
miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Formidlingsblad 17. årgang, nr. 2, august 2011

Læs om

indeklimaforskning i Danmark 1962 -1990

støj fra vejtrafik og helbredseffekter

PCB i fedtvæv

mekanisk ventilation og skimmelsvampe i gulvstøv

nanofilm-spray produkter og helbredseffekter

Conazol-svampemidler og hormonforstyrrende effekter

Se også

kalender 2011 - 2012

Indhold

Moderne indeklimateforskning i Danmark fra 1962 til begyndelsen af 1990'erne: En øjenvidnerapport..... 3

Støj fra vejtrafik øger risikoen for at få et slagtilfælde 10

Predictors of Polychlorinated Biphenyl Concentrations in Adipose Tissue..... 17

Skimmelsvampe i gulvstøv - et særligt problem i mekanisk ventilerede rum? 24

Nanofilm-sprayprodukter: Kemi, eksponering og helbredseffekter 34

Conazol-svampemidler - optag og hormonforstyrrende effekter, et ph.d.-studie. 39

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:

Jens Peter Bonde (ansv)

Steffen Loft

Tina Kold Jensen

Hilde Balling

17. årgang, nr.2, august 2011.

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/ms1102.pdf>

Historiens betydning

Nogle betragter medicinens historie som en luksus, man altid kan beskæftige sig med, når man engang bliver pensioneret. Andre er af den opfattelse, at det historiske tilbageblik er nødvendigt for at forstå sin egen tids sundhedsvidenskab og for at kunne vurdere fremtidens.

Jeg indrømmer blankt, at jeg bekender mig til det sidste synspunkt, og nærer stor beundring for de læger, som finder interesse i og tid til at formidle deres historiske viden til os andre.

Lægerne Ib Andersen og Finn Gyntelberg har begge været aktive inden for arbejds- og miljømedicinsk forskning i Danmark gennem mange år – vel nærmest fra fagets start og ikke mindst inden for indeklimateforskningen.

I forbindelse med 20-års jubilæet for tidsskriftet Indoor Air har dets redaktion bedt de to indeklimateforskere skrive en artikel om dansk indeklimateforsknings historie. Et dansk resume kan læses her i bladet.

Indeklimateforskning er en vigtig del af det miljømedicinske forskningsområde og i her-værende blad bringes ikke sjældent artikler om indeklimateets betydning for sundheden. Således også i dette nummer, hvor Harald Meyer et al. skriver om mekanisk ventilation og skimmelsvampe i gulvstøv

Artikler om resultater af indeklimateforskning er, efter min mening, altid interessant læsning, men bliver endnu mere vedkommende, når det historiske perspektiv inddrages.

Ikke mindst, når det som her drejer sig om en beretning fra to forskere, der har været med fra starten inden for dansk indeklimateforskning

Hilde Balling

Moderne indeklimateforskning i Danmark fra 1962 til begyndelsen af 1990'erne: En øjenvidnerapport.

Af Ib Andersen og Finn Gyntelberg

I det følgende skal gives et resumé af en artikel offentliggjort i tidsskriftet Indoor Air i 2011. Denne artikel er skrevet i anledning af tidsskriftet Indoor Air's 20 års jubilæum, og den er skrevet på opfordring af tidsskriftets redaktion.

Dansk indeklimateforskning har pionerstatus, som det vil fremgå efterfølgende.

Historisk set daterer den første internationale indeklimateforskning sig tilbage til slutningen af 1800-tallet, hvor M. von Pettenkofer brugte analyser af CO₂ til at vurdere indeklimakvaliteten i datidens skoler.

I 1930'erne anvendte professor C. P. Yaglou fra Harvard University klimakammerstudier til at vurdere luftkvalitet ved bedømmelse af menneskers lugtafgivelse. På baggrund af disse studier udvikledes minimumstandarder til ventilation, standarder, som var almindeligt anvendte langt op i 1960'erne.

I 1940'erne og i 1950'erne var der stort set ingen indeklimastudier nogen steder på kloden. Verdenskrigen og afhjælpingen af dens følger lagde beslag på de fleste ressourcer.

I Danmark var der en heftig byggeaktivitet efter besættelsens ophør i 1945, og i 1950'erne bemærkede en del læger, at især astmatikere kunne have problemer i nybyggeri. På dette tidspunkt havde professor A. P. Krueger fra Berkeley, Californien, fundet, at positive ioner i luften forsinkede rensningsmekanismerne i luftvejene. Dette interesserede hygiejneprofessor P. Bonnevie, København og professor i intern medicin P. Bechgaard, Aarhus, og begge mente, at betydningen af ionbalancen i luften burde udforskes nærmere som en evt. årsag til indeklimaklager i nybyg-

geri. De to professorer fik etableret et forskningsprojekt ved Hygiejnisk Institut, Aarhus Universitet bemandet ved G. R. Lundkvist – civilingeniør, og I. Andersen – læge. Disse to forskere og deres vejledere dannede en tværfaglig gruppe, indeklimateforskningsgruppen, på engelsk Indoor Climate Research Group (ICRG). Ved den indledende gennemgang af den videnskabelige litteratur kunne forskerne konstatere, at der stort set ikke fandtes indeklimastudier i ikke-industrielle bygninger eller boliger bortset fra nogle få studier om human termoregulering og nogle enkelte studier om isolering og ventilation.

Et epidemiologisk studie

Med hovedsigtet at belyse luftioners betydning for sundhed, veltilpashed og arbejdsevne i indeklimaet indledtes et feltstudie, som omfattede 4 århusianske skoler, en moderne skole med udtalte indeklimaproblemer og tre andre, en moderne og to ældre bygninger uden sådanne. Denne undersøgelse må anses for at være den første epidemiologiske indeklimaundersøgelse i verden. Man anvendte spørgeskema til besvarelse af lærere og elever, og endvidere blev der i to år foretaget en lang række målinger af indeklimaet: temperaturmålinger af luft og overflader, luftfugtighed, luftbevægelser, kuldioxydkoncentration, luftskifte, bakterier i luften og både ioner i luften og elektriske felter. Der blev også foretaget hudtemperaturmålinger og registrering af elevernes sygefravær og karakterer. Der fandtes ingen sammenhænge mellem forekomsten af indeklimaklager og ioner i luften eller elektriske felter. Derimod fandtes der en klar sammenhæng imellem indeklimaklager og høje indelufttemperaturer.

Af studiet kunne man konkludere, at temperaturen bør være under 24°. På daværende tidspunkt havde man ikke adgang til moderne IT-

teknologi eller moderne statistiske metoder, hvorfor man ikke kunne analysere de indhentede data ved hjælp af multivariable analyser.

Da forskerne havde afsluttet deres store undersøgelse, stødte de på et velkendt fænomen i videnskabens verden – besvær med at få offentliggjort deres resultater i et internationalt tidsskrift, fordi de var de første forskere på deres felt. De teknisk-videnskabelige tidsskrifter syntes, der var for meget om helbred i publikationen, og de medicinske, at der var for meget teknik i publikationen. Det endte med, at resultaterne blev offentliggjort i en rapport fra Statens Byggeforskningsinstitut med et fyldigt engelsk resume. Hypotesen om luftens indhold af ioner blev manet endeligt i jorden ved efterfølgende dyreforsøg, hvor man på ingen måde kunne bekræfte professor Kruegers tidligere resultater. Resultaterne var så klare, at yderligere studier vedrørende dette emne blev skrinlagt.

Denne indledende danske indeklimateforskning førte til en ambition om at få mulighed for at gennemføre flere og bedre indeklimatestudier under kontrollerede forhold. I 1967 lykkedes det for gruppen på Hygiejnisk Institut i Aarhus at få bygget det første danske indeklimatekammer dedikeret til forsøg med mennesker. Indeklimakammeret blev bygget efter at forskerne havde været på studierejse i USA, hvor de havde set dyre indeklimatekammer til brug i måneforskningsprojektet og til udviklingen af atomubåde. Det danske indeklimatekammer blev dog af en mere beskedent udformning end de amerikanske.

Indeklimakammerstudier

De første indeklimatekammerundersøgelser havde til hensigt at opnå mere viden om temperaturniveauets betydning for veltilpashed og arbejdsevne, og det lykkedes at udvikle retningslinjer for temperaturniveauet i indeklimate. Studierne omfattede både skoleelever og hjertepatienter, hvor sidstnævnte viste sig at være særligt følsomme for temperatursvingninger. Undersøgelserne viste, at ikke alene

veltilpashed, men også mental ydeevne blev påvirket af temperaturen. I lyset af disse nu 40 år gamle videnskabelige observationer er det tankevækkende, at der stadig ses avisoverskrifter i Danmark 2011 vedrørende skolebørn, der bliver trætte af for høje indeklimateperaturer.

Efter de indledende undersøgelser vedrørende temperatur fortsatte man med at undersøge betydningen af luftkvalitet og indeklimateforurening.

Luftkvalitet og indendørs forureningsfaktorer.

I slut 60'erne dukkede der en del videnskabelig litteratur op om sammenhængen mellem udendørs luftforurening og helbreds- og komfortfaktorer. Der var dog ingen videnskabelig aktivitet vedrørende indeluftkvalitet og de samme effekter, hvilket kunne synes ejendommeligt, da mennesker som bekendt opholder sig langt mere indendørs end udendørs. ICRG-gruppen indledte derfor et samarbejde med en amerikansk øre-næse-hals læge, professor D. F. Procter, fra Johns Hopkins Universitet. Denne læge havde undersøgt luftbevægelser i de øvre luftveje.

Der blev udviklet en metode til at måle den mucociliære bevægelse i næsen med anvendelse af radioaktive sporpartikler. Gruppen foretog i midten af 70'erne en lang række undersøgelser af effekten af tør luft, varm og kold luft, svovldioxyd, partikler, svovldioxyd og partikler i kombination og svovldioxyd og rhinovirus i kombination. En interessant biobeservation var, at SO₂ faktisk dræber forkølelsesvirus, således at færre af de personer, der blev udsat for SO₂, blev forkølede end de, der blev udsat for ren luft. Støv, svovldioxyd og formaldehyd bevirker en sænkning i den mucociliære bevægelse, og samtidigt gav de anledning til subjektivt ubehag i øjne og øvre luftveje hos forsøgspersonerne. Interessant nok betød luftfugtighed intet for den mucociliære bevægelse og kun lidt for symptomer.

Problemer med det første indeklimakammer, som forskerne havde adgang til, henledte forskernes opmærksomhed på et nyt indeklima-problem. I forskernes indeklimakammer var der blevet anvendt en fugemasse, som i sig selv gav anledning til afgang, hvilket gav luftvejsirritation ved ophold i klimakammeret. Denne observation forekom samtidigt med, at der havde været alvorlige indeklimaproblemer i en bolig, som var opført med brug af spånplader i vægge. Dette førte til et feltstudie, hvor man fandt, at formaldehydkoncentrationen i adskillige hjem overskred grænseværdien for arbejdspladser. Gruppen blev udvidet med L. Mølhav, og den gennemførte en række indeklimakammerstudier af formaldehydafgasningen fra limede træplader. På denne baggrund blev der udviklet en matematisk model, der kunne forudsige afgang af formaldehyd i afhængighed af spånplademængde, temperatur, luftfugtighed og ventilation. Efterfølgende lykkedes det at få indført regler for hvor meget formaldehyd, der kan tillades afgasset fra byggematerialer, ikke mindst fordi formaldehyd er en kendt kræftfremkaldende. Grænseværdien for formaldehyd var den første grænseværdi for indeluft. Danmark og Holland var de første lande, der indførte en sådan værdi.

I en række bygninger fandt man, at koncentrationen af organiske opløsningsmidler overskred grænseværdierne for udendørsluft, hvilket førte til anbefalinger af hvor meget organisk opløsningsmiddel, der kan tillades afgasset fra byggematerialer.

I midten af 1970'erne måtte Hygiejnisk Institut flytte til en anden bygning. I forbindelse hermed blev der bygget et nyt indeklimakammer helt af rustfrit stål for at minimere afgang fra kammerets vægge. Dette kammer er stadig i anvendelse til indeklimastudier.

Husstøvmider

Allerede midt i 60'erne havde hollandske forskere fundet en sammenhæng mellem fugt i bygninger og forekomst af husstøvmider. Dette fund gav anledning til en række studier i dan-

ske hjem, udført af J. Korsgaard. Disse undersøgelser viste, at husstøvmider især findes i madrasser i dårligt ventilerede, fugtige og varme hjem, mens husstøvmider stort set ikke findes i velventilerede kølige rum og ej heller i arktiske egne. Husstøvmideundersøgelserne førte til, at man med god helbredsmæssig effekt etablerede velventilerede boliger til astmapatienter.

Sick building syndrome (SBS)

De ovennævnte forskningsaktiviteter ved Hygiejnisk Institut i Aarhus samt den indeklimaforskning, som var igangsat ved Danmarks Tekniske Universitet og på Statens Byggeforskningsinstitut (se nedenfor), førte i midten af 70'erne til, at man besluttede at tage initiativ til at få øget den internationale interesse for indeklimaforskning. Sammen med WHO arrangerede de danske indeklimaforskere verdens første indeklimakongres i København i 1978. Den blev en stor succes og efterfølgende blev der med hjælp fra WHO's europæiske hovedkvarter i København arrangeret en række ekspertmøder med forskere fra mange lande inden for forskellige forskningsdiscipliner. På en spadseretur i forbindelse med et møde i Tyskland til en smuk barokkirke lykkedes det I. Andersen og J. Stolwijk fra USA at blive enige om at introducere begrebet "sick building syndrome" (SBS) med den hensigt at få sat øget fokus på indeklimaforskningen blandt såvel forskere som i medierne. Udtrykket vandt hævd og blev anvendt i mange år, men inden for de sidste ca. 10 år er udtrykket blevet erstattet af betegnelsen building related symptoms (BRS).

Den århusianske indeklimaforskningsgruppe koncentrerede sig i de følgende år om indeklimakammerstudier, hvor effekten af forskellige former for indeklimastøv og især flygtige organiske stoffer, på engelsk Volatile Organic Compounds (VOC), var i fokus. De foretagne undersøgelser viste, at disse VOC'er alene og uden samtidig optræden af formaldehyd gav helbredseffekter i form af slimhindeirritation og formentlig også nedsat mental ydeevne.

Forskning ved Arbejds miljøinstituttet

Efter at Ib Andersen var blevet direktør for Arbejds miljøinstituttet (AMI) i København (det nuværende Nationale Forskningscenter for Arbejds miljø, (NFA)), dannede han her en Indoor Environment Group (IEG) med henblik på at iværksætte indeklimaforskning i ikke-industrielle miljøer såsom kontormiljøer og institutioner.

Støvmålinger

Studier af støv i bygninger, som indeholdt menneskeskabte fiberprodukter, omfattede både studier af respirable som ikke-respirable fibre. Koncentrationen af respirable fibre afhang af ventilationens effektivitet, mens de ikke-respirable fibres mængde afhang af, om rengøringskvaliteten af overflader var i orden. Videre blev et par nye metoder til at vurdere mængden af støv på overflader udviklet af T. Schneider, dels en gelatine-folie metode til at måle partikler på faste overflader, dels en støvsugermetode til at måle støvindholdet i tæpper og andre lodne overflader. Disse metoder blev anvendt til kvalitetskontrol i rengøringsindustrien og som vejledende retningslinier for rengøringskvalitet.

Afgasning fra byggematerialer

Forskningen af VOCer blev gennemført ved at undersøge byggematerialers afgasning i en laboratorieemissionscelle, som både kunne anvendes til feltstudier og i laboratoriet. Et apparat hertil, som nu bruges over hele verden, blev udviklet af P. Wolkoff. Ved hjælp af denne forskning lykkedes det at etablere en standardiseret testmodel for afgasning fra byggematerialer. Dette har ført til en mærkningsordning af byggematerialer i Danmark med det formål at minimere afgasningen af flygtige organiske stoffer fra danske byggematerialer.

Irritative effekter

Et omfattende forskningsprogram af G. D. Nielsen havde til hensigt at måle mange forskellige organiske opløsningsmidlers irritative effekter. Til denne forskning blev anvendt en musemodel, hvor mus fik målt deres ånde- dræthastighed ved udsættelse for mange for-

skellige VOCer. Hermed lykkedes det for første gang at etablere en mekanistisk baseret struktur-aktivitets analysemetode (QSAR), der kunne forudsige den irritative effekt af forskellige VOCer ud fra deres molekylære struktur.

Sideløbende hermed udviklede C. Frank metoder til bestemmelse af øjenirritation (se senere).

Danmarks Tekniske Universitet

Baseret på indeklimakammerstudier i USA udviklede P. O. Fanger en ligning for almindelig klimakomfort. Sammen med sine medarbejdere konstruerede Fanger et klimakammer, som gjorde det muligt at udføre en lang række undersøgelser af dag til dag variationer i temperaturens indflydelse på veltilpashed, mental ydeevne og adfærd samt luftbevægelser, uens termiske omgivelser, alder, akklimatisering, farver, støj og beklædning. Fanger og medarbejderes forskning har givet anledning til opstilling af modeller for indeklimaet. Disse modeller anvendes stadig til udformning af nationale standarder og retningslinier for udformning og vedligehold af bygningskonstruktioner med hensyn til opvarmning, ventilation og luftkonditioneringssystemer i mange lande.

Fanger var særdeles dygtig til at fremme bevidstheden om nytten af indeklimaforskning, og han spillede en afgørende rolle ved planlægningen og afholdelsen af det første internationale symposium om indeklima i København i 1978, ligesom han var initiativtager til etableringen af den internationale Indoor Air Journal. Fanger grundlagde tillige et meget aktivt forskningsmiljø på DTU med inddragelse af forskere fra mange forskellige lande. Et forskningsmiljø, som stadig består efter Fangers død.

Arkitekt-/ingeniørgruppen ved Ålborg Universitet

Fra midten af 1980erne har ovennævnte gruppe gennemført betydningsfuld forskning vedrørende især ventilation og luftbevægelser i bygninger og disses indvirkning på energi, temperaturkomfort, indeklimakvalitet og helbred.

I de første år var forskningen især fokuseret på luftfordelingen i ventilerede rum med samtidig beskrivelse af transportprocesser og fluidmekanikken involveret i disse processer.

Statens Byggeforskningsinstitut, Ålborg Universitet

Indeklimateforskerne ved dette institut (det tidligere sektorforskningsinstitut: SBI) har haft en meget central placering i dansk indeklimateforskning. Forskerne O. Valbjørn, P. A. Nielsen, S. Gravesen og L. Gunnarsen har været involveret i selvstændig indeklimatelaboratorieforskning og indeklimatekammerforskning på instituttet, men først og fremmest har de haft en meget stor betydning som samarbejdspartnere i adskillige store danske indeklimatefeltstudier.

Også administrativt har disse forskere haft stor indflydelse på den danske indeklimateforskning, således var O. Valbjørn sekretær for det første internationale Indoor Air Symposium i 1978 og redaktør af konferenceproceedings.

Gravesen har været primus motor i forskning vedrørende skimmelsvampe i indeklimate, både som medarbejder på kliniske case studier vedrørende indeklimate, men også som en vigtig deltager i epidemiologiske indeklimateundersøgelser.

Arbejdsmedicinske klinikker

Arbejdsmedicinsk Klinik på Rigshospitalet blev etableret i 1946 og var i 30 år den eneste i Danmark.

Fra 1977 og til begyndelsen af 80'erne fik hvert dansk amt en arbejdsmedicinsk klinik med undtagelse af Bornholm, som fortsat blev betjent af Rigshospitalets klinik.

Først i begyndelsen af 1980'erne, hvor arbejdsmedicin var etableret som et medicinsk speciale, begyndte klinikerne at interessere sig for sammenhængen mellem helbred og indeklimate. Interessen blev vakt pga. henvisning af en række patienter med indeklimaterelaterede proble-

mer på deres arbejdsplads, først og fremmest kontorer, skoler og børneinstitutioner.

Det stod hurtigt klart for klinikerne, at der ikke eksisterede nogen national eller international epidemiologisk forskning vedrørende helbreds-effekter af indeklimate i ikke-industrielle arbejdsmiljøer.

På denne baggrund besluttede P. Skov og F. Gyntelberg på Rigshospitalets arbejdsmedicinske klinik at få etableret et større epidemiologisk forskningsprojekt, som kunne bidrage til at belyse sammenhænge mellem påvirkninger i kontormiljø i relation til de fra indeklimatekammerstudier kendte symptomer ved dårligt indeklimate – slimhindeirritation og almensymptomer i form af hovedpine, svimmelhed og træthed. Det stod hurtigt klart for klinikerne, at de alene ikke kunne varetage den planlagte forskningsopgave. Kun en tværfaglig forskningsindsats ville kunne give et væsentligt bidrag til forskningen. Det lykkedes at etablere en forskningsgruppe bestående af forskere fra Statens Byggeforskningsinstitut, Arbejds miljøinstituttet og Danmarks Tekniske Universitet. Der blev etableret en projektgruppe kaldet Dansk Indeklimastudiegruppe (DISG).

Rådhusundersøgelsen

Gruppen besluttede at undersøge medarbejdere i 14 råduse i københavnsområdet. Tanken var, at denne gruppe medarbejdere ville være socialt og erhvervsmæssigt ensartet, men de ville arbejde i bygninger, som var opført på forskellige tidspunkter i forbindelse med Københavns vækst. Undersøgelsen kom til at hedde Rådhusundersøgelsen og a priori havde forskerne ingen anelse om, hvorvidt indeklimate i de udvalgte råduse var godt eller dårligt.

Undersøgelsen blev en af de første epidemiologiske tværsnitsundersøgelser af indeklimate i kontorer. I alt deltog 4.369 ansatte i undersøgelsen. De besvarede spørgeskemaer vedrørende indeklimate symptomer, og samtidigt blev der foretaget en lang række miljømålinger, som senere tillod moderne statistiske analyser (Multivariabel Logistisk Regression).

Resultaterne af disse analyser viste, at arbejdsrelaterede slimhindesympptomer og generelle symptomer havde sammenhæng med køn, jobkategori, arbejdsfunktioner og psykosociale faktorer på arbejdspladsen, men disse forhold kunne ikke forklare alle forskellene, idet der også var en vigtig bygningsfaktor associeret til symptomerne. Symptomerne var færre og mindre udtalte i ældre bygninger end i yngre bygninger.

Rådhusundersøgelsen førte til yderligere eksperimentelle studier, hvor C. Franck foretog nogle meget elegante undersøgelser, hvor han kunne konstatere, at personer, der havde angivet øjenirritation i Rådhusundersøgelsen, også havde objektive forandringer i hornhindefilmen.

Diskussion

Der skal ikke herske tvivl om, at ovennævnte øjenvidnerapport om dansk indeklimateforskning gennem ca. 30 år er biased, som det hedder på engelsk eller skævt på dansk.

Den givne oversigt er baseret på to medicinske forskeres hukommelse og skøn. Den nævnte forskning er den efter vores opfattelse vigtigste i Danmark i den omhandlede periode, men vi burde sikkert også have nævnt mange andre, som ville have fået en mere fremtrædende plads, hvis andre end undertegnede var blevet bedt om at foretage en gennemgang af den danske indeklimateforskning.

Som danskere kan vi glæde os over, at danske forskere var blandt de allerførste i verden til at igangsætte og derefter udvikle moderne indeklimateforskning. At være først inden for et forskningsfelt er en fordel, idet der ikke er meget litteratur, der skal refereres til. På den anden side er der den betydelige ulempe, at det er svært at få sine resultater anerkendt og publiceret internationalt, da kun få forskere har interesse for forskningsemnet, når det er helt nyt. Glædeligt er det, at indeklimateforskningen har udviklet sig særdeles positivt gennem de sidste 40 år, at tidsskriftet *Indoor Air* nu har 20 års jubilæum og at der fortsat afholdes en inter-

national kongres hvert 3. år alene om indeklima. Mere end tusinde forskere deltager i disse kongresser.

Et væsentligt resultat af den danske indeklimateforskning er det faktum, at den har dannet udgangspunkt for en række vejledninger fra myndighederne. Disse vejledninger er i et vist omfang blevet praktisk anvendt af arkitekter og ingeniører i forbindelse med nybyggeri af specielt skoler og børnehaver og indretning af kontormiljøer. Men der er stadig alt for mange klager over indeklimaet i betragtning af den store viden, der er etableret på området.

Fremtidige forskningsområder af særlig betydning vil være:

- Undersøgelser med henblik på at angive kvalitetsstandarder for de mest almindelige og mest aggressive forureninger i ikke-industrielle bygninger og at vælge metoder til at sikre opfyldelsen af disse standarder.
- Undersøgelser af interaktioner mellem de mest almindelige og aggressive forureningsprodukter i relation til helbred, komfort og ydeevne.
- Undersøgelser af interindividuel variation i følsomhed i relation til indeklimaet og
- Undersøgelser af effekterne af støv, skimmelsvampe, bakterier, virusser og allergener i forskellige indemiljøer.

