Undersøgelsen blev foretaget på syv svenske arbejdspladser, hvor i alt 437 ansatte (294 kvinder og 143 mænd) mellem 18 og 65 år deltog. Svarprocenten var 65. Undersøgelsen viser, at personer, der er udsat for mobning, har et lavere niveau af kortisol (stresshormon) i kroppen og oplever flere negative fysiske og psykiske konsekvenser sammenlignet med personer, der ikke mobbes. Kortisol er et naturligt forekommende hormon, som kan bruges som indikator på fysiologiske stressreaktioner. Alle deltagere i undersøgelsesgruppen var i arbejde (figur 1).

Eksempel 2.

Natarbejde påvirker udskillelsen af mørkehormonet melatonin (11).

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

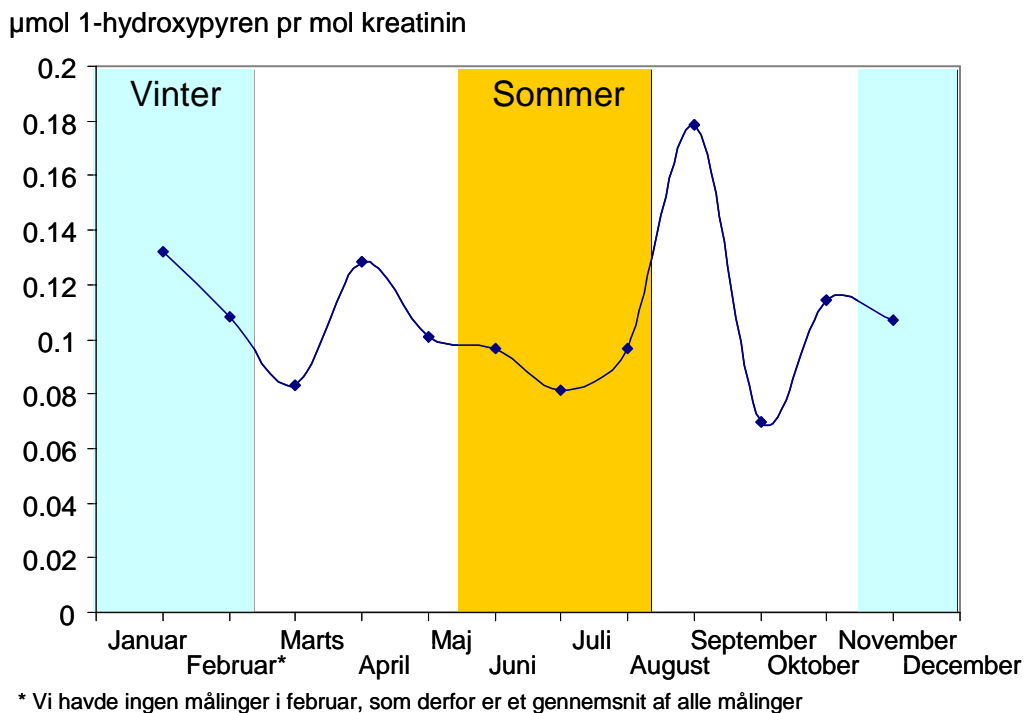


Figur 1. Kortisol i spyt på en arbejdsdag blandt mobbede og ikke mobbede personer. Koncentration af kortisol i spyt ved opvågningen, 45 min. efter opvågningen og kl. ca. 20.00 på en arbejdsdag for mobbede (n=22) og ikke mobbede referencepersoner (n=371). Efter (14).

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. Formålet med undersøgelsen har derfor været at undersøge, hvordan forskellige typer af skifteholdsarbejde påvirker udskillelsen af melatonin i urin. 170 danske sygeplejersker blev rekrutteret via kontakter til hospitalsafdelinger og annoncer i fagbladet "Sygeplejersken". Deltagerne indsamlede urinprøver ved hver vandladning i to døgn: et arbejdsdøgn og et fridøgn. I alt arbejdede 89 sygeplejersker i faste vagter (dag (n=27), aften (n=12) eller nat (n=50)), mens 81 sygeplejersker havde skiftende vagter. De med skiftende vagter indsamlede enten prøver på en dagvagt (n=17), en aftenvagt (n=14) eller en nattevagt (n=50). Det gav mulighed for at sammenligne dag-, aften- og nattevagter, faste og skiftende vagter, og arbejdsdage og fridage. I alt blev 2.398 urin-

prøver analyseret for 6-sulfatoxymelatonin, som er et nedbrydningsprodukt af melatonin. Natarbejde påvirkede udskillelsen af 6-sulfatoxymelatonin, mens dag- og aftenarbejde (der slutter kl. 23) ikke gør. Sygeplejersker i faste nattevagter udviste den laveste koncentration af 6-sulfatoxymelatonin på en fridag og en arbejdsdag. Søvnighed korrelerer med udskillelse af 6-sulfatoxymelatonin i dag- og aftenarbejde, men ikke i natarbejde. På baggrund af dette er 6-sulfatoxymelatonin et muligt biologisk mål for døgnrytmeforstyrrelser ved forskudt arbejdstid.

Undersøgelsen er en del af en større undersøgelse om skifteholdsarbejde og kræft, som gennemføres af Kræftens Bekæmpelse. I den forbindelse blev sygeplejerskerne telefoninterviewet om deres arbejdsforhold og faktorer med relevans for deres brystkræftisiko.



Figur 2. Årstidvariation i udskillelse af 1-hydroxypyren i urin blandt børn. Udskillelse af 1-hydroxypyren i urin fra 204 børn, der bor i by- og landområder i Danmark. Data fra (18).

Eksempel 3.

Koncentration af kobolt i urin fra plattemalere i perioden 1982 og 1992 (15).

I perioden 1982-1992 blev der gennemført et overvågningsprogram på den Kongelige Porce-lænsfabrik, som viste en voldsom reduktion i urinniveau af kobolt fra 100-gange til 10 gange over medianniveauet for ueksponerede personer. I samme periode faldt den luftbårne kobolteksponering fra 1.356 nmol/m³ til 454 nmol/m³. Den danske grænse for erhvervsmæssig eksponering er 845 nmol/m³. I 1982 lå kobolteksponering over den erhvervsmæssige eksponeringsgrænse, og der blev påvist en kronisk nedsat lungefunktion hos plattemalere. Den kronisk nedsatte lungefunktion kan forklare nogle af de observerede skadevirkninger i luftvejene blandt hårdt metal arbejdstagere. Kobolt i urin er derfor en værdifuld biomarkør.

Eksempel 4.

Erhvervsmæssig udsættelse for polycykliske aromatiske kulbrinter (PAH) (16).

I et review af arbejds- og miljømæssig udsættelse for PAH i 2006 blev identificeret 101 undersøgelser med biologiske målinger blandt arbejdstagere i forskellige erhverv. 32 undersøgelser var i petrokemiske industrier, 29 undersøgelser i støberier, 14 undersøgelser i asfaltarbejde, 21 undersøgelser af arbejde i nærheden af trafikarbejde, 6 studier i forbrændingsmotorer, 3 studier af arbejde med forurenet jord og 2 studier af arbejde i trykkerier. Formålet med denne undersøgelse var at give et overblik over studier med anvendelse af urin-1-hydroxypyren (1-HP) i studier af erhvervsmæssig eksponering for PAH'er. Blandt de erhvervsmæssige undersøgelser havde 7.500 mænd og kvinder afleveret urinprøver til vurdering af eksponering for PAH.

Konklusionen er, at de højeste koncentrationer af urin 1-HP findes blandt arbejdstagere i petrokemiske industrier. Højeste koncentration for danske undersøgelser blev fundet blandt jernstøberiarbejdere.

Hvad påvirker også biologiske målinger i arbejdsmiljøet?

Biologiske målinger påvirkes af en række faktorer. De kan stamme fra miljøet, og det kan også skyldes normale biologiske variationer, såsom intra- og interindividual variation og døgn-, måneds- og årstidsvariationer. Det er ikke altid muligt at designe et studie, således at man kan undgå disse variationer. I mange tilfælde er det muligt at notere prøvetagningstidspunkt og dato og medtage det i den statistiske databehandling. Det er derfor vigtigt at undersøge det biologiske mål, som bruges for normale biologiske variationer.

Månedsvariation i eksponering for PAH kan f.eks. beskrives i en tidligere undersøgelse af udsættelse for trafikos blandt børn, der bor i byen og på landet i Danmark. Børn er ikke erhvervsmæssigt udsatte, og derfor vil koncentrationen af 1-HP i urin afspejle den månedsvariation, der stammer fra andre kilder til PAH-forurening, f.eks. trafik og afbrænding af organisk materiale. I undersøgelsen blev målt 1-HP i urin på hverdage og på en weekenddag (figur 2) (17,18). Figuren viser, at der er større variation i 1-HP koncentrationen i urin i efterårsmånederne.

Perspektiver

For at udføre en velbegrunderet risikohåndtering af potentielt farlige arbejdsmiljøeksponeringer er det yderst vigtigt, at eksponeringen i arbejdsmiljøet eller det oplevede psykiske arbejdsmiljø er velbeskrevet. En beskrivelse af eksponeringen kan man få ved kemiske eksponeringer. Man kan f.eks. måle de kemiske stoffer i luften og supplere med dagbøger, hvor det noteres, hvilke processer der arbejdes med. Drejer det sig om det psykiske arbejdsmiljø, kan data indsamles ved hjælp af spørgeskemaer. Biologiske målinger vil være et godt

supplement, der giver oplysninger om den samlede optagelse af en given eksponering eller effekt af en given eksponering.

Yderligere oplysninger: Åse Marie Hansen, aamh@arbejds miljoforskning.dk

Referencer

1. Knudsen LE, Hansen ÅM. *Biomarkører, biomonitoring og biobanker som redskaber i eksponeringsvurdering*. Miljø og Sundhed 2007; (Suppl. 7):28-37.
2. Knudsen LE. Biomarkører: accepterede eller stadig kontroversielle i Danmark. Miljø og Sundhed 2003;21:4-8.
3. Knudsen LE, Balling H. *Biomonitoring af børn*. Miljø og Sundhed; 2004 (Suppl. 4):25-31.
4. Knudsen LE. *Biomonitoring i Danmark. En mulighed som en del af et EU program*. Miljø og Sundhed 2007;833):3-7.
5. Binderup M-L, Knudsen LE. *Genotoksikologi*. In: Midtgård U, Simonsen L, Knudsen LE (eds). *Toksikologi i arbejdsmiljøet*. Bind II. København, Arbejds miljøinstituttet, 1999. p. 10-62.
6. Wallin H, Knudsen LE, Vogel U, Møller P. *Kræft og kræftfremkaldende stoffer*. In: Midtgård U, Simonsen L, Knudsen LE (eds). *Toksikologi i arbejdsmiljøet*. Bind II. København, Arbejds miljøinstituttet, 1999. p. 64-98.
7. Hansen ÅM, Garde AH, Christensen JM, Knudsen LE. *Hormoner og stress*. In: Midtgård U, Simonsen L, Knudsen LE (eds). *Toksikologi i arbejdsmiljøet*. Bind II. København, Arbejds miljøinstituttet, 1999. p. 254-77.
8. Christensen JM, Garde AH, Hansen ÅM, Kristiansen J, Knudsen LE. *Biomarkører og biologisk monitorering*. In: Midtgård U, Simonsen L, Knudsen LE (eds). *Toksikologi i arbejdsmiljøet*. Bind I. København, Arbejds miljøinstituttet, 1999. p. 156-87.

-
9. Lykkesfeldt J, Loft S, Nielsen JB, Poulsen HE. *Ascorbic acid and dehydroascorbic acid as biomarkers of oxidative stress caused by smoking.* Am J Clin Nutr 1997;65(4):959-63.
 10. *Shift-work, painting and fire-fighting.* Vol 98. International Agency for Research on Cancer ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2009.
 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. Björntorp P. *Behavior and metabolic disease.* Int J Behav Med 1996;3(4):285-302.
 13. Hansen ÅM, Larsen AD, Rugulies R, Garde AH, Knudsen LE. *A Review of the Effect of the Psychosocial Working Environment on Physiological Changes in Blood and Urine.* Basic Clin Pharmacol Toxicol 2009; (105):73-83.
 14. Hansen ÅM, Høgh A, Persson R, Karlson B, Garde AH, Ørbæk P. *Bullying at work, health outcomes, and physiological stress response.* J Psychosom Res 2006;60:63-72.
 15. Christensen JM, Poulsen OM. *A 1982-1992 surveillance programme on Danish Pottery painters. Biological levels and health effects following exposure to soluble or insoluble cobalt compounds in cobalt blue dyes.* Sci Total Environ 1994;150:95-104.
 16. Hansen ÅM, Mathiesen L, Pedersen M, Knudsen LE. *Urinary 1-hydroxypyrene (1-HP) in environmental and occupational studies - A review.* Int J Hyg Environ Health 2008;211(5-6):471-503.
 17. Hansen ÅM, Raaschou-Nielsen O, Knudsen LE. *Urinary 1-hydroxypyrene in children living in city and rural residences in Denmark.* Sci Total Environ 2005;347(1-3):98-105.
 18. Den hond E, Govarts E, Hansen ÅM, Knudsen LE, Pedersen M, Mathiesen L, Larsen AD, Bruckers L, Schoeters G. *CEFIC Long-range Research Initiative Human Health Effects Programme.* 2009.

Biomonitoring og fødevarer

Af Rikke V. Hedegaard, Kit Granby, Arvid Fromberg, Tommy Licht Cederberg, Henrik F. Frandsen, Lene Duedahl-Olesen, Jens Højslev Petersen, Jette Jakobsen og Erik H. Larsen, DTU Fødevarerinstitutionen.

Baggrund

Vi udsættes dagligt for kemikalier fra vores omgivelser og vigtige kilder til eksponeringen er mad og drikkevarer, rygning, forbrugerprodukter og emballage eller medicin. Eksponeringen for mange sundhedsskadelige stoffer, f.eks. persistente organiske miljøforureninger og tungmetaller, sker helt dominerende via indtag af fødevarer. Relationen mellem det fødevarerindtag af disse stoffer og kroppens belastning kan derfor belyses gennem biomonitoring. Tidligere undersøgelser har vist, at stoffernes sundhedsskadelige effekter (f.eks. udvikling af kræft) kan være et resultat af et komplekst samspil mellem gener og eksponering for de sundhedsskadelige kemikalier. Det gælder især kræftfremkaldende, neurotoksiske, hormonforstyrrende og reproduktionsskadelige stoffer.

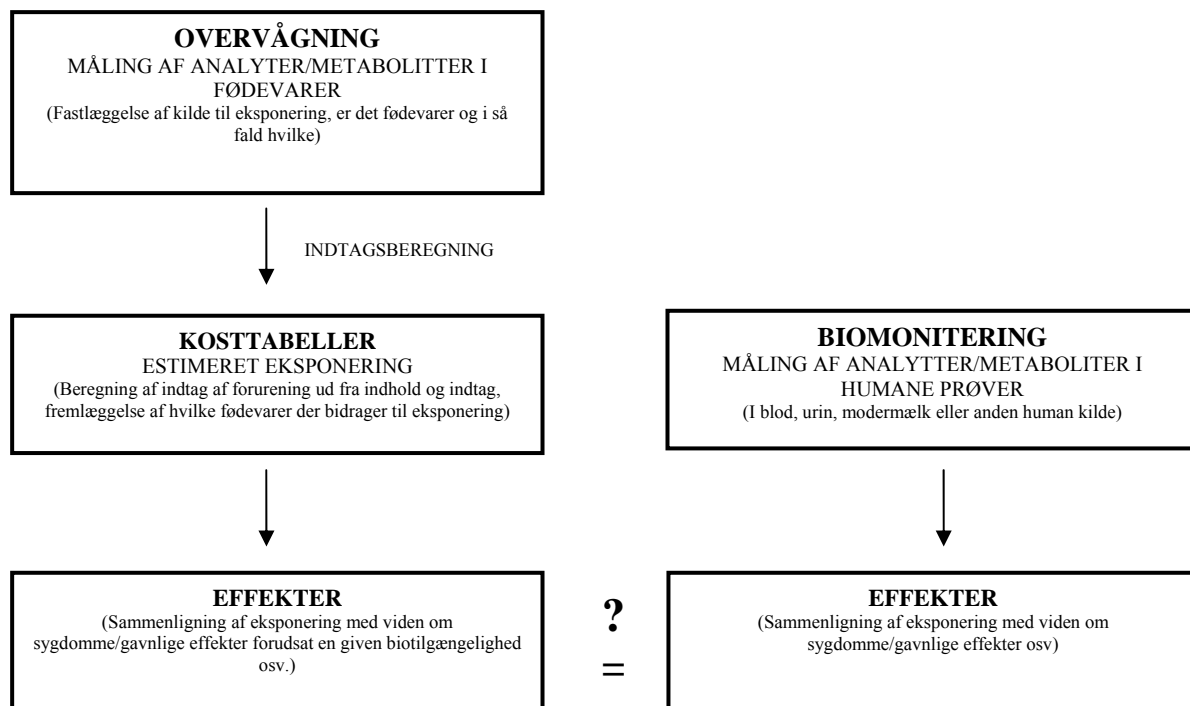
I befolkningen er der ikke alene fokus på sikkerheden forbundet med fødevarernes indhold af forureninger, men også på madens indhold af værdifulde stoffer, der forhindrer mangelsygdomme, beskytter mod andre sygdomme og bidrager positivt til kroppens almene sundhedstilstand. Overvågning af fødevarernes indhold af de essentielle og non-nutritive sygdomsbeskyttende stoffer er således væsentligt for en samlet vurdering af sundheden. Analogt med en risikovurdering af forurenende stoffer kan en overvågning af indholdet samt beregning af indtaget af de essentielle stoffer vurderes i forhold til gældende næringsstofanbefalinger. I tilfælde af underforsyning kan supplementering eller generel berigelse komme på tale, som det er sket for tilsætning af jod til salt.

For at kunne gennemføre biomonitoring samt overvågning af fødevarernes indhold af forureninger og af stoffer med positiv sundhedsmæssig betydning har vi i DTU Fødevarerinstitutionen udviklet og valideret en række kemiske analysemetoder til bestemmelse af et bredt udvalg af forureninger, makrostoffer samt essentielle og non-nutritive sporstoffer i fødevarer. Arbejdet med kemisk analyse af de ofte meget lave koncentrationer foregår ved hjælp af følsomme og specifikke analyseteknikker baseret på kobling af kromatografi og massespektrometri: HPLC-ICPMS (organometaliske forbindelser), HPLC-ESI-MSMS (ikke-flygtige stoffer), GC-MS (flygtige stoffer) samt GC-HRMS (dioxiner; PCB samt kvalitetssikring/verifikation).

I denne artikel vil vi give eksempler på overvågning af fødevarernes indhold af potentielt toksiske stoffer samt eksempler på biomonitoring. Fødevarernes indhold af næringsstoffer betragtes sædvanligvis ikke i sammenhæng med begrebet human biomonitoring, og den dertil knyttede vurdering af risiko for sygdom. Det gælder imidlertid, at en underforsyning med visse essentielle stoffer formodes at kunne føre til forøget risiko for sygdom, herunder visse former for kræft. Vi vil derfor også give eksempler på biomonitoring af udvalgte vitaminer og mineraler.

Samspillet mellem overvågning af fødevarer og biomonitoring

Fødevarerforureninger dækker over en række forskellige grupper af stoffer, herunder persistente miljøforureninger, procesforureninger og produktionshjælpemidler (pesticider og veterinære lægemiddelrester). Derudover kan migration af additiver og monomerer fra fødevarerkontaktmaterialer bidrage til indholdet af



Figur 1. Biomonitoring og overvågning af fødevarer.

fremmedstoffer som f.eks. phthalater i vores fødevarer. DTU Fødevarerinstitutionen har siden 1980'erne overvåget fødevarernes indhold af kemiske forureninger og næringsstoffer. Vi har blandt andet ved hjælp af denne overvågning kunnet konstatere en reduktion i indholdet af f.eks. tungmetaller over tid (1,2,3). Ved kobling af disse data med undersøgelser af danskernes kostvaner har det været muligt at foretage beregninger af indtaget samt fordelingen af de pågældende stoffer. Prioriteringen af hvilke potentielt sundhedsskadelige stoffer, der skulle overvåges, har først og fremmest været baseret på, at fødevarerne var den primære kilde til den humane eksponering. Samtidig skulle det gælde, at den formodede indtagelse lå relativt højt i forhold til gældende normer for maksimalt tilladeligt indtag. Overvågning samt indtagsberegninger for de overvågede stoffer har været et vigtigt element i reguleringen af forekomsten af kritiske stoffer i vores fødevarer med henblik på at fastholde en høj fødevarer sikkerhed i Danmark.

Ved siden af overvågningsarbejdet er der i mere enkeltstående tilfælde gennemført biomonitoring for udvalgte stoffer eller stofgrupper, oftest i et samarbejde med enten de danske myndigheder og/eller internationale organisationer som the European Food Safety Authority (EFSA), World Health Organisation (WHO) og derudover med en lang række danske og udenlandske fødevarerproducenter. Biomonitoring er en naturlig forlængelse af arbejdet med overvågning af danskernes kost og kan være med til at udbygge kendskabet til sammenhængen mellem de fødevarer, vi spiser, og eksponeringen for de enten ønskede eller uønskede indholdsstoffer.

Biomonitoring og fødevarerovervågning har dog hidtil ikke været gennemført efter en koordineret plan. En fremtidig prioritering bør således sammenholde det beregnede indtag af såvel toksiske som sundhedsfremmende stoffer med en modsvarende biomonitoring heraf (figur 1). Med en sådan parallel undersøgelses-

aktivitet er det på samme tid muligt både at illustrere fødevarsikkerheden og generere et relevant videngrundlag for en aktuel sundhedsmæssig vurdering. Ved at foretage løbende biomonitering af humane prøver og overvågningsundersøgelser vil det være muligt at følge eksponeringen over tid.

Tidspunktet i livet for eksponering med kemiske stoffer er en væsentlig faktor i forhold til stoffernes effekt. Fostertilstanden og den neonatale periode er særlig kritiske perioder, hvor udvikling af organer finder sted, og hvor der er en øget følsomhed ved udsættelse for kemiske stoffer, herunder de hormonforstyrrende stoffer. Den stigende eksponering med hormonforstyrrende stoffer er under mistanke for at føre til reproduktionsskader, herunder det øgede antal af misdannede kønsorganer hos drengebørn. Nyere undersøgelser peger samtidig på risikoen for, at den føtale og tidlige eksponering med disse stoffer danner baggrund for senere udvikling af sygdomme som kræft, neurologiske forstyrrelser, diabetes og andre hormonelle forstyrrelser i det voksne liv. En øget viden om tidlig human eksponering med hormonforstyrrende stoffer er vigtig for forståelse af fremtidige sygdomme i den humane population. Biomonitering skal derfor foregå i tværdisciplinært samarbejde, således at de relevante sundhedsmæssige hypoteser kan afprøves ved studier af relevante humane prøvesæt fra befolkningsgrupper med særlig risiko.

Dioxiner og polyklorerede biphenyler

Dioxiner og polyklorerede biphenyler (PCB) er eksempler på persistente organiske miljøforurenere, der har indgået i DTU Fødevareinstituttets overvågning af fødevarer i mange år, og hvor biomonitering har været anvendt. Dioxiner og dioxinlignende PCB er nogle af de mest toksiske stoffer, man kender. Både dioxin og PCB optræder som miljøforurenere, og da de er svært nedbrydelige og har lipofile egenskaber kan de akkumuleres og opkoncentreres i fedtrige matricer i fødekæden og ende på vores spisebord. Det er da også vores fødevarer, der er den største kilde til human eksponering for dioxin og PCB. Den procentvise fordeling af

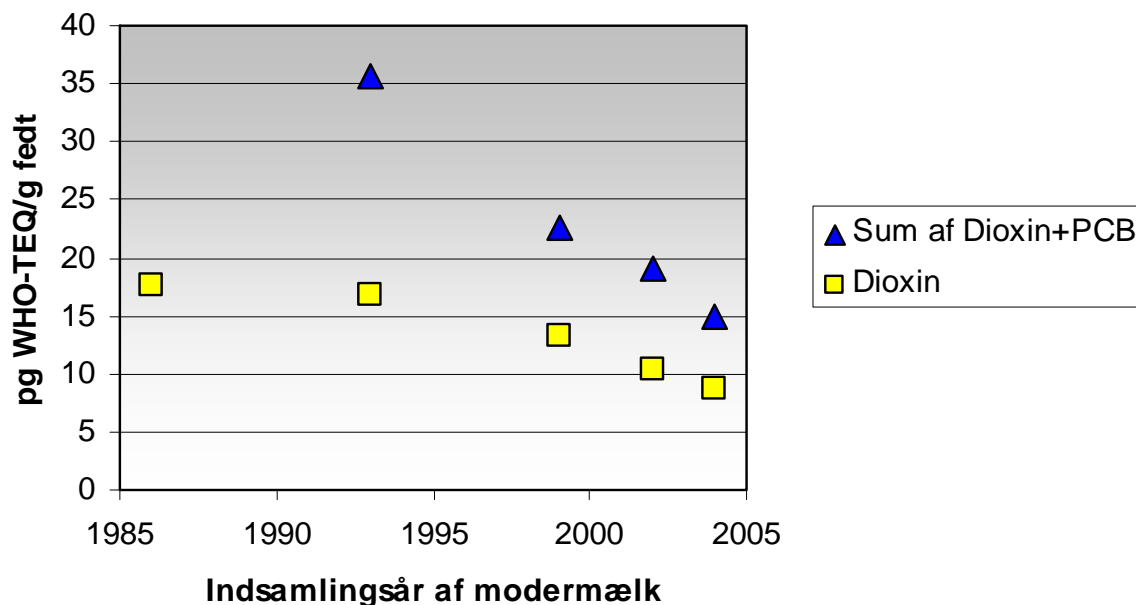
middelindtaget af dioxiner og dioxinlignende PCB fra alle fødevarergrupperne er på mellem 30-40 % for mælk og mælkeprodukter, 3-4 % for æg, 13-18 % for kød og 38-55 % for fisk.

Det estimerede gennemsnitlige indtag af dioxiner og dioxinlignende PCB i Danmark er for voksne beregnet til 0,8-1,1 pg WHO-toksikologiske-equivalenter (TEQ)/kg kropsvægt/dag. Det svarer til ca. 50 % af det Tolerable Ugentlige Indtag (TUI). 95 %-percentilerne varierer mellem 1,8 og 3,7 pg WHO-TEQ/kg kropsvægt/dag svarende til mellem 90 % og 185 % af TUI. Ligesom for mange andre industrialiserede lande må man forvente, at en del af den danske befolkning regelmæssigt overskrider det tolerable indtag af dioxin og dioxinlignende PCB.

Udover kortlægning og kontrol af indholdet af dioxiner og PCB i selve fødevarerne er det vigtigt at kunne følge udviklingen over tid af den humane eksponering. Det giver et samlet billede af effekten af tiltag for at nedbringe niveauerne i miljøet, og derved også i fødevarerne. Analyser af f.eks. modermælk er en god indikator for eksponering med dioxiner og PCB. DTU Fødevareinstituttet har tidligere analyseret modermælk i et samarbejde mellem Sundhedsstyrelsen og Fødevarestyrelsen i forbindelse med WHO's koordinerede undersøgelser af dioxiner og PCB. Disse undersøgelser er også gennemført for at kunne vurdere eksponeringen af spædbørn for dioxiner og PCB fra modermælk. I 1999-2004 har Fødevareinstituttet endvidere udført analyser af modermælk i forbindelse med den danske dioxinhandlingsplan. I figur 2 ses middelværdierne for indholdet af dioxiner og summen af dioxiner og dioxinlignende PCB i dansk modermælk fra 1987 til 2004.

Fra årene 1993 og til 2004 er der et fald på 48 % for dioxiner og 58 % for summen af dioxiner og dioxinlignende PCB.

Biomonitering af dioxiner i modermælk giver et mål for, hvor meget danskerne er eksponeret for dioxin, og en sammenholdning af disse data med monitoreringen af indholdet af dioxiner i



Figur 2. Prøverne er udtaget på modermælkscentralerne på Hvidovre Hospital og Skejby Hospital og stammer fra førstegangsfødende mellem 25 og 29 år. Der er fortrinsvis udmalket mellem 3. og 8. uge efter fødslen (4).

fødevarerne kan bruges til at vurdere, hvor meget fødevarerne bidrager til eksponeringen for dioxin blandt danske forbrugere. De samlede resultater fra begge monitoringer kan derfor bruges til at planlægge indsatsen med hensyn til reduktion af dioxiner i danske fødevarer, og dermed eksponeringen af danske forbrugere.

Biomarkørstudier af kræftfremkaldende stoffer

Et andet eksempel, hvor biomonitoring er blevet anvendt i forbindelse med måling af eksponeringen for en fødevarerforurening, er stoffet akrylamid. I 2002 fandt en gruppe svenske forskere ud af, at akrylamid dannes i forbindelse med Maillard reaktionen under opvarmning af visse fødevarer ud fra aminosyren asparagin og en aldehyd, der i fødevarer oftest er en reducerende sukker. Akrylamid dannes også i tobaksrøg, men den primære kilde til den humane eksponering er fødevarer. Akrylamid er kræftfremkaldende i dyreforsøg og er af det Internationale Agentur for Kræft Forskning (IARC) klassificeret som formodet kræftfremkaldende

i mennesker. Menneskers eksponering for akrylamid er i epidemiologiske undersøgelser sædvanligvis estimeret ud fra gennemsnitlige indhold af akrylamid i forskellige fødevarer og indtaget af disse. Denne estimering af indtaget af akrylamid er forbundet med en stor usikkerhed, da koncentrationen af akrylamid afhænger af mange faktorer såsom råvaren, opbevaring af råvaren og tilberedningen/bruningsgraden af fødevareren, og derfor er der en stor spredning mellem forskellige produkter inden for samme fødevaretype. Den humane eksponering for akrylamid kan mere akkurat estimeres ved hjælp af biomonitoring i form af målinger af akrylamid hæmoglobinaddukter eller glycidamid hæmoglobinaddukter (en metabolit af akrylamid) i en blodprøve. Et dansk case-control studie lavet i samarbejde mellem DTU Fødevarerinstitutionen og Kræftens Bekæmpelse medtog blodprøver fra 374 postmenopausale kvinder med brystkræft og 374 blodprøver fra en gruppe af kontrolkvinder og var et af de første studier, der viste sammenhæng mellem akrylamidindholdet i kosten og brystkræft. Kvinderne med de 10 % højeste akrylamid-hæmoglobinniveauer havde 2,7 gange større

risiko for østrogen receptorpositiv brystkræft i forhold til kvinderne med de laveste niveauer af akrylamidhæmoglobinaddukter (5).

Et andet eksempel på en procesforurening er stegemutagenet 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazol[4,5-b]pyridin (PhIP), som er et mutagen i bakterietests og kræftfremkaldende i dyreforsøg (figur 3). Stoffet hører til en gruppe af mere end 30 heterocykliske aromatiske aminer, som dannes i µg/kg niveauer ved stegning af kød. Metabolismen af PhIP er blevet undersøgt både *in vitro* og *in vivo*, og i rotteurin er mere end 14 forskellige metabolitter blevet karakteriseret, heraf 5-OH-PhIP, der er identificeret som en biomarkør for den del af dosis, som har været i stand til at reagere med arveanlæggene, og dermed initiere kræft. I rotter doseret med PhIP kunne knap 1 % af dosis isoleres fra urinen som 5-OH-PhIP.

I et efterfølgende humant studie (6) indtog 11 frivillige forsøgspersoner et måltid indeholdende stegt kylling og deres urin blev opsamlet i de næste 24 timer. Kyllingeretten blev efterfølgende analyseret for indhold af PhIP, og urinprøverne blev analyseret for indholdet af 5-OH-PhIP. Resultaterne viste, at forsøgspersonerne i gennemsnit udskilte en så stor andel som 50 % af indtaget af PhIP som 5-OH-PhIP. Sammenlignet med rotternes udskillelse på 1 % af dosis som 5-OH-PhIP indikerer resultaterne, at menneskers kræftisiko fra PhIP eksponering er meget højere end estimeret baseret på en ekstrapolering af risikoen fra dyreforsøg.

Moskusstoffer

De såkaldte moskusstoffer anvendes hovedsageligt i parfumer, vaskemidler, sæbe og kosmetik, og efter brug ender de som miljøforurening i bl.a. vandmiljøet. Undersøgelser af indhold af moskusstoffer i fødevarer (f.eks. dambrugsfisk) er et eksempel på data opsamlet i samarbejde med Fødevarestyrelsen, der har vist, ved en sammenholdning af fund af moskusstoffer i modermælk med koncentrationen af disse stoffer i ørred, at den humane eksponering via kosten sandsynligvis er minimal i forhold til øvrige eksponeringskilder (7). Der blev

undersøgt for 10 nitromoskus- og polycykliske moskusforbindelser i 10 prøver modermælk og 137 dambrugsfisk. Figur 4 viser niveauerne af 1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexamethylcyclopenta(c)-2-benzopyran (HHCB), der er den hyppigst forekommende moskusforbindelse i modermælk, og som også udgør ca. 74 % af moskusforbindelserne på det europæiske marked (8).

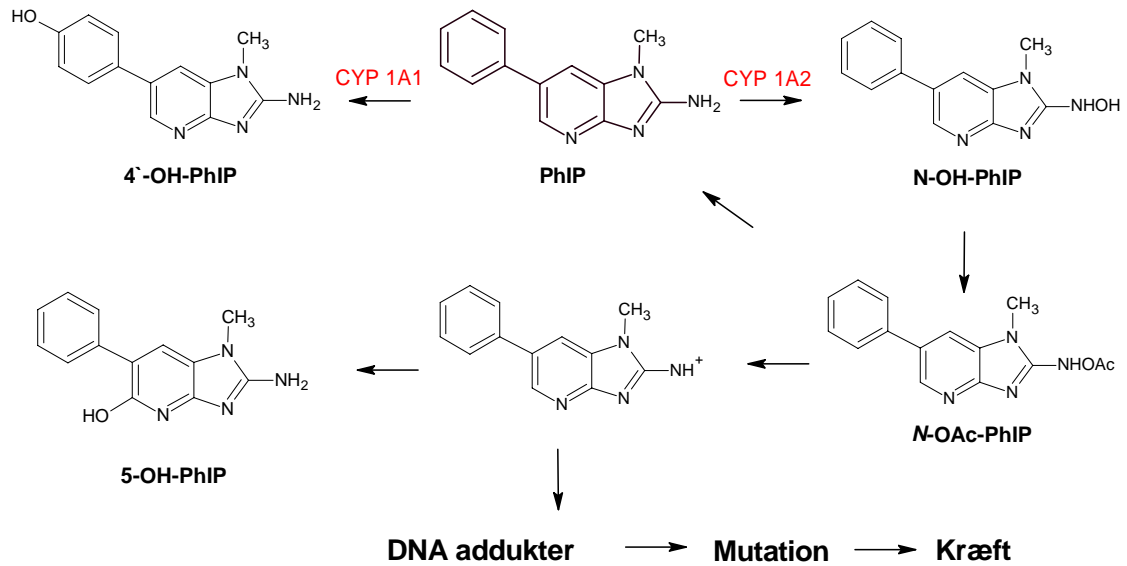
Middelkoncentrationen i modermælk var ca. 200 µg/kg fedt. Dette skal ses i forhold til at en ligevægtkoncentration af HHCB (halveringstid ~ 100 dage) fra et højt fiskekonsum på 100 g opdrætsørred vil bidrage med 9 µg/kg fedt til en voksen person.

Der findes flere kemiske forureninger i vores fødevarer, der mistænkes for at have hormonforstyrrende effekter i mennesker, og hvor det formodes, at fødevarerne er den primære kilde til eksponeringen. DTU Fødevareinstituttets studier af eksponeringen for disse stoffer har for de allerede nævnte eksempler (dioxin, PCB, moskusstoffer) inkluderet biomonitoring, men for andre stoffer har vores undersøgelser hidtil været baseret på analyser af indholdet i udvalgte undersøgte fødevarer samt indtags-estimeret ud fra fødevarerdata og konsumdata fra de danske kostundersøgelser (9). For alle stoffer vil en bredere forståelse af både eksponeringsniveau og effekter kunne opnås gennem biomonitoring.

