

---

# miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Formidlingsblad 19. årgang, nr. 1, juni 2013

---

Læs om

indånding af (nano)partikler og risiko for hjerte-kar-sygdom

hormonforstyrrende effekter af pesticider

nanopartikler – anvendelser og mulige miljøpåvirkninger

abstracts fra temadagen om allergi den 7. marts

abstracts fra årsmødet om fostre, børn og miljø den 14. maj

Se også

Kalender 2013-14

---

---

## Indhold

|  |    |
|--|----|
| Øger indånding af (nano)partikler<br>risikoen for hjerte-kar-sygdom? .....                           | 3  |
| Hormonforstyrrende effekter af<br>anvendte pesticider fra forskellige<br>pesticidgrupper (HOPE)..... | 8  |
| Nanopartikler - mangfoldige anvendelser<br>og mulige miljøpåvirkninger .....                         | 17 |
| Abstracts fra temadagen om allergi<br>den 7. marts 2013. ....  | 24 |
| Abstracts fra årsmødet om fostre, børn<br>og miljø den 14. maj 2013.....                             | 35 |
| Kalender 2013-2014.....  | 52 |

## 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  
Ulla Vogel  
Hilde Balling

19. årgang, nr.1, juni 2013.

Eftertryk mod kildeangivelse.

ISSN elektronisk 1601-4146

<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms1301.pdf>

## Nye tider

Med dette nummer er ”miljø og sundhed ” blevet digitaliseret og udkommer for fremtiden udelukkende på nettet. Det kan man vælge at beklage, men det er nu engang den vej udviklingen går.

Rent praktisk får vore læsere meddelelse om ændringen per mail eller alm. brev, herunder oplysning om URL-adressen på bladet. Fremover vil der blive udsendt mails til læserne, når der udkommer et nyt nummer af bladet.

Siden det seneste nummer udkom i december har udvalget afholdt 2 velbesøgte møder om henholdsvis allergi og fostre og børns miljø. Abstracts fra begge møder kan læses her i bladet.

Endnu en gang er der fokus på nanoteknologien og med rette. Teknologien rummer enorme muligheder, men samtidigt må det sikres, at den kan anvendes uden risiko for mennesker og miljø - nanoteknologi med omtanke.

Både nationalt og internationalt udkommer der løbende rapporter inden for området miljø og sundhed og der afholdes videnskabelige møder rundt om i verden. Information herom fylder meget i dette nummer, hvor der også er blevet plads til et par boganmeldelser.

Alt i alt et nummer, der tilstræber at leve op til begrebet formidlingsblad. En ambition, der vil forsætte usvækket i kommende - nu kun elektroniske - numre af ”miljø og sundhed”.

Hilde Balling

---

---

## Øger indånding af (nano)partikler risikoen for hjerte-kar-sygdom?

Af Ulla Vogel, Anne Thoustrup Saber, Nicklas Raun Jacobsen, Håkan Wallin, Dansk Center for Nanosikkerhed og Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

---

**Vi rapporterer, at lungedeponering af nanopartikler inducerer et langvarigt akutfaserespons i lungen, som også medfører forøgede mængder af serum Amyloid A protein i blodet, forøgede mængder af LDL og nedsatte mængder af HDL hos mus. Både høj LDL, lav HDL og akutfaserespons er hver for sig associeret med forøget risiko for hjerte-kar-sygdom, og det tyder på, at indånding af nanopartikler kan forøge risikoen for hjerte-kar-sygdom.**

Udsættelse for støv og partikler i arbejdsmiljøet øger risikoen for hjerte-kar-sygdom (1). Man har længe ment, at indånding af partikler giver inflammation i lungen, som så inducerer et akutfaserespons i leveren (2). Niveauet af flere forskellige akutfaseproteiner i blod er associeret med risikoen for hjerte-kar-sygdom i prospektive studier (3). Sammen med observationen at mange forskellige faktorer, som fremkalder akutfaserespons, øger risikoen for hjerte-kar-sygdom, som f.eks. paradentose (4-6), tyder det på, at akutfaserespons øger risikoen for hjerte-kar-sygdom.

Dyreforsøg har imidlertid vist, at indånding af diseludstødningspartikler og carbon black nanopartikler ikke udløser akutfaserespons i leveren (7), mens indånding af TiO<sub>2</sub> nanopartikler viste sig at udløse et akutfaserespons i lungen (8). Det tyder på, at partikler øger risikoen for hjerte-kar-sygdom ved direkte at forårsage et akutfaserespons i lungen. For at undersøge sammenhængen mellem indånding af partikler og risiko for hjerte-kar-sygdom nærmere, har vi kortlagt den samlede genspression både i lunge og lever på mus, som har fået deponeret kul-nanopartikler i lungen.

Resultaterne er publiceret i samarbejde med forskere fra Health Canada:

Bourdon JA, Halappanavar S, Saber AT, Jacobsen NR, Williams A, Wallin H, Vogel U, Yauk CL. *Hepatic and pulmonary toxicogenomic profiles in mice intratracheally instilled with carbon black nanoparticles reveal pulmonary inflammation, acute phase response, and alterations in lipid homeostasis*. *Toxicol Sci* 2012;127(2):474-84 doi: 10.1093/toxsci/kfs119 (9).

Forskerne fra Health Canada er ikke medforfattere på denne artikel, fordi deres publikationer skal godkendes internt i Health Canada, og det er ikke muligt med en dansksproget artikel.

### Forsøgsdesign

Mus (6 pr. gruppe) fik deponeret 18, 54 eller 162 µg af nanopartiklen carbon black i lungen under bedøvelse. Kulnanopartiklen carbon black er det mest anvendte sorte pigment, og vi anvendte typen Printex 90, som normalt bruges i tryksvæerte mv. Printex 90 er 99 % rent kul med ca. 1 % indhold af andre organiske stoffer og et meget lavt indhold af tjærestoffer. Printex 90 er derfor velegnet som modelpartikel, fordi den stort set kun indeholder rent kul. Kulpartiklerne har en gennemsnitlig størrelse på 14 nanometer. Når de lungedeponeres er de opslemmet i fysiologisk saltvand med 10 % lungeskyllévæske og klumper sammen til aggregater, som er ca 2,6 µm store. Doserne er valgt, så de 18 µg (laveste dosis) svarer til hvad en mus vil indånde, hvis den opholdt sig en arbejdsdag (8 timer) i en støvkoncentration, som svarer til den danske grænseværdi i arbejdsmiljøet for carbon black (3,5mg/m<sup>3</sup>) (10). 54 µg svarer til 3 arbejdsdage, og 162 µg svarer til 9 arbejdsdage. Vi analyserede 3 tids-

Tabel 1. De 10 gener som var mest differentielt regulerede gener i lungevæv ved højeste dosis efter 1 dag. Akutfasegener er fremhævet i tyk skrift.

| Gen-<br>navn | Genbeskrivelse                           | Dag 1   |       |         |       |         |       | Dag 3   |       |         |       |         |       | Dag 28  |       |         |       |         |       |         |       |         |       |         |       |
|--------------|--|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
|              |  | 18 µg   |       | 54 µg   |       | 162 µg  |       | 18 µg   |       | 54 µg   |       | 162 µg  |       | 18 µg   |       | 54 µg   |       | 162 µg  |       | 18 µg   |       | 54 µg   |       | 162 µg  |       |
|              |  | p-værdi | Fold* | p-værdi | Fold* | p-værdi | Fold* | p-værdi | Fold* | p-værdi | Fold* | p-værdi | Fold* | p-værdi | Fold* | p-værdi | Fold* | p-værdi | Fold* | p-værdi | Fold* | p-værdi | Fold* | p-værdi | Fold* |
| <b>Saa3</b>  | <b>Serum amyloid A 3</b>                 | 0,72    | 4,2   | 0,00    | 24,7  | 0,00    | 65,3  | 1,00    | 2,5   | 0,65    | 5,6   | 0,01    | 8,3   | 0,89    | 1,4   | 0,99    | 1,2   | 0,99    | 1,4   | 0,99    | 1,2   | 0,13    | 6,8   |         |       |
| <b>Saa1</b>  | <b>Serum amyloid A 1</b>                 | 0,83    | 2,0   | 0,00    | 5,9   | 0,00    | 11,3  | 1,00    | 1,2   | 0,92    | 1,4   | 0,47    | 1,6   | 0,99    | 1,0   | 1,00    | 0,0   | 0,70    | 1,5   |         |       |         |       |         |       |
| Timp1        | Tissue inhibitor of metallo-proteinase 1 | 0,86    | 1,6   | 0,00    | 3,5   | 0,00    | 8,3   | 1,00    | 1,4   | 0,93    | 1,3   | 0,12    | 2,1   | 0,97    | 0,4   | 0,99    | 0,4   | 0,74    | 1,3   |         |       |         |       |         |       |
| <b>Saa2</b>  | <b>Serum amyloid A 2</b>                 | 0,85    | 1,7   | 0,00    | 3,6   | 0,00    | 6,9   | 1,00    | 1,1   | 0,95    | 1,2   | 0,49    | 1,4   | 0,99    | 1,0   | 0,99    | 1,1   | 0,70    | 1,3   |         |       |         |       |         |       |
| Len2         | Lipocalin 2                              | 0,86    | 2,0   | 0,00    | 4,4   | 0,00    | 6,3   | 1,00    | 2,2   | 0,10    | 3,8   | 0,00    | 5,2   | 0,80    | 1,6   | 0,98    | 1,4   | 0,00    | 5,1   |         |       |         |       |         |       |
| <b>Mt2</b>   | <b>Metallothionein 2</b>                 | 0,90    | 1,3   | 0,29    | 1,9   | 0,00    | 5,7   | 1,00    | 1,2   | 0,93    | 1,2   | 0,05    | 2,1   | 0,90    | 1,2   | 1,00    | 1,0   | 0,75    | 1,3   |         |       |         |       |         |       |
| Ccl2         | Chemokine (C-C motif) ligand 2           | 0,97    | 1,1   | 0,38    | 2,0   | 0,00    | 5,0   | 1,00    | 1,5   | 0,90    | 1,8   | 0,01    | 3,2   | 0,84    | 1,3   | 1,00    | 1,1   | 0,02    | 3,4   |         |       |         |       |         |       |
| Ch25h        | Cholesterol 25-hydroxylase               | 0,50    | 2,0   | 0,00    | 2,8   | 0,00    | 4,8   | 1,00    | 1,7   | 0,00    | 3,0   | 0,00    | 3,3   | 0,83    | 1,3   | 0,98    | 1,5   | 0,00    | 2,8   |         |       |         |       |         |       |
| Ccl7         | Chemokine (C-C motif) ligand 7           | 0,98    | 0,0   | 0,44    | 1,9   | 0,00    | 4,2   | 1,00    | 1,3   | 0,90    | 1,5   | 0,05    | 2,5   | 0,92    | 1,2   | 1,00    | 0,0   | 0,21    | 2,4   |         |       |         |       |         |       |
| Slc26a4      | Solute carrier family 26, member 4       | 0,99    | 1,1   | 0,34    | 2,5   | 0,01    | 4,0   | 1,00    | 2,6   | 0,00    | 5,5   | 0,00    | 6,5   | 0,80    | 2,1   | 0,98    | 2,3   | 0,00    | 6,3   |         |       |         |       |         |       |

\*Fold induktion i forhold til kontrolgruppen

---

punkter efter lungedeponering; 24 timer, 3 dage og 28 dage.

Den samlede genekspression blev kortlagt ved at analysere ekspressionen af alle 33.000 kendte gener (hos mus) med Agilent 4x 44K Microarray analyser på RNA oprenset fra lungevæv og levervæv. Ved at måle mRNA mængden af alle gener kan man identificere alle de gener, der bliver påvirket af lungedeponeringen af carbon black. Vi konfirmerede array-analyserne ved at lave RT-PCR på udvalgte gener.

### Akutfaserespons i lungen

Microarrayanalyserne viste en klar dosis- og tidssammenhæng. Vi så dosis-respons sammenhæng med største effekter ved højeste dosis og tidsafhængigt respons i form af flest ændringer i genekspression efter 1 dag og færrest efter 28 dage.

Lungedeponering af kulnanopartikler udløste et kraftigt akutfaserespons i lungen på musene. Ud af de 10 mest differentielt regulerede gener var en del akutfaseproteiner, heriblandt Serum amyloid A (Saa)3 (65 fold på dag 1 ved højeste dosis), og akutfaseproteinet Saa1 (11 fold) og Saa2 (6,9-fold), mens det mest differentielt regulerede cytokin, mononukleær-celle-kemoattractant protein-1 (Mcp-1, også kaldet Ccl-2), var 5-fold opreguleret (tabel 1). Akutfaserespons var altså mere opreguleret end det inflammatoriske respons ved alle de målte tidspunkter og 4 ud af de 10 mest differentielt regulerede gener er akutfaseproteiner. Vi kortlagde hvilke biologiske reaktionsveje, der var påvirkede af den ændrede genekspression, og fandt, at det var inflammation, immunrespons, akutfaserespons, steroidbiosyntese, apoptose, signalering og cellecyklusregulering.

### Akutfasebiomarkører i blod

For at konfirmere tilstedeværelse af akutfaserespons målte vi koncentrationer af SAA protein i plasma ved den højeste dosis (figur 1A) og fandt signifikant forøgede plasmakoncentrationer af SAA efter 1 og 28 dage.

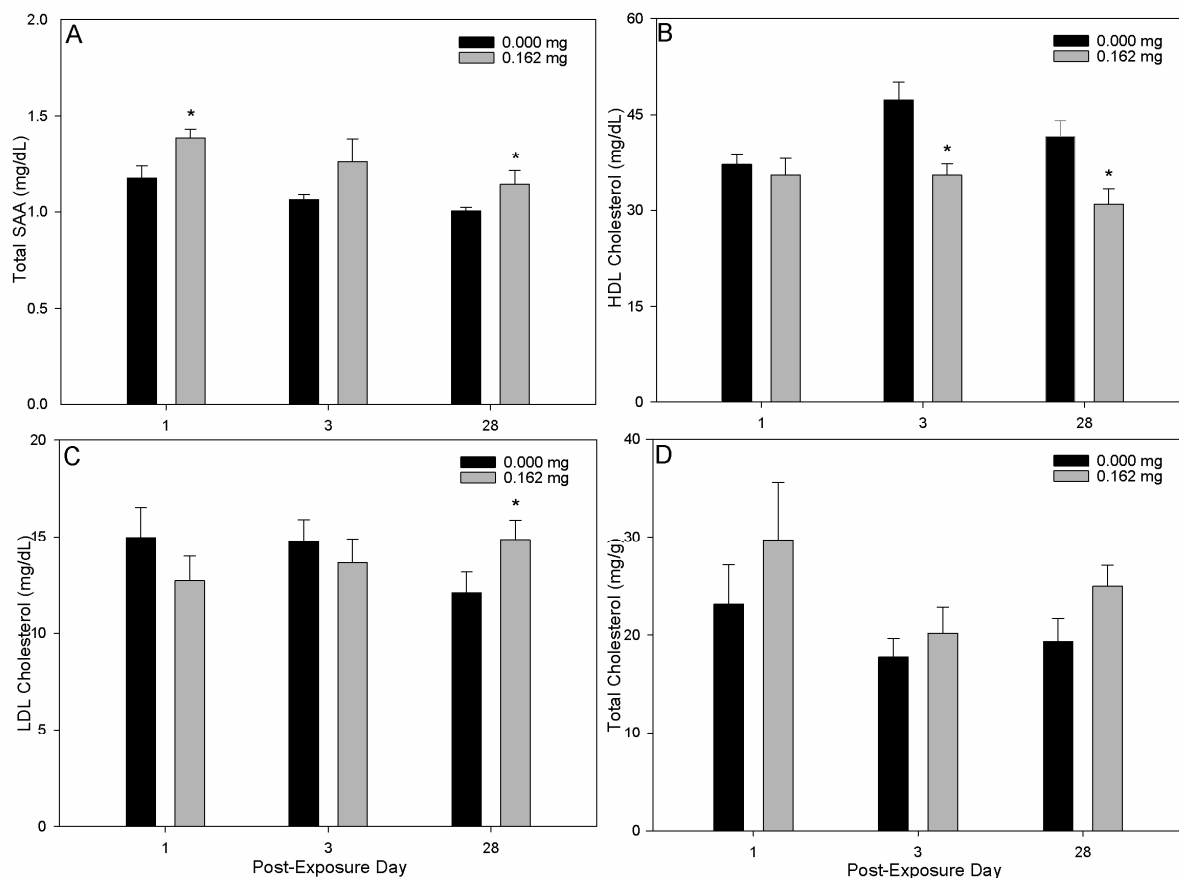
Den komplette genprofil blev også kortlagt i lever, men kun for den højeste dosis, da vi før har fundet meget færre ændringer i levergenekspression end i lungen efter indånding af nanopartikler (8,7). Niveauet af det hastighedsbegrænsende enzym, Hmgcr, der indgår i kolesterolsyntesen, var signifikant forøget både efter 1 dag (2,8-fold forøget) og 28 dage (2,4-fold forøget). Både i lunge og i lever var genekspressionen af andre gener involveret i kolesterolsyntesen forøget. Vi målte derfor kolesterolemængder i leveren (figur 1D) samt mængden af HDL (figur 1B) og LDL i serum (figur 1C). Vi fandt, at mængden af HDL i blodet var signifikant lavere 3 og 28 dage efter eksponering for den høje dosis, mens mængden af LDL var signifikant forøget efter 28 dage.

Det overordnede billede er altså, at lungedeponering af kulnanopartikler udløser et kraftigt og langvarigt akutfaserespons i lungen, som også fører til forøgede SAA koncentrationer i plasma, selv 28 dage efter eksponeringen.

### Akutfaserespons og hjerte-kar-sygdom

Ved det klassiske akutfaserespons sker en voldsom produktion af akutfaseproteiner, heriblandt især SAA og C reactive protein (CRP) hos mennesker, samtidigt med at mængden af HDL i blodet falder.

SAA kan både findes som opløseligt protein og være inkorporeret i HDL, hvor det erstatter Apolipoprotein A-I. SAA tiltrækker neutrophile celler, når SAA er inde i cellen (11). Når SAA er inkorporeret i HDL nedsættes HDLs evne til at transportere kolesterol tilbage fra perifære væv til leveren (revers kolesterol transport) (12-13), og det resulterer i akkumulering af kolesterol i makrofager i perifere blodkar. Derved dannes skumceller, som forårsager åreforkalkning (14). Det er for nyligt blevet vist, at overudtryk af Saa1 i APOE  $\alpha$ -mus (en model for åreforkalkning) alene er tilstrækkeligt til at forøge åreforkalkning i musemodellen (15). Vi har her vist, at lungedeponering af nanopartikler inducerer et langvarigt akutfaserespons i lungen, som også



Figur 1: Ændringer i (A) plasmakoncentrationer af SAA protein, (B) plasma HDL, (C) plasma LDL, (D) lever total kolesterol i mus eksponeret for 162 µg/dyr nanokulpartikler efter 1, 3 og 28 dage. \* viser statistisk signifikante forskelle  $p < 0,05$  (gengivet med tilladelse fra Toxicological Sciences).

medfører forøgede koncentrationer af SAA protein i blodet, forøgede mængder af LDL og nedsatte mængder af HDL. Både høj LDL, lav HDL og akutfaserespons er hver for sig associeret med forøget risiko for hjerte-kar-sygdom (3).

Vores resultater viser derfor en stærk og direkte kobling mellem lungeponering af nanopartikler og induktion af et kraftigt akutfaserespons, som så igen kan kobles til forøget åreforkalkning og dermed risiko for hjerte-kar-sygdom.

## Referencer

1. Toren K, Bergdahl IA, Nilsson TK, Jarvholm B. *Occupational exposure to particulate air pollution and mortality due to ischemic heart disease and cerebrovascular disease.* *Occup Environ Med* 2007;64(8):515-9.
2. Taubes G. *Does inflammation cut the heart of the matter.* *Science* 2002;296:242-5.
3. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women.* *N Engl J Med* 2000;342(12):836-43.