Formidling

Specielt for indeklimateforskningen gælder det, at det er vigtigt at få fremskyndet og forstærket overførslen af viden fra indeklimateforskningen til myndigheder, til praktikerne i byggeindustrien og til offentligheden via medierne. Dette er specielt nødvendigt for at sikre optimale eller tolerable indeklimatebetingelser i nye og renoverede bygninger, hvor stadigt stigende økonomiske restriktioner, restriktioner af energiforbrug samt besparelser på vedligehold og rengøring vil udgøre en kontinuerlig udfordring i de kommende år.

De fleste bygninger bliver brugt i mere end 100 år. Det er derfor vigtigt både for os selv og for vore efterkommere, at det vi bygger er af god kvalitet med et sundhedsfremmende, arbejdsevnefremmende og behageligt indeklima.

Såfremt læseren har behov for litteraturreferencer henvises til den engelske artikel i "Indoor Air" juni 2011, side 182-190.

Støj fra vejtrafik øger risikoen for at få et slagtilfælde

Af Mette Sørensen¹, Martin Hvidberg², Zorana J. Andersen¹, Rikke B. Nordsborg¹, Kenneth G. Lillelund³, Jørgen Jakobsen⁴, Anne Tjønneland¹, Kim Overvad⁵ og Ole Raaschou-Nielsen¹

Baggrund

Man har fundet, at akut udsættelse for støj aktiverer det sympatiske nervesystem samt endokrine systemer, hvilket forårsager stigning af blodtryk, puls og stresshormoner (1-3). Derudover har man fundet, at udsættelse for støj om natten fører til søvnforstyrrelser, både bevidste, som problemer med at falde i søvn eller at man vågner tidligt, samt ubevidste, som ændringer i søvnstadier, øget antal kropsbevægelser under søvn samt forhøjet niveau af stresshormonet kortisol om morgenen (4).

Kronisk udsættelse for støj menes at øge risikoen for hjertekarsygdomme. En oversigtsartikel fra 2006, der gennemgik 61 epidemiologiske undersøgelser af virkningerne af udsættelse for trafikstøj (vej, lufthavn og jernbanestøj) konkluderede, at trafikstøj øger risikoen for forhøjet blodtryk og iskæmisk hjertesygdom (5).

Slagtilfælde er en væsentlig årsag til invaliditet og død på verdensplan. Sammenhængen mellem udsættelse for transportstøj og risiko for slagtilfælde er aldrig blevet undersøgt, selv om flere af de formodede virkninger af støj, f.eks. forhøjet blodtryk, er forbundet med risiko for slagtilfælde.

Denne artikel er skrevet med udgangspunkt i en tidligere offentliggjort artikel i Eur Heart J (6).

¹ Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse.

² Danmarks Miljøundersøgelser.

³ Rambøll

⁴ Miljøstyrelsen

⁵ Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet.

Formål

Formålet med vores undersøgelse var at undersøge sammenhængen mellem udsættelse for trafikstøj og risiko for slagtilfælde.

Metode

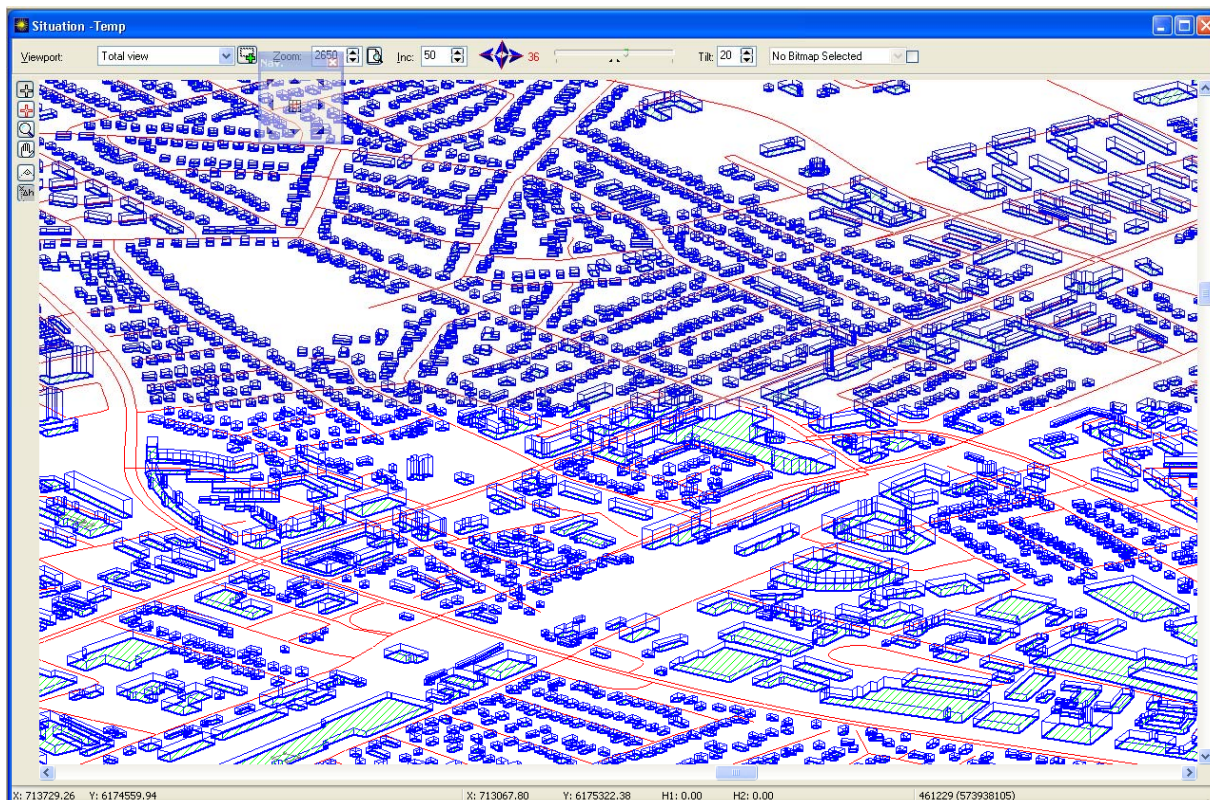
Studiepopulation

Undersøgelsen er baseret på Kost, Kræft og Helbreds (KKH) kohorten, hvor 160.725 mennesker blev inviteret til at deltage mellem 1993 og 1997. De 160.725 mennesker var en tilfældig stikprøve af alle mennesker, der boede i København eller Aarhusområdet, som var fri for kræft, og mellem 50 og 64 år på tidspunktet for invitationen (7). Alt i alt deltog 57.053 mennesker i kohorten. Ved indgang i kohorten blev deltagerne stillet en række spørgsmål om blandt andet deres rygevaner, alkoholforbrug, madvaner, motion, højde, vægt og uddannelse.

Vi fulgte op for slagtilfælde blandt KKH deltagerne uden tidligere diagnose ved kobling til Landspatientregisteret.

Udsættelse for støj

I CPR-registret sporede vi deltagernes hjemmeadresser fra 1993 til 2006, svarende til 61.873 adresser i alt. Vi havde komplet adressehistorie for 53.162 personer. Adresserne blev derefter geokodet. Eksposering for støj fra vejtrafik er beregnet for årene 1990, 1995, 2000 og 2005 ved hjælp af computerprogrammet SoundPLAN for alle 61.873 boligadresser, hvor disse 53.162 kohortemedlemmer havde levet mellem indgang i kohorten og slagtilfælde/censurering. Dette program er baseret på den fælles nordiske beregningsmetode for vejstøj, som har været standardmetoden til beregning af støj i Danmark og resten af Skandinavien i mange år (8,9). Input variable til støjmodellen inkluderer



Figur 1. Et 3D udsnit af støjmodellen i SoundPLAN.

blandt andet vejtype, trafikhastighed, trafikfordeling og det gennemsnitlige antal daglige køretøjer for alle vejstrækninger. Desuden tager modellen hensyn til afskærmning fra bygninger (bygningspolygoner), samt hvilken etage man bor på. Figur 1 er et 3D udsnit, der illustrerer, hvilke informationer der indgår i modellen.

Vejstøj blev beregnet som det ækvivalente, A-vægtede lydtrykniveau (L_{Aeq}) på den mest udsatte facade af boligen på hver adresse, om dagen (L_d ; 7:00 til 19:00 h), aftenen (L_e ; 19:00-22:00) og natten (L_n ; 22:00 til 07:00) og udtrykt som L_{den} (som en indikator for det samlede støjniveau i løbet af dagen, aften og nat) ved at anvende et 5-dB genetillæg om aftenen og et 10-dB tillæg for natten (10).

Koncentrationen af NO_x i luften blev beregnet med den danske AirGIS model for hvert år (1993-2006) på hver adresse, hvor kohorte-

medlemmerne havde levet. AirGIS beregner luftforurening på en adresse som summen af: lokal luftforurening fra trafikken i gaderne, med "Operational Street Pollution Model"; bybaggrundsbidrag, der beregnes med en forenklet "area source dispersion model" (SUBmodel) og et regionalt baggrundsbidrag (11).

Statistiske metoder

Analyserne var baseret på Cox proportional hazards model med alder som underliggende tidsskala. Dette sikrer sammenligning af individer med samme alder. Vi startede opfølgning ved indgang i kohorten og censurerede ved slagtilfælde (event), død, emigration eller "end of follow-up" (27. juni 2006), alt efter hvilken kom først. Alle analyser blev stratificeret efter køn og kalenderår. Eksponering for støj fra vejtrafik blev modelleret som en tidsafhængig variabel.

Incidence rate ratio (IRR) for slagtilfælde i forbindelse med vejstøj på tidspunktet for diagnosen blev beregnet ujusteret og justeret for *a priori* fastlagte potentielle konfoundere: rygestatus og intensitet, indtag af frugt og grønt, uddannelse, alkoholforbrug, BMI, fysisk aktivitet, kommuneindkomst, støj fra lufthavn og jernbane samt luftforurening.

Alle test var baseret på likelihood ratio test. Tosidet 95 % konfidens intervaller (CI) blev beregnet på grundlag af Wald test af Cox regression parameter, på log ratio skala. SAS version 9.1 (SAS Institute, Cary, North

Carolina, USA) blev anvendt til de statistiske analyser.

Resultater

Af den undersøgte population, blev 1.881 (3,7 %) personer indlagt på hospitalet for slagtilfælde for første gang i studieperioden, med en gennemsnitlig opfølgning på 6,0 år blandt cases og 10,1 år blandt kohortemedlemmer. Fordeling af baseline kovariater for personer udsat for støj fra vejtrafik under og over 60 dB kan ses i tabel 1.

Tabel 1. Baseline karakteristika for Kost, Kræft og Helbreds kohorten fordelt på udsættelse for vejtrafikstøj under og over 60 dB.

	L _{den} ≤ 60 (N = 33 843)		L _{den} > 60 (N = 17 642)	
	N (%)	Median (5–95 percentiler)	N (%)	Median (5–95 percentiler)
Køn				
Mænd	16.279 (48)		8.029 (46)	
Kvinder	17.564 (52)		9.613 (54)	
Alder (år)		56,1 (50,7–64,1)		56,3 (50,8–64,2)
Rygning				
Nuværende g tobak/dag	11.404 (34)	15,0 (4,8–31,7)	7.288 (41)	15,3 (5,3–32,3)
Tidligere	9.523 (28)		4.651 (26)	
Aldrig	12.916 (38)		5.703 (32)	
Indtag af frugt (g/dag)		172 (29–517)		163 (24–537)
Indtag af grønt (g/dag)		165 (51–366)		155 (45–369)
Uddannelse (år)				
≤ 7	10.624 (31)		6.368 (36)	
8–10	15.774 (47)		8.080 (46)	
> 10	7.445 (22)		3.194 (18)	
Kommune indkomst				
Lav	4.414 (13)		6.385 (36)	
Medium	20.954 (62)		6.756 (38)	
Høj	8.475 (25)		4.501 (26)	
Fysisk aktivitet				
Nej	14.779 (44)		8.813 (50)	
Ja	19.064 (56)		8.829 (50)	
BMI (kg/m ²)		25,4 (20,5–33,1)		25,7 (20,3–33,9)
Alkohol (g/dag)		13,3 (1,2–62,2)		13,2 (1,0–69,3)
Luftforurening (NO _x , µg/m ³)		18,5 (14,1–28,3)		34,3 (16,9–137)

Tabel 2. Incidence rate ratio (IRR) for slagtilfælde per 10 dB højere udsættelse for vejtrafikstøj.

Vejtrafikstøj (per 10 dB)	N cases	Ujusteret IRR (95 % CI) ^a ^b	Justeret IRR (95 % CI) ^a ^c	<i>p</i> interaktion
Alle	1.881	1,18 (1,11–1,26)	1,14 (1,03–1,25)	
Køn				0,96
Mænd	1.109	1,20 (1,10–1,30)	1,14 (1,02–1,27)	
Kvinder	772	1,17 (1,05–1,29)	1,13 (1,00–1,28)	
Alder ved slagtilfælde				0,001
< 64,5	952	1,06 (0,97–1,16)	1,02 (0,91–1,14)	
≥ 64,5	929	1,32 (1,20–1,45)	1,27 (1,13–1,43)	

^a CI, konfidens interval

^b Stratificeret for køn

^c Stratificeret for køn og kalenderår og justeret for rygestatus og intensitet, indtag af frugt, grønt og kaffe, BMI, alkoholforbrug, fysisk aktivitet, uddannelse, kommuneindkomst, støj fra lufthavn og jernbane, og udsættelse for luftforurening

En 10-dB højere udsættelse for vejtrafikstøj var forbundet med en 1,14 gange (95 % CI: 1,03-1,25) højere risiko for slagtilfælde (tabel 2). Der var en signifikant interaktion med alder, med en stærkere sammenhæng mellem vejstøj og slagtilfælde blandt ældre cases (≥ 64,5 år), og ingen sammenhæng blandt yngre cases.

Figur 2 viser IRRs for syv eksponeringskategorier i sammenligning med en referencegruppe på ≤ 55 dB for deltagerne under og over 64,5 år. For de yngre deltagere var der ingen sammenhæng mellem vejstøj og risiko for slagtilfælde, undtagen i den højeste eksponeringsgruppe (> 73 dB), hvor der syntes at være en sammenhæng (IRR: 1,48, 95 % CI: 0,98-2,24; figur 2a). Blandt de ældre deltagere var der en dosis-respons sammenhæng ved udsættelser over 60 dB (figur 2b). Ved indgang i kohorten, boede 35 % af kohortens medlemmer på adresser med støjniveauer på over 60 dB.

Diskussion

I denne undersøgelse fandt vi, at eksponering for støj fra vejtrafik var forbundet med risiko for slagtilfælde, med 14 % højere risiko per 10 dB højere eksponering for støj for alle del-

tagere og en 27 % højere risiko per 10 dB højere eksponering for støj for deltagere over 64,5 år.

Dette er den første undersøgelse af sammenhængen mellem trafikstøj og risiko for slagtilfælde, idet tidligere undersøgelser om trafikstøj primært har fokuseret på forhøjet blodtryk og myokardieinfarkt (5). Udsættelse for støj er mistænkt for at forårsage forhøjet blodtryk og iskæmisk hjertesygdom gennem et stressrespons, med ændringer i stresshormoner og blodtryk (1-3), som også er relateret til risikoen for slagtilfælde (12). Vores resultater viser en dosis-respons sammenhæng mellem vejtrafikstøj og risikoen for slagtilfælde ved eksponeringsniveauer over 60 dB. Disse resultater er i overensstemmelse med resultaterne af en meta-analyse af case-kontrol og kohorte undersøgelser vedrørende vejstøj og myokardieinfarkt, som viste, at der syntes at være et dosis-respons forhold startende ved støjniveauer over 60 dB (13). Denne værdi kan derfor være en tærskel med hensyn til både cerebrale og kardiovaskulære effekter af vejstøj.

Hvis vi antager, at sammenhængen i de kategoriske analyser er kausal, finder vi, at cirka 8 % af alle slagtilfælde i denne population kan

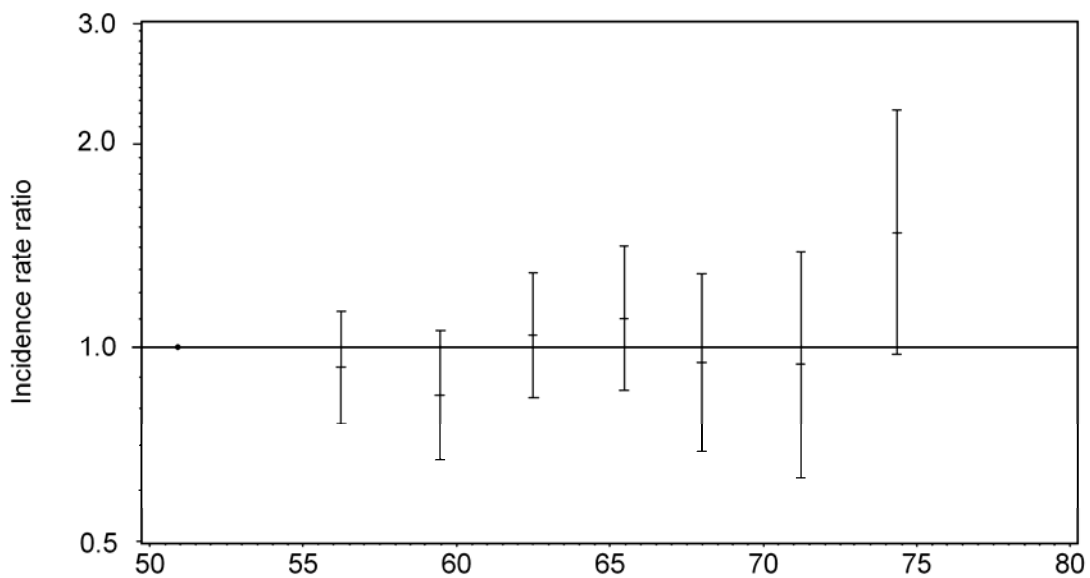


Fig 2A. Støj fra vejtrafikken (L_{den} , dB) blandt personer i alderen 50-64,5 år.

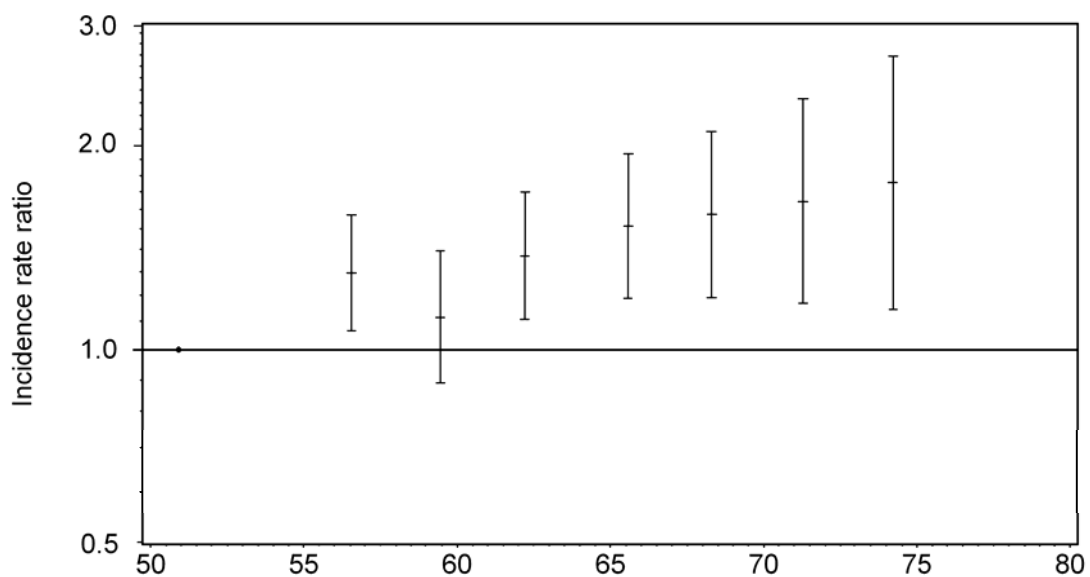


Fig 2B. Støj fra vejtrafikken (L_{den} , dB) blandt personer over 64,5 år.

Figur 2. Dosis-respons sammenhæng mellem udsættelse for støj fra vejtrafik (L_{den}) og incidence rate ratio (IRR) for slagtilfælde baseret på en Cox proportional hazards model med alder som underliggende tidsskala blandt deltagere under (a) og over (b) 64,5 år.

tilskrives eksponering for støj fra vejtrafik. Befolkningen i denne undersøgelse levede dog hovedsageligt i byområder og er derfor ikke repræsentative for hele befolkningen med hensyn til eksponering for støj fra vejtrafik.

Vi fandt, at forholdet mellem udsættelse for støj fra vejtrafik og risiko for slagtilfælde var stærkest blandt de ældste deltagere. Søvnforstyrrelser kan føre til stigning i cerebro- og kardiovaskulære risikofaktorer (14,15), hvilket har ført til hypotesen om, at eksponering for støj om natten er mere skadelig end udsættelse om dagen (16). Da søvnstrukturen generelt bliver mere fragmenteret med alderen, antages det, at ældre mennesker er mere modtagelige for søvnforstyrrelser (17,18). Dette kan være en del af forklaringen på, hvorfor sammenhængen mellem vejstøj og risiko for slagtilfælde primært sås for de ældste deltagere. Da udsættelse for vejstøj i løbet af natten (L_n) er stærkt korreleret med L_{den} , kunne vi ikke adskille effekten af støj om natten fra støj i løbet af dagen.

Styrkerne i vores undersøgelse omfatter det prospektive design, opfølgning af slagtilfælde i et landsdækkende register, det store antal cases og adgang til bopælsadresser tilbage i tiden. Endvidere har vi kun inkluderet den første indlæggelse for slagtilfælde, hvilket reducerer påvirkning af forebyggende medicin. En anden vigtig styrke ved vores studie er justeringen for luftforurening, som korrelerer med vejstøj og samtidig er fundet i tidligere studier at være en selvstændig risikofaktor for slagtilfælde.

Begrænsninger ved vores studie er blandt andet, at vi ikke ved, om folk har soveværelse mod ”gaden eller gården”. Desuden har vi kun information om hjemmeadressen, selvom folk formodes at tilbringe en del tid på andre adresser (arbejde, sommerhus o.lign.). En anden begrænsning er, at vi har information om slagtilfælde fra et register og ikke fra patientjournaler. Tidligere valideringsundersøgelser af Landspatientregistret har imidlertid vist, at omkring 80 % af personer med en diagnose af slagtilfælde i registret bliver bekræftet ved

gennemgang af patientjournaler (19,20). Endelig er beregning af støj baseret på modellerede og ikke målte værdier. Ud over de praktiske og økonomiske fordele ved modellering i store epidemiologiske undersøgelser, vurderes det, at modellering giver det bedste skøn, da niveauet af trafikstøj varierer over meget kort tid på grund af f.eks. flytning af køretøjer i forhold til iagttageren og stærk indflydelse af blandt andet vejret. Det er derfor yderst vanskeligt og ekstremt tidskrævende at få pålidelige langsigtede støjbelastningsdata ved hjælp af direkte målinger, og i løbet af de sidste fire årtier er stadig mere præcise og pålidelige metoder for beregning af trafikstøj blevet udviklet. Dog, selvom den nordiske beregningsmodel har været brugt i mange år, er beregning over støj uundgåeligt forbundet med en vis usikkerhed, som især skyldes usikkerheden på de benyttede parametre.

Konklusion

Vores undersøgelse viser en positiv sammenhæng mellem udsættelse for vejstøj ved hjemmeadressen og risiko for slagtilfælde blandt ældre over 64,5 år. Da dette er den første undersøgelse af sin art, skal resultaterne bekræftes af andre undersøgelser, før der kan drages endelige konklusioner.

Yderligere information:

Mette Sørensen
mettes@cancer.dk

Referencer

1. Maschke C, Rupp T, Hecht K. *The influence of stressors on biochemical reactions--a review of present scientific findings with noise*. Int J Hyg Environ Health 2000;203:45-53.
2. Lusk SL, Gillespie B, Hagerty BM, Ziemba RA. *Acute effects of noise on blood pressure and heart rate*. Arch Environ Health 2004; 59:392-9.
3. Ising H, Kruppa B. *Health effects caused by noise: evidence in the literature from the past 25 years*. Noise Health 2004;6:5-13.