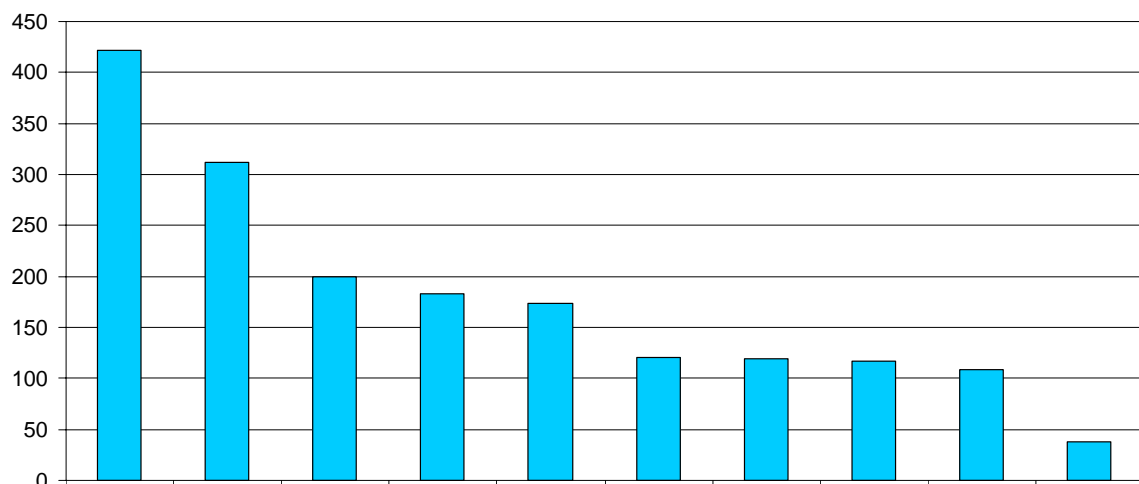
Phthalater

Den sundhedsmæssige betydning af det humane indtag af phthalater er omdiskuteret, men meget tyder på, at nogle af disse stoffer kan påvirke niveauet af mandligt kønshormon hos drengebørn og føre til en nedsat sæd kvalitet hos mænd (10). Phthalater findes i miljøet, i vore fødevarer, i boliger, og indtages både via mad og drikkevarer, optages gennem huden og indåndes. Phthalatindholdet i dobbeltportioner af voksne danskeres dagskost, i børnemad og i modermælkserstatninger er tidligere undersøgt (11). For phthalater som f.eks. di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) anses kosten som den vigtigste eksponeringskilde og estimeres til at

Metabolisme af PhIP



Figur 3. Metabolisme af stegemetagenet 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazol[4,5-*b*]pyridin (PhIP).



Figur 4. HHCB koncentration (µg/kg fedt) i 10 modernmælksprøver fra 1999. Data fra (6).

udgøre op til 90 % af det samlede humane indtag (12,13). Den Europæiske Fødevarsikkerhedsautoritet, EFSA, har derfor gennemført en grundig evaluering af fem af de kommercielt vigtige phthalater: DEHP, dibutylphthalat (DBP), butylbenzylphthalat (BBP), di-isononylphthalat (DiNP) og di-isodecylphthalat (DiDP) og fastlagt Tolerable Daglige Indtag, TDI-værdier, herfor (14). Med udgangspunkt i disse vurderinger har Europa-Kommissionen fastlagt dels migrationsgrænser for afsmitning fra fødevarekontaktplast, dels begrænset det tilladte indhold i plasten. DTU Fødevareinstituttet har siden sommeren 2008, hvor reglerne trådte i kraft, undersøgt en række kontrolprøver for Fødevarestyrelsens regioner (15) og fundet ulovlige plastprodukter i kategorierne: glasemballager med skruelåg fra 3. lande (16), transportbånd, slanger til flydende fødevarer og plasthandsker. Fundene er knyttet til anvendelsen af blødgjort PVC-plast, som ofte indeholder op mod 40 vægtprocent blødgørere, hvoraf en del kan være phthalater. På grund af phthalaternes lipofile karakter er det specielt fødevarekontaktmaterialer, der bruges til fedtholdige fødevarer, som er i fokus. Det er af betydelig interesse at kunne kortlægge kilderne til phthalatindtaget og at kunne gribe ind med kontrolmæssige foranstaltninger, hvor det er nødvendigt.

Phthalaterne, dvs. diestrene, er ikke persistente i mennesker og dyr, og deres permanente tilstedeværelse overalt skyldes primært de store mængder, som produceres. Stoffernes omdannelse til de mere hydrofile phthalatmonoestre i organismen er velkendt, og den videre metabolismering herfra er under udforskning (17). Der er gode muligheder for at bruge måling af metabolitter i urin og mælk fra dyr og mennesker som mål for eksponeringen. En samtidig bestemmelse af phthalater og metabolitter i konsum- og modermælk står højt på listen over ønskværdige undersøgelser. Aktuelt er en metode til LC-MS analyse af monophthalater og hydroxymetabolitter i animalske fødevarer og evt. biomonitering ved at blive valideret ved DTU Fødevareinstituttet.

Bromerede flammehæmmere (BFR)

Bromerede flammehæmmere omfatter flere typer af kemiske forbindelser, der anvendes i produkter for at gøre dem mere brandsikre, f.eks. i møbler, plastik, tekstiler, byggematerialer og elektrisk udstyr som PC'er og TV. Indeklima (specielt støv i hjemmet) og fødevarer formodes at være de vigtigste kilder til eksponering for bromerede flammehæmmere (18). De mængdemæssigt vigtigste flammehæmmere, polybromerede diphenylethere (PBDE), hexabromocyclododecan (HBCD) og tetrabromobisphenol A (TBBPA) er undersøgt af DTU Fødevareinstituttet og Fødevarestyrelsen i bl.a. konsumfisk, men en samlet indtagsberegning via de vigtigste animalske fødevarer afventer yderligere data fra animalske fødevarer.

Der findes flere hormonforstyrrende og sundhedsskadelige stoffer i fødevarer, hvor biomonitering af den humane eksponering kunne bidrage til en større forståelse af eksponering og effekter, men kun dette begrænsede udpluk medtages her. Andre eksempler på sundhedsskadelige stoffer i fødevarer, hvor biomonitering er anvendelig, er kort beskrevet i faktaboksen.

Essentielle stoffer med lavt indtag

Biomonitering af selen og overvejelser om behovet for supplementering

Selen er et essentielt sporstof, der indgår i kroppens antioxidative forsvar og formentlig kan beskytte mod en række sygdomme, herunder hjerte-kar-sygdomme og kræft. Det amerikanske Nutritional Prevention of Cancer (NPC) Trial var det første studie, der fandt en forbyggende effekt af selen mod visse former for kræft (prostata, endetarm og lunge). Indholdet af selen i plasma fra usuppleterede individer (placebogruppen), der deltog i et andet amerikansk studie (SELECT), lå imidlertid betydeligt over det tilsvarende indhold i danskeres plasma. Figur 5 sammenholder seleniveauerne i den amerikanske undersøgelse med risiko for dødelighed og de tilsvarende værdier for ældre danskere, der deltog i

Sundhedsskadelige stoffer i fødevarer, som bør biomoniteres

BISPHENOL A

Kilder: Migration fra polycarbonat sutteflasker, migration fra dåser coatede med epoxylakker, som er i direkte kontakt med fødevarer (kokosmælk, fisk, suppe, kød).

Persistens/ effekter: Bisphenol A metaboliseres og udskilles hurtigt, men bidrager pga. den omfattende samfundsmæssige anvendelse til en løbende udbredt eksponering af den menneskelige organisme. Studier, der peger på, at stoffet kan være associeret til øget forekomst af prostata- og brystcancer, urogenitale abnormiteter, metaboliske forstyrrelser (inklusive insulinresistens) og neurologiske problemer i dyreforsøg (19), giver bekymring for, at eksponering for bisphenol A kan have neurologiske og adfærdsmæssige effekter hos fostre, spædbørn og børn (20).

Eksponering via fødevarer/behov for biomonitoring: Den humane eksponering for bisphenol A bør undersøges som en del af en generel screening af eksponeringen for hormonforstyrrende stoffer med henblik på at vurdere den samlede humane belastning med disse stoffer. Estimerer af afsmitning fra sutteflasker viser, at babyer eksponeres for 0,2-2,2 µg/kg kropsvægt/dag, som er under Tolerabelt Dagligt Indtag (TDI) på 50 µg/kg kropsvægt/dag (21).

PESTICIDER

Kilder; Fødevarer: ikke-persistente: fra frugt, grønt og cerealier. Persistente pesticider: hovedsageligt fra fødevarer af animalsk oprindelse.

Persistens/effekter: Pesticider kan måles i både blod og urin i mennesker, der har spist konventionelt dyrkede afgrøder (22,23).

Eksponering via fødevarer/behov for biomonitoring: Studier af koncentrationen af fosforpesticider i urin har vist, at den faktiske eksponering var større end hvad der var blevet estimeret via kostforsøg. For nogle pesticider er eksponeringen af børn over Acceptabelt Dagligt Indtag (ADI), og nogle studier har vist, at børn havde en højere koncentration i urinen end voksne og derfor kunne være en overset udsat gruppe (24,25). Niveaulet af pesticider i blod og urin fra danske forbrugere er dog endnu ikke blevet undersøgt, til trods for at dette ville give et bredere kendskab til det reelle billede af eksponering. Resultater fra det danske pesticidovervågningsprogram har vist, at mere end 80 forskellige pesticider findes i fødevarer solgt i Danmark.

PERFLUOREREDE FORBINDELSER (PFAS)

(Perfluoroktan-sulfonat (PFOS), Perfluoroktan-syre (PFOA), Fluortelomer alkoholer (FTOH) polyfluorerede forbindelser)

Kilder: Tekstiler, papir, plastik, procesudstyr, teflon. Ikke helt afdækket endnu, andre mulige kilder. I et canadisk studie estimerede man et bidrag fra fødevarer til 250 ng/dag for perfluorocarboxylater, 120 ng/dag fra tekstiler og 28 ng/dag fra støv (26). Udover polyfluorerede stoffer som miljøforurening i fødevarer er en betydelig kilde afsmitning fra fødevarekontaktmaterialer, f.eks. popcornposer, pommers frites bakker, bageforme mv., hvilket DTU Fødevareinstituttet p.t. studerer.

Persistens/effekter: Helbredseffekter er endnu ikke fuldt forstået, men PFOA og PFOS er kendte toksiske og PFOA er hormonforstyrrende *in vitro*.

Eksposering via fødevarer/behov for biomonitoring: Da visse polyfluorerede stoffer, f.eks. diPAPS, kan nedbrydes til det hormonforstyrrende PFOA, vil det være relevant også at biomonitere for disse forbindelser.

FURAN

Kilder: Varmebehandlede fødevarer, industrifremstillede fødevarer på glas og dåse samt kaffe.

Persistens/effekter: Har vist sig at være kræftfremkaldende i dyreforsøg, som formodes at kunne tilskrives en genotoksisk mekanisme.

Eksposering via fødevarer/behov for biomonitoring: Der mangler data for indhold i de fødevarer, der reelt bliver indtaget. Furan er flygtigt og forskellige varmebehandlingsmetoder kan påvirke niveauerne af furan i de færdigtillberedte fødevarer, hvorfor biomonitoring kunne medvirke til at belyse den reelle humane eksponering for stoffet.

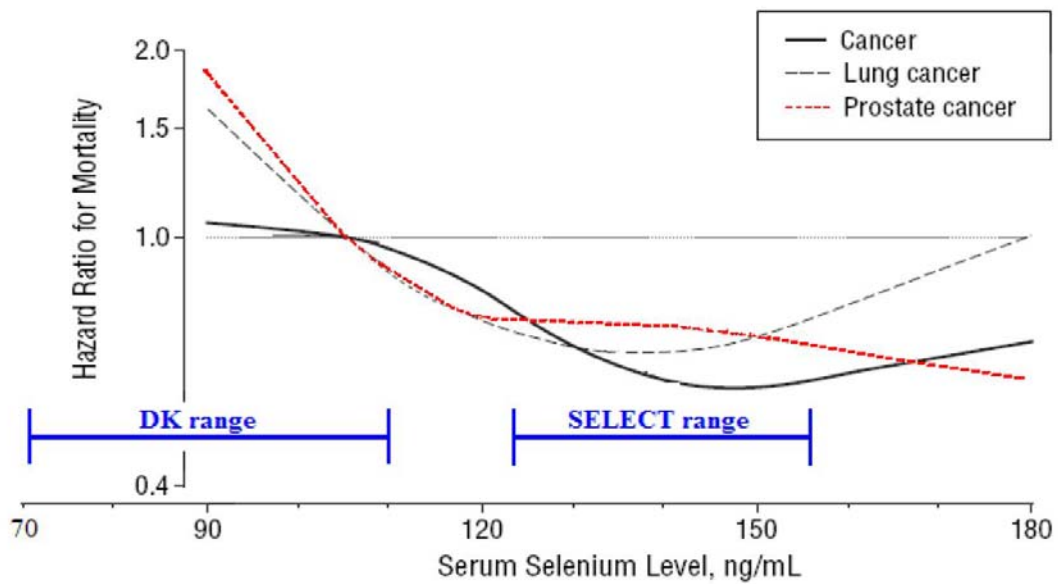
SVAMPEGIFTE

(Eksempel: ocratoxin A)

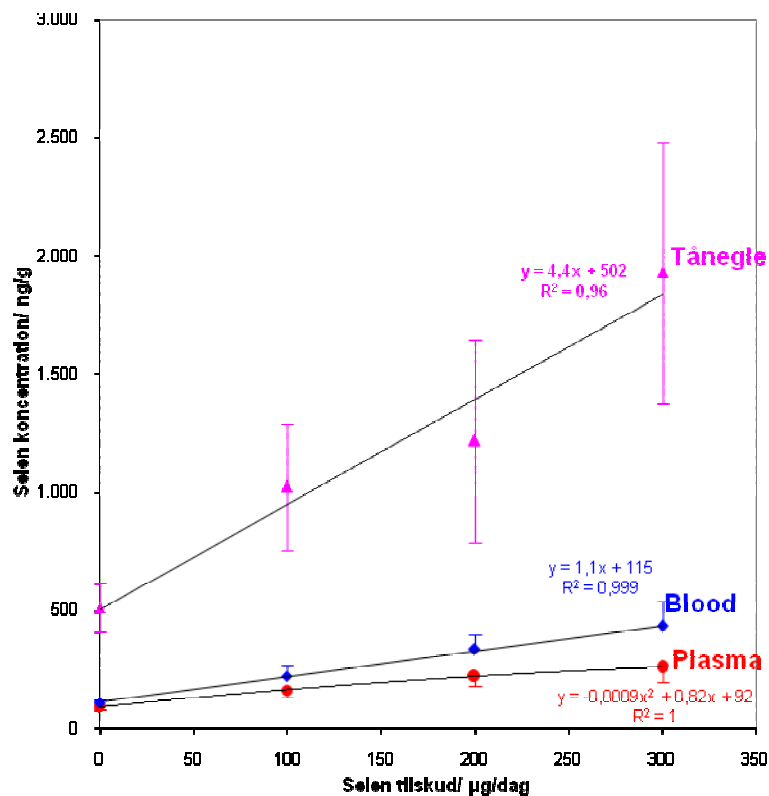
Kilder: Svampene lever på fugtig byg, majs og hvede. Mel.

Persistens/kendte effekter: Kan forgifte husdyr, der fodres med disse fodermidler. Nyrerne er udsatte, immunotoksiske, carcinogene og teratogene effekter.

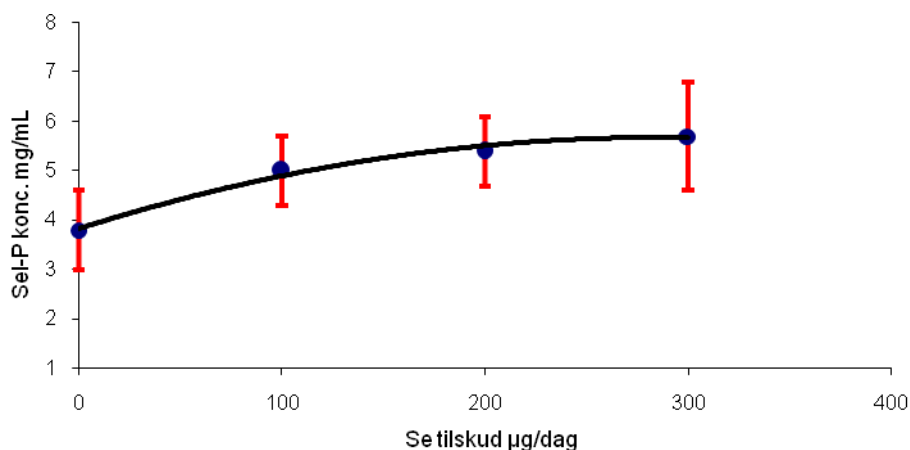
Eksposering via fødevarer/behov for biomonitoring: Fremtidige biomonitoringsstudier kunne være med til at fastlægge eksponering og risici i forbindelse med disse toksiner.



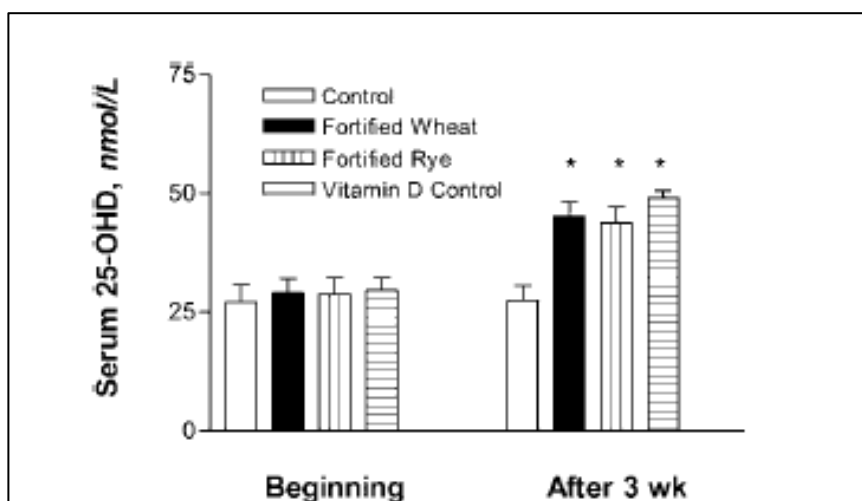
Figur 5. Dødeligheden for kræft, lunge kræft og prostata kræft sammenlignet med niveauet af selen i serum. Modificeret efter (28).



Figur 6. Selenkoncentrationen i tånegle, fuldblod og plasma som funktion af selen som selengær givet som tilskud.



Figur 7. Koncentrationen af selenoprotein P i plasma som funktion af selentilskud som selengær. N = 23 på hvert niveau samt placebo.



Figur 8. Serum 25-hydroxy i kvinder målt før og efter 3 ugers indtagelse af 10 µg D3-vitamin enten som kosttilskud (vitamin D kontrol) eller tilsat til hvede eller rug, samt en kontrolgruppe (33).

et mindre dansk studie (PRECISE) (27). Det amerikanske SELECT interventionsstudie blev imidlertid indstillet før planlagt, idet der ikke kunne påvises en beskyttende effekt af selentilskud mod prostatakræft og fordi bivirkninger blev registreret. Udfaldet af denne undersøgelse kan imidlertid ikke direkte overføres til danske forhold, idet danskeres naturlige selenstatus er lavere end amerikanske mænds.

Hypotesen er, at danske mænd med selenstatus i den høje ende af den naturlige variationsbredde har en lavere risiko for prostatakræft end mænd med lav selenstatus. En moderat forøgelse af danske mænds selenstatus via kostomlægninger eller ved brug af et kosttilskud formodes således at have en positiv indflydelse på risikoen for at få prostatakræft.

Det danske pilotstudie til det planlagte Prevention of Cancer by Intervention by Selenium (PRECISE) studie omfattede intervention med 100, 200, 300 µg selen per dag gennem 5 år i form af selenberiget gær samt placebo. Resultaterne fra pilotstudiet viste en nær lineær dosis-respons sammenhæng (figur 6) for tånegle og fuldblod samt plasma (29). Resultaterne viste desuden, at selen i tånegle (data ikke vist) var en velegnet biomarkør for selenindholdet i fuldblod og i plasma ($R^2 > 0,9$ for begge sammenhænge). Selenindholdet i tånegle kan derfor fremover bruges som en ikke-indgribende biomarkør for selenstatus og compliance ved seleninterventionsstudier.

Niveauet af specifikke bioaktive selenoproteiner i serum, særlig selenoprotein P, har potentiale som en ny markør for selenstatus i mennesker (figur 7) i forbindelse med supplementeringsstudier, fordi dette selenoprotein ikke er mættet ved det naturlige fødevarerindtag blandt danskere (svarende til placebo-gruppen i figur 6).

Når man får kendskab til selenstatus ved hjælp af biomonitering, kan denne viden anvendes til at evaluere, hvorvidt genetiske variationer, de såkaldte polymorfier, har betydning for expressionen af bioaktive selenoproteiner og efterfølgende klarlægge selens betydning for risiko for prostatakræft under inddragelse af variationen i genetiske faktorer.

Monitering af D-vitamin

Det er ikke kun gennem kosten, vi får D-vitamin; kroppen danner også D-vitamin ud fra solens UVB-stråler. I Danmark har denne D-vitamin kilde kun relevans mellem april og oktober, hvor den dannede mængde af D-vitamin afhænger af bl.a. alder, skydække, påklædning, solcreme, tidspunkt på dagen. For vitaminer beregnes befolkningens indtag normalt ved at sammenkæde indholdet i kostens enkelte dele fra Fødevarer Databanken og indtaget målt ved kostundersøgelser. For D-vitamin viser disse beregninger, at indtaget er 3,3 µg/dag for voksne (9), hvilket er mindre end 50 % af anbefalingerne er på 7,5 µg/dag (30). Oprindeligt

blev D-vitamin opdaget på grund af mangelsygdommen engelsk syge, som kunne helbredes ved påvirkning af solen, og senere ved indtagelse af torskelleverolie. De sidste 10-15 år er der kommet flere undersøgelser, som tyder på, at der er en sammenhæng mellem lav D-vitamin status og øget risiko for kræft, hjerte-kar-sygdomme, nedsat immunforsvar med mere. For estimering af D-vitamin status, og dets indflydelse på vores sundhedstilstand, er biomonitering nødvendig. For D-vitamin kan det ske ved analytisk bestemmelse af 25-hydroxy D-vitamin i serum eller plasma, som er den accepterede biomarkør for status, dvs. den afspejler såvel indtaget gennem kosten som via solen. En tidligere undersøgelse i Danmark viser, at der er en årstidsvariation af D-vitamin status, hvor niveauet er højere om sommeren end om vinteren (31), mens en af de undersøgelser, DTU Fødevareinstituttet senest har deltaget i, viste, at om vinteren havde 92 % af piger og 37 % af kvinder en D-vitamin status, der betragtes som utilstrækkelig (32). I interventionsstudier udført om vinteren er det vist, at kostens indhold af D-vitamin har effekt på D-vitamin status. Et eksempel er undersøgelse af brug af brød beriget med D3-vitamin, hvor der blev fundet en signifikant stigning efter 3 uger, se figur 8.

Fremtidige studier forventes at bidrage til at udvide biomarkøren for D-vitamin status til at omfatte flere metabolitter. Formålene er bl.a. at vurdere sammenhængen mellem status og risikoen for udvikling af en sygdom, herunder om årstidsvariationen influerer på risici.

[Studier af interaktioner mellem sundhedsfremmende og sundhedsskadelige stoffer](#)

Grundlaget for ethvert succesfuldt biomoniteringsstudie er en relevant hypotese om, hvilke stoffer der er vigtige at monitere, og derudover adgangen til de relevante humane prøver. DTU Fødevareinstituttet har med baggrund i de mange års overvågning af vores fødevarer, i samarbejde med Fødevarerstyrelsen, opbygget en solid viden om, hvilke sundhedsfremmende og sundhedsskadelige stoffer vores fødevarer indeholder. Denne baggrundsviden kan med

fordel danne grundlag for mange fremtidige biomonitoringsprojekter, hvor det er fødevarerne, der er den primære eksponeringskilde.

Nogle individer kan pga. sygdom eller aldersbetinget (voksen kontra barn) være særligt udsatte både med hensyn til følsomhed over for visse sundhedsskadelige stoffer, men også med hensyn til specielle krav og behov for sammensætningen af deres kost. Her er biomonitoring et redskab, der kan bruges til at klarlægge betydningen af kostens indhold hos udsatte grupper.

Biomonitoring har traditionelt set beskæftiget sig med analyse af enkelte stoffer eller stofgrupper, men kunne med fordel udvides til også at se på kombinationseffekter af eksponering for forskellige stoffer. Toksikologiske effekter af samtidig eksponering for flere forskellige hormonforstyrrende stoffer er vist i dyreforsøg (34), men også inden for metalområdet peger det i retning af mulige kombinationseffekter (35), og på pesticidområdet estimeres et samlet indtag af rester af carbamat- og phosphorpesticider med samme mekanisme for effekt (acetylcholin esterase inhiberende effekt) som summen af deres relative effekt i forhold til et indeksstof . (36). Derudover bør sammenhænge mellem sundhedsskadelige stoffer og sundhedsfremmende stoffer undersøges nærmere for at belyse eventuelle interaktioner og vekselvirkninger i kroppen, der kan klarlægge, hvorvidt nogle sundhedsfremmende stoffer kan have en beskyttende effekt på forurenede stoffer, eventuelt i form af ændring i biotilgængeligheden af de sundhedsskadelige stoffer.

Sådanne studier vil have gavn af udvikling af multivariate kemiske analysemetoder til måling af flere metabolitter på en gang, og vil desuden generere en større mængde data, hvor multivariat databehandling kan være med til at udvide vores forståelse for eventuelle sammenhænge og give et større indblik i samspillet mellem stofferne og en overordnet belastning af kroppen.

DTU Fødevareinstituttet har analytisk kemisk ekspertise og udstyr til at udføre biomonitoringsanalyser. Et samarbejde med relevante aktører inden for biomonitoring har allerede med succes fundet sted i tidligere projekter, men er også en forudsætning for fremtidige biomonitoringsprojekter, såsom et samarbejde med tilgængelige biobanker.

Yderligere oplysninger: Rikke V. Hedegaard
rivin@food.dtu.dk

Referencer

1. Fromberg A, Larsen EH, Hartkopp H, Larsen JC, Granby K, Jørgensen K, Rasmussen PH, Cederberg T, Christensen T. *Chemical contaminants. Food monitoring, 1998-2003. Part 1. Ministry of Family and Consumer Affairs. Danish Veterinary and Food Administration, 2005.*
2. Poulsen MP, Andersen JH, Petersen A, Hartkop H. *Pesticides. Food monitoring, 1998-2003. Part 2. Fødevare rapport 2005:2, april 2005.*
3. Larsen EH, Andersen NL, Møller A, Petersen A, Mortensen GK, Petersen J. *Monitoring the content and intake of trace elements from food in Denmark.* Food Addit Contam 2002;19(1): 33-46.
4. *Dioxinhandlingsplan 2000-2004.* Danmarks Fødevareforskning 4. maj 2005.
5. Olesen PT, Olsen A, Frandsen H, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A. *Acrylamide exposure and incidence of breast cancer among menopausal women in the Danish Diet, Cancer and Health study.* Int J Cancer 2008;122:2094-2100.
6. Frandsen H. *Biomonitoring of urinary metabolites of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) following human consumption of cooked chicken.* Food Chem Toxicol 2008;46:3200-5.
7. Duedahl-Olesen L, Cederberg T, Pedersen KH, Højgård A. *Synthetic musk fragrances in trout from Danish fish farms and human milk.* Chemosphere 2005;61:422-32.

-
8. OSPAR Commission, 2000 SANCO/2415/23. *OSPAR Background Documents on Musk Xylene and other Musks*, p.6, ISBN 0 946956 55 3.
 9. Lyhne N, Christensen T, Groth MV, Fagt S, Biloft-Jensen A, Hartkopp H, Hinsch H.-J, Matthiessen J, Møller A, Saxholt E, Trolle E. *Danskernes kostvaner 2000-2002. Hovedresultater*. Danmarks Fødevarerforskning. Afdeling for Ernæring, 2005.
 10. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, Schmidt IM, Suomi A.-M, Virtanen HE, Petersen, JH, Andersson A.-M, Toppari J, Skakkebæk NE. *Human breast milk contamination and alterations of endogenous reproductive hormones in three month old infants*. Environ Health Perspect 2006;114(2):271-6.
 11. Petersen JH, Breindahl T. *Plasticizers in Total Diet Samples, Baby Food and Infant Formulae*. Food Addit Contam 2000;17:133-41.
 12. Müller AK, Nielsen E, Ladefoged O. *Human exposure to selected phthalates in Denmark*. Fødevarerapport 2003:15. Fødevaredirektoratet, 2003.
 13. Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbühler K. *What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans?* Risk Analysis 2006;26: 803-24.
 14. EFSA, 2005, *Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to:*
Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials.
Question N° EFSA-Q-2003-191, Adopted on 23 June 2005 by written procedure
Di-Butylphthalate (DBP) for use in food contact materials
Question N° EFSA-Q-2003-192, Adopted on 23 June 2005 by written procedure
Di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials
Question N° EFSA-Q-2003-195, Adopted on 30 July 2005
Di-isononylphthalate (DINP) for use in food contact materials
Question N° EFSA-Q-2003-194, Adopted on 30 July 2005
Butylbenzylphthalate (BBP) for use in food contact materials
Question N° EFSA-Q-2003-190, Adopted on 23 June 2005 by written procedure
Anvend søgefunktionen på:
<http://www.efsa.europa.eu/>
 15. *Phthalater i fødevarekontaktmaterialer, kontrolresultater 2008*, FVST 2009.
<http://www.foedevarestyrelsen.dk/>
søg på
Phthalater i fødevarekontaktmaterialer
 16. Pedersen GA, Jensen LK, Frankhauser A, Biedermann S, Petersen JH, Fabech B. *Migration of epoxidized soy bean oil (ESBO) and phthalates from twist closures into food and enforcement of the overall migration limit*. Food Addit Contam 2008;25(4):503-10.
 17. Frederiksen H, Skakkebaek NE, Andersson AM. *Metabolism of phthalates in humans*. Mol Nutr Food Res 2007;51(7):899-911.
 18. Wu N, Herrmann T, Paepke O, Tickner J, Hale R, Harvey E, Guardia M, McClean MD, Webster TF. *Human exposure to PBDEs: Associations of PBDE body burdens with food consumption and house dust concentrations*. Environ Sci Technol 2007;14:1584-9.
 19. Vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM. *Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure*. Reprod Toxicol 2007;24(2):131-8.
 20. *NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A* (NIH Publication No. 08-5994, september 2008).
 21. Maragou NC, Makri A, Lampi EN, Thomaidis NS, Koupparis MA. *Migration of bisphenol a from polycarbonate baby bottles under real use conditions*. Food Addit Contam 2008;25(3): 373-83.
-

-
22. Hernandez A, Gomez MA, Pena G, Gil F, Rodrigo L, Villanueva E, Pla A. *Effect of long-term exposure to pesticides on plasma esterases from plastic greenhouse workers.* J Toxicol Environ Health A 23 2004;(14):1095-98.
 23. Barr DB, Wang RY, Needham LL. (2005) *Biological monitoring of exposure to environmental chemicals throughout the life stages: requirements and issues for consideration for the National Children's Study.* Environ Health Perspect 2005;113(8):1083-91.
 24. Aprea C, Centi L, Santini S, Lunghini L, Banchi B, Sciarra G. *Exposure to omethoate during stapling of ornamental plants in intensive cultivation tunnels: influence of environmental conditions on absorption of the pesticide.* Arch Environ Contam Toxicol 2005;49: 577-88.
 25. Barr DB, Bravo R, Weerasekera G, Caltabiano LM, Whitehead RD, Olsson AO. *Concentrations of diacyl phosphate metabolites of organophosphorus pesticides in the U.S. population.* Environ Health Perspect 2004;112:186-200.
 26. Tittlemier SA, Pepper K, Seymour C, Moisey J, Bronson, R, Cao X.-L, Dabeka RW. *Dietary exposure of Canadians to perfluorinated carboxylates and perfluorooctane sulfonate via consumption of meat, fish, fast foods, and food items prepared in their packaging.* J Agric Food Chem 2007;55:3203-10.
 27. Ravn-Haren G, Krath BN, Overvad K, Cold S, Moesgaard S, Larsen EH, Dragsted LO. *Effect of long-term selenium yeast intervention on activity and gene expression of antioxidant and xenobiotic metabolising enzymes in healthy elderly volunteers from Danish prevention of cancer by intervention by selenium (PRECISE) pilot study.* Br J Nutr 2008;99(6):1190-8.
 28. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. *Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults.* Arch Intern Med 2008;168(4):404-10.
 29. Ravn-Haren G, Bügel S, Krath BN, Hoac T, Stagsted J, Jørgensen K, Bresson JR, Larsen EH, Dragsted LO. *A short-term intervention trial with selenate, selenium-enriched yeast and selenium-enriched milk: effects on oxidation defence regulation.* Br J Nutr 2008;99(4):883-92.
 30. NNR, Nordiske næringsstofanbefalinger 2004. <http://www.dfvf.dk/Default.aspx?ID=10404>
 31. Brot C, Vestergaard P, Kolthoff N, Gram J, Hermann AP, Sørensen OH. *Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone.* Br J Nutr 2001;86:97-103.
 32. Andersen R, Molgaard C, Skovgaard LT, Brot C, Cashman K D, Chabros E, Charzewska J, Flynn, A, Jakobsen J, Kärkkäinen M, Kiely M, Lamberg-Allardt C, Moreiras O, Natri A M, O'Brien, Rogalska-Niedzwiedz, Ovesen L. *Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status.* Eur J Clin Nutr 2005;59(4):533-41.
 33. Natri AM, Salo P, Vikstedt T, Palssa A, Huttunen M, Karkkainen MUM, Salovaara H, Piironen V, Jakobsen J, Lamberg-Allardt CJ. *Bread fortified with cholecalciferol increases the serum 25-hydroxyvitamin D concentration in women as effectively as a cholecalciferol supplement.* J Nutr 2006;136(1):123-7.
 34. Birkhøj M, NELLEMANN C, Jarfelt K, Jacobsen H, Andersen HR, Dalgaard M, Vinggaard AM. *The combined antiandrogenic effects of five commonly used pesticides.* Toxicol Appl Pharmacol 2004;201:10-20.
 35. Iavicoli I, Fontana L, Bergamaschi A. *The effects of metals as endocrine disruptors.* J Toxicol Environ Health, Part B 2009;12:206-23.
 36. Jensen BH, Andersen JH, Petersen A, Christensen A, Christensen T. *Dietary exposure assessment of Danish Consumers to Dithiocarbamate Residues in Food: a Comparison of the Deterministic and Probabilistic Approach.* Food Addit Contam 2008;25(6):714-21.
-

Overvågning af miljøet i relation til menneskers eksponering

Af *Katrin Vorkamp*¹, *Marie Frederiksen*^{1,3}, *Marianne Thomsen*², *Pia Lassen*¹

Indledning

Vores moderne samfund er i høj grad bygget på kemiske processer og produkter. Ud over den direkte anvendelse af naturligt forekommende uorganiske eller organiske stoffer produceres der et stort antal forskellige kemiske stoffer til anvendelse i industri, husholdninger og landbrug. Produktionen og anvendelsen af miljøfremmede kemikalier kan, ligesom brugen og bortskaffelsen af produkterne, medføre udledninger (emissioner) til miljøet. Afhængigt af stoffernes fysisk-kemiske egenskaber og det pågældende produkts livscyklus vil emissionen til miljøet være til atmosfæren, f.eks. gennem affaldsforbrænding, eller til vandfasen, som f.eks. via udledninger fra industri- og husholdningsspildevand eller udsivning fra affaldsdeponering.