- 
4. Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S, Lu Y, Papapanou PN, Schmidt AM. *Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice*. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2003;23(8): 1405-11.
  5. Lalla E, Lamster IB, Jerud AP, Giacona MB, Bucciarelli L, Wendt T, Tucker S, Papapanou PN, Schmidt AM. *Mechanisms underlying acceleration of atherosclerosis in ApoE null mice by oral infection with porphyromonas gingivalis*. *Journal of Dental Research* 2002;81: 2534.
  6. Pussinen PJ, Tuomisto K, Jousilahti P, Havulinna AS, Sundvall J, Salomaa V. *Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events*. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2007;27(6):1433-9.
  7. Saber AT, Halappanavar S, Folkmann JK, Bornholdt J, Boisen AM, Moller P, Williams, A, Yauk C, Vogel U, Loft S, Wallin H. *Lack of acute phase response in the livers of mice exposed to diesel exhaust particles or carbon black by inhalation*. *Part Fibre Toxicol* 2009;6: 12.
  8. Halappanavar S, Jackson P, Williams A, Jensen KA, Hougaard KS, Vogel U, Yauk CL, Wallin H. *Pulmonary response to surface-coated nanotitanium dioxide particles includes induction of acute phase response genes, inflammatory cascades, and changes in microRNAs: A toxicogenomic study*. *Environ Mol Mutagen* 2011;52(6):425-39.
  9. Bourdon JA, Halappanavar S, Saber AT, Jacobsen NR, Williams A, Wallin H, Vogel U, Yauk CL. *Hepatic and pulmonary toxicogenomic profiles in mice intratracheally instilled with carbon black nanoparticles reveal pulmonary inflammation, acute phase response and alterations in lipid homeostasis*. *Toxicol Sci* 2012a;127(2):474-84.
  10. Boudon JA, Saber AT, Jacobsen NR, Jensen KA, Madsen AM, Lamson JS, Wallin H, Moller P, Loft S, Yauk CL, Vogel UB. *Carbon Black Nanoparticle Instillation Induces Sustained Inflammation and Genotoxicity in Mouse Lung and Liver*. *Part Fibre Toxicol* 2012b;9(1):5.
  11. Badolato R, Johnston JA, Wang JM, McVicar D, Xu LL, Oppenheim JJ, Kelvin DJ. *Serum amyloid A induces calcium mobilization and chemotaxis of human monocytes by activating a pertussis toxin-sensitive signaling pathway*. *J Immunol* 1995;155(8):4004-10.
  12. Banka CL, Yuan T, Debeer MC, Kindy M, Curtiss LK, Debeer FC. *Serum Amyloid-A (Saa) - Influence on Hdl-Mediated Cellular Cholesterol Efflux*. *J Lipid Res* 1995;36(5): 1058-65.
  13. Annema W, Nijstad N, Tolle M, de Boer JF, Buijs RVC, Heeringa P, van der Giet M, Tietge UJF. *Myeloperoxidase and serum amyloid A contribute to impaired in vivo reverse cholesterol transport during the acute phase response but not group IIA secretory phospholipase A(2)*. *J Lipid Res* 2010;51(4): 743-54.
  14. Chan ES, Zhang H, Fernandez P, Edelman SD, Pillinger MH, Ragolia L, Palaia T, Carsons S, Reiss AB. *Effect of cyclooxygenase inhibition on cholesterol efflux proteins and atheromatous foam cell transformation in THP-1 human macrophages: a possible mechanism for increased cardiovascular risk*. *Arthritis Res Ther* 2007;9(1):R4.
  15. Dong Z, Wu T, Qin W, An C, Wang Z, Zhang M, Zhang Y, Zhang C, An F. *Serum amyloid A directly accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice*. *Mol Med* 2011;17(11-12):1357-64.
-



---

# Hormonforstyrrende effekter af anvendte pesticider fra forskellige pesticidgrupper (HOPE)

Af Eva C. Bonefeld Jørgensen<sup>1</sup>, Lisbeth S. Kjeldsen<sup>1</sup>, Mandana Ghisari<sup>1</sup>, Manhai Long<sup>1</sup>, Rossana Bossi<sup>2</sup>, Lisbeth E. Knudsen<sup>3</sup>, Line Mathiesen<sup>3</sup>, Anne Marie Vinggaard<sup>4</sup>, Camilla Taxvig<sup>4</sup>, Christine Nellemann<sup>4</sup>

---

## Resume

Som en del af et institutionelt tværgående forskningsprojekt, HOPE, med det overordnede formål at undersøge mekanismer og hormonforstyrrende effekter af en række nuværende anvendte pesticider, blev 13 pesticider og én pesticidmetabolit undersøgt som enkeltstoffer og i to udvalgte *in vitro* aktive blandinger i forskellige testsystemer *in vitro*, *in silico* (via computer modellering), *ex vivo* og *in vivo*.

Studierne viste, at flere af de undersøgte pesticider havde potentialet *in vitro* til at forstyrre en bred vifte af hormonrelaterede mekanismer - dog med en væsentlig svagere effekt sammenlignet med effekten af de naturlige hormoner. Ligeledes viste studierne, at udvalgte *in vitro* aktive pesticider overføres *ex vivo* fra det humane maternelle til det føtale rum samt at placentavæv metaboliserer de testede pesticider. De udvalgte blandinger af *in vitro* aktive pesticider havde ingen antiandrogene effekter *in vivo* ved eksponering af drægtige rotter, hvorimod data kunne tyde på, at de testede pesticidblandinger har potentiale til at udøve hormonforstyrrende effekter i hunner. Rottestudierne viste ligeledes, at de undersøgte *in vitro* aktive pesticider og deres metabolitter overføres fra moder til foster.

Sammenfattende viste projektet, at *in vitro* analyser er gode redskaber til at screene pesticider for deres hormonforstyrrende potentialer samt belyse de grundlæggende cellulære mekanismer. Humane *ex vivo* og *in vivo* analyser i rotter understøttede delvist de observerede hormonforstyrrende potentialer fundet *in vitro* samt de aktive pesticiders potentiale til transport, metabolisme og effekter i biologiske systemer.

Fremtidige undersøgelser bør inkludere nærmere undersøgelser af effekter af pesticiderne og deres metabolitter på hormonforstyrrende endpoints i hunner (moder som foster) samt på thyroideahormonfunktionen.

## Baggrund

Hormonforstyrrende effekter, som følge af eksponering for pesticider, er i søgelyset som muligt bidrag til hæmmet reproduktion (f.eks. nedsat fertilitet og forringet sædkvalitet), øget forekomst af misdannede kønsorganer hos drengebørn samt en række andre sygdomme som bl.a. bryst- og testikelkræft. Tidligere undersøgelser *in vitro*, samt i dyr og i mennesker, har indikeret, at en række nuværende anvendte pesticider besidder et hormonforstyrrende potentiale (1-10).

I 2002 blev der i et dansk studie rapporteret, at syv ud af 24 analyserede pesticider viste hormonforstyrrende potentiale i mere end én ud af fire *in vitro* analyser (10). Der er en stadig stigende bekymring for at eksponeringer for selv lave pesticidkoncentrationer i fosterperioden, under udvikling af reproduktionsorganer og nervesystem, kan medføre ved-

---

<sup>1</sup> Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet

<sup>2</sup> Institut for Miljøvidenskab, Aarhus Universitet

<sup>3</sup> Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

<sup>4</sup> Fødevarerinstitutionen, Danmarks Tekniske Universitet



---

varende skader på disse organsystemer. Derfor antages det, at børn og fostre (og hermed gravide kvinder) er særligt sårbare i forhold til pesticideksponering. For nyligt blev der i en dansk undersøgelse vist en hæmmet reproduktionsudvikling (øget forekomst af kryptorkisme) hos sønner af kvinder, der arbejder i gartnerier og dermed er eksponeret for pesticider under graviditeten (10).

Mennesker er gennem livet eksponeret for blandinger af hormonforstyrrende stoffer, inklusive en række pesticider. Virkningskraften af disse kemikalier er dog relativt svag i forhold til effekten af de naturlige kønshormoner, som cirkulerer i kroppen, hvilket gør det vanskeligt at forklare eventuelle sundhedsskadelige effekter alene på baggrund af eksponering for de enkelte kemikalier. De hormonforstyrrende stoffer er vist at kunne agere sammen og bevirke en samlet forøget effekt - hvilket understøttes af tidligere studier *in vitro* og *in vivo*, som har påvist kombinationseffekter af pesticider (4,5,11-13).

## Formål

I projektet blev der fokuseret på pesticider, som er relevante i forhold til human eksponering. Ved udvælgelse af stoffer blev der lagt vægt på anvendelse og forbrug i Danmark, behandlet areal i hektar, om der var tilgængelige analysemetoder for stoffet i blod/urin, samt om der fandtes viden om hormonforstyrrende effekter af pesticiderne fra litteraturen eller igangværende projekter.

Det overordnede formål med dette projekt var at analysere det hormonforstyrrende potentiale samt at belyse eventuelle virkningsmekanismer af 13 pesticider [2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid (MCPA), terbuthylazin, iodosulfuron-methyl-natrium, mesosulfuron-methyl, metsulfuron-methyl, chlormequat chlorid, bitertanol, propiconazol, prothioconazol, mancozeb, cypermethrin, tau fluvalinat og malathion] og én metabolit af mancozeb [ethylthiourea (ETU)]. Bortset fra malathion (dansk anvendelsesforbud siden 2008) og ETU repræsenterer disse stoffer aktive ingredienser i alminde-

ligt anvendte pesticidprodukter i Danmark. De undersøgte bekæmpelsesmidler udgør stoffer fra otte forskellige pesticidgrupper (tabel 1) og blev undersøgt ved såvel *in vitro*, *in silico*, *ex vivo* som *in vivo* metoder. Pesticiderne blev vurderet både som enkeltstoffer samt i to udvalgte blandinger baseret på *in vitro* aktive stoffer.

## Projektstrategi og metoder

Indledningsvist blev pesticidernes effekter analyseret *in vitro* som enkeltstoffer i seks allerede etablerede mammale cellekultursystemer: Effekter på østrogen receptor (ER)-, androgen receptor (AR)-, og aryl hydrocarbon receptor (AhR) transaktivitet blev analyseret vha. receptor-rapportergen bioassays i henholdsvis humane brystcancer celler (MVLN), hamster ovarieceller (CHO-K1) og muse hepatocytter (Hepa1.12cR). Effekter på thyroidea-hormon (TH) funktionen, aromataseaktivitet samt effekter på kønshormonsyntese blev analyseret i henholdsvis rottehypofyseceller (GH3), humane placentacancer celler (JEG-3) og humane binyrebarkcancer celler (H295R). Disse *in vitro* screeninger havde til formål at belyse pesticidernes mulige virkningsmekanismer og potens. Blandt de *in vitro* aktive stoffer blev der udvalgt pesticider til to forskellige blandinger, Mix3 (bitertanol, propiconazol og cypermethrin, 1:1:1) og Mix5 (terbuthylazin, bitertanol, propiconazol, cypermethrin og malathion, 1:1:1:1:1), som ligeledes blev analyseret i det respektive batteri af *in vitro* tests.

Resultater fra *in vitro* forsøgene blev sammenholdt med undersøgelser af pesticiderne *in silico* i QSAR (quantitative structure-activity relationship) modeller til forudsigelse af effekter på relevante endpoints for endokrin aktivitet.

Potentialet af de tre *in vitro* aktive pesticider bitertanol, propiconazol og cypermethrin samt en 1:1:1 blanding af disse (svarende til Mix3) til at passere human placenta blev ligeledes undersøgt. Som model herfor blev der anvendt

Tabel 1. Opsummering af effekter af pesticiderne testet i cellekultur modeller og ved QSAR modellering.

| Pesticid                    | Pesticid-gruppe          | Østro-gen-receptor | Andro-gen-receptor | Aryl hydro-carbon receptor | Thy-roidea hormo-n funktion | Aroma-tase akti-vitet | Køns-hormon-syntese | QSAR | Effekt i x/y analyser* |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------|---------------------|------|------------------------|
| MCPA                        | Triazin herbicid         | -                  | -                  | ↑                          | -                           | -                     | -                   | -    | 1/6                    |
| Terbuthylazin               | Phenoxy-syre herbicid    | ↑                  | -                  | ↑                          | ↑                           | ↑                     | P↑ og Ø↑            | -    | 5/6                    |
| Iodosulfuron-methyl-natrium | Sulfonylurea herbicid    | -                  | -                  | ↑                          | -                           | -                     | -                   | -    | 1/6                    |
| Mesosulfuron-methyl         | Sulfonylurea herbicid    | -                  | -                  | ↑                          | -                           | -                     | -                   | -    | 1/6                    |
| Metsulfuron-methyl          | Sulfonylurea herbicid    | -                  | -                  | ↑                          | -                           | -                     | -                   | -    | 1/6                    |
| Chlormequat chlorid         | Vækst-regulator          | -                  | -                  | ↑                          | -                           | -                     | -                   | -    | 1/6                    |
| Bitertanol                  | Azolfungicid             | -                  | -                  | ↓                          | ↓                           | -                     | T↓ og Ø↓            | AR # | 3/6                    |
| Propiconazol                | Azolfungicid             | ↑                  | -                  | ↑                          | ↓                           | ↓ og ↑**              | T↓ og Ø↓            | AR # | 5/6                    |
| Prothio-conazol             | Azolfungicid             | ↑                  | -                  | ↓                          | ↑                           | ↑                     | -                   | -    | 4/6                    |
| Mancozeb                    | Dithio-carbamat fungicid | -                  | ↓                  | ↑                          | ↑                           | -                     | -                   | -    | 3/6                    |
| ETU                         | Metabolit af mancozeb    | -                  | -                  | -                          | -                           | -                     | -                   | -    | 0/6                    |
| Cypermethrin                | Pyrethroid insekticid    | ↑                  | -                  | ↑                          | ↑                           | -                     | P↑ og T↑ og Ø↑      | -    | 4/6                    |
| Tau fluvalinat              | Pyrethroid insekticid    | -                  | -                  | ↑                          | ↑                           | -                     | -                   | -    | 2/6                    |
| Malathion                   | Organofosfat insekticid  | ↑                  | -                  | ↑                          | ↑                           | -                     | P↑ og T↑ og Ø↑      | -    | 4/6                    |
| Mix3                        |                          | ia                 | -                  | ia                         | ia                          | ↑                     | P↑ og T↓ og Ø↓      | ia   | 2/3                    |
| Mix5                        |                          | ↑                  | -                  | ↑                          | ↑                           | ↑                     | P↑ og T↓ og Ø↑      | ia   | 5/6                    |

MCPA: 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid, ETU: ethylenthiourea, Mix3: bitertanol, propiconazol og cypermethrin (1:1:1), Mix5: terbuthylazin, bitertanol, propiconazol, cypermethrin og malathion (1:1:1:1:1), ↑: opregulerende effekt, ↓: nedregulerende effekt, -: ingen effekt observeret, ia: ikke analyseret. P: progesteron, Ø: østradiol, T: testosteron, \* Denne kolonne angiver antal analyser, hvor pesticidet har vist en signifikant ( $p < 0,05$ ) effekt relativt til antal analyser, hvori pesticidet er testet, \*\* Propiconazol hæmmede aromatase aktiviteten ved en høj koncentration af pesticidet og inducerede aromatase aktiviteten i et lavere koncentrationsområde, # Positiv for AR antagonisme. QSAR: quantitative structure-activity relationship (computer modellering).

---

et veletableret *ex vivo* testsystem til undersøgelse af transport af stofferne over human placenta og derved pesticideksponering af humane fostre ved brug af moderkager fra vaginale fødsler og ukomplicerede kejsersnit. Resultater opnået ved anvendelse af dette system blev suppleret med data fra en etableret *in vitro* model af transport af fremmedstoffer over et monolag af BeWo celler af human placental oprindelse (14).

Data fra *in vitro* analyser og undersøgelser af human placenta transport blev sammenholdt med viden fra egne og andres dyreforsøg med de valgte eller relaterede pesticider. På basis heraf blev udført et *in vivo* forsøg i rotter med fokus på (anti)androgene effekter. Effekter af de to pesticidblandinger på den føtale steroid-syntese i drægtige Wistar hunrotter og deres afkom blev analyseret. Forsøgene blev udført med tre doser af blandingerne Mix3 og Mix5, i hvilke kemikalierne var til stede i lige store mængder (i mg/kg), hvilket betød, at den maksimale dosis af blandingen (hhv. 30 og 50 mg/kg) blev begrænset af den tilladelige maksimale dosis af det mest toksiske kemikalie. Parallelt med disse rotteforsøg blev der som eksponeringsmarkør bestemt koncentrationer af pesticider og udvalgte metabolitter i urin og fostervand fra rotterne.

## Resultater

### *In vitro* og *in silico* analyser

De 14 testede stoffer blev analyseret *in vitro* for effekter på ER, AR, AhR og TH funktion samt for effekter på aromataseaktivitet og kønshormonsyntese. Alle 13 pesticider udviste aktivitet i mindst et ud af de seks celledsystemer, hvorimod metabolitten (ETU) var inaktiv i alle *in vitro* modeller (tabel 1 og 2). Otte af pesticiderne (terbuthylazin, bitertanol, propiconazol, prothioconazol, mancozeb, cypermethrin, tau fluvalinat og malathion) viste effekt på flere *in vitro* endpoints, hvilket indikerer et bredere hormonforstyrrende potentiale af disse forbindelser. Dog var effekterne af de *in vitro* aktive pesticider svage relativt til effekterne af de naturlige hormoner og de

anvendte potente receptor ligander, som blev analyseret parallelt.

Vi fandt signifikante AR blokerende blandingseffekter *in vitro* for begge pesticidblandinger (Mix3 og Mix5) - dvs. at komponenterne i blandingen agerede sammen, hvilket bevirkede en samlet forøget antiandrogen effekt af pesticiderne (tabel 2). Ligeledes fandt vi *in vitro* en samlet øget blandingseffekt af en fire-komponent pesticidblanding, svarende til Mix5 uden bitertanol (terbuthylazin, propiconazol, cypermethrin og malathion) på TH funktion.

Både Mix3 og Mix5 forårsagede en markant hæmning af testosteronsyntesen, men Mix3 og Mix5 udviste også forskellige effekter på kønshormonsyntesen *in vitro*, idet der sås en signifikant reduktion af østradiolniveauet med Mix3, mens Mix5 gav anledning til en øget produktion af østradiol. Dette skyldes efter al sandsynlighed den CYP19 (aromatase) inducerende effekt af terbuthylazin, som var til stede i Mix5, men ikke i Mix3.

I QSAR analyserne blev pesticiderne cypermethrin og malathion forudsagt positive for pregnan X receptor (PXR) agonisme, hvilket indikerer, at disse stoffer er i stand til at inducere leverenzymet CYP3A4, som bl.a. er involveret i metabolismen af visse kønshormoner samt en lang række udefrakommende stoffer.

### *Ex vivo* og *in vitro*: Transport over human placenta

Begge placenta transportmodeller viste en overførsel af de tre undersøgte pesticider: Propiconazol og bitertanol ved fri diffusion, mens cypermethrin viste en mere begrænset transport med binding til det placental væv. Vi fandt ingen blandingseffekter af Mix3, hvilket kan skyldes, at to af pesticiderne blev overført ved fri diffusion og dermed ikke var afhængige af interaktion med receptorer og transportfaktorer.

Tabel 2. Opsummering af *in vitro* analyser af pesticider testet i tilstedeværelse af specifik potent receptor ligand.

| Pesticid                           | Pesticid gruppe         | Østrogen receptor (+E2) | Androgen receptor (+DHT) | Aryl hydrocarbon receptor (+TCDD) | Thyroidea hormon funktion (+T3) | Effekt i x/y analyser* |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| <b>MCPA</b>                        | Triazin herbicid        | -                       | -                        | ↑                                 | -                               | 1/4                    |
| <b>Terbuthylazin</b>               | Phenoxysyre herbicid    | ↑                       | -                        | ↑                                 | -                               | 2/4                    |
| <b>Iodosulfuron-methyl-natrium</b> | Sulfonylurea herbicid   | -                       | -                        | ↑                                 | -                               | 1/4                    |
| <b>Mesosulfuron-methyl</b>         | Sulfonylurea herbicid   | -                       | -                        | ↑                                 | -                               | 1/4                    |
| <b>Metsulfuron-methyl</b>          | Sulfonylurea herbicid   | -                       | -                        | -                                 | -                               | 0/4                    |
| <b>Chlormequat chlorid</b>         | Vækstregulator          | -                       | -                        | ↑                                 | -                               | 1/4                    |
| <b>Bitertanol</b>                  | Azolfungicid            | -                       | ↓                        | ↓                                 | ↓                               | 3/4                    |
| <b>Propiconazol</b>                | Azolfungicid            | -                       | ↓                        | ↓                                 | ↓                               | 3/4                    |
| <b>Prothioconazol</b>              | Azolfungicid            | -                       | -                        | ↓                                 | ↓                               | 2/4                    |
| <b>Mancozeb</b>                    | Dithiocarbamat fungicid | -                       | ↓                        | -                                 | -                               | 1/4                    |
| <b>ETU</b>                         | Metabolit af mancozeb   | -                       | -                        | -                                 | -                               | 0/4                    |
| <b>Cypermethrin</b>                | Pyrethroid insekticid   | -                       | -                        | ↓                                 | ↓ og ↑**                        | 2/4                    |
| <b>Tau fluvalinat</b>              | Pyrethroid insekticid   | -                       | -                        | ↑                                 | ↓                               | 2/4                    |
| <b>Malathion</b>                   | Organofosfat insekticid | -                       | -                        | -                                 | -                               | 0/4                    |
| <b>Mix3</b>                        |                         | ia                      | ↓                        | ia                                | ia                              | 1/1                    |
| <b>Mix5</b>                        |                         | -                       | ↓                        | -                                 | ↑                               | 2/4                    |

MCPA: 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid, ETU: ethylenthiourea, Mix3: bitertanol, propiconazol og cypermethrin (1:1:1), Mix5: terbuthylazin, bitertanol, propiconazol, cypermethrin og malathion (1:1:1:1:1), ↑: opregulerende effekt, ↓: nedregulerende effekt, -: ingen effekt observeret, ia: ikke analyseret, \* Denne kolonne angiver antal cellekulturanalyser, hvor pesticidet har vist en signifikant ( $p < 0,05$ ) effekt relativt til antal cellekultur analyser, hvori pesticidet er testet, \*\*Cypermethrin havde en nedregulerende effekt ved den højeste ikke-toksiske koncentration testet og opregulerende effekt i et lavere koncentrationsområde. E2:  $17\beta$ -østradiol; DHT: dihydrotestosteron; TCDD: 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin; T3: triiodthyronin.