-
4. Miedema HM, Vos H. *Associations between self-reported sleep disturbance and environmental noise based on reanalyses of pooled data from 24 studies*. *Behav Sleep Med* 2007; 5:1-20.
 5. Babisch W. *Transportation noise and cardiovascular risk: updated review and synthesis of epidemiological studies indicate that the evidence has increased*. *Noise Health* 2006; 8:1-29.
 6. Sørensen M, Hvidberg M, Andersen ZJ, Nordsborg RB, Lillelund KG, Jakobsen J, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. *Road traffic noise and stroke: a prospective cohort study*. *Eur Heart J* 2011;32(6): 737-44.
 7. Tjønneland A, Olsen A, Boll K et al. *Study design, exposure variables, and socioeconomic determinants of participation in Diet, Cancer and Health: A population-based prospective cohort study of 57,053 men and women in Denmark*. *Scand J Public Health* 2007;35:432-41.
 8. Miljøstyrelsen og Vejdirektoratet. *Beregningsmodel for vejtrafikstøj, revideret 1996*. Rapport nr. 178, 1998.
 9. Bendtsen H. *The Nordic prediction method for road traffic noise*. *Sci Total Environ* 1999; 235:331-8.
 10. European Commission. *Directive 2002/49/EC of the European Parliament and of the Council of 25 June 2002 relating to the assessment and management of environmental noise*. *Off J Eur Communities* 2002;189:12-25.
 11. Berkowicz R, Ketzel M, Jensen SS, Hvidberg M, Raaschou-Nielsen O. *Evaluation and application of OSPM for traffic pollution assessment for a large number of street locations*. *Environ Modell Softw* 2008;23:296-303.
 12. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. *Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease*. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ* 1996;313:147.
 13. Babisch W. *Road traffic noise and cardiovascular risk*. *Noise Health* 2008;10:27-33.
 14. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N et al. *Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk*. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:678-83.
 15. Portela PC, Fumado JC, Garcia HQ, Borrego FR. *Sleep-disordered breathing and acute stroke*. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:104-10.
 16. World Health Organization Regional Office for Europe. *Night noise guidelines for Europe 2009*.
 17. Leger D, Guilleminault C, Dreyfus JP, Delahaye C, Paillard M. *Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France*. *J Sleep Res* 2000;9:35-42.
 18. Sateia MJ, Doghramji K, Hauri PJ, Morin CM. *Evaluation of chronic insomnia*. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2000;23:243-308.
 19. Johnsen SP, Overvad K, Sorensen HT, Tjønneland A, Husted SE. *Predictive value of stroke and transient ischemic attack discharge diagnoses in The Danish National Registry of Patients*. *J Clin Epidemiol* 2002;55:602-7.
 20. Krarup LH, Boysen G, Janjua H, Prescott E, Truelsen T. *Validity of stroke diagnoses in a National Register of Patients*. *Neuro-epidemiology* 2007;28:150-4.
-

Predictors of Polychlorinated Biphenyl Concentrations in Adipose Tissue

Af Elvira V. Bräuner¹, Ole Raaschou-Nielsen¹, Eric Gaudreau², Alain LeBlanc², Anne Tjønneland¹, Kim Overvad³ and Mette Sørensen¹

Background

Polychlorinated biphenyls (PCBs) were introduced in the late 1920s, and manufacture was stopped in the 1970s due to environmental build-up (1). During this period more than 1.5 million metric tons were produced worldwide, and it is believed that at least one-third of these PCBs found their way into the natural environment (2,3). PCBs are highly lipid soluble, environmental persistent, and bioaccumulate and their semivolatility predispose them to long-range transport (4). Estimated half-lives of individual PCB congeners in humans range from 2.6 to 15.5 years (5).

PCBs are carcinogenic in animals (6) and levels in humans influence the fetal, neonatal, and infant immune systems (7,8) and have been associated with low sperm counts (9), testicular anomalies (9), and premature delivery of fetus (10). These factors have prompted a growing number of studies that have investigated the association between PCBs and cancer, neurodevelopmental effects, immunotoxicity, and reproductive outcomes (4,11). Thus, the identification of factors associated with the body burden of PCBs is important in relation to possible guidelines to reduce population exposure to these compounds.

Bioaccumulation of PCBs through the food chain has resulted in detectable levels of PCBs

in meat, dairy, and fish (12), and recent studies have suggested that the ingestion of fish is the strongest predictor of present day body burdens (13).

This article is written based on a previously published article in *Environ Sci Technol* (14).

Objective

Our objective was to identify predictors of adipose tissue levels of mono-, di-, and tri-ortho-substituted PCBs experienced by the general Danish population.

Methods

Ten PCB congeners (99, 118, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187, and 201) were selected, as they were among the 26 congeners considered most environmentally threatening (15) and samples were analyzed using gas chromatography–mass spectroscopy. PCB levels were measured in adipose samples taken at enrollment from 245 cancer free persons selected from the 57,053 persons enrolled in the Diet, Cancer and Health cohort between 1993 - 1997.

Information on potential predictors of the mono-, di-, and tri-ortho PCB groups and total PCB levels were obtained from self-administered diet, health and lifestyle questionnaires that were completed by participants at enrollment and these were analyzed by generalized linear models. The explanatory variables used in all models were geographical area, gender, age at time of clinic visit, total lifetime duration of lactation, BMI, consumption of foods of animal origin (dairy products, eggs, fish, meat, poultry), and consumption of fruit and vegetables (Tables 1a and 1b).

¹ Institute of Cancer Epidemiology, Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark.

² Centre de toxicologie du Quebec, Institut National de Santé Publique du Quebec, Quebec, Canada.

³ Department of Epidemiology, School of Public Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark.

Table 1a. Baseline Characteristics of the Study Population at Enrollment.

	males (<i>N</i> = 126) median (5th–95th percentile)	females (<i>N</i> = 119) median (5th–95th percentile)
Age (years)	57 (51–65)	56 (51–64)
Duration of lactation (months) ^a		9 (1–24)
BMI (kg/m ²)	26 (22–34)	25 (20–34)
Fruit and vegetables including juices (g/day) ^{b,c}	479 (246–907)	514 (252–1015)
Red meat (g/day) ^{d,e}	141 (61–254)	84 (38–148)
Poultry (g/day) ^f	20 (3–63)	17 (5–65)
Lean fish (g/day) ^{g,h}	17 (6–46)	17 (6–44)
Medium fat fish (g/day) ^{h,i}	6 (0–16)	5 (0.5–18)
High fat fish (g/day) ^{h,j}	14 (3–47)	12 (1–39)
Dairy products (g/day) ^k	281(60–969)	350(65–1137)
Eggs (g/day)	22 (7–68)	22 (6–76)

^a In this study 84 % of women reported that they breastfed their infant for at least 1 month.

^b Leafy, fruiting, root (including potatoes), and stalk vegetables, sprouts, cabbages, mushrooms, onions, and garlic.

^c Citrus, stone, and tropical fruits, berries, melons, apples, and pears.

^d Beef, veal, lamb, and pork (all cuts of the animal including offal).

^e Including processed (smoked, cooked, salted, sausages, and paté)

^f Chicken, turkey, and duck.

^g Cod, plaice, coal, saithe, flounder, tuna, and shellfish.

^h Including processed (smoked, marinated, and canned).

ⁱ Ocean/rainbow/lake-trout, charr, gar, and lumpsucker/cod roe.

^j Salmon, herring, sardine, sprat, and mackerel.

^k Milk, cheese, ice cream, cream, yogurt, buttermilk, and all other curdled/cultered/sour milk products.

Table 1b. PCB Concentrations (µg/kg) in Adipose Tissue of the Study Population at Enrolment.

	males (<i>N</i> = 126) median (5th–95th percentile)	females (<i>N</i> = 119) median (5th–95th percentile)
mono- <i>ortho</i> PCBs		
PCB 118	33 (16–80)	35 (17–68)
PCB 156	36 (21–63)	31 (20–54)
sum mono- <i>ortho</i>	67 (42–131)	69 (39–113)
di- <i>ortho</i> PCBs		
PCB 99	31 (14–72)	21 (10–47)
PCB 138	140 (77–280)	130 (59–240)
PCB 153	310 (200–540)	280 (140–450)
PCB 170	120 (72–170)	97 (62–140)
PCB 180	220 (150–340)	185 (120–275)
sum di- <i>ortho</i>	828 (554–1391)	723 (413–1131)
tri- <i>ortho</i> PCBs		
PCB 183	25 (14–54)	22 (10–43)
PCB 187	61 (39–110)	52 (28–84)
PCB 201	22 (13–36)	17 (10–27)
sum tri- <i>ortho</i>	110 (71–192)	91 (50–154)

Results and discussion

The baseline characteristics, daily intake of major dietary groups, and lipid-adjusted concentration of PCBs in adipose tissue are presented in Tables 1a and 1b. With regard to geography, 59, 114, and 72 of the participants lived in Copenhagen, suburban Copenhagen, and the Aarhus area, respectively. The PCB congeners with a di-*ortho* substitution pattern (except PCB 99) had the highest median concentrations among the PCBs.

Lactation, BMI, and consumption of fruit, vegetables, and dairy products showed negative associations with PCB concentrations in adipose tissue, whereas living in Copenhagen city, age at time of enrollment, and consumption of fish (particularly fatty fish) showed positive associations. Men had higher concentrations of di- and tri-*ortho*-substituted PCBs. Estimates of the mono-*ortho*-substituted PCBs differed from the estimates of the other substitution groups for gender, BMI, and intake of fruit and vegetables (Table 2).

The high median concentrations of the di-*ortho*-substituted PCBs compared with the other substitution groups are in accordance with previous studies, probably reflecting slower human metabolism (16). The generally lower PCB concentrations in women may be explained by elimination via lactation among women or may be due to the higher body fat percentage and lower muscle mass generally observed among women compared to men, resulting in a dilution effect. Consistent with this dilution theory we found an inverse relation between PCBs and BMI. Although correlations vary slightly across studies, our finding supports the general picture of a negative association between PCBs and BMI (17,18,19).

Geography accounted for a large proportion of the total variation and we found that people living in the Aarhus area of Denmark had lower levels of adipose PCB concentrations than people living in Copenhagen while those in the suburban Copenhagen had intermediate levels. In Denmark PCBs have never been pro-

duced. Explanations for geographical differences may include variation in lifestyle, the occurrence of dietary sources with varying levels, and differences in local environmental contamination. Urban air concentrations of volatile (lower chlorinated) PCBs in several European countries have been reported to be consistently higher than the respective suburban and rural levels in these countries (20-22), reflecting variation in PCB sources, population density, and industrialization. Since PCBs were banned in Denmark in 1977, our result suggests that there is regional variation in exposure to these compounds even in a small and relatively homogeneous country such as Denmark.

We found that PCB levels were highest among the oldest participants, probably caused by the longer period of exposure to these compounds. During the 1960/70s environmental concentrations of the PCBs were much higher than they are today, leading to much higher body burdens in older people. Indeed in a recent paper body burdens in persons 50 years and older were in fact shown to reflect past exposures due to a "memory effect" (5). An age-related reduction in elimination capacity has also been observed (23).

Concentrations of PCBs were lowest in women with the longest duration of lactation. This association is well established (18,24), as lactation mobilizes body stores of fat, thus reducing the body burden of lipophilic compounds. Our results suggest that the tri-*ortho*-substituted PCBs are eliminated most effectively in breast milk, followed by the di- and then the mono-*ortho*-substituted PCBs, reflecting differences in the partitioning of PCB congeners into breast milk. This is thought to be dependent on molecular weight, such that the PCBs with higher molecular weight and greater lipophilicity such as the tri- and di-*ortho*-substituted PCBs partition more readily in breast milk (24,25).

Table 2. Associations* between PCB Adipose Concentrations and Explanatory Variables

Explanatory variable	mono-ortho PCBs % difference ^a (95 % CI)		di-ortho PCBs % difference (95 % CI)		tri-ortho PCBs % difference (95 % CI)		Sum of PCBs ^b % difference (95 % CI)	
	P-value		P-value		P-value		P-value	
Geographical area Copenhagen (reference)								
Suburban Copenhagen		-13(-21;-2.6)		-15(-22;-7.4)		-8.7(-17;0.8)		-14(-21;-6.4)
Aarhus area		-19(-27;-8.9)		-20(-27;-12)		-10(-19;-0.5)		-19(-26;-11)
Sex (reference males)		0.2(-15;18)		-21(-30;-10)		-27(-37;-16)		-20(-30;-9.3)
Age		1.8(0.9;2.8)		1.7(0.9;2.5)		1.7(0.8;2.7)		1.7(0.9;2.5)
Duration of lactation (per month)		-0.3(-1.1;0.6)		-0.5(-1.2;0.1)		-0.7(-1.4;0.1)		-0.5(-1.2;0.2)
BMI (per unit kg/m ²)		-0.1(-1.2;1.0)		-1.6(-2.4;-0.1)		-1.8(-2.7;-0.8)		-1.5(-2.4;-0.7)
Daily Consumption of:								
Fruit and vegetables including juices (per 100 g/day)		-0.1(-1.2;1.0)		-1.6(-2.4;-0.1)		-1.8(-2.7;-0.8)		-1.5(-2.4;-0.7)
Fish		-28(-4.0;-0.3)		-1.1(-2.6;0.4)		-1.2(-3.0;0.5)		-1.2(-2.7;0.3)
Lean (per 20 g/day)		4.7(-3.4;13)		3.7(-2.6;10)		2.9(-4.4;11)		3.6(-2.7;10)
Medium fat content (per 20 g/day)		6.3(-10;26)		4.2(-8.6;19)		4.4(-11;22)		4.3(-8.6;19)
High fat content (per 20 g/day)		8.0(-0.1;17)		5.6(-0.7;12)		6.1(-1.2;14)		5.8(-0.6;12)
Red meat (per 100 g/day)		-1.7(-9.9;7.3)		1.2(-5.6;8.4)		-0.2(-7.6;8.7)		0.9(-5.9;8.1)
Poultry (per 25 g/day)		-0.4(-5.9;5.4)		-4.1(-8.3;0.3)		0.7(-4.5;6.1)		-3.1(-7.4;1.3)
Dairy products (per 100 g/day)		-0.4(-1.7;0.9)		-0.7(-1.7;0.3)		-0.5(-1.6;0.8)		-0.6(-1.6;0.4)
Eggs (per 25 g/day)		-0.3(-5.3;5.0)		4.5(-1.6;6.7)		0.5(-4.2;5.5)		2.0(-2.1;6.3)
		R ² for model 0.17		0.36		0.28		0.34

*Multivariate associations with mutual adjustment

^aPercentage (%) difference in mean PCB concentrations according to each given increment in the explanatory variable, e.g. a % difference of 1.84 for age is interpreted as a 1.84 % increase in PCB concentration per year of age. For the class variables (geographical area and gender) the value reflects difference according to the reference group^bSum of PCB no.s 99, 118, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187, and 201.

Fish with a high fat content was most strongly associated with the sum of all PCB concentrations, and when comparing the three substitution groups we found a slightly higher association between all fish groups and the mono-*ortho*-substituted PCBs. The strong association we found between fatty fish and PCBs is most likely explained by the more efficient accumulation of PCBs in fish with a high fat content.

Our finding that fruit and vegetable consumption is significantly inversely associated with mono-*ortho*-substituted PCBs may be due to the fact that people that eat many fruits and vegetables often eat less fatty foods in which lipophilic PCBs accumulate. Three studies have previously investigated the predictive effect of fruit and vegetables. The results are, however, inconsistent, as one study reports results in accordance with ours (26), while the second study found no associations (17), and the third found positive associations between consumption of fruit and vegetables and total PCB levels (18). In contrast to our study, these three studies all considered only women. However, in our study we found no indications that the association between the PCBs and intake of fruit and vegetables varied between the genders.

We are one of the first groups to determine the concentrations of specific PCB congeners in adipose tissue. Adipose tissue is the principal storage medium for lipophilic compounds such as PCBs in the human body (27), and we would, therefore, expect concentrations measured in adipose tissue to be the best estimate of body burden (28-30). Many previous predictor studies have used blood samples, and all have argued that the equilibrium between PCBs in adipose tissue and blood lipids is rapidly established. However, correlation studies of PCBs in serum/plasma and adipose tissue show the majority of correlations for individual PCB congeners between 0.1 to 0.3 and some varying from negative values to 0.48 (30, 31). Thus, plasma/serum is not methodologically equal to adipose tissue.

We investigated PCB congeners grouped according to substitution pattern rather than as a homogeneous group. Data regarding predictors of PCBs according to substitution groups seems most important as dioxin-like effects and cancer risk have only been reported for the mono-*ortho* PCBs and not the di- and tri-*ortho*-substituted groups (32,33). In our study the concentration of the di-*ortho*-substituted PCBs represent over 80 % of the total sum of PCBs, and we show that the information provided from studying total PCBs does not adequately reflect the body burdens of all substitution groups and underscores the importance of congener substitution group-specific analyses.

Conclusion

In conclusion, geography, age, lactation, BMI, and consumption of fish with a high fat content were all consistently found to be associated with concentrations of PCBs in adipose tissue. When searching for potential predictors of PCBs it might be important to study the different substitution groups separately, as our study indicated that predictors varied according to substitution group.

Financial support

Elvira Vaclavik Bräuner was supported by a Research Grant from The Danish Medical Research Council and the following foundations: Danish Cancer Society, Aase and Ejnar Danielsens, King Christian the 10th, A. P. Møller, The Hartmann Brothers, The Foundation of 1870, Snedker and Astrid Jacobsens, Architect Holger Hjortenbergt, Civil Engineer Frode V. Nyegaard, and Simon Spies.

Further information:
Elvira Bräuner
elvira@cancer.dk

References

1. ATSDR *Selected PCBs (Acrochlor-1260, -1254, -1248, -1242, -1232, -1221, and -1016)*. Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Atlanta, GA, 1993.
2. Safe S. *Toxicology, structure-function relationship, and human and environmental health impacts of polychlorinated biphenyls: progress and problems*. *Environ Health Perspect* 1993;100:259-68.
3. Breivik K, Sweetman A, Pacyna JM et al. *Towards a global historical emission inventory for selected PCB congeners -- a mass balance approach: 1. Global production and consumption*. *Sci Total Environ* 2002;290(1-3):181-98.
4. *WHO Health Risks of Persistent Organic Pollutants from Long Range Transboundary Air Pollution*. World Health Organization, Regional Office for Europe: Copenhagen, 2003.
5. Ritter R, Scheringer M, MacLeod M et al. *Intrinsic, human Elimination Half-Lives of Polychlorinated Biphenyls Derived from the Temporal Evolution of Cross-Sectional Biomonitoring Data from the UK Population*. *Environ Health Perspect* 2010; doi:10.1289/ehp.1002211 [Online Oct 8, 2010].
6. *International Agency for Research on Cancer. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs*. International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 1998. Vols. 1-42, p 87.
7. Dewailly E, Ayotte P, Bruneau S et al. *Susceptibility to infections and immune status in Inuit infants exposed to organochlorines*. *Environ Health Perspect* 2000;108(3):205-11.
8. Heilmann C, Grandjean P, Weihe P et al. *Reduced antibody responses to vaccinations in children exposed to polychlorinated biphenyls*. *PLoS Med* 2006;3(8), e311; doi:10.1371/journal.pmed.0030311.
9. Ekobom A, Wicklund-Glynn A, Adami HO. *DDT and testicular cancer*. *Lancet* 1996;347(9000):553-4.
10. Wassermann M, Ron M, Bercovici B et al. *Premature delivery and organochlorine compounds: polychlorinated biphenyls and some organochlorine insecticides*. *Environ Res* 1982;28(1):106-12.
11. Longnecker MP, Rogan WJ, Lucier G. *The human health effects of DDT and PCBs and an overview of organochlorines in public health*. *Annu Rev Public Health* 1997;18:211-44.
12. Baars AJ, Bakker MI, Baumann RA et al. *Dioxins, dioxin-like PCBs and non-dioxin-like PCBs in foodstuffs: occurrence and dietary intake in The Netherlands*. *Toxicol Lett* 2004; 151(1):51-61.
13. Darnerud PO, Atuma S, Aune M et al. *Dietary intake estimations of organohalogen contaminants (dioxins, PCB, PBDE and chlorinated pesticides, e.g. DDT) based on Swedish market basket data*. *Food Chem Toxicol* 2006; 44(9):1597-1606.
14. Bräuner EV, Raaschou-Nielsen O, Gaudreau E, LeBlanc A, Tjønneland A, Overvad K, Sørensen M. *Predictors of polychlorinated biphenyl concentrations in adipose tissue in a general Danish population*. *Environ Sci Technol* 2011;45(2):679-85.
15. Matthews HB, Dedrick RL. *Pharmacokinetics of PCBs*. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1984; 24(1):85-103.
16. Duarte-Davidson R, Wilson SC, Jones KC. *PCBs and other organochlorines in human tissue samples from the Welsh population: I-adipose*. *Environ Pollut* 1994;84(1):69-77.
17. Laden F, Neas LM, Spiegelman D et al. *Predictors of plasma concentrations of DDE and PCBs in a group of U.S. women*. *Environ Health Perspect* 1999;107(1):75-81.
18. Moysich KB, Ambrosone CB, Mendola P et al. *Exposures associated with serum organochlorine levels among postmenopausal women from western New York State*. *Am J Ind Med* 2002;41(2):102-10.

-
19. Wolff MS, Britton JA, Teitelbaum SL et al. *Improving organochlorine biomarker models for cancer research.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(9):2224-36.
 20. Gasic B, Moeckel C, MacLeod M et al. *Measuring and modeling short-term variability of PCBs in air and characterization of urban source strength in Zurich, Switzerland.* *Environ Sci Technol* 2009;43(3):769-76.
 21. Roots O, Roose A, Kull A et al. *Distribution pattern of PCBs, HCB and PeCB using passive air and soil sampling in Estonia.* *Environ Sci Pollut Res Int* 2010;17(3):740-9.
 22. Haugen JE, Wania F, Lei YD. *Polychlorinated Biphenyls in the Atmosphere of Southern Norway.* *Environ Sci Technol* 1999;33(14):2340-5.
 23. Aylward LL, Brunet RC, Carrier G et al. *Concentration-dependent TCDD elimination kinetics in humans: toxicokinetic modeling for moderately to highly exposed adults from Seveso, Italy, and Vienna, Austria, and impact on dose estimates for the NIOSH cohort.* *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2005;15(1):51-65.
 24. Duarte-Davidson R, Wilson SC, Jones KC. *PCBs and other organochlorines in human tissue samples from the Welsh population: II-Milk.* *Environ Pollut* 1994;84(1):79-87.
 25. Needham LL, Wang RY. *Analytic considerations for measuring environmental chemicals in breast milk.* *Environ Health Perspect* 2002;110(6):A317-A324.
 26. Vaclavik E, Tjønneland A, Stripp C et al. *Organochlorines in Danish women: predictors of adipose tissue concentrations.* *Environ Res* 2006;100(3):362-70.
 27. Anderson HA. *Utilization of adipose tissue biopsy in characterizing human halogenated hydrocarbon exposure.* *Environ Health Perspect* 1985;60:127-31.
 28. Hardell L, Liljegren G, Lindstrom G. *Increased concentrations of chlordane in adipose tissue from non-Hodgkin's lymphoma patients compared with controls without a malignant disease.* *Int J Oncol* 1996;9:1139-42.
 29. Quintana PJ, Delfino RJ, Korrnick S et al. *Adipose tissue levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls and risk of non-Hodgkin's lymphoma.* *Environ Health Perspect* 2004;112(8):854-61.
 30. Stellman SD, Djordjevic MV, Muscat JE et al. *Relative abundance of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose tissue and serum of women in Long Island, New York.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(6):489-96.
 31. Archibeque-Engle SL, Tessari JD, Winn DT et al. *Comparison of organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl residues in human breast adipose tissue and serum.* *J Toxicol Environ Health* 1997;52(4):285-93.
 32. Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG et al. *Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(1):55-63.
 33. Demers A, Ayotte P, Brisson J et al. *Plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and the risk of breast cancer: a congener-specific analysis.* *Am J Epidemiol* 2002;155(7):629-35.
-

Skimmelsvampe i gulvstøv - et særligt problem i mekanisk ventilerede rum?

Af Harald W Meyer^{1, 2}, Poul Suadicani¹, Peter A. Nielsen³, Torben Sigsgaard⁴, Finn Gyntelberg¹

Baggrund

I programmet ”Skimmelsvampe i Bygninger” (DAMIB) har vi tidligere fundet uafhængige sammenhænge mellem levedygtige skimmelsvampe i gulvstøv og potentielt bygningsrelaterede symptomer (BRS) blandt skoledrenge i teenagealderen (1). Generelt var der flere personrelaterede risikofaktorer for BRS: nylige luftvejsinfektioner, astma, høfeber og psykosociale belastninger. En række case-studier har vist, at skimmelsvampe er associeret med BRS, og med en øget forekomst af astma og allergi (2, 3, 4, 5). Et stort og veltilrettelagt epidemiologisk studie viste sammenhæng mellem BRS og både omfang af skimmelvækst og målinger af luftbårne svampesporer i boliger (6).