Kemikalier i miljøet kan påvirke økosystemerne, bl.a. gennem akutte eller kroniske toksiske effekter på faunaen. Dramatiske effekter, såsom fald i antallet af rovfugle som følge af en kemikaliepåvirkning af æggeskaltykkelsen eller fund af tvekønnede fisk i nærheden af spildevandsudledninger, har vakt offentlighedens og det politiske systems opmærksomhed og har i sidste ende ført til udfasninger eller forbud af bestemte kemikalier. Samtidig skulle koncentrationerne i miljøet overvåges, dels for at sikre en fortsat overholdelse af vandmiljøkrav gennem kontrolovervågning, dels for at kontrollere effekten af vedtagne

reguleringer gennem operationel overvågning. Problemmomfanget af specifikke stoffer afdækkes gennem undersøgelsesovervågning ved at sammenholde målte koncentrationer med observerede biologiske effekter.

Det danske overvågningsprogram NOVA (Det Nationale program for Overvågning af Vandmiljøet) blev etableret i 1988, men fokuserede i første omgang på næringsstoffer og organisk stof. Ved en revision i 1998 blev de miljøfremmede stoffers forekomst, effekter og skæbne inkluderet i programmet, parallelt med at Miljøstyrelsens første liste over uønskede stoffer blev offentliggjort (1). Valget af miljøfremmede stoffer til overvågningsprogrammet var primært begrundet i nationale og/eller internationale aftaler og undersøgelser samt et ønske om mere viden om stoffernes forekomst og koncentrationer i miljøet (2). Overvågningen foregår ved stoffernes emissionskilder, f.eks. renseanlæg og atmosfærisk nedfald (deposition), samt i vandmiljøet, dvs. i grundvand, vandløb, søer og marine områder, under hensyntagen til kemikaliernes fysisk-kemiske egenskaber: Vandopløselige (hydrofile) stoffer måles primært i vandområder, mens stoffer med vandafvisende (hydrofobe) egenskaber overvåges i slam, biota og sediment (2). Siden den seneste revision i 2004, der har tilføjet naturovervågningen, har programmet skiftet navn til NOVANA.

Selvom det nationale overvågningsprogram traditionelt er forankret i miljøområdet og det primære formål er miljøets sundhed, er sammenhængen til menneskers sundhed åbenlys. Der kan være en direkte kontakt mellem mennesket og det potentielt forurenede miljø, f.eks. gennem indånding af luftbårne stoffer. En mere kompleks eksponering foregår i form af en opkoncentrering af hydrofobe stoffer i føde-

¹ Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet, Afdeling for Miljøkemi og Mikrobiologi.

² Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet, Afdeling for Systemanalyse.

³ Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.

kæden, som kan medføre optagelse af miljøfremmede stoffer i høje koncentrationer med visse fødevarer. Denne eksponering er et vigtigt aspekt i tilrettelæggelsen af miljøovervågningen under det Arktiske Monitorings- og Assessmentprogram (AMAP).

Op til 1980'erne anså man den arktiske region for næsten uforurenet og kun få miljøforskningsinitiativer var sat i gang. Den første ministerkonference i Rovaniemi (Finland) i 1991 var et gennembrud i udviklingen hen imod et internationalt miljø samarbejde under det Arktiske Råd. Konferencens vigtigste resultat var udformningen af den arktiske miljøbeskyttelsesstrategi (*Arctic Environmental Protection Strategy*), som efterfølgende er implementeret i form af fem konkrete programmer med internationalt, koordineret samarbejde.

Et af samarbejdsprogrammerne er AMAP, som har følgende mål:

- i) at overvåge koncentrationsniveauerne af menneskeskabte forureningskomponenter i alle matricer i Arktis, inklusive mennesker.
- ii) at vurdere effekten af disse koncentrationsniveauer.

AMAPs oprindelige indsatsområder var svært nedbrydelige organiske stoffer (Persistent Organic Pollutants, POPs), tungmetaller og radioaktivitet, men listen er senere blevet udvidet til også at omfatte olieforurening, nedbrydning af stratosfærisk ozon, forsuring og klimaforandringer. Aktiviteterne på Grønland og Færøerne planlægges og koordineres af DANCEA (*Danish Cooperation for Environment in the Arctic*).

Ud fra en bekymring om menneskers eksponering for sundhedsfarlige stoffer er der kommet øget fokus på indeklimaet, fordi vi gennemsnitligt opholder os indendørs 80-90% af døgnet (3). De forskellige produkter, som vi omgiver os med til daglig, indeholder en række kemikalier, som kan frigives til det omgivende miljø og dermed blive til en eksponeringskilde. Der er ikke etableret systematisk monitoring på

dette område, men resultater fra forskningsprojekter giver de første indikationer af relevansen af denne potentielle eksponeringsvej.

I det følgende er der valgt tre organiske stofgrupper, som indgår i de beskrevne overvågningsprogrammer og som repræsenterer eksempler på eksponeringsvejene kost, atmosfære og indeklima. Artiklen illustrerer anvendelsen af overvågningsdata til at belyse forskelle i menneskers eksponering, f.eks. mht. koncentrationsniveauer og kritiske transportveje samt diskuterer, hvor miljøovervågningen og biomoniteringen kan supplere hinanden. Det skal understreges, at de tre stofgrupper kun er eksempler på den yderst komplekse sammensætning af forskellige kemikalier, som findes i miljøet.

Polyklorerede biphenyler (PCB'er)

PCB'er havde en bred industriel anvendelse som bl.a. isolerings-, køle- og smøremiddel i transformatorer og andet elektrisk udstyr samt som tilsætningsstof i fuger og maling. Stoffgruppen tilhører gruppen af POPs, som generelt har en lav akut toksicitet, men er svært nedbrydelige, kan transporteres over lange afstande og ophobes (akkumulere) i fedtvæv ved længerevarende eksponering. PCB'er kan påvirke immunsystemet samt den neurologiske udvikling og har kræftfremkaldende og hormonforstyrrende effekter (4). PCB'er er omfattet af Stockholm Konventionen, som har til formål at stoppe produktionen og anvendelsen af alle POP-forbindelser. Ud fra deres molekylære struktur og dermed også toksicitet skelnes mellem de såkaldte dioxinlignende og ikke-dioxinlignende PCB'er. Denne artikel omhandler primært den sidstnævnte gruppe.

Den omfattende anvendelse af PCB'er i en række industrielle processer har ført til en stor udbredelse i miljøet, inklusive Arktis. Selvom anvendelse, salg og import af PCB-holdige produkter har været forbudt i Danmark siden 1986 (5), er PCB-reservoiret i miljøet stort. Da stofferne er meget hydrofobe, findes de højeste koncentrationer i medier med et højt indhold af organisk stof, dvs. bundet til organiske partik-

ler i vand og sediment samt i dyrenes fedtvæv. Derfor har PCB'er været overvåget under NOVA/NOVANA i punktkilder (spildevand, slam) og i det marine miljø (biota, sediment). Formålet med PCB-overvågningen under NOVA/NOVANA er dermed primært at få kendskab til emissioner og de tidsmæssige koncentrationsændringer i miljøet samt at vurdere miljøtilstanden i forhold til økotoxikologiske kvalitetskriterier.

Figur 1 viser et eksempel på PCB-koncentrationer i muslinger fra de danske farvande, normaliseret til tørstof og sammenholdt med *Background Assessment Concentration (BAC)* og *Environmental Assessment Concentration (EAC)* (6,7). BAC og EAC er fastsat af OSPAR (OSlo-PARis) Konventionen, som har til formål at beskytte det marine miljø i det nordøstlige Atlanterhav. BAC bruges til at vurdere, om koncentrationerne i miljøet nærmer sig et førindustrielt koncentrationsniveau. Hvis koncentrationen ligger i intervallet mellem BAC og EAC forventes ikke uacceptable påvirkninger. Figuren viser ikke sumkoncentrationer for PCB'er, men kun de enkeltstoffer, der har koncentrationer i det økotoxikologisk relevante område. Der konkluderes i rapporten, at PCB-niveauet i muslinger i dag generelt er acceptabelt i henhold til OSPAR (2008) (7).

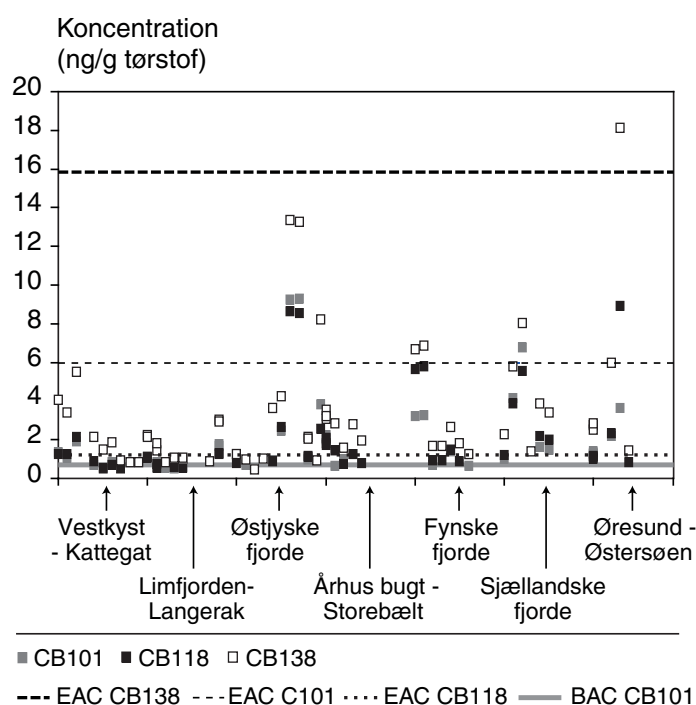
Eksemplet viser, at analyserne af marin biota kan være tæt på menneskers eksponering, men er optimeret til de beskrevne formål med miljøovervågningen, da der primært analyseres stationære organismer (muslinger), som giver de mest repræsentative informationer om det pågældende undersøgelsesområde. I tilfælde af fiskeanalyser, som også indgår i NOVANA for PCB'ernes vedkommende, kan der teoretisk udledes oplysninger om eksponering af mennesker, men igen er også denne analyse tilrettelagt til at give mest mulig information om miljøets tilstand, bl.a. ved at fokusere på de højest kontaminerede organer, hvor stofferne ophobes. Fiskeanalyser indgår også i Fødevarerdirektoratets fødevarerkontrol, hvor der måles kontaminantniveauer i de spiselige dele (f.eks. 8). Sammen med viden om kostvaner er det

muligt at estimere den menneskelige eksponering for PCB'er via denne eksponeringsvej.

AMAP-overvågningen af PCB'er bevæger sig på grænsefladen mellem miljø, fødevarer og human eksponering, med udgangspunkt i stofernes bioakkumulering (ophobning i fedtvæv) og biomagnifikation (koncentrationsstigning igennem fødekæden). Stofferne transporteres til de arktiske områder primært med de abiotiske medier, dvs. vand og luft, men optages hurtigt i dyr, hvor de ophobes i fedtvævet. Da de arktiske dyr har et højt energibehov og da stofferne ikke nedbrydes i nævneværdigt omfang, overføres de med fødeindtaget og stiger i koncentration med hvert led i fødekæden. De højeste koncentrationer findes i det marine miljø, hvor fødekæden er mest kompleks. Gennem den traditionelle arktiske kost står mennesket øverst i denne fødekæde og er dermed eksponeret for høje POP-koncentrationer igennem deres fødeindtag (9). En kostomlægning er ikke direkte ønskelig, idet den traditionelle kost indeholder værdifulde næringsstoffer og er af stor kulturel betydning.

Overvågningen af POP-koncentrationer i arktiske marine dyr leverer dermed resultater, som giver information om to vigtige aspekter: For det første er det muligt at følge koncentrationsudviklingen i det arktiske miljø, med de samme formål som beskrevet ovenfor for NOVANA. For det andet giver målingerne også information om menneskers eksponering for den pågældende stofgruppe, da de samme arter også kan betragtes som fødevarer. Figur 2 viser et eksempel på det førstnævnte, den tidsmæssige udvikling af PCB-koncentrationer i ringsæler fra Vest- og Østgrønland (10,11). Figuren viser, at selvom koncentrationen stadigvæk er høj, er der sket et fald i de seneste 15 år, som forventet efter stoffernes forbud.

Projekterne under AMAP har tilvejebragt tilsvarende data for en lang række forskellige grønlandske dyr, om end ikke nødvendigvis over et længere tidsrum, som kan bruges til beregninger af den humane eksponering, sammen med opgørelser om spisevaner, for bl.a.



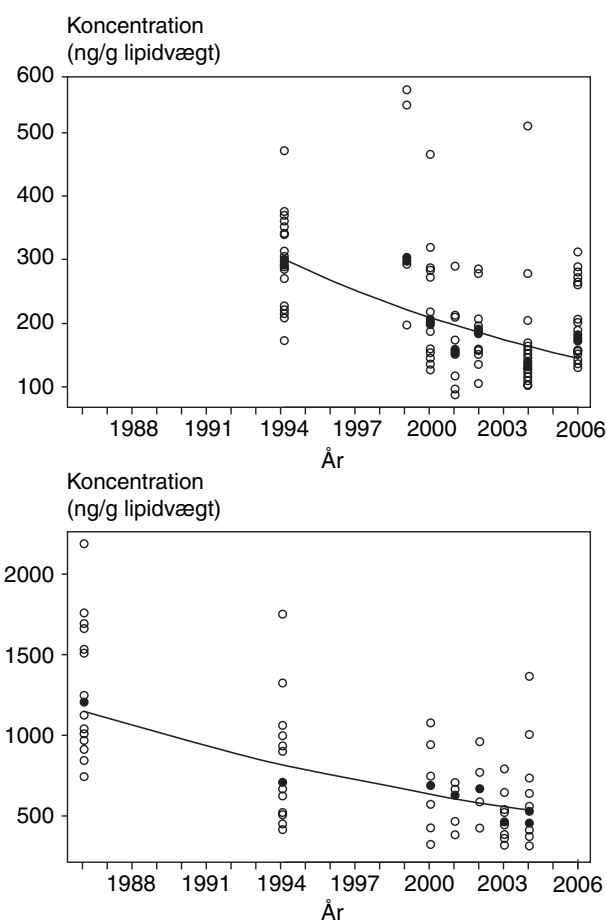
Figur 1. Vurdering af udvalgte PCB'er i muslinger (ng/g tørstof) efter OSPARs EAC- og BAC-kriterier (7). Værdier under BAC er tæt på baggrund. BAC for CB118 og CB138: 0,6 ng/g tørstof.

PCB'er. Johansen et al. (12) har gennemført denne beregning for tungmetaller, PCB'er og andre POP-forbindelser og er nået frem til et gennemsnitligt kontaminantindtag per stofgruppe og per dag, som beskrevet i tabel 1. Tallene giver et udtryk for den teoretiske eksterne eksponering; stoffernes tilgængelighed, omsætning i og udskillelse fra kroppen er meget kompleks, og det er derfor sandsynligt, at mindre mængder reelt optages af kroppen. Miljøanalyserne under AMAP er suppleret med et arktisk sundhedsprogram (*Human Health Programme*), som analyserer de samme stoffer direkte i humane prøver, hvilket giver mulighed for at sammenholde den eksterne og interne eksponering over tid.

Pga. de omfattende reguleringer og de faldende koncentrationer i miljøet kan det forventes, at kosten som hovedeksponeringsvej for PCB'er med tiden bliver mindre betydningsfuld. Danmarks Miljøundersøgelser har, som led i den nationale handlingsplan under Stockholm Konventionen, gennemført en undersøgelse af utilsigtede kilder til emissioner af hexachloro-

benzen (HCB) og PCB'er til jord, vand og luft. Undersøgelsen viser, at der i Danmark fortsat kan være utilsigtede kilder til emission af PCB'er til luft, fra f.eks. energiproduktion fra kul, vejtrafik og affaldsbehandling fra shredder-anlæg, samt til vand, f.eks. ved uheld med perkolat fra lossepladser og industrielt spildevand fra vådvaskningsprocesser af røggas (13).

Samtidig er der kommet mere opmærksomhed på indeklimaet som potentiel eksponeringsvej, da PCB'er kan blive frigivet fra fugemasser af ældre dato. Der er ikke igangsat monitoring, men Danmarks Miljøundersøgelser har medvirket i en undersøgelse for Miljøstyrelsen, der har bestemt indholdet af PCB'er i 15 udvalgte fugepåvisninger fra bygninger i Danmark samt i luft og støv fra de tilsvarende lokaler og en jordprøve ved bygningerne (5). Rapporten fremhæver, at der er tale om et meget begrænset måleprogram, som dermed kun tillader indledende vurderinger. Desuden er fugerne ikke valgt tilfældigt, men ud fra en forventning om at indeholde PCB'er.



Figur 2. Tidstrend på PCB'er i ringsæler fra Vestgrønland (øverst) og Østgrønland (nederst). Figuren viser summen af 10 PCB-enkelstoffer. Figuren fra Vestgrønland er gengivet fra (11), med tilladelse fra Elsevier. Figuren fra Østgrønland er gengivet fra (10).

Tabel 1. Eksempler på gennemsnitligt kontaminantindtag ($\mu\text{g}/\text{dag}$) med den traditionelle arktiske kost i Vestgrønland. Data fra (12). ΣPCB : Sum af 10 enkeltstoffer.

	Forår	Efterår
Cd	24,0	7,2
Hg	37,3	23,3
ΣPCB	2,50	1,16
ΣDDT	2,91	1,51
ΣHCH	0,37	0,19
Dieldrin	0,67	0,32
Toxaphen	10,2	7,17

Sumkoncentrationen fra syv PCB-enkeltstoffer lå mellem < 0,5 µg/g (afrapporteringsgrænse) og > 1000 µg/g (svarende til 1 mg/g eller 1 ‰). En enkelt prøve af kit fra termoruder, som er medtaget i prøvepakken, indeholdt over 4 mg/g for de syv udvalgte enkeltstoffer og næsten 10 mg/g for summen af alle PCB'er i analysen (5). Ud fra en eksponeringsvinkel vil koncentrationerne i luft- og støvprøver fra de tilhørende lokaler være mest interessante. Minimums- og maksimumsværdier er vist i tabel 2, flere data kan findes i rapporten (5). Der er fundet en tydelig korrelation mellem PCB-indholdet i fuger, luft og støv, mens sammenhængen mellem PCB-koncentrationen i de ydre fuger og jord var lidt svagere. Resultaterne bekræfter dermed, at gamle fuger er en potentiel eksponeringskilde for PCB'er. Der foreligger ingen grænseværdier for PCB'er i indeluft i Danmark, men Sundhedsstyrelsen (14) foreslår, at der anvendes de såkaldte tyske aktionsværdier. Der er fastlagt 2 aktionsniveauer for PCB i indeluft. Mere end 3.000 ng PCB/m³ indebærer, at der skal gribes ind uden unødigt forsinkelse. 300-3000 ng PCB/m³ luft indebærer, at der på sigt skal gribes ind for at bringe koncentrationen under 300 ng/m³.

Arbejdsgruppen bag rapporten fra Miljøstyrelsen (5) har også foretaget en sundhedsrelateret vurdering af de målte PCB-niveauer som følge af emissionen fra PCB-holdige fugemasser. Det fremhæves i rapporten, at den potentielle eksponering fra PCB i fugemasser kommer oveni eksponeringen fra fødevarer, jf. oven-

stående diskussion af niveauerne i det marine miljø, og dermed vil øge kropsbelastningen med PCB'er (5). De højeste luftkoncentrationer medfører en forholdsvis lav sikkerhedsmargin på ca. 70 i forhold til nul-effekt-niveauet i dyreforsøg, hvor der sædvanligvis anvendes en margin på 100 (5). Konklusionen er dermed, at indeklimaet kan være en vigtig eksponeringsvej for PCB'er, specielt gennem inhalation af de mest flygtige forbindelser, og kan give anledning til sundhedsrisici ved langtidsophold i bygningen (5).

Denne undersøgelse er dermed også et eksempel på, hvordan analyser af den eksterne eksponering - her via luft og støv - kan give sundhedsrelaterede informationer, i samme stil som kostanalysen foretaget under AMAP. Eksponeringen er dog ikke verificeret igennem bestemmelser af niveauerne i kroppen, dvs. kropsbelastningen (*body burden*) eller den interne eksponering. Sammenhængen mellem den teoretiske eksterne eksponering og den interne eksponering over tid er nævnt for AMAP, i form af *Human Health Programme*, og vil blive beskrevet senere i artiklen for en undersøgelse om stofgruppen polybromerede diphenylethere (PBDE'er).

Polycykliske aromatiske kulbrinter (PAH'er)

I modsætning til PCB'er er PAH'er ikke en industrielt produceret stofgruppe. Stofferne forekommer i fossile brændstoffer, f.eks. råolie, og

Tabel 2. PCB-koncentrationer i luft- og støvprøver fra lokaler med PCB-holdige fuger. Begrænset undersøgelse med kun 15 fugeprøver. Σ₇PCB: Sumkoncentrationene af PCB-congenerer 28, 52, 101, 118, 138, 153 og 180. Σ_nPCB: Sumkoncentrationen af PCB-congenererne med koncentrationer ovre rapporteringsgrænsen. Data fra (5).

Matrice	Minimum	Maksimum		Enhed
		Σ ₇ PCB	Σ _n PCB (n)	
Luft	< 1	580	1153 (13)	ng/m ³
Støv	< 15	906	2054 (16)	ng/g
Jord	2,1	185	361 (18)	ng/g tørvægt

dannes som biprodukter i forbrændingsprocesser. Sammensætningen af PAH'er afhænger af kilden og kan ofte opdeles i petrogene PAH'er (stammende fra olieprodukter) og pyrogene PAH'er (stammende fra forbrænding). Kilderne til dannelse af PAH'er ved forbrænding kan både være menneskeskabte, ved forbrænding af fossile brændstoffer og træ, samt naturlige, såsom skovbrande og vulkanudbrud. PAH'er er derfor også et eksempel på naturligt forekommende stoffer, som alligevel har uønskede effekter på menneskers sundhed. Stofferne er lettere nedbrydelige end PCB'er og ophobes derfor ikke i samme udstrækning i kroppen. De har dog en højere akut toksicitet, kan påvirke immunsystemet og virke kræftfremkaldende samt have hormonforstyrrende effekter (15).

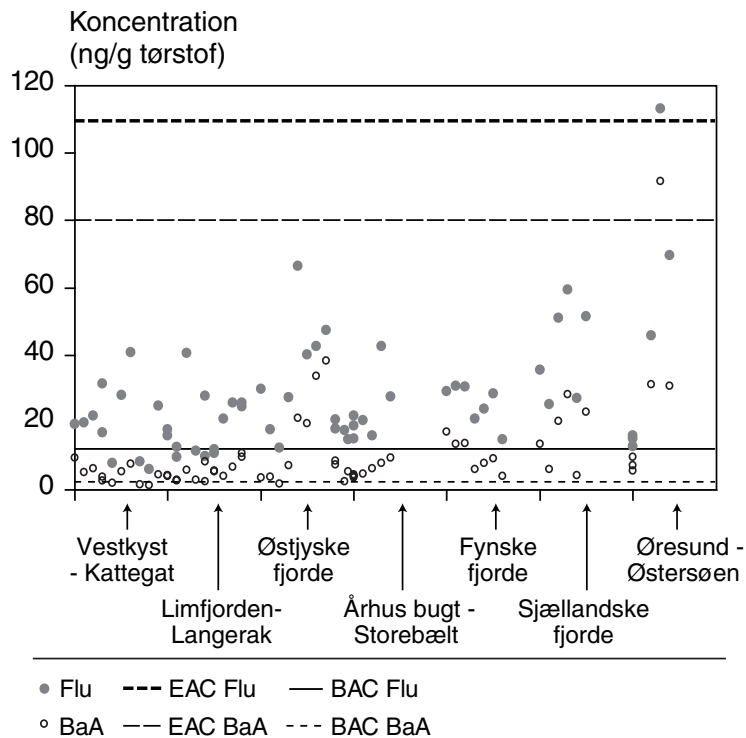
Langtransport har ikke den samme betydning som for PCB'er på grund af den højere nedbrydelighed, men PAH'er kan transporteres over lange afstande, hvis de er bundet til sodpartikler. Således har man fundet PAH'er i Arktis og Antarktis stammende fra skovbrande på andre kontinenter (16). Da hver form for trafik er en potentiel PAH-kilde og olieprodukter anvendes til mange formål i vores samfund, er stofferne meget udbredte i miljøet. Selvom PAH'er ikke overholder alle POP-kriterier, er de dækket af UNECE-POP-protokollen, som har til formål at nedbringe PAH-emissioner gennem renere teknologi. Overvågningen af PAH'er har været medtaget under NOVA/NOVANA siden 1998 i en lang række matrixer: Spildevand, slam, vandløb, muslinger og sediment samt i luft, hvilket afspejler den store udbredelse af PAH'er i miljøet. Målingerne omfatter 23 enkeltstoffer ud af de mere end hundrede kemiske stoffer, som er omfattet af stofgruppen PAH'er. I det efterfølgende beskrives måling af PAH'er i den marine del af NOVA/NOVANA, specielt overvågningen i muslinger fra danske fjorde og kystnære områder.

På grund af de langt mere varierede kilder til forurening med PAH'er ses der ikke den samme entydige tendens i det marine miljø som for PCB'er, hvor man kan konstatere et fald i koncentrationen. En gennemgang af PAH koncen-

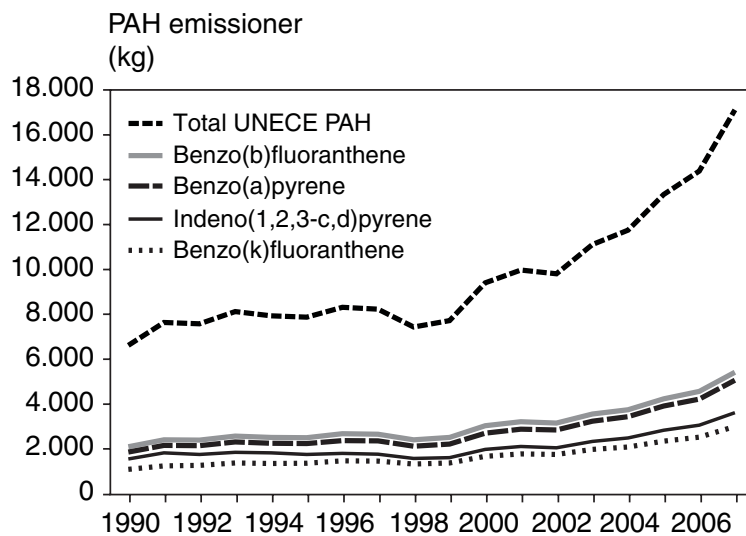
trationerne i muslinger fra 1998-2005 viste for de fleste områder, at der var en svagt faldende tendens, som dog knapt var statistisk signifikant. Vurderes kilderne ud fra PAH-sammensætningen finder man, at PAH-belastningen af det marine miljø primært er fra pyrogene kilder, dvs. fra luftforurening som følge af forbrændingsprocesser (17). Endvidere har målingerne vist, at der ikke er den store forskel på koncentrationer i fjorde og kystnære områder, hvilket underbygger vurderingen af, at belastningen primært stammer fra luften. Vurderes eksponeringen på basis af de økotoxikologiske kriterier, som OSPAR har opstillet og som er beskrevet for PCB'er, ses det, at der generelt er ganske få overskridelser (figur 3), så overordnet er det marine miljø i Danmark ikke kraftigt belastet mht. til PAH'er.

Pga. de PAH-specifikke emissioner fra forbrændingsprocesser får atmosfæren en vigtig betydning som transport- og muligvis også eksponeringsvej for PAH'er. I atmosfæren forekommer PAH'er dels bundet til partikler og dels i gasform, afhængigt af damptrykket for det pågældende enkeltstof og atmosfærens temperatur. Overvågningen af PAH'er i luft indgår i NOVA/NOVANA gennem måling på våd deposition (dvs. opsamling af regnvand), men der er også foretaget undersøgelser på partikulært materiale, dvs. partikler som er opsamlet ved luftfiltrering. Det totale udslip af PAH til atmosfæren har været kraftigt stigende i Danmark (figur 4), hvilket tilskrives øget brug af brændeovne og -fyr. Dette underbygges af overvågningsdata fra NOVANA, som viser, at koncentrationerne er højest om vinteren uden for større byer, pga. brændeovne (18). Derimod er koncentrationen af PAH i trafikerede gader faldet mellem 1994 og 2004, formentlig som følge af forbedrede dieselmotorer.

Generelt vurderes den primære diffuse kilde til PAH'er i miljøet at være luftforurening. Dette har imidlertid en række dominoeffekter, da kilderne og dermed eksponeringsmønstret for mennesker bliver langt mere kompliceret, eftersom en lang række fødevarer, både animalske og vegetabiliske vil indeholde større eller mindre mængder af PAH.



Figur 3. Vurdering af udvalgte PAH'er i muslinger (ng/g tørstof) efter OSPARs EAC- og BAC-kriterier (7). Værdier under BAC er tæt på baggrund. Flu: Fluoranthen. BaA: Benz(a)anthracen.



Figur 4. PAH-emissioner mellem 1990 og 2007 (20).

Fødevarer er den primære kilde til human eksponering for PAH'er, dels via kontaminede, men også gennem forarbejdede fødevarer i form af stegte, grillede og røgede fødevarer. En EU rapport vurderede, at en voksen person i Danmark optog ca. 16 ng/dag benz(a)pyren (BaP) gennem føden (19). BaP er den mest kræftfremkaldende af PAH'erne og anvendes ofte som markør for alle kræftfremkaldende PAH-stoffer.

Data fra PAH-overvågningen under NOVANA kan også anvendes til vurdering af eksponering i forbindelse med fødeindtag, da der i henhold til EU-lovgivningen (Direktiv nr. 1888/2006EC) findes grænseværdier for BaP i en række fødevarer, bl.a. muslinger (10 ng/g vådvægt). En gennemgang af NOVANA-data gennem otte år viste, at ca. 5 % af muslingeprøverne havde værdier, som overskred grænseværdien for BaP. Disse prøver stammede dog alle fra særligt forurenede områder med forhøjet belastning mht. trafik (herunder skibstrafik) og industri. Systematiske målinger i Danmark af BaP i luften er først begyndt i 2007. En undersøgelse, hvor PAH blev målt på partikulært materiale på en målestation i København gennem et halvt år, viste, at gennemsnitskoncentration af BaP var 0,32 ng/m³ og grænseværdien blev ikke overskredet på noget tidspunkt. Grænseværdien for BaP i luft er på 1 ng/m³ i henhold til EU direktiv 2004/107/EC (21).

En anden belastet matrice mht. PAH-forurening er jorden. Jordforurening kan opdeles i punktkildeforurening, som bl.a. kan være gasværksgrunde, nedlagte tankstationer og nedgravede olietanke. I de tilfælde er jordforureningen oftest høj, men lokalt begrænset. Endvidere forurenes jorden som følge af luftforurening (nedfald af partikler), og afvaskning via nedbør af tjæreholdige materialer, såsom tagpap og tjæret træ. Koncentrationerne af denne diffuse jordforurening er lavere, men dækker til gengæld store arealer (16). I forbindelse med human eksponering har jordforurening med PAH'er stor betydning, dels ved hudkontakt, da stofferne kan optages gennem huden,

dels ved indtagelse, fordi børn spiser jord. Der er således skærpede krav for legepladser, og for daginstitutioner, som ligger i trafikerede områder, anbefales, at der skiftes sand i sandkasserne regelmæssigt, og at de så vidt muligt undgår fritliggende jord på legepladsen.

Pga. den omfattende overvågning af PAH'er er PAH-eksponeringsveje langt bedre dokumenteret sammenlignet med mange andre stoffer, men til gengæld er kilderne mere diffuse. PAH'er ophobes ikke på samme måde som andre stoffer i kroppen, men i kraft af den langt mere udbredte belastning med PAH'er i miljøet, vil selv lave niveauer af PAH'er få betydning for den menneskelige eksponering. Det er derfor vigtigt at have et overblik over omfanget af PAH-forurening i miljøet for derved at kunne vurdere den eksterne eksponering af mennesker.

Polybromerede diphenylethere (PBDE'er)

PBDE'er er en gruppe af bromerede flammehæmmere, som har haft en bred anvendelse i elektrisk udstyr, tekstiler og plastprodukter. Mens deres brandhæmmende egenskaber uden tvivl har bidraget til større brandsikkerhed i hjemmet, har deres stigende koncentrationer i miljøet samt deres kemiske og toksikologiske lighed med PCB'er stillet spørgsmålstejn ved deres fortsatte brug. Undersøgelser af PBDE'ernes sundhedsskadelige effekter er stadigvæk begrænsede, men indikerer hormonforstyrrende effekter samt påvirkninger af nerve- og immunsystemet (22,23,24). I dag betragtes PBDE'er som globale kontaminanter med POP-egenskaber og er ligesom PCB'er detekteret i Arktis (f.eks. 25). Stofferne er optaget på tillæggslisten til Stockholm Konventionen (26) og blev forbudt i EU for få år siden. Det fuldtbromerede molekyle BDE-209 (Deca-BDE) produceres og anvendes stadigvæk udenfor EU, mens de øvrige PBDE'er er forbudt i flere lande, også uden for EU. Dog vil der gå mange år, før PBDE-holdige produkter er endeligt udfaset.

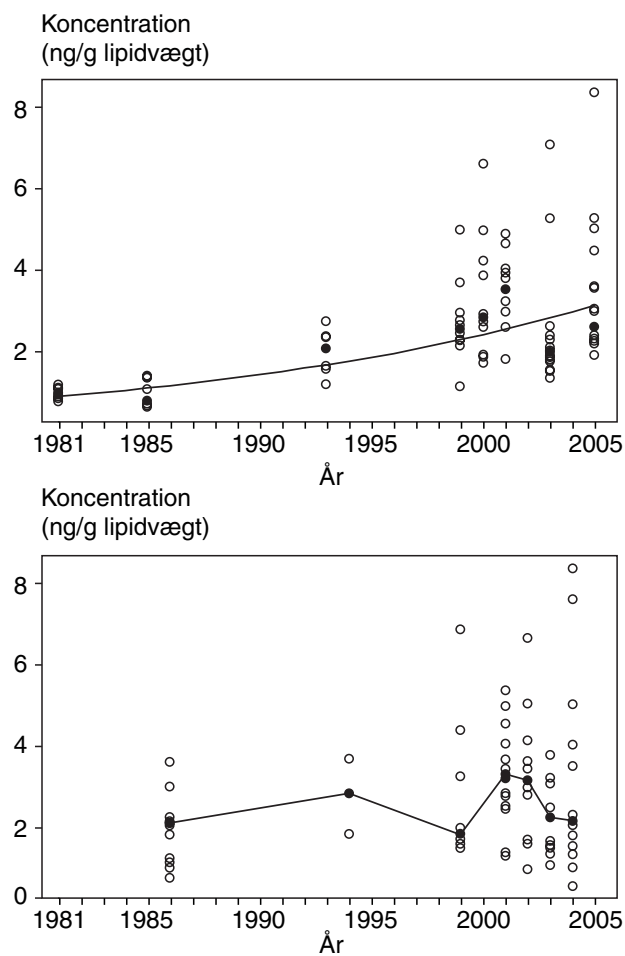
Erfaringen fra PCB-forureningen har fremskyndet optagelsen af PBDE'er i de forskellige overvågningsprogrammer. Ved overgangen fra NOVA til NOVANA i 2004 blev PBDE'er inkluderet i overvågningen af sediment og muslinger, dog ikke i dyr på et højere niveau i fødekæden. Dermed er der mulighed for at følge koncentrationsudviklingen i miljøet, men bioakkumuleringen i fødekæden undersøges ikke. På nuværende tidspunkt foreligger der ikke tilstrækkelig mange data til at vurdere den tidsmæssige koncentrationsudvikling i Danmark, men en fransk arbejdsgruppe har analyseret muslinger fra den Engelske Kanal mellem 1981 og 2003 og fundet en koncentrationsstigning frem til 1995, med en maksimal-koncentration på ca. 12 ng/g tørvægt (27). Denne værdi omfatter seks PBDE-enkelstoffer, dog ikke BDE-209. Siden 1995 har koncentrationerne været konstant eller faldende, hvilket er i overensstemmelse med de fleste andre PBDE-tidsserier fra det europæiske miljø (f.eks. 28,29). Koncentrationerne i muslinger er meget lavere end for PCB'er og ofte tæt på den analytiske detektionsgrænse. På nuværende tidspunkt findes der ingen økotoxikologiske vurderingskriterier for PBDE'er (7).