---

Begge placenta transportmodeller viste en betydelig metabolisme af pesticiderne: Metabolitterne 1,2,4-triazol (nedbrydningsprodukt af azolfungiciderne propiconazol og bitertanol) og 3-PBA (nedbrydningsprodukt af pyrethroid insekticidet cypermethrin) blev fundet med stigende koncentration over tid i prøverne fra placenta perfusionerne af pesticidblandingen. 3-PBA blev ligeledes fundet både på den materielle og den føtale side i BeWo celle transportforsøgene, hvilket indikerer, at placenta delvist metaboliserer de tre undersøgte pesticider til stoffer, der kan have andre egenskaber end det originale stof. Både moderen og fosteret udsættes for disse metabolitter.

#### *In vivo: Effekter på rottemødre og fostre*

Forsøg med eksponering af drægtige rotter for de to pesticidblandinger, Mix3 og Mix5, viste ingen antiandrogene (demaskuliniserende) effekter i hanfostre. Der blev hverken fundet effekter på anogenital afstand (AGD), testosterniveauer eller histopatologiske forandringer i testiklerne. Ligeledes viste rotteforsøgene ingen signifikant ændrede blodniveauer af de målte kønshormoner i afkommet. Dog sås i hunfostrene en ikke-signifikant tendens til et forøget niveau af østradiol i ovarierne ved eksponering for Mix3 og Mix5, samt en tendens til stigning i niveauet af progesteron i binyrerne ved eksponering til Mix5.

I binyrerne fra hunfostre eksponeret for Mix5 sås en markant signifikant stigning i aromatase (CYP19) mRNA niveauet. Ydermere blev der i rottemødrene fundet en signifikant stigning i blodniveauet af thyroideahormonet thyroxin (T<sub>4</sub>) efter eksponering for højeste dosis af Mix5 samt et svagt, men signifikant nedsat blodniveau af østradiol. Samlet set indikerer disse data, at de undersøgte pesticidblandinger - specielt Mix5 - primært har effekter på hun-kønnet, dvs. at blandingerne har potentiale til at udøve hormonforstyrrende effekter i hunner.

Pesticiderne og metabolitter blev fundet i fostervand og urin - generelt med stigende koncentrationer i forhold til stigende dosering af rotterne. Pesticiderne i urinen dokumenterede såvel eksponeringen som evnen til at ud-

skille stofferne. Desuden indikerede målingen af stofferne i fostervand, at fosteret var eksponeret for både pesticiderne og deres metabolitter.

Ved eksponering for Mix5 (terbuthylazin, bitertanol, propiconazol, cypermethrin, malathion) fandt vi, at koncentrationerne af bitertanol, propiconazol og cypermethrin i fostervæsken var relativt lavere end hvis en blanding af de tre pesticider (Mix3) blev givet til rotterne. Dette er en klar indikation af ADME (absorption, distribution, metabolisme og ekskretion) interaktion *in vivo* mellem de fem pesticider, som kan føre til non-additive effekter af stofferne.

#### Resume og konklusioner

Flere af de undersøgte pesticider viste *in vitro* potentialet til at forstyrre en bred vifte af hormonrelaterede mekanismer - dog med en væsentlig svagere effekt sammenlignet med effekten af de naturlige hormoner, som blev analyseret parallelt.

Der blev fundet flest *in vitro* aktive pesticider blandt azolfungicider (*bitertanol*, *propiconazol*, *prothioconazol*), dernæst i gruppen af pyrethroid insekticider (*cypermethrin*, *taufluvinalat*), hvorimod kun ét pesticid blev fundet aktivt i herbicid gruppen (*terbuthylazin*) og begrænsede og svage effekter blev observeret for dithiocarbamat fungicidet *mancozeb* og organofosfat insekticidet *malathion*. Metabolittebn ETU var inaktiv i alle *in vitro* testsystemer. De udvalgte *in vitro* aktive pesticider til blandingsanalyser (Mix3: *bitertanol*, *propiconazol*, *cypermethrin*; Mix5: *terbuthylazin*, *bitertanol*, *propiconazol*, *cypermethrin*, *malathion*) viste additive effekter på såvel AR som TH funktion, henholdsvis blokerende og stimulerende.

Vores *in vitro* data for hormonforstyrrende potentiale på TH funktion af otte af de undersøgte pesticider, samt den observerede stigning i niveauet af T<sub>4</sub> i blodet fra rottemødre i *in vivo* studiet, viser, at der bør etableres analysemodeller såvel *in vitro*, *ex vivo*, som *in vivo* med fokus på TH-forstyrrende mekanismer.

---

Der konkluderes, at *in vitro* og *in silico* analyserne er gode redskaber til en første screening af en række pesticider, og vores undersøgelser har givet en ide om hvilke blandt de testede pesticider, som måtte have problematiske endokrine effekter. Dog skal man være opmærksom på begge analysers begrænsning i henhold til den anvendte model. *In vitro* analyser er baserede på cellekulturer fra ét bestemt væv (ofte fra forskellige arter) og adskiller sig fra de sædvanlige *in vivo* regulerende mekanismer. *In silico* modeller er udelukkende baserede på forudsigelser på basis af stoffernes kemiske struktur og giver alene blot indikationer om en effekt.

*Ex vivo* og *in vitro* human placenta transport analyser af tre valgte pesticider viste, at de to azolfungicider, *propiconazol* og *bitertanol*, blev overført fra det materielle til det føtale rum via fri diffusion, hvorimod pyrethroid insekticidet *cypermethrin* viste en begrænset overførsel, der tyder på en aktiv transport af stoffet over human placenta. Der blev ikke set nogen effekter af de tre pesticider i blanding (Mix3) - sandsynligvis pga. forskellige overførselsmekanismer. Der blev endvidere observeret, at placentavæv metaboliserer de tre pesticider. En god overensstemmelse mellem de to anvendte modeller, *ex vivo* human placenta perfusion og *in vitro* BeWo cellekultur, blev observeret.

Der konkluderes, at de tre undersøgte pesticider alle har potentiale til at blive overført via den humane placenta til fosteret, samt at placenta danner pesticidmetabolitter, hvilket indikerer, at såvel mødre som fostre kan blive eksponeret for de kemiske stoffer. De opnåede data bør følges op af yderligere humane studier med måling af eventuelle pesticidkoncentrationer i moderens blod, og i navlestrengsblod hos mulige eksponerede individer, for at studere eventuelle effekter på føtal udvikling. BeWo cellemodellen synes fra de opnåede data at være en god, hurtigere og derfor mere effektiv screeningsmodel til test af pesticiders potentiale til at blive overført fra moder til foster.

*In vivo* forsøg med eksponering af drægtige rotter for de to pesticidblandinger, Mix3 og Mix5, viste ingen antiandrogene effekter eller signifikant ændrede kønshormonniveauer i afkommet. Derimod var østradiol blodniveauet hos mødrene svagt, men signifikant nedsat, ved eksponering for den højeste koncentration af Mix5. En klar induktion af aromatase gen-ekspression i binyrer blev observeret hos hunfostre, hvilket er i overensstemmelse med resultaterne fra H295R kønshormonsyntese analysen, der ligeledes viste CYP19 induktion med Mix5 (men ikke med Mix3). Ydermere forårsagede Mix5 et signifikant forhøjet blodniveau af T<sub>4</sub> i rottemødrene. Pesticiderne og deres metabolitter blev fundet i såvel fostervand som i urin fra mødrene med stigende koncentrationer i takt med stigende eksponeringer. Dette viser, at både moderen såvel som fosteret er eksponeret for disse kemikalier samt dokumenterer, at moderen er i stand til at udskille stofferne.

På baggrund af *in vivo* studiet konkluderes der, at de valgte blandinger, ved de valgte doser, af *in vitro* aktive pesticider, ingen effekter har på antiandrogene endpoints i rotter, hvorimod det kunne tyde på, at Mix5 har et potentiale til at udøve hormonforstyrrende effekter i hunner. Denne hypotese kræver dog yderligere studier i en model med fokus på forstyrrelser af hormonrelaterede mekanismer i hunner. Endvidere viser både *ex vivo* og *in vitro* human placenta analyserne og *in vivo* rottestudierne, at de undersøgte *in vitro* aktive pesticider og deres metabolitter overføres fra moder til foster. Fremtidige undersøgelser bør foretages for nærmere at evaluere, hvilke effekter disse metabolitter kan have på såvel moder som foster.

Sammenfattende viste studiet, at *in vitro* analyser er gode redskaber til at belyse de grundlæggende cellulære mekanismer for pesticiders hormonforstyrrende potentiale. *Ex vivo* og *in vivo* analyserne understøttede delvist de observerede hormonforstyrrende potentialer *in vitro* samt de aktive pesticiders potentiale til transport, metabolisme og effekter i biologiske systemer. Fremtidige undersøgelser bør inklud-



---

dere nærmere undersøgelser af effekter af pesticiderne og deres metabolitter på hormonforstyrrende endpoints i hunner (moder som foster) samt på TH funktion.

### Anerkendelse

Projektet blev udført som et samarbejde mellem Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet (Professor Eva C. Bonefeld-Jørgensen), Institut for Miljøvidenskab, Aarhus Universitet (Seniorforsker Rossana Bossi), Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet (Professor Lisbeth E. Knudsen), og Fødevarainstitutet, Danmarks Tekniske Universitet (Professor Anne Marie Vinggaard og Seniorforsker, nu afdelingschef, Christine Nellemann).

Fra disse fire institutioner har en række personers indsats været absolut nødvendig for projektets gennemførelse:

*Institut for Folkesundhed (Aarhus Universitet).*  
Professor, projektleder/koordinator Eva C. Bonefeld-Jørgensen, Lektor Manhai Long, Post doc Mandana Ghisari, Cand.scient. Lisbeth S. Kjeldsen og laborant Dorte Olsson.

*Institut for Miljøvidenskab (Aarhus Universitet).*

Delprojektleder, seniorforsker Rossana Bossi, laboranter Inga Jensen og Kitty K. Petersen.

*Institut for Folkesundhedsvidenskab (Københavns Universitet).*

Delprojektleder professor ph.d. Lisbeth E. Knudsen, adjunkt, ph.d. Line Mathiesen, ph.d. Tina Mose, cand.scient. Jeanette KS Nielsen og cand.scient. Marie S. Poulsen.

*Fødevarainstitutet (Danmarks Tekniske Universitet).*

Delprojektlederne afdelingsleder Christine Nellemann og professor Anne Marie Vinggaard, Post doc Camilla Taxvig, seniorforsker Julie Boberg, laboranterne Birgitte Møller Plesning, Heidi Letting, Dorte Lykkesgaard Korsbech, leder af dyrestalden Anne Ørngreen og hele teamet i dyrestalden, samt seniorforsker Gunde Egeskov Jensen og Post doc Niels Hadrup.

*Funding.* Projektet HOPE blev støttet af Miljøstyrelsens program for Bekæmpelsesmiddelforskning.

### Referencer

1. Andersen HR, Vinggaard AM, Rasmussen TH, Gjermandsen IM, Bonefeld-Jørgensen EC. *Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro.* Toxicol Appl Pharmacol 2002;179(1):1-12.
2. Vinggaard AM, Nellemann C, Dalgaard M, Jørgensen EB, Andersen HR. *Antiandrogenic effects in vitro and in vivo of the fungicide prochloraz.* Toxicol Sci 2002;69(2):344-53.
3. Long M, Laier P, Vinggaard AM, Andersen HR, Lynggaard J, Bonefeld-Jørgensen EC. *Effects of currently used pesticides in the AhR-CALUX assay: comparison between the human TV101L and the rat H4IIE cell line.* Toxicology 2003;194(1-2):77-93.
4. Nellemann C, Dalgaard M, Lam HR, Vinggaard AM. *The combined effects of vinclozolin and procymidone do not deviate from expected additivity in vitro and in vivo.* Toxicol Sci 2003;71(2):251-62.
5. Birkhoj M, Nellemann C, Jarfelt K, Jacobsen H, Andersen HR, Dalgaard M, Vinggaard AM. *The combined antiandrogenic effects of five commonly used pesticides.* Toxicol Appl Pharmacol 2004;201(1):10-20.
6. Grunfeld HT, Bonefeld-Jørgensen EC. *Effect of in vitro estrogenic pesticides on human oestrogen receptor alpha and beta mRNA levels.* Toxicol Lett 2004;151(3):467-80.
7. Hofmeister MV, Bonefeld-Jørgensen EC. *Effects of the pesticides prochloraz and methiocarb on human estrogen receptor alpha and beta mRNA levels analyzed by on-line RT-PCR.* Toxicol In Vitro 2004;18(4):427-33.
8. Vinggaard AM, Christiansen S, Laier P, Poulsen ME, Breinholt V, Jarfelt K, Jacobsen H, Dalgaard M, Nellemann C, Hass U. *Perinatal exposure to the fungicide prochloraz feminizes the male rat offspring.* Toxicol Sci 2005a;85(2):886-97.



- 
9. Vinggaard AM, Jacobsen H, Metzdorff SB, Andersen HR, Nellemann C. *Antiandrogenic effects in short-term in vivo studies of the fungicide fenarimol*. *Toxicology* 2005b;207(1): 21-34.
  10. Andersen HR, Schmidt IM, Grandjean P, Jensen TK, Budtz-Jorgensen E, Kjaerstad MB, Baelum J, Nielsen JB, Skakkebaek NE, Main KM. *Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy*. *Environ Health Perspect* 2008;116(4):566-72.
  11. Kjaerstad MB, Taxvig C, Andersen HR, Nellemann C. *Mixture effects of endocrine disrupting compounds in vitro*. *Int J Androl* 2010;33(2):425-33.
  12. Hass U, Boberg J, Christiansen S, Jacobsen PR, Vinggaard AM, Taxvig C, Poulsen ME, Herrmann SS, Jensen BH, Petersen A, Clemmensen LH, Axelstad M. *Adverse effects on sexual development in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides*. *Reprod Toxicol* 2012; 34(2):261-74.
  13. Jacobsen PR, Axelstad M, Boberg J, Isling LK, Christiansen S, Mandrup KR, Berthelsen LO, Vinggaard AM, Hass U. *Persistent developmental toxicity in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides*. *Reprod Toxicol* 2012; 34(2):237-50.
  14. Poulsen MS, Mose T, Rytting E, Knudsen LE. *Modeling Placental Transport: Correlation of In Vitro BeWo Cell Permeability and Ex Vivo Human Placental Perfusion Toxicology in Vitro*. 2009;23(7):1380-6.

## Rapport om kemikalier og helbredseffekter

Af Lis Keiding, Sundhedsstyrelsen

Sundhedsstyrelsen udgav sidst i 2012 rapporten "Kemikalier og helbredseffekter - informationsmateriale til sundhedspersonale". Rapporten skal betragtes som baggrundsmateriale for dette emne, og indeholder udvalgte links til andre hjemmesider om kemikalier og helbredseffekter, som opdateres jævnligt.

På Sundhedsstyrelsens hjemmeside kan man gå direkte ind på de dele af rapporten, der er relevante i en given situation, ligesom der på denne side også direkte linkes videre til udvalgte nationale og internationale hjemmesider. Rapporten findes på dette link:

<http://www.sst.dk/publ/Publ2012/12dec/KemiOgHelbred.pdf>

Materialet om kemikalier og helbredseffekter er især udarbejdet til brug for jordemødre, sundhedsplejersker, alment praktiserende læger og kommunallæger, da en workshop med repræsentanter for disse grupper viste et behov for let adgang til ny viden om kemikalier og helbredseffekter. Denne viden kan især være aktuell til brug for rådgivning og forebyggelse, men kan også anvendes i forbindelse med diagnosticering og behandling, hvor kemikalier kan være eller er en medvirkende årsag. Også andre grupper af sundhedspersonale eller andre med interesse for området, som ikke nødvendigvis i forvejen har stort kendskab til området, forventes at kunne have gavn af denne hjemmeside med tilhørende links.

---

# Nanopartikler - mangfoldige anvendelser og mulige miljøpåvirkninger

Af Amalie Thit og Henriette Selck, Institut for Miljø, Samfund og Rumlig Forandring, Roskilde Universitet

---

## Resume

Menneskeskabte nanopartikler har særlige egenskaber, der giver enestående muligheder inden for medicin, landbrug mm. Derfor anvendes nanopartikler i stigende grad, og der er på nuværende tidspunkt mange hundrede produkter på markedet indeholdende nanopartikler, hvilket inkluderer deodoranter, solcremer, kosmetik, sportsbeklædning, sokker, køleskabe, maling, overfladebehandling og helseprodukter. Endvidere forskes der i anvendelsen af nanoteknologi til medicinsk brug, blandt andet i behandling af kræftceller. Anvendelsesmulighederne er mange, men vi har ikke det fulde overblik over deres potentielt skadelige effekter på mennesker og miljø. Nogle nanopartikler har vist øget toksicitet sammenlignet med større partikler af samme kemiske stof, men på nuværende tidspunkt er det ikke muligt at generalisere herom. Dette betyder i sidste ende, at vi ikke kan vurdere, om vi i tilstrækkelig grad formår at risikovurdere nanopartikler. Det vi ved med sikkerhed er, at i takt med at der produceres og anvendes flere og flere nanopartikler, stiger risikoen for at disse partikler kan skade mennesker og miljø. Her giver vi et indblik i nogle af de utallige anvendelsesmuligheder inden for brugen af nanopartikler, mulige eksponeringsveje samt udvalgte nanopartiklers potentielle toksicitet. Vi ønsker hermed at illustrere nanopartiklernes mangfoldige egenskaber og potentiale for at udøve skadevirkninger. Kort fortalt er der behov for mere forskning inden for nanotoksikologi, således at vi kan benytte nanoteknologien med omtanke og sikre, at vi formår at risikovurdere dette område fyldestgørende.

## Nano - først og fremmest en størrelsesbetegnelse

Nano er en måleenhed og en nanometer (nm) svarer til en milliardtedel af en meter ( $10^{-9}$  m). Der findes flere forskellige definitioner på nanopartikler, men her benytter vi BSI's (British Standards Institution) definition, der beskriver nano-skalaen til 1-100 nm og en nanopartikel som et objekt med tre dimensioner i denne skala (boks 1). Nanopartikler kan både være naturligt forekommende og menneskeskabte, men her fokuseres på menneskeskabte. I samme størrelsesorden som nanopartiklerne findes også naturligt forekommende molekyler og strukturer, vi ikke betegner som nanopartikler, såsom DNA, vira og proteiner (figur 1). Nanopartikler er så små, at vi hverken kan se dem med det blotte øje eller konventionelle lysmikroskoper men kun ved at benytte særlige mikroskoper, såsom elektronmikroskoper. Selvom vi ikke kan se nanopartiklerne med det blotte øje, betyder dette bestemt ikke, at partiklerne ikke bør tages alvorligt. Den ringe størrelse betyder nemlig, at nanopartikler har en meget stor overflade i forhold til deres masse. Eller sagt på en anden måde, den samme mængde af et givent stof vil have større overflade, hvis det består af mange små partikler fremfor en stor (figur 2). Da det er på partiklens overflade kemiske reaktioner finder sted, betyder det øgede overfladeareal øget reaktivitet sammenlignet med større partikler (1). Selvom nanopartikler har deres størrelsesorden tilfælles, er de meget forskellige på en række områder (f.eks. kemisk sammensætning, facon, toksicitet osv.). Der kan derfor være lige så store forskelle mellem forskellige nanopartikler som der kan være mellem andre kemikalier, hvilket gør det

---

yderst vanskeligt at generalisere om disse partikler mht. eksempelvis anvendelighed og toksicitet.

### Mange nye egenskaber, et væld af nye muligheder

Menneskeskabte nanopartikler har, pga. deres ringe størrelse, særlige egenskaber, der kan udnyttes teknologisk og åbner døre for et væld af nye anvendelsesmuligheder (2). Disse egenskaber kan udnyttes i en bred vifte af forbrugsvarer eller i medicinsk behandling af bl.a. kræftceller. Derfor er produktionen af nanopartikler stigende og det forventes, at der vil blive produceret og anvendt over en halv million ton nanopartikler i 2020 (3).

#### Boks 1.

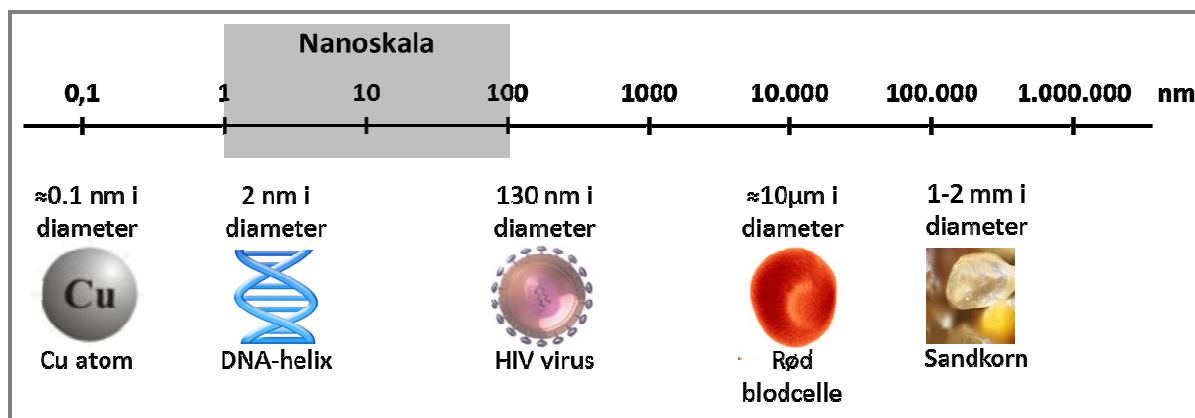
**Nano** kommer fra det græske ”nanos”, der betyder dværg. Nano er en måleenhed og en nanometer (nm) svarer til en milliardtedel meter ( $10^{-9}$  m).