De fleste undersøgelser har ikke været i stand til at skelne mellem fugt og skimmelsvampevækst, og kun et mindretal af tidligere studier har taget højde for andre vigtige konkurrerende faktorer. Flere reviews (7, 8, 9) har konkluderet, at der er en konsistent sammenhæng mellem fugt i bygninger og BRS, dog kunne der ikke peges på sikre specifikke faktorer som årsag. I 2009 har WHO offentliggjort guidelines for fugt og skimmel i bygninger, baseret på en grundig gennemgang af litteraturen. Deres konklusioner var helt i overensstemmelse med de øvrige reviews (10). Ventilationsanlæg har tidligere vist sig at være spredere af mikrobiologiske og andre forurenende fakto-

rer, og det har været vist i flere undersøgelser, at der i lokaler med mekaniske ventilationsanlæg er en højere forekomst af symptomer (11). På den anden side viste samme undersøgelse en lavere forekomst af symptomer i bygninger med mekanisk ventilation og et højt luftskifte.

På baggrund af ovenstående fremsatte vi den hypotese, at sammenhængen mellem skimmelsvamp i gulvstøv og forekomsten af BRS kan afhænge af ventilationsformen.

Denne artikel er skrevet med udgangspunkt i en nyligt offentliggjort artikel i *Scand J Work Environ Health* (12).

Metoder

Undersøgelsen er tidligere beskrevet i detaljer (13). Kort beskrevet blev DAMIB indledt i sommeren 1998. Alle danske kommuner med undtagelse af København (N = 274) fik tilsendt et spørgeskema om vandskader og skimmelvækst i deres skolebygninger. Baseret på denne information og non-invasive gennemgange udvalgte en erfaren bygningsingeniør 15 skoler til undersøgelsen, 8 ”våde” skoler og 7 ”tørre” skoler.

Spørgeskemaundersøgelse

89 % af lærere og elever fra 8. og 9. klasse udfyldte spørgeskemaer (N=1.634). Af disse var 1.024 skolebørn. Der var 503 drenge, som udgør populationen i dette arbejde. Deltagerne blev bedt om at rapportere, om de havde haft BRS inden for de forudgående fire uger, herunder irritation af øjne, næse og svælg, tilstoppet næse, kløe og rødmen i ansigtshuden, hovedpine, koncentrationsbesvær, træthed og svimmelhed.

¹ Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital, København.

² Arbejdsmedicinsk Klinik, Hillerød Hospital.

³ Statens Byggeforskningsinstitut, Ålborg Universitet.

⁴ Afdeling for Miljø og Arbejdsmedicin, Aarhus Universitet.

Tabel 1. Klasselokalerne for de deltagende skoledrenge: Målinger opdelt efter ventilationsform. Der præsenteres medianværdier (10 percentil; 90 percentil), samt p-værdier for analysen Mann Whitney U.

Ventilationsform	Naturlig (N=24)	Udsugning alene (N=12)	Fuld mekanisk (N=26)	p	p	p
Måling				Nat. mod udsugning alene	Nat. mod fuld mekanisk	Udsugning alene mod fuld mekanisk
10 ³ CFU skimmelsvamp/g gulvstøv	25,6 (2,3 ; 413,5)	14,1 (7,6 ; 46,0)	45,0 (13,7 ; 84,8)	0,19	0,13	<0,001
Byggeår	1964 (1952; 1972)	1959 (1956; 1971)	1972 (1966; 1980)	0,59	<0,001	<0,001
Temperatur (Celcius)	22,0 (21,1; 23,6) (n=21)	20,4 (17,9; 23,9) (n=11)	21,2 (19,3; 22,3) (n=24)	0,08	<0,001	0,84
Relativ luftfugtighed (%)	33,8 (23,1; 45,9) (n=22)	43,0 (36,1; 54,3) (n=11)	35,4 (27,8; 54,6) (n=25)	0,004	0,28	0,03
M ³ luft i lokalet per elev	9,2 (6,9; 14,2)	10,2 (7,1; 13,3)	11,6 (9,8; 15,8) (n=25)	0,35	<0,001	0,01
CO ₂ (ppm)	1430 (1015; 2271) (n=21)	1723 (1251; 2086)	1262 (958; 2058)	0,06	0,10	0,02

Støvprøver og andre målinger

Eksponeringsmålinger blev udført i løbet af vinteren 1999-2000, der omfattede opsamling af luftbåren støv, støvprøver fra gulve og støv opsamlet i papkasser (14). Måling af temperatur, relativ luftfugtighed og kuldioxid blev også udført i de 62 klasselokaler, som blev benyttet af 8. og 9. klasses eleverne; 42 % af lokalerne havde et mekanisk ventilations-system. Karakterisering af ventilationsformen blev gennemført af en erfaren ingeniør fra Statens Byggeforskningsinstitut (13).

Statistisk analyse

Alle grundlæggende univariate statistiske analyser og multivariable regressionsanalyser blev udført ved hjælp af SPSS til Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Ved hjælp af multipel logistisk regressionsanalyse blev odds ratio (OR) beregnet ved brug af maximum likelihood ratio (15). Alle variable, der var signifikant associeret med BRS i de univariate analyser blev medtaget i modellerne. Med manuel baglæns elimination blev variable med P-værdier > 0,1 ekskluderet af modellerne.

Goodness-of-fit blev undersøgt med Hosmer-Lemeshow test. Multi-level analyserne blev udført med Stata 8,2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA), se iøvrigt (12).

Resultater

Tabel 1 viser skimmelsvampedyrknings og andre bygnings- og lokalekarakteristika i forhold til ventilationstype. Temperatur og relativ luftfugtighed lå inden for komfortniveauet, uanset typen af ventilation. Som forventet var de målte CO₂-værdier lavest i mekanisk ventilerede rum. Lokalerne med "udsugning alene" havde det højeste CO₂-niveau, hvilket tyder på et temmelig lavt luftskifte. Lokaler med naturlig ventilation havde lidt mindre rumvolumen pr. elev. Skimmelsvampekonzentrationen i gulvstøv, som afspejler eksponering over dage, var højest i rum med mekanisk ventilation.

Tabel 2 viser symptomer blandt skoledrengene i forhold til niveauet af skimmelsvampe i gulvstøv, stratificeret efter ventilationsform i klasselokalet. I naturligt ventilerede rum fandtes ingen signifikante associationer mellem

Tabel 2. Bygningsrelaterede symptomer (flere gange om ugen eller dagligt) blandt teenage skoledrenge i forhold til totalniveau af skimmelsvampe i gulvstøv (10^3 colony forming units per gram gulvstøv), stratificeret efter ventilationsform. Støvniveauer er inddelt efter kvintiler: laveste femtedel, de tre midterste femtedele og den højeste femtedel. Symptom prævalens, % (n), præsenteres.

Tabel 2A.

Naturlig ventilation

10^3 colony forming units/gram gulv støv [§]	Lavt niveau 0,83 - 11,4 N=58 - 59	Mellem niveau 12,0 - 64,4 N=88 - 91	Højt niveau 67,7 - 3.113,2 N=38 - 40	p ^a
Slimhinde- og hudsymptomer				
Øjenirritation	1,7 % (1)	4,4 % (4)	7,7 % (3)	0,16
Næseirritation	1,7 % (1)	3,3 % (3)	5,1 % (2)	0,35
Stoppet næse	16,9 % (10)	25,3 % (23)	25,0 % (10)	0,27
Halsirritation	5,2 % (3)	7,7 % (7)	2,6 % (1)	0,69
Prikkende, blussende ansigtshud	5,1 % (3)	5,6 % (5)	2,5 % (1)	0,59
Mindst ét af de 5 ovenstående symptomer	20,7 % (12)	34,4 % (31)	34,2 % (13)	0,09
Almen symptomer				
Hovedpine	5,1 % (3)	6,7 % (6)	12,5 % (5)	0,22
Koncentrationsproblemer	8,5 % (5)	11,0 % (10)	12,8 % (5)	0,48
Svimmelhed	1,7 % (1)	4,4 % (4)	12,5 % (5)	0,04
Unormal træthed	13,6 % (8)	21,1 % (19)	22,5 % (9)	0,21
Mindst ét af de 4 almensymptomer	18,6 % (11)	33,0 % (29)	46,2 % (18)	0,003

Tabel 2B.

Udsugning alene

10^3 colony forming units/gram gulvstøv [§]	Lavt niveau 0,83 - 11,4 N=28-31	Mellem niveau 12,0 - 64,4 N=71-74	Højt niveau 67,7 - 3.113,2 N=0	p ^b
Slimhinde- og hudsymptomer				
Øjenirritation	0 %	4,1 % (3)	-	0,36 ^c
Næseirritation	3,4 % (1)	6,8 % (5)	-	0,46 ^c
Stoppet næse	10,0 % (3)	33,8 % (25)	-	0,008
Halsirritation	3,6 % (1)	9,7 % (7)	-	0,27
Prikkende, blussende ansigtshud	6,7 % (2)	4,1 % (3)	-	0,58
Mindst ét af de 5 ovenstående symptomer	21,4 % (6)	41,7 % (30)	-	0,05
Almen symptomer				
Hovedpine	3,3 % (1)	11,3 % (8)	-	0,16
Koncentrationsproblemer	3,2 % (1)	9,5 % (7)	-	0,24
Svimmelhed	0 %	5,4 % (4)	-	0,26 ^c
Unormal træthed	6,7 % (2)	26,0 % (19)	-	0,02
Mindst ét af de 4 almensymptomer	13,8 % (4)	35,2 % (25)	-	0,02

Tabel 2C.

Fuld mekanisk ventilation

10³ colony forming units/gram gulvstøv[§]	Lavt niveau 0,83 - 11,4 N=0	Mellem niveau 12,0 - 64,4 N=140-142	Højt niveau 67,7 - 3.113,2 N=58-59	p^b
Slimhinde- og hudsymptomer				
Øjenirritation	-	2,8 % (4)	13,8 % (8)	0,005
Næseirritation	-	10,7 % (15)	11,9 % (7)	0,81
Stoppet næse	-	22,1 % (31)	37,3 % (22)	0,03
Halsirritation	-	6,4 % (9)	20,3 % (12)	0,005
Prykkende, blussende ansigtshud	-	8,5 % (12)	18,6 % (13)	0,048
Mindst ét af de 5 ovenstående symptomer	-	33,6 % (46)	55,2 % (32)	0,005
Almen symptomer				
Hovedpine	-	10,6 % (15)	25,4 % (15)	0,01
Koncentrationsproblemer	-	19 % (27)	32,2 % (19)	0,047
Svimmelhed	-	8,5 % (12)	20,3 % (12)	0,02
Unormal træthed	-	27 % (38)	32,2 % (19)	0,46
Mindst ét af de 4 almensymptomer	-	39,3 % (55)	55,9 % (33)	0,03

^a: trend test (Kendall's tau B) ^b: Chi-square test, Likelihood ratio ^c: Fisher's Exact test

[§]: Skimmelsvampe blev dyrket på DG18 agar ved brug af 10-folds fortyndingsrækker.

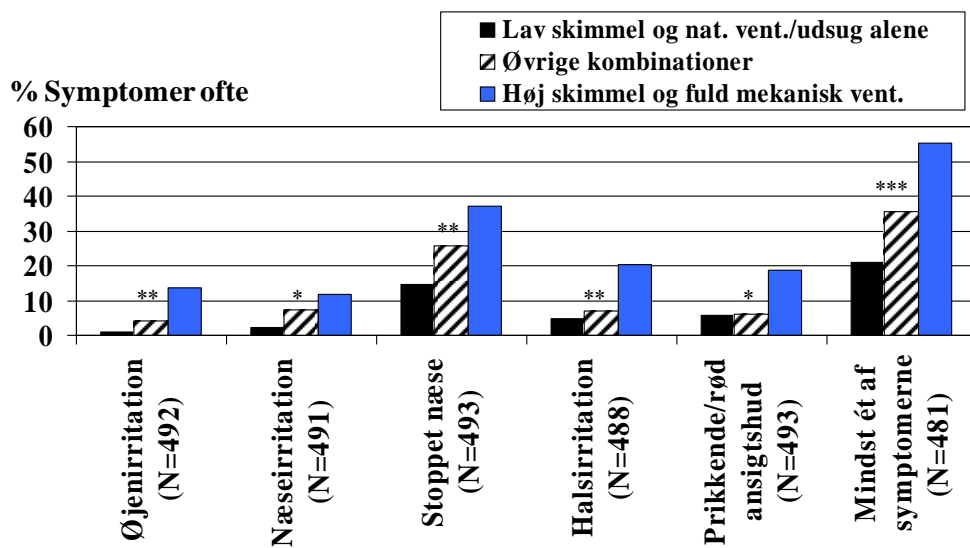
skimmelsvampene og symptomer fra slimhinder og hud, selv om der var en tendens til en lavere forekomst af "mindst et af de fem symptomer" i rum med lav koncentration af skimmelsvampe i gulvstøv. Med hensyn til almensymptomer, var der en signifikant stigende sammenhæng med svimmelhed og med "mindst et af de fire symptomer". Ingen af lokalerne med "udsugning alene" var i den højeste kategori af skimmelsvampe i gulvstøvet. Elever i rum med middelniveau af skimmelsvampe havde oftere tilstoppet næse og mindst et af de fem slimhinde- eller hudsymptomer. De oplevede mere træthed og mindst et af de fire almene symptomer. Ingen rum med fuld mekanisk ventilation havde skimmelsvampekonzentrationer i den laveste kvintil. En statistisk sikker positiv sammenhæng blev set i disse lokaler for alle symptomer med undtagelse af næseirritation og træthed.

Som præsenteret tidligere (16), fandt vi, ved at sammenligne den laveste kvintil af skimmelsvampe i støv i naturligt ventilerede lokaler med den højeste kvintil af skimmel i mekanisk ventilerede rum, en stærk og positiv association for alle symptomer. Disse associationer er

illustreret i figur 1 og 2, med alle andre kombinationer af ventilationstype og skimmelniveauer i støv som den mellemste kategori i en kombineret variabel. Tydelige og signifikante positive sammenhænge blev fundet for alle symptomer, med relative risici fra 2,6 (tilstoppet næse) til 18,5 (svimmelhed) udregnet som prævalensratio mellem højeste og laveste kategori (data ikke vist).

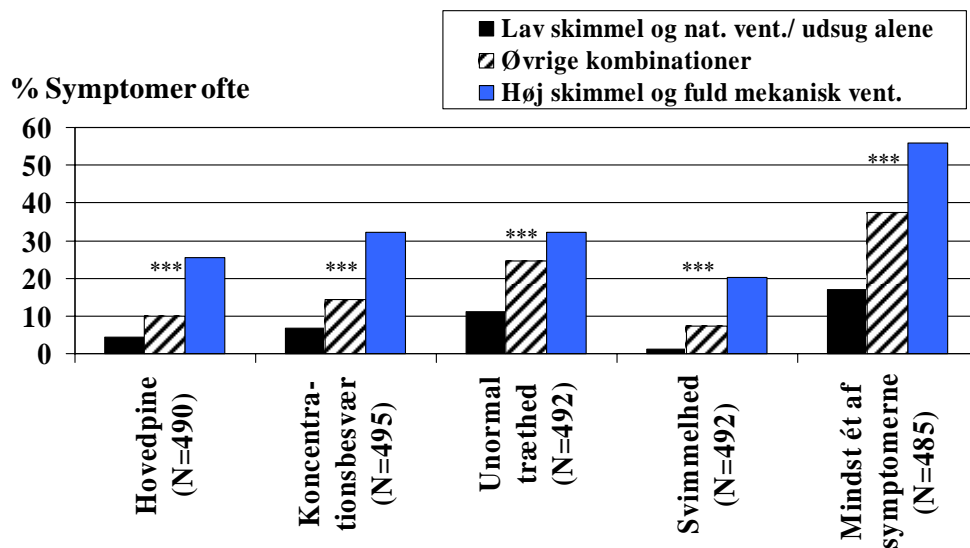
Multivariabel analyse

Tabel 3 og 4: I forhold til det tidligere arbejde (1) var den kombinerede variabel stærkere associeret med flere af symptomerne. Nye signifikante associationer blev fundet for tilstoppet næse og halsirritation, og OR for sidste kategori af den kombinerede variabel var højere, fra 3,9 (95 % konfidensinterval (95 % CI 1,5-10,1) (tilstoppet næse) til 17,0 (95 % CI 2,1 til 138,2) (svimmelhed). Som tidligere fundet var de stærkeste risikofaktorer for symptomer nylige luftvejsinfektioner, astma / høfeber eller psykosocial arbejdsbelastning. For øjenirritation var den nye kombinerede variabel den stærkeste risikofaktor.



*: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$ ***: $p \leq 0.001$ (Kendall's tau b)

Fig. 1. Kombineret ventilationsform og niveau af skimmelsvampe i gulvstøv, overfor slimhinde- og hudsymptomer.



*: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$ ***: $p \leq 0.001$ (Kendall's tau b)

Fig. 2. Kombineret ventilationsform og niveau af skimmelsvampe i gulvstøv, overfor almentsymptomer.

Tabel 3. Multivariabel modeller med **slimhinde- og hudsymptomer som effektmål** blandt teenage skoledrenge. I alle analyserne er den kombinerede ventilationsform og skimmelniveau inkluderet sammen med relevante potentielle konfoundere. Variablene er rangordnet efter associationens statistiske styrke i multipel logistisk regressionsanalyse med anvendelse af manuel baglæns elimination. Der præsenteres odds ratioer (OR) med 95 % konfidensintervaller (CL) og p-værdier.

	OR (95 %-CL)	P
Øjenirritation (n=467)		
Kombineret ventilationsform og skimmelniveau		0,007
Naturlig vent./udsug alene og lavt skimmelniveau	1	
Øvrige kombinationer	2,7 (0,34 – 21,2)	0,35
Fuld mekanisk ventilation og højt skimmelniveau	10,7 (1,3 – 90,3)	0,03
Influenza (forudgående 4 uger)*	2,8 (0,99 – 8,1)	0,05
Høj arbejdsbelastning	2,3 (0,92 – 5,8)	0,08
Næseirritation (n=415)		
Høfeber*	5,4 (2,4 – 12,5)	<0,001
Forkølelse (forudgående 4 uger)*	3,4 (1,1 – 10,3)	0,03
Høj arbejdsbelastning	2,2 (0,97 – 5,1)	0,06
Kombineret ventilationsform og skimmelniveau		0,24
Naturlig vent./udsug alene og lavt skimmelniveau	1	
Øvrige kombinationer	1,9 (0,41 – 8,5)	0,41
Fuld mekanisk ventilation og højt skimmelniveau	3,8 (0,70 – 21,0)	0,12
Stoppet næse (n=409)		
Forkølelse (forudgående 4 uger) *	6,4 (3,3 – 12,5)	<0,001
Influenza (forudgående 4 uger) *	2,9 (1,4 – 5,8)	0,003
Kombineret ventilationsform og skimmelniveau		0,02
Naturlig vent./udsug alene og lavt skimmelniveau	1	
Øvrige kombinationer	2,0 (0,94 – 4,1)	0,07
Fuld mekanisk ventilation og højt skimmelniveau	3,9 (1,5 – 10,1)	0,005
Manglende udfordring	1,8 (1,1 – 3,0)	0,02
Høfeber*	1,9 (1,1 – 3,2)	0,02
Halsirritation (n=401)		
Influenza (forudgående 4 uger) *	3,4 (1,4 – 8,7)	0,008
Kombineret ventilationsform og skimmelniveau		0,02
Naturlig vent./udsug alene og lavt skimmelniveau	1	
Øvrige kombinationer	1,5 (0,42 – 5,6)	0,51
Fuld mekanisk ventilation og højt skimmelniveau	5,3 (1,3 – 22,4)	0,02
Høfeber*	2,3 (1,0 – 5,1)	0,04
Forkølelse (forudgående 4 uger) *	2,6 (0,92 – 7,2)	0,07
Halsbetændelse (forudgående 4 uger) *	2,2 (0,87 – 5,7)	0,10
Prikkende blussende ansigtshud (n=401)		
Halsbetændelse (forudgående 4 uger)*	3,6 (1,4 – 9,6)	0,01
Astma *	2,9 (1,1 – 7,7)	0,04
Høfeber*	2,5 (1,0 – 6,2)	0,047
Kombineret ventilationsform og skimmelniveau		0,18
Naturlig vent./udsug alene og lavt skimmelniveau	1	
Øvrige kombinationer	1,5 (0,39 – 5,4)	0,57
Fuld mekanisk ventilation og højt skimmelniveau	3,5 (0,88 – 15,4)	0,10

*: Deltagere, som har svaret "ved ikke", er ekskluderet af analysen.

Tabel 4. Multivariabel modeller med **almensymptomer som effektmål** blandt teenage skoledrenge. I alle analyserne er den kombinerede ventilationsskimmelvariabel inkluderet sammen med relevante potentielle konfoundere. Variablene er rangordnet efter associationens statistiske styrke i multipel logistisk regressionsanalyse med anvendelse af manuel baglæns elimination. Der præsenteres odds ratioer (OR) med 95 % konfidensintervaller (CL) og p-værdier.

	OR (95 %-CL)	P
Hovedpine (n=413)		
Halsbetændelse (forudgående 4 uger) *	6,9 (3,3 – 14,4)	< 0,001
Høfeber *	2,9 (1,5 – 5,8)	0,003
Kombineret ventilationsform og skimmelniveau		0,02
Naturlig vent./udsug alene og lavt skimmelniveau	1	
Øvrige kombinationer	1,6 (0,52 – 5,0)	0,40
Fuld mekanisk ventilation og højt skimmelniveau	4,9 (1,4 – 17,4)	0,02
Høj arbejdsbelastning	1,9 (0,95 – 3,8)	0,07
Koncentrationsproblemer (n=476)		
Manglende udfordring	2,7 (1,5 – 4,9)	< 0,001
Kombineret ventilationsform og skimmelniveau		0,02
Naturlig vent./udsug alene og lavt skimmelniveau	1	
Øvrige kombinationer	2,9 (0,91 – 8,9)	0,07
Fuld mekanisk ventilation og højt skimmelniveau	6,2 (1,7 – 22,9)	0,007
Alder (pr. år)	0,59 (0,38 – 0,93)	0,02
Halsbetændelse (forudgående 4 uger) *	2,2 (1,1 – 4,4)	0,03
Byggeår (pr. år)	1,05 (0,996 – 1,1)	0,07
Svimmelhed (n=476)		
Halsbetændelse (forudgående 4 uger) *	3,7 (1,7 – 8,2)	0,001
Kombineret ventilationsform og skimmelniveau		0,008
Naturlig vent./udsug alene og lavt skimmelniveau	1	
Øvrige kombinationer	6,4 (0,85 – 48,3)	0,07
Fuld mekanisk ventilation og højt skimmelniveau	17,0 (2,1 – 138,2)	0,008
Unormal træthed (n=413)		
Influenza (forudgående 4 uger) *	3,5 (1,7 – 7,3)	< 0,001
Høj arbejdsbelastning	2,4 (1,4 – 4,1)	< 0,001
Manglende udfordringer	1,8 (1,1 – 3,1)	0,02
Byggeår (pr. år)	1,02 (1,0 – 1,1)	0,03
Høfeber *	1,7 (0,997 – 2,9)	0,05
Kombineret ventilationsform og skimmelniveau		0,37
Naturlig vent./udsug alene og lavt skimmelniveau	1	
Øvrige kombinationer	1,5 (0,63 – 3,7)	0,35
Fuld mekanisk ventilation og højt skimmelniveau	2,2 (0,73 – 6,6)	0,16

*: Deltagere, som har svaret “ved ikke”, er ekskluderet af analyserne.

Multi-level analyser blev gennemført ved at gentage modellerne fra tabel 3 og 4 for at undersøge om ikke-målte faktorer på klasse- eller på skole-niveau kunne forklare yderligere dele af variationen. Introduktion af klasselokalet eller skolen som en "random effect" resulterede i ubetydelige varianser for disse faktorer for de fleste af symptomerne (data ikke vist). Selv for "irritation i halsen", hvor "residual intraclass correlation coefficient" var 27,7 % for klasselokale som "random effect", var ændringerne i ORer og P-værdier små. Vi fandt et mønster, der viste, at OR var lidt, men ikke signifikant højere i multi-level modellerne, der kunne tyde på en mulig mindre, ikke-målt effekt, på både rum- og skoleniveau,

Diskussion

Kombinationen af høje skimmelniveauer i gulvstøv og tilstedeværelsen af et fuldt mekanisk ventilationssystem i lokalerne viste en konsistent og statistisk signifikant positiv association til alle ni potentielt bygningsrelaterede symptomer, som præsenteret i figur 1 og 2. I forhold til det tidligere arbejde fra gruppen (1) var den kombinerede variabel associeret med flere symptomer, og både associationer og ORer var stærkere.