I AMAP-overvågningen har man også benyttet sig af arkiveret prøvemateriale til at opstille en tidsserie på PBDE'er i grønlandske ringsæler med start i 1980'erne. Resultaterne viser en stigning (figur 5) og dermed en anden udvikling end for PCB'er (figur 2). Måske kan der også allerede ses en stagnation som følge af de europæiske reguleringer, men det er også muligt, at koncentrationerne har en større årtil-år-variation. For at overvåge den fremtidige udvikling vil PBDE'er også i de kommende år blive analyseret i ringsæler fra Vest- og Østgrønland. Andre projekter under AMAP har tilvejebragt PBDE-data i arktiske fødevarer (9), således at teoretiske eksponeringsberegninger på basis af kontaminantindtag via den marine fødekæde, som præsenteret for PCB'er, vil være mulige. I overensstemmelse med de danske resultater for muslingerne, viser AMAP-analyserne generelt betydeligt lavere niveauer for PBDE'er end for PCB'er.

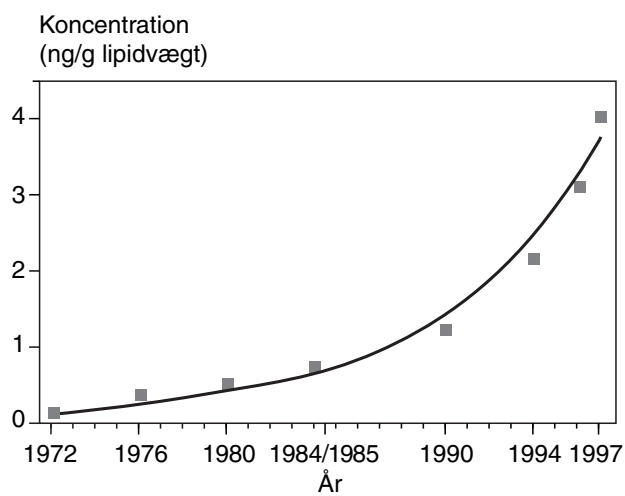
Parallelt med de første tidsserier af PBDE'er i miljøet blev der også offentliggjort en opsigtsvækkende tidsserie i modernælk fra svenske kvinder (figur 6). Undersøgelsen viste en kraftig stigning, fra < 1 ng/g lipidvægt i 1972 til ca. 4 ng/g lipidvægt i 1997 (30), efterfulgt af en faldende trend, hvilket sandsynligvis afspejler udsigten til omfattende lovmæssige reguleringer. Samtidig er der også fundet et skift i PBDE-sammensætningen (31). Den svenske undersøgelse dokumenterede dermed også den meget tætte sammenhæng mellem niveauerne i miljøet og den interne eksponering i mennesker. Derfor var det ikke overraskende, at de første eksponeringshypoteser for PBDE'er var baseret på de samme eksponeringskilder, dvs. primært kosten, som for PCB'er (f.eks. 32), hvilket også blev støttet af de fysisk-kemiske ligheder mellem de to stofgrupper og deres ensartede skæbne i miljøet.

Kosten som hovedeksponeringskilde kunne dog ikke forklare de store koncentrationsforskelle, som generelt er fundet i humane prøver fra hhv. Europa og Nordamerika, og som i stedet pegede på indeklimaet som en vigtig eksponeringskilde (33). Opfølgende undersøgelser har detekteret høje koncentrationer i husstøv som følge af slid af PBDE-holdige forbrugerprodukter (34). Det betyder, at analyserne i det ydre miljø og kostopgørelser ikke viste sig at være tilstrækkelige til at bestemme den humane eksponering for PBDE'er. Specielt for små børn synes husstøv at være en vigtig eksponeringskilde til den samlede kroppsbelastning: I modsætning til PCB'er og andre POP-stoffer stiger koncentrationen af PBDE'er i kroppen ikke med alder, som følge af bioakkumuleringen, men viser de højeste koncentrationer hos små børn, som opholder sig mest på gulvet (35).

Danmarks Miljøundersøgelser har i samarbejde med Københavns Universitet (Prof. Lisbeth E. Knudsen) gennemført FSS-projektet "*PBDEs – fetal and neonatal exposure*", som er en omfattende undersøgelse af eksponeringen for bromerede flammehæmmere i hjemmet samt den tilhørende kroppsbelastning. I projektet del-



Figur 5. Tidstrend på PBDE'er i ringsæler fra Vestgrønland (øverst) og Østgrønland (nederst). Den øverste figur viser kun BDE-47, den nederste viser sumkoncentrationen for PBDE'er, som dækker over 11 enkeltstoffer, men ikke BDE-209. Figuren fra Vestgrønland er med tilladelse fra Elsevier gengivet fra (11). Figuren fra Østgrønland er gengivet fra (10).



Figur 6. PBDE-koncentrationen i modernmælk fra svenske kvinder. Efter (30).

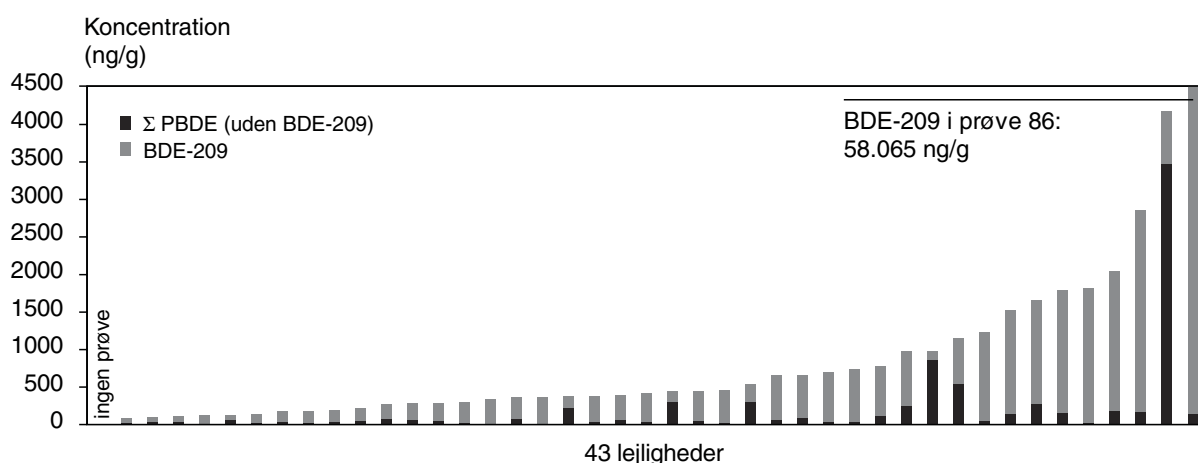
tog 43 gravide kvinder fra København, og der er bl.a. bestemt PBDE-niveauer i husstøv og i placentavæv. Projektet har dermed kombineret klassiske miljøundersøgelser af den eksterne eksponering, i form af luft- og støvanalyser, med analyser af humane prøver til at belyse den interne eksponering.

Figur 7 viser PBDE-koncentrationer i husstøv fra 43 lejligheder i København, delt op i BDE-209 og summen af de øvrige PBDE'er (38). Sammenlignes resultaterne med koncentrationniveauet i muslinger, hvor de fleste af de danske analyser var tæt på detektionsgrænsen, og maksimalkoncentrationen på 12 ng/g tørvægt i de franske prøver, bliver det tydeligt, at der er tale om et helt andet koncentrationsområde. Lejlighed 86 (tilfældigt tal) har en ekstrem høj koncentration på BDE-209 på næsten 60 µg/g, hvilket er bekræftet i flere analyser af den samme prøve. Om det er en reel støvkoncentration eller en påvirkning fra f.eks. selve støvsugeren, vides ikke, men niveauerne i denne størrelsesorden er ikke usædvanlige for BDE-209 i støv (f.eks. 36,37). Resultaterne dokumenterer, at støv kan være en vigtig eksponeringskilde for mennesker og specielt små børn, dog vides der ikke, hvordan støv optages i kroppen eller i hvilke mængder. En række forfattere har brugt estimater fra børn, der spi-

ser jord, men specielt inhalationen eller optagelsen over huden er ikke undersøgt på nuværende tidspunkt.

De samme stoffer er analyseret i placentavæv fra de deltagende kvinder (tabel 3) (39). Derudover er der analyseret prøver af blodplasma og modermælk samt navlesnorsblod, for hvilke resultaterne dog endnu ikke foreligger. Resultaterne fra dette projektet suppleres med data fra en ISMF-finansieret *ex vivo* undersøgelse af transplacental transport af PBDE'er. Foreløbige resultater fra denne undersøgelse viser en overførsel af de undersøgte enkeltstoffer BDE-47 og BDE-99 og indikerer dermed også en føtal eksponering, men den endelige dataanalyse er ikke afsluttet på nuværende tidspunkt.

Det interessante spørgsmål er nu, om koncentrationerne i støv, som formodes at være en vigtig eksponeringskilde, kan knyttes til niveauerne i placenta eller en af de andre humane matricer, da niveauerne, man måler i mennesker, ofte er resultatet af en livslang eksponering. Frederiksen et al. (40) har foretaget en foreløbig korrelationsanalyse og fundet en positiv sammenhæng mellem støv- og placentakoncentrationer, som dog kun var statistisk signifikant for BDE-47. Anvendelse af placen-



Figur 7. Koncentrationer af PBDE'er i husstøv fra 43 danske lejligheder. Koncentrationerne er delt op i BDE-209 og de øvrige PBDE'er. Efter (38).

Tabel 3. Koncentrationer af BDE-209 og de øvrige PBDE'er (sumkoncentration) i placentavæv af 43 kvinder fra København. Data fra (39).

	Median (ng/g lipid)	Middel (ng/g lipid)	Interval (ng/g lipid)
BDE-209	1,14	1,25	<0,28 – 5,44
Øvrige PBDE'er	1,22	1,55	0,40 – 15,9

tavæv i human biomonitoring er et forholdsvis nyt tiltag og er forbundet med et minimum af etiske problemstillinger, da placenta normalt destrueres efter fødsel. Placentavæv har ydermere den fordel frem for f.eks. blodprøver, at det er en non-invasiv metode, dvs. der er ingen risiko eller ubehag forbundet med udtagelsen af prøver.

Konklusioner

Siden 1998 har de miljøfremmede organiske stoffer været centralt placeret i det danske miljøovervågningsprogram NOVA/NOVANA. Formålet med denne overvågning har primært været at sikre overholdelsen af miljøkravene (kontrolovervågning), følge effekten af lov-mæssige reguleringer (operationel overvågning) og tilvejebringe viden om problemstoffer (undersøgelsesovervågning). Programmet har derfor været tilrettelagt efter disse formål, f.eks. ved at analysere prøver fra stationære organismer (såsom muslinger), som giver et lokalt repræsentativt billede, eller ved at måle i højt kontaminerede matricer og organer.

Menneskers eksponering har dermed ikke været det primære fokusområde, men målinger fra miljøet leverer alligevel vigtige oplysninger, som kan bruges i eksponeringssammenhænge. Overvågningen af kilder til samt forekomsten af uønskede stoffer i miljøet i sammenhæng med kendskab til stoffernes fysisk-kemiske egenskaber hjælper til at identificere potentielle eksponeringsveje. Hydrofobe stoffer som PCB'er og PBDE'er ophobes i dyrenes fedtvæv og stiger i koncentration med dyrenes trofiske niveau i fødekæden. Dermed er der en eksponeringsrisiko for de mennesker, der spiser dyr, som er højt placeret i fødekæden, f.eks.

visse fisk eller arktiske marine pattedyr. I det arktiske monitoringsprogram AMAP har denne sammenhæng en central rolle, hvorfor der udvælges arter til miljøovervågning, som samtidig også er vigtige fødevarer i den traditionelle arktiske kost. Ved brug af f.eks. miljøovervågningsdata og opgørelser af spisevaner er det muligt at beregne den potentielle optagelse af miljøfremmede stoffer og give et bud på befolkningens eksterne eksponering med bl.a. PCB'er og PBDE'er.

Emissionen, forekomsten af og eksponeringen for PAH'er viser et mere komplekst billede: Stofferne ophobes i mindre udstrækning i dyr, men fødevarer vurderes alligevel som en vigtig eksponeringsvej, hvilket dog også skyldes dannelsen af PAH'er ved visse tilberedningsmåder, såsom stegning. Luft, som primær eksponeringsvej for PAH'er fra forbrændingsprocesser, har en stor betydning, men sekundære eksponeringsveje såsom forurenede jord kan også føre til PAH-optag, specielt for børn med hånd-til-mund aktivitet. Overvågningen tager højde for den store udbredelse af PAH'er i miljøet, idet der måles i en lang række forskellige matricer. Dermed opnås et forholdsvis godt kendskab til forekomsten af PAH'er i miljøet, dog er en vurdering af den humane eksponering på baggrund af disse data vanskelig, af forskellige årsager: Eksponeringen stammer fra en række diffuse kilder plus den naturlige PAH-baggrund i miljøet, og stofferne er let nedbrydelige. Generelt vil en teoretisk ekstern eksponering, beregnet på baggrund af multiple kilder, formodentlig være højere end den resulterende kropsbelastning, bl.a. fordi kun en fraktion af stofmængden reelt optages, ligesom der foregår en omsætning af stofferne i kroppen.

Analysen af humane prøver vil dermed bl.a. have den funktion at verificere sammenhængen mellem den eksterne eksponering, som kan beregnes ud fra miljødata og supplerende oplysninger, og den resulterende kropsbelastning. Derudover viser PBDE-eksemplet, at analyser af den interne eksponering også kan øge viden om eksponeringsveje og i sidste ende stoffernes forekomst i miljøet. Således har forskellige forskningsprojekter, bl.a. det danske samarbejdsprojekt "PBDEs – fetal and neonatal exposure" mellem Danmarks Miljøundersøgelser og Københavns Universitet, vist niveauer i de humane matricer, som ikke alene kan forklares med de forholdsvis lave koncentrationer i det ydre miljø og beregnet indtag via fødevarer. Andre observationer, der adskiller sig fra PCB-eksponeringsmønstret, er f.eks. en stor forskel i intern eksponering mellem befolkningsgrupper fra Europa og Nordamerika samt højere niveauer for den interne eksponering af børn sammenlignet med voksne mennesker. Her er man altså kommet fra den sundhedsvidenskabelige side og har påpeget, at der må være andre vigtige eksponeringsveje end kosten. Målinger i indemiljøet har vist en mulig eksponering fra den tætte og langvarige kontakt med diverse produkter i husholdninger, som afgiver PBDE'er til luften. Stofferne bindes i støv, som derfor også ser ud til at være en vigtig indendørs eksponeringskilde.

Eksemplerne viser, hvordan miljøovervågningen og biomoniteringen kan supplere hinanden og eventuelt bruges som hinandens *early warning system*: Miljøovervågningen peger på problematiske stoffer og potentielle eksponeringsveje og kan kvantificere en teoretisk ekstern eksponering. Dermed skabes et udgangspunkt til biomoniteringen, da sammenhængen mellem den eksterne eksponering og den reelle kropsbelastning kun kan verificeres vha. efterfølgende målinger af den interne eksponering. Omvendt kan høje niveauer i kroppen signalere eksponeringsveje, som man ikke har været opmærksom på fra miljøsynsvinklen og dermed åbne op for ændrede eller udvidede miljøovervågningsstrategier.

Yderligere oplysninger: Katrin Vorkamp,
kvo@dmu.dk

Referencer

1. Dahl K, Josefson AB (red). *Marine områder 2007 - Tilstand og udvikling i miljø- og naturkvalitet*. NOVANA. Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet. 113 s. Faglig rapport fra DMU nr. 707, 2009.
<http://www.dmu.dk/Pub/FR707.pdf>
2. Boutrup S (red), Fauser P, Thomsen M, Dahlöf I, Larsen MM, Strand J, Sortkjær O, Ellermann T, Rasmussen P, Jørgensen LF, Pedersen MW, Munk LM. *Miljøfremmede stoffer og tungmetaller i vandmiljøet. Tilstand og udvikling, 1998-2003*. Danmarks Miljøundersøgelser. 140 s. Faglig rapport fra DMU nr. 585, 2006.
<http://faglige-rapporter.dmu.dk>
3. Miljøstyrelsen 2006. *Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter*. Nr. 75.
4. AMAP 2004. *AMAP Assessment 2002: Persistent Organic Pollutants in the Arctic*. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo, Norway, xvi + 310 pp.
5. Miljøstyrelsen 2009. *Sundhedsmæssig vurdering af PCB-holdige bygningsfuger*. Orientering fra Miljøstyrelsen nr. 1, 2009.
6. OSPAR 2008. *Agreement on CEMP Assessment Criteria for the QSR 2010*. Draft.
7. Larsen MM, Strand J, Dahlöf I. *Miljøfarlige stoffer i muslinger og fisk*. I: Dahl K, Josefson AB (red) 2009. *Marine områder 2007*. NOVANA. Tilstand og udvikling i miljø- og naturkvalitet. Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet. 113 s. Faglig rapport fra DMU nr. 707, 2009.
<http://www.dmu.dk/Pub/FR707.pdf>
8. Fødevarerdirektoratet 2003. *Helhedssyn på fisk og fiskevarer*. FødevarerRapport 2003:17.
9. Johansen P, Muir D, Asmund G, Riget F. *Contaminants in the traditional Greenland diet*. Danmarks Miljøundersøgelser. 74 s. Faglig rapport fra DMU nr. 492, 2004.
<http://faglige-rapporter.dmu.dk>

-
10. Riget F, Vorkamp K, Dietz R, Rastogi SC. *Temporal trend studies on polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in ringed seals from East Greenland*. J Environ Monitor 2006;8:1000-05.
 11. Vorkamp K, Rigét FF, Glasius M, Muir DCG, Dietz R. *Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and organochlorine compounds in ringed seals from Central West Greenland*. Environ Int 2008;34(4):499-508.
 12. Johansen P, Muir D, Asmund G, Riget F. *Human exposure to contaminants in the traditional Greenland diet*. Sci Total Environ 2004;331/1-3:189-206.
 13. Thomsen M, Nielsen O-K, Illerup JB. *Unintentional formation and emission of the persistent organic pollutants HCB and PCBs in the Nordic countries: Documentation of existing information regarding sources and emissions to air, water and soil, with focus on reporting obligations according to the Stockholm Convention, the UNECE POP protocol, and PRTR registers*. TemaNord 2009, nr. 518, s. 1-139. <http://www.norden.org/da>
 14. Notat om PCB og sundhed, Sundhedsstyrelsen www.sst.dk
Se under indeklime/PCB
 15. Neff JM. *Polycyclic aromatic hydrocarbons*. In: Rand GM, Petrocelli SR (eds), *Fundamentals of Aquatic Toxicology: Methods and Applications*. Taylor and Francis Ltd., 1985, pp. 416-54.
 16. Karlsson U, Binderup M-L, Carlsen L, Glasius M, Hansen AB, Hansen ÅM, Johnsen AR, Lassen P, Mayer P, Strand J, Palmgren F. *Tjærestoffer*. Miljøbiblioteksbog 8, Forlag Hovedland, 2006.
 17. Hansen AB. *PAH i muslinger fra indre danske farvande, 1998-2005. Niveauer, udvikling over tid og vurdering af mulige kilder*. Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet. 71 s. Faglig rapport fra DMU nr. 613, 2007. <http://www.dmu.dk/Pub/FR613.pdf>
 18. Ellermann T, Andersen HV, Bossi R, Christensen J, Geels C, Kemp K, Løfstrøm P, Mogensen BB, Monies C. *Atmosferisk deposition 2007*. NOVANA. Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet, 2007. 97 s. Faglig rapport fra DMU, nr. 708. <http://www.dmu.dk/Pub/FR708.pdf>
 19. Lambré C, Muller T. *Collection of occurrence data on polycyclic aromatic hydrocarbons in food*. Report expert participation in Task 3.2.12, Directorate-General Health and Consumer protection, 2004.
 20. Nielsen O-K, Winther M, Mikkelsen MH, Hoffmann L, Nielsen M, Gyldenkerne S, Fauser P, Plejdrup MS, Albrektsen R, Hjelgaard K. *Annual Danish informative inventory report to UNECE. Emission inventories from the base year of the protocols to year 2007*. National Environmental Research Institute, Aarhus University. 495 pp. NERI Technical Report No. 716, 2009. <http://www.dmu.dk/Pub/FR716.pdf>
 21. Kemp K, Ellermann T, Brandt J, Christensen J, Ketzler M, Jensen SS. *The Danish air quality monitoring programme. Annual summary for 2007*. National Environmental Research Institute, University of Aarhus. 47 pp. NERI Technical Report No. 681, 2008. <http://www.dmu.dk/Pub/FR681.pdf>
 22. Darnerud PO. *Brominated flame retardants as possible endocrine disruptors*. International Journal of Andrology 2008;31:152-60.
 23. Johansson N, Viberg H, Fredriksson A, Eriksson P. *Neonatal exposure to deca-brominated diphenyl ether (PBDE 209) causes dose-response changes in spontaneous behaviour and cholinergic susceptibility in adult mice*. NeuroToxicology 2008;29:911-9.
 24. Xing T, Chen L, Tao Y, Wang M, Chen J, Ruan DY. *Effects of decabrominated diphenyl ether (PBDE 209) exposure at different developmental periods on synaptic plasticity in the dentate gyrus of adult rats in vivo*. Toxicol Sci 2009;110:401-10.
-

-
25. Vorkamp K, Christensen JH, Riget F. *Polybrominated diphenyl ethers and organochlorine compounds in biota from the marine environment of East Greenland*. *Sci Tot Environ* 2004;331/1-3:143-55.
 26. COP4 2009. Summary of the fourth conference of the parties to the Stockholm Convention on persistent organic pollutants: 4-8 MAY 2009 (<http://www.iisd.ca/download/pdf/enb15174e.pdf>). Earth Negotiations Bulletin.
 27. Johansson I, Héas-Moisan K, Guiot N, Munsch C, Tronczynski J. *Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in mussels from selected French coastal sites: 1981-2003*. *Chemosphere* 2006;64:296-305.
 28. Sellström U, Bignert A, Kierkegaard A, Häggberg L, de Wit CA, Olsson M, Jansson B. *Temporal trend studies on tetra- and pentabrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in guillemot eggs from the Baltic Sea*. *Environ Sci Technol* 2003;37:5496-5501.
 29. Law RJ, Alaee M, Allchin CR, Boon JP, Lebeuf M, Lepom P, Stern GA. *Levels and trends of polybrominated diphenylethers and other brominated flame retardants in wildlife*. *Environ Int* 2003;29:757-70.
 30. Norén K, Meironyté D. *Certain organochlorine and organobromine contaminants in Swedish human milk in perspective of past 20-30 years*. *Chemosphere* 2000;40:1111-23.
 31. Fangström B, Athanassiadis I, Odsjo T, Norén K, Bergman Å. *Temporal trends of polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in milk from Stockholm mothers, 1980-2004*. *Molecular Nutrition & Food Research* 2008;52:187-93.
 32. Sjödin A, Jones RS, Focant J-F, Lapeza C, Wang RY, McGahee EE, Zhang Y, Turner WE, Slazyk B, Needham LL, Patterson DG. *Retrospective time-trend study of polybrominated diphenyl ether and polybrominated and polychlorinated biphenyl levels in human serum from the United States*. *Environ Health Persp* 2004;112(6):654-8.
 33. Frederiksen M, Vorkamp K, Knudsen LE, Thomsen M. *Human internal and external exposure to PBDEs - a review of levels and sources*. *Journal of Hygiene and Environmental Health* 2009;212:109-34.
 34. Webster TF, Harrad S, Millette JR, Holbrook RD, Davis JM, Stapleton HM, Allen JG, McClean MD, Ibarra C, Abdallah MA-E, Covaci A. *Identifying transfer mechanisms and sources of decabromodiphenyl ether (BDE 209) in indoor environments using environmental forensic microscopy*. *Environ Sci Technol* 2009;43:3067-72.
 35. Toms LM, Sjödin A, Pöpke O, Harden FA, Hobson P, Hearn L, Jones R, Edenfield E, Mueller JF. *Polybrominated diphenyl ether (PBDE) concentrations decrease with age; analysis of pooled human blood serum in the Australian population*. *Organohalogen Compounds* 2008;70:449. <http://www.dioxin20xx.org>
 36. Allen JG, McClean MD, Stapleton HM, Webster TF. *Critical factors in assessing exposure to PBDEs via house dust*. *Environ Int* 2008;34:1085-91.
 37. Harrad S, Ibarra C, Abdallah MA-E, Boon R, Neels H, Covaci A. *Concentrations of brominated flame retardants in dust from United Kingdom cars, homes, and offices: Causes of variability and implications for human exposure*. *Environ Int* 2008;34:1170-75.
 38. Vorkamp K, Frederiksen M, Thomsen M. *Polybrominated diphenyl ethers in the indoor environment - Preliminary results from exposure study in Denmark*. *Organohalogen Compounds* 2008;70:859-62. <http://www.dioxin20xx.org>
 39. Frederiksen M, Thomsen M, Vorkamp K, Knudsen LE. *Concentration levels and congener patterns of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in placental tissue of women in Denmark*. *Chemosphere* 2009;76:1464-69.
 40. Frederiksen M, Vorkamp K, Thomsen M, Knudsen LE. *Correlations of PBDEs in house dust at different sampling times and association of BDE-47 in house dust and human placental tissue*. *Organohalogen Compounds* 2009;71: 2172-6. <http://www.dioxin20xx.org>
-

Reproduktionsforstyrrelse og perfluorinerede kemikalier

Af Jørn Olsen, School of Public Health, UCLA og Aarhus Universitet.

Baggrund

Perfluorinerede kemikalier (PFCer), hvoraf de mest udbredte er perfluorooctanatsulfat (PFOS) og perfluorooctanat (PFOA), har været produceret siden 1950'erne og er nu meget udbredt i vort biologiske miljø. De blev første gang påvist i den amerikanske ørn, men kan nu også påvises hos langt de fleste mennesker i vor del af verden. Kemikalierne ophobes især i lever og nyrer, men kan påvises i blodet. De har lange halveringstider på 3-5 år og er således svære at skille sig af med.

Stofferne er udbredte, fordi de har en lang række værdifulde kemiske egenskaber. De er fedt- og vandafvisende og bruges derfor i produktionen af blandt andet tøj, sko, tæpper og stegepander. De virker også blødgørende og er derfor blevet brugt med denne egenskab i shampoo og i rengøringsmidler. De bruges også i indpakningsmateriale for fødevarer og til at beklæde engangsbægere for at sikre, at de kan holde til varme drikke og lignende.

Alle disse egenskaber er gode og nyttige og svære at undvære. Visse iagttagelser tydede på helbredsproblemer ved udsættelse for PFOS, og produktionen af dette stof blev derfor nedsat efter 2002, men til en vis grad erstattet med en højere produktion af PFOA.

PFCer kan optages i kroppen via indånding eller det, vi spiser og drikker. PFOA og PFOS kan også dannes i kroppen ud fra andre PFCer.

Det var uventet, at disse stoffer indgik i det biologiske miljø, og derfor ved man endnu ikke meget om deres eventuelle sundhedsskadelige effekter på mennesker. I dyreforsøg kan man inducere biologiske forandringer med store doser PFCer.

Metode

Med en så stor udbredelse af disse stoffer bør man undersøge, om de giver helbredsproblemer for mennesker, og denne forskning er kommet sent i gang. Sådanne studier skal omfatte de højest eksponerede og de mest sårbare. Vi har især beskæftiget os med gruppen af gravide kvinder og nyfødte børn. Vi har gjort det med udgangspunkt i den befolkningsundersøgelse, der blev etableret i 1996-2002: "Bedre sundhed for mor og barn", også kendt som den nationale fødselskohorte. Denne undersøgelse omfatter tæt på 100.000 mødre og deres børn. I undersøgelsens materiale indgår 2 blodprøver fra mødrene, taget under graviditeten, og en blodprøve fra barnet, taget fra navlesnoren kort tid efter fødslen. Forskningsresultater fra denne kohorte, sammen med resultater fra vor PFC-studie, kan findes på www.bsmb.dk. Kort fortalt har vi undersøgt følgende:

Fra fødselskohorten udtrak vi tilfældigt 1.400 kvinder og børn og undersøgte deres blodprøver for PFOA og PFOS. Disse analyser blev sammenholdt med helbredsdata fra de samme personer. Vore studier viste, at vi kan påvise PFOA og PFOS i alle disse prøver (på nær én), men koncentrationerne er meget lave - de kan kun måles i nanogram pr. ml. Det er faktisk først for nyligt blevet muligt at lave præcise laboratorieanalyser på så lave koncentrationer.

Resultater

Vi kan med disse analyser vise, at koncentrationerne i moderens blod som forventet holdes ret stabilt gennem graviditeten. Stofferne går over i fosteret og kan måles i fosterets/barnets blod, men i koncentrationer, der ligger noget lavere end hos moderen. Denne transport/udskillelse fra mor til barn, som sikkert også fortsætter gennem ammeperioden, er forment-

lig grunden til at flergangsfødende kvinder har lavere koncentrationer end førstegangsfødende.

Vore undersøgelser tyder ligeledes på, at PFOA kan påvirke fosterets vækst (a). Andre forskere er kommet frem til tilsvarende resultater, også for PFOS. Vi har ikke fundet en sammenhæng mellem disse stoffers koncentration i moderens blod under graviditeten og barnets motoriske og mentale udvikling (b), baseret på ret grove mål af hvornår barnet kunne sidde selv, gå, tale, etc. Stikprøvens størrelse tillader ikke analyser af alvorlige sygdomme som f.eks. autisme, men sammenhængen mellem f.eks. autisme og PFCer bør undersøges i lyset af den tilsyneladende stigende forekomst af denne sygdom, som i tid falder sammen med udbredelsen af PFCer i det biologiske miljø.

Vore studier tyder også på, at PFOA/PFOS kan påvirke reproduktionsevnen (c). Kvinder med høje koncentrationer var længere tid om at blive gravide end kvinder med lave koncentrationer. Denne iagttagelse er interessant, men skal efterprøves i et datamateriale, der har mere velegnede data end vi har. Resultater fra andre studier tyder på, at en længere ventetid til graviditet også kan skyldes en dårligere sædkvalitet som følge af PFC påvirkninger. Vore data tyder på, at moderens eksponering spiller en rolle, f.eks. ved at give problemer med at etablere vækst og blodforsyning til det befrugtede æg i graviditetens allertidligste fase.

Konklusion

På nuværende tidspunkt kan man altså ikke frikende disse stoffer for at have reproduktionstoksikologiske effekter. Noget tyder på, at der kan være en effekt selv i de koncentrationer, vi har kunnet se hos de kvinder, hvis blodprøver vi har analyseret. Om denne eksponering har nogen klinisk eller samfundsmedicinsk betydning er usikkert.

Vi er godt rustet til at skaffe mere viden med datamateriale, der allerede er indsamlet, og der er ingen tvivl om, at vi vil vide meget mere om et år eller to. De fund, der er gjort, er ikke alarmerende og ligner det, man ser ved andre på-

virkninger af kost- eller motionsvaner, rygning eller overvægt. Vi skal bruge et langt større datamateriale for at kunne se, om disse stoffer øger risikoen for alvorlige sygdomme som børnecancer, autisme, epilepsi, etc. Men disse data kan skaffes fra de biologiske prøver, der allerede er indsamlet.

Yderligere oplysninger:

Jørn Olsen, jo@ucla.edu

Internetadresser:

- a) <http://www.ssi.dk/sw57041.asp>
- b) <http://www.ssi.dk/sw57642.asp>
- c) <http://www.ssi.dk/sw63610.asp>

Litteratur

Halldorsson TI, Fei C, Olsen J, Lipworth L, McLaughlin JK, Olsen SF. *Dietary predictors of perfluorinated chemicals: a study from the Danish National Birth Cohort*. Environ Sci Technol 2008; 42(23):8971-7.

Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. *Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfertility*. Hum Reprod 2009;24(5):1200-5.

Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. *Prenatal exposure to perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) and maternally reported developmental milestones in infancy*. Environ Health Perspect 2008;116(10):1391-5.

Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. *Fetal growth indicators and perfluorinated chemicals: a study in the Danish National Birth Cohort*. Am J Epidemiol 2008;168(1):66-72.

Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. *Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort*. Environ Health Perspect 2007;115(11):1677-82.

Forurening i Arktis. Monitoring af niveauer og effekter i arktiske rovdyr.

Af Christian Sonne og Rune Dietz, Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet.

Baggrund

Siden midten af 1980'erne er de grønlandske fødekæder blevet overvåget mht. ophobning af langtransporterede miljøgifte. Det har vist sig, at havpattedyr i særlig høj grad opkoncentrerer både hormonforstyrrende organiske miljøgifte, så som organokloriner (f.eks. PCB), bromerede flammehæmmere (f.eks. PBDEs) og perfluorerede kemikalier (f.eks. PFOS), samt tungmetaller (f.eks. kviksølv, cadmium, bly og selen).

Udslip af organiske miljøgifte - ofte kaldet POPer (Persistent Organic Pollutants) - i Grønland er minimalt, og fundet af høje koncentrationer i specielt østgrønlandske isbjørne skyldes atmosfærisk og marin transport fra sydligere breddegrader. Her fordampes - evaporeres - stofferne på grund af de relativt højere temperaturer og deres flygtighed, bestemt af de fysisk-kemiske egenskaber af gasserne, og slipper på den måde ud i atmosfæren. Luftmodeller har vist, at POPer i Eurasiske luftstrømme især bevæger sig mod den kolde østgrønlandske atmosfære, hvor de udfældes for derefter (pga. deres fedtopløselige egenskaber) at ophobes i fedtvævet i de lange marine fødekæder, hvor de ender i isbjørnene og til sidst i Inuit befolkningen.

Også tungmetaller ophobes i dyr ved Grønlands kyster. Der er kommet specielt meget fokus på kviksølv, da dette har vist sig at give neurologiske skader hos børn på bla. Færøerne. Tidligere har cadmium også været under luppen for bla. at medvirke til udviklingen af nyre- og knoglesygdomme hos både dyr og mennesker. Kviksølvkoncentrationen er høj i isbjørne, men forventes at være endnu højere i hvaler, som det kendes fra Færøerne, og i Nordvestgrønland er koncentrationerne højest og stiger stadigvæk.

Det er disse faktuelle forhold og frygten for det sårbare arktiske dyreliv og den oprindelige befolknings sundhedstilstand, som har gjort, at man har fokuseret på isbjørnen som indikator og inuitter i specielt Scoresbysund. Dette har tilvejebragt en stor viden om stoffernes globale spredning, tidsmæssige udvikling og mulige effekter på isbjørne fjernt fra deres oprindelige brug. Idet isbjørne er en vigtig del østgrønlandske inuitters fødegrundlag, er det ikke utænkeligt, at tilsvarende helseeffekter kan måles på mennesker i dette omtåde

Biomonitoring af koncentrationer.

Traditionelt set er biomonitoringen af forurening i Grønland inddelt i det marine og terrestriske miljø. Undersøgelserne har vist, at koncentrationerne af de fleste miljøgifte på nær radioaktivitet er højest i de marine organismer. Det er specielt de vestgrønlandske havpattedyr, der ligger højest i tungmetalinholdet, mens østgrønlandske havpattedyr ligger højest i POPer. Kviksølv har i særlig grad været i forskernes søgelys, da dette metal har vist en stigning over tid. Således stammer mere end 94 % af det kviksølv, som dyrelivet indeholder, fra menneskeskabte kilder. Denne stigning synes at fortsætte i Norvestgrønland og visse dele af Canada. Østkysten synes at udvise et fald mellem midten af 1970'erne og år 2000 på grund af den aftagende kulfyring i Europa, men herefter synes en ny stigning at finde sted, muligvis på grund af de klimatiske ændringer, der tager fart i disse år.