**Nanoteknologi** er et vidt begreb, der både omfatter materialer, viden og teknologien til at måle, analysere og manipulere materialer i nanoskala (1-100 nm).

**Nanopartikler** defineres på flere forskellige måder. Dog har definitionerne oftest det til fælles, at en nanopartikel er under 100 nm. Nogle definitioner inkluderer også en nedre grænse på 1 nm. Denne nedre grænse betyder, at de mindre ioner og atomer (omkring 0,1 nm) i ringere grad falder ind under betegnelsen. Definitionens grænser er dog lidt arbitrære, da der ikke kan trækkes en så skarp linje op mellem forskellige partikelstørrelser, hvor de fysisk-kemiske egenskaber ændres så drastisk. Endvidere inddrager andre definitioner yderligere, at partiklen skal have særlige nano-specifikke egenskaber. Dvs. at partiklen skal opnå en ny funktionalitet, der adskiller sig fra en større partikel bestående af samme kemiske stof. Ved at inddrage at partiklen skal opnå en ny funktionalitet pga. størrelsen undgås at mange andre naturligt forekomne objekter, såsom proteiner og vira, der er i samme størrelsesorden, utilsigtet falder ind under definitionen nanopartikel.

Som tidligere beskrevet omfatter nanopartikler en yderst mangfoldig gruppe af partikler, der bl.a. kan bestå af forskellige kemiske stoffer (f.eks. titaniumdioxid, sølv, kulstof, silikat, guld, kobber, kobberoxid eller zinkoxid), der alle har forskellige egenskaber. Titaniumoxid nanopartikler benyttes blandt andet i solcreme for at beskytte huden mod UV lys, som hvidt pigment i maling og kosmetik, samt i overfladebehandling. Nanosølv's antibakterielle egenskaber udnyttes blandt andet i ”lugtfri” nanosokker. Nanopartiklernes store overfladeareal sammenlignet med større partikler betyder øget antibakteriel effekt og hermed mere effektiv fjernelse af bakterierne, der ellers medfører sure sokker. Dog har det vist sig, at sølvet kan vaskes ud af sokkerne, og hermed i sidste ende kan udledes til vandmiljøet, og potentielt skade bakteriesamfundet, dyr og planter. Kobber og kobberoxid nanopartikler tilsættes blandt andet i smøremiddel for at reducere friktion og reparere slidte overflader, som anti-begroningsmiddel i skibsmaling og i elektrisk ledende blæk til printplader og anden elektronik pga. dets ledende egenskaber. Kobberpartikler i nanometerstørrelse findes endvidere i mineraltilskuddet ”Mesocopper”. Kobber er et essentielt metal og celler har derfor brug for små mængder kobber for at opretholde livsnødvendige funktioner. Ifølge producenten ”Purrest Colloids Inc.” er deres produkt ”Mesocopper” at foretrække frem for andre kobberholdige kosttilskud ”der indeholder større mængder af fælt smagende kobberioner”.

Udover at nanopartikler kan bestå af mange forskellige grundstoffer, kan de også variere i partikelstørrelse, facon og struktur mm. ( figur 3). Eksempelvis findes kulstof (karbon) nanopartikler blandt andet som ”Carbon black”, et pulver, der består af mere eller mindre kugleformede partikler. Disse partikler har en særdeles god evne til at absorbere lys og hermed fremstå fuldstændig sorte. Derfor benyttes ”Carbon black” blandt andet som sort pigment i trykfarve mm. En anden form for kulstof nanopartikler er C60-fullerener, der består af 60 karbonatomer, der sidder sammen som et



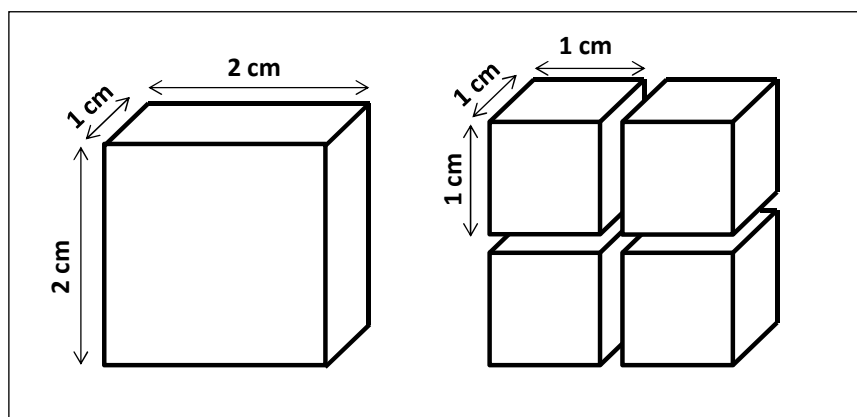
Figur 1. Størrelsesskala med angivelse af naturligt forekommende objekter. Et kobberatom er omkring 0,1 nm, en DNA-helix omkring 2 nm i diameter, en human rød blodcelle omkring 10 µm og et sandkorn kan være omkring 1-2 mm.

gitter og er formet som en hul fodbold. Disse partikler benyttes blandt andet i kosmetik og smøremiddel. Nanopartiklernes mangfoldighed i kemisk sammensætning, facon, struktur, partikelstørrelse, overfladeareal, opløselighed osv. betyder, at der kan være meget stor variation i nanopartiklernes egenskaber og hermed også betydelige forskelle på partiklernes potentiale for at forårsage skadelige effekter på mennesker og miljø.

### Øget produktion og anvendelse, øget risiko for eksponering

På nuværende tidspunkt har vi begrænset viden om, hvordan nanopartikler vil opføre sig efter de er udledt til miljøet, samt hvilke koncentrationer vi kan forvente. Nanopartikler ændrer karakter efter frigivelse til miljøet og metal nanopartikler i vandmiljøet kan bl.a. frigive ioner eller aggregere. Det er oftest yderst kompliceret at måle koncentrationen af nanopartikler i miljøprøver og der arbejdes derfor på at forbedre og udvikle målemetoder hertil. På grund af målemetodernes begrænsninger er modeller blevet anvendt til at estimere nanopartiklernes forekomst i miljøet. Disse modeller er baseret på produktionen af nanopartikler, deres forventede opførsel i miljøet mv. Dog er det også svært at opnå præcise tal for produktionsmængder af nanopartikler, da der på nuværende tidspunkt ikke eksisterer en fyldest-

gørende liste over nanoholdige produkter eller nanoingredienserne heri. Trods disse udfordringer er den årlige globale nanopartikelproduktion i 2008 blevet estimeret for titaniumdioxid nanopartikler, sølv nanopartikler og karbon nanorør til henholdsvis 5000, 500 og 350 ton (4). Ved hjælp af matematiske modeller og baseret på disse forventede produktionsmængder er en realistisk forekomst af sølv-nanopartikler estimeret til 0,03 µg/l i vand, 0,0017 µg/m<sup>3</sup> i luften og 0,02 µg/kg i jord. De tilsvarende værdier for titaniumdioxid nanopartikler og karbon nanorør er henholdsvis 0,7 og 0,0005 µg/l for vand, 0,0015 og 0,0015 µg/m<sup>3</sup> for luft og 0,4 og 0,01 µg/kg for jord (4). Disse værdier er dog forbundet med en del usikkerhed og især tilførslen af nanopartikler fra vand til sedimentet er en væsentlig men manglende faktor i disse estimater. Nanopartikler har vist sig at aggregere og sedimentere ud i vandsøjlen og vil dermed i høj grad ophobes i havbundens sediment. Sedimentet har generelt været overset i risikovurderingen af kemikalier, men dets relevans som kilde til eksponering af organismer vinder på nuværende tidspunkt øget anerkendelse. Selvom det er vanskeligt at bestemme miljøkoncentrationer af nanopartikler er der dog bred enighed om, at vi kan forvente, at nanopartiklernes forekomst i miljøet vil stige i takt med at der produceres flere og flere af disse partikler.



Figur 2. Forhold mellem overfladeareal og volumen. Her ses en kube med et volumen på  $4 \text{ cm}^3$  samt fire kuber, der tilsammen også har et volumen på  $4 \text{ cm}^3$ . Den store kube til venstre har et overfladeareal på  $16 \text{ cm}^2$ , hvorimod de fire små kuber har et samlet overfladeareal på  $24 \text{ cm}^2$ .

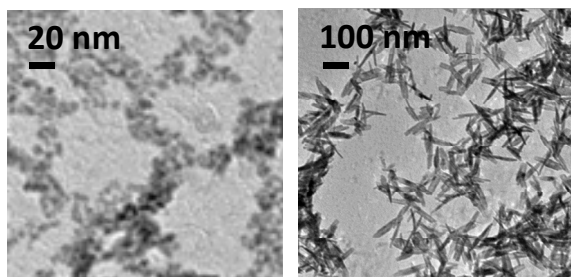
Mængden af nanopartikler, der frigives til miljøet og hermed også partiklernes potentiale for at komme i kontakt med mennesker og miljø er et resultat af hele produktets livscyklus (fremstilling, anvendelse og bortskaffelse). Under produktion af nanopartikler på fabrikker og i forskningslaboratorier kan partiklerne udsætte industriarbejdere og forskere for eksponering via luftvejene som resultat af indånding af luftbårne partikler. Under anvendelse og påføring af kosmetik, solcreme, rengøringsmidler og overfladebehandlingsmidler etc. kan mennesker bl.a. eksponeres via huden eller indåndingen. Især nanopartikler fra sprayprodukter kan inhaleres og herefter ophobes i lunger eller komme direkte i kontakt med huden. Nanopartikler kan også komme ud i miljøet under afvaskning efter anvendelsen af produkter såsom solcreme eller rengøringsmidler eller eksempelvis pga. udvaskning af tøj og sportsbeklædning med nanopartikler. Under selve anvendelsen kan nanopartiklerne frigives til det omgivende miljø eller i tilfælde af metal nanopartikler kan disse frigive metalioner. Eksempelvis bliver kobberoxid nanopartikler, og i større eller mindre grad også kobberioner, i skibsmaling udledt herfra til det omgivende miljø. Titaniumdioxid nanopartikler, der benyttes som hvid farve i maling, har vist sig at blive vasket af malede facader og hermed ende i vandmiljøet (5). Der findes dog også for-

brugsvarer med nanopartikler, der ikke medfører øget risiko for eksponering under selve anvendelsen. Hvis partiklerne er inkorporeret i produktet, såsom karbon nanorør i en tennisracketsjer, er der meget begrænset risiko for eksponering under anvendelsen. Under bortskaffelsen af produkter indeholdende nanopartikler kan partiklerne også frigives til miljøet, blandt andet fra spildevandsanlæg, der anses for at være den største kilde til nanopartikler i miljøet. Koncentrationen af sølv- og titaniumdioxid nanopartikler i spildevand fra rensningsanlæg er blevet estimeret til at være henholdsvis mellem  $0,0164$  og  $17 \mu\text{g/l}$  og mellem  $1$  og  $100 \mu\text{g/l}$  (3).

### Nye egenskaber, nye potentielle skadevirkninger

I flere tilfælde har studier vist, at nanopartikler kan have øget toksicitet, sammenlignet med større partikler af det samme kemiske stof, blandt andet som følge af det øgede antal atomer, der findes på nanopartiklens overflade. Disse atomer kan binde sig til fremmede atomer og molekyler, eksempelvis i dyre- og plantecellers membraner, og skade disse. End videre kan mange metalnanopartikler frigive en øget mængde metalioner, der kan have skadelige effekter, sammenlignet med større partikler. Det er i langt de fleste tilfælde uvist i





Figur 3. Transmission elektron mikroskopi billeder af kobberoxid nanopartikler med forskellige faconer: a) runde kobberoxid partikler med en diameter på ca. 6 nm og b) aflange spidse kobberoxid stænger med en længde på ca. 100 nm og en tykkelse på ca. 20 nm.

hvor høj grad toksiciteten af en given metal nanopartikel skyldes frigivne ioner, men det ser ud til, at toksiciteten i mange tilfælde er et resultat af en kombination af inerte partikelegenskaber og frigivne ioner.

Inhalationsstudier i mus har vist, at nanopartikler i højere grad end større partikler deponeres i luftvejene og optages i blod- og lymfesystemet og medfører lungeinflammation og sandsynligvis hjerte-kar-sygdom.

Endvidere har forsøg med oral eksponering af kobberoxid nanopartikler i rotter og mus vist, at kobberoxid nanopartikler kan skade både lever og nyrer (6-7). Udledes kobberoxid nanopartikler til vandmiljøet (eksempelvis fra skibsmaling) kan disse have skadelige effekter på alger, krebsdyr mv. Forskere har testet toksiciteten af kobberoxid nanopartikler på bl.a. disse organismer i laboratorietests og fundet, at nanopartiklerne var op til 50 gange mere toksiske end større kobberoxidpartikler (8-9,10-11). Forsøg med en sedimentlevende børstestorm (*Nereis diversicolor*) viste, at sølv nanopartikler medfører en højere grad af DNA-skader end større sølvpartikler (12). DNA-skader kan medføre genmutationer, celledød, kræft mm., og kan hermed i sidste ende have fatale konsekvenser for organismen. Nogle forsøg har tilmed vist, at visse nanopartikler kan have negative konsekvenser under embryonal udvikling. Forsøg med zebrafisk embryoer

viste, at sølvnanopartikler medførte en række toksiske effekter under udviklingen af fiskelarver, såsom øget mortalitet og reduceret klækning. Endvidere viste disse forsøg, at hjertefrekvensen faldt, og udviklingen af embryonerne var dysfunktionel og medførte misdannelser (13). Ligesom for kobberoxid og sølvnanopartikler har titaniumdioxid nanopartikler i test med alger vist sig at have højere toksicitet end større partikler af samme stof (8). Der er dog også udført forsøg med bl.a. krebsdyr, der ikke eller kun i meget ringe grad giver anledning til mistanke om toksicitet af titaniumdioxid nanopartikler (14).

Størrelsen af forskellige nanopartikler har også en betydning for toksiciteten af partiklerne. Overordnet set ser det ud til, at jo mindre partiklerne er, jo mere toksiske er de, men sammenhængen mellem størrelse og toksicitet er ikke lineær. Eksempelvis har forsøg med nyreceller vist, at større kobberoxid nanopartikler på omkring 100 nm havde øget toksicitet ift. mindre kobberoxid nanopartikler med en diameter på ca. 6 nm (15). Dvs. at der er en kompleks sammenhæng mellem størrelse og toksicitet. Der er ofte men ikke altid tilfældet at ”Jo mindre jo farligere”.

### Svært at generalisere om toksiciteten af nanopartikler

Det er yderst vanskeligt at generalisere om toksiciteten af nanopartikler. Selvom der her er givet flere eksempler, hvor metalnanopartikler har vist sig at have øget toksicitet sammenlignet med tilsvarende større partikler er det dog, som beskrevet ovenfor, ikke altid tilfældet. Der kan være uoverensstemmelser mellem forskningsresultater fra forskellige studier af nanopartiklers toksicitet, selvom partiklerne består af samme kemiske stof. Dette kan, udover almindelig biologisk variation, bl.a. også skyldes, at der benyttes varierende forsøgsmetoder og/eller testorganismer, hvormed resultaterne kan være svære at sammenligne. Derfor arbejdes der i øjeblikket mod at udvikle testmetoder for nanopartikler således at testresultaterne bliver mere sammenlignelige. En anden og meget vigtig faktor for forskellene mellem for-

---

skellige tests er, at partiklerne, der undersøges, ikke er helt identiske mht. f.eks. størrelse, facon og krystalstruktur samt at disse egenskaber ændrer sig, når partiklerne introduceres til forskellige medier såsom ferskvand, havvand, sediment og lignende. Der findes, som tidligere beskrevet, en lang række produkter med titaniumdioxid nanopartikler på markedet i dag. Titaniumdioxid findes i flere forskellige former, hvoraf formen anatase ser ud til at være mere skadelig end rutil. Produktet ”selvrensende glas” er tidligere blevet trukket tilbage fra markedet pga. mistanke om at produktet medførte skadevirkninger på huden under påføring af produktet. Produktet blev produceret af Nanocover og indeholdt titaniumdioxid (anatase) nanopartikler, der er meget reaktive og kan have yderst skadelige effekter. Det er dog ikke alle titaniumdioxid nanopartikelholdige produkter, der findes på markedet, der indeholder denne reaktive form, og derfor er det heller ikke sandsynligt, at alle disse produkter vil være lige skadelige.

Der findes altså ikke noget kort svar på, hvorvidt nanopartikler er giftige eller ej. På nuværende tidspunkt tager kemikalierreguleringen ikke højde for, om nanopartikler opfører sig anderledes end større partikler af samme kemiske stof. Vi bør derfor undersøge, om der er grund til at udbygge reguleringen så den inddrager partikelstørrelse eller om vi er dækket ind med den nuværende tilgang.

### Kodeordet er omtanke

Nanopartikler har nye særlige egenskaber, og anvendelsesmulighederne for disse partikler er mange. Vi kender deres positive egenskaber men har langt fra det fulde overblik over nanopartiklers potentielt skadelige effekt på mennesker og miljø. Nanopartikler er en meget heterogen gruppe, der varierer betydeligt i fysiske og kemiske egenskaber, hvilket gør det særdeles svært at drage generaliserende konklusioner om giftigheden heraf. Nogle nanopartikler har vist sig at være yderst toksiske, andre har ikke udvist særlige skadelige effekter, mens andre igen endnu ikke er blevet testet. Vi kender derfor ikke toksiciteten af disse partikler og om

de har øget eller reduceret toksicitet ift. større partikler af samme kemiske stof. Det betyder i sidste ende, at vi på nuværende tidspunkt ikke kan vurdere, om vi i tilstrækkelig grad formår at risikovurdere dem.

Det kræver omtanke hvis vi skal udnytte nanopartiklers potentiale succesfuldt. Vi bør kende nanopartiklernes fordelagtige egenskaber så vi kan drage den fulde nytte og samtidig kende de eventuelle skadevirkninger på mennesker og miljø, så vi undgår at underestimere risikoen ved anvendelsen af disse partikler. Herved vil vi kunne benytte nanopartiklerne med omtanke.

### Referencer

1. Nel A, Xia T, Madler L, Li N. *Toxic potential of materials at the nanolevel*. Science 2006; 311:622-7.
2. *Nanotechproject*. 2010. Tilgængelig via: [http://www.nanotechproject.org/inventories/consumer/analysis\\_draft/](http://www.nanotechproject.org/inventories/consumer/analysis_draft/). Set Januar 2013.
3. Maurer-Jones MA, Gunsolus IL, Murphy CJ, Haynes CL. *Toxicity of Engineered Nanoparticles in the Environment*. Analytical Chemistry 2013;85:3036-49.
4. Mueller NC, Nowack B. *Exposure Modeling of Engineered Nanoparticles in the Environment*. Environmental Science and Technology 2008; 42:4447-53.
5. Kaegi R, Ulrich A, Sinnet B, Vonbank R, Wichse A, Zuleeg S, Simmler H, Brunner S, Vonmont H, Burkhardt M, Boller M. *Synthetic TiO2 nanoparticle emission from exterior facades into the aquatic environment*. Environmental Pollution 2008;156:233-9.
6. Lei R, Wu C, Yang B, Ma H, Shi C, Wang Q, Wang Q, Yuan Y, Liao, M. *Integrated metabolic analysis of the nano-sized copper particle-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats: A rapid in vivo screening method for nanotoxicity*. Toxicology and Applied Pharmacology 2008;232:292-301.



- 
7. Sarkar A, Das J, Manna P, Sil PC. *Nano-copper induces oxidative stress and apoptosis in kidney via both extrinsic and intrinsic pathways*. Toxicology 2011;290:208-17.
  8. Aruoja V, Dubourguier HC, Kasemets K, Kahru A. *Toxicity of nanoparticles of CuO, ZnO and TiO2 to microalgae Pseudo-kirchneriella subcapitata*. Science of the Total Environment 2009;407:1461-68.
  9. Karlsson HL, Gustafsson J, Cronholm P, Moller L. *Size-dependent toxicity of metal oxide particles-A comparison between nano- and micrometer size*. Toxicology Letters 2009; 188:112-8.
  10. Kasemets K, Ivask A, Dubourguier HC, Kahru A. *Toxicity of nanoparticles of ZnO, CuO and TiO2 to yeast Saccharomyces cerevisiae*. Toxicology in Vitro 2009;23:1116-22.
  11. Mortimer M, Kasemets K, Kahru A. *Toxicity of ZnO and CuO nanoparticles to ciliated protozoa Tetrahymena thermophila*. Toxicology 2010;269:182-9.
  12. Cong Y, Banta GT, Selck H, Berhanu D, Valsami-Jones E, Forbes VE. *Toxic effects and bioaccumulation of nano-, micron- and ionic-Ag in the polychaete, Nereis diversicolor*. Aquatic Toxicology 2011;105:403-11.
  13. Asharani PV, Wu YL, Gong Z, Valiyaveetil, S. *Toxicity of silver nanoparticles in zebrafish models*. Nanotechnology 2008;19:8-15.
  14. Heinlaan M, Ivask A, Blinova I, Dubourguier HC, Kahru A. *Toxicity of nanosized and bulk ZnO, CuO and TiO2 to bacteria Vibrio fischeri and crustaceans Daphnia magna and Thamnocephalus platyurus*. Chemosphere 2008;71: 1308-16.
  15. Thit A, Selck H, Bjerregaard H. *Toxicity of CuO nanoparticles and Cu ions to tight epithelial cells from Xenopus laevis (A6): Effects on proliferation, cell cycle progression and cell death*. Toxicology in Vitro 2013;27: 1596-1601.