Kun nogle få, svage, ikke signifikante ekstra effekter blev fundet ved multi-level analyserne. En ikke-målt faktor på lokale- eller skole-niveau til forklaring af dette kunne for eksempel være indflydelse af en beroligende lærer eller skoleleder, som reducerede bekymringer, og måske dermed også symptomerne hos eleverne.

Interessant var det, at ingen af lokalerne med et fuldt mekanisk ventilationssystem var i den laveste kvintil af skimmelsvampe i gulvstøv. Og ingen lokaler med udsugning alene (og de højeste CO₂-niveauer) var i højeste kvintil af skimmelsvampe i gulvstøv. Generelt var CO₂-niveauet temmelig højt i klasselokalerne, hvilket sandsynligvis er repræsentativt for danske kommunale skoler.

Selv om niveauet af skimmelsvampekspone- ring og niveauet af BRS afhang af ventilations-

kategori, var tendensen klar for alle tre undergrupper: jo højere niveau af skimmel, desto højere forekomst af symptomer. Mulige mekanismer, som gør associationerne biologisk plausible, for skimmelsvampe og mekanisk ventilation alene og i kombination, kan være det følgende: Det er velkendt, at skimmelsvampe består af irritative komponenter (f.eks. β -glucan og toxiner) (10), og flere undersøgelser har vist en højere forekomst af symptomer i bygninger med mekanisk ventilation i forhold til naturlig ventilation (11). Mulige mekanismer for denne højere forekomst: Anlæggene kan selv være en kilde til forurening fra beskidte filtre eller kanaler med eller uden recirkulation af luften, mens et ubalanceret system, med et lavere tryk i rummet end udenfor, kan bringe sporer og andre partikler fra konstruktioner og krybekælder / loftsrum mv. ind i lokalet. Eksperimenter har vist dette både i klimakamre og i feltstudier (17, 18). Den kombinerede effekt af skimmelsvampe og ventilation kan være resultatet af et højere luftflow, som holder støvet, der hvirvles op ved elevernes aktivitet og den termiske opdrift langs kroppen, i indåndingszonen i længere tid. Derved øges eksponeringen for klasselokalernes brugere. Hvis denne hypotese er korrekt, vil det være vigtigt at begrænse støv og andre partikler på gulvene, hvorfor god og hyppig rengøring vil have stor betydning. At studere luftstrømmene i klasselokaler med tre typer af ventilation kan være af interesse i fremtidig forskning.

Konklusioner

Med en variabel, der kombinerer skimmelsvampekonzentration i gulvstøvet og ventilationsformen, fandtes stærke signifikante sammenhænge med alle ni undersøgte symptomer. I multiple logistiske regressionsmodeller med kontrol for andre potentielle risikofaktorer, fandtes signifikante ORer mellem 3,9 (95 % CI 1,5-10,1) (tilstoppet næse) og 17,0 (95 % CI 2,1-138) (svimmelhed) når man sammenlignede lokaler med lavt skimmelsvampeniveau kombineret med naturlig ventilation og lokaler med højt skimmelsvampeniveau kombineret med fuld mekanisk ventilationssystem. Kontrol

for ”random effekt” for klasse- og skoleniveau i multi-level modeller ændrede ikke dette væsentligt. Det er vigtigt i fremtidens indeklimaforskning også at fokusere på kombinationseffekter af risikofaktorer, herunder ventilationsform.

Taksigelser

Undersøgelsen er en del af det danske forskningsprogram ”Skimmelsvampe i bygninger (DAMIB)”, der blev finansieret af ministerier og private virksomheder/fonde gennem det Danske Forskningsråd. Tak til Helle Würtz for hendes bidrag i planlægning og gennemførelse af prøvetagning og målinger i bygninger, og for de efterfølgende laboratorieanalyser.

Yderligere information:

Harald Meyer

[hme0004@bbh.regionh.dk](mailto:hmey0004@bbh.regionh.dk)

Referencer

1. Meyer HW, Würtz H, Suadicani P, Valbjørn O, Sigsgaard T, Gyntelberg F. *Molds in floor dust and building-related symptoms among adolescent school children: a problem for boys only?* Indoor Air 2005;15 Suppl 10:17–24.
2. Cuijpers CE, Swaen GM, Wesseling G, Sturmans F, Wouters EF. *Adverse effects of the indoor environment on respiratory health in primary school children.* Environ Res 1995; 68:11–23.
3. Koskinen O, Husman T, Hyvarinen A, Reponen T, Nevalainen A. *Respiratory symptoms and infections among children in a day-care-center with mold problems.* Indoor Air - International Journal Of Indoor Air Quality And Climate 1995;5:3–9.
4. Koskinen OM, Husman TM, Hyvarinen AM, Reponen TA, Nevalainen AI. *Two moldy day-care centers: a follow-up study of respiratory symptoms and infections.* Indoor Air - International Journal Of Indoor Air Quality And Climate. 1997;7:262–68.
5. Garrett MH, Rayment PR, Hooper MA, Abramson MJ, Hooper BM. *Indoor airborne fungal spores, house dampness and associations with environmental factors and respiratory health in children.* Clin Exp Allergy 1998;28: 459–67.
6. Platt SD, Martin CJ, Hunt SM, Lewis CW. *Damp housing, mould growth, and symptomatic health state.* BMJ 1989;298: 1673–78.
7. Bornehag CG, Blomquist G, Gyntelberg F, Järholm B, Malmberg P, Nordvall L, Nielsen A, Pershagen G, Sundell J. *Dampness in Buildings and Health. Nordic Interdisciplinary Review of the Scientific Evidence on Associations between Exposure to “Dampness” in Buildings and Health Effects (NORDAMP).* Indoor Air 2001;11:72–86.
8. Kolstad HA, Brauer C, Iversen M, Sigsgaard T, Mikkelsen S. *Do Indoor Molds in Non-industrial Environments Threaten Workers’ Health? A Review of the Epidemiologic Evidence.* Epidemiol Rev 2002;24:203–17.
9. Bornehag CG, Sundell J, Bonini S, Custovic A, Malmberg P, Skerfving S, Sigsgaard T, Verhoeff A. *EUROEXPO Dampness in building as a risk factor for health effects, EUROEXPO: a multidisciplinary review of the literature (1998-2000) on dampness and mite exposure in buildings and health effects.* Indoor Air 2004;14(4):243–57.
10. WHO Europe. *WHO guidelines for indoor air quality: dampness and mould.* City: Copenhagen WHO; 2009.
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0017/43325/E92645.pdf
11. Seppänen OA, Fisk WJ. *Summary of human responses to ventilation.* Indoor Air 2004;14 Suppl 7:102–18.
12. Meyer HW, Suadicani P, Nielsen PA, Sigsgaard T, Gyntelberg F. *Moulds in floor dust – a particular problem in mechanically ventilated rooms? A study of adolescent schoolboys under the Danish Moulds in buildings program.* Scand J Work Environ Health 2011;37(4):332-40.

-
13. Meyer HW, Würtz H, Suadicani P, Valbjørn O, Sigsgaard T, Gyntelberg F. *Moulds in floor dust and building-related symptoms in adolescent school children*. Indoor Air 2004;14:65–72.
 14. Würtz H, Sigsgaard T, Valbjørn O, Doekes G, Meyer HW. *The dustfall collector – a simple tool for long-term collection of airborne dust: a project under the Danish Mould in Buildings program*. Indoor Air 2005;15 Suppl 9:33–40.
 15. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: A Wiley-Interscience Publication, 1989.
 16. Meyer HW, Würtz H, Suadicani P, Sigsgaard T, Nielsen PA, Gyntelberg F, the Danish Moulds in Buildings-group. *Are high levels of moulds in dust a greater problem in mechanically ventilated rooms?* In: Proceedings of Indoor Air 2008, Copenhagen: paper-ID 921.
 17. Airaksinen M, Kurnitski J, Pasanen P, Seppänen O. *Fungal spore transport through a building structure*. Indoor Air 2004a. 14: 92–104.
 18. Airaksinen M, Pasanen P, Kurnitski J, Seppänen O. *Microbial contamination of indoor air due to leakages from crawl space: a field study*. Indoor Air 2004b. 14:55–64.

Nanofilm-sprayprodukter: Kemi, eksponering og helbredseffekter

Af Asger W. Nørgaard¹, Maria Hammer¹, Keld Alstrup Jensen¹, Steen Seier Poulsen², Peder Wolkoff¹, Gunnar Damgård Nielsen¹ og Søren Thor Larsen¹

Introduktion

Produkter til at imprægnere sko og tekstiler for at gøre dem vandafvisende har været på markedet i mange år. Produkterne sælges typisk på spraydåser, så de er nemme at anvende både på absorberende og ikke-absorberende overflader. De kan indeholde aktive ingredienser som voks og paraffiner, siloxaner eller fluorpolymerer (1,2).

I begyndelsen af 2000erne blev en ny type imprægneringsprodukter introduceret på det danske marked. I markedsføringen fremhæves det, at produkterne er baseret på avanceret nanoteknologi, og at alt fra badeværelsesfliser til skjorter kan behandles. Resultaterne synes næsten magiske (figur 1). Produkternes vand- og smudsafvisende effekter mindsker den indsats, der skal til for at holde de behandlede overflader rene, betydeligt. Snavs og kalk kan i de fleste tilfælde skylles af med vand. Produkterne leveres som pumpesprays, og de er nemme at anvende: Rengør overfladen, påfør produktet, polér overskydende produkt af efter ca. 30 minutter, og lad det hærde i 12-24 timer. Effekterne af behandlingen kan vare i 12 måneder eller mere.

Ifølge forhandlerne er det de grønne blade på Lotusblomsten (*Lenumbo*), som har inspireret til udviklingen af disse nanofilmprodukter (NFPer). Disse blade er ultrahydrofobe. Det vil sige, at kontaktvinklen med vand overstiger 150°. Bladenes egenskaber, også kaldet lotus-effekten (3), skyldes to forhold - de er belagt med et hydrofobt vokslag, og de har en speciel



Figur 1. Vanddråber på bomuld, træ og beton behandlet med et nanofilmprodukt.

nubret overfladetekstur, som nærmest får vanddråber til at "svæve" oven på bladene (figur 2).

En sådan overflade kan fremstilles kunstigt, f.eks. ved at få silikapartikler til at reagere med forskellige typer af silaner (alkyl eller perfluoroalkyl) i en såkaldt sol-gelproces (4-6). Partiklerne gør den behandlede overflade nubret, mens silanerne kan binde partiklerne til både hinanden og overfladen samt bidrage med hydrofobe egenskaber. Hele blandingen kan forberedes i alkohol og vil efter hærkning danne en transparent og slidstærk, keramisk film

¹ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

² Panum Institutet, Københavns Universitet



Figur 2. Computergenereret illustration af lotusbladets nubrede overfladestruktur (øverst) og vanddråber på et lotusblad (nederst).

med ultrahydrofobe egenskaber (7). Har man overflader med en vis overfladestruktur (f.eks. fliser, natursten og beton), kan man nøjes med opløsninger af hydrolyseret alkyl eller perfluoroalkyl silan (8).

Den fornødne viden om produkternes kemiske sammensætning var ikke tilgængelig, da de blev introduceret på det danske marked. Det var således heller ikke muligt at risikovurdere NFP'erne. Derfor igangsatte Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA) i 2006 et projekt, som havde til formål at tilvejebringe viden om NFP'ernes kemi og eventuelle helbredseffekter. Denne artikel omhandler 2 udvalgte produkter - ét til ikke-sugende gulvmaterialer (NFP 1) og ét til bad og fliser (NFP 2). NFA har foretaget en gennemgribende kemisk analyse og efterfølgende toksikologisk vurdering af begge produkter.

Kemi og eksponering

Ifølge deklARATIONERNE på sprayflaskerne indeholdt NFP 1 fluorsilan opløst i 2-propanol, mens NFP 2 indeholdt alkylsilan opløst i ethanol. Sprayflaskerne var færemærket ”Meget brandfarlig” og ”Lokalirriterende” pga. de høje koncentrationer af alkohol. Ved hjælp af massespektrometri fastslog vi, at aktivstofferne i de to produkter var hydrolysater og kondensater af hhv. 1H,1H,2H,2H-perfluorooctyl triisopropoxysilan (NFP 1) og hexadecyl triethoxysilan (NFP 2) (9), se figur 3. Ved hjælp af inddampning blev koncentrationerne af silanerne beregnet til at være ca. 1 % v/v for begge produkter.

Vi udførte en række spraytests i et lukket stål-kammer for at vurdere, hvor stor frigivelsen af VOC'er og partikler var, når NFP'erne blev anvendt.

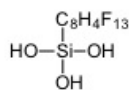
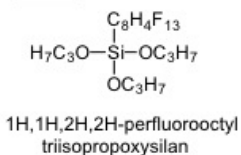
VOC'er blev målt med forskellige former for kromatografi og massespektrometri, mens partikler blev målt med to direkte visende partikelmålere. Vi identificerede en række VOC'er, herunder alkoholer, ketoner, kloracetoner, perfluorosilan og limonen (10). Partikelfasen bestod primært af nanopartikler (diameter under 100 nm), og vi målte partikelkoncentrationer på ca. 4×10^2 partikler/cm³ for hvert gram NFP, der blev frigivet i kammeret vha. Pumpespray. Partikelkoncentrationerne var ca. 150 gange højere, hvis man brugte en højtryksforstøver - altså ca. 6×10^4 partikler/cm³ for hvert gram frigivet NFP. Koncentrationen af partikler ved brug af pumpe-spray svarer til de niveauer, der normalt findes inden døre (11,12), mens højtryksforstøveren resulterer i partikelkoncentrationer, som man normalt måler på en trafikeret vej (13).

Toksikologisk vurdering

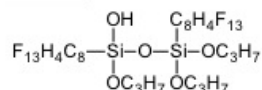
Vi brugte en muse-inhalationsmodel til at undersøge effekten på lunger af at indånde NFP 1 og NFP 2. Når mus indånder kemiske stoffer, medfører det karakteristiske ændringer i deres måde at trække vejret på, afhængig af hvor i luftvejene stofferne virker. Så ud fra

Gulvforsegler (NFP 1)

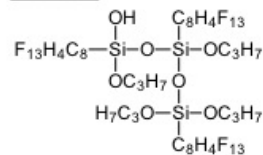
Silaner



Disiloxan

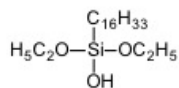
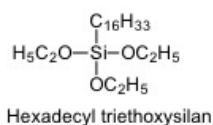


Trisiloxan

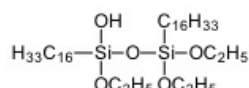


Bad og fliser (NFP 2)

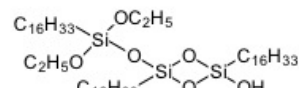
Silaner



Disiloxan



Trisiloxan



Figur 3. 1H,1H,2H,2H-perfluorooctyl triisopropoxysilan og hexadecyl triethoxysilan samt eksempler på deres hydrolysater og kondensater.

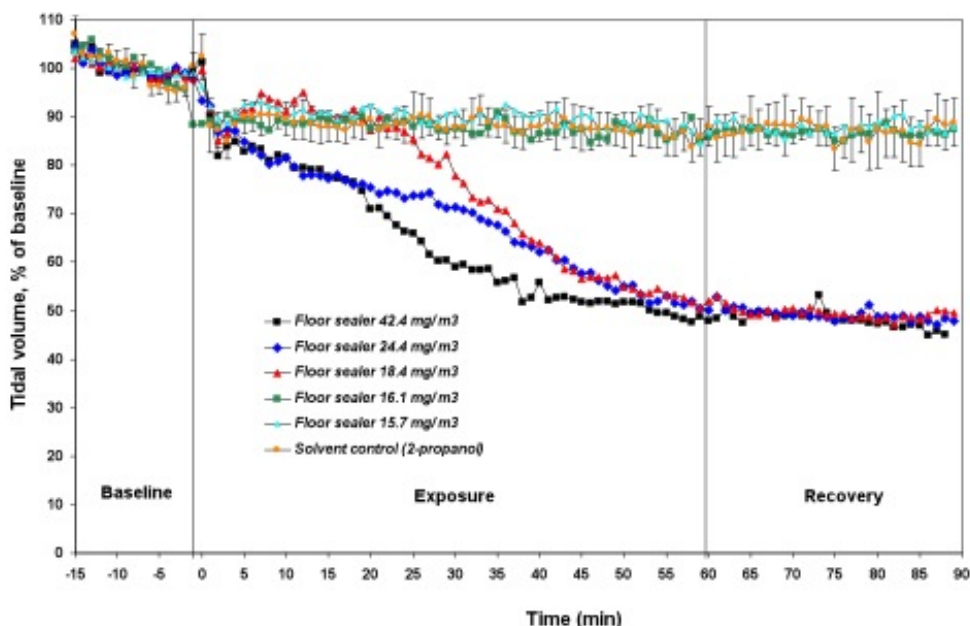
musenes respirationsmønster kan man skelne næseirritanter som f.eks. formaldehyd, ammoniak og eddikesyre fra lungeirritanter som f.eks. ozon og nitrogendioxid. Virkningsstedet er relateret til stoffets vandopløselighed; vandopløselige stoffer opløses i næseslimhinden og udøver deres effekt her, mens stoffer med lav vandopløselighed kan passere næsehulen og blive transporteret længere ned i luftvejene. For partikler gælder typisk, at store partikler bliver fanget i næsen, mens mindre partikler kan følge luftstrømmen længere ned i luftvejene, før de deponeres.

BALB/cJ mus blev udsat for aerosoliseret NFP i koncentrationer fra 3,3 til 60 mg/m³ i løbet af 60 minutter (14). Samtidig fulgte vi musenes åndedrætsmønster for at klarlægge, hvordan aerosolen fra produkterne påvirkede deres lungefunktion. Forsøgene viste, at musenes lungekapacitet blev halveret efter ca. 30 minutters udsættelse for en koncentration af NFP 1 på 18,4 mg/m³ (figur 4). Virkningen på lungerne varede i mindst 24 timer efter påvirkningen. Højere koncentrationer resulterede i dødelige lungeskader. Mikroskopi af lungevævet viste, at dele af lungerne var kollapsede, hvilket forklarer den nedsatte lungekapacitet. Der var desuden tydelige tegn på blødninger som følge af det ødelagte lungevæv. Endelig

kunne vi konstatere, at en del af væggene mellem alveolerne var ødelagt. Alveolerne var blevet større og færre, så lungerne havde en mindre samlet overflade, hvor O₂/CO₂-gasudvekslingen kan foregå.

NFP 1 havde også en ekstremt stejl koncentrationseffektcurve. Mens der ikke var nogen effekt efter udsættelse for en koncentration på 16,1 mg/m³, så klappede lungerne sammen efter udsættelse for koncentrationen på 18,4 mg/m³ (figur 4).

Produktet baseret på fluorsilan (NFP 1) havde altså en markant effekt på lungekapaciteten. Til gengæld havde alkylsilanproduktet (NFP 2) ikke nævneværdig effekt på lungekapaciteten - selv ikke ved en koncentration på 60 mg/m³. Fluorering af alkylkæderne ser således ud til at være afgørende for toksiciteten. Også antallet af frie hydroxygrupper på fluorsilanerne har afgørende betydning. En kontrolleret hydrolyse af 1H,1H,2H,2H-perfluorooctyl triisopropoxysilan viste, at toksiciteten steg i takt med antal let af frie (reaktive) hydroxygrupper. Det indikerer, at stoffets kemiske reaktivitet har afgørende betydning for toksiciteten. De præcise targets for de kemisk reaktive fluorsilaner, er dog endnu ikke klarlagt.



Figur 4. Effekt af NFP 1 på respirationsvolumenet (tidal volume). I både baseline- og recoveryperioderne udsættes musene for ren luft. Dette er for at identificere den enkelte mus basalniveau henholdsvis genvinding af respirationsvolumenet efter endt eksponering. Værdierne for solventeksponerede mus er vist som middelværdien for de 10 mus i gruppen sammen med deres 95 % konfidensinterval. Bemærk det markante skift i respons, når koncentrationen af sprayprodukt øges fra 16,1 til 18,4 mg/m³.

Konsekvenser af projektet

På grund af de voldsomme effekter som NFP 1 viste sig at have, valgte Miljøstyrelsen den 16. april 2010 at forbyde salg af produktet fra forretninger og internetbutikker. Den mangelfulde deklARATION af de forskellige produkter gør, at andre importører af nanofilmprodukter sandsynligvis stadig sælger produkter, der indeholder lignende aktive stoffer som den nu forbudte gulvforsegler. Derfor vil NFA i samarbejde med Miljøstyrelsen i løbet af 2011 undersøge, om en række andre nanofilmprodukter kan have samme effekter som den undersøgte gulvforsegler.

Undersøgelsen af nanofilmprodukterne er tilgængelig i en ph.d.-afhandling af Asger W. Nørgaard. Link: se nedenfor.

Forfatterne skylder en stor tak til Arbejds- miljøforskningsfonden, som har finansieret en del af projektet.

Yderligere information:

Asger W. Nørgaard

awn@nrcwe.dk

Referencer

1. Feilberg A, Tønning K, Jacobsen E, Hemmersam A, Søborg I, Cohr K. *Survey and Health Assessment of Possible Health Hazardous Compounds in Proofing Sprays*. Environmental Protection Agency, Danish Ministry of the Environment, 2008.

<http://www.arbejdsmiljoforskning.dk/da/nyheder/arkiv/2011/~media/Boeger-og-rapporter/AWN-phd.pdf>

-
2. Engelund B, Sørensen H. *Mapping and health assessment of chemical substances in shoe care products*. Environmental Protection Agency, Danish Ministry of the Environment, 2005.
 3. Neinhuis C, Barthlott W. *Characterization and distribution of water-repellent, self-cleaning plant surfaces*. *Annals of Botany* 1997;79:667-77.
 4. Hench LL, West JK. *The sol-gel process*. *Chemical Reviews* 1990;90:33-72.
 5. Schmidt H, Scholze H, Kaiser A. *Principles of hydrolysis and condensation reaction of alkoxysilanes*. *Journal of Non-Crystalline Solids* 1984;63:1-11.
 6. Brinker CJ. *Hydrolysis and condensation of silicates: Effects on structure*. *Journal of Non-Crystalline Solids* 1988;100:31-50.
 7. Schmidt H. *Nanoparticles by chemical synthesis, processing to materials and innovative applications*. *Applied Organometallic Chemistry* 2001;15:331-43.
 8. Sepeur S. *Vincentz Network*, Hannover, Germany, 2008. pp 19-154.
 9. Nørgaard AW, Wolkoff P, Lauritsen FR. *Characterization of nanofilm spray products by mass spectrometry*. *Chemosphere* 2010;80:1377-86.
 10. Nørgaard AW, Jensen KA, Janfelt C, Lauritsen FR, Clausen PA, Wolkoff P. *Release of VOCs and Particles During Use of Nanofilm Spray Products*. *Environ Science Technol* 2009;43:7824-30.
 11. Koponen IK, Asmi A, Keronen P, Puhto K, Kulmala M. *Indoor air measurement campaign in Helsinki, Finland 1999 - the effect of outdoor air pollution on indoor air*. *Atmospheric Environment* 2001;35:1465-77.
 12. Matson U. *Indoor and outdoor concentrations of ultrafine particles in some Scandinavian rural and urban areas*. *Sci Total Environ* 2005;343:169-76.
 13. Morawska L, Ristovski Z, Jayaratne ER, Keogh DU, Ling X. *Ambient nano and ultra-fine particles from motor vehicle emissions: Characteristics, ambient processing and implications on human exposure*. *Atmospheric Environment* 2008;42:8113-38.
 14. Nørgaard AW, Larsen ST, Hammer M, Poulsen SS, Jensen KA, Nielsen GD, Wolkoff P. *Lung damage in mice after inhalation of nanofilm spray products: The role of perfluorination and free hydroxyl groups*. *Toxicol Sci* 2010;116:216-24.

Conazol-svampemidler - optag og hormonforstyrrende effekter, et ph.d.-studie.

Af Mia Birkhøj Kjærstad og Helle Raun Andersen, Miljømedicin, Syddansk Universitet

Et ph.d.-projekt fra Miljømedicin ved Syddansk Universitet viser, at nogle lægemidler og pesticider, som anvendes til behandling af svampesygdomme, har hormonforstyrrende egenskaber. Det drejer sig om en bestemt kemisk gruppe af svampemidler – de såkaldte conazol-svampemidler.