For de konventionelle POPer er nogenlunde den samme tidstrend observeret på østkysten baseret på den lovmæssige begrænsning af disse stoffer, men igen er der sket en stigning efter år 2000, som på nuværende tidspunkt mistænkes for at være koblet til de klimatiske



Foto 1. Østgrønlandsk isbjørn, marts 2007 (foto: Rune Dietz, Danmarks Miljøundersøgelser, Århus Universitet).

ændringer. De bromerede flammehæmmere og perfluorerede kemikalier har været i stigning indtil år 2000 i de fleste arktiske områder. Disse stigninger synes at være aftaget i Arktisk Canada, mens en dramatisk stigning fortsætter i f.eks. Østgrønland.

Biomonitoring af helseeffekter.

Deciderede studier af forureningseffekter på grønlandske havpattedyr blev iværksat i slutningen af 1990'erne, hvor effekten af cadmium på nyrevæv og skeletsystemet blev undersøgt, uden at der dog fremkom konklusive resultater. Siden 1999 er der via lokale fangere i Østgrønland ved Scoresbysund indsamlet materiale fra nedlagte isbjørne til patologiske undersøgelser. Disse prøver er enestående og har siden 2004 tilvejebragt oplysninger om sammenhængen mellem forurening med POP'er og tungmetaller og skader på indre organer (nyre og lever), centralnervesystemet, skeletsystemet (knogleskørhed), immunsystemet, hormonsystemerne, reproduktionssystemet mv. er blevet kortlagt. Ligeledes er forekomsten af visse bakterie- og parasitinfektioner blevet bestemt.

Det er uvist, hvilken betydning dette har, dels for hvert enkelt individ, og dels for populationen af østgrønlandske isbjørne. Det er imidlertid klart, at hvis dyrene udvikler f.eks. knogleskørhed, nedsat organfunktion, undertrykkelse af immunsystemet og faldende fertilitet, så vil det dels betyde en øget dødelighed og dels færre afkom. Hvis isbjørnene så samtidig får sværere adgang til sæler, fordi havisen forsvinder, er det en farlig cocktail, ikke mindst fordi en sådan stresssituation bl.a. kræver et velfungerende hormonsystem og velfungerende indre organer for at modstå den. Det er vanskeligt at risikovurdere disse sammenhænge, men sammenligner man eksempelvis med grænseindtaget af miljøgifte for mennesker, T-score for knogleskørhed og risikokvotienter fra PBPK (fysiologisk farmakologisk kinetisk) modellering af akkumulerede miljøgifte, er der risiko for helseeffekter.

Når man screener for sammenhængen mellem forekomsten af miljøgifte og helseeffekter på organer og fysiologiske og anatomiske systemer hos vilde dyr, er det ikke muligt at sammenligne med en kontrolgruppe med kendte normalværdier og –morfologi. Til gengæld har



Foto 2. Slædehundestudium af hormonforstyrrende miljøgifte udført i Aasiaat, Vestgrønland 2004-2005. (foto: M. Kirkegaard, Danmarks Miljøundersøgelser, Århus Universitet).

man adgang til den cocktail af miljøgifte, som belaster vilde dyr og mennesker, hvilket er en fordel frem for forsøg med enkeltstoffer på modelarter, der ikke nødvendigvis er beslægtede med hverken arktiske rovdyr eller mennesker. Derfor blev det besluttet at teste effekten af hormonforstyrrende miljøgifte i grønlandske slædehunde. Det ville give mulighed for at afprøve cocktaileffekten i en modelart, som var nært beslægtet med isbjørnen. Desuden er hunde en art, hvor man kender en del til normalområder og som kunne forsyne projektet med generationsstudier.

Der blev derfor gennemført et studium i 2005-2005 i Aasiaat, Vestgrønland, på 16 tæver (8 kontrol og 8 eksponerede) og deres afkom (9 udfodret med hhv. svinefedt (kontroller) og vågehvalsspæk (eksponerede). Forsøget fokuserede på lever/nyreskader, knogleskørhed, im-

munsuprimering, vitamin- og hormonforstyrrelser og viste i alle tilfælde, på nær knoglestudierne, at der var en overhyppighed af skader i den eksponerede gruppe og at forskellige hormon/vitamin systemer samt immunsystemet var negativt påvirket af organiske miljøgifte. Mht. knogleparametre tydede studiet på, at der var en gavnlig effekt af sammensætningen af bl.a. mineraler, vitamin D og fedtsyrer i vågehvalsspækket, som kunne maskere resultatet. Desværre var antallet af hvalpe ikke stort nok til at sige noget om, hvorvidt generationspåvirkninger forekommer, og forskellen på fedtsyresammensætningen i spæk og svinefedt vanskeliggjorde nogle af analyserne og konklusionerne.

Samtidig med slædehundestudiet i Grønland blev der på Landbrugsuniversitetet uden for



Foto 3. Polarrævestudium af hormonforstyrrende miljøgifte udført i Aas, Oslo 2004-2005 (foto: Eva Fuglei, Norsk Polarinstitut).

Oslo gennemført et tilsvarende studium på polarræve. Lever-, nyre- og thyroideakirtelvæv fra disse blev undersøgt og viste, at forekomsten af skader var højest i den eksponerede gruppe. I dette studium var begge grupper standardiseret mht. fedtsyrer mv, der derfor ikke påvirkede konklusionerne fra dette studium. Mht. knogleparametre så var der ikke nogen synlig effekt af miljøgiftebelastningen, men tynde ræve havde svagere knogle end fede. Alt i alt viste ræve- og hundestudiet, at de helseteffekter, som vi så i isbjørne, rent faktisk skyldes bl.a. organiske miljøgifte. Men naturligvis betyder alder og generelle infektionssygdomme også en del.

Fremtidsperspektiver

At en stor del af de gennemførte undersøgelser har vist, at de langtransporterede kontaminanter giver effekter på de arktiske toppredatorer (havpattedyr og fugle) må vække bekymring, ikke mindst når nogle af stofgrupperne fortsat er i stigning, og når de klimabetingede trusler

ligeledes lurder lige om hjørnet. Specifikt for isbjørne i både Øst- og Vestgrønland vil havsens forsvinden betyde en nedgang i bestanden pga. nedsat fødetilgang, øget konkurrence, og flere interaktioner mellem sultende isbjørne.

Sådanne interaktioner kan også bevirke øget smitte mellem de dyregrupper, der skal finde sammen på et mindre areal, hvilket ligeledes kan reducere bestandene. Samtidig vides det, at klimaændringer også vil ændre både udvaskningen, transporten og akkumuleringen af miljøgifte i arktiske rovdyr, herunder isbjørne.

Denne kombination betyder, at vi i fremtidige studier af grønlandske isbjørne vil fokusere på neuroendokrine effekter, som vil kunne skyldes en kombination af nedsat fødetilgang og miljøgifte, hvilket bl.a. inkluderer individbaseret modellering og høj kvalitetsindsamlinger.

Yderligere oplysninger: Christian Sonne, csh@dmu.dk

Litteratur

Dietz R, Overgaard Nielsen C, Munk Hansen M, Hansen CT. *Organic mercury in Greenland birds and mammals*. Sci Total Environ 1990;95:41-51.

Dietz R, Heide-Jørgensen MP, Härkönen T, Teilmann J, Valentin N. *Age determination of european harbour seal (Phoca vitulina L.)*. Sarsia 1991; 76:17-21.

Dietz R, Rigét FF, Johansen. *Lead, cadmium, mercury and selenium in Greenland marine animals*. Sci Total Environ 1996;186:67-93.

Dietz R, Paludan-Müller P, Thye Agger C, Nielsen CO. *Cadmium, mercury, zinc and selenium in ringed seals (Phoca hispida) from Greenland waters*. Nammco Scientific Contributions 1998; 1:242-73.

Dietz R, Nørgaard J, Hansen JC. *Have arctic marine mammals adapted to high cadmium levels?* Mar Pollut Bull 1998;36:490-2.

Dietz R, Rigét FF, Born EW. *Geographical differences of zinc, cadmium, mercury and selenium in polar bears (Ursus maritimus) from Greenland*. Sci Total Environ 2000;245:25-48.

Dietz R, Sonne-Hansen C, Born EW, Sandell HT, Sandell B. *Aberrant polar bears in East Greenland*. An interview investigation 1999, National Environmental Research Institute, with an English summary 2001;359:50 pp. www.neri.dk

Dietz R, Rigét FF, Sonne C, Letcher RJ, Born EW, Muir DCG. *Seasonal and temporal trends in polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in East Greenland polar bears (Ursus maritimus), 1990-2001*. Sci Total Environ 2004;331:107-24.

Dietz R, Rigét FF, Born EW, Sonne C, Grandjean P, Kirkegaard M, Olsen MT, Asmund G, Renzoni A, Baagøe H, Andreassen C. *Trends in mercury in hair of Greenlandic polar bears (Ursus maritimus) during 1892-2001*. Environ Sci Technol 2006; 40:1120-25.

Dietz R, Rigét FF, Sonne C, Muir DCG, Backus S, Born EW, Kirkegaard M, Letcher RJ. *Age and seasonal variability of polybrominated diphenyl ethers in free-ranging East Greenland polar bears (Ursus maritimus)*. Environ Pollut 2007;146:177-84.

Dietz R, Bossi R, Rigét FR, Sonne C, Born EW. *Increasing perfluorinated acids in East Greenland polar bears (Ursus maritimus) - a new toxic threat to the Arctic bears*. Environ Sci Technol 2008; 42:2701-7.

Dietz R, Outridge PM, Hobson KA. *Anthropogenic contribution to mercury levels in present-day Arctic animals - A review*. Science of the Total Environment (in press).

Durner GM, DC Douglas, Nielson RM, Amstrup SC, McDonald TL, Stirling I, Mauritzen M, Born EW, Wiig Ø, DeWeaver E, Serreze MC, Belikov SE, Holland MM, Maslanik J, Aars J, Bailey DA, Derocher AE. *Predicting 21st-century polar bear habitat distribution from global climate models*. Ecological Monographs 2009;79:25-58.

McKinney MA, Peacock E, Letcher RJ. *Sea ice-associated diet change increases the levels of chlorinated and brominated contaminants in polar bears*. Env Sci Technol 2009; In press.

Sonne C, Dietz R, Born EW, Rigét FF, Kirkegaard M, Hyldstrup L, Letcher RJ, Muir DCG. *Is bone mineral composition disrupted by organochlorines in East Greenland polar bears (Ursus maritimus)?* Environ Health Perspect 2004;112:1711-6.

Sonne C, Dietz R, Leifsson PS, Born EW, Kirkegaard M, Rigét FF, Letcher RJ, Muir DCG, Hyldstrup L. *Do organohalogen contaminants contribute to liver histopathology in East Greenland polar bears (Ursus maritimus)?* Environ Health Perspect 2005;113:1569-74.

Sonne C, Leifsson PS, Dietz R, Born EW, Letcher RJ, Kirkegaard M, Muir DCG, Andersen LW, Rigét FF, Hyldstrup L. *Enlarged clitoris in wild polar bears (Ursus maritimus) can be misdiagnosed as pseudohermaphroditism*. Sci Total Environ 2005; 337:45-58.

Sonne C, Rigét FF, Dietz R, Kirkegaard M, Born EW, Letcher RJ, Muir DCG. *Trends in fluctuating asymmetry in East Greenland polar bears (Ursus maritimus) from 1892 to 2002 in relation to organohalogen pollution*. Sci Total Environ 2005;341: 81-96.

Sonne C, Leifsson PS, Dietz R, Born EW, Letcher RJ, Hyldstrup L, Rigét FF, Kirkegaard M, Muir DCG. *Xenoendocrine pollutants may reduce size of sexual organs in East Greenland polar bears (Ursus maritimus)*. Environ Sci Technol 2006; 40:5668-74.

-
- Sonne C, Dietz R, Leifsson PS, Born EW, Kirkegaard M, Letcher RJ, Muir DCG, Rigét FF, Hyldstrup L. *Are organohalogen contaminants a co-factor in the development of renal lesions in East Greenland polar bears (Ursus maritimus)?* Environ Toxicol Chem 2006;25:1551-7.
- Sonne C, Dietz R, Larsen HJS, Loft KE, Kirkegaard M, Letcher RJ, Shahmiri S, Møller P. *Impairment of cellular immunity in West Greenland sledge dogs (Canis familiaris) dietary exposed to polluted minke whale (Balaenoptera acutorostrata) blubber.* Environ Sci Technol 2006; 40:2056-62.
- Sonne C, Dietz R, Leifsson PS, Asmund G, Born EW, Kirkegaard M. *Are liver and renal lesions in East Greenland polar bears (Ursus maritimus) associated with high mercury levels?* Environ Health 2007;6:11.
- Sonne C, Dietz R, Born EW, Rigét FF, Leifsson PS, Bechshøft TØ, Kirkegaard M. *Spatial and temporal variation in size of polar bear (Ursus maritimus) sexual organs and its use in pollution and climate change studies.* Sci Total Environ 2007;387:237-46.
- Sonne C, Rigét FF, Dietz R, Wiig Ø, Kirkegaard M, Born EW. *Gross skull pathology in East Greenland and Svalbard polar bears (Ursus maritimus) during 1892 to 2002 in relation to organohalogen pollution.* Sci Total Environ 2007;372:554-61.
- Sonne C, Leifsson PS, Dietz R, Kirkegaard M, Møller P, Jensen AL, Letcher RJ, Shahmiri S. *Renal lesions in Greenland sledge dogs (Canis familiaris) exposed to a natural dietary cocktail of persistent organic pollutants.* Toxicol Environ Chem 2007;89:563-76.
- Sonne C, Fonfara S, Dietz R, Kirkegaard M, Letcher RJ, Shahmiri S, Andersen S, Møller P. *Multiple cytokine and acute phase protein gene transcription in West Greenland sledge dogs (Canis familiaris) dietary exposed to organic environmental pollutants.* Arch Environ Contam Toxicol 2007;53:110-8.
- Sonne C, Bossi R, Dietz R, Leifsson PS, Rigét FF, Born EW. *The potential correlation between per-fluorinated acids and liver morphology in East Greenland polar bears (Ursus maritimus).* Toxicol Environ Chem 2008;90:275-83.
- Sonne C, Leifsson PS, Wolkers H, Jenssen BM, Fuglei E, Ahlstrøm Ø, Dietz R, Kirkegaard M, Muir DCG, Jørgensen E. *Organochlorine-induced histopathology in kidney and liver tissue from Arctic fox (Alopex lagopus).* Chemosphere 2008;71:1214-24.
- Sonne C, Rigét FF, Jensen JEB, Hyldstrup L, Teilmann J, Dietz R, Kirkegaard M, Andersen S, Letcher RJ, Jakobsen J. *Does the nutrition profile of vitamins, fatty acids and micro-elements counteract the negative impact from organohalogen pollutants on bone mineral density in Greenland sledge dogs (Canis familiaris)?* Environ Internal 2008;34:811-20.
- Sonne C, Dietz R, Born EW, Leifsson PS and Andersen S. *Is there a link between hypospadias and organochlorine exposure in East Greenland Sledge Dogs (Canis familiaris)?* Ecotoxicol Environ Safety 2008;69:391-5.
- Sonne C, Dietz R, Kirkegaard M, Letcher RJ, Shahmiri S, Andersen S, Møller P, Olsen AK, Jensen AL. *Effects of organohalogen pollutants on haematological and urine clinical-chemical parameters in Greenland sledge dogs (Canis familiaris).* Ecotoxicol Environ Safety 2008;69:381-90.
- Sonne C, Leifsson PS, Dietz R, Kirkegaard M, Møller P, Jensen AL, Letcher RJ. *Greenland sledge dogs (Canis familiaris) exhibit liver lesions when exposed to low-dose dietary organohalogen contaminated minke whale (Balaenoptera acutorostrata) blubber.* Environ Res 2008;106:72-80.
- Sonne C, Wolkers H, Rigét FF, Beck Jensen JE, Teilmann J, Jenssen BM, Fuglei E, Ahlstrøm Ø, Dietz R, Muir DCG, Jørgensen E. *Mineral density and biomechanical properties of bone tissue from male arctic foxes (Vulpes lagopus) exposed to organochlorines and emaciation.* Comp Biochem Phys C 2009;149:97-103.
- Sonne C, Wolkers H, Leifsson PS, Iburg T, Munro Jenssen B, Fuglei E, Ahlstrøm Ø, Dietz R, Kirkegaard M, Muir DCG, Jørgensen E. *Chronic dietary exposure to environmental organochlorine contaminants induces thyroid gland lesions in Arctic foxes (Vulpes lagopus).* Environ Res 2009; 109:702-11.
- Sonne-Hansen C, Dietz R, Leifsson PS, Hyldstrup L, Rigét FF. *Cadmium toxicity to ringed seals (Phoca hispida) - An epidemiological study of possible cadmium induced nephropathy and osteodystrophy in ringed seals (Phoca hispida) from Qaanaaq in Northwest Greenland.* Sci Total Environ 2002;295: 167-81.
-

Biomonitoring i Grønland.

Humane biomarkører - eksponering og effekter.

Af Eva Bonefeld-Jørgensen, Center for Arktisk Miljømedicin, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet.

Baggrund

Det Arktiske Monitorings- og Vurderingsprogram (Arctic Monitoring and Assessment Programme, AMAP) blev etableret i 1991 for at monitorere identificerede forureningsrisici og deres effekter på det arktiske økosystem (figur 1). Der er siden 1997 publiceret en række tilstandsrapporter med opdateringer i 2002 og frem til 2009 (1-5). AMAP er en arbejdsgruppe under det Arktiske Råd. Der er etableret AMAP arbejdsgrupper med følgende opdrag:

i. at producere integrerede vurderingsrapporter om status, trends og tilstand i det arktiske økosystem, ii. at identificere mulige årsager til ændrede tilstande, iii. at måle opståede problemer, deres mulige årsager og potentielle risiko for det arktiske økosystem inkluderende indfødte befolkningsgrupper og andre arktiske indbyggere, og iv. at anbefale de nødvendige handlinger for at reducere risici for det arktiske økosystem.

De tilknyttede ministre prioriterer specielt de potentielle sundhedsskadelige effekter hos de arktiske befolkningsgrupper af miljøkontaminanter, herunder de kombinerede effekter af blandinger af miljøkontaminanter (cocktail / mixture effekter), som agerer sammen med andre potentielle miljøstressorer.

Der har siden 1994 været udført biomonitoring af persistente kontaminanter og human sundhed i det arktiske område, og tre videnskabelige og internationale peer reviewed AMAP rapporter er publiceret i henholdsvis 1998, 2002 og 2009 (6-8).

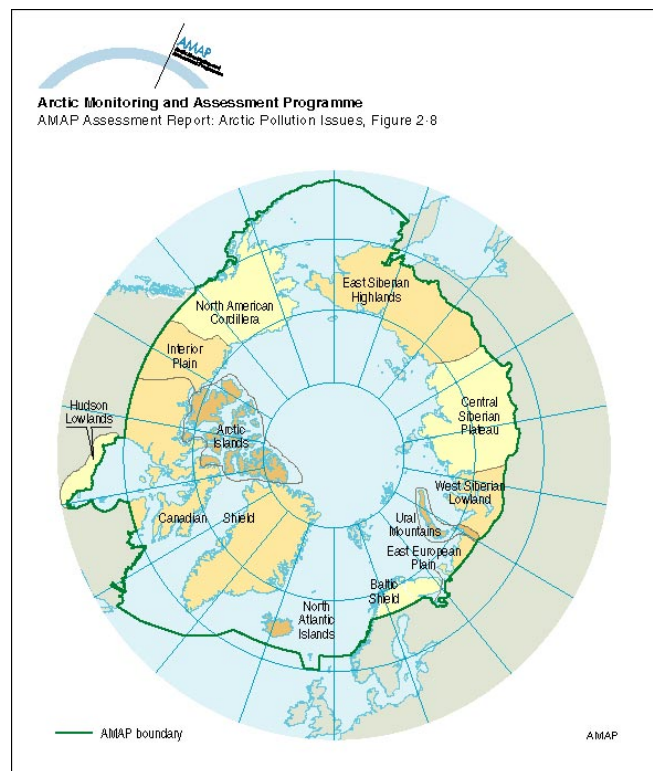
Disse rapporter har vist, at det arktiske område er tæt forbundet med resten af verden og at det

arktiske område udsættes for kontaminanter fra kilder langt fra den arktiske region, og at arktisk klima påvirker det globale klima og *vice versa*.

AMAP har assisteret ved etablering af måleprogrammer og kontinuerlig overvågning samt evaluering og udvikling af protokoller for tungmetaller og stabile organiske forureningsstoffer (på engelsk Persistent Organic Pollutants, POPs) til United Nations Economic Commission for Europe (UN ECE) og Stockholm Konventionen for POPs (8) (tabel 1).

Niveauerne af en række POPs er aftaget i det arktiske miljø som en konsekvens af forbud og begrænsninger af brug og udslip i og til det arktiske område og i andre lande. POP kontaminanter, som primært er "arv" fra tidligere brug og udslip er polyklorerede biphenyler (PCBs), dichloro-diphenyl-trichloroethan (DDT), hexachlorobenzen (HCB), chlordan, dieldrin, toxafen og til en vis grad nogle dioxiner.

Mange af disse stoffer er altså transporteret over lange afstande og akkumuleret i den arktiske fødekæde. Disse stabile POPs, som findes i såvel miljø og dyr som i mennesket, akkumuleres i organer og specielt i fedtvæv, idet de fleste POPs er fedtopløselige såsom PCB, dioxiner og organoklorpesticider. Transporten til det arktiske område foregår via atmosfæren såvel som via oceanstrømninger, der i forhold til den atmosfæriske transport er langsom, hvilket kan forsinke miljøets respons over for nationale reguleringer. Mange nye kemikalier, som er i kommercielt brug i dag, har samme potentiale som de "gamle" kendte POPs til at akkumulere i den arktiske fødekæde, men disse er endnu ikke underlagt internationale aftaler om



Figur 1. Det polare område for "Arctic Monitoring and Assessment Programme" (AMAP, www.amap.no)

Tabel 1. Kemikalier, som nu er på listen under annexer til Stockholm Konventionen og kemikalier, som foreslås tilføjet. Data fra (8).

Kemikalier	Kemikalier som foreslås tilføjet	Metaller
Aldrin ^a	PentaBE ^b	Cadmium
Chlordane ^a	Chlordecone ^a	Bly
Dieldrin ^a	HBB ^b	Kviksølv
Endrin ^a	Lindane ^a	
Heptachlor ^a	PFOS ^b	
HCB ^{a, b}	OctaBDE ^b	
Mirex ^a	PeCB ^b	
Toxaphene ^a	SCCP ^{b, c}	
DDT ^a	α -HCH ^a	
PCB ^b	β -HCH ^a	
PCDD ^c	Endosulfan ^{a, c}	
PCDF ^c	HBCDD ^{b, c}	

HCB: hexachlorobenzen; DDT: dichloro-diphenyl-trichloroethan; PCB: polyklorerede biphenyler; PCDD: polykloreret dibenzo-p-dioxin; PCDF: polykloreret dibenzo-furan; PentaBDE: pentabromodiphenyl ether; HBB: hexabromobiphenyl; PFOS: perfluorooctansulfonat; OctaBDE: octabromodiphenylether; PeCB: pentaclorobenzen; SCCP: kort-kædede klорerede parafiner; α -HCH: alpha-hexachlorocyclohexan; β -HCH: beta-hexachlorocyclohexan; HBCDD: hexabromocyclododecan. ^a pesticider; ^b industrikemikalier; ^c industrielle biprodukter; ^e under overvejelse.

*I maj 2009, på dets fjerde møde, besluttede the Conference of the Parties to the Stockholm Convention at liste alle 9 forbindelser.

regulering. Disse kemikalier inkluderer f.eks. bromerede flammehæmmere, fluorerede stoffer, polyklorerede naphthalener og pesticidet endosulfan. Af andre nuværende anvendte pesticider, som er fundet i det arktiske område, kan endvidere nævnes lindan (gamma-hexachlorocyclohexan [HCH]), chlorpyrifos, chlorothalonil, dacthal, diazinon, diclofol, methoxychlor og trifluralin (8).

Generelt har mange indfødte arktiske befolkningsgrupper en dårligere sundhedstilstand end det nationale gennemsnit. Socioøkonomiske tilstande og livsstil anses for hovedårsagen, hvor kontaminanter kan være bidragende til negative sundhedseffekter. En række toksikologiske studier har vist, at kontaminanterne har potentiale til skadelige sundhedseffekter i befolkningen. Epidemiologiske studier i den arktiske befolkning har givet bevis for immunologiske, kardiovaskulære og reproduktive effekter forårsaget af kontaminanter i nogle arktiske befolkningsgrupper. Disse resultater indikerer, at POPs, kviksølv og bly kan påvirke sundheden og specielt hos børn ved lavere niveauer end tidligere antaget (9). Den genetiske baggrund for de arktiske befolkningsgrupper er forskellig fra kaukasiske befolkningsgrupper, og disse forskelle formodes at kunne påvirke deres respons over for kontaminanter og risiko for påvirkning af deres udvikling og en række sygdomme (10).

Traditionel grønlandsk kost består af et højt indtag af fisk og marine mammale dyr som sæl, hval og isbjørn samt søfugle. Der er ligeledes stor tradition for at indtage såvel indre organer som sælspek og hvalhud (mattaq), som på flere måder er næringsrige. Dog er det et dilemma, at f.eks. fedtlaget samtidig kan indeholde høje koncentrationer af POPs (7,8). En generel observation er en tydelig sammenhæng imellem alder og indtag af traditionel kost og blod POP niveau, hvor livsstilfaktorer som rygning synes yderligere at øge bioakkumuleringen af POPs (8).

Der har over de senere år været et skift fra indtag af traditionel grønlandsk kost til importerede fødevarer fra supermarkedet. Dette er spe-

cielt udtalt i de større byer såsom Nuuk og Sisimiut på vestkysten, og igen synes det at være forskelligt for de to køn, hvor kvinder synes at indtage importerede fødevarer hyppigere. Dog spiller den traditionelle kost stadig en stor social, kulturel, økonomisk og næringsmæssig rolle for den indfødte grønlandske befolkning (7,8).

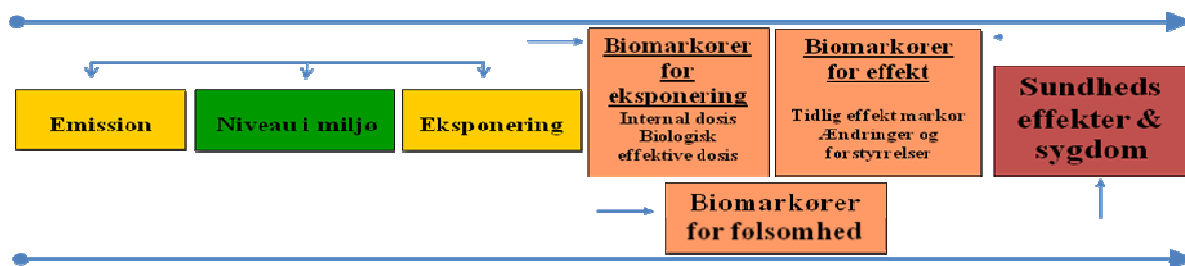
Det observerede skift i fødevarerindtag fra traditionel kost til importeret kost afspejles blandt andet ved, at færre kvinder i den fødedygtige alder overskrider de internationale anbefalinger for blodniveau af PCB, kviksølv og bly (8).

En række studier har belyst mekanismer, hvorved disse miljøkontaminanter kan påvirke metabolismen. Som i andre dele af verden er fedme og dermed risiko for kardiovaskulære sygdomme og diabetes i stigning i arktiske områder (11).

Toksikologiske befolkningsstudier i det arktiske område har indikeret effekter af kontaminanter på reproduktion, fertilitet og fosterudvikling (9). En oversigt over toksikologiske egenskaber hos POPs og relaterede sundhedseffekter for arktiske populationer blev publiceret i 2003 (12). I det arktiske område er der foretaget et integreret miljø og humant biomonitoringsprogram (1-8; figur 2). I Grønland er der siden 2000 udført en parallel human monitoring af biomarkører for POP eksponering og akkumulering, bestemmelse af biomarkører for effekter med fokus på det hormonforstyrrende potentiale hos POPs samt nogle få genetiske følsomhedsbiomarkører. Nærværende indlæg vil give en oversigt over disse grønlandske studier.

Metoder

Studiepopulation og indsamling af prøver. Som beskrevet (13,20) er deltagere i studierne tilfældigt valgt fra Folkeregisteret. Alle deltagere var efterkommere af inuitter defineret ved at have mere end to bedsteforældre født i Grønland. Deltagerraten var generelt tæt på 90-100 %. Studierne var designet til at inkludere 50 mænd og 50 kvinder i alderen mellem 18-



Figur 2. Bestemmelse af biomonitoringsfaktorer kan integrere miljøeksponering, effekter, individuel følsomhed og sundhedsrisiko.

50 år fra hvert distrikt. I visse tilfælde var der ikke taget nok blod fra eller prøven blev mistet under ekstraktion af serum, hvilket resulterede i færre prøver fra nogle distrikter mhp. analyser af biomarkører for effekt. Alle deltagere gennemførte et standardinterview om demografiske- og livsstilsparametre. Veneblodsprøver blev udtaget til bestemmelse af POPs, fedtsyrer og xenobiotiske bestemmelser af det hormonforstyrrende potentiale af POPs og opbevaret ved -80°C indtil analyse.

Bestemmelse af POPs og fedtsyrer. Plasma-prøver blev analyseret for POPs inkluderende cis-, trans- og oxy-chlordan, p,p'-DDE, p,p'-DDT, hexachlorobenzon (HCB), β -hexachlorocyclohexan (β -HCH), mirex, toxaphen 26, toxaphen 50 og 14 PCB congeners (CB28, CB52, CB99, CB101, CB105, CB118, CB128, CB138, CB153, CB156, CB170, CB180, CB183, CB187) ved gas chromatografi (GC) på det certificerede laboratorium, Le Centre de Toxicologie, Sainte Foy, Quebec, Canada som beskrevet (14). Alle bestemte POPs blev justeret til prøvens plasma lipid koncentration og opgivet som $\mu\text{g}/\text{kg}$ lipid. Fedtsyreprofiler blev bestemt i plasma, fosfolipider ved Biology Department, University of Guelph, Canada. De n-3 polyumættede fedtsyrer blev opgivet som sum af C18:3, n-3, C20:4, n-3, C20:5, n-3, C22:5, n-3 og C22:6, n-3, samt n-6 fedtsyrer som sum af C18:2, n-6, C18:3, n-6, C20:2, n-6, C20:3, n-6 og C20:4, n-6.

SPE-HPLC ekstraktion og fraktionering af serumprøver. For at isolere serumfraktionen,

som indeholder de bioakkumulerede fedtopløselige POPs, blev der foretaget en solid-phase-ekstraktion (SPE) efterfulgt af high performance liquid chromatography (HPLC) fraktionering på 3,6 ml serum som beskrevet (15). Den første HPLC fraktion (F1: 0,00 – 5,30 min.) blev defineret til at inkludere de fleste POPs separeret fra og fri for naturlige endogene hormoner. Denne F1 SPE-HPLC fraktion blev inddampet og opbevaret ved -80°C indtil analyse for POP relaterede xenoøstrogene og xenoandrogene effekter via østrogen receptor (ER) og androgen receptor (AR) reporter gene transaktivering. Parallelt og mindst en gang om ugen blev der analyseret serumprøver fra mænd og kvinder fra blodbanken ved Aarhus Sygehus, DK. Proceduren for optøning og analyse af SPE-HPLC ekstrakter er beskrevet (16,17).

Hormon receptor transaktiveret luciferase reporter gene expression assays. SPE-HPLC F1 serum ekstrakter blev analyseret for deres potentiale til at påvirke ER og AR transaktivering i henholdsvis MVLN og Chinese Hamster Ovary (CHO-K1) cellelinjerne som beskrevet (16,17). Serum F1 ekstrakter blev analyseret ved celleeksponering alene, som angiver den agonistiske effekt (angivet henholdsvis som XER and XAR) og ved co-eksponering med de respektive højpotente receptor ligander (ER agonisten 17β -østradiol (E2) og AR agonisten methyltrienolone (R1881)) (angivet henholdsvis som XERcomp and XARcomp), der angiver F1 serumekstraktets potentiale til at antagonisere den ligandinducerede aktivitet samt

evnen til yderligere at øge den ligandinduce-rede receptoraktivitet. Den receptor transaktiverede luciferase aktivitet opgives som relative luciferase units per mikrogram celleprotein (RLU/ μ g protein) svarende til et respons af 0,32 ml serum.

Bestemmelse af dioxinlignende serumaktivitet. Ekstraktion af serum POPs til bestemmelse af dioxinlignende aktivitet blev udført på det certificerede laboratorium Le Centre de Toxicologie, Sainte Foy, Quebec, Canada som beskrevet (18,19). Serum dioxinlignende aktivitet blev bestemt ved aryl hydrocarbon receptor (AhR) transaktivering af reporter genet luciferase i den stabilt transfekterede muse hepatoma celle line Hepa1.12cR celler som beskrevet. Den af serumekstraktet inducerede agonistiske AhR-luciferase aktivitet er angivet ved AhR-TCDD equivalenter (AhR-TEQ) (TCDD, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin) for beregning se (18,19).

Statistiske analyser blev udført ved hjælp af SPSS 13.0 (SPSSInc, Chicago, IL). Den statistiske signifikans niveau angives ved en p-værdi $\leq 0,5$ som beskrevet (16,17,18,19).

Resultater

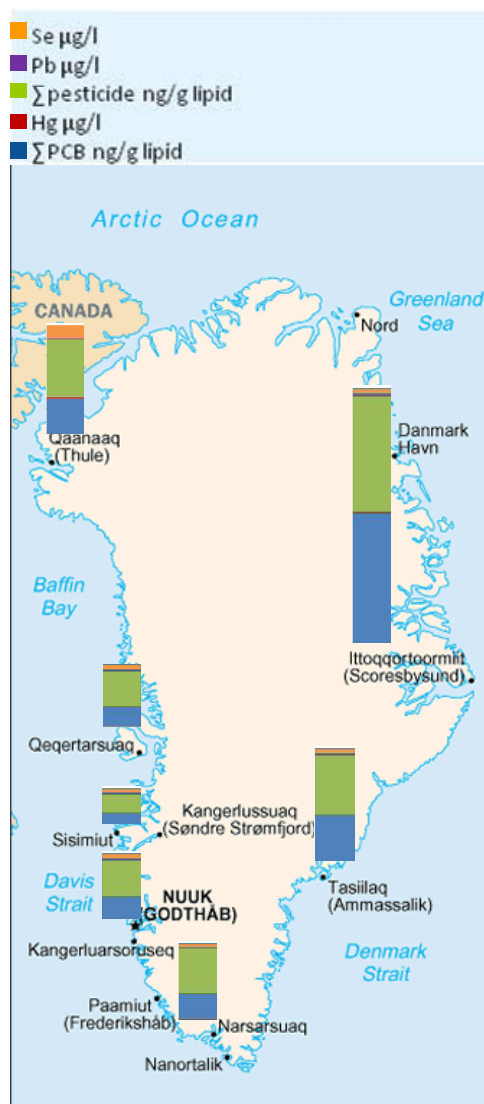
Biomarkører for POP og metaleksponering. Figur 3 viser Grønland med geografisk placerede søjler, som viser den relative totalsum af POP eksponeringsbiomarkører samt den relative profil af de enkelte POP grupper bestemt i humant serum, typisk inkluderende 50 mænd og 50 kvinder fra hvert distrikt (20). Det ses tydeligt, at såvel summen af PCB som summen af organoklorpesticider er højest i det østgrønlandske (ØG) distrikt Scoresbysund efterfulgt af Tasiilaq (Sydøstgrønland, SØG) og Thule distriktet i Nordgrønland (NG) og Narssaq i Sydgrønland (SG). Hvad angår Qeqertarsuaq (Godhavn) i Diskobugten og Nuuk (Vestgrønland, VG) er summen af PCB og organoklorpesticider meget lig. Det skal dog her bemærkes, at for Nuuk er disse data noget atypiske for Nuuk mænd, idet de var ældre samt havde stort kostindtag af søfugle og derfor også et

højere niveau af serum POP koncentration. Generelt er POP niveauet i Nuuk og Sisimiut, de to mest vestligt prægede byer hvad angår kostindtag, på samme niveau og lavere end for målinger i de andre grønlandske distrikter. Hvad der også bør bemærkes er, at selen og kviksølv serumkoncentrationer blev målt højest i Thule området, og hvad serumbly angår, blev de højeste niveauer fundet i Scoresbysund.