---

## Abstracts fra temadagen om allergi den 7. marts 2013

### Luftvejsallergi - en moderne epidemi.

Allan Linneberg, Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed  
[allan.linneberg@regionh.dk](mailto:allan.linneberg@regionh.dk)

Luftvejsallergi kan give allergisk rinit og astma og er desuden associeret med flere andre sygdomme, f.eks. børneeksem og fødevareallergi. Flere befolkningsundersøgelser har vist, at forekomsten af luftvejsallergi (allergisk rinit), bedømt med objektive allergitests, er mere end 20 % i vestlige lande, inklusive Danmark. Der er overvældende dokumentation for at forekomsten er flerdoblet i disse lande over de sidste 100 år. Luftvejsallergi blev således betragtet som en sjælden sygdom i det 19. århundrede. Epidemiologiske data viser, at populationer, som oplever forandringer imod vestlig livsstil, urbanisering og høj velstand, samtidigt oplever en stigning i luftvejsallergi. Mange lande i f.eks. Østeuropa og Asien gennemgår i øjeblikket disse forandringer i hastigt tempo og vil med stor sandsynlighed opleve den samme epidemi af luftvejsallergier som i vores del af verden, selv om de allergener, som man reagerer på, varierer med miljøet. På denne baggrund er det sandsynligt, at vi globalt set vil se en fortsat stigning i luftvejsallergi i de kommende år. Det styrker vigtigheden af, at vi finder de faktorer, som er årsagen til epidemien og udvikler effektive strategier for primær forebyggelse.

Fra slutningen af det 19. århundrede, hvor opdagelsen af at pollenallergener kunne udløse høfeber, har listen af kendte, mulige risikofaktorer (eller determinanter) for luftvejsallergi været støt voksende. I dag er listen meget lang, og det synes som om vi ved mere om risikofaktorer end nogensinde, skønt vi stadig ikke er sikre på, hvilke faktorer som rent faktisk udløste epidemien. I modsætning hertil er listen af evidensbaserede anbefalinger for primær forebyggelse af luftvejsallergi ikke vokset, og der er endda stillet spørgsmål ved

det videnskabelige evidensgrundlag for adskillige eksisterende anbefalinger for primær forebyggelse, f.eks. undgåelse af allergener (allergensanering). I denne sammenhæng er det måske nødvendigt at skelne mellem risikofaktorer for opståen af sygdom og forværring af allerede etableret luftvejsallergi. Imidlertid giver flere videnskabelige opdagelser inden for de seneste to årtier håb for fremtiden for primær allergiforebyggelse. Det er almindelig kendt, at miljømæssige faktorer spiller en vigtig rolle i opståen og forværring af luftvejsallergi. For nylig har livsstilsfaktorer så som fedme, fysisk inaktivitet, alkohol, kost og mangel på sollys tiltrukket sig stigende opmærksomhed. Disse nye "risikofaktorer" viser måske nye veje for udviklingen af forebyggelsesstrategier, som skal testes i lodtrækningsforsøg. Nye fremskridt inden for vores viden om arvelige (genetiske) faktorer kan vise sig nyttige i kampen for at identificere nye risikofaktorer og skaffe videnskabelig evidens for disse faktoreres mulige kausale rolle.

Luftvejsallergi er en kronisk sygdom, som hos mange patienter kan føre til mere alvorlig sygdom som f.eks. astma. Luftvejsallergi er forbundet med nedsat livskvalitet, øget fravær fra skole og arbejde samt nedsat produktivitet på arbejdet. De estimerede direkte og indirekte udgifter for patienter og samfund er høje pga. den høje forekomst af sygdommen. Heldigvis har videnskaben været meget succesfuld hvad angår udvikling af effektive medicinske behandlinger til patienter med luftvejsallergi. Vi har således tilgængelige og veldokumenterede behandlinger, som effektivt kan hjælpe de fleste patienter, reducere deres symptomer, øge deres livskvalitet samt forebygge, at deres sygdom bliver mere alvorlig. Det er imidlertid skuffende, at selv i velstående lande er en stor del af allergiske patienter ikke diagnosticeret eller behandlet i forhold til retningslinjerne.

---

## Udendørs luftforurening, pollen og allergi

Ole Hertel, Institut for Miljøvidenskab, Aarhus Universitet.

[oh@dmu.dk](mailto:oh@dmu.dk)

WHO vurderer, at mere end 20 % af verdens befolkning lider af allergi (WHO, 2006). 22,5 % af den danske befolkning lider i dag af høfeber og 7,6 % af astma (Kjøller et al., 2007). Danske studier har endvidere indikeret, at polleninduceret allergi i værste fald kan kobles til mental sygdom og selvmord (Qin et al., 2011). Luftforurening menes at forøge det allergene potentiale af luftbårne pollen (D'Amato et al., 2007) samt forøge risikoen for ny sensibilisering (Diaz-Sanchez et al., 1999). Danske luftforureningsniveauer er beherskede på grund af et generelt blæsende klima og moderate udledninger (Hertel and Goodsite, 2009). Alligevel viser epidemiologiske studier diverse negative helbredseffekter i den danske befolkning bl.a.: slagtilfælde (Andersen et al., 2009; Andersen et al., 2010), lungekræft (Raaschou-Nielsen et al., 2010), KOL (Andersen et al., 2011), astma blandt voksne (Andersen et al., 2012a), hvæsende vejrtrækning blandt nyfødte (Andersen et al., 2005; Andersen et al., 2008), astmaindlæggelser blandt børn (Iskandar et al., 2011), påvirket hjerte-kar funktion hos ældre (Brauner et al., 2008), forstærket effekt af radon på børneleukæmi (Brauner et al., 2010), og senest en kobling til diabetes (Andersen et al., 2012b). Disse resultater er muliggjort pga. adgang til præcise helbredsdata og avancerede metoder til fastlæggelse af luftforureningseksponering. Målinger fra det danske luftkvalitetsovervågningsprogram under NOVANA og beregninger med AirGIS systemet (Jensen et al., 2001) på adresseniveau er blevet anvendt til eksponeringsopgørelserne. AirGIS er oprindelig udviklet til håndtering af udslip fra trafikken, men er under løbende videreudvikling (Jensen et al., 2009; Ketzal et al., 2011). Trods de mange danske undersøgelser er der fortsat mange uafklarede spørgsmål i relation til luftforurening og helbredseffekter, og ikke mindst i forhold til koblingen til

allergener og allergisk sygdom. De videre planer for videreudvikling af AirGIS systemet omfatter således pollen og luftbårne allergener. Inden for et ph.d. projekt er der blevet målt polleneksposering i bymiljø med personbårne målere med henblik på at udvikle modelværktøjer på området. Inden for forskningsrådsprojektet DNMARK (<http://dnmark.dk/>) vil der blive set på sundhedseffekten af luftforurening og luftbårne allergener (pollen, svampesporer, allergener fra husdyrproduktion) relateret til fødevareproduktion i landbruget. I dette arbejde vil indgå brug af målinger fra droner af bl.a. luftens indhold af svampesporer i forskellig afstand fra landbrugsbedrifter, men også brug af spredningsmodeller samt simple eksponeringsproxies som f.eks. afstand fra bopæl til landbrugsdriften.

### Referencer

- Andersen ZJ, Bønnelykke K, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzal M, Loft S, Sørensen M, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. *Long-term exposure to air pollution and asthma hospitalizations in elderly adults: a cohort study*. In print for Thorax, 2012a.
- Andersen Z J, Hermansen M, Scheike T, Hertel O, Stage M, Bisgaard H, Loft S. *Time Series Study of Air Pollution Health Effects in COPSAC Children*. Danish Environmental Protection Agency, Copenhagen, Denmark, 2005.
- Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzal M, Loft S, Sørensen M, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Long-Term Exposure to Traffic-related Air Pollution A Cohort Study*. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:455-61.
- Andersen ZJ, Loft S, Ketzal M, Stage M, Scheike T, Hermansen MN, Bisgaard H. *Ambient air pollution triggers wheezing symptoms in infants*. Thorax 2008;63:710-16.
- Andersen ZJ, Olsen TS, Andersen KK, Loft S, Ketzal M, Raaschou-Nielsen O. *Traffic Related Air Pollution Associated with Mild Stroke Hospital Admissions in Copenhagen, Denmark*. Epidemiology 2009;20:S28-S29.

---

-----: *Association between short-term exposure to ultrafine particles and hospital admissions for stroke in Copenhagen, Denmark.* *European Heart Journal* 2010;31:2034-40.

Andersen ZJ, Raaschou-Nielsen O, Ketzel M, Jensen SS, Hvidberg M, Loft S, Tjønneland A, Overvad K. *Diabetes incidence and long-term exposure to air pollution: a cohort study.* In press for *Diabetes Care*, 2012b.

Brauner EV, Andersen CE, Andersen HP, Gravesen P, Lind M, Ulbak K, Hertel O, Schuz J, Raaschou-Nielsen O. *Is there any interaction between domestic radon exposure and air pollution from traffic in relation to childhood leukemia risk?* *Cancer Causes & Control* 2010;21:1961-64.

Brauner EV, Forchhammer L, Moller P, Barregard L, Gunnarsen L, Afshari A, Wahlin P, Glasius M, Dragsted LO, Basu S, Raaschou-Nielsen O, Loft S. *Indoor particles affect vascular function in the aged - An air filtration-based intervention study.* *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:419-25.

D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, Nunes C, nnesi-Maesano I, Behrendt H, Liccardi G, Popov T, van Cauwenberge P. *Allergenic pollen and pollen allergy in Europe.* *Allergy* 2007;62:976-90.

Diaz-Sanchez D, Garcia MP, Wang M, Jyrala M, Saxon A. *Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa.* *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999;104:1183-88.

Hertel O, Goodsite ME. *Urban Air Pollution Climate Through out the World* in: *Air Quality in Urban Environments*: Hester RE, Harrison RM. Eds., RSC Publishing, Cambridge, 2009:1-22.

Iskandar A, Andersen ZJ, Bønnelykke K, Ellermann T, Andersen KK, Bisgaard H. *Coarse and fine, but not ultrafine particles in urban air trigger asthma hospitalizations in children.* In print for *Thorax*, 2011.

Jensen SS, Berkowicz R, Hansen HS, Hertel O. *A Danish decision-support GIS tool for management of urban air quality and human exposures.* *Transportation Research Part D - Transport and Environment* 2001;6:229-41.

Jensen SS, Larson T, Deepti KC, Kaufman JD. *Modeling traffic air pollution in street canyons in New York City for intra-urban exposure assessment in the US Multi-Ethnic Study of atherosclerosis and air pollution.* *Atmos Environ* 2009;43:4544-56.

Ketzel M, Berkowicz R, Hvidberg M, Jensen SS, Raaschou-Nielsen O. *Evaluation of AirGIS - a GIS based air pollution and human exposure modelling system.* In press for *J Environ Pollut*, 2011.

Kjøller M, Juel K, Kamper-Jørgensen F. *Population health report Denmark 2007* (In Danish: *Folkesundhedsrapporten Danmark 2007*), Statens Institut for Folkesundhed, Copenhagen, Denmark, 2007.

Qin P, Mortensen PB, Waltoft BL, Postolache TT. *Allergy is associated with suicide completion with a possible mediating role of mood disorder - a population-based study.* *Allergy* 2011;66:658-64.

Raaschou-Nielsen O, Bak H, Sorensen M, Jensen SS, Ketzel M, Hvidberg M, Schnohr P, Tjønneland A, Overvad K, Loft S. *Air Pollution from Traffic and Risk for Lung Cancer in Three Danish Cohorts.* *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2010;19:1284-91.

WHO: *WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen, dioxide and sulfur dioxide - Summary of risk assessment.* WHO press, Geneva.- 2006;21:1-1.

## Assessing exposure to outdoor allergens

Robert Peel, Institut for Miljøvidenskab,  
Aarhus Universitet  
[rp@dmu.dk](mailto:rp@dmu.dk)

The principle sources of allergens in the outdoor environment include pollen grains from anemophilous plants, and fungal spores. These particles are designed to be dispersed by the wind, and so readily become airborne. Exposure can lead susceptible individuals to develop seasonal allergic rhinitis, conjunctivitis and asthma.

In many countries, hour-to-hour variation in background atmospheric concentrations of pollen and fungal spores are routinely measured through networks of aeroallergen moni-

---

toring stations. The Danish network consists of two permanent stations, one in Copenhagen and one in Viborg. Monitored data are used in producing the Danish pollen and spore forecasts and in studying the dynamics of aero-allergen concentrations, in order to advise the public on how best to manage their symptoms. However data from the monitoring network gives generalised information that does not necessarily translate to the exposure experienced by an individual.

Our understanding of exposure to pollen and spores can be improved by studying how concentrations vary between different exposure environments. Alternatively, actual exposure levels can be studied using personal monitors, small lightweight samplers carried by an individual over a period of interest. This method is often applied to population subgroups whose exposure may be representative of or differ considerably from that of the wider population. Personal exposure data is crucial in the development of exposure models. Models are powerful tools that can be used for estimating the exposure of numerous individuals in multiple environments, and through integrated methods can also be used to extend the coverage of a network of monitoring stations.

A better understanding of spatial and temporal variation in atmospheric pollen and fungal spore concentrations will facilitate improvements in the advice given to allergy sufferers on avoiding exposure and optimising self-medication programmes, whilst the development of an integrated monitoring strategy may lead to personalised pollen forecasts tailored to the needs of the individual.

### **Childrens' exposure to phthalates and associated health effects**

*Gabriel Bekö, International Centre for Indoor Environment and Energy, DTU Byg*  
[gab@byg.dtu.dk](mailto:gab@byg.dtu.dk)

Phthalate esters are among the most ubiquitous of indoor pollutants. Certain phthalates have

been associated with endocrine disrupting activity, and their presence in dust samples has also been associated with allergic disease. We conducted a case-base study including 500 children 3-5 years of age. All children participated in a clinical examination coupled with a structured interview, and we determined the concentration of eight phthalate metabolites in 440 children's 1st morning urine samples. Among these children we clinically diagnosed 68 cases with asthma, 76 with rhinoconjunctivitis and 81 with atopic dermatitis. In the crude analysis MnBP and MiBP were negatively associated with asthma, while DEHP metabolites were negatively associated with allergic rhinitis. In the analysis adjusted for multiple factors, DEHP metabolites remained negatively associated with rhinoconjunctivitis, presumably reflecting avoidance behavior. However, phthalate intake via various pathways of exposure may play an important role in associated health effects. Total daily intakes of five phthalates were calculated from the urinary phthalate metabolite levels. For each child the intake attributable to exposures in the indoor environment via dust ingestion, inhalation and dermal absorption were estimated from the phthalate levels in the dust collected from the child's home and daycare center. For DEP, DnBP and DiBP, exposures to air and dust in the indoor environment accounted for approximately 100 %, 15 % and 50 % of the total intake, respectively, with dermal absorption from the gas-phase being the major exposure pathway. More than 90 % of the total intake of BBzP and DEHP came from sources other than indoor air and dust. Total daily intake of DnBP and DiBP exceeded the Tolerable Daily Intake (TDI) for 22 and 23 children, respectively. Indoor exposures resulted in an average daily DiBP intake that exceeded the TDI for 14 children. Whether phthalate intake limited to any of the exposure pathways could be responsible for allergic diseases among children remains to be investigated.



---

## Fødevareallergier – er der en nedre sikker grænse for fødevareallergener?

Charlotte B. Madsen, DTU Fødevareinstituttet  
[charm@food.dtu.dk](mailto:charm@food.dtu.dk)

I lovgivningen er der krav om, at alle ingredienser i en fødevare skal indgå i ingredienslisten. Der er desuden en liste over allergene fødevarer, der skal tages særlige hensyn til. Dette har ført til, at fødevareindustrien er meget opmærksom på, om der kan være utilsigtede rester af disse allergene fødevarer i deres produkter i mængder, der kan udløse allergiske reaktioner. Det har medført mærkning med ”Kan indeholde nødder”, ”Kan indeholde spor af nødder”, ”Er produceret på en fabrik, der også anvender nødder” og andre lignende advarsler. Disse mærkninger er ikke omfattet af lovgivningen og der er ikke regler for i hvilke tilfælde producenten kan eller skal mærke sine produkter. Det er altså op til producentens egen vurdering. En vurdering, der ikke er let.

En af grundene til den manglende lovgivning er, at der ikke eksisterer grænser for hvilket niveau af kontaminering med en allergen fødevare, der er acceptabel.

Der er i de senere år kommet flere og flere data fra provokationer af patienter med fødevareallergi. Det har givet nye muligheder for at komme med estimater af hvilke doser af en allergifremkaldende fødevare, der skal til for at udløse en allergisk reaktion og hvordan denne dosis varierer mellem patienter. Disse data gør det muligt at anvende toksikologiske metoder til at sætte grænser. Præsentationen vil handle om, hvordan de humane data kan bruges toksikologisk og hvilke fordele og hvilke usikkerheder, der er forbundet hermed.

Madsen CB, Hattersley S, Buck J, Gendel SM, Houben GF, Hourihane JO'B, Mackie A, Mills ENC, Nørhede P, Taylor SL, Crevel RWR. *Approaches to Risk Assessment in Food Allergy: Report from a Workshop “Developing a framework for assessing the risk from allergenic foods”*. Food and Chemical Toxicology 2009;47:480-9.

Madsen CB, Crevel RWR, Chan C-H, Dubois AEJ, DunnGalvin A, Flokstra-de Blok BMJ, Gowland MH, Hattersley S, Hourihane JO'B, Nørhede P, Pfaff S, Rowe G, Schnadt S, Vlieg-Boerstra BJ. *Food allergy: Stakeholder perspectives on acceptable risk*. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2010;57:256-65.

Madsen CB, Hattersley S, Allen KJ, Beyer K, Chan C-H, Godefroy SB, Mills ENC, Muñoz-Furlong A, Schnadt S, Ward R, Wickman M, Crevel RWR. *Can we define a Tolerable Level of Risk in Food Allergy?* Report from a EuroPrevall/UK Food Standards Agency workshop. Clinical and Experimental Allergy 2012;42:30-37.

## Påvirker forarbejdning glutens allergenicitet?

*Stine Kroghsbo<sup>1</sup>, Tina Frid Rasmussen<sup>1</sup>, Nanna Birch Andersen<sup>1</sup>, Susanne Jacobsen<sup>2</sup> & Charlotte Bernhard Madsen<sup>1</sup>*  
[skro@food.dtu.dk](mailto:skro@food.dtu.dk)

Gluten udgør ca. 10 % af hvede og består af mange forskellige proteiner. Glutenproteiner er per definition ikke-opløselige i vand eller saltopløsninger og består af en kompleks blanding af proteiner, der forekommer som både monomere, oligomere og polymere [Wieser 2007]. Industrielt hydrolyseres glutenproteiner vha. enzymer eller syre for at opnå en højere opløselighed og dermed en bedre udnyttelse af gluten som billig proteinkilde i fødevareprodukter og foder. Desuden kan der ved hydrolyse opnås nye funktionelle egenskaber såsom emulgatorkapacitet, hvilket gør hydrolyserede glutenprodukter ideelle til anvendelse i f.eks. coffee creamers, shake-and-bake produkter og kosmetik [Varjonen et al. 2000, Gourbeyre et al. 2012]. Hydrolyseret gluten kan fremstilles ved enzymhydrolyse eller syrehydrolyse. Syrehydrolyse medfører deamidering af aminosyrer og dermed højere opløselighed. Deamidering kan også forekomme ved enzymhydrolyse [Kumagai et al. 2007].

---

<sup>1</sup> DTU Fødevareinstituttet

<sup>2</sup> DTU Systembiologi

---

Man har længe haft kendskab til tre forskellige typer af IgE-medieret hvedeallergi: I) hvedeallergi, II) hvede-afhængig anstrengelsesudløst anafylaksi (WDEIA) og III) bagerastma [Mittag et al. 2004, Tatham & Shewry 2008]. Inden for det sidste årti er en ny type blevet opdaget, allergi overfor hydrolyseret hvedeprotein, efter flere tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner forårsaget af hydrolyseret hvedeprotein i glutentolerante individer [Leduc et al. 2003, Pecquet et al. 2004, Laurière et al. 2006, Laurière et al. 2007, Pelkonen et al. 2011]. Mange forskellige hvedeproteiner er blevet identificeret som allergener, og alle hvedefraktioner (albuminer, globuliner, gliadiner og gluteniner) er involveret i de forskellige typer af hvedeallergi [Mittag et al. 2004, Pastorello et al. 2007, Tatham & Shewry 2008, Bouchez-Mahiout et al. 2010]. I 2010 var der i Danmark fem tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner efter indtagelse af hydrolyseret gluten. I alle tilfældene var patienterne tolerante overfor hvede [ikke publicerede data].