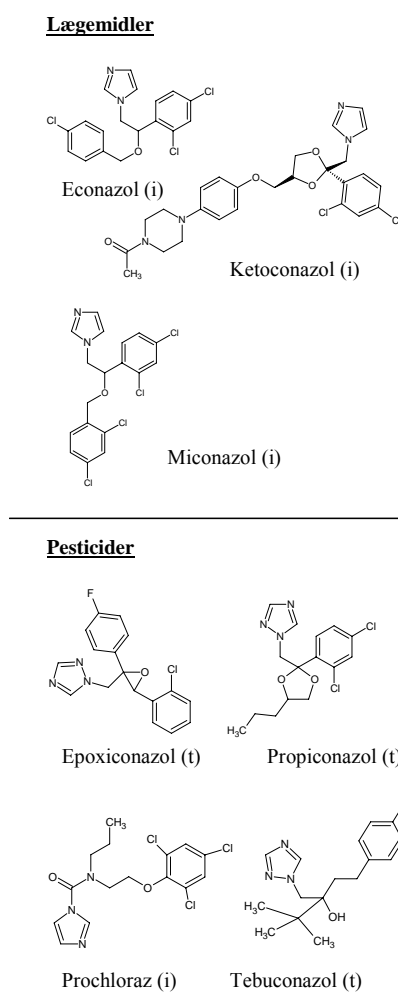
Et af lægemidlerne, miconazol, anvendes bl.a. af børn i mundhulen og af gravide i skeden mod svampeangreb. Vi har kigget nærmere på, om miconazol og andre conazoler kan udgøre en potentiel risiko for børn og fostre, som er særligt sårbare over for hormonforstyrrende stoffer.

Baggrund

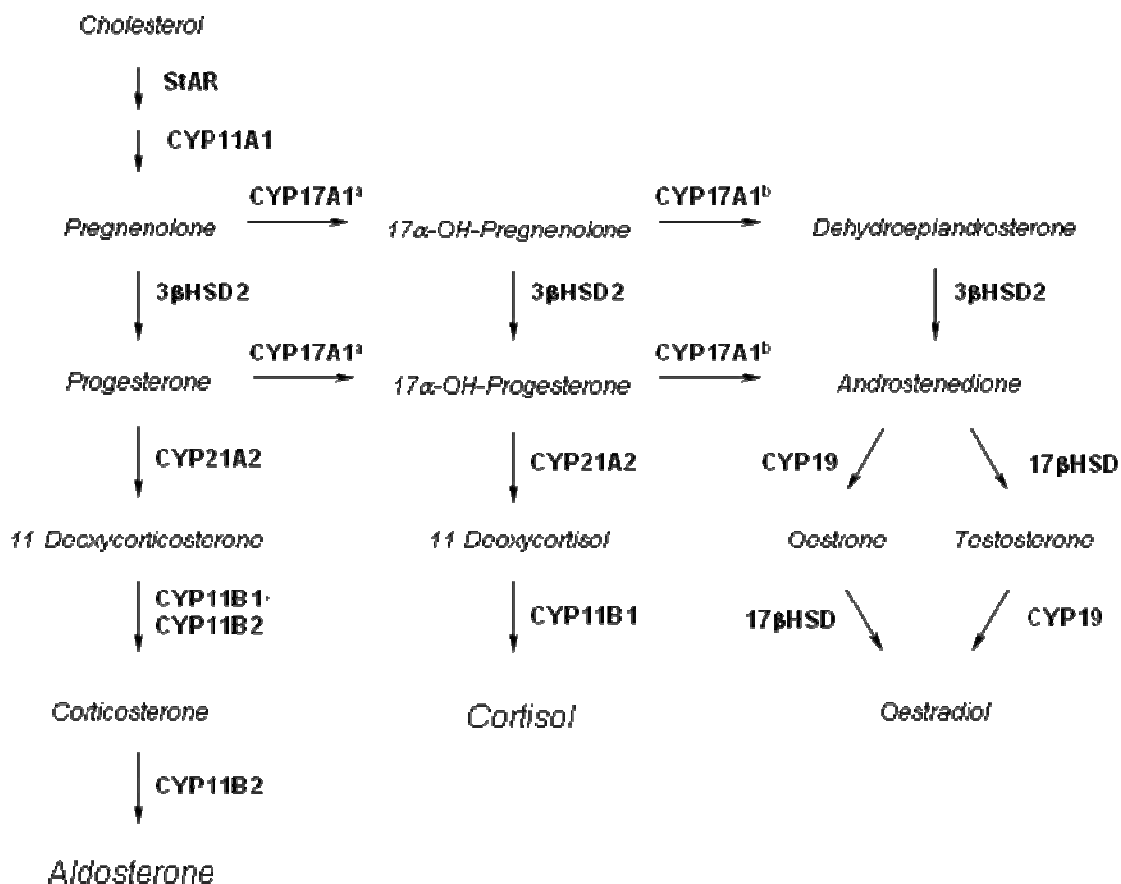
På verdensplan anvendes conazol-svampemidlerne i stor udstrækning. De beskytter korn, frugt, grønt og prydblplanter mod svampeangreb. Men conazolerne bruges også som lægemidler, når dyr og mennesker skal behandles for svampesygdomme. Lokal behandling af gravide kvinder i skeden, og af små børn mod trøske i mundhulen eller mod bleudslæt på huden er bare tre eksempler.

Conazolerne har enten to eller tre nitrogener i den kemiske struktur af conazol-ringen og betegnes henholdsvis imidazol eller triazol (figur 1). Begge typer virker som svampemidler ved at hæmme svampens enzym lanosterol 14- α -demethylase (CYP51). Når CYP51 hæmmes, danner svampen mindre ergosterol. Herved svækkes svampen, idet ergosterol er en vigtig del af svampens cellemembran. Det er velkendt, at nogle conazol-svampemidler også kan hæmme CYP-enzymet i andre organismer, heriblandt mennesker. Da dannelsen af menneskers og dyrs steroidhormoner er reguleret af CYP-enzymet (figur 2), kan conazoler poten-

tielt virke hormonforstyrrende, som det er set for imidazolforbindelsen prochloraz i rotter (1,2).



Figur 1: Kemiske strukturformler for de syv testede conazoler. De omfattede både pesticider og lægemidler. Hvert af stofferne er indikeret med (i) for imidazol eller (t) for triazol, som angiver antallet af nitrogen-atomer i azol-ringen.



Figur 2: Steroidsyntesevejen i H295R celler. Dannelsen af kønshormonerne tager udgangspunkt i kolesterol, som omdannes i flere trin til både kønshormoner (testosteron og østradiol) og mineralcorticoider (aldosteron og cortisol). Conazolser ser ud til at kunne hæmme flere af enzymene. CYP17A1 har både en hydroxylaseaktivitet (a) og en lyaseaktivitet (b) (venligt udlånt af Ohlsson et al., 2009 (3)).

Befolkningen udsættes for conazol-svampemidler gennem fødevarer. Rester af disse stoffer i korn og grøntsager på det danske marked er for tiden lave, mens de i visse frugter er relativt høje (3). Conazol-svampemidler er også detekteret i vine fra 11 lande (4). Desuden kan der ske en eksponering via arbejde i landbrug og gartneri, som maler med træbeskyttelse eller via fritidsaktiviteter (male- og havearbejde). Udsættelse for conazol-svampemidler fra lægemidler sker via huden, slimhinder eller oralt.

Formål

Ph.d.-projektet havde tre overordnede formål. Det første formål var at undersøge, om de hor-

monforstyrrende effekter, som er set for prochloraz, er generelle for gruppen af conazol-svampemidler, og om der er forskel i mekanismer og potens imellem imidazol og triazol. Desuden blev en blanding af tre triazol undersøgt for kombinationseffekter. Formål to var at undersøge, om miconazol - et almindeligt anvendt conazol-lægemiddel - bliver optaget i kroppen, når det bruges på slimhinderne i skeden. Da både gravide og børn kan blive udsat for conazol-svampemidlerne var det tredje formål, at undersøge om conazol transportereres over moderkage og hud, og dermed kan udgøre en risiko for fostre og børn.

Del-projekt 1 – Hormonforstyrrende effekter af conazoler

Metoder

Syv conazoler (figur 1) blev testet for hormonforstyrrende effekter i tre forskellige testsystemer med celler (boks 1). Prochloraz blev taget med som en slags positiv kontrol og for at sammenligne effekterne og potensen med de øvrige conazoler.

Stofferne blev undersøgt for:

1. androgene og anti-androgene effekter (Om de aktiverer eller hæmmer de mandlige steroidhormoners receptor i et androgen receptor (AR) reporter-gen-assay)
2. østrogene og anti-østrogene effekter (Om de virker som eller hæmmer funktionen af det kvindelige steroidhormon østradiol i et MCF-7 celle proliferationsassay. Inklusiv hæmning af enzymet aromatase (CYP19), som katalyserer omdannelsen af testosteron til østradiol (figur 2))
3. effekter på produktionen af steroidhormoner (Om de påvirker østradiol, testosteron eller progesteron koncentrationen i en H295R cellelinie)

Boks 1.

Tre celle-testsystemer benyttet:

- I MCF-7 celleproliferationsassayet udnyttes man, at humane brystkræftceller (MCF-7 celler) deler sig, når der er østrogen til stede.
- I AR-assayet indsætter man en human androgenreceptor og et reporter-gen i celler, som ikke udtrykker disse. Når et androgen, f.eks. testosteron, bliver tilsat cellerne, vil det sætte sig på receptoren, aktivere den, og reporter-genet vil sørge for et måleligt respons.
- H295R cellerne er humane binyrebark celler, som udtrykker hele steroidsyntesen. Fordelen er, at cellerne producerer målelige mængder af de forskellige hormoner.

Desuden blev en blanding af de tre triazoler (epoxiconazol:propiconazol:tebuconazol) i forholdet 1:1:1 testet i førnævnte AR-assay og steroidsyntese-assay. Normalt ville vi blande stofferne i forhold til deres potens. Men da blandingen skulle testes i to forskellige celledesigner, hvor potens kunne være forskellig, valgte vi at blande stofferne i et equi-molært forhold.

Resultater og diskussion

Cellestudierne viser, at alle syv conazol-svampemidler har hormonforstyrrende potentiale og evnen til at virke via flere forskellige mekanismer (tabel 1). Overordnet set er imidazolerne (econazol, ketoconazol, miconazol og prochloraz) mere potente end triazolerne (epoxiconazol, propiconazol og tebuconazol). Produktionen af testosteron bliver hæmmet af alle conazolerne, og det ser ud til at være den kritiske mekanisme. Dog hæmmer epoxiconazol og propiconazol produktionen af østradiol ved lige så lave koncentrationer, eller lavere. Prochloraz er det stof, der hæmmer produktionen af testosteron mest efterfulgt af: econazol>miconazol>ketoconazol>tebuconazol>epoxiconazol>propiconazol. Studierne viser, at conazol-svampemidlerne også har andre effekter, men med mindre potens. Stofferne virker f.eks. anti-østrogene og hæmmer aktiviteten CYP19. Epoxiconazol og propiconazol virker derudover som svage østrogener. Triazolerne hæmmer aktiveringen af AR, men denne anti-androgene effekt kunne ikke evalueres for lægemiddel-imidazolerne, da de er giftige for cellerne ved selv lave koncentrationer.

Resultaterne for conazol-pesticiderne er tidligere udgivet i en rapport for Miljøstyrelsen sammen med effekter i rotter (sidstnævnte var ikke en del af dette ph.d.-projekt) (5).

Kombinationseffekter af de tre triazol-pesticider kan forudsiges for både hæmningen af AR-aktiveringen og dannelsen af testosteron, når vi beregner effekterne på baggrund af enkeltstoffernes effekter og under antagelse af, at koncentrationerne kan adderes. Hæmning af østradiolproduktion bliver derimod overestimeret med modellen.

Tabel 1. Opsummering af hormonforstyrrende effekter i de anvendte celledsystemer.

	<u>Pesticider</u>					<u>Lægemidler</u>		
	Blanding triazol er	Epoxiconazol	Prochloraz	Propiconazol	Tebuconazol	Econazol	Ketoconazol	Miconazol
Østrogen aktivitet	nt	↑↓	↓	↑↓	↓	↓	↓	↓
Aromatase aktivitet	nt	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Androgen receptor	↓	↓	↓	↓	↓	-	-	-
Steroidsyntese								
Østradiol	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Progesteron	na	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Testosteron	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

↑ inducerende effekt, ↓ hæmmende effekt, ↑↓ både inducerende og hæmmende effekt, - kunne ikke bestemmes pga. giftigt for cellerne. Blandingen af triazol er en ækvimolær (1:1:1) blanding af epoxiconazol, propiconazol og tebuconazol, nt ikke testet, na ikke analyseret.

Se Boks 2 for et par styrker og svagheder ved brug af celle-testsystemerne.

Del-projekt 2 – Optagelse af miconazol efter lokalt brug i skeden

Del-projekt 1 viser, at conazol-svampemidlerne kan være hormonforstyrrende. For at vurdere en potentiel sundhedsrisiko ved udsættelse for conazolerne, er det vigtigt at undersøge, om mennesker optager stofferne i kroppen.

Metoder

Tyve kvinder i alderen 18-45 år deltog i vores undersøgelse af, om lægemidlet miconazol bliver optaget i kroppen og kan måles i blodet, når stoffet bruges i skeden. Forsøgspersonerne var frivillige og havde ikke svamp i skeden. Som et slags pilotforsøg har vi forsøgt at måle,

om den optagede mængde miconazol kan påvirke CYP-enzymet i kroppen. To enzymer CYP1A2 og CYP3A4 er udvalgt, da de i *in vitro*-studier bliver hæmmet af miconazol. Enzymaktiviteten for de to er desuden forholdsvis nem at bestemme ved brug af markørstofferne koffein og kinidin (boks 3). Koffein bliver nemlig nedbrudt af CYP1A2 og kinidin af CYP3A4.

Kvinderne indtog derfor først tabletter med koffein og kinidin, for at vi kunne måle hver kvindes basis-aktivitet. Derefter indsatte kvinderne vaginal kapslen med miconazol, og 34 timer senere indtog de igen tabletter med koffein og kinidin. Enzymaktiviteterne fra de miconazol-eksponerede kvinder blev derefter sammenlignet med basis-aktiviteten for hvert af enzymerne. Se figur 3 for en tidslinie over forsøget.

Boks 2.

Styrker og svagheder:

- Cellesystemer er lukkede enheder, hvor det er muligt at undersøge en afgrænset mekanisme.
- Til gengæld tager man ikke højde for de processer, som der sker i en hel organisme, og som har betydning for, om stoffet kan virke ved den undersøgte mekanisme. F.eks. kan stoffet, når det kommer ind i kroppen måske blive nedbrudt til et andet stof, inden det når frem til de relevante celler - hvis det overhovedet kan nå frem.

Boks 3.

CYP1A2 og CYP3A4 aktivitet:

- Enzymaktiviteten for CYP1A2 blev bestemt ved at beregne det metaboliske forhold $CMR=(AFMU+1MU+1MX)/17DMU$ ud fra koncentrationen af koffeins metabolitter (AFMU, 1MU, 1MX og 17DMU) i urinen.
- Enzymaktivitet for CYP3A4 blev bestemt ved at beregne forholdet mellem koncentrationen af metaboliten 3-hydroxykinidin og moderstoffet kinidin i plasma.

Resultater og diskussion

Alle tyve kvinder havde målbare koncentrationer af miconazol i serum (Middel±SD: 12,9±5,6 µg/L; range: 3,5-24,6 µg/L). Af figur 4 ses det, at koncentrationerne svinger meget fra kvinde til kvinde. Undersøgelsen viser desuden en svag association mellem stigende koncentrationer af miconazol i serum og hæmning af CYP1A2 aktivitet (data ikke vist), men den er ikke signifikant på grund af stor variation i CYP1A2 aktiviteten. Der er ingen sammenhæng mellem CYP3A4 aktiviteten og koncentrationen af miconazol i serum.

Del-projekt 3 – Transport af miconazol og tebuconazol over moderkage og hud

Da del-projekt 2 viser, at kvinder optager miconazol under brug i skeden, og da miconazol har hormonforstyrrende potentiale, er det interessant at undersøge, om miconazol kan overføres til fosteret, når gravide kvinder eksponeres. Desuden del-projekt 2, at der sker et optag over slimhinder, og derfor er det også interessant at undersøge optaget over hud, når f.eks. børn behandles for svamp, eller gravide gartneriarbejdere rører ved behandlede planter.

Metoder

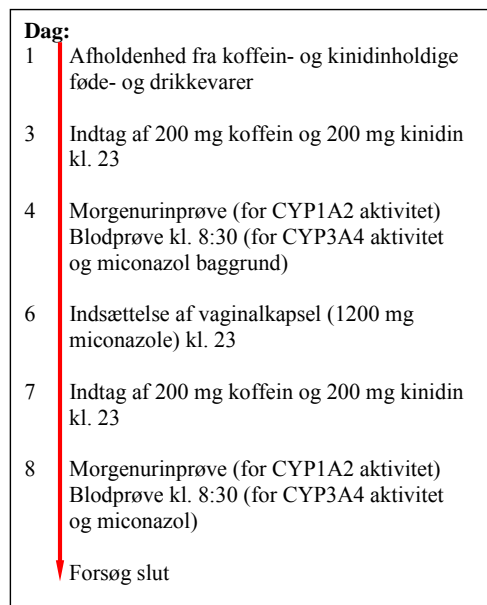
Transporten af tebuconazol og miconazol over hud blev undersøgt i laboratoriet med hud fra

plastikkirurgiske operationer på bryst og mave. Transporten over moderkagen blev undersøgt dels ved brug af BeWo-moderkageceller, og dels ved brug af nyfødte moderkager, som blev doneret efter ukomplicerede fødsler ved Rigshospitalet. I BeWo-cellerne blev også prochloraz undersøgt.

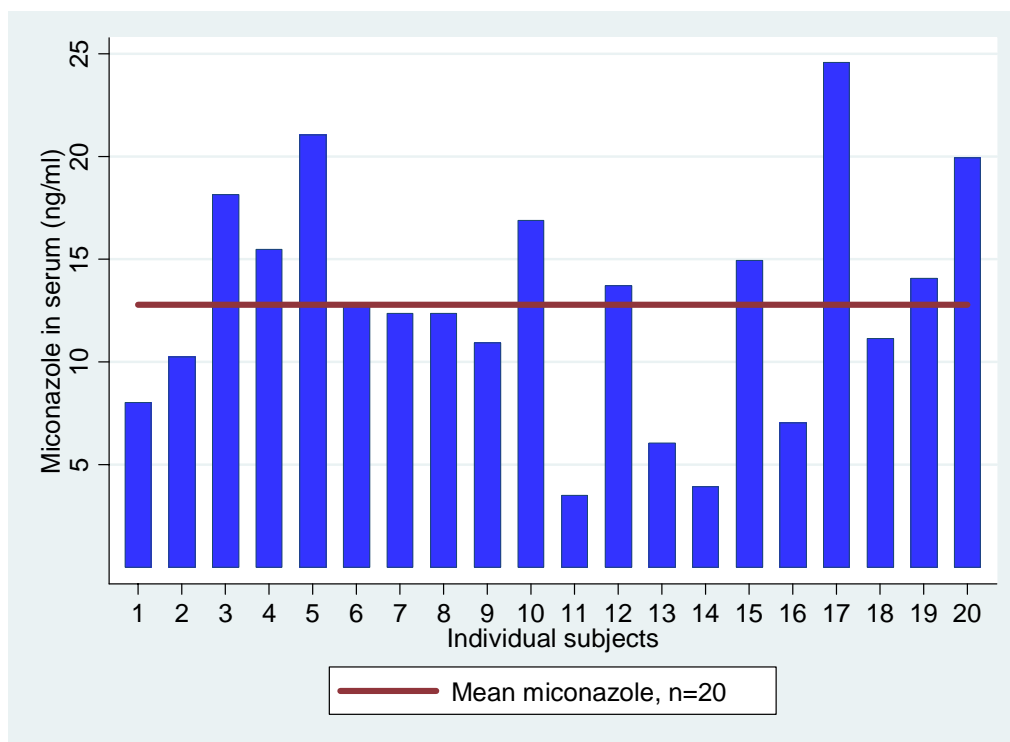
Resultater og diskussion

Undersøgelserne tyder på, at der er forskelle i optag og transport mellem conazol-svampe midlerne. Tebuconazol bliver transporteret over human moderkage og hud, men det er også at finde i hvert af vævene. Prochloraz er den conazol, som bliver transporteret over BeWo-cellerne i den største relative mængde. Tidligere forsøg med prochloraz viser, at det også kan komme ind i huden og langsomt blive frigivet til den anden side (6). Derimod tyder forsøgene på, at miconazol hober sig op i både hud- og moderkagevæv. Ophobning af miconazol i moderkagen kan måske påvirke biologiske processer, men dette er ikke undersøgt.

Der har i disse forsøg været nogle metodemæssige problemer med bl.a. opløseligheden og genfindingen af miconazol. Miconazol opløses nemlig ikke let og binder desuden til plasma-proteiner. Derfor er flere undersøgelser nødvendige for at estimere transporten af miconazol over både moderkagen og hud.



Figur 3: Tidslinje for forsøgspersonernes deltagelse i det kliniske studie med brug af en 1200 mg miconazol-vaginalkapsel.



Figur 4: Miconazol koncentrationen i serum målt 34 timer efter indsættelse af en 1200 mg miconazol-vaginalkapsel. Hver søjle repræsenterer en forsøgsperson. Baggrundskoncentrationerne af miconazol i serum var nul.

Samlet konklusion

Conazol-svampemidlerne er i fokus som en gruppe af hormonforstyrrende stoffer, som vi kan blive udsat for i vores dagligdag - og de virker via flere mekanismer. De vigtige mekanismer ser ud til at være hæmning af CYP enzymer i produktionen af det mandlige kønshormon testosteron og det kvindelige kønshormon østradiol (androgen- og østrogenbiosyntesen) frem for påvirkning via steroidhormonreceptorer. Generelt er imidazol-svampemidlerne mere potente end de testede triazol-svampemidler. Kombinationseffekter af triazol-svampemidler kan i stort omfang betragtes som additive, dog blev effekten på østradiol-produktionen overestimeret.

Undersøgelserne viser også, at svampemidlet miconazol optages i kroppen, når kvinder bruger det i skeden som ved en almindelig behandling. Men der er stor forskel fra kvinde til kvinde på, hvor meget de optager. Vi kan ikke på baggrund af undersøgelserne sige, hvorvidt den optagede mængde kan have en effekt i kvindens krop. Endvidere har vi fundet, at miconazol og pesticidet tebuconazol kan blive transporteret ind i huden og moderkagen. Undersøgelserne tyder på, at tebuconazol transporteres videre over både hud og moderkage, mens prochloraz, vurderet ud fra celleforsøg, potentielt kan transporteres over moderkagen. Flere forsøg er nødvendige for at kunne sige noget mere præcist om transporten, men foreløbig tyder resultaterne på, at svampemidlerne kan ophobes i moderkagen. Om det kan have betydning for fosterets udvikling, ved vi ikke.

Potensen af conazolernes effekter virker lav i forhold til endogene hormoner hos voksne kvinder. Da fostres og børns hormon- og reproduktionssystemer er særligt sårbare over for hormonforstyrrelser, kan disse grupper være udsat for en risiko, hvis de eksponeres for conazoler over længere tid.

Tilkendegivelse

Studierne er udført på Miljømedicin og Klinisk Farmakologi ved Syddansk Universitet (SDU) i samarbejde med Fødevareinstituttet ved Danmarks Tekniske Universitet (DTU) og Afdeling for Miljø og Sundhed ved Københavns Universitet (KU).

Ph.d. projektet "Potential endocrine disturbance of fetal development by azole compounds used as antifungals in pharmaceuticals and agrochemicals – a study on placental transport and effects on steroid receptors and steroid metabolizing enzymes" blev finansieret af et tredjedelsstipendie fra Syddansk Universitet og som del af flere projekter under Miljøstyrelsen og med hjælp fra de nævnte afdelinger ved DTU, KU og SDU.

Afhandlingen bygger på følgende artikler:

Kjærstad MB, Taxvig C, Nellemann C, Vinggaard AM, Andersen HR. *Endocrine disrupting effects in vitro of conazole antifungals used as pesticides and pharmaceuticals*. *Reprod Toxicol* 2010;30(4):573-82.

Kjærstad MB, Taxvig C, Andersen HR, Nellemann C. *Mixture effects of endocrine disrupting compounds in vitro*. *Int J Androl* 2010;33(2):425-33.