Biomarkører for receptor effekter. Det er således i dag velkendt, at POP profiler for de forskellige POP grupper varierer for de forskellige grønlandske distrikter. Ligeledes er der også i en række toksikologiske studier vist, at de enkelte POPs har meget forskellige biologiske effekter og potentialer. Der kan som eksempel nævnes, at nogle PCB congener har østrogen potentiale (f.eks. nogle hydroxy-PCBs), mens andre er antiøstrogene og antian-drogene, og nogle har dioxinlignende potentiale, og ligeledes er der for organoklorpesticider rapporteret både østrogene potentialer (f.eks. toxaphen, β -HCH, DDT og DDE) og antian-drogene effekter (f.eks. DDE) (9,12,21,22,23). Som følge af at de forskellige POPs ofte har modsat rettede biologiske effekter og potentialer, kan det være meget vanskeligt, for ikke at sige umuligt, at forudsige en given biologisk effekt af de meget komplekse blandinger (cocktails) af POPs, som aktuelt findes i den humane organisme (blod).

Med henblik på at bestemme det toksikologiske og hormonforstyrrende potentiale af den aktuelle blanding af POPs i blodet hos grønlandske inuitter har vi, som biomarkør for effekt, bestemt det integrerede hormonforstyrrende potentiale af serum POP ekstrakter på funktion af østrogen- (ER) og androgenreceptor (AR) samt AhR receptoraktivitet, som angiver dioxinlignende serumaktivitet.

Der er målt serum POP relaterede receptoraktiviteter for Nuuk, Sisimiut, Tasiilaq og Qaanaaq (24,25), hvorimod effekt biomarkør bestemmelser for Scoresbysund (ØG), Godhavn (VG) og Narssaq (SG) er under udførelse.



Median Mænd + kvinder	sum PCB (ng/g lipid)	sum pesticider (ng/ g lipid)	Hg (µg/l)	Pb (µg/l)	Se (µg/l)
Ittoqqortoormit (Scoresbysund)	4923	4342	16,3	61,5	189
Tasiilaq	1806	2208	25,8	39,7	169
Sisimiut	495	685	7,2	31	143
Qaanaaq	1379	2156	51,8	37,5	490
Nuuk	912	1336	9,3	31,3	195
Narsaq	934	1675	11,6	20,7	128
Qeqertarsuaq (Godhavn)	695	1308	19,3	18,7	192

Figur 3. Humane POP biomarkører for eksponering i Grønland. Søjlerne illustrerer de relative Σ POPs og metal-koncentrationer og POP profiler i forskellige grønlandske distrikter for perioden 2000-2006. Bemærk at koncentrationsangivelser er forskellige, idet Σ PCBs og Σ pesticider (se detaljer i tabel 1) er opgivet i ng/g lipid og metaller i µg/l serum.

Figur 4 viser de målte serum POP relaterede receptoraktiviteter for Nuuk (VG), Sisimiut (VG), Tasiilaq (ØG) og Qaanaaq (NG). For ER aktivitet blev der generelt set en antagonistisk (81 - 21 % af prøverne) effekt, hvor hæmningen var størst for Tasiilaq > Qaanaaq > Sisimiut > Nuuk. Få af serum POP ekstrakterne viste agonistisk østrogenlignende aktivitet (< 6%, Qaanaaq 14 %). Der blev observeret både forskelle mellem distrikter og køn, som igen var distriktafhængige (24).

Præliminære data for serum POP relateret ER aktivitet for Scoresbysund, Godhavn og Narssaq viser samme trend for højere frekvens af serumprøver fra Østgrønland (Scorebysund), der udøver antiøstrogen aktivitet, end fra Vestgrønland (Godhavn og Narssaq), både for mænd og kvinder. Disse data understøtter observationer af POPs antiøstrogene potentialer, idet de højeste Σ POP koncentrationer blev fundet i Scorebysund og Tasiilaq (figur 3).

For AR aktivitet blev der igen set en distriktsafhængig forskel i serum POP effekt på AR aktivitet, hvor medianen for følgende distrikter var som følger Nuuk > Sisimiut > Qaanaaq (figur 4). Generelt var AR aktiviteten højere for mænd end for kvinder. For mænd fra Nuuk og Sisimiut blev der observeret en signifikant højere induceret AR agonistisk aktivitet, som var i overensstemmelse med frekvensen af prøver, der yderligere kunne forøge AR aktivitet induceret med den potente AR ligand R1881 (24). Derimod blev der for kvinder i Nuuk og Sisimiut samt i Qaanaaq (NG) for både mænd og kvinder set en højere frekvens af serumekstrakter, der hæmmede/antagoniserede den inducerede AR aktivitet (24).

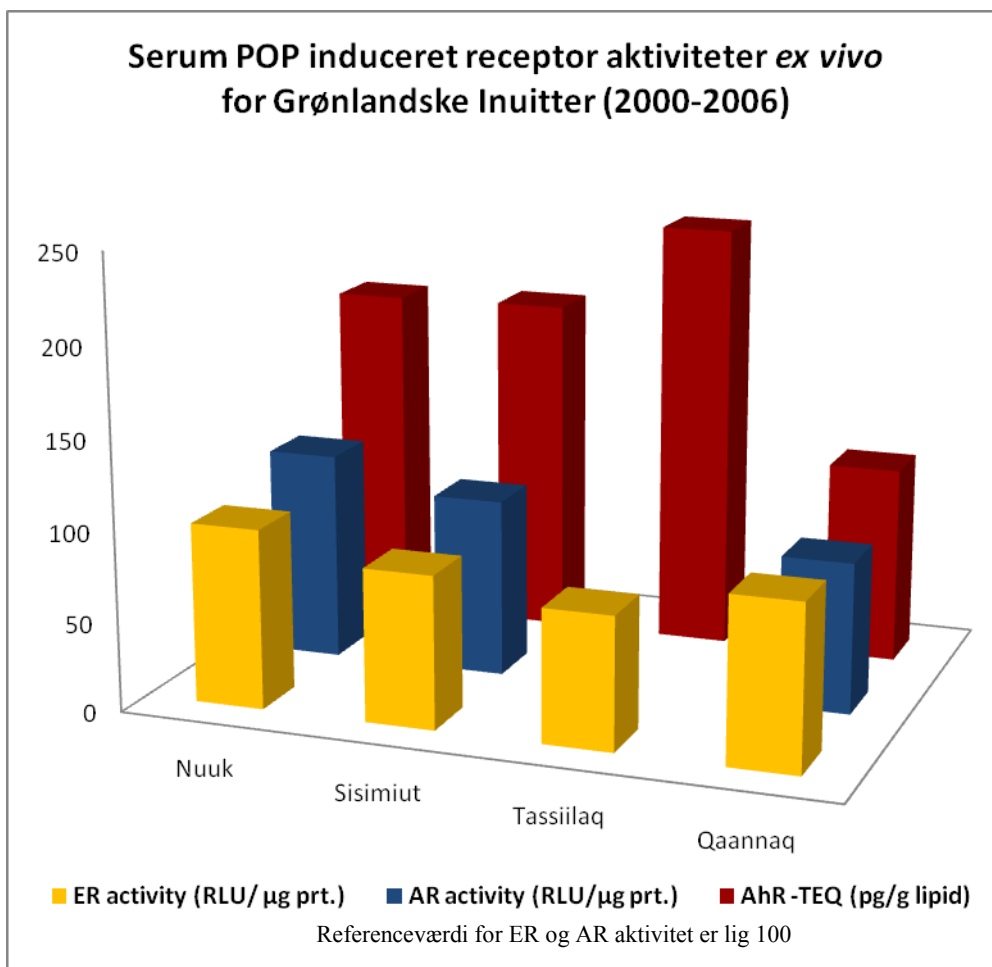
De POP relaterede dioxinlignende serumaktiviteter er angivet ved TCDD toksikologiske æquivalenter (AhR-TEQ). Som det kan ses i figur 4, blev der bestemt højest AhR-TEQ i Tasiilaq \geq Sisimiut \geq Nuuk > Qaanaaq. Frekvensen af serumekstrakter, der udviste agonistisk AhR aktivitet var mellem 71 - 100 % (Nuuk - Qaanaaq), og generelt blev der bestemt samme niveau i kvinder og mænd (25). Der blev fundet en svag sammenhæng mellem

serumniveau af dioxinlignende PCBs og AhR-TEQ (25).

Ved sammenligning af serum POP blandingens effekter på de tre receptoraktiviteter kan det ses på figur 4, at der er en tendens til en relation mellem jo højere AhR-TEQ (dioxin aktivitet) niveau jo lavere ER aktivitet, hvilket støtter den rapporterede antiøstrogene aktivitet af dioxiner.

Det EU-støttede Inuendo projekt havde til mål at undersøge, om der er en sammenhæng mellem human fertilitet og eksponering for POPs, hvor der som *POP eksponeringsbiomarkører* blev anvendt PCB-153 og *p, p*-DDE. Projektet involverede befolkningsgrupper af fertile mænd fra Europa (Kharkive, Ukraine; Warszawa, Polen; fiskere fra den svenske østkyst og forskellige grønlandske distrikter)(26). Der blev fundet signifikant højere serumkoncentrationer af de to POP eksponeringsmarkører hos inuitter (figur 5). Med henblik på receptor effekt biomarkører fandt vi et signifikant lavere serum POP relateret ER og AhR aktivitetsniveau og en tendens til højere AR aktivitet for grønlandske serumprøver i forhold til de europæiske (figur 5) (16,17,18). Interessant og uventet blev der fundet et signifikant lavere niveau af DNA-skader i sperm DNA hos inuitter i forhold til europæiske prøver (27). Der kræves yderligere undersøgelser for at belyse, om årsagsfaktorer kan henføres til de korrelationer, der blev fundet mellem receptor effekt biomarkører og DNA-skader (28, 29).

Biomarkører for følsomhed. Den genetiske baggrund kan være bestemmende for et individs følsomhed over for miljøkontaminanter. Genetiske studier af DNA i mitokondrier har støttet opfattelsen af inuitters østasiatiske slægtskab (10). Vi har upublicerede genetiske data på grønlandske inuitter, som understøtter dette slægtskab. Der er til dags dato foretaget meget få genetiske studier af genpolymorfier i den indfødte arktiske befolkning (Inuit), specielt i relation til sygdomsrisiko. Studier fra 1950 til 1974 viste, at ud af 11 eksempler var kun apopleksi og epilepsi hyppigere hos inuitter, hvorimod forekomsten af mavesår, akut



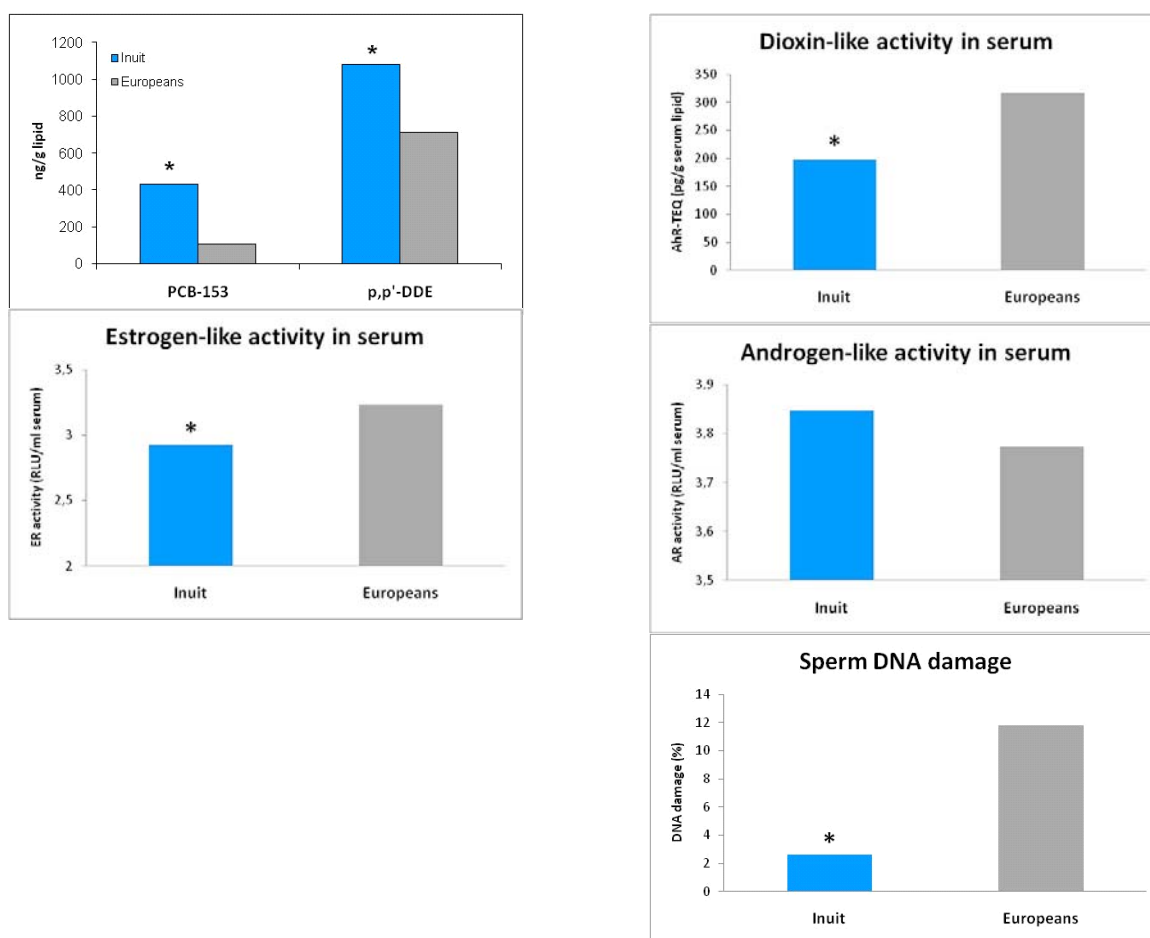
Median Mænd + kvinder	ERcomp aktivitet (RLU/ μg prt.) (n)	ARcomp aktivitet (RLU/μg prt.) (n)	AhR -TEQ (pg/g lipid) (n)
Nuuk	100 (77)	116 (75)	188 (33)
Sisimiut	85 (92)	99 (61)	189 (74)
Tasiilaq	71 (83)	ikke målt	239 (82)
Qaanaaq	92 (70)	84 (71)	110 (70)

Figur 4.

hjerteinfarkt, psoriasis, bronkial astma, diabetes, thyreotoksikose og sclerose var lavere end forventet i forhold til den danske befolkning (10).

Ca. 80 % af alle cancers er beregnet, baseret på epidemiologiske studier, at kunne relateres til miljøeksponeringer, og cancerfølsomhed kan være et resultat af forskelle i den genetiske

baggrund for metabolisme, DNA-reparation og ændret genskspresion af tumorrelaterede gener (10). Derfor er genpolymorfier i metaboliserende enzymer, som for eksempel P450, mistænkt for at påvirke følsomheden for miljøcarcinogener. Der er studier, som har antydnet en sammenhæng mellem genpolymorfier i P4501A gener og niveauet af POP og risiko for udvikling af f.eks. brystcancer i kaukasier (10).



Figur 5. Biomarkører for eksponering og biomarkører for effekter i inuitter og europæere.

Epigenetiske ændringer er et paradigme i toksikologi og er et fænomen, der kan arves uden at der sker ændringer i den primære DNA sekvens, men som reflekteres ved ændringer i kontrol af genaktivitet, som opstår ved et samspil mellem DNA-metylering, histon modifikation og RNA-medierede stiveje. Epigenetisk regulering er en del af den normale udvikling og differentiering, men ved forstyrrelser kan det forårsage sygdomme som cancer (10). Eksponering for stabile miljøkontaminanter som f.eks. PCB og PBB (polybromerede biphenyler) er effektive to-trins-cancermodeller som involverer DNA-metylering. Vi har i et mindre grønlandsk studie, inkluderende forskellige distrikter, vist en positiv korrelation mellem POP serumkoncentration og global hypometylering af DNA (30), og yderligere studier er

påkrævet for at belyse disse cellulære og biologiske effekter i relation til sundhed.

Sammenfatning, konklusion og perspektiver

Biomonitoringsstudier for eksponeringsbiomarkører i Grønland viste, at der er geografisk forskellige bioakkumulerede POP niveauer i blodet hos inuitter fra forskellige distrikter, som primært kan henføres til kost og livsstil; jo højere indtag af traditionel grønlandsk kost (sæl, hval, isbjørn, søfugle o. lign.) jo højere koncentration af POP i blodet, der yderligere forøges ved rygning. De højeste POP værdier blev fundet på Grønlands østkyst. *Biomonitoringsstudier for receptor effekt biomarkører* viste en generel sammenhæng mellem høj serum POP

koncentration og hæmmet ER og AhR aktivitet, hvorimod der for mænd i de to vestgrønlandske byer Nuuk og Sisimiut blev fundet en tendens til øget induceret AR aktivitet. Der blev observeret en tendens til en modsat rettet sammenhæng mellem dioxinlignende AhR aktivitet og ER aktivitet, som støtter opfattelsen af, at dioxiner udøver en antiøstrogen virkning.

Så konklusionen er, at den aktuelle cocktail af serum POP i grønlandske inuitter har hormonforstyrrende potentiale.

Biomarkører for POP eksponering viste, at mænd fra Grønland (Inuit) havde signifikant højere niveau sammenlignet med europæiske mænd fra Sverige, Ukraine og Polen. Uventet blev der i de samme studiegrupper vist, at inuitter havde et lavere niveau af DNA-skader i sperm i forhold til europæerne, og flere studier skal udføres for at belyse, om den serum POP relaterede effekt på hormonreceptorer og/eller dioxinreceptor kan være de involverede forklarende faktorer. Dog vides der, at selen og n-3 umættede fedtsyrer er vigtige faktorer for produktion af sæd.

Ofte er problematikken mellem traditionel grønlandsk og importeret kost benævnt som det ”arktiske dilemma”. Dilemmaet er, at sammen med indtagelse af den grønlandske traditionelle kost fås en række vigtige sporstoffer/antioxidanter, som f.eks. selen samt marine umættede fedtsyrer, som er vist at have gunstige effekter på sundhed, men samtidig indtages der med denne marine kost de bioakkumulerede POPs, som er mistænkt for en række ugunstige helbredsffekter. Dog er der en række studier, som tyder på, at indtagelse af den mere vestligt prægede kost kan medføre andre sundhedsrisici, såsom stigning i vægt, diabetes og cancere, som f.eks. brystcancer. Dog er disse sammenhænge endnu ikke afklaret og kræver fortsatte studier involverende bestemmelse af biomarkører for eksponering og effekter, epigenetiske sammenhænge og bestemmelse af relevante genetiske polymorfier, case-control sammenhænge samt generationsstudier (mor-

barn kohorter) for at belyse betydningen af eksponering for miljøkontaminanter i fosterstadiet for fostrets udvikling og sundhedsrisici. Der bør sluttelig nævnes, at der er behov for udvikling og brug af nye biomarkører for effekter f.eks. for POPs potentiale til at hæmme immunsystemet samt biomarkører for udvikling af centralnervesystemet.

Tak til personer, der har bidraget til de præsenterede data.

Forskere tilknyttet enheden for Cellulær & Molekylær Toksikologi, Center for Arktisk Miljømedicin, Institut for Folkesundhed: adjunkt Manhai Long, post. doc. Tanja Krüger, post. doc. Mandana Ghisari, ph.d.-studerende Philip S. Hjelmberg, forskningsassistent Yi Cao, laborant Birgitte Sloth Andersen, adjungeret lektor, læge Henning Sloth Pedersen, lektor Bente Deutch, lektor, dr. med. Jens C. Hansen. Kollegaer i Inuendo projektet. www.inuendo.dk

Studierne blev gennemført med økonomisk støtte fra Miljøministeriet (DANCEA), Det Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, Aarhus Universitets Forskningsfond, The National Institute of Health (NIH, USA), Den Europæiske Union.

Yderligere oplysninger:

Eva Bonefeld-Jørgensen, ebj@mil.au.dk

Referencer

1. AMAP, 1997. *Arctic Pollution Issues: A State of the Arctic Environment Report*. Arctic Monitoring and Assessment Programme, Oslo. xii+188 pp. www.amap.no, publications online.
2. AMAP, 2002. *Arctic Pollution 2002*. Arctic Monitoring and Assessment Programme, Oslo. xii+112 pp. www.amap.no, publications online.
3. ACIA, 2004. *Impacts of a Warming Arctic. Arctic Climate Impact Assessment*. Cambridge University Press. 139 pp. www.amap.no, publications online.

-
4. AMAP, 2006. *Arctic Pollution 2006: Acidification and Arctic haze*. Arctic Monitoring and Assessment Programme, Oslo. xii+112 pp. www.amap.no, publications online.
 5. AMAP, 2008. *Arctic Oil and Gas 2007*. Arctic Monitoring and Assessment Programme, Oslo. xiii+40 pp. www.amap.no, publications online.
 6. AMAP, 1998. *AMAP Assessment Report: Arctic Pollution Issues*. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo, Norway. xii+859 pp. www.amap.no, publications online.
 7. AMAP, 2003. *AMAP Assessment 2002: Human Health in the Arctic*. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo, Norway. xiii+137 pp. www.amap.no, publications online.
 8. AMAP, 2009. *Arctic Pollution 2009*. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo, Norway. xi+83 pp. www.amap.no, publications online.
 9. Gilman A, Ayotte P, Dewailly E, Dudarev A, Bonefeld-Jørgensen, EC, Muckle G, Odland Jon Øyvind. *Public Health and the Effects of Contaminants*. Chapter 8 in The International Arctic Monitoring and Assessment Report (AMAP), Human health in the Arctic 2009. 2009. Oslo 2009. National and International peer reviewed. (www.amap.no)
 10. Bonefeld-Jørgensen EC. *Genetic and Contaminants*. Chapter 6 in The AMAP Assessment Report 2009: Human Health in the Arctic, Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo 2009. National and International peer reviewed. (www.amap.no)
 11. AMAP, 2009. *Arctic Pollution 2009*. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo, Norway. xi+83 pp. Chapter 7: Interactions between Contaminants and Nutrients www.amap.no, publications online.
 12. Bonefeld-Jørgensen, EC, Ayotte P. *Toxicological Properties of POPs and Related Health Effects of Concern for the Arctic Populations*. Chapter 6 in the international peer reviewed The AMAP Assessment Report 2002: Human Health in the Arctic, Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo 2003. www.amap.no publication online, AMAP assessment reports-scientific, HH_C06. pdf).
 13. Deutch B, Dyerberg J, Pedersen HS, Asmund G, Moller P, Hansen JC. *Dietary composition and contaminants in north Greenland, in the 1970s and 2004*. Sci Total Environ 2006;370(2-3):372-81.
 14. Butler Walker J, Seddon L, McMullen E, Houseman J, Tofflemire K, Corriveau A, Weber JP, Mills C, Smith S, Van Oostdam J. *Organo chlorine levels in maternal and umbilical cord blood plasma in Arctic Canada*. Sci Total Environ 2003; 302(1-3):27-52.
 15. Hjelmberg PS, Ghisari M, Bonefeld-Jørgensen EC: *SPE-HPLC purification of endocrine-disrupting compounds from human serum for assessment of xenoestrogenic activity*. Anal Bioanal Chem 2006;385(5):875-87.
 16. Bonefeld-Jørgensen EC, Hjelmberg PS, Reinert TS, Andersen BS, Lesovoy V, Lindh CH, Hagmar L, Giwercman A, Erlandsen M, Manicardi GC, Spano M, Toft G, Bonde JP. *Xenoestrogenic activity in blood of European and Inuit populations*. Environ Health 2006; 5(1):12.
 17. Krüger T, Hjelmberg PS, Jönsson BAG, Hagmar L, Giwercman A, Manicardi GC, Bizzaro D, Spanò M, Rignell-Hydbom A, Pedersen HS, Toft G, Bonde JP, Bonefeld-Jørgensen EC. *Xeno-androgenic activity in serum differs across European and Inuit populations*. Environ Health Perspect 2007; 115(Suppl. 1):21-27.
 18. Long M, Andersen BS, Lindh CH, Hagmar L, Giwercman A, Manicardi GC, Bizzaro D, Spano M, Toft G, Pedersen HS, Zvyezday V, Bonde JP, Bonefeld-Jørgensen EC. *Dioxin-like activities in blood across European and Inuit populations*. Environ Health 2006;5(1):14.
-

-
19. Long M, Andersen BS, Lindh CH, Hagmar L, Giwercman A, Manicardi GC, Bizzaro D, Spano M, Toft G, Pedersen HS, et al. *Dioxin-like activities in serum across European and Inuit populations*. Environ Health 2006;5:14.
 20. Deutch B, Pedersen HS, Asmund G, Hansen JC. *Contaminants, diet, plasma fatty acids and smoking in Greenland 1999-2005*. Sci Total Environ 2007;372(2-3):486-96.
 21. Bonefeld-Jørgensen EC, Andersen HR, Rasmussen TH, Vinggaard AM. *Effects of Highly Biomagnified Polychlorinated Biphenyl Congeners on Androgen and Estrogen Receptor activity*. Toxicology 2001;158(3):141-153.
 22. Jørgensen ECB, Autrup H, Hansen JC. *Effect of toxaphene on estrogen receptor functions in human breast cancer cells*. Carcinogenesis 1997;18:1651-4.
 23. Rasmussen TH, Nielsen F, Andersen HR, Nielsen JB, Weihe P, Grandjean P. *Assessment of xenoestrogenic exposure by a biomarker approach: application of the E-Screen bioassay to determine estrogenic response of serum extracts*. Environ Health 2003;2(1):12.
 24. Krüger T, Ghisari M, Hjelmberg PS, Deutch B, and Bonefeld-Jørgensen EC. *Xenohormone Transactivities are inversely associated to serum POPs in Inuit*. Environ Health 2008;15: 7-38
 25. Long M, Deutch B, Bonefeld-Jørgensen EC. *AhR transcriptional activity in serum of Inuit's across Greenlandic districts*. Environ Health 2007;6(1):32.
 26. Bonde JP, Toft G, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Giwercman A, Spano M, Manicardi GC, Bizzaro D, Ludwicki JK, Zvezday V, Bonefeld-Jørgensen EC, Pedersen HS, Jönsson BAG, Thulstrup AM, INUENDO. *Fertility and Markers of Male Reproductive Function in Inuit and European Populations spanning Large Contrasts in Blood Levels of Persistent Organochlorines*. Environ Health Perspect 2008;116(3):269-77. Review. Erratum in: Environ Health Perspect 2008;116(3): 276.
 27. Stronati A, Manicardi GC, Cecati M, Bordicchia M, Ferrante L, Spano M, Toft G, Bonde JP, Jönsson BAG, Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, Pedersen HS, Bonefeld-Jørgensen EC, Ludwicki JK, Lesovoy V, Sakkas D, Bizzaro D. *Relationships between sperm DNA fragmentation, sperm apoptotic markers and serum levels of CB-153 and p,p'-DDE in European and Inuit populations*. Reproduction 2006;132(6):949-58.
 28. Long M, Stronati A, Bizzaro D, Krüger T, Manicardi GC, Hjelmberg PS, Spano M, Giwercman A, Toft G, Bonde JP, Bonefeld-Jørgensen EC. *Relation between serum xenobiotic induced receptor activities and DNA damage and sperm apoptotic markers in European and Inuit populations*. Reproduction 2007;133(2):517-30.
 29. Krüger T, Spano M, Long M, Eleuteri P, Rescia M, Hjelmberg PS, Bizzaro D, Manicardi GC, Giwercman A, Toft G, Bonde JP, Bonefeld-Jørgensen EC. *Xenobiotic activity in blood and sperm chromatin integrity in European and Inuit populations*. Mol Reprod Dev 2008;75(4):669-80.
 30. Rusiecki JA, Baccarelli A, Bollati V, Tarantini L, Moore LE, Bonefeld-Jørgensen EC. *Global DNA Hypomethylation is Associated with High Serum Persistent Organic Pollutants in Greenlandic Inuit*. Environ Health Perspect 2008;116(11):1547-52.
-

KRAM-undersøgelsen

Af Tina Kold Jensen¹, Philippe Grandjean¹, Helle Raun Andersen¹, Flemming Nielsen¹, Louise Eriksen², Tine Curtis²

Resume

Bortset fra mindre projekter findes der ikke et overblik over danskernes eksponering for kemiske forureninger. En mulighed for at opnå ny viden på dette felt er opstået i forbindelse med KRAM-undersøgelsen (Kost, Rygning, Alkohol og Motion), der blev gennemført af Statens Institut for Folkesundhed ved Syddansk Universitet, hvor omkring 18.000 tilfældigt udvalgte danskere fra 13 kommuner blev undersøgt og besvarede spørgeskemaer. Ved denne lejlighed fik vi mulighed for at tage ekstra serum- og fuldblodprøver samt hårprøver hos cirka 5.500 danskere fra 4 kommuner repræsenterende en storby, en større og en mindre by samt en landkommune (Frederiksberg, Varde, Faaborg-Midtfyn og Ærø) til oprettelse af en biobank. Formålet med biobanken er at opnå viden om eksponeringen for forureningsstoffer, den normale variation af biomarkører i den danske befolkning og deres sammenhænge med risikofaktorer og sundhedsparametre.

Baggrund

En række lande har iværksat programmer til målinger af baggrundsniveauer af fremmedstoffer i befolkningen med henblik på overvågning af mulige risici for skadelige effekter. Centers for Disease Control and Prevention i USA har således et stort program (NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey), hvor der måles op mod 200 stoffer i blod og urin hos repræsentative grupper i befolkningen (1). Også Tyskland har et større måleprogram med jævnlige målinger i forskellige regioner (2). Andre lande har mindre pro-

grammer knyttet til bestemte eksponeringer eller medier, som f.eks. måling af persistente forureningsstoffer i brystmælk, som er en WHO-koordineret aktivitet (3). Grønland og Færøerne har deltaget i veltilrettelagte undersøgelser, som har givet anledning til væsentlige interventioner over for skadelige eksponeringer fra kosten (4). I Danmark savnes et sådant måleprogram (5), og der eksisterer kun sporadisk viden om eksponeringer i befolkningen, herunder hos sårbare grupper som f.eks. børn (6). Dog er undersøgelser gennemført på Fyn for at opnå danske referenceværdier for metaller (7,8). Verdensnaturfonden (WWF) har gennemført et tregenerationsstudie med 13 familier fra Danmark og 11 andre europæiske lande med målinger af koncentrationer af miljøfremmede stoffer hos mennesker. Blodprøver fra henholdsvis bedstemødre, mødre og døtre blev analyseret for 107 forskellige miljøfremmede stoffer. Mindst 18 forskellige stoffer blev målt i hvert familiemedlem. Nogle af stofferne blev fundet oftere og i højere koncentrationer hos den yngste generation, mens den ældste generation havde højere koncentrationer af de tidligere anvendte kemikalier (9). Tilsvarende har Greenpeace udført en række biomoniteringsstudier (10), det seneste i form af stikprøvemålinger blandt kendte danskere, hvor der kunne detekteres en række forureningsstoffer i blodet. På denne baggrund er interessen for den almindelige befolknings eksponering for miljøfremmede stoffer øget i såvel befolkningen som hos myndigheder og forskere. Den øgede udsættelse for miljøfremmede stoffer i dagligdagen er sat i forbindelse med øget forekomst af reproduktionsskader, luftvejslidelser, allergier og kræft i befolkningen. I forlængelse af SCALE initiativet (Science, Children, Awareness-raising, Legislation and Evaluation) (11) har EU startet forberedelsen af et biomoniteringsprogram for befolkningerne i medlemslandene for

¹ IST, Miljømedicin, Syddansk Universitet.

² Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet.

Tabel 1. Antal serum- og blodprøver fra deltagere i KRAM-undersøgelsen i fire kommuner.

Kommune	Antal serumprøver (4 sæt af 1,5 ml)	Antal fuldblodprøver (2 x 1,5 ml og 1 x 3,5 ml)
Faaborg-Midtfyn	1513	1530
Ærø	977	979
Frederiksberg	1524	1521
Varde	1594	1534
Total	5608	5564

at få overblik over de miljøfremmede stoffers forekomst. Niveauer af udvalgte miljøfremmede stoffer i mennesker vil blive sammenlignet med allerede eksisterende miljø- og sundhedsdata. Det forventes, at viden om baggrundsniveauer og eventuelle geografiske eller kulturelle forskelle i de europæiske befolkningers udsættelse vil kunne danne grundlag for en efterfølgende intervention. EU søger således at udnytte de positive erfaringer fra tilsvarende programmer i USA og visse europæiske lande (12).

Der er aldrig i Danmark gennemført større undersøgelser af danskernes eksponering for kemiske forureninger, hverken med biologiske eller miljømæssige målinger. Men en enestående mulighed for at få blod- og hårprøver på tilfældigt udvalgte danskere er nu opstået i forbindelse med KRAM-undersøgelsen (Kost, Rygning, Alkohol, Motion), der blev gennemført af Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet.

KRAM-undersøgelsen

Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet, har med KRAM-undersøgelsen indsamlet data til en forskningsdatabase med henblik på at styrke det videnskabelige grundlag for det fremtidige arbejde med sundhedsfremme og forebyggelse. Tretten kommuner har deltaget under hensyntagen til repræsentativitet og engagement (samarbejde og krav om forebyggende tiltag). Alle voksne i kommunen blev inviteret til at deltage i en internetbaseret spørgeskemaundersøgelse med fokus på kost, rygning, alkohol og motion. Et repræsentativt

udsnit af kommunens borgere blev endvidere inviteret til at få foretaget en helbredsundersøgelse, herunder undersøgelse af konditionsniveau (Watt-max), blodtryk og puls, talje- og hoftemål, vægt, højde og fedtprocent, muskelstyrketest, balancetest, lungefunktion og knoglemineralindhold. Undersøgelserne foregik dels i lokaler stillet til rådighed af kommunen, dels i KRAM-bussen, som stod i kommunen den måned undersøgelsen varede. Den enkelte borger har modtaget sine egne undersøgelsesresultater og den enkelte kommune de samlede undersøgelsesresultater for kommunen.

Biobanken

Til dette projekt er udvalgt fire kommuner, som ud fra demografi kan bidrage med data, som vil være repræsentative for hele landet. Det er fire kommuner, henholdsvis i en storby (Frederiksberg), en mindre og en større provinsby (Faaborg-Midtfyn og Varde) og på landet (Ærø). En tilsvarende strategi er valgt i NHANES, hvor de indsamlede data vægtes ud fra de demografiske data. Ud over at gennemføre målinger og tests i KRAM-undersøgelserne blev deltagerne i helbredsundersøgelserne tilbudt deltagelse i vores undersøgelse, hvor de fik taget ekstra fuldblod og serum samt aflevere en hårprøve. Antallet af indsamlede prøver fra de enkelte kommuner kan ses i tabel 1. Formålet med biobanken er at måle biomarkører for forureningsstoffer i prøverne og derved opnå viden om eksponeringsniveauer og variation i den danske befolkning, som vil gøre det muligt at undersøge sammenhænge mellem disse biomarkører og sundhedsparametre.