Det er uvist, hvordan allergierne over for hydrolyseret hvede er opstået. Det er heller ikke klart, om alle former for hydrolyseret hvede vil kunne inducere tilsvarende allergiske reaktioner. Vi har derfor på DTU Fødevarerinstitutionen i en dyremodel undersøgt, om enzymhydrolyse påvirker glutens sensibiliseringsevne. Til forsøgene blev der anvendt Brown Norway rotter, der naturligt har et højt IgE-respons, og som kan sensibiliseres uden brug af adjuvans. Sensibiliseringsevnen af to kommercielt tilgængelige glutenprodukter (gluten: ikke-modificeret og EH-gluten: enzymhydrolyseret) blev sammenlignet ved at immunisere rotter intraperitonealt (200 µg/dyr på dag 0, 14 og 28) eller dagligt dosere dem oralt vha. sonde (0,2; 2 eller 20 mg/dyr på dag 1-35) med glutenprodukter uden brug af adjuvans. Til forsøgene blev der anvendt rotter avlet på risbaseret glutenfrit foder i minimum tre generationer for at kunne sammenligne sensibiliseringsevnen af de to produkter uden påvirkning af tolerance [Kroghsbo et al. 2011].

Niveauet af specifikt IgG1 og IgE samt bindingskapacitet af specifikt IgG1 i rottesera blev analyseret ved ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), mens den biologiske funktionalitet af specifikt IgE blev undersøgt vha. et rottemastcelle assay (rat basophilic leukemia cell assay).

Intraperitoneal sensibilisering inducerede et højt niveau af specifikt IgG1 og IgE i alle dyr for både gluten og EH-gluten. Ligeledes blev der ikke fundet nogen effekt af enzymhydrolyse på bindingskapaciteten af specifikt IgG1 eller funktionaliteten af det specifikke IgE-respons. Mens enzymhydrolyse ikke påvirkede glutens sensibiliseringsevne ved intraperitoneal immunisering, inducerede de to glutenprodukter et forskelligt antistofrespons, når rotterne blev sensibiliseret oralt. Sondedodring med gluten i 35 dage inducerede samme niveau af specifikt IgE-respons og antal af respondere uafhængig af dosis, hvorimod oral sensibilisering med EH-gluten inducerede et tydeligt dosisafhængigt specifikt IgG1- og IgE-respons. Ligesom for i.p. sensibilisering, blev der ikke fundet nogen forskel i bindingskapacitet af specifikt IgG1 mellem de to glutenprodukter.

På baggrund af de opnåede resultater kan det konkluderes, at både gluten og enzymhydrolyseret gluten er gode immunogener og har sensibiliseringsevne. Specielt ved intraperitoneal immunisering er begge glutenprodukter gode immunogener såvel som allergener. Baseret på resultaterne for IgG1-bindingskapacitet og IgE-funktionalitet giver enzymhydrolyse ikke anledning til dannelse eller tilgængelighed af ”nye” epitoper<sup>3</sup>, ligesom enzymhydrolyse ikke har nogen effekt på sensibiliseringsevne ved intraperitoneal immunisering. Derimod påvirkede hydrolyse tydeligt dosis-respons niveauet ved oral sensibilisering. Resultaterne indikerer derfor, at både gluten og EH-gluten fremkalder ”identiske” allergiske reaktioner i individer, som er sensibiliseret overfor EH-gluten. En fransk forskningsgruppe har vist, at deamide-

---

<sup>3</sup> Epitop: Det specifikke område af et antigen, der genkendes af et antistof.



---

ring af gluten, som det forekommer ved syrehydrolyse, bevirker dannelse af nye epitoper (Denery-Papini et al. 2012). Dette kan forklare tilfældene af alvorlige allergiske reaktioner overfor hydrolyseret gluten i hvedetolerante individer.

## Referencer

- Bouchez-Mahiout I, Pecquet C, Kerre S, Snégaroff J, Raison-Peyron N, Laurière M. *High molecular weight entities in industrial wheat protein hydrolysates are immunoreactive with IgE from allergic patients*. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2010;58:4207-15.
- Denery-Papini S, Bodinier M, Larré C, Brossard C, Pineau F, Triballeau S, Pietri M, Battais F, Mothes T, Paty E, Moneret-Vautrin DA. *Allergy to deamidated gluten in patients tolerant to wheat: specific epitopes linked to deamidation*. Allergy 2012;67:1023-32.
- Gourbeyre P, Denery-Papini S, Larré C, Gaudin JC, Brossard C, Bodinier M. *Wheat gliadins modified by deamidation are more efficient than native gliadins in inducing a Th2 response in Balb/c mice experimentally sensitized to wheat allergens*. Molecular Nutrition and Food Research 2012;56:336-44.
- Kroghsbo S, Bøgh KL, Rigby NM, Mills EN, Rogers A, Madsen CB. *Sensitization with 7S globulins from peanut, hazelnut, soy or pea induces IgE with different biological activities which are modified by soy tolerance*. International Archives of Allergy and Immunology 2011;155:212-24.
- Kumagai H, Suda A, Sakurai H, Kumagai H, Arai S, Inomata N, Ikezawa Z. *Improvement of digestibility, reduction in allergenicity, and induction of oral tolerance of wheat gliadin by deamidation*. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 2007; 71:977-85.
- Mittag D, Niggemann B, Sander I, Reese I, Fiedler E-M, Worm M, Vieths S, Reese G. *Immunoglobulin E-reactivity of wheat-allergic subjects (baker's asthma, food allergy, wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis) to wheat protein fractions with different solubility and digestibility*. Molecular Nutrition and Food Research 2004;48:380-9.
- Laurière M, Pecquet C, Bouchez-Mahiout I, Snégaroff J, Bayrou O, Raison-Peyron N, Vigan M. *Hydrolysed wheat proteins present in cosmetics can induce immediate hypersensitivities*. Contact Dermatitis 2006;54:283-9.
- Laurière M, Pecquet C, Boulenc E, Bouchez-Mahiout I, Snégaroff J, Choudat D, Raison-Peyron N, Vigan M, Branlard G. *Genetic differences in omega-gliadins involved in two different immediate food hypersensitivities to wheat*. Allergy 2007;62: 890-6.
- Leduc V, Moneret-Vautrin D-A, Guerin L, Morisset M, Kanny G. *Anaphylaxis to wheat isolates: immunochemical study of a case proved by means of double-blind, placebo-controlled food challenge*. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2003;111:897-9.
- Pastorello EA, Farioli L, Conti A, Pravettoni V, Bonomi S, Lametti S, Fortunato D, Scibilia J, Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber B, Robino AM, Ortolani C. *Wheat IgE-mediated food allergy in European patients:  $\alpha$ -amylase inhibitors, lipid transfer proteins and low-molecular-weight glutenins*. International Archives of Allergy and Immunology 2007;144:10-22.
- Pecquet C, Bayrou O, Vigan M, Raison N, Laurière M. *Hydrolysed wheat protein: a new allergen in cosmetics and food*. Contact Dermatitis 2004;50: 182-3.
- Pelkonen AS, Mäkinen-Kiljunen S, Hilvo S, Siltanen M, Mäkelä MJ. *Severe allergic reaction to gluten hydrolysate without reaction to wheat*. Annals of Allergy, Asthma and Immunology 2011; 106:343-4.
- Tatham AS, Shewry PR. *Allergens in wheat and related cereals*. Clinical and Experimental Allergy 2008;38:1712-26.
- Varjonen E, Petman L, Mäkinen-Kiljunen S. *Immediate contact allergy from hydrolyzed wheat in a cosmetic cream*. Allergy 2000;55:294-6.

---

## Erhvervsbetinget kontakteksem

Tove Agner, Københavns Universitet,  
Dermatologisk Afd., Bispebjerg Hospital  
[Tove.Agner@regionh.dk](mailto:Tove.Agner@regionh.dk)

Erhvervsbetinget kontakteksem er den hyppigst anerkendte gruppe af arbejdsbetingede sygdomme i Danmark. 15 % af disse eksemtilfælde skyldes allergi (allergisk kontakteksem), mens ca. 70 % er forårsaget af en for stor samlet belastning af huden af kemikalier, vådt arbejde mm, dette kaldes irriterende eksem. Yderligere 10 % skyldes en kombination af allergisk og irriterende eksem. Median-alder for anerkendte tilfælde er 36 år, hvilket yderligere understreger hvor vigtigt forebyggelse er inden for dette område.

For at kunne forebygge erhvervsbetinget kontakteksem er det nødvendigt at have detaljeret information om hvilke erhverv og hvilke udsættelser, der medfører risiko for eksem. Data fra 2010 viser, at 46 % af arbejdsbetingede eksemmer anerkendes inden for følgende tre områder: sundhedssektor, køkkenarbejde og rengøring, og at vådt arbejde er langt den hyppigste udsættelse, der fører til eksem. Med hensyn til allergi er kontaktallergi overfor gummikemikalier på førstestadiet, med handsker som hyppigste ekspositions kilde. På anden- og tredjepladsen er epoxyallergi, rapporteret af vindmøllebyggere og gulvlæggere, og allergi forårsaget af konserveringsmidler, forårsaget af sæber, malinger og skæreolier.

Det er oplagt, at yderligere forebyggelse inden for erhvervsbetinget kontakteksem er nødvendigt. Den store gruppe af problemer ligger inden for de irriterende eksemmer, og en indsats overfor vådt arbejde vil her være væsentligt. Inden for erhvervsbetingede kontaktallergier er specielt gummi allergien fortsat et kvantitativt stort problem, men også en indsats overfor epoxyallergi og allergi overfor konserveringsmidler vil kunne nedbringe antallet af arbejdsbetingede eksemmer signifikant.

## Allergi over for kemiske stoffer i forbrugerprodukter og miljømæssige eksponeringer

Jeanne Duus Johansen, Videncenter for  
Allergi, Gentofte Hospital  
[Jeanne.Duus.Johansen@regionh.dk](mailto:Jeanne.Duus.Johansen@regionh.dk)

I Danmark har 10 % - 15 % af den voksne befolkning allergi over for et eller flere kemiske stoffer fra forbrugerprodukter, fra produkter på arbejdspladsen eller indirekte via miljømæssige eksponeringer (1). Allergien viser sig ved eksem, i form af erythem og ødem af huden og hvis eksemet bliver kronisk, keratotisk og fissureret hud. Omkring halvdelen af de, der i befolkningen, får påvist en allergi overfor kemiske stoffer, kaldet kontaktallergi, har haft udbrud af eksem. Eksemet er lokaliseret svarende til kontakten med de allergifremkaldende stoffer og præsenterer sig derfor oftest som hånd- eller ansigtseksem. Allergien opstår ofte allerede i ungdommen og ses dobbelt så hyppigt hos kvinder som hos mænd.

Ca. 25.000 nye tilfælde af kontaktallergi og eksem ses årligt af danske hudlæger (2), heraf er ca. 1/8 helt eller delvist relateret til eksponeringer på arbejdet og rubriceres som arbejdsbetingede.

### Årsager til allergi og eksem

Nikkel er den hyppigste årsag til kontaktallergi blandt kvinder. Årsagen er frigivelse af nikkel fra forbrugergenstande, som smykker, spænder, knapper, over grænseværdien for sensibilisering ( $0,05\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{uge}$ ). Mobiltelefoner og laptops er nye årsager til nikkelallergi. I en nylig undersøgelse fandt man, at hver femte mobiltelefon på det danske marked frigav nikkel (3).

I 1990 indførtes i Danmark en nikkelregulering, som begrænsede den mængde nikkel, som må frigives fra forbrugergenstande i tæt kontakt med huden. Denne lovgivning er senere indført i hele EU og har medført en væsentlig, men langt fra tilstrækkelig, reduktion i hyppigheden af nikkelallergi blandt unge kvinder [4].

---

Kun få tilfælde af nikkelallergi anerkendes som arbejdsbetinget, hvilket dels skyldes utilstrækkelige eksponeringsanalyser og dels meget strenge krav til anerkendelse.

Krom anvendes til garvning af stort set alt læder og kan, hvis der er overskud af krom fra processen, frigives i form af det meget sensibiliserende hexavalente krom (CrVI) til huden under brug. Kromallergi giver meget svære eksemmer og er hos kvinder mere end fordoblet som følge af udsættelse via lædersko. I en undersøgelse af sko på det danske marked fandt man, at 44 % af sko frigav væsentlige mængder af CrVI.

Parfumestoffer er den næst hyppigste årsag til kontaktallergi og ses hos ca. 4 % af befolkningen i EU. Parfumeallergi er også hyppig hos børn og kan give anledning til udbredt og kronisk eksem, da det kan være svært at undgå eksponering. Der er mange forskellige parfumestoffer, der kan give allergi. Disse allergifremkaldende stoffer findes ofte sammen i produkterne, hvilket er vist i dyreforsøg at øge risikoen for sensibilisering og efterfølgende for svære symptomer.

Konservingsmidler anvendes bredt i forbrugerprodukter for at forhindre mikrobiologisk kontaminering. Mange forskellige konserveringsmidler kan give allergi, men isothiazolinoner har været anledning til et stigende antal tilfælde af allergi de sidste par år. Allergien er forårsaget af dels kosmetik, specielt sæber, eller maling. Isothiazolinoner afdamper fra f.eks. våd maling og kan give anledning til svære og udredte eksemmer, når personer med isothiazolinonallergi opholder sig i nymalede rum, byggemarkeder og lignende (5). Isothiazolinoner er en hyppig årsag til allergi hos malere.

#### *Hudens barrierefunktion og allergi*

Allergi opstår kun, hvis man har været tilstrækkeligt eksponeret. Studier tyder dog på, at opbygningen af hudens barriere, stratum corneum, har betydning for risikoen for visse allergier. Således er der fundet en øget hyppig-

hed af nikkelallergi og parfumeallergi blandt personer, der har mutationer i det gen, som styrer dannelsen af proteinet filaggrin i stratum corneum. Filaggrin mutationer findes hos ca. 9 % af den danske befolkning og er i særlig grad associeret til en øget risiko for atopisk eksem. Der forskes intensivt i samspillet mellem miljø i form af eksponering for allergener og irritanter og hudens barrierefunktion.

#### *Immunaktivering og sygdomsmønstre*

Allergi over for kemiske stoffer medfører en specifik og permanent aktivering af T-lymfocytter. Epidemiologiske studier tyder på, at personer med kontaktallergi har en ændret risiko for at have sygdomme med relation til immunsystemet, såsom diabetes, reumatoid arthritis og cancer (6). Dyrestudier indikerer, at associationen er kausal hvad angår diabetes og understreger, at de miljømæssige sygdomme skal ses i en bredere sammenhæng end der har været tradition for.

#### *Forebyggelse*

Allergi over for kemiske stoffer og eksem kan forebygges. Intervention har vist sig effektiv ved fastsættelse af grænseværdier for hudeksponering for allergifremkaldende stoffer og er relevant for en række hyppige allergener, som f.eks. krom, visse parfumestoffer og isothiazolinoner. Bedre oplysning om forekomsten af allergifremkaldende stoffer i forskellige produkter, f.eks. allergifremkaldende parfumestoffer i kosmetik, tekstiler m.m., vil forbedre muligheden for diagnostik og forebyggelse. Identifikation af sårbare grupper og tidlig intervention er vigtig for at mindske sværhedsgraden af symptomer. Det er vigtigt at forske i miljøbetingede sygdommes indflydelse på individets generelle helbred og risiko for andre sygdomme.

#### **Referencer**

1. Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Johansen JD. *The epidemiology of contact allergy in the general population - prevalence and main findings*. Contact Dermatitis 2007;57(5):287-99.

- 
2. Thyssen JP, Menné T, Schnuch A, Uter W, White I, White JM, Johansen JD. *Acceptable risk of contact allergy in the general population assessed by CE-DUR--a method to detect and categorize contact allergy epidemics based on patient data.* Regul Toxicol Pharmacol 2009;54(2):183-7.
  3. Jensen P, Johansen JD, Zachariae C, Menné T, Thyssen JP. *Excessive nickel release from mobile phones-a persistent cause of nickel allergy and dermatitis.* Contact Dermatitis 2011;65(6):354-8.
  4. Thyssen JP, Johansen JD, Menné T, Nielsen NH, Linneberg A. *Nickel allergy in Danish women before and after nickel regulation.* N Engl J Med 2009;360(21):2259-60.
  5. Lundov MD, Zachariae C, Menné T, Johansen JD. *Airborne exposure to preservative methylisothiazolinone causes severe allergic reactions.* Br Med J 2012;345:e8221.
  6. Engkilde K, Thyssen JP, Menné T, Johansen JD. *Association between Contact Allergy and Cancer: a linkage study.* BMJ Open 2011, bmjopen-2011-000084.

## Astma maskerade

Ronald Dahl, Klinisk Institut, Aarhus  
Universitet  
[ronadahl@rm.dk](mailto:ronadahl@rm.dk)

**Astma maskerade** er den situation, når man klæder sig ud og opfører sig som det, man forestiller. Fænomenet "look alike" er noget tilsvarende og er den situation, hvis en person ligner et andet menneske (uden at være i familie med hinanden). En imitator er en person, som kan efterligne noget, for eksempel politikere, kunstnere, fuglesang osv. Frasen "The great imitator" bruges nogle gange for medicinske tilstande, som har uspecifikke symptomer, som kan forveksles med en lang række sygdomme, for eksempel borreliose.

Patienter, der henvises til speciallæge eller specialafdeling, er en selekteret population, som ofte volder den praktiserende læge problemer.

Derved er disse patienter en særlig gruppe, som ikke svarer til en almindelig astma population. Der er et stort antal forskellige sygdomme, der som en betydelig manifestation har anfaldsvis åndenød, evt. kombineret med hoste og pibende vejrtrækning. Disse symptomer er det mest hyppige sprog ved enhver sygdom i lunger og luftveje.

Astmapatienter, der henvises fra praktiserende læger eller fra andre sygehusafdelinger, har sædvanligvis et usædvanligt sygdomsforløb, og der er ofte forhold ved sygdommen, som ikke umiddelbart kan forklares. Det er baggrunden for henvisningen.

Astma er en almindelig sygdom i alle aldersgrupper og allergi er en komplicerende faktor hos ca. 70 % af yngre og 50 % - 60 % af ældre. De fleste astmapatienter (70 – 80 %) har samtidig høfeber. Der eksisterer effektive medikamentelle behandlinger, som alle læger har kendskab til, og som anvendes efter retningslinier.

Når en astmapatient henvises til en specialafdeling, er årsagen oftest, at patienten ikke responderer på behandlingen, som det forventes. Symptomerne vedvarer trods ordination af relevant medikamentel astmabehandling og ofte trods ordination af flere præparater i øget dosering. Dette medfører i nogle tilfælde svære bivirkninger lokalt i mundhule/svælg/stemmebånd (inhaleret corticosteroid) og systemisk i kroppen (beta-2-agonister og systemisk corticosteroid).

Hos de fleste henviste astmapatienter svarer sygdomsforløbet således ikke til det sædvanlige og forventede, men er usædvanligt og uden umiddelbar forklaring på behandlingsresistensen.

## Overvejelser ved astma, der er vanskelig at behandle

Der er flere mulige årsager til at en astmapatient er vanskelig at behandle.

---

### Diagnosen astma er korrekt men:

- Der er en stærk triggerfaktor til stede (eksempel: tobaksrygning og anden kraftig luftforurening, et eller flere allergener inklusive erhvervsallergener, betablokker-behandling)
- Manglende patient compliance mht. medikamentel behandling og relevant sanering
- Behandlingen er utilstrækkelig
- Samtidig forekomst af anden sygdom/tilstand, som har symptomer, som mistolkes som astmasymptomer

### Diagnosen astma er ikke korrekt

- Symptomer fra en anden sygdom/tilstand mistolkes som astma.

Der er således nødvendigt at sikre et tilstrækkeligt objektivt grundlag for diagnosen astma. I vid udstrækning startes behandling for astma pga. symptomer, som tolkes som mulig astma, og hvis der er "en bedring", stilles diagnosen astma. Senere kan det vise sig, at der stadig er symptomer, og vi står i situationen med "vanskelig at behandle astma".

### Problemets omfang i et speciale ambulatorium

Det er vist, at der i et allergi speciale ambulatorium vil være mindst 50 % af patienterne, som har en komplicerende sygdom i tillæg til astma, men som mistolkes som astma, og mindst 10 % har udelukkende en sygdom, som mistolkes som astma. Det er indlysende, at mere medikamentel astma behandling ikke vil kunne fjerne disse luftvejssymptomer. Behandlingerne vil være uden effekt og alene være anledning til økonomiske og medicinske bivirkninger.

Tobaksrygning hos en astmapatient indtager en særstilling som komplikation, idet det har vist sig, at inhalationssteroider har meget ringe effekt og mindst 4 dobbelt dosering er nødvendig for en virkning, hvilket oftest er en urealistisk dosering.

Som eksempler på astma med en samtidig komplicerende tilstand kan nævnes astma og

hyperventilation eller astma og "vocal cord dysfunction" etc. Sygdommene kan eksistere alene, men forekommer også samtidig hos den samme person. Anfald af hyperventilation og astma kan komme samtidig eller på separate tidspunkter. Patienten vil have vanskeligheder med at tolke, hvad der er hvad, og det samme gælder også for sundhedspersonalet.

Enhver sygdom/tilstand med lungesyntomer kan mistolkes som astma, således alt fra dårlig fysisk kondition, tuberkulose, KOL, hjertesygdom osv.