Kjærstad MB, Nielsen F, Nøhr-Jensen L, Zwisler S, Brøsen K, Andersen HR. *Systemic uptake of miconazole during vaginal suppository use and effect on CYP1A2 and CYP3A4 associated enzyme activities in women*. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(12):1189-97.

samt et manuskript vedrørende hud- og moderkageforsøg, som er publiceret i selve afhandlingen.

Tak til de fem vejledere:

Lektor Helle Raun Andersen, seniorforsker Flemming Nielsen, professor Kim Brøsen, professor Lisbeth E. Knudsen samt afdelingsleder Christine Nellemann.

Og tak til bedømmelseskomiteen:

Professor Agneta Oskarsson fra Sveriges Landbrugsuniversitet, forskningsleder Anna-Maria Andersson fra Rigshospitalet og lektor Pernille Ravn fra Odense Universitetshospital.

Yderligere information:

Mia Birkhøj Kjærstad

mia_birkhoej@hotmail.com

Referencer

1. Laier P, Metzdorff SB, Borch J, Hagen ML, Hass U, Christiansen S et al. *Mechanisms of action underlying the antiandrogenic effects of the fungicide prochloraz*. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;213(2):160-71.
2. Vinggaard AM, Christiansen S, Laier P, Poulsen ME, Breinholt V, Jarfelt K et al. *Perinatal exposure to the fungicide prochloraz feminizes the male rat offspring*. *Toxicol Sci* 2005;85(2):886-97.
3. Ohlsson a, Ulleras E, Oskarsson A. *A biphasic effect of the fungicide prochloraz on aldosterone, but not cortisol, secretion in human adrenal H295R cells—underlying mechanisms*. *Toxicol Lett* 2009;191(2-3):174-80.
4. Fødevarestyrelsen. *Pesticidrester i fødevarer 2008. Resultater fra den danske pesticid kontrol*. Fødevarer rapport 2009:06 Ministeriet for fødevarer, landbrug og fiskeri 2009.
5. Trosken ER, Bittner N, Volkel W. *Quantitation of 13 azole fungicides in wine samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry*. *J Chromatogr A* 2005;1083(1-2):113-9.
6. Kjærstad MB, Andersen HR, Taxvig C, Hass U, Axelstad M, Metzdorff SB et al. *Effects of azole fungicides on the function of sex and thyroid hormones*. Bekæmpelsesmiddelforskning fra Miljøstyrelsen nr 111, Miljøministeriet 2007.
7. Nielsen JB, Sorensen JA, Nielsen F. *The usual suspects—influence of physicochemical properties on lag time, skin deposition, and percutaneous penetration of nine model compounds*. *J Toxicol Environ Health A* 2009;72(5):315-23.

Abstracts fra udvalgets årsmøde den 30. maj 2011

Kemi, anvendelse og forekomst af perfluoralkylforbindelser i miljø og mennesker

Allan Astrup Jensen, Nordisk Institut for Bæredygtige Produkter, Miljøkemi og Toksikologi

Nipsect@gmail.com

Gennem de seneste år er der blevet mere og mere opmærksomhed om en ny type persistente organiske forureninger, som indeholder en alkylkæde på typisk mellem 4 og 12 kulstofatomer, hvor alle eller de fleste brintatomer er blevet erstattet af fluor. Dette gør kulstofkæden unedbrydelig i miljøet. Stofferne indeholder også en mere reaktiv funktionel gruppe, som kan være en alkohol, carboxylsyre, sulfonsyre, phosphorsyre eller derivater heraf.

I dag kendes mange hundrede af disse per- eller polyfluoralkylforbindelser¹ (PFCer). Disse stoffer er alle overfladeaktive stoffer med en ekstrem lav overfladespænding, og de afviser vand, fedt og snavs, og de bruges derfor som imprægneringsmidler i mange industri- og forbrugerprodukter under varemærker som f. eks. Scotchgard®, Baygard®, Gore-Tex®, Zonyl® og Stainmaster®.

Først var der mest fokus på PFOS (perfluor-octansulfonat/sulfonsyre), PFOA (perfluor-octansyre) og relaterede forbindelser, da man fandt disse forbindelser udbredt overalt i miljøet, både i befolkede områder og fjerne steder som f.eks. i Arktis.

I dag er mange anvendelser af PFOS forbudt, og fokus er skiftet til enten perfluorforbindelser med en kortere kædelængde (C₆ eller kortere) eller andre klasser af polyfluorforbindelser som f.eks. fluortelomeralkoholer (FTOH), der kan nedbrydes til perfluoralkylsyrer. På OECDs liste er der mere end 1.000 forskellige polyfluorforbindelser.

Perfluorforbindelser har i modsætning til de fleste andre persistente organiske forureninger en mindre association med fedtstoffer i fedtvæv, men binder til proteiner og akkumulerer i forskellige kropsvæv, deriblandt i lever, nyrer, milt, testikler og hjerne.

I blodet er perfluoralkylforbindelser primært bundet til serumproteiner, og blodanalyser er velegnede til at monitorere befolkningens belastning med disse stoffer og er blevet målt i mange lande.

De gennemsnitlige halveringstider af PFOS og PFOA målt i blodet fra pensionerede arbejdere, som havde arbejdet med fluorkemikalier, er blevet bestemt til henholdsvis 5,4 år og 3,8 år. Opholdstiden i de indre organer vil være endnu længere end i blodet, da udskillelsen af disse kemikalier fra menneskekroppen er ubetydelig, så der sker en opkoncentrering med alderen.

¹ ”Poly” betyder, at mange af brintatomerne er blevet erstattet med fluor; ”per” betyder, at alle brintatomerne i alkylkæden er blevet erstattet med fluor.

Exposure to polyfluorinated compounds via food

Xenia Trier^{1,2}, Barbara Weiner³, Kit Granby¹, Jan H. Christensen², Scott A. Mabury³

e-mail: xttr@food.dtu.dk

Perfluorinated carboxylates (PFCAs), such as perfluorooctanoic acid (PFOA), and perfluorinated sulfonates (PFSAs), such as perfluorooctane sulfonate (PFOS), have been detected in human sera worldwide, but despite their ubiquity, the major sources of these contaminations are not well understood. This is of concern, as these compounds have been linked to numerous health effects including decreased fertility in men and women. It has been suggested, that human exposure to PFCAs and PFSAs could come from polyfluorinated surfactants (PFS) such as fluorotelomer-based commercial materials, which are synthesised

from fluorotelomer alcohols (FTOHs). Upon biodegradation in rats fluorotelomer-based materials can release FTOHs and form PFCAs of several chain lengths. PFS have unique properties of being water- and oil-repellent, highly surfactant, and resistant towards degradation when exposed to high temperatures, chemicals and abrasion. They are therefore widely used in industrial and commercial products such as repellents for textiles, leather and stone, in pesticides, non-stick polymers (e.g. Teflon), firefighting foams, dispersants, nanomaterials, delivery vehicles for drugs, and as coatings for food paper and board packaging.

Numerous monitoring methods exist for PFCA, PFSA and FTOHs, which have been measured in foods around the world. However, only few methods have been developed for the commercial PFS. Little is therefore known about their levels in foods, and toxicological endpoints and how they interact with biological systems. It is thus of relevance to develop detection methods for PFS, as well as to understand the physicochemical properties which determine their interactions with other molecules.

This presentation describes a method for the simultaneous separation and screening of both anionic and nonionic PFS in industrial blends and in extracts of food contact materials, by Ultra High Pressure Liquid Chromatography–Electrospray Ionisation–Quadrupole Time-of-Flight Tandem Mass Spectrometry (UHPLC-ESI-QTOF-MSMS). Issues are discussed which relate to the accurate quantification and verification of structural isomers, which is of importance for the prediction of PFCA degradation products.

Results are presented from a survey of 74 samples of paper and board food packaging materials from Denmark, Sweden and Canada. PFS was found in 61 % of extracts of the samples. Dialkylated polyfluorinated phosphates (diPAPs) was found in 57 % (42) of the samples and 4 % contained fluorotelomer mercaptoalkyl phosphate diesters (FTMAPs),

in an average concentration of 470 $\mu\text{g g}^{-1}$ paper (0.08 to 9000 $\mu\text{g kg}^{-1}$ paper). diPAPs migrated into food simulants in levels which exceeded the Tolerable Daily Intake value for PFOA (1.5 $\mu\text{g kg}^{-1}$ body weight day⁻¹). ¹⁹F NMR was used to detect new types of PFS, which were found in 32 % of the 50 samples analysed by ¹⁹F NMR, where perfluoropolyethers (PFPEs) were found in 18 % of these samples.

Currently no quantitative methods exist to detect the emerging PFPEs, and the knowledge of the toxicology of the diPAPs, FTMAPs and the PFPEs is limited.

-
- 1 Technical University of Denmark, National Food Institute
 - 2 Department of Basic Sciences and Environment, Faculty of Life Sciences, University of Copenhagen
 - 3 Department of Chemistry, University of Toronto

Koncentrationer og effekter af polyfluoralkyl forbindelser i dyr

Katrin Vorkamp og Rossana Bossi, Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet.

kvo@dmu.dk; rbo@dmu.dk

Polyfluoralkyl forbindelser (polyfluoroalkyl compounds, PFC) har haft en bred industriel anvendelse i de seneste ca. 50 år og findes i mange produkter til daglig brug, såsom tekstiler, emballage og papir med vandafvisende overflader. Da kulstof-fluor bindingen er blandt de mest stabile i organisk kemi, er stofferne svært nedbrydelige og kan, efter frigivelsen til og eventuel transport i miljøet, blive optaget af dyr. I 2001 udkom de første publikationer med oversigter over PFC forekomsten, her primært perfluorooctan sulfonat (PFOS), i vandlevende dyr fra hele verden (Kannan et al., 2001a;b). Sidenhen har mange undersøgelser bekræftet, at PFC er globale kemikalier, som kan påvises i alle dyr, i det terrestriske og det marine miljø, gennem alle led i fødekæder og også langt fra emissionsområder.

De højeste koncentrationer i dyr er fundet tæt på produktionssteder, f.eks. er der målt PFOS koncentrationer op til 180 $\mu\text{g/g}$ vådvægt i mus i nærheden af en fluorkemisk fabrik i Belgien (Hoff et al., 2004). Men også i Arktis kan PFOS-koncentrationerne komme op i $\mu\text{g/g}$ området, f.eks. havde isbjørne fra Grønland, Svalbard og den canadiske Hudson Bay middelkoncentrationer på 1-3 $\mu\text{g/g}$ vådvægt i lever (Bossi et al., 2005a; Smithwick et al., 2005). Eksponeringen af isbjørne skyldes transporten fra produktions- og anvendelsesområder til Arktis samt en stigning af koncentrationer gennem fødekæden (biomagnifikation), som generelt fører til høje koncentrationer i dyr på høje trofiske niveauer. En oversigt over PFC-koncentrationer i dyr findes bl.a. i reviewartiklerne af Houde et al. (2006) og Butt et al. (2010).

Langdistancetransporten er ikke helt afklaret, men der antages en transport med havstrømme samt atmosfærisk transport af mere flygtige forbindelser end PFOS, og senere omdannelse i miljøet eller i dyrene (precursor theory). PFOS er generelt den dominerende PFC i dyr, men der er også fundet høje koncentrationer af langkædede perfluorcarboxylsyrer (PFCA), sandsynligvis omsætningsprodukter af de mere flygtige fluortelomeralkoholer (FTOH), som også opstår i produktionsprocessen. PFCA omfatter syrer med forskellige længder af kulstofkæden, f.eks. perfluorooctansyre (PFOA), perfluorononansyre (PFNA) og perfluorundecansyre (PFUnA). Det er interessant at bemærke, at mennesker har en meget højere andel af PFOA i blodet end dyr, sandsynligvis som følge af andre eksponeringskilder.

Undersøgelser på ringsæler og isbjørne fra Grønland har vist en stigning i PFOS-koncentrationen og andre PFC siden 1980'erne (Bossi et al., 2005b; Dietz et al., 2008). Mange andre undersøgelser har også fundet en stigning af PFOS over tid for forskellige dyrearter og områder, men der har i enkelte tilfælde også været tegn på faldende koncentrationer i de seneste år. F.eks. har PFOS-koncentrationen været faldende i æg af lomvie fra Østersøen siden 2002, efter en stigning fra ca. 25 ng/g til

ca. 1000 ng/g vådvægt (Holmström et al., 2005). I de arktiske områder er der også fundet faldende koncentrationer i odder, ringsæler og hvidhvaler fra den canadiske del af Arktis (Butt et al., 2010) samt i mågeæg fra Nordnorge (Verreault et al., 2007).

Den akutte giftighed af PFOS og PFOA er moderat, og førstnævnte er mest sundhedsfarlig. Leveren er tilsyneladende det primære målorgan, og stofferne fremkalder ”peroxisomproliferation” i rottelever såvel som induktion af forskellige enzymer involveret i fedtstofskiftet. I rotter har PFOA og PFOS også en indvirkning på blodniveauet af diverse hormoner, f.eks. ved at nedsætte testosteronkoncentrationen og øge koncentrationen af østradiol. Stofferne må derfor anses for at være hormonforstyrrende. PFOS, PFOA og beslægtede (undersøgte) stoffer har ikke vist sig mutagene, men PFOA kan fremkalde testikelkræft, og PFOS har fremkaldt leverkræft i forsøgsdyr. PFOS og PFOA kan i forsøgsdyr fremkalde udviklingsforstyrrelser med nedsættelse af fødselsvægt. Meget høje doser af PFOS kan fremkalde strukturelle misdannelser, men relevansen er diskutabel.

Resultater af *in vivo* og *in vitro* toksicitetsstudier viser, at de to vigtigste parametre, der bestemmer bioakkumuleringspotentialer og toksicitet af PFC, er længden af kulstofkæden og den funktionelle gruppe (carboxysyre eller sulfonsyre). Det vil sige, at PFC med C-kæder mellem 8 og 12 bioakkumulerer mest og PFC med sulfonsyre som funktionel gruppe (f. eks. PFOS) er mere toksiske end PFC med en carboxylgruppe. Et omfattende review af de toksikologiske studier publiceret indtil 2006 findes i Lau et al. (2007). Et review af studier om den akvatiske toksicitet af PFC er publiceret af Giesy et al. (2010).

I eksponeringsstudier på fisk (karpe, ål og laks) har man observeret en korrelation mellem PFOS-koncentrationer i lever og serumkoncentrationer af Cl^- , Na^+ og Ca^{2+} , som tyder på en påvirkning af funktionalitet af cellemembranen (Hoff et al., 2005a). Der findes også enkelte

studier om toksiske effekter i forskellige fuglearter, både som eksponeringsstudier i laboratoriet og feltstudier på fugle, der lever tæt på PFC kilder eller PFC-kontaminerede områder. I disse studier er der observeret en positiv signifikant korrelation mellem PFOS koncentrationer og ALAT (alaninaminotransferase) og en negativ korrelation med serumkoncentrationer af triglycerider og kolesterol, som tyder på negative effekter på leveraktiviteten (Hoff et al., 2005b). I laboratoriestudier med vildænder og vagtler, som eksponeres for PFOS igennem fodring, er der observeret en forøgelse af leverstørrelsen, men uden betydende effekter på de generelle biologiske funktioner (Newsted et al., 2007).

Effekter på vildtlevende pattedyr er meget lidt undersøgt. Sonne et al. (2008) har undersøgt korrelationen mellem PFOS-koncentrationer i isbjørne fra Grønland og levermorfologi. Selv om der er observeret histopatologiske forandringer i isbjørnelever eksponeret for PFC, kan disse effekter ikke entydigt relateres til PFOS-koncentrationer, men kan også skyldes andre faktorer, såsom alder og infektioner.

Referencer

- Bossi R, Riget F, Dietz R, Sonne C, Fauser P, Dam M, Vorkamp K (2005a). *Preliminary screening of perfluorinated surfactants in fish, birds and marine mammals from Greenland and the Faroe Islands*. Environ Poll 136:323-29.
- Bossi R, Riget FF, Dietz R (2005b). *Temporal and spatial trends of perfluorinated compounds in ringed seal (Phoca hispida) from Greenland*. Environ Sci Technol 39:7416-22.
- Butt CM, Berger U, Bossi R, Tomy GT. *Levels and trends of poly- and perfluorinated compounds in the arctic environment*. Sci Total Environ 2010; 408:2936-65.
- Dietz R, Bossi R, Riget F, Sonne C, Born EW. *Increasing perfluoroalkyl contaminants in East Greenland polar bears (Ursus maritimus): a new toxic threat to the arctic bears*. Environ Sci Technol 2008;42:2701-07.

Giesy JP, Naile JE, Khim JS, Jones PD, Newsted JL. *Aquatic toxicology of perfluorinated chemicals*. Rev Environ Contam Toxicol 2010; 202:1-52.

Hoff PT, Scheirs J, van de Vijver K, van Dongen W, Esmans EL, Blust R, de Coen W. *Biochemical effect evaluation of perfluorooctane sulfonic acid-contaminated woodmice (Apodemus sylvaticus)*. Environ Health Perspect 2004;112: 681-86.

Hoff PT, Van Campenhout K, van de Vijver K, Covaci A, Bervoets L, Moens L, Huyskens G, Goemans G, Belpaire C, Blust R, de Coen W. *Perfluorooctane sulfonic acid and organohalogen pollutants in liver of three freshwater fish species in Flanders (Belgium): relationship with biochemical and organismal effects*. Environ Poll 2005a;137: 324-33.

Hoff PT, van de Vijver K, Dauwe T, Covaci A, Maervoet J, Eens M, Blust R, de Coen W. *Evaluation of biochemical effects related to perfluorooctane sulfonic acid exposure in organohalogen-contaminated great tit (Parus major) and blue tit (Parus caeruleus)*. Chemosphere 2005b;61: 1558-69.

Holmström KE, Järnberg U, Bignert A. *Temporal trends of PFOS and PFOA in guillemot eggs from the Baltic Sea, 1968-2003*. Environ Sci Technol 2005;39:80-84.

Houde M, Martin JW, Letcher RJ, Solomon KR, Muir DCG. *Biological monitoring of polyfluoroalkyl substances: A review*. Environ Sci Technol 2006;40:3463-73.

Kannan K, Koistinen J, Beckmen K, Evans T, Gorzelany JF, Hansen KJ, Jones PD, Helle E, Nyman M, Giesy JP. *Accumulation of perfluorooctane sulfonate in marine mammals*. Environ Sci Technol 2001a;35:1593-98.

Kannan K, Franson JC, Bowerman WW, Hansen KJ, Jones PD, Giesy JP. *Perfluorooctane sulfonate in fish-eating water birds including bald eagles and albatrosses*. Environ Sci Technol 2001b;35:3065-70.

Lau C, Anitole K, Hodes C, Lai D, Pfahles-Hutchens A, Seed J. *Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings*. Toxicol Sci 2007;99:366-94.

Newsted JL, Coady KK, Beach SA, Butenhoff JL, Gallagher S, Giesy JP. *Effects of perfluorooctane sulfonate on mallard and northern bobwhite quail exposed chronically via the diet*. Environ Toxicol Pharmacol 2007;23:1-9.

Smithwick M, Mabury SA, Solomon KR, Sonne C, Martin JW, Born EW, Dietz R, Derocher AE, Letcher RJ, Evans TJ, Gabrielsen GW, Nagy J, Stirling I, Taylor MK, Muir DCG. *Circumpolar study of perfluoroalkyl contaminants in polar bears (Ursus maritimus)*. Environ Sci Technol 2005;39: 5517-23.

Sonne C, Bossi R, Dietz R, Leifsson PS, Riget FF, Born EW. *Potential correlation between perfluorinated acids and liver morphology in east Greenland polar bears (Ursus maritimus)*. Toxicol Environ Chem 2008;90:275-283.

Verreault J, Berger U, Gabrielsen GW. *Trends of perfluorinated alkyl substances in herring gull eggs from two coastal colonies in Northern Norway: 1983-2003*. Environ Sci Technol 2007;41: 6671-77.

Effekter af prænatale eksponeringer. Resultater fra DNBC (The Danish National Birth Cohort)

Jørn Olsen, Aarhus Universitet

jo@soci.au.dk

Med data fra Den Nationale Fødselskohorte (DNBC; www.dnbc.dk) har vi blandt alle, der afleverede en første blodprøve i første trimester og deltog i samtlige interview (4) og fødte et barn uden medfødte misdannelser, udvalgt 1.400 gravide kvinder tilfældigt. Blodprøvernes koncentration af PFOA og PFOS blev målt på 3Ms laboratorier i USA.

Vore undersøgelser om mulige effekter af prænatal eksponering har taget udgangspunkt i fund fra dyreforsøg, hvor der typisk blev brugt meget høje koncentrationer af PFC. Vore studier viser, at PFOA og PFOS kan måles i alle prøver. Eksponeringsniveauer i kvartiler (mg/ml) var for PFOS: -26,0; 26,1-33,3;33,4-43,2; 43,3+ og for PFOA; -3,91; 3,92-5,20; 5,21-6,96; 6,97+.

Begge stoffer var negativt associeret med fødselsvægt (signifikant kun for PFOA), og associationen var ikke blot relateret til mindre fedtvæv. Vækstreduktionen var ikke blot begrænset til graviditetsperioden (for drenge).

Vi har ikke fundet association til udviklingsmispåvirkning, adfærdsproblemer eller infektionssygdomme. Igangværende studier vil se på ADHD, autisme og cerebral parese.

Vi har ligeledes set ventetid til graviditet og ammevarighed associeret med prænatale PFC-værdier i moderens blod, men disse associationer har flere tolkningsmuligheder.

Perfluorerede stoffer og mandlig reproduktion

Gunnar Toft¹, Bo AG Jonsson², Aleksander Giwercman³, Henning S. Pedersen⁴, Jan K. Ludwicki⁵, Valentyna Zvyezday⁶, Lars Rylander² og Jens Peter Bonde⁷

gunntoft@rm.dk

Der foreligger kun begrænset viden om effekterne af perfluorerede stoffer på mandlig reproduktion. Dyreforsøg tyder på, at høje koncentrationer af PFOS kan skade sædcelleproduktionen hos mus, sandsynligvis via forstyrrelser af enzymer involveret i hormonproduktionen. Hvorvidt PFOA også kan påvirke hanlig reproduktion er ikke entydigt ud fra dyreforsøg. Et tidligere studie af 105 danske mænd tydede på, at andelen af morfologisk normale sædceller var lavere hos mænd med et højt kombineret indtag af PFOS og PFOA, mens andre sædparametre ikke var påvirkede.

Foreløbige resultater fra et studie blandt 591 mænd fra Grønland, Ukraine og Polen viser, at koncentrationen af perfluorerede stoffer i serum varierer betydeligt mellem landene og mellem personer inden for landene.

Sædkoncentrationen og bevægeligheden ser ikke ud til at være påvirket af perfluorerede forbindelser, mens andelen af morfologisk normale celler ser ud til at falde med stigende

PFOS eksponering, mens andre perfluorerede stoffer ikke konsistent påvirker sædcellernes morfologi.

Studiet bekræfter således, at visse perfluorerede stoffer ser ud til at påvirke sædcellers morfologi og tyder på, at blandt de perfluorerede stoffer er denne effekt hovedsageligt forbundet med PFOS eksponering.

Studiet er en del af det EU finansierede CLEAR projekt (FP7-ENV-2008-1-226217); www.inuendo.dk/clear.

¹ Arbejdsmedicinsk Klinik, Aarhus Universitets-hospital

² Afdeling for Arbejds- og Miljømedicin, Lunds Universitet

³ Reproduktions Medicinsk Centrum, Lunds Universitet

⁴ Naturinstituttet, Nuuk, Grønland

⁵ National Institute of Hygiene, Warszawa, Polen

⁶ Kharkiv State Medical University, Kharkiv, Ukraine

⁷ Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik, Bispebjerg Hospital

Kan et smog-kammer bruges til at vise, at en isbjørn indeholder 10 ng/g PFOA

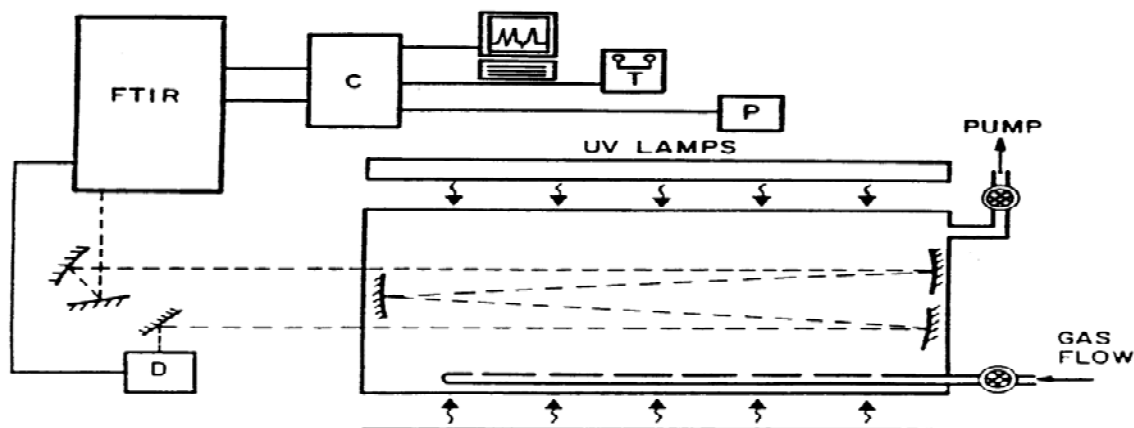
Ole John Nielsen, Copenhagen Centre for Atmospheric Research (CCAR), Kemisk Institut, Københavns Universitet.

ojn@kiku.dk

Svaret på spørgsmålet er: Ja, et smog-kammer kan bruges til at vise, at isbjørne kan indeholde omkring 10 ng/g PFOA (perfluoro octanoic acid). Der opstilles en hypotese bestående af 4 spørgsmål.