Forskningsdatabasen

Alle data fra såvel spørgeskemaer, målinger og test fra helbredsundersøgelsen i KRAM samt blod og hår indsamlet til biobanken vil indgå i en samlet database. Data er ejet af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, og forskere kan, når databasen er endelig oparbejdet, få adgang til datamaterialet ved ansøgning herom til en særlig nedsat dataudleveringsstyregruppe nedsat af ministeriet. Datahåndteringen vil blive varetaget af Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet. Indsamling af prøvemateriale til biomarkørmåling er støttet af Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningcenters fond (ISMF).

Yderligere oplysninger:

Tina Kold Jensen

TKJensen@health.sdu.dk

Referencer

- Centers for Disease Control and Prevention, *Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*, 2005.
<http://www.cdc.gov/exposurereport/>
- Angerer J, Bird GM, Burke TA, Doerrer NA, Needham L, Robison SR, Sheldon L, Zenick H. *FORUM Strategic Biomonitoring Initiatives: Moving the Science Forward*. *Toxicol Sci* 2006; 93(1):3-10.
- Fourth WHO-Coordinated Survey of Human Milk for Persistent Organic Pollutants*. A Protocol for Collection, Handling and Analysis of Samples at the Country Level.
<http://www.who.int/foodsafety/chem/POPprotocol.pdf>
- Bonefeld-Jørgensen EC, Ayotte P. *Toxicological Properties of POPs and Related Health Effects of Concern for the Arctic Populations*. Chapter 6 in The AMAP Assessment Report 2002: Human Health in the Arctic, Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo 2003.
<http://www.amap.no>
Publication online, AMAP assessment reports-scientific, HH_C06.pdf
- Guldager B, Bonefeld-Jørgensen EC, Gross G, Hansen HL, Knudsen LE, Hertel O, Lyngbye T, Rohmann AF. *Bedre miljø for børnene - et oplæg til handling*. Vurderinger og anbefalinger fra en arbejdsgruppe under Teknologirådet, 2005. 81 p.
<http://www.tekno.dk/subpage.php3?survey=8>
Se under udgivelser/download rapporter
- Knudsen LE, Balling H. *Biomonitoring af børn*. Miljø og sundhed, Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter Formidlingsblad 2004; Suppl. 4:25-31.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/msS04.pdf>
- Grandjean P, Nielsen GD, Jørgensen PJ, Hørder M. *Reference intervals for trace elements in blood: Significance of risk factors*. *Scand J Clin Lab Invest* 1992;52:321-37.
- Nielsen JB, Grandjean P, Jørgensen PJ. *Predictors of blood lead concentrations in the lead-free petrol era*. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:153-6.
- World Wildlife Fund (WWF) - UK, GENERATIONS X. *Results of WWF's European Family Biomonitoring Survey*, 2005.
<http://assets.panda.org/downloads/generationsx.pdf>
- TNO. *Man-made chemicals in maternal and cord blood*, 2005.
<http://www.greenpeace.org>
Søg på "A present for Life"
- Technical Working Group on Integrated Monitoring subgroup Biomonitoring of children, SCALE Baseline Report on Biomonitoring of Children in the framework of the European Environment and Health Strategy (COM(2003) 338 final), 2004.
- European Union (EU). *European Environment and Health Action Plan 2004-2010*. Brussels, Belgium, 2004.
<http://ec.europa.eu/environment/health/strategy.htm>

Biomonitoring af gravide

Af Marie Pedersen, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.

Menneskets trivsel og helbred påvirkes gennem hele livet af gener, livsstil, kost og mangfoldige eksponeringer for såvel antropogene som naturskabte miljøforureninger, hvor toksiske eksponeringer kan ske gennem munden, indånding, huden eller moderkagen. Medfødte misdannelser og andre ugunstige graviditetsudfald, som kan diagnosticeres ved fødslen, er blevet associeret med transplacental udsættelse for miljøforureninger. Påvirkninger i det tidlige livsforløb kan også prædisponere til ugunstige helbredseffekter, som udtrykkes senere i livet. Forskellig eksponering og sårbarhed i løbet af det føtale liv sammenlignet med udsættelser senere i livet over for en række miljøforureninger er blevet påvist, selv for kroniske sygdomme med lang latenstid såsom kræft. Nogle miljøforureninger kan inducere DNA-skader, og hvis ikke reparation eller celledød fjerner skaderne, kan de medføre uønskede påvirkninger på normal udvikling og helbred som en konsekvens af ændrede genekspressioner og i teorien forhøje risikoen for udviklingen af kræft. Identifikation, karakterisering og forebyggelse af miljøforureninger, som potentielt kan inducere DNA-skader in utero, er derfor vigtige folkesundhedsmål.

Eksponerings-, effekt- og sårbarhedsbiomarkører er værdifulde redskaber i epidemiologiske studier til at undersøge samspillet mellem miljømæssig eksponering og ugunstige helbredseffekter.

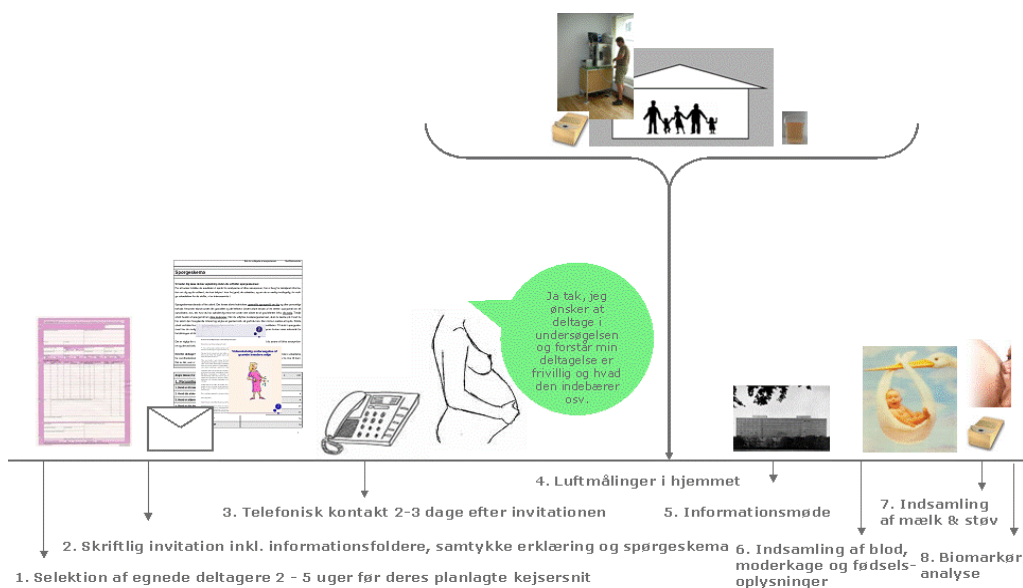
Eksponering for trafikrelateret luftforurening er udbredt og den dominerende kilde til en blanding af farlige miljøforureninger, hvoraf mange er kendte eller mistænkte for at være kræftfremkaldende, i bymiljøet. Forhøjede niveauer af eksponerings- og effektbiomarkører i navlestrengsblod, der indikerer intrauterin eksponering som følge af maternel eksponering for luftforurening med partikler, er endvidere blevet associeret med ugunstige graviditetsud-

fald. Tilstrækkelig ernæring er essentiel for føtal vækst og udvikling samt for kroppens forsvarsmekanismer mod DNA-skader. Indtagelse af fødevarer forurenet med miljøforureninger, der er knyttet til fødevarernes oprindelse, vækst, høst, transport, opbevaring, emballering, forarbejdning og tilberedning kan også ændre effekten af eksponering for luftforurening. Trafikrelateret luftforurening og forureninger i kosten regnes for at være de mest betydningsfulde bidragydere fra det moderne ydre miljø til den generelle befolknings risiko for udvikling af kræft

På trods af det er en vurdering af effekter af transplacentale miljøforureninger fra trafikrelateret luftforurening via biomarkørmålinger i par bestående af mor og nyfødt barn sideløbende med en vurdering af maternel kost endnu ikke blevet udført.

Formålet med forfatterens ph.d.-studie var at undersøge potentielle samspil mellem udvalgte eksponeringer i det ydre, materielle og føtale miljø i en velkarakteriseret studiepopulation af par bestående af mødre og deres nyfødte børn. Hypotesen var, at når gravide kvinder eksponeres for miljøforureninger fra luft og kost, induceres biologiske mekanismer af den interne eksponering, og som et resultat heraf kan effekter måles i de gravide kvinders blod og i navlestrengsblod.

Et tværsnitstudie med 99 frivillige, raske, myndige deltagende gravide kvinder med planlagte fødselsforløb med kejsersnit på Rigshospitalet fra december 2006 til december 2007 blev gennemført som en del af ph.d.-studiet (figur 1). Information fra materielle spørgeskemaer, tidsaktivitetsdagbøger, geografiske informationssystemer, adresseregistre, fødevarerdatabanken og medicinske journaler blev indsamlet. Indendørsluft i hjem hos 43 ikke-rygende familier blev målt over fem dage lige



Figur 1. Studiedesign.

op til fødslen. Biomarkører i samtidigt indsamlede og forarbejdede blodprøver, sammen med estimeret trafiktæthed omkring de gravide kvinders hjem, indendørsluftmålinger og støvprøver, estimerede maternelle kostindtag, informationer om helbred, livsstil, socioøkonomisk baggrund, og fødselskarakteristika blev analyseret.

Effekter på DNA, som følge af eksponering for trafikrelateret luftforurening, blev undersøgt. Mere nøjagtigt blev DNA-skader, relateret til genotoksisk eksponering, og som kan føre til udviklingen af kræft, målt som "bulky" DNA-addukter og mikrokerner (MN), som er to relevante og veletablerede biomarkører. Niveaue af "bulky" DNA-addukter afspejler genotoksisk eksponering som følge af individuel absorption af f.eks. PAH'er og stegemutagener, metabolisme og interaktion med DNA. MN dannes som et resultat af kromosombrud eller kromosomtab og afspejler genetisk instabilitet, som påvirkes af genotoksiske og ikke-genotoksiske eksponeringer, mikronæringsstoffer og alder samt individuel sårbarhed. For både "bulky" DNA-addukter og MN er der fundet sammenhæng med kræft i prospektive studier. Signifikante uønskede effekter af at bo nær

middel og høj trafiktæthed blev fundet på "bulky" DNA-niveaue og i de nyfødtes MN-hyppighed (tabel 1). Mødrenes MN-hyppighed steg med alderen, og der var ingen sammenhæng i MN-forekomsten mellem mødrene og deres nyfødte. Derimod tyder det på, at dannelsen af "bulky" DNA-addukter sker ens i mødrene og deres nyfødte børn, og at genotoksisk eksponering overføres via placenta fra mor til barn. Såfremt de forhøjede MN-hyppigheder (over det spontane baggrundsniveau) set blandt de nyfødte forudsiger helbredstilstanden senere hen, som det ses blandt voksne, anbefales det at forebygge maternel eksponering for trafikrelateret luftforurening under graviditeten.

Samspillet mellem hormonforstyrrende eksponeringer og fødselskarakteristika er undersøgt gennem analyser af maternelle blodprøver og navlestrengsblod. Chemical-activated luciferase expression (CALUX) *in vitro* reporter gen bioassay blev brugt som markør for dioxin-, østrogen- og androgenlignende eksponeringer afspejlet som sum af multiple eksponeringer af ydre og indre oprindelse i plasma via *in vitro* interaktion med henholdsvis aryl hydrocarbon, østrogen alpha og androgen receptoren. Positive korrelationer mellem alle eksponeringerne

Tabel 1. Eksposering og demografisk karakteristika opdelt efter bopæl tæt på lav, middel og høj trafikthed.

Karakteristika	Lav	Middel	Høj	χ^2
Trafiktæthed ^a	121.4 ± 1105.3 (32)	977.8 ± 1962.3 (36) **	3960.7 ± 4140.3 (31) **	
Indendørs NO ₂ (42 hjem) (µg/m ³)	13.14 ± 6.58 (20)	16.65 ± 9.33 (11)	17.66 ± 7.40 (17)	
Husstøvs PAHer (42 hjem) (ng/g)	3231.80 ± 2247.49 (20)	2917.65 ± 3766.88 (11)	3783.55 ± 3907.44(18)	
Husstøvs kræftfremkaldende PAHer ^b (ng/g)	720.50 ± 654.66 (20)	690.60 ± 1322.92 (11)	1025.90 ± 1295.14 (18)	
Selvrapporteret trafikthed (lav/høj)	(22/10)	(13/23)	(7/25)	0.001
Type hjem (lejlighed/hus)	(8/23)	(26/9)	(26/3)	<0.001
Etage (stuen/over stue niveau)	(14/15)	(17/29)	(3/26)	0.01
Brug af gas komfur (nej/ja)	(22/9)	(13/22)	(9/21)	0.01
Brug af pejs (sjældent/ofte)	(29/2)	(33/1)	(29/1)	0.74
Maternel rygning under graviditeten (nej/ja)	(30/2)	(32/3)	(29/1)	0.69
Maternal eksrygning (nej/ja)	(16/15)	(14/22)	(13/17)	0.59
Maternal udsættelse for passiv rygning (nej/ja)	(20/11) (20/15)	(11/17)	0.62	
Maternal alder (år)	33.5 ± 4.0 (32)	33.0 ± 4.6 (36)	34.0 ± 4.6 (31)	
Førgraviditets vægt (kg)	63.0 ± 10.9 (31)	60.0 ± 15.5 (36)	65.8 ± 11.3 (30)	
Maternal uddannelse (lang/kort)	(24/7)	(25/8)	(23/7)	0.94
Motion under graviditeten (ofte/sjælden)	(16/15)	(26/9)	(18/11)	0.21
Vitaminpiller (nogle gange/aldrig)	(28/5)	(28/8)	(25/7)	0.69
Maternal RBC-folat (nmol/l)	730 ± 685 (26)	399 ± 374 (28)	528 ± 304 (26)	
Navlestrengs RBC- folat (nmol/l)	815 ± 581 (22)	719 ± 578 (24)	861 ± 441 (24)	
Maternal plasma vitamin B ₁₂ (pmol/l)	251 ± 139 (7)	181 ± 72 (16)	192 ± 27 (7)	
Navlestrengs plasma vitamin B ₁₂ (pmol/l)	251 ± 92 (7)	246 ± 164 (16)	225 ± 77 (7)	
Fødselsårstid (sommer/vinter)	(13/20)	(16/20)	(20/13)	0.25
Nyfødtes køn (pige/dreng)	(15/13)	(14/17)	(17/15)	0.75
Gestationsalder (dage)	271.0 ± 7.7(31)	270.0 ± 6.3 (34)	272.0 ± 5.3 (29)	
Maternal bulky DNA addukter (n/10 ⁸ nt)	1.29 ± 0.68 (26)	1.76 ± 0.80 (31) **	1.34 ± 0.81 (29)	
Navlestrengs bulky DNA addukter (n/10 ⁸ nt)	1.24 ± 0.64 (25)	1.81 ± 0.78 (28) **	1.30 ± 0.85 (26)	
Maternal MN hyppighed (MNBN ‰) ^c	6.88 ± 4.23 (28)	7.21 ± 2.97 (29)	6.50 ± 2.52 (29)	
Navlestrengs MN hyppighed (MNBN ‰)	2.91 ± 1.78 (23)	2.67 ± 2.11 (21)	4.29 ± 2.06 (23) **	

Median ± S.D. (% ud af hele studiepopulationen) ^a Trafik tæthed som køretøj*km/24 timer; lav, < 400; middel, 400-2500 og høj > 2500; ^b Husstøvs kræftfremkaldende PAHer inkluderer benz[a]anthracen, benzo[a]pyren, benz[b]k]fluoranthener, chrysen+triphenylen, dibenzothiophen og indeno(1,2,3-cd)pyren; ^c MNBN, MN hyppig per 1000 binucleatede celler; ** P-værdi < 0.01 og ^(*) P-værdi = 0.07 begge fra Wilcoxon Signed Ranks Test (Two-tailed); χ^2 Fishers chi-square Test blev brugt til at teste uafhængigheden af kategoriske data.

i maternelt og føtalt plasma peger på transplacental udveksling. Der var endvidere positiv sammenhæng mellem MN-hyppighed og dioxinlignende aktivitet samt med fødselslængde og androgenlignende aktivitet i navlestrengsprøverne, men ikke i mødrenes blod.

Kostens indflydelse på dioxinlignende aktivitet blev undersøgt ved hjælp af kostspørgeskemaer i det tredje studie. Der blev ikke fundet tydelige sammenhænge mellem estimeret dagligt indtag og dioxinlignende aktivitet i maternel plasma. De målte niveauer var af samme størrelsesorden som målt i plasma i en gruppe gravide fra *Bedre Sundhed for mor og barn kohorten*, og det tyder på, at eksponeringen for dioxinlignende stoffer er uændret fra 1998-2007.

Resultaterne af disse undersøgelser viser, at eksponering af fostret gennem morens blod re-

sulterer i målbare DNA-skader. Studiet bakker op om anvendelsen af biomarkører i navlestrengsblod fra mennesker, da de dels kan indsamles på en ikke-invasiv måde efter informeret samtykke og derved tilvejebringer en detaljeret vurdering af eksponering for miljøforureninger før fødslen. Endelig er der indsamlet og forberedt materiale for fremtidig forskning om de potentielle disproportionale påvirkninger intrauterin eksponering for miljøforureninger kan have på eksponerede børns helbred.

Yderligere oplysninger: Marie Pedersen, m.pedersen@pubhealth.ku.dk

Litteratur

Pedersen M, Wichmann J, Autrup H, Dang DA, Decordier I, Hvidberg M, Bossi R, Jakobsen J, Loft S, Knudsen LE. *Increased micronuclei and bulky DNA adducts in cord blood after maternal exposure to traffic-related air pollution*. Environ Res (in press).

Sundhedseffekter af fysisk aktivitet hos børn: Hvilke tiltag kan foreslås?

Af Lars Bo Andersen, Institut for Idræt og Biomekanik, Syddansk Universitet.

Introduktion

Sundhed hos børn er ikke nogen let størrelse at definere i epidemiologisk sammenhæng. Livsstilsygdomme grundlægges i børneårene, men manifesteres først senere i livet. Dette giver en del udfordringer, fordi vurderingen af hvilke tiltag, der er sunde, nødvendiggør, at en graderet sundhedstilstand kan måles. Sundhed forstået i bred forstand indeholder psykiske, sociale og biologiske grader af funktion, som hver især er vigtige for barnet, og hvor hver type af sundhedsparameter kræver en grundig fagspecifik viden at vurdere.

Den sundhedsparameter, som denne artikel har valgt at vurdere tiltag op imod, er metabolsk sundhed, dvs. de biologiske parametre, der direkte eller indirekte har betydning for risiko for befolkningssygdomme, som f.eks. hypertension, hjertesygdom (CVD), diabetes type 2 og overvægt. De centrale biologiske parametre, som man traditionelt har målt på, er blodtryk, insulinfølsomhed, blodlipider og overvægt. Hver af parametrene opfattes som risikofaktorer for CVD, og et sammenfald af høje niveauer i disse parametre er blevet betegnet metabolsk syndrom (MetS) (1).

Stigningen i antallet af overvægtige børn er blevet tolket som et tegn på, at sundhedstilstanden hos danske børn er forværret markant i forhold til tidligere. Imidlertid er BMI kun en af indikatorerne for den metabolske sundhed, og et forøget BMI hos normale børn kan skyldes en tidligere vækst, som igen kan være forårsaget af en forbedret ernæring. Der er dog ringe tvivl om, at antallet af børn med meget høj BMI er steget, og dette er ikke noget sundhedstegn. Ovenstående peger dog på, at problemet er mere komplekst end det ofte fremstilles.

Niveauet i CVD risikofaktorer varierer med alder og køn. Dette faktum har medført, at man i nogle parametre har valgt at beskrive grænseværdier for hver aldersgruppe for hvad der er usundt. Dette er gjort af International Obesity Task Force for BMI (2), og det er også forsøgt med MetS (3). Imidlertid er sundhedstilstanden ikke et enten/eller, men en graderet størrelse, og cutpoints er kun skabt, fordi lægen har lettere ved at forholde sig til et cutpoint i sin vurdering af, om der skal medicineres. Hos børn, hvor man alligevel ikke medicinere, giver det mere mening at graduere sundhedstilstanden.

Uanset hvilken metode man vælger, så er det væsentligt, at der er nogle fysiologiske grunde til at mange risikofaktorer stiger i det samme individ, og disse fysiologiske grunde er relateret til livsstil. Rent matematisk er det muligt at beregne antallet af individer, hvor risikofaktorerne ikke er uafhængigt fordelt, og denne viden benyttes til at definere, hvad der er sundt eller usundt. Som mål for om et tiltag har positiv effekt eller ej har vi gennem de senere år udviklet metoder til at konstruere en sammensat metabolsk score baseret på summen af z-skorer for de enkelte CVD risikofaktorer (4). En z-skore er blot en standardisering af en variabel ud fra middelværdien og standardafvigelsen i populationen. Denne score har vist sig nyttig i vurderingen af det enkelte barns metabolske sundhedstilstand, og det har gjort det muligt at vurdere effekten af interventioner samt associationer mellem adfærd, fysisk form, og overvægt på den ene side og sundhedstilstand på den anden.

Jeg vil i det følgende benytte betegnelsen MetS for ophobning af CVD risikofaktorer.

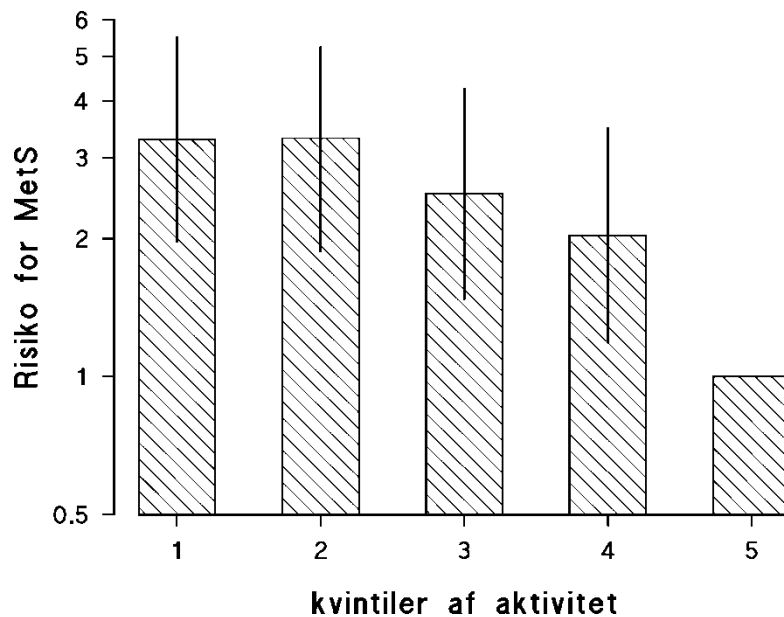


Fig 1. Risiko for MetS i relation til objektivt målt fysisk aktivitetsniveau (efter figur fra Andersen et al, Lancet 2006).

Fysiologiske mekanismer relateret til fysisk aktivitet og associeret med CVD risikofaktorer

Fysisk aktivitet medfører akutte ændringer, som påvirker CVD risikofaktorerne. Ligeledes sker der længerevarende fysiologiske ændringer, når træningstilstanden forbedres gennem vedvarende træning.

Nogle af de mest centrale ændringer ved fysisk aktivitet er en forbedring af følsomheden af insulin og adrenalin, som begge er hormoner, der regulerer stofskiftet. Insulins primære funktion er at regulere blodsukkeret, men samtidig fremmer det fedtdeponering, ligesom det påvirker både blodlipider og blodtryk. Muskelcellen er helt central, fordi 80-90 % af det sukker, vi indtager med føden, bliver deponeret i muskelcellerne. Forbedres insulinfølsomheden, så behøver vi mindre insulin til at regulere blodsukkeret, hvilket har en gunstig indflydelse på deponering af fedt samt på CVD risikofaktorerne. Vi måler således særdeles stærke sammenhænge mellem MetS og konditionstal

(se senere). Udviklingen af fedme foregår dog så gradvist, at det er vanskeligt at måle sammenhængen mellem aktivitetsniveau, som er en adfærd, der fluktuerer meget, når det er målt over korte tidsrum, og udviklingen af fedme.

Sammenhængen mellem konditionstal og overvægt er en del stærkere, fordi konditionstallet er et bedre mål for den fysiske aktivitet over de seneste måneder. Der er i dag enighed om, at overvægt og fysisk inaktivitet har uafhængige effekter på insulinfølsomhed og MetS, men sammenhængene er meget komplekse, bl.a. fordi de påvirker hinanden indbyrdes. Insulinfølsomheden i muskelcellen kan påvirkes af stoffer, der udskilles fra fedtcellerne (cytokiner), samt af muskelcellemembranens sammensætning af fedtsyrer, hvilket både afhænger af kostens sammensætning og af det fysiske aktivitetsniveau, idet musklen ved fysisk aktivitet vil forbrænde de mættede fedtsyrer førend de umættede. Det er således en akademisk diskussion, om overvægt eller fysisk inaktivitet er mest skadelig, og det kan undre, at en del forskere mener, at overvægt er den primære

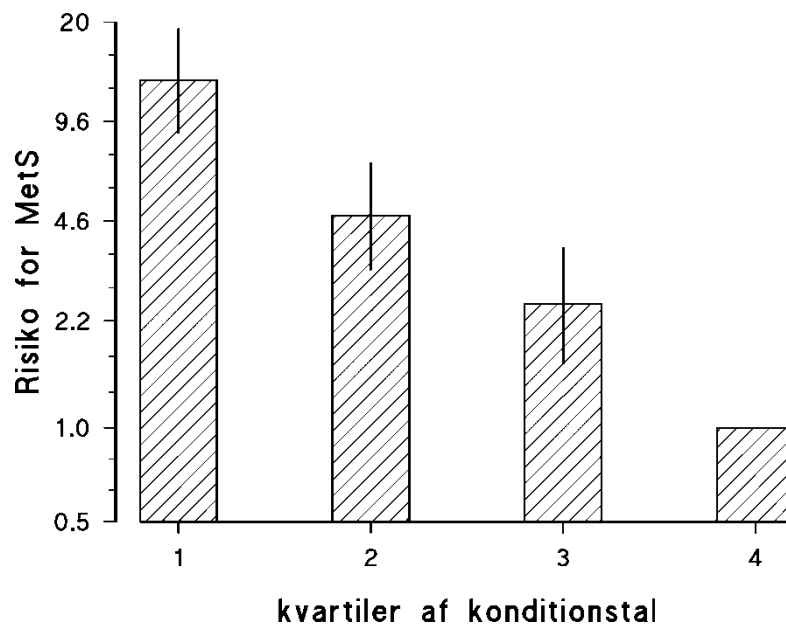


Fig 2. Odds ratio for at have MetS i kvartiler af konditionstal (efter figur fra Anderssen et al. 2007, Eur J Card Prev Rehab, 2007).

årsag til diabetes type 2, selvom det primært er insulins virkning på muskelcellernes funktion, der forringes.

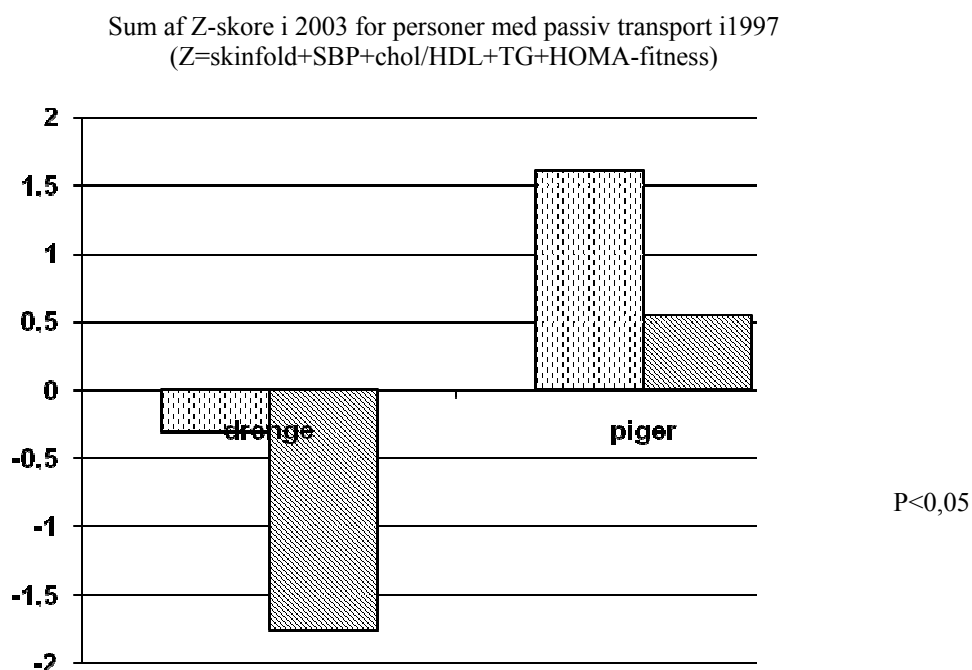
Fysisk aktivitet virker positivt på CVD risikofaktorniveauet uafhængigt af insulinfølsomheden. Det kan kort nævnes, at sukker transporteres ind i muskelcellen, når den kontraherer sig, uafhængigt af tilstedeværelsen af insulin. Ligeledes er en vigtig effekt af aerob træning en forøgelse af kapillærtæthed og mitokondrietæthed. Den forøgede kapillærtæthed medfører forøget dannelse af lipoproteinlipase, et enzym, som spalter LDL kolesterol, og øgede mitokondrier sikrer en større forbrænding af fedt (5).

Uanset hvad mekanismerne er, så medfører fysisk inaktivitet en ophobning af CVD risikofaktorer (MetS), som er målbar selv hos børn, og nogle børn kan med stor sikkerhed udpeges med risiko. I et projekt, hvor vi målte CVD risikofaktorer på børn, fandt vi således en samlet z-skore for 7 CVD risikofaktorer på 21 hos et barn, hvilket svarer til, at dette barn i gennemsnit havde 3 standardafvigelse over gennemsnittet af populationen i hver risikofaktor.

Sammenhæng mellem MetS, fysisk aktivitet, konditionstal og overvægt

En stor del af de eksisterende tværnsitsstudier har ikke været i stand til at påvise sammenhænge mellem enkelte CVD risikofaktorer og fysisk aktivitet. Dette skyldes manglende metoder til at registrere fysisk aktivitet, som er en kompleks adfærd, der varierer meget over tid. Med indførelsen af en sammensat CVD risikofaktor skore og forbedrede metoder til måling af fysisk aktivitet ved at benytte accelerometre, er sammenhængen mellem MetS og inaktivitet imidlertid klar. Andersen et al. viste i 2006, at de mindst aktive havde 3 gange forøget risiko for MetS (4).

I de samme data fra European Youth Heart Study (EYHS) publiceredes senere sammenhængen mellem fysisk form og MetS (6). Det fremgår, at denne sammenhæng er væsentlig stærkere, men det er dog ikke ensbetydende med, at et højt konditionstal er vigtigere. Det kan ligeså godt afspejle, at konditionstal måles med meget større sikkerhed og kun fluktuerer efter længere tids ændring i fysisk aktivitetsniveau.



Figur 3: Data fra European Youth Heart Study (børn fra Odense). Figuren viser, at de børn, der begyndte at cykle (højre søjle), havde en signifikant bedre CVD risikofaktor profil end dem, der ikke cyklede til skole (venstre søjle).

I en sidste analyse fra EYHS fandtes, at sammenhængene mellem aktivitet, kondition og overvægt i forhold til MetS bestod uafhængigt af hinanden (7). Der er således meget, der taler for, at fysisk inaktivitet er lige så alvorlig en biologisk risikofaktor hos børn som overvægt, men med den forskel, at overvægt er visuel, hvorimod inaktivitet er usynlig.

Hvilke tiltag virker

Det er vigtigt at slå fast, at MetS kun optræder hos 10-15 % af børnene, hvilket betyder, at det i forhold til MetS primært er interessant, om man kan øge fysisk aktivitetsniveau hos de mindst aktive børn. Fysisk aktivitet har en række andre effekter, som mere aktive børn også har glæde af, men i relation til den valgte problemstilling er det vigtigt, at tiltag aktiverer de mindst aktive. Kun få tiltag sikrer, at de mindst aktive forøger deres aktivitetsniveau og dermed forbedrer deres metaboliske sundhedstilstand. Blandt de vigtigste tiltag er en forøgelse

af den obligatoriske idræt i skolen. Ligeledes er der lovende resultater på forøgelse af cykling som transportmiddel.

De tidligste skolebaserede interventioner med forøgelse af idræt i skolen viste meget svage eller ingen effekter (8). En væsentlig årsag til dette er, at det er vanskeligt at kontrollere, at aktivitetsniveauet stiger, både i mængde og intensitet, i studier, hvor de almindelige idrætslærere skal implementere interventionen. Ligeledes har der været stor usikkerhed om, hvor meget stimulus, der skulle til for at skabe en forbedring, og endelig inkluderer de fleste skolebaserede undersøgelser et stort antal børn, der har et højt konditionsniveau inden interventionen starter, og dermed kun har lille potentiale for forbedring.

Vi gennemførte fra 2001 til 2004 en intervention i Ballerup kommune, hvor Tårnby kommunes børn fungerede som kontrolgruppe. Det lykkedes os at påvise statistisk signifikante for-

bedringer f.eks. i insulinsensitivitet, men ændringerne var små (9). Interventionen bestod i en forøgelse af idrætstimerne fra en dobbelttime til 2 dobbelttimer om ugen, samt opgradering af faciliteter og efteruddannelse af lærere.

På baggrund af de beskedne resultater i dette projekt startede vi en væsentlig mere intensiv intervention i Sogndal (Norge) med 1 times daglig fysisk aktivitet, overvejende gennemført som udendørs leg. Denne intervention viste markante forbedringer i konditionstal på 9 % for hele populationen, men størst forbedringer hos børnene med lavest udgangspunkt (indsendt til tidsskrift). Forbedringer af denne størrelse afspejles i et stort fald i risiko for MetS. Meget tyder således på, at skoleinterventioner kan virke, men at det eksisterende timetal er for lavt. Et lignende randomiseret forsøg i Schweiz underbygger resultaterne fra Sogndal, men dette studie er heller ikke publiceret endnu.

Et andet alternativ til at aktivere de mindst aktive børn er gennem daglige aktiviteter, hvor Danmark udmærker sig ved muligheden for at cykle til skole uden større risiko for færdselsuheld. Vi har derfor analyseret, om der skulle være sammenhæng mellem transportvaner, fysisk aktivitet, fysisk form og MetS.

Resultaterne er samstemmende for flere forskellige kohorter, vi har analyseret, og børn, der cykler til skole, er i bedre fysisk form end børn, der transporteres passivt eller går. I tværsnitsanalyser finder vi 8 % højere konditionstal hos cyklisterne (10). Data tyder på, at forskellen skyldes cykelvanerne, fordi andre fysiske parametre, der ikke forventes at påvirkes af cykling, ikke er forskellige mellem grupperne (11). I en longitudinal analyse selekterede vi de børn, der som 9-årige ikke cyklede til skole. De, der frem til de var 15 år ændrede transportvaner til at cykle til skole, havde 9 % højere kondition som 15-årige end dem, der stadig gik eller transporteredes passivt (12). I endnu upublicerede data fra disse undersøgelser kan vi se, at forbedringerne også afspejles i MetS risikoskore.

Konklusion

Mange børn helt ned til 9-års alderen (10-15 %) viser en forøget risiko for senere i livet at få hjertesygdom vurderet ud fra deres CVD risikofaktorprofil. Flere tiltag er mulige for at aktivere de mindst aktive børn, hvoraf øget antal idrætstimer og cykling som transport til skole er 2 af mulighederne. Den forøgede aktivitet afspejles også i forbedret CVD risikofaktorprofil, og med de observerede trends i fedme og fysisk inaktivitet kan det anbefales at forsøge forebyggelse så tidligt som muligt.