### De mest almindelige komplicerende sygdomme og differentialdiagnoser er:

#### Symptomer under anstrengelse - ligner anstrengelses udløst astma

Exercise induceret larynx obstruction (EILOS)  
Vocal cord dysfunction (VCD)  
Hyperventilation  
Dårlig fysisk kondition  
Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)  
Lungefibrose etc

#### Symptomer som forstyrrer søvnen - ligner natlig astma

Obstruktiv søvn apnoe (OSA)  
Hyperventilation  
Bronkiektasi  
Hjerteinsufficiens  
Gastrooesophageal reflux

#### Symptomer om dagen - ligner astma

Dysreguleret vejrtrækning  
KOL  
Bronkiektasi  
Lungefibrose inkl. sarkoidose  
Multiple Chemical Sensitivity - duftoverfølsomhed  
Vasovagal reaktion  
Tracheomalaci  
Cystisk fibrose

Adgang til relevante diagnostiske tests er en forudsætning for at kunne lave en korrekt vurdering af patienter med vanskelig behandlelig astma.



---

Der er behov for:

Adgang til testninger for at stille diagnosen astma er afgørende, for at sikre at patienten har astma. Der skal være adgang til provokationstestning med metakolin, mannitol, AMP, allergen, anstrengelse.

Undersøgelser til at vurdere typen af bronkial astmainflammation og bronkial eosinofil inflammation kan vejlede i baggrunden for tilstanden. Undersøgelserne er afgørende for at kunne vurdere inflammationsaktiviteten i luftvejene og dermed vurdere behovet for antiinflammatorisk behandling. Undersøgelsen kan dermed vejlede i øgning eller reduktion (ophør) i inhaleret eller systemisk corticosteroid. Undersøgelserne drejer sig om NO i udåndingsluften, celle differential tælling af induceret sputum, bronkoskopi med lavage, sekretundersøgelse og bronkiebiopsi.

Testninger til at diagnosticere de almindelige differentialdiagnoser:

Anstrengelsestestning med monitorering af arterie-gastensioner (ved mistanke om hyperventilation), andre gange med monitorering af stemmebåndsstillingen og den supraglottiske larynx slimhinde ved anfald (nasal fiberskopi af larynx) ved mistanke om EILOS og "vocal cord dysfunction. Monitorering af EKG for sikkerhed ved arbejdsbelastningstests og ved vurdering af hjertesygdom. Monitorering af ilt-optagelse dvs. ergospirometri for bestemmelse af fysisk kondition (kondital).

Exercise induceret larynx obstruction (EILOS), skyldes en inspiratorisk obstruktion i den supraglottiske larynxregion og nogle gange en inspiratorisk adduktion af stemmebåndene. Fænomenet sker når luftstrømmens hastighed under inspirationen når et så højt niveau, at det derved skaber negative tryk i lumen rent mekanisk suger vævet ind og skaber mindre passage. Symptomerne med inspiratorisk stridor svinder med det samme, når det inspiratoriske flow falder.

Hyperventilation er en hyppig lidelse i alle aldre og tilsyneladende meget enkelt at konsta-

tere, når tilstanden beskrives i lærebøgerne. Desværre er det ikke tilfældet i det virkelige liv, og patienterne har ofte været gennem betydelige diagnostiske øvelser under forskellige specialer. Det almindelige er lungespecialist for astma og lungeemboli, cardiolog for coronarkarsygdom, neurolog for migræne, demyeliniserende sygdom, demens, ambulatorium for "duftoverfølsomhed", psykiater mm. Tilstanden skyldes at regulationen af vejtrækningen fungerer med al for stor følsomhed for almindelige påvirkninger, herunder CO<sub>2</sub> niveauet i arterieblodet og pH i blodet. Der kommer derved en høj ilttension og lav kuldioxidtension i arterieblodet, som medfører karkonstriktion overalt (hjerne, hjerte, muskler) samt lav Ca i blodet, som øger neuronale reflekser.

Bronkiektasier har sædvanligvis luftvejsobstruktion og kronisk bronkitis med hoste og ekspektoration. Der er en variation i symptomernes intensitet over tid og forværringer. Dette ligner kroniske astmasymptomer og anfald.

## **Abstracts fra årsmødet om fostre, børn og miljø den 14. maj 2013**

### **Prænatal eksponering for akrylamid, PAH og hormonforstyrrende stoffer - resultater fra Newgeneris**

*Af Lisbeth E. Knudsen<sup>1</sup>, Line Mathiesen<sup>1</sup>,  
Josefine Haahr Nielsen<sup>1</sup> og Marie Pedersen<sup>2</sup>*  
[liek@sund.ku.dk](mailto:liek@sund.ku.dk)

**Newborns and Genotoxic Exposure Risks** - NewGeneris - er et europæisk forskningsprojekt, der forsker i, hvilken betydning prænatal eksponering for genotoksiske kemikalier har for barnets helbred.

---

<sup>1</sup> Institut For Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.

<sup>2</sup> Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Barcelona, Spanien.

---

Gravide kvinder og deres nyfødte fra Danmark, Grækenland, Norge, England og Spanien deltog. Der blev indsamlet prøver og spørgeskemaer i 2006-2010 og prøverne blev analyseret i forskellige europæiske forskningscentre. Mange resultater er publicerede og flere er på vej i publiceringsprocessen.

Sammenhænge mellem maternelt indtag af potentielt genotoksiske stoffer målt ved FFQ (Food Frequency Questionnaires) spørgeskemaer og biomarkører i maternelt og navlestrengsblod samt sammenhænge mellem forskellige biomarkører blev analyseret. Derudover blev eventuelle sammenhænge mellem udvalgte biomarkører og fødselsudfald i form af fødselsvægt, hovedomkreds og gestationslængde analyseret.

Akrylamid dannes, når man steger, bager, griller eller fritter kulhydratrige fødevarer ved temperaturer på over 120°C og høje koncentrationer er fundet i f.eks. kartoffelchips, pomfritter, kiks, morgenmadsprodukter og kaffe. Indtagelse af fødevarer med højt indhold af akrylamid under graviditeten var associeret med lavere gennemsnitlig fødselsvægt og mindre hovedomkreds i studier af 1.100 nyfødte. Forskellen var 132 g i fødselsvægt og 0,33 cm i hovedomkreds ved sammenligning af gruppen med højst indtag med gruppen med lavest indtag. Akrylamideksponering blev analyseret via hæmoglobinaddukter i navlestrengsblod og spørgeskemaoplysninger.

Niveauet af "bulky" DNA-addukter afspejler genotoksisk eksponering som følge af individuel absorption af f.eks. PAH'er og stegemutagener, oksidativt stress, metabolisme og interaktion med DNA. I studier med voksne er høje niveauer associeret med øget risiko for kræft.

"Bulky" DNA-addukter blev analyseret med <sup>32</sup>P-postlabeling metoden i 229 maternelle prøver og 612 navlestrengsprøver. Der var "bulky" DNA-addukter i samtlige prøver. Niveauet var ens i det maternelle og føtale/navlestrengsblod og der var en signifikant positiv korrelation mellem mødrenes og de nyfødtes niveauer. Det indikerer, at "bulky"

DNA-addukt dannede eksponeringer krydser placenta og medfører effekter på DNA før fødslen i samme størrelsesorden som hos de nyfødtes mødre. Der var en sammenhæng mellem højere bulky DNA adduktniveauer og lavere fødselsvægt i de nordeuropæiske lande (England, Danmark og Norge), men ikke i Spanien og Grækenland. Der var en stærkere sammenhæng i den gruppe, som havde et lavt indtag af frugt og grønt.

Indtag af fisk og animalske fødevarer kan resultere i udsættelse for dioxin og dioxin-lignende stoffer. Plasma fra 791 maternelle og 269 navlestrengsblodprøver blev analyseret for dioxiner og dioxin-lignende stoffer via Dioxin-Responsive Chemically Activated Luciferase eXpression (DR CALUX®) bioassay.

Plasma dioxin-lignende aktiviteten (pg CALUX-TEQ/g lipid) var højere hos mødre sammenlignet med nyfødte og korrelationen mellem de maternelle og navlestrengsblod var moderat (Spearman's rho=0,18). Der var en sammenhæng mellem højere DR-plasmaaktivitet og kortere gestationslængde.

## Litteratur

von Stedingk H, Vikström AC, Rydberg P, Pedersen M, Nielsen JKS, Segerbäck D, Knudsen LE, Törnqvist M. *Analysis of hemoglobin adducts from acrylamide, glycidamide and ethylene oxide in paired mother/cord blood samples from Denmark* Chem Res Toxicol. 2011;24:1957-65.

Pedersen M, von Stedingk H, Botsivali M, Agramunt S, Alexander J, Brunborg G, Chatzi L, Fleming S, Fthenou E, Granum B, Gutzkow KB, Hardie LJ, Knudsen LE, Kyrtopoulos SA, Mendez MA, Merlo DF, Nielsen JK, Rydberg P, Segerbäck D, Sunyer J, Wright J, Törnqvist M, Kleinjans JC, Kogevinas M, and the NewGeneris Consortium. *Birth Weight, Head Circumference, and Prenatal Exposure to Acrylamide from Maternal Diet: The European Prospective Mother-Child Study (NewGeneris)*. Environ Health Perspect 2012; 120(12):1739-45.



---

Pedersen M, Schoket B, Godschalk RW, Wright J, Stedingk Hv, Törnqvist M, Sunyer J, Nielsen JK, Merlo DF, MendezMA, Meltzer HM, Lukács V, Landström A, Kyrtopoulos SA, Kovács K, Knudsen LE, Haugen M, Hardie LJ, Gutzkow KG, Fleming S, Fthenou E, Farmer PB, Espinosa A, Chatzi L, Brunborg G, Brady N, Botsivali M, Arab K, Anna L, Alexander J, Agramunt S, Kleinjans JS, Segerbäck D, Kogevinas M. *Bulky DNA Adducts in Cord Blood, Maternal Fruit-and-Vegetable Consumption and Birth Weight in a European Mother-Child Study (NewGeneris)*. *Environ Health Perspect* (accepted).

## Miljøkemikalier i fostervand og risiko for udvikling af autisme

Af Eva Cecilie Bonefeld-Jørgensen, Centre for Arctic Health, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet  
[ebj@mil.au.dk](mailto:ebj@mil.au.dk)

**Background:** An increasing tendency of neurodevelopmental disorders such as Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Autism Spectrum Disorder (ASD) has been shown. Evidence has already been accumulated that some non-inherited factors, exposure to environmental pollutants and neurotoxins are associated with ASD. An early study suggested that parental occupational exposure to chemicals may be associated with ASD. Some environmental pollutants can interfere with the endocrine system acting as endocrine disrupting compounds (EDCs). Perfluorinated compounds (PFCs) were reported to have adverse effects on the neurodevelopment. Some elements and heavy metals, such as Fe, Cu, Zn, Se, I, As, Cd, Pb and Mn, might influence the nervous system development.

**Aim:** The purpose of this study was to 1) investigate the presence and activity of EDCs in amniotic fluid (AF), and 2) to perform a case-control study to investigate the hypothesis that an increased risk for ASD is linked to prenatal exposure to EDCs and heavy metals.

**Method:** Amniotic fluid samples from 75 ASD case (62 boys, 13 girls) and 135 frequency matched controls (109 boys, 26 girls) were

included. PFCs, heavy metals and trace elements levels were determined. The combined endogenous hormones and EDCs-induced receptor transactivities (tac) including the estrogen- (ER-tac), androgen- (AR-tac), aryl hydrocarbon (dioxin-like)- receptor (AhR-tac) were assessed using luciferase reporter gene bioassays; effects on thyroid hormone (TH) -dependent GH3 cell proliferation (TH-like activity) using the T-screen assay, and the corresponding receptor ligand equivalents (ER-EEQ, AR-AEQ, AhR-TEQ and TR-T3EQ) were calculated. The endogenous estrogens and androgens were measured by commercial ELISA kits. The analyzed PFCs were grouped as perfluorosulfonated acids ( $\sum$ PFSA) (includes Perfluorooctane sulfonate (PFOS), and perfluorocarboxylated acids ( $\sum$ PFCA) (includes perfluorooctanoic acid (PFOA). The independent Student T-test was used to analyze the differences of biomarkers between the ASD cases and the controls. Unconditional logistical regression analysis under adjustment for the potential confounders was used to estimate the odds ratio (OR) and 95 % confidence interval (95 % CI).

**Results:** *Perfluorinated compounds (PFCs):* The ASD cases had significantly lower concentrations of PFOS and  $\sum$ PFSA. After adjustment the PFOS levels were significantly negatively associated with the risk for ASD at higher level of PFOS (95 % CI = 0.24(0.07-0.90)). In contrast, the levels of PFOA and  $\sum$ PFCA were significantly higher in ASD cases in the second quartile. But no significant odds ratio for ASD was observed. For total PFCs (sumPFSA + sumPFCA), a non-significant higher risk of ASD was observed in the second quartile (OR (95 % CI = 1.39 (0.33-5.83)).

*Trace elements and heavy metals:* In the ASD cases, the Fe level was significantly lower in the third quartile cases, and also lower concentrations of the nutritional elements such as Cu, Zn and Se was found for cases; whereas higher concentration of toxic elements such as As and Pb was found. Although, significantly higher risk of ASD at the level of Mn (OR = 14-28, p

---

<0.05) was observed, the ASD risk significantly decreased with increasing Mn levels. The trend of decreased ASD risk with increasing level of Se was significant. Moreover, increased levels of Cu, Zn and I decreased the ASD risk; whereas increasing Pb and As levels increased the ASD risk

*Hormones and Receptor transactivities:* No significant differences between cases and controls were observed for ER-tac, AR-tac and AhR-tac. A non-significantly higher dioxin-like toxicity (AhR-TEQ) was found for the ASD cases. Dividing into quartiles and adjustments for potential confounders, a higher risk of ASD was significantly related to the combined androgenic equivalents (AR-AEQ) (OR (95 % CI) = 2.49(1.03-6.03)). Non-significantly increased risk of ASD related to AhR-TEQ levels was observed (OR (95 % CI) = 1.45 (0.39-5.41)). In the third quartile, the TH-T3EQ equivalent of the ASD cases was significantly lower, and the TR-T3EQ was significantly negatively associated with ASD.

**Summary:** PFCs are found in the amniotic fluid, indicating that some PFCs can cross the placenta and thus the fetus is potentially exposed to these PFCs. The sum PFC levels in the ASD cases differed from the controls with a non-significant risk for ASD at higher levels, further studies are warranted. For cases, a tendency of higher level of toxic elements including As and Pb but lower levels of nutritional elements such as Fe, Cu, Zn and Se was observed. A positive significant relation between the combined (endogenous + EDCs) androgenic equivalent, higher dioxin-like equivalent but inverse correlation to the combined TH equivalent in the cases suggests that prenatal exposure to the EDCs might play a role in the development of autism. However, further elucidating studies are needed. Thus, the present study suggests that environmental chemicals and their biological activities in the AF might be a risk factor for the development of ASD.

## Prænatal pesticideksponering og risikofaktorer for metabolisk syndrom

Af *Helle R. Andersen*<sup>1</sup>, *Christine Wohlfahrt-Veje*<sup>2</sup>, *Christine Dalgård*<sup>1</sup>, *Lene Christiansen*<sup>1</sup>, *Katharina M. Main*<sup>2</sup>, *Christine Nellemann*<sup>3</sup>, *Tina K. Jensen*<sup>1</sup>, *Niels E. Skakkebak*<sup>2</sup> og *Philippe Grandjean*<sup>1</sup>  
[HRAndersen@sdu.dk](mailto:HRAndersen@sdu.dk)

Metabolisk syndrom er betegnelsen for en ophobning af risikofaktorer for hjerte-kar-sygdomme og type 2-diabetes, hvoraf insulin-resistens, overvægt og fedme - især abdominal fedme samt forhøjet blodtryk er centrale faktorer. Forekomsten af metabolisk syndrom og de relaterede følgesygdomme er steget markant i takt med stigningen i overvægt og fedme i de seneste årtier. Fysisk inaktivitet og fedtholdig kost er, sammen med genetisk disposition, væsentlige årsagsfaktorer, men der er stigende dokumentation for at også eksponering for forureningsstoffer kan spille en rolle - især hvis eksponeringen sker allerede i fostertilstanden. Mekanismerne bag en sådan sammenhæng er endnu ikke afklaret, men gen-miljøinteraktion medieret af epigenetiske mekanismer, der ændrer gen-ekspressionen, er en mulighed.

Genet *PONI* koder for enzymet paraoxonase 1 (PON1). Enzymet syntetiseres i leveren men overføres til blodbanen, hvor det transporteres bundet til HDL. Enzymet menes at beskytte mod åreforkalkning ved at hæmme oxidationen af LDL. Udover den antioxidative virkning har enzymet også esteraseaktivitet og hydrolyserer forskellige kemikalier, herunder organofosfat-pesticider. En hyppig polymorfi i *PONI*-genet, hvor glutamin(Q) udskiftes med arginin (R) i position 192 i kodningsregionen, påvirker

---

<sup>1</sup> Afdeling for Miljømedicin, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet, Odense.

<sup>2</sup> Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet.

<sup>3</sup> Fødevareinstituttet, Afdeling for Toksikologi og Risikovurdering, Danmarks Tekniske Universitet.

---

begge egenskaber. Vi ønskede derfor at undersøge, om der var en interaktion mellem PON1 Q192R genotypen og prænatal eksponering for pesticider med hensyn til udvikling af kardiovaskulære risikofaktorer hos børn i skolealderen.

Undersøgelsen er baseret på en kohorte af børn, hvis mødre blev inkluderet i starten af deres graviditet i perioden 1996-2001. Nogle af mødrene var erhvervsmæssigt eksponeret for pesticider ved at arbejde i væksthusegartnerier. Gravide kvinder, der arbejdede i væksthuse blev kategoriseret som høj, medium eller ikke erhvervsmæssigt udsat for pesticider på baggrund af detaljerede oplysninger om arbejdsforhold og brug af pesticider fra kvinden selv og arbejdsgiveren. Børnene blev undersøgt første gang da de var tre måneder gamle og har været undersøgt flere gange siden. De resultater, der præsenteres her, stammer fra undersøgelse af børnene i 6-11 års alderen.

*PON1*-genotypen blev bestemt for 141 børn, hvoraf 88 var prænatalt pesticideksponerede og 53 var ueksponerede. Normalgenet, PON1 192 QQ, optrådte hos 80 af børnene, mens 51 havde et R-allel og 10 børn havde to R-alleler. Børn med et og to R-alleler blev betragtet som en gruppe i dataanalyserne. Vi fandt, at børn, som var prænatal eksponeret for pesticider og bærer af PON1192 R-allelet, havde højere blodtryk, BMI, abdominal omkreds, kropsfedt procent, og serumkoncentration af forskellige metaboliske biomarkører (f.eks. leptin og IGF-1) end ikke-eksponerede børn. Hos børn med PON1 192 QQ genotypen var der ingen effekt af prænatal pesticideksponering på disse parametre. Vores resultater tyder på en gen-miljø interaktion mellem prænatal pesticideksponering og PON1 genotype, som finder sted allerede i fostertilstanden og som påvirker udviklingen af metaboliske og kardiovaskulære risikofaktorer senere i livet. Resultaterne viser også, at en særligt genetisk sårbar undergruppe af befolkningen kan være påvirket af en eksponering, selvom det ikke er tydeligt i hele befolkningen.

## Sønner af bygningsmalere og gartneriarbejdere og risiko for infertilitet

Ramlau-Hansen C<sup>1</sup>, Stoltenberg C<sup>4</sup>, Hougaard KS<sup>2</sup>, Parner E<sup>1</sup>, Toft G<sup>1</sup>, Thulstrup AM<sup>1</sup>, Hansen J<sup>3</sup>, Bonde JP<sup>4</sup>  
[ksh@arbejdsmiljoforskning.dk](mailto:ksh@arbejdsmiljoforskning.dk)

Fra dyreforsøg ved man, at visse kemiske stoffer kan beskadige arvematerialet i sædceller uden dog at ødelægge sædcellens evne til at befrugte et æg. Konsekvensen kan f. eks. være abort, misdannelser, kræft og arvelige sygdomme hos afkommet. Indtil videre har resultaterne fra undersøgelser blandt mennesker ikke konsistent påvist en effekt af faderens eksponering for kemiske stoffer i arbejdsmiljøet på efterfølgende graviditetsudfald, måske rygning undtaget. Dette studie fokuserede på bygningsmalere og gartnere, fordi det er en stor erhvervsgruppe, som bliver udsat for eksponeringer fra en vifte af stoffer med en potentiel skadelig effekt på det mandlige reproduktionssystem.

**Studiet:** 22.978 mænd indgik i studiet. De var født i Danmark i årene 1965-1984, og deres fædre havde arbejdet som bygningsmalere, gartnere, murere, tømrere eller elektrikere året før de blev født. Fædrene var altså potentielt eksponeret for stoffer i arbejdsmiljøet under dannelsen af de sædceller, der førte til sønnernes undfangelse.

Information om fædres erhverv blev indhentet fra Arbejdsmarkedets Tillægspensions (ATPs) register. Sønner blev inkluderet i dette studie, hvis fædrene havde været ansat som gartnere, bygningsmalere, murere, tømrere eller elektrikere mindst 50 % af arbejdstiden i kalenderåret før sønnernes fødsel. Sønner af fædre ansat som gartnere og bygningsmalere var eksponerede, mens sønner af fædre ansat som murere,

---

<sup>1</sup> Aarhus Universitet

<sup>2</sup> Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

<sup>3</sup> Kræftens Bekæmpelse

<sup>4</sup> Bispebjerg Hospital

---

tømrere og elektrikere udgjorde den ikke-eksponerede gruppe.

Information om sønnernes infertilitet og -behandling blev indhentet fra Landspatientregisteret (LPR) og In vitro Fertilisations (IVF)-registeret. Vi klassificerede (voksne) sønner i vores studiepopulation som infertile i forhold til forskellige definitioner.