Hypotese: Der findes andre fluorerede forbindelser, der som udgangsstoffer omdannes i atmosfæren til PFOA og kan nå til f.eks. Arktis:

1. Kan vi finde et udgangsstof ?
2. Lever stoffet længe nok til at kunne komme til Arktis ?



3. Omdannes stoffet til perfluorerede syrer ?
4. Kan en eventuel mekanisme forklare de koncentrationer, man finder i Arktis ?

Svarene fremlægges i foredraget.

Et smog-kammer består af en beholder, som man kan belyse, samt en eller anden form for detektionsudstyr. I dette tilfælde detekteres stofferne med Fourier Transform Infrarød (FTIR) spektroskopi. Man benytter molekylernes vibrationer og kan få et "fingeraftryk" af de forskellige molekyler.

Level and Temporal Trend of Perfluoroalkyl Acids in Greenlandic Inuit

Manhai Long¹, Rossana Bossi² and Eva C. Bonfeld-Jørgensen¹

ml@mil.au.dk

Background: Perfluoroalkyl acids (PFAAs) have been detected in human blood, breast milk, and umbilical cord blood from different countries and regions globally. PFAAs do accumulate in the marine food chain in Arctic regions. In Greenland increasing PFAAs concentrations have been observed during 1982-2006 in ringed seals and polar bears. However, until now no data have been reported on human levels of PFAAs in Greenlandic Inuit.

Objectives: To assess the level and temporal trend of selected PFAAs in the serum of Greenlandic Inuit.

Methods: In the present survey serum PFAA levels of 284 Inuit from different Greenlandic districts were determined using liquid chromatography-tandem mass spectrometry with electrospray ionization. Furthermore, the temporal time trend of serum PFAAs in Nuuk Inuit during 1998-2005 was studied. The correlation between serum PFAAs and legacy persistent organic pollutants (POPs) was also explored.

Results and conclusions: PFOS, PFOA and PFHxS were the prevalent PFAAs in all districts. Serum PFAA levels were higher in Nuuk Inuit than levels found in non-Nuuk districts. Within the same district, a gender difference with higher PFAA levels in males was observed. An age dependent increasing trend of serum PFAA levels in the period 1998-2005 was observed for Nuuk Inuit. For the pooled gender data no obviously significant association of PFAAs and sum of legacy POPs was observed for Nuuk Inuit, whereas significant correlation was found for the pooled non-Nuuk Inuit data. For female Inuit significant correlations were observed between PFAAs and legacy POPs for the pooled non-Nuuk districts as well as all female data. In contrast, for male Inuit no correlations were found between PFAAs and legacy POPs. Thus our

data indicate that sources other than seafood intake might contribute to the observed higher PFAA levels in Nuuk Inuit compared to the pooled non-Nuuk districts.

¹ Aarhus University, School of Public Health, Centre of Arctic Environmental Medicine.

² Aarhus University, National Environmental Research Institute.

Sammenhængen mellem eksponering for perfluorerede stoffer i fostertilstanden og den reproduktive funktion senere i livet.

Anne Vested¹ og Susanne Lund Kristensen¹, Cecilia Høst Ramlau-Hansen², Erik Ernst³, Sjurdur F. Olsen⁴, Jens Peter Bonde⁵, Thorhallur I. Halldorsson⁶, Line S. Haug⁷, Georg Becher⁷; Gunnar Toft¹

anneveed@rm.dk; susankst@rm.dk

Der har de seneste år været stigende fokus på perfluorerede kemikalier. Disse stoffer har muligvis en hormonforstyrrende effekt. Efter som de perfluorerede forbindelser kan passere moderkagebarrieren, er der risiko for, at de kan skade udviklingen af fosterets kønsorganer og påvirke det voksne individs forplantningsevne senere i livet.

I 1988-89 blev der etableret en fødselskohorte i Aarhus, hvori 965 gravide kvinder deltog. Disse kvinder fik taget en blodprøve, der blev nedfrosset til senere brug. I 2008-2009 blev kvindernes 19-20 årige sønner og døtre undersøgt med henblik på at vurdere deres reproduktive funktion. Resultaterne af disse undersøgelser blev efterfølgende sammenholdt med analyser af niveauet af perfluorerede stoffer i mødrenes blod under graviditeten. Således kunne man evaluere den kvindelige og mandlige reproduktive funktion i forhold til den mængde af perfluorerede stoffer, individet havde været udsat for i fostertilstanden. 176 sønner og 267 døtre deltog i undersøgelsen.

Foreløbige resultater indikerer, at udsættelse for høje niveauer af perfluorerede stoffer i fos-

tertilstanden muligvis kan have effekter på den kvindelige og mandlige reproduktive funktion senere i livet. Den kvindelige reproduktion kan være påvirket i form af en senere alder for den første menstruation og den mandlige reproduktion kan være påvirket i form af tendens til lavere sædkvalitet samt højere niveauer af kønshormonerne FSH og LH.

Resultater fra andre studier samt yderligere databearbejdning på dette studiemateriale er nødvendig for at bekræfte, om der er skadelige effekter af udsættelse for perfluorerede stoffer i fostertilstanden på den menneskelige reproduktive funktion.

¹ Arbejdsmedicinsk Klinik, Aarhus Universitetshospital, Danmark

² Afdeling for Epidemiologi, Aarhus Universitet, Danmark

³ Gynækologisk og Obstetriske Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Danmark

⁴ Center for Føtal Programmering, Statens Serum Institut, Danmark

⁵ Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Danmark

⁶ Faculty of Food Science and Nutrition, University of Iceland, Reykjavik, Iceland

⁷ Division of Environmental Medicine, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

Miljøgifte og graviditet: betydning for udvikling af barnet (FETOTOX)

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

ebj@mil.au.dk

Baggrund: POPs (persistent organic pollutants) er organiske miljøgifte, der findes overalt og er svært nedbrydelige i naturen, dyr og mennesker. Nogle af disse POPs er de perfluorerede stoffer (PFCs), de klorholdige pesticider (OCPs), de polyklorede biphenyler (PCBs) og dioxiner / furaner (PCDD / PCDF).

Mange videnskabelige undersøgelser viser, at hvis man eksponeres for disse miljøbelastende stoffer, især i fostertilværelsen og / eller i den

tidlige barndom, kan det medføre langsigtede helbredsproblemer. Især udviklingen af hjernen og andre vitale organer er sårbare over for miljøpåvirkninger, men ofte viser de helbreds-mæssige effekter sig først senere i livet. Desuden antyder en stadig større mængde forskning, at der er risiko for nedsat frugtbarhed efter eksponering for relativt lave niveauer af POPs.

Mange POPs er hormonforstyrrende. De kan passere via moderkagen til fostret og det nyfødte barn eksponeres for stofferne gennem brystmælken. Der ses en stærk sammenhæng mellem POP / PFC niveauer i moderens blod under graviditeten og navlestrengsblod ved fødslen. Derfor anvendes niveauerne af POPs i moderens blod under graviditeten som en biomarkør for fostrets udsættelse for disse stoffer og er dermed udtryk for den potentielle sundhedsrisiko for fostret og barnet.

Formål: Formålet med FETOTOX er at studere sundhedsrisikoen ved eksponeringer for POPs / PFCs hos nyfødte, børn og deres mødre.

FETOTOX vil inkludere to store danske fødselskohorter i) den danske nationale fødselskohorte (DNBC) med 100.000 mor-barn par, som nu er blevet fulgt i op til 12 år, og ii) Aarhus fødselskohortes Biobank (ABCB, igangværende rekruttering). Desuden inkluderes tre mindre fødselskohorter fra Nordnorge (MISA), Kina (CHBC) og Grønland (GRBC).

Application of computational systems biology to explore environmental toxicity hazards

Karine Audouze, Center for Biological Sequence Analysis, Department of Systems Biology, Technical University of Denmark

karine@cbs.dtu.dk

Computer-based modeling has been recommended as part of a new approach to predictive toxicology. In its report on "Toxicity Testing in the 21st Century", the National Research Council called for development of new approaches to human health risk assessment

that would rely, in part, on computer-based models, rather than animal testing and epidemiology (National Research Council 2007). Moreover, the European Union promulgated a regulatory initiative for the Registration Evaluation Authorization, and Restriction of Chemicals (REACH). REACH requires alternative methods to animal testing to evaluate the chemical safety and/or risk assessment. These methods include computer based strategies, which may involve emerging strategies i.e. systems biology. Systems biology is the study of an organism, viewed as an integrated, dynamic and interacting network of genes, proteins and biochemical reactions which gives rise to life. Instead of analyzing individual components or aspects of the organism, systems biologists focus on all the components and the interactions among them, all as part of one system. These interactions are ultimately responsible for an organism's form and functions. Accordingly, systems biology may help to elucidate complex networks of genetic interactions that lead to toxicity of chemicals.

Three newly developed methods will be presented: a high confidence human interactome (PPIs) (1), a disease chemical biology database (ChemProt) (2) and a human protein-protein association network (P-PAN) (3).

To determine the usefulness of an integrated computational systems biology approach, a case study will be presented involving the pesticide dichlorodiphenyltrichloroethene (DDT), its isomers and metabolites within the aim to ascertain their possible links to relevant adverse effects. DDT compounds are of high interest as human are daily exposed to various persistent food contaminants such as DDTs. The potential effect of these environmental food contaminants on human health is a major concern and their mechanism of action is often not completely understood and can be associated to toxic effects. There is thus a need to improve our understanding of the underlying mechanism of action of chemicals and the biological pathways they perturb to fully evaluate their impacts on human health. To illustrate our findings, male infertility disorders,

including hypospadias and cryptorchidism, were predicted for p,p'-DDT, o,p'-DDT and p,p'-DDE. Asthma was uniquely linked with DDTs.

The presented integrative computational systems biology approach demonstrate that systems biology is feasible and could have an important role in considering potential causal associations derived from toxicology and epidemiology studies. Although our approach is of course based on currently knowledge and may therefore have overlooked some linkages, the results show that the DDT compounds examined, although chemically related, have tertiary structures, gene expression profiling and binding properties that deviate sufficiently from one another to predict outcomes that differ substantially. The usefulness and validity of the computational approach is likely to improve, as more information becomes available, including 'omics' studies, gene-environment interaction studies, chemical-protein data and more protein-disease annotations.

To conclude systems biology allow to identify potential novel molecular mechanisms of action of chemicals, including perfluorinated compounds, meaning deciphering unknown links between chemical and protein which may lead to a toxic effect.

Acknowledgements: This work was supported by the Villum Kann Rasmussen Foundation, the Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking (IMI-JU) for the eTOX project and the EU-DEER project.

References

1. Lage K, Karlberg EO, Storling ZM, Olason PI, Pedersen AG, Rigina O et al. *Nat Biotechnol* 2007;25(3):309-16.
2. Taboureau O, Nielsen SK, Audouze K, Weinhold N, Edsgard D, Roque FS, et al. (2011); *Nucleic Acids Res* 39(Database issue): D367-372

3. Audouze K, Juncker AS, Roque FJ, Krysiak-Baltyn K, Weinhold N, Taboureau O, et al. *PLoS Comput Biol* 2010;6(5):e1000788.

Hormonforstyrrende stoffers indflydelse på skjoldbruskkirtelhormonerne, samt på hjernens udvikling hos rotter

*Marta Axelstad Petersen,
DTU Fødevareinstituttet*

maap@food.dtu.dk

Skjoldbruskkirtelens hormoner, thyroxin (T4) og triiodothyronin (T3) spiller en vigtig rolle i forbindelse med hjernens udvikling i fostertilværelsen. Man har længe vidst, at kraftigt nedsatte skjoldbruskkirtelhormonniveauer under fosterudviklingen hæmmer børns hjerneudvikling og i værste fald kan føre til mental retardering. De senere år har man yderligere fundet ud af, at moderate og forbigående fald i mødrenes T4-niveauer under graviditeten også kan have negativ indflydelse på børnenes adfærd og intelligens.

Formålet med det her præsenterede ph.d. projekt var derfor, ved hjælp af en dyremodel, at undersøge, hvordan hjerneudviklingen ville blive påvirket af præ- og postnatal udsættelse for hormonforstyrrende stoffer, som hæmmer skjoldbruskkirtelens funktion, samt at finde ud af, om det ville være muligt at forudsige adfærdsændringer i rotteafkom, ud fra T4 målinger i mødrenes blod.

Projektet omfattede undersøgelse af tre hormonforstyrrende stoffer, som påvirker skjoldbruskkirtlen. I det første forsøg blev modelstoffet propylthiouracil (PTU) undersøgt. Resultaterne viste klart, at PTU-eksponeringen sænkede T4-niveauerne hos både mødre og afkom, og påvirkede afkomets adfærd i forventet retning. Rotteafkommet udviste hyperaktivitet, reduceret indlæringssevne samt nedsat hørelse, og disse ændringer var signifikant korreleret til reduktionerne i mødrenes T4 niveauer i drægtighedsperioden.

I andet forsøg blev det meget anvendte UV-filter octyl methoxycinnamat (OMC) undersøgt, mens svampemidlet mancozeb blev undersøgt i det tredje forsøg. Begge stoffer medførte T4-nedsættelser hos de drægtige hunrotter, men påvirkede kun ungerne skjoldbrusk-kirtler og T4 niveauer i meget let grad, og medførte ikke de forventede adfærdsforandringer.

På baggrund af dette blev der fremsat den hypotese, at fald i T4-niveauerne hos drægtige hunrotter ikke i sig selv er afgørende for negativ hjerneudvikling hos rotteafkommet, og at afkommets egne T4 niveauer kort efter fødslen også skal være kraftigt reducerede, før adfærdsforandringer opstår. Der skal dog mere forskning til på dette område for at bekræfte denne hypotese. På sigt kan den her frembragte viden bruges i forbindelse med reguleringen af hormonforstyrrende stoffer, som påvirker skjoldbruskkirtelen, idet den vil kunne hjælpe med lettere at identificere stoffer, som potentielt kan påvirke hjernens udvikling hos mennesker.

Set på internet

Rapporter

Allergi

WAO White Book on Allergy, World Allergy Organization, juli 2011.

http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy_web.pdf

Antibiotikaresistens

Tackling antibiotic resistance from a food safety perspective in Europe, WHO Europe 2011.

<http://www.euro.who.int/en/what-we-publish/abstracts/tackling-antibiotic-resistance-from-a-food-safety-perspective-in-europe>

Forskning

Oversigt over bevillinger givet af Det Strategiske Forskningsråd 2008-2009 (PDF), Forsknings- og Innovationsstyrelsen, maj 2011.

<http://www.fi.dk/publikationer/2011/det-strategiske-forskningsraad-oversigt-over-bevillinger-2008-2009/>

Indemiljø

Environmental burden of disease associated with inadequate housing. Summary report, WHO Europe 2011.

<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/environment-and-health/noise/publications>

Newsletter, WHO Collaborating Centre for Housing and Health, april 2011.

http://www.gesundheitsamt-bw.de/SiteCollectionDocuments/10_Kompz_WHOCC/HH_Newsletter9_2011.pdf

Radon - kilder og måling, SBI-anvisning 232, Statens Byggeforskningsinstitut 2011.

<http://www.sbi.dk/byggeteknik/bygningsdele/bygningsbasis/radon-kilder-og-maling/radon-kilder-og-maling/>

Radonsikring af nye bygninger, SBI-anvisning 233, Statens Byggeforskningsinstitut 2011.

<http://www.sbi.dk/byggeteknik/bygningsdele/bygningsbasis/radonsikring-af-nye-bygninger/radonsikring-af-nye-bygninger/>

Kemiske stoffer

Arctic Pollution 2011, AMAP 2011, se under publications online.

<http://www.amap.no/>

Content of dimethyl fumarate in footwear. Chemical Substances and Chemical Preparations, NERI Technical report 819, National Environmental Research Institute 2011.

<http://www2.dmu.dk/Pub/FR819.pdf>

Endocrine Disrupters Combination effects. TemaNord 2011:537. Nordisk Ministerråd 2011.

<http://www.norden.org/sv/publikationer/publikationer/2011-537>

Endocrine disrupters - consumer protection by soft regulatory measures: TemaNord 2011:512. Nordisk Ministerråd 2011.

<http://www.norden.org/da/publikationer/publikationer/2011-512>

Endocrine Disrupters Developing criteria, TemaNord 2011:536. Nordisk Ministerråd 2011.
<http://www.norden.org/sv/publikationer/publikationer/2011-536>

Se også det danske forslag til kriterier for hormonforstyrrende stoffer på Miljøstyrelsens hjemmeside.
http://www.mst.dk/Virksomhed_og_myndighed/Kemikalier/Fokus+paa+saerlige+stoffer/Hormonforstyrrende+stoffer/

Kemikalier og sundhed. Rapport fra en workshop om sundhedspersonales behov for ny viden om kemikalier og helbredseffekter, Sundhedsstyrelsen 2011.
<http://www.sst.dk/publ/Publ2011/CFF/Kemikalier/KemikalierOgSundhedWS.pdf>

Thyroid hormone disrupting chemicals and their influence on the developing rat brain. Ph.d. afhandling af Marta Axselstad Petersen, DTU Fødevareinstituttet 2011.
<http://www.food.dtu.dk/Default.aspx?ID=21525&PID=215804&NewsID=2128>

Undersøgelse af afgivelse af bisphenol A fra kasseboner og sulteskjold. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter 110, Miljøstyrelsen 2011.
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publikationer/2011/06/978-87-92708-92-2.htm>

Klimaændringer

Climate Change and POPs: Predicting the Impacts, AMAP 2011, se under publications online.
<http://www.amap.no/>

Luftforurening

Helbredseffekter af danske brænderøgspartikler belyst eksperimentelt, Miljøprojekt 1357, Miljøstyrelsen april 2011.
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publikationer/2011/04/978-87-92708-83-0.htm>

Role of Neprilysin in Airway Inflammation Induced by Diesel Exhaust Emissions, Research Report 159, The Health Effects Institute, juni 2011.
<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=359>

Updated Air Hygiene Report No.16, second edition: Inventory of Air Quality and Health Authorities and Institutions in the WHO European Region, Umweltbundesamt 2011.
<http://www.umweltbundesamt.de/whocc/archiv/AHR16end.pdf>

Nanomaterialer

Guidance on the risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain, EFSA maj 2011.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2140.htm>

Nanomaterial in consumer products: Detection, characterisation and interpretation, RIVM 2011.
<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320029001.html>

Støj

Burden of disease from environmental noise. Quantification of healthy life years lost in Europe, WHO Europe 2011. Se under latest publications.

<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/environment-and-health/noise/publications>

Zoonoser

Annual report on Zoonoses in Denmark 2010, DTU Fødevareinstituttet juni 2011.

<http://www.food.dtu.dk/Default.aspx?ID=12970&PID=89519&NewsID=2123>

Tracing seeds, in particular fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds, in relation to the Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) O104:H4 2011 Outbreaks in Germany and France, EFSA juli 2011.

<http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/176e.htm>

Andre rapporter

Assessment of initiatives to prevent waste from building and construction sectors. TemaNord 2011:533. Nordisk Ministerråd 2011.

<http://www.norden.org/sv/publikationer/publikationer/2011-533>

DMEL and risks in occupational exposure to carcinogenic compounds: The way forward" workshop 17.05.2011 i Dortmund. Præsentationer.

<http://www.baua.de/en/Topics-from-A-to-Z/Hazardous-Substances/Workshops/DMEL-2011/DMEL-2011.html>

Kalender 2011

Der kan linkes til møder og konferencer via adressen:

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

September

4.-9. september: European Aerosol Conference, Manchester, UK.

5.-7. september: Particulate Systems Analysis 2011, Edinburgh, UK.

6.-9. september: 6th International Scientific Conference on Bioaerosol, Fungi, Bacteria, Mycotoxins in Indoor and Outdoor Environments and Human Health, New York, USA.

6.-9. september 2011: NuGOweek 2011, Wageningen, Holland.

7.-9. september: The 22nd International Conference on Epidemiology in Occupational Health - EPICOH 2011, Oxford, UK.

8.-11. september: 2nd ASM-ESCMID Conference on Methicillin-resistant Staphylococci in Animals: Veterinary and Public Health Implications, Washington DC, USA.

11.-15. september: International Conference: Biological Responses to Nanoscale Particles, Essen, Tyskland.

11.-15. september: International Conference on Chemistry and the Environment, Zurich, Schweiz.

11.-16. september: ISSM 2011 - microbial life below our feet, Garmisch-Partenkirchen, Tyskland.

13.-16. september: Air Quality and Climate Change: Interactions and Feedbacks, Urbino, Italien.

13.-16. september: Twenty-Third Conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Barcelona, Spanien.

14.-16. september: IV International Conference on Environmental, Industrial and Applied Microbiology, Malaga, Spanien.

18.-21. september: 7th World Congress on Developmental Origins of Health and Adult Disease, Portland, Oregon, USA.

19.-21. september: Air Pollution 2011, Malta.

19.-23. september: Conference on Air Pollution and Control (CAPAC II), Antalya, Tyrkiet.

26.-30. september: NIVA: Biological Measures of Stress in Relation to Occupational Health, København.

26.-30. september: Electromagnetic and Light Scattering XIII, Taormina, Italien.

Oktober

5.- 6. oktober: International conference: Science for the Environment - Environment for Society, Aarhus.

17.-19. oktober: Nordisk Arbejdsmiljømøte, Lund, Sverige.

24.-28. oktober: WCRP Open Science Conference "Climate Research in Service to Society", Denver, CO, USA.

November

3.-4. november: AICR Cancer Research Conference 2011, Washington DC, USA.

4.- 5. november: Emergence of infectious diseases, environments and biodiversity, Libreville, Gabon.

7.-9. november: EPH 2d annual meeting, Berlin.

13.-17. november 2011: The 7th Princess Chulabhorn International Science Congress. Cancer from Basic Research to Cure, Bangkok, Thailand.

December

4.-8. december: XXII World Allergy Congress, Cancun, Mexico.

Kalender 2012

18. – 23. marts: 10th International Congress on Occupational Health - Occupational Health for All: From Research to Practice, Cancun, Mexico.

19.-23. marts: Eighth International Conference on Air Quality - Science and Application, Athen, Grækenland.

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

2.-4. april: INRS Occupational Health Research Conference 2012: Health risks associated with mixed exposures, Nancy, Frankrig.

9.-11. maj: 7th International Workshop on Non Ionizing Radiation, Edinburgh, UK.

14.-16. maj: Urban Transport 2012, A Coruña, Spanien.

16.- 18. maj: 20th International Conference on Modelling, Monitoring and Management of Air Pollution, A Coruña, Spanien.

22.-27. maj: IFEH 12th World Congress on Environmental Health: New Technologies, Healthy Human Being and Environment, Vilnius, Litauen.

17.-20. juni: Congress of the European Societies of Toxicology Stockholm, Sverige.

2.-4. juli: Environmental Impact 2012 - First International Conference on Environmental and Economic Impact on Sustainable Development, New Forest, UK.

8.-12. juli: Healthy Buildings 2012, Brisbane, Australien.

18.-20 juli: Risk 2012: World Congress 3, Sydney, Australien.

26.-30. august: Twenty-Fourth Conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Columbia, South Carolina, USA.

19.-21. september: 8th International Conference on Simulation in Risk Analysis and Hazard Mitigation, Kroatien.

28.-31. oktober: SENN2012 - International Congress on Safety of Engineered Nanoparticles and Nanotechnologies, Helsinki, Finland.

5.-9. november: 7th Conference of the World Mycotoxin Forum and XIIIth IUPAC International Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins, Rotterdam, Holland.

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!