Yderligere oplysninger: Lars Bo Andersen, lboandersen@health.sdu.dk

Referencer

1. Reaven GM. *Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition*. *Annu Rev Med* 1993;44:121-31.
2. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. *Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey*. *BMJ* 2000;320:1240-3.
3. McMurray RG, Andersen LB. *The influence of exercise on the metabolic syndrome in youth: A review*. *Am J Lifestyle Med* 2009; in press.
4. Andersen LB, Harro M, Sardinha LB, Froberg K, Ekelund U, Brage S et al. *Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study)*. *Lancet* 2006;368:299-304.
5. Saltin B, Helge JW. *Skeletmuskulaturens metaboliske kapacitet og sundhed*. *Ugeskr Læger* 2000;162:2159-64.
6. Anderssen SA, Cooper AR, Riddoch C, Sardinha LB, Harro M, Brage S et al. *Low cardiorespiratory fitness is a strong predictor for clustering of cardiovascular disease risk factors in children independent of country, age and sex*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14:526-31.

-
7. Andersen LB, Sardinha LB, Froberg K, Riddoch CJ, Page AS, Anderssen SA. *Fitness, fatness and clustering of cardiovascular risk factors in children from Denmark, Estonia and Portugal: the European Youth Heart Study*. Int J Pediatr Obes 2008;3 Suppl 1:58-66.
 8. Kemper HCG, Ras KGA, Snel J, Splinter PG, Taccocchio LWC, Verschuur R. *Effect of 5 versus 3 lessons a week of physical education on the development of 12 and 13 year old school boys*. J Sports Med Phys Fitness 1978;156: 319-26.
 9. Andersen LB, Froberg K. *Sundhedsmæssige aspekter af fysisk aktivitet hos børn - et 3 årigt forsøg med 2 kommuner fra København: Ballerup og Tårnby*. In: Andersen LB, Froberg K. 2006. ISBN: 87-7676-402-8 København, Sundhedsstyrelsen.
 10. Cooper AR, Wedderkopp N, Wang H, Andersen LB, Froberg K, Page AS. *Active travel to school and cardiovascular fitness in Danish children and adolescents*. Med Sci Sports Exerc 2006;38:1724-31.
 11. Andersen LB, Lawlor DA, Cooper AR, Froberg K, Anderssen SA. *Physical fitness in relation to transport to school in adolescents: the Danish youth and sports study*. Scand J Med Sci Sports 2008; (early online).
 12. Cooper AR, Wedderkopp N, Jago R, Kristensen PL, Moller NC, Froberg K et al. *Longitudinal associations of cycling to school with adolescent fitness*. Prev Med 2008;4:324-8. Set på internet.

CAMB - Copenhagen Aging and Midlife Biobank. Perspektiver for fremtidig forskning.

Af Kirsten Avlund^{1,2,3}, Helle Bruunsgaard⁴, Ulla Christensen¹, Nils-Erik Fiehn⁵, Åse Marie Hansen^{1,6}, Poul Holm-Pedersen⁵, Eva Jepsen¹, Drude Molbo¹, Erik Lykke Mortensen^{1,2,7}, Merete Osler^{1,2,3,8} og Rikke Lund^{1,2}

Etablering af en ny forskningsbiobank på tre eksisterende kohorter

Internationalt set står Danmark stærkt i den epidemiologiske forskning på grund af den direkte adgang til databaser af høj kvalitet med stor bredde i sociale, biologiske og helbredsmæssige forhold. Eksistensen af personregistreringen CPR gør det lettere at gennemføre populationsundersøgelser, herunder i særlig grad kohortestudier med næsten komplet follow-up. Disse unikke betingelser er baggrunden for det synspunkt, at "Denmark is the epidemiologist's dream" (1).

Forskergruppen ved Institut for Folkesundhedsvidenskab og Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet ved Københavns Universitet har adgang til flere kohortestudier med kliniske og biomedicinske data, i op til 50 års forløb, hvilket giver basis for at studere aldringsprocesser i et livsforløbsperspektiv. En væsentlig del af forskergruppens gerontologiske forskning er baseret på kohortestudier, der omfatter personer, som på nuværende tidspunkt er gamle (f.eks. aldringsstu-

dierne ved Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed i Glostrup). Disse eksisterende data er unikke på mange måder, men de er ikke optimale, først og fremmest fordi de omfatter relativt få personer (f.eks. 1914-kohorten i Glostrup, se nedenfor).

Forskergruppen har imidlertid også adgang til data fra store kohorter, der omfatter midaldrende personer: (1) Metropolit Kohorten (n = 11,532), (2) Marginaliseringsprojektet (Danish Longitudinal Study on Work, Unemployment and Health) (n = 9,938), og (3) Rigshospitalets Mor Barn kohorte (n = 9,125). Disse databaser er via CPR-registret koblet op til Dødsårsagsregistret, Det Psykiatriske Centralregister, Landspatientregistret, Lægemiddelregistret og Danmarks Statistik. Efter en mangeårig planlægningsfase er vi nu i gang med at etablere en forskningsbiobank, The Copenhagen Aging and Midlife Biobank (CAMB), baseret på disse tre kohorter.

Der er to hovedgrunde til at etablere en stor biobank på personer midt i livet. For det første vil en udbygning af disse tre kohorter give mulighed for adskillige fremtidige projekter, især inden for aldringsforskning. De kohorter, som hidtil er anvendt i aldringsforskning, er som nævnt begrænset af små sample størrelser ved baseline. Dette har resulteret i statistiske styrkeproblemer, især når eksponeringen undersøges over flere år. Et eksempel er data baseret på 1914-kohorten fra Glostrup, som omfatter et meget bredt spektrum af biologiske, kognitive, helbredsmæssige og sociale variabler fra midt i - til sent i livet. Mens sample størrelsen ved 50-årsalderen (i 1964) tillod forholdsvis detaljerede analyser (n = 802), medførte naturligt

¹ Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.

² Center for Sund Aldring, Københavns Universitet.

³ Dansk Center for Aldringsforskning, Syddansk, Aarhus og Københavns Universitet.

⁴ Center for Inflammation og Metabolisme, Rigshospitalet.

⁵ Odontologisk Institut, Københavns Universitet.

⁶ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

⁷ Institut for Sygdomsforebyggelse, Region Hovedstaden.

⁸ Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed

bortfald ved genundersøgelserne efter 30, 35 og 40 år en anselig indskrænkning af studiepopulationens størrelse og dermed den statistiske styrke. Derfor er det nødvendigt med en meget større studiepopulation af midaldrende, hvis man vil bevare en rimelig størrelse på populationen, når den er blevet gammel.

For det andet findes der ingen eksisterende kohorteundersøgelser, der giver mulighed for at undersøge den samlede indflydelse af biologiske, kognitive, fysiske og sociale faktorer i barndom, ungdom og tidlig voksenalder på tidlige aldringsindikatorer, herunder inflammatoriske processer. For fuldt ud at udnytte den rigdom af informationer om faktorer tidligere i livet på de tre kohorter er det nødvendigt at indsamle data om tidlig aldring hos midaldrende personer.

Den nye biologiske og psykosociale database omfatter deltagere fra Metropolitkohorten, Rigshospitalets Mor Barn kohorte og Marginaliseringsprojektet. Disse tre databaser har hver deres særlige fordele. Metropolit Studiet (2) har enestående data om kognitiv funktion og socioøkonomiske faktorer i barndom og tidlig voksenalder, men er begrænset til mænd født i hovedstadsområdet. Rigshospitalets Mor Barn kohorte (3) har stærke data om prænatale, perinatale og tidlige postnatale forhold, men er begrænset til individer født på Rigshospitalet fra 1959-61. Deltagere i Marginaliseringsprojektet (4) er repræsentative for den danske befolkning, født 1949 og 1959 og har bl.a. væsentlige data om depression. Den igangværende udbygning af disse tre databaser vil give enestående muligheder for at forbinde biologiske og psykosociale data med allerede eksisterende data fra registre og spørgeskemaer.

Formål og baggrund

Det overordnede formål med dette projekt er at etablere the Copenhagen Aging and Midlife Biobank (CAMB), en database, inkl. en forskningsbiobank, som omfatter midaldrende personer, og hvor fokus er på biologiske, psykiske og sociale faktorer, for at studere aldringsprocesser over hele livsforløbet.

CAMB vil komme til at danne basis for en række forskningsprojekter om livsforløbets betydning for tidlige aldringsprocesser. I første omgang er de specifikke formål at undersøge:

1. Om inflammation midt i livet er relateret til andre tidlige aldringsindikatorer (komorbiditet, specifikke sygdomme, muskelstyrke, oral sundhed, kognitiv funktionsnedsættelse, fysisk funktionsevnetab og træthed).
2. Hvordan biologiske, psykiske og sociale faktorer i barndom og ungdom påvirker inflammation hos midaldrende mænd og kvinder.
3. Hvordan faktorer i arbejdslivet er relateret til tidlige aldringsindikatorer (komorbiditet, specifikke sygdomme, muskelstyrke, oral sundhed, kognitiv funktionsnedsættelse, fysisk funktionsevnetab og træthed) hos midaldrende mænd og kvinder.
4. Om inflammationsprocesser hos midaldrende mænd og kvinder modificerer den indflydelse, biologiske, psykiske og sociale faktorer i barndom/ungdom har på tidlige aldringstegn.
5. Om inflammation hos midaldrende er prædiktivt for tidlig aldring.
6. Hvilken rolle det medfødte immunsystem spiller i forbindelse med kroniske inflammationstilstande, paradentose og tidlige aldringsprocesser.

Kronisk inflammation - et tidligt aldringstegn?

Den nye database vil i første omgang blive anvendt i en række forskningsprojekter, som har fokus på kronisk inflammation som et tidligt tegn på aldring. Inflammatoriske processer menes at være impliceret i eller være prædiktive for kronisk sygdom og andre aldringsfaktorer (5), såsom kardiovaskulær sygdom (6), osteoartrose, demens (7), svækkelse (8), muskeltab (9), fysiske funktionsbegrænsninger (9), funktionsevnetab (10) og dødelighed (11). Disse

sammenhænge er muligvis forårsaget af ændrede profiler af cytokinerne på grund af aldring af det medfødte immunsystem og/eller af ikke-immune celletyper, og/eller af aldersrelaterede ændringer i kropssammensætningen (5). Der er også stærk evidens for at inflammatoriske processer i parodontiet er relateret til kardiovaskulær sygdom (12), apopleksi (13), diabetes mellitus, lungesygdom (14) og muskelstyrke (15). Sammenhængen mellem parodontal inflammation og kardiovaskulær sygdom og apopleksi er en mulighed og støttes af data om systemiske markører for inflammation (16). Det vides ikke, i hvilken grad parodontal inflammation er en kilde til inflammatorisk stress, som igen fører til øget sygelighed, funktionsevnetab og dødelighed hos gamle.

Det er en særlig udfordring at inddrage mål for inflammatoriske processer i studier af indflydelse af livsforløbsfaktorer på aldringsprocessen. Det er i stigende grad anerkendt, at aldringsprocessen formes gennem hele livsforløbet, ikke kun sent i livet. Belastninger i barndom, ungdom og tidlig voksenalder (f.eks. sygdom, fattigdom, lav uddannelse, belastende arbejdsmiljø) øger risikoen for tidlig kronisk sygdom (f.eks. hjerte-kar-sygdom, lungesygdom, dårlig tandstatus) og komorbiditet, som omvendt øger risikoen for tidligt funktionsevnetab (17). Et antal psykologiske faktorer, især kognitiv funktion og psykisk sygdom, påvirker individets evne til at håndtere risikofaktorer for sygdom og funktionsevnetab og er dermed med til at forme aldringsprocessen.

Nyere forskning blandt populationer af gamle mennesker har antydning af en sammenhæng mellem socioøkonomiske faktorer og inflammatoriske processer (18), men også at inflammation måske kan forklare noget af sammenhængen mellem socioøkonomisk position og funktionsevnetab (19). Imidlertid har eksisterende forskning inden for dette område ikke adgang til kohorter, som er fulgt fra tidlig barndom til alderdom. Derfor er der begrænset viden om, hvordan biologiske, kognitive og sociale faktorer tidligt i livet påvirker helbredet som voksen og gammel. Mere specifikt, er det aldrig tidligere

undersøgt, om disse tidlige livsfaktorer er relateret til inflammationsmarkører midt i livet. Endvidere vides det ikke, om disse mulige livsforløbsprædiktorer er de samme for alle indikatorer for tidlig aldring - og hos både mænd og kvinder.

Inflammatoriske processer betragtes således i stigende grad som et biologisk mål for svækkelse, og ses således som en mulig biologisk indikator på de multiple dysreguleringer, som karakteriserer aldringsprocessen. Der er adskillige åbne spørgsmål. For det første vides det ikke, i hvilken grad indikatorer for inflammation er prædiktive for funktionsevnetab midt i livet. For det andet er der begrænset viden om sammenhængen mellem lokal kronisk inflammation (f.eks. i mundhulen) og generelle mål for inflammation (20), og om disse associationer varierer med alder og køn. For det tredje vides det ikke, om inflammatoriske processer er relateret til andre tidlige aldringsindikatorer, f.eks. selvrapporeret svækkelse, komorbiditet, fysiologisk svækkelse og tidlige tegn på funktionsevnetab. Aldringsprocessen påvirkes af en lang række af sociale, kognitive og helbredsmæssige faktorer, som er i spil over hele livsforløbet (21), men sammenhængen mellem disse faktorer og inflammatoriske processer midt i livet mangler at blive undersøgt. Endelig, er der kun mangelfuld viden om konsekvenserne af inflammatoriske processer midt i livet og aldersrelaterede ændringer i sygdom, oral sundhed, fysisk funktionsbegrænsning og funktionsevnetab.

Deltagere

I alt vil ca 17.500 48-60-årige personer blive inviteret til at deltage i studiet (7.500 fra Metropolit Studiet, 4.000 fra Marginaliseringsprojektet, 6.000 fra Rigshospitalets Mor Barn kohorte). Vi håber, at mindst 8.000 siger ja til at deltage. Der er ingen eksklusionskriterier for at besvare spørgeskema, få taget blodprøve eller gennemføre kognitive tests. Generelle eksklusionskriterier for deltagelse i de fysiske tests er: Forhøjet blodtryk, tegn på angina pectoris, feber, indtagelse af lægeordineret hjerte/lungemedicin. Derudover er der specifikke

eksklusionskriterier ved test af rygstyrke, bugstyrke, håndgrebsstyrke og tandundersøgelse.

Metoder

Dataindsamlingen finder sted på Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA). Vi planlægger at gennemføre dataindsamlingen på ca. to år gennem en meget intensiv indsats med adskillige parallelle undersøgelser/teststationer. Dataindsamlingen omfatter blodprøver, kliniske undersøgelser, kognitive tests og et spørgeskema. En klinisk undersøgelse af mundhulen (antal tænder, paradentose og caries) bliver udført på en delpopulation.

Der vil blive foretaget løbende analyser af hæmoglobin, HbA1c, kolesterol, blodsukker samt hsCRP, mens de øvrige blodprøver vil blive opsamlet, opbevaret og analyseret, når dataindsamlingen er afsluttet. Det drejer sig om inflammatoriske og genetiske markører med mulig betydning for aldringsprocessen, herunder cytokiner i blodet, akut fase proteiner, andre proteiner i blodet og polymorfier i inflammatoriske gener.

De kliniske undersøgelser omfatter måling af højde, vægt, talje/hofte mål, fedtprocent, blodtryk, spirometri (lungefunktionstest), håndgrebsstyrke, maksimal muskelkraft, fleksibilitet i lænderyg, funktionstests (rejse/sætte sig, balancetest). Der bliver målt VO₂ Max (måling af maksimal iltoptagelse) i en delpopulation.

Muskelstyrke måles under en maximal volontær statisk muskelkontraktion (MVC) under håndgreb med et Jamar dynamometer (22), samt statisk for lænderyg- og bugmuskulatur (23). Hoppehøjde måles under et lodret afsæt på 2 ben (countermovement jump) på en AMTI kraftplatform (24). Flexibilitet måles som fingerspids afstand til tær under en rygfleksion. Funktionstest omfatter målt tid for at rejse-sætte sig gentagne gange indenfor 30 sek. Balance måles under 1-bensstand i 30 sek. på en AMTI kraftplatform, hvor sway arealet udtrykker evnen til at holde kroppens tyngdepunkt stabilt (25). VO₂-max estimeres ud fra en submaximal 6-min ergometercykeltest,

Åstrands 1-punkt test med alderskorrektion (26).

De kognitive tests måles med I-S-T 2000 R, som er en papir og blyant test, der kun kræver minimal instruktion og derfor er velegnet i befolkningsundersøgelser, hvor der ikke er mulighed for at gennemføre tests, som forudsætter medvirken af psykologer (27). Den fulde test består af 9 delprøver, hvoraf der til undersøgelsen er udvalgt tre delprøver. Det drejer sig om Sætningsfuldendelse (6 minutter), Analogier (7 minutter) og Talrækker (10 minutter). Disse delprøver tester overvejende verbale funktioner, og de er udvalgt under hensyn til den begrænsede tid til testning og under hensyn til, at det overordnede formål med den kognitive testning er at etablere en baseline for senere studier af aldersrelaterede ændringer i kognitiv funktion.

Tandundersøgelsen gennemføres ved undersøgelser på 2 parallelle tandklinikker, som hver er bemandet med en tandplejer og en klinikassistent. Forud for undersøgelsen har hver deltager udfyldt et spørgeskema vedrørende egen opfattelse af sundhed og sygdom i mundhulen. Undersøgelsen på tandklinikken omfatter paradentose- og cariesundersøgelse. Paradentoseundersøgelsen omfatter alle tilstedeværende tænder og inkluderer pochemål, blødning efter pochemåling samt gingiva-niveau med henblik på efterfølgende udregning af fæstetab. Registreringerne foretages på 6 lokalisationer rundt om hver tand. Cariesundersøgelsen omfatter registrering af primær- og sekundærcaries.

Spørgeskemaundersøgelsen omfatter spørgsmål om helbred, medicinforbrug, socioøkonomiske faktorer, arbejdsanamnese, livsbegivenheder, arbejdsevne, arbejdsmiljø, tidlige tegn på funktionsevnetab (28), træthed (29), psykisk funktion, sygdomme, sociale relationer, sundhedsadfærd og indeklime. De indsamlede data vil blive suppleret med oplysninger fra Sundhedsstyrelsens helbredsregistre, herunder Landspatientregistret.

Metodeovervejelser

Analyserne vil undersøge 1) de uafhængige effekter af og samspillet mellem sociale, kognitive og helbredsmæssige faktorer tidligere i livet på inflammation midt i livet og 2) den akkumulerede effekt af disse forskellige faktorer på inflammation midt i livet. Analyserne vil blive baseret på longitudinelle opfølgingsstudier, hvor information om individer er indsamlet på forskellige tidspunkter. Dette betyder, at det komplekse samspil mellem biologiske, psykiske og sociale variabler kan blive baseret på individuelle målinger og det vanskelige spørgsmål om årsagsretning vil blive støttet af den kronologiske rækkefølge af begivenhederne. Styrken ved de eksisterende data er, at en stor del af de relevante prædiktør- og udfaldsvariabler er målt på forskellige tidspunkter. Dette betyder, at det er muligt i adskillige af analyserne at studere den prædiktive værdi af ændringer i determinanter på ændringer i udfaldsmålet ved to eller flere tidspunkter. Gennem de seneste år er der udviklet metoder til at analysere sådanne ændringer, ligesom der er udviklet metoder til optimalt at udnytte gentagne målinger (30). Disse metoder vil blive anvendt sammen med de mere traditionelle regressionsmodeller.

Analyserne af sociale, kognitive og helbredsmæssige faktorer omfatter både hensyntagen til induktionstider fra eksponering til effekt og den kendsgerning, at årsager kan have forskellige effekter i forskellige perioder af livet. Endvidere er det hensigten at undersøge, om der er specifikke kritiske perioder, hvor specifikke risikofaktorer har særlig skadelig indvirkning på aldringsprocessen. Det involverer også hensyntagen til, om effekten af eksponering akkumuleres additivt over tid eller om tidligere eksponeringer ændrer modtageligheden for effekter af senere eksponeringer gennem antagonistisk/synergistisk interaktion (31).

Videnskabsetisk redegørelse

Alle de inkluderede kohorter er tidligere godkendt af de lokale videnskabsetiske komiteer. Derudover har de lokale videnskabsetiske ko-

miteer godkendt etablering af CAMB som en fælles database af de tre kohorter. Undersøgesdeltagerne modtager såvel skriftlig som mundtlig information og giver både skriftligt og mundtligt samtykke til at deltage. Deltagerens data beskyttes gennem hele projektets forløb, herunder også ved de opfølgende analyser af registerdata. Blodprøverne og alle andre data vil blive lagret i overensstemmelse med eksisterende regler. Der er ingen risici, ulemper eller bivirkninger forbundet med at deltage i undersøgelsen. Blodprøver tages af rutineret personale. Bortset fra risiko for at få et blåt mærke er der intet ubehag som følge af prøvetagning. Blodet analyseres for HDL-, og total-kolesterol, samt indikation for katabol aktivitet (HbA1c). Hvis der fremkommer nye væsentlige helbredsoplysninger om deltagerne ifm. dataindsamlingen, vil deltagerne blive kontak- tet, med mindre de har frabedt sig dette.

Datatilsynet

CAMB er anmeldt til Datatilsynet som en samlet database.

Styregruppen

Styregruppen for CAMB omfatter:

Professor dr.med. ph.d. Kirsten Avlund,
Institut for Folkesundhedsvidenskab,
Københavns Universitet (projektleder).

Reservelæge dr.med. ph.d. Helle Bruunsgaard,
Center for Inflammation og Metabolisme,
Rigshospitalet.

Lektor dr. et lic. odont. Nils-Erik Fiehn,
Odontologisk Institut, Københavns Universitet.

Seniorforsker cand. pharm. ph.d. Åse Marie Hansen,
Det Nationale Forskningscenter for
Arbejds miljø.

Professor dr. odont. Poul Holm-Pedersen,
Odontologisk Institut, Københavns Universitet.

Lektor læge ph.d. Rikke Lund, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet (co-projektleder, ansvarlig for Marginaliseringsprojektet sammen med lektor Ulla Christensen).

Lektor cand. psych. Erik Lykke Mortensen, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet (Ansvarlig for Rigshospitalets Mor-Barn Kohorte).

Professor læge dr.med. ph.d. Merete Osler (Ansvarlig for Metropolit-kohorten), Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed.

Økonomi

VELUX FONDEN har i alt doneret 19.474.000 kr til etablering af CAMB.

Hjemmeside

Der er udarbejdet en hjemmeside med information om CAMB, tidsbestilling, beskrivelse af testene samt relevante links.

Se www.camb.dk

Samarbejdsprojekter

Der er allerede planlagt flere samarbejdsprojekter baseret på data fra CAMB, bl.a. i samarbejde med DARC (Dansk Center for Aldringsforskning, Syddansk, Aarhus og Københavns Universiteter) og CESA (Center for Sund Aldring, Københavns Universitet).

Perspektiver

Dette nye datasæt med fokus på biologiske og kognitive variabler i disse tre kohorter vil udgøre en enestående mulighed for at studere 1) betydningen af biologiske faktorer (f.eks. inflammatoriske processer) midt i livet for aldringsprocessen, 2) betydningen af kognition og depression for inflammatoriske processer midt i livet, og 3) betydningen af præ- og perinatale faktorer, faktorer i barndom og tidlig voksenalder for inflammation midt i livet. Endvidere vil datasættet danne basis for utallige fremtidige studier relateret til de beskrevne temaer

om betydningen af biologiske, psykiske og sociale faktorer for tidlig aldring.

CAMB vil få et antal styrker, som er unikke i forhold til andre biobanker, især:

1. Anvendelsen af mange forskellige mål for aldringsprocessen: biomedicinske målinger, fysiologiske og kognitive tests, kliniske data og selvrappede skalaer.
2. Den meget store bredde af sociale, mentale og helbredsvariabler på forskellige tidspunkter tidligt i livet, som giver mulighed for utallige analyser om det komplekse samspil mellem disse faktorer og inflammationsprocesser og andre tidlige aldrings-tegn hos midaldrende.
3. Muligheden for at analysere effekten af forskellige typer af determinanter (biomedicinske data, data om oralt og fysisk helbred, psykologiske data, data om sundhedsadfærd og levevilkår) for inflammatoriske processer og andre tidlige aldrings-tegn midt i livet.
4. Muligheden for at undersøge om aldringsprocessen formes forskelligt hos mænd og kvinder.

Samarbejdspartnere

Opbygningen af CAMB foregår som et samarbejde mellem fire institutioner:

- Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
- Odontologisk Institut, Københavns Universitet
- Center for Inflammation og Metabolisme, Rigshospitalet
- Nationalt Forskningscenter for Arbejdsmiljø

Yderligere information: Kirsten Avlund,
K.Avlund@pubhealth.ku.dk

Referencer

1. Frank L. *Epidemiology. The epidemiologist's dream: Denmark*. Science 2003;301:163.
2. Osler M, Andersen AMN, Lund R et al. *The Metropolit project: background, aim and design*. Pediatr Perinat Epidemiol 2004;18:385-93.
3. Zachau-Christiansen B. *Development During the First Year of Life*. Helsingør: Poul Andersens Forlag, 1972.
4. Christensen U, Lund R, Damsgaard MT et al. *Cynical hostility, socioeconomic position, health behaviours and symptom load: a cross-sectional analysis in a Danish population-based study*. Psychosom Med 2004;66:572-7.
5. National Institute of Aging. *Workshop on Inflammation, Inflammatory Mediators, and Aging. Bethesda, Maryland*. Workshop Summary. National Institute of Aging, 2005.
6. Bruunsgaard H, Christiansen L, Pedersen AN et al. *The IL-6 – 174G > C polymorphism is associated with cardiovascular diseases and mortality in 80-year-old humans*. Exp Gerontol 2004a;39:255-61.
7. Bruunsgaard H, Benfield TL, Andersen-Ranberg K et al. *The tumor necrosis factor alpha – 308G> A polymorphism is associated with dementia in the oldest old*. J Am Geriatr Soc 2004b;52:1361-6.
8. Bruunsgaard H, Ladelund S, Pedersen AN et al. *Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people*. Clin Exp Immunol 2003;132:24-31.
9. Cesari M, Penninx BWJH, Pahor M et al. *Inflammatory markers and physical performance in older persons: The InCHIANTI Study*. J Gerontol Med Sci 2004;59A:242-8.
10. Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM et al. *Serum IL-6 level and the development of disability in older persons*. J Am Geriatr Soc 1999;47:639-46.
11. Roubenoff R, Parise H, Payette HA et al. *Cytokines, insulin-like growth factor I, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: The Framingham Heart Study*. Am J Med 2003;115:429-35.
12. Philstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. *Periodontal diseases*. Lancet 2005;366:1809-20.
13. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T et al. *Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque*. Stroke 2003;34:2120-30.
14. Taylor GW, Loesche WJ, Terpenning MS. *Impact of oral diseases on systemic health in the elderly: diabetes mellitus and aspiration pneumonia*. J Public Health Dent 2000;60:313-20.
15. Hamalainen P, Rantanen T, Keskinen M et al. *Oral health status and change in handgrip strength over a 5-year period in 80-year-old people*. Gerodontology 2004;21:155-60.
16. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G et al. *Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities Study*. Arch Intern Med 2003;163:1172-9.
17. Fried LP, Ferrucci L, Darer J et al. *Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care*. J Gerontol Med Sci 2004;59:255-63.
18. Koster A, Bosma H, Penninx BW et al. *Association of inflammatory markers with socioeconomic status*. J Gerontol ABiol Sci Med Sci 2006;61:284-90.
19. Koster A, Penninx BW, Bosma H et al. *Is there a biomedical explanation for socioeconomic differences in incident mobility limitation?* J Gerontol ABiol Sci Med Sci 2005;60:1022-7.
20. Bretz WA, Weyant RJ, Corby PM et al. *Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population*. J Am Geriatr Soc 2005;53:1532-7.

-
21. Kuh D, Hardy R, Butterworth S et al. *Developmental origins of midlife physical performance: Evidence from a British Birth Cohort*. Am J Epidemiol 2006;164:110-21.
 22. Fairfax AH, Balnave R, Adams RD. *Variability of grip strength during isometric contraction*. Ergonomics 1995;38:1819-30.
 23. Holmström E, Moritz U, Andersson M. *Trunk muscle strength and back muscle endurance in construction workers with and without low back disorders*. Scand J Rehabil Med 1992;24: 3-10.
 24. Holsgaard LA, Caserotti P, Puggaard L, Aagaard P. *Reproducibility and relationship of single-joint strength vs multi-joint strength and power in aging individuals*. Scand J Med Sci Sports 2007;17:43-53.
 25. Du Pasquier RA, Blanc Y, Sinnreich M, Landis T, Burkhard P, Vingerhoets FJ. *The effect of aging on postural stability: a cross sectional and longitudinal study*. Neurophysiol Clin 2003;33:213-8.
 26. Åstrand I. *Aerobic work capacity in men and women with special reference to age*. Acta Physiol Scand Suppl 1960;(169):1-92
 27. Amthauer R, Brocke B, Liepmann D, Beauducel A. I-S-T 2000 R. *Intelligenz-Struktur-Test 2000 R*. Hogrefe Verlag, Göttingen, 2001.
 28. Rosow I and Breslau N. *A Guttman Health Scale for the Aged*. J Gerontol 1966;21:556-9.
 29. Watt T, Groenvold M., Bjorner JB, Noerholm V, Rasmussen N-A, Bech P. *Fatigue in the Danish general population. Influence of socio-demographic factors and disease*. J Epidemiol Community Health 2000;54:827-33.
 30. De Stavola BL, Nitsch D, Silva IdS, et al. *Statistical issues in life course epidemiology*. Am J Epidemiol 2006;163:84-96
 31. Ben Shlomo Y, Kuh D. *A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives*. Int J Epidemiol 2002;31: 285-93.
-

Dansk deltagelse i COPHES og DEMOCOPHES

Af Lisbeth E. Knudsen, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.

Harmonisering af EU-aktiviteter i human biomonitoring startede i 1990'erne med Action 3 om et humant biomonitoringsprogram i EU: Environment and Health Action Plan. Repræsentanter for de fleste EU-lande (inkl. de nyoptagne) har arbejdet i en tværfaglig implementeringsgruppe og siden i forskningsprojektet ESbio på et tværeuropæisk pilotprojekt, hvor rammerne for en fælles europæisk biomonitoring er lagt, men ingen fælles aktiviteter igangsat, da det kræver bevillinger.

Der blev derfor søgt om midler til et udvidet pilotprojekt i forskningsprogrammet for 2007 med projektet COPHES European coordination action on human biomonitoring. Ansøgningen indeholdt forskningselementer i form af udvikling af indsamlingsstrategier, analyser og data-rapportering samt forhåndstilsagn om væsentlige ministeriebidrag til indsamling og analyse af prøver fra alle deltagende lande.

Human biomonitoring som eksponeringsindikator nyder stor bevågenhed hos såvel administratører som i befolkningen, bl.a. som følge af Verdensnaturfondens målinger på politikere og tregenerationmålinger i familier. I USA, Canada, Tyskland, Sverige, Belgien og Frankrig er rutinemæssige måleprogrammer igangsat, og det aktuelle EU-initiativ støtter en fælles EU-ramme for nationale programmer.

Desværre faldt ansøgningen i EU Environment and Health forskningsprogrammet, som ikke ønskede at inkludere de ministerielt finansierede aspekter, da de fandt, at de havde mere præg af overvågning end forskning. Anbefalingen var at udskille en forskningsdel til EUs forskningsprogram og en analysedel til EUs tværgående nationale aktiviteter i det såkaldte Life+ program.

En ny ansøgning, som kun indeholder den koordinerende og videnskabelige del, med protokoller etc.- COPHES II er i kontraktforhandling efter positiv bedømmelse. Nedenfor er citeret den officielle tekst vedrørende COPHES II, hvor forfatteren medvirker i arbejdsplaner om studiedesign, etik og koordinering til andre videnskabelige aktiviteter i EU omkring human biomonitoring. Der skal således inddrages erfaringer fra eksisterende forskningsprogrammer, samarbejdes med videnskabelige selskaber, arrangeres workshops og arbejds møder.

Den ministerielt finansierede del blev sammenskrivet til ansøgningen DEMOCOPHES under Life+ Environment Policy and Governance programmet, hvor ministerielle tilsagn er en forudsætning.

DEMOCOPHES har til formål at gennemprøve logistik og protokol i et basis scenario i alle EU-lande for biomonitoring af relativt let analyserbare stoffer (methylkvik-sølv, cadmium og kotinin) samt en mere kompliceret stofgruppe, phthalater, på ikke invasivt opnåede prøver (hår og urin) fra 120 børn i alderen 6-11 år og deres mødre. Med data opnået med sammenlignelige protokoller kan status for eksponeringsniveau for disse forureningstoffer opgøres og danne basis for sammenligninger samt optimal biomonitoringsindsats i EU med flere stoffer. Såfremt der er national opbakning kan der udvides med scenario 2 med blodprøver, hvilket muliggør analyser for bly, bisphenol A, PFOS m.m. I scenario 2 vil der også være standardprotokoller for disse analyser såvel som standardiserede spørgeskemaer til kortlægning af eksponeringer, livsstil etc..

I den aktuelle ansøgning til DEMOCOPHES indgår analyse af 240 prøver for methylkvik-sølv, cadmium og kotinin, analyse af prøver

for phthalater og organisering af og indsamling af prøver, prøveoparbejdning, spørgeskemaer m.m. Studiet er planlagt koordineret fra Københavns Universitet med indsamling af prøver etc. og analyser for metaller og kotinin i Odense ved Syddansk Universitet og for phthalater på Rigshospitalet, med tilkendegivelser fra Miljøstyrelsen, Sundhedsstyrelsen og Fødevaredirektoratet om medfinansiering af den halvdel, som medlemslandene selv skal betale.

Tidsplanen er start 2010 med et treårigt forløb, hvor de fleste aktiviteter vil ligge i 2011 og 2012 med prøveindsamlinger og analyser.

En tværinstitutionel gruppe med repræsentanter fra de tre styrelser, Københavns, Syddansk og Århus universiteter samt Danmarks Tekniske Universitet skal sikre, at danske miljøer med interesse for human biomonitering holdes opdateret om denne aktivitet.

DEMOCOPHES vil bidrage med nationale data vedr. eksponering, give mulighed for sammenligninger og et egentligt måleprogram til overvågning af befolkningernes baggrundseksponeringer.

Udbyttet for Danmark ved deltagelse er harmoniseret tilgang til human biomonitering med mulighed for sammenligninger og udveksling af prøver og resultater. Scenarier ud over basis-scenariet skal betales særskilt, men prøverne vil foreligge, og vi vil vedblive med at søge dette dækket i nationale fonde m.m.

OFFICIEL tekst om COPHES II

This proposal has been elaborated by a consortium of 35 partners coming from 27 European countries and including scientists, government institutions and authorities, NGOs and industry.

The main goal is to develop a coherent approach to HBM in Europe as requested by ACTION 3 of the EU Environment and Health Action Plan through coordination of ongoing and planned HBM activities.

The project will exploit existing and planned HBM projects and programmes of work and capabilities in Europe. The consortium will investigate what is needed to advance and improve comparability of HBM data across Europe. Work prepared under DG Research and DG Environment activities dealing with development, validation and use of novel biomarkers including non-invasive markers and effect markers will be exploited. Through close collaboration with similar initiatives in the field of Health - such as the EU Health Examination Survey - appropriate economies and efficiencies will be assessed. Key issues such as Ethics and human Biobanks will be addressed. The project will deliver a number of key outputs including:

- 1. Tested Proofs of Concept and/or Demonstration project assessing the feasibility of a coordinated approach, including strategies for data interpretation & integration with environmental and health data.*
- 2. A rationale and strategy for communication and dissemination of information, results and key messages to all stakeholders from the public to policy makers.*
- 3. Training and capacity building will aim to promote knowledge and experience exchange and development in the field of HBM within Europe. A common understanding within all parties involved on the potential of HMB in supporting and evaluating current/future policy making (including e.g. REACH) and for environmental health awareness raising will be promoted. This project's aim is to significantly advance the process towards a fully operational, continuous, sustainable and scientifically sound EU HBM programme.*

Yderligere oplysninger: Lisbeth E. Knudsen,
L.Knudsen@pubhealth.ku.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!