De statistiske analyser kontrollerede for forældres alder ved undfangelse af sønnen og sønnens reproduktionshistorie og årsindkomst. Vi udførte underanalyser, bl.a. med kontrol for kvindens alder, eller med kun den tredjedel af sønnerne, hvis fædre var ansat hele arbejdstiden inden for de respektive brancher (og ikke 50 % som i hovedanalysen).

**Resultater:** Sønner af gartnere havde ikke øget risiko for infertilitet i forhold til sønner af murere, tømrere og elektrikere. Resultat var konsistent for alle definitioner af infertilitet og i underanalyserne. Sønner af bygningsmalere havde heller ikke øget risiko for infertilitet i hovedanalysen. I underanalysen med sønner af fædre, der var ansat 100 % af arbejdstiden inden for den pågældende branche, og hvor der derfor var størst sikkerhed for, at fædre rent faktisk havde været eksponerede under dannelsen af sædceller, var der tendens til lettere øget risiko for infertilitet blandt sønnerne.

**Konklusioner:** Hovedanalysen i denne landsdækkende undersøgelse med mere end 20 års opfølgning fandt ingen tegn på, at arbejde som bygningsmaler eller gartner øgede risikoen for infertilitet hos sønnerne. Det er beroligende, men det kan ikke udelukkes, at begrænsninger i data kan have undervurderet de sande associationer.

## Reference

Ramlau-Hansen CH et al. Male-mediated infertility in sons of building painters and gardeners. *A nationwide register-based follow-up study*. *Reprod Toxicol* 2012;34:522-28.

## Mødres indånding af partikler påvirker sædkvalitet hos sønner og sønnesønner – studier i mus

Kyjovska ZO<sup>1</sup>, Hemmingsen J<sup>2</sup>, Boisen AMZ<sup>1</sup>, Loft S<sup>2</sup>, Jackson P<sup>1</sup>, Wallin H<sup>1</sup>, Møller P<sup>2</sup>, Vogel U<sup>1</sup>, Hougaard KS<sup>1</sup>  
[ksh@arbejdsmiljoforskning.dk](mailto:ksh@arbejdsmiljoforskning.dk)

Toxicity of nanosized particles may differ compared to that of their larger counterparts, and this is true for ambient as well as engineered nanoparticles. Specifically, the foreseen increase in products based on nanomaterials causes concern that that these might interfere with reproductive and developmental functions. Work on developmental and reproductive toxicity of nanomaterials is still sparse and bears the impression of hypothesis generating studies. An array of different mechanisms may be at play, where some are well known in traditional developmental toxicity, whereas others relate specifically to particulate properties: i) Toxicological properties related to chemical constituents of the particles. ii) Direct effect of particles after crossing of the placenta since many small particles generate oxidative stress and inflammation. iii) Interference with placental function. iiiii) Airway exposure to particles often induce lung inflammation, and resulting mediators might affect or cross the placenta and thereby interfere with foetal development.

Most studied ENPs have been shown to interfere somewhat with intrauterine development, irrespective of size and chemical composition. Gestational maternal exposure to engineered nanoparticles has so far been associated with effects in the offspring related to gene expression, function of the central nervous system, immune system, and male reproduction (1). Thus, engineered nanoparticles have been shown to adversely affect male reproductive function in mice after exposure in adulthood as

---

<sup>1</sup> National Research Centre for the Working Environment

<sup>2</sup> University of Copenhagen



---

well as after maternal exposure during foetal development.

At the National Research Center for the Working Environment we have investigated the influence of maternal airway exposure to nanosized particles during gestation on sperm counts in the male offspring in the following generation(s). The studied particles include titanium dioxide particles (TiO<sub>2</sub>, UV-Titan), carbon black (Printex90) and diesel exhaust particles (SRM 2975). The method of daily sperm production (DSP) was chosen as a reliable marker of male fertility. Maternal inhalation of diesel exhaust particles decreased DSP in the adult male F1 offspring (2). For titanium dioxide particles, maternal inhalation exposure did not affect DSP statically significantly in either the F1 or the F2 generation. For carbon black, sperm counts were unaffected in males exposed in utero, but their sons (the F2 offspring) presented with lowered sperm production.

Interestingly, the sons of females, whose mothers were exposed to carbon black in pregnancy, did not show this effect (3), indicating that the effect propagates through the male germ line. Future clarification of the effects of developmental exposure to nanoparticles and offspring reproductive capacity is needed.

## References

1. Hougaard KS, Campagnolo L. *Reproductive toxicity of engineered nanoparticles*. In: *Adverse effects of engineered nanoparticles*. Elsevier; 2012. p. 225-48.
2. Hemmingsen JG et al. *Prenatal exposure to diesel exhaust particles and effect on the male reproductive system in mice*. *Toxicology* 2009; 264(1-2):61-8.
3. Kyjovska et al. *Daily sperm production: Application in studies of prenatal exposure to nanoparticles in mice*. *Reprod Toxicol* 2013; 36:88-97.

## Resultater fra DEMOCOPES - et europæisk biomonitoringsprogram

Af Thit Aarøe Mørck og Lisbeth E. Knudsen,  
Institut for Folkesundhedsvidenskab,  
Københavns Universitet.  
[thjm@sund.ku.dk](mailto:thjm@sund.ku.dk)

DEMOCOPES er det første sammenlignende pilotstudie, der er lavet i Europa. Udgangspunktet for undersøgelsen var en fælles europæisk forskningstilgang til human biomonitoring, der blev udviklet som en del af forskningssamarbejdet COPHES. I alt 1.844 børn i alderen 6-11 år og deres mødre fra 17 europæiske lande blev undersøgt for kviksølv, cadmium og kotinin samt forskellige ftalater og bisphenol A i henholdsvis hår- og urinprøver. Mødrene gav derudover en detaljeret beskrivelse af deres levemiljø, ernæring, rygevaner samt andre oplysninger, der kunne bidrage til at forklare niveauet af de målte biomarkører. De danske prøver er blevet analyseret på specielt udvalgte laboratorier, som har været igennem en grundig kvalitetssikringsproces, som omfattede laboratoriesammenligninger (Interlaboratory Comparison Investigations - ICI) og eksterne kvalitetsvurderingsordninger (External Quality Assessment Schemes - EQUAS). Undersøgelsen er lavet som et pilotstudie og antallet af undersøgte personer er begrænset, hvorfor de målte værdier ikke direkte kan overføres til den almindelige befolkning, men er et udtryk for et udsnit af befolkningen i de 17 deltagende lande.

Der er store forskelle på de målte værdier i de forskellige lande, men generelt gælder det, at de danske resultater svarer til eller ligger under, hvad der er fundet i andre lande. Dog med undtagelse af kviksølv. Kviksølvkoncentrationerne i Danmark var højere end det europæiske gennemsnit på 0,145 µg/g hår for børn og 0,225 µg/g hår for mødre, idet de i Danmark udgjorde henholdsvis 0,249 µg/g for børn og 0,420 µg/g for mødre. De danske mødre rapporterede samtidig et større indtag af fisk end gennemsnittet for alle deltagende lande. Samlet fandt man således en sammen-



---

hæng mellem fiskeindtag og niveauet af kviksølv i hår.

Kotinin, der indikerer, hvor meget en person er udsat for tobaksrøg eller passiv rygning, varierer også betydeligt mellem landene og værdierne hænger nøje sammen med de medvirkendes angivelse af udsættelse for tobaksrøg. Cadmiumbelastningen øges ligeledes ved udsættelse for tobaksrøg. For både mødre og børn var de målte værdier af cadmium i Danmark blandt de laveste i Europa.

Resultaterne viser, at niveauerne af cadmium og kviksølv stiger med alderen. Desuden gælder det, at niveauet for mødrenes belastning af de målte stoffer er tæt forbundet med niveauet for deres børns belastning. Dette indikerer, at mødre og børn bliver eksponeret gennem de samme ting, f.eks. via kosten og/eller deres miljø.

Det er første gang denne type målinger gennemføres i Danmark, og man mangler fortsat viden om alle kilderne til de forskellige kemikalier, samt hvilke eventuelle helbredseffekter de kan have. Københavns Universitet stod for Danmarks deltagelse i samarbejde med Sundhedsstyrelsen, Miljøstyrelsen og Fødevarestyrelsen. Projektet blev finansieret delvist af EU.

**COPHES** (= **C**onsortium to **P**erform **H**uman **B**iomonitoring on a **E**uropean **S**cale). COPHES blev støttet af det 7. rammeprogram for forskning i EU (DG Research - No. 244237).

**DEMOCOPHES**: Demonstration of a study to coordinate and perform human biomonitoring on a European scale. DEMOCOPHES blev støttet af LIFE + 2009 (DG Environment - LIFE09 ENV/BE/000410) og i Danmark yderligere af de tre ministerier: Miljøministeriet, Sundhedsministeriet og Fødevareministeriet.

## Hormonforstyrrende stoffer i urin fra mødre og børn

Af *Hanne Frederiksen<sup>a</sup>*, *Jeanette Kolstrup Søgaard Nielsen<sup>b</sup>*, *Thit Aarøe Mørck<sup>b</sup>*, *Pernille Winton Hansen<sup>b</sup>*, *Janne Fangel Jensen<sup>b</sup>*, *Ole Nielsen<sup>a</sup>*, *Anna-Marie Andersson<sup>a</sup>* og *Lisbeth E. Knudsen<sup>b</sup>*

[hanne.frederiksen@regionh.dk](mailto:hanne.frederiksen@regionh.dk)

I Danmark såvel som i resten af verden har der gennem de senere år været fokus på de hormonforstyrrende stoffer. Hormonforstyrrende stoffer optages ved indånding, gennem huden og via vores kost. Nogle phthalater, parabener og phenoler har vist hormonforstyrrende effekter i dyreforsøg, og er også mistænkt for at være involveret i reproduktionsproblemer hos mennesker. Phthalaterne er plastblødgørende stoffer, der kan findes i utallige produkter lige fra legetøj, kosmetik og byggematerialer til medicinsk udstyr. Bisphenol A er hovedbestanddelen i polycarbonatplast og bruges til hårde klare plastbeholdere og plastikoverflader på industriprodukter. Parabenerne og phenoler som f.eks. triclosan er antimikrobielle konserveringsmidler, som især anvendes i kosmetik, desinfektionsmidler og medicinalvareindustrien. Andre phenoler, f.eks. benzophenon-3, anvendes som UV-filter i adskillige forbrugerprodukter, mens chlorophenolerne og phenylphenolerne bl.a. bruges som bekæmpelsesmidler i landbruget.

Vi udsættes således alle for hormonforstyrrende stoffer i hverdagen, men viden om kilderne til eksponering og biomonitoring af hormonforstyrrende stoffer i forskellige dele af den danske befolkning er stadig meget begrænset. Derfor har vi i et nyt studie (1) undersøgt danske børn og deres mødres eksponering for syv parabener, ni phenoler og metabolitter af otte forskellige phthalater (2).

---

<sup>a</sup> Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet;

<sup>b</sup> Afdeling for Miljø og Sundhed, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

---

Morgenurinprøver fra 6-11 årige danske børn og deres mødre blev indsamlet fra i alt 145 mor-barn par i et landområde på Sjælland og et byområde tæt på København. Ved hjælp af væskechromatografi-tandem-massespektrometri (LC-MS/MS) blev indholdet af parabener, phenoler og phthalatmetabolitter analyseret og det daglige indtag efterfølgende beregnet.

To parabener, seks phenoler og metabolitter fra seks af phthalaterne blev målt i mere end hhv. 50 %, 75 % og 90 % af urinprøverne. Således blev børnene og deres mødre generelt udsat for flere af disse stoffer på samme tid.

Generelt var mediankoncentrationerne i urinprøverne lave (<LOD-14 µg/l for phenoler og parabener og <LOD-69 µg/l for phthalaterne), men for bl.a. dibutyl phthalat (DBP), di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), methylparaben, triclosan og benzophenon-3. Målte vi hos nogle deltagere koncentrationer, som var 100-500 gange højere end medianværdierne.

Vores undersøgelse viste også, at børnene var væsentligt mere eksponeret for bisphenol A (BPA) og nogle af phthalaterne (DBP, butylbenzyl phthalate (BBzP), DEHP og mono-isononyl phthalate (DINP)) end deres mødre. Derimod var mødre mere eksponeret for kemikalier, som ofte relateres til kosmetik og produkter til personlig pleje, såsom parabener (methylparaben, ethylparaben og propylparaben), benzophenon-3, triclosan og diethyl phthalat (DEP).

På trods af forskelle i eksponering for de forskellige kemikalier mellem børn og deres mødre observerede vi imidlertid højsignifikant korrelation mellem børn og deres mødre for alle kemikalier. Desuden var høj individuel eksponering over for et kemikalie ofte forbundet med en høj eksponering for andre af kemikalierne og muligheden for kombinationseffekter af flere samtidige eksponeringer er derfor sandsynlig.

1. Int J Hyg Environ Health (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.02.006>

2. Indsamling af urinprøver og kemisk analyse af phthalater og BPA var en del af det Europæiske DEMOCOPHES studie (demonstration of a study to coordinate and perform human biomonitoring on a European scale (FP7/2007-13, project no. 244237)). Studiet var delvist finansieret af Miljøstyrelsen, Sundhedsstyrelsen og Fødevarestyrelsen, som endvidere finansierede supplerende analyser af andre phenoler og parabenerne.

## Odense Børnekoorte

Tina Kold Jensen<sup>1</sup>, Steffen Husby<sup>2</sup> og Henriette Boye Kyhl<sup>2</sup>  
[tkjensen@health.sdu.dk](mailto:tkjensen@health.sdu.dk)

Meget tyder på, at mange sygdomme grundlægges allerede i fostertilværelsen, og det er derfor vigtigt at indsamle detaljerede oplysninger, inkl. biologisk materiale, til måling af biomarkører (inkl. hormonforstyrrende stoffer) i denne periode og derefter følge barnet.

Odense Børnekoorte er et samarbejde mellem Odense Kommune, Odense Universitetshospital og Syddansk Universitet. Alle gravide kvinder og deres partnere tilbydes deltagelse. Inklusionskriterier er, at den gravide kvinde skal være bosiddende i Odense Kommune og føde på Odense Universitetshospital eller Svendborg Sygehus. Inklusionsperioden forventes at strække sig fra januar måned 2010 til juli måned 2013. Det er målet at følge 3.000 børn og på nuværende tidspunkt er 2.478 inkluderede. Projektet strækker sig fra den tidlige graviditet, ca. 10. graviditetsuge, og løber til barnet fylder 18 år.

Den gravide kvinde besvarer et omfattende spørgeskema og får taget blodprøver i uge 10. I uge 28 besvarer hun endnu et spørgeskema og der tages urinprøve samt blodprøve eller hårprøve fra faderen. Derudover får nogle gravide lavet oral glukosebelastning. Der indsamles

---

<sup>1</sup> Syddansk Universitet, IST, Afdeling for Miljømedicin

<sup>2</sup> Odense Universitetshospital, HC Andersen Hospital, Pædiatrisk Afdeling

---

oplysninger om fødslen og samles navlesnorsblod. Barnet undersøges med vægt, længde, hudfoldstykkelser, kønsorganer (inkl. Anogenital afstand) og der tages blodprøve og moderen besvarer et spørgeskema ved 3 og 18-måneders alderen.

Vi har allerede målt phenoler, inkl. bisphenol A, phthalater samt parabener i urin hos 500 mødre, og de fleste havde målelige niveauer af disse kemikalier. Derudover er der målt fluorederede og bromerede forbindelser i serum på henholdsvis 50 og 200 kvinder.

## Nye bøger

### Ny bog om påvirkning af hjernens udvikling fra miljøforureninger

Professor Philippe Grandjean har skrevet en bog, der er udkommet her i foråret 2013, med titlen "ONLY ONE CHANCE. How Environmental Pollution Impairs Brain Development – and How to Protect the Brains of the Next Generation".

Når kemiske stoffer i miljøet ødelægger noget i en hjerne under udvikling, kan der ske skader af livslang karakter. I bogen øser forfatteren i flere eksempler af sin store viden om forskning i kemiske stoffers neurotoksiske effekter på mennesker, og i flere tilfælde refererer han personlige oplevelser af, hvordan der har vist sig symptomer på menneskers udsættelse for neurotoksiske stoffer, og hvordan forskellige kræfter i samfundet i forskellige dele af verden har reageret på de indikationer på skadelige effekter på hjernen mv., der er kommet gennem tiden. Hvis man ikke vil læse bogen fra ende til anden - den er meget engageret skrevet og spændende, hvis man interesserer sig for fortællinger om disse forløb – så kan man også anvende den til at slå op i og læse om udvalgte emner ud fra et indeks, og man kan anvende oversigten over "Chemicals known to be brain drainers".

Philippe Grandjean giver også forslag til, hvordan man kan lære af tidligere forløb med mangelfuld forebyggelse af udsættelse for

neurotoksiske stoffer. Bogen kan bestemt give stof til eftertanke både for forskere, administratører og politikere, der beskæftiger sig med miljø og sundhed.

Bogens titel: ONLY ONE CHANCE. How Environmental Pollution Impairs Brain Development - and How to Protect the Brains of the Next Generation.

212 sider.

Forfatter: Philippe Grandjean

Udgiver: OXFORD, University Press i "Environmental Ethics and Science Policy Series"

Udgivelsesår: 2013

Pris 18.99 £

<http://ukcatalogue.oup.com/p2p/endecaSearch.do?keyword=Only%20One%20Chance>

*Lis Keiding*

### Ny bog på dansk om helsefysik

Helsefysik omfatter ioniserende strålings biologiske virkninger og fysiske natur og beskæftiger sig med strålingsbeskyttelse af mennesker og miljø. Området er bredt og inddrager discipliner som biologi, fysik, kemi og matematik med flere.

Bogen Helsefysik giver en indføring i helsefysikkens mange discipliner. Det første, der fanger ens blik, udover at bogen er på dansk, er en velstruktureret indholdsfortegnelse, der gør, at bogen også kan anvendes som opslagsværk, f.eks. hvis man ønsker at læse om strålingsbiologiske virkninger eller har brug for viden om helsefysisk arbejdshygiejne.

Bogens 669 sider indeholder 16 kapitler, der hver især afsluttes med litteraturhenvisninger. Her skal blot omtales nogle få af disse. Kapitel 2 Atomernes verden beskriver således atomets opbygning, dets fysik, elektronernes placering og gennemgår det periodiske system m.m. Hertil kommer en glimrende historisk gennem-

---

gang af atombegrebet fra oldtid til nutid, som vil have interesse, ikke blot for fysikere, men også for historisk interesserede læsere. Kapitel 7 om menneskets strålingsmiljø beskriver baggrundsstråling og naturlig radioaktivitet samt menneskeskabt stråling og radioaktivitet, og kapitel 8 gennemgår strålingsbiologiske virkninger. Begge kapitler giver læseren en grundig indføring i disse to områder og hvor er det dog tilfredsstillende at kunne læse dem på dansk.

Ifølge det indledende kapitel 1 er bogen udarbejdet specielt til brug ved uddannelsen af helseassistenter på Risø og i Dansk Dekommissionering og indgår endvidere som en del af pensum i den helsefysiske undervisning på DTU Risø og Dansk Dekommissionering. Den kan med fordel anvendes ved undervisningen i helsefysik på gymnasier samt anvendes på universiteter, der udbyder kurser i helsefysik m.m.

Per Hedemann Jensen et al. Helsefysik, Nyt Teknisk Forlag, januar 2013.

Pris 495 kr. og som e-bog 449 kr.

<http://nyttf.dk/Search.aspx?search=Helsefysik>

*Hilde Balling*

---

## Set på internet

### Rapporter

#### Abstracts, proceedings og rapporter fra kongresser og workshops

International Congress on Safety of Engineered Nanoparticles and Nanotechnologies SENN 2012. Programme and Abstracts, Finnish Institute of Occupational Health.  
[http://www.ttl.fi/en/publications/Electronic\\_publications/Pages/SENN2012.aspx](http://www.ttl.fi/en/publications/Electronic_publications/Pages/SENN2012.aspx)

Rapport fra ECNIS2 workshop, 26. oktober 2012.  
[http://www.ecnis.org/index.php?option=com\\_content&task=view&id=1604&Itemid=83](http://www.ecnis.org/index.php?option=com_content&task=view&id=1604&Itemid=83)

Præsentationer:

Seminar om grænseværdier på DTU Fødevareinstituttet den 31. januar 2013.  
<http://www.food.dtu.dk/Nyheder/Nyhed?id={5DE8BFD5-0989-423E-A5BF-61D9FE1C63DE}>

7th International NIR Workshop, 9-11 May 2012, Edinburgh, UK. Videoer af præsentationer.  
<http://www.icnirp.de/NIR2012/NIR2012video.html>

Workshop: Safe handling of nanomaterials at workplaces - Practical Guidance for the Safe Use of Nanomaterials 27./28.11.2012 i Berlin.  
<http://www.baua.de/en/Topics-from-A-to-Z/Hazardous-Substances/Workshops/Nano-2012/Nano-2012.html>

### Børn

Miljøhælsorapport 2013 - om barns helb. IMM Stockholm, april 2013.  
<http://ki.se/ki/jsp/polopoly.jsp?d=38309&a=163958&l=sv>

### Forskning

Evaluering af det strategiske forskningsprogram NABIIT, marts 2013.  
<http://fivu.dk/publikationer/2013/evaluation-of-the-strategic-research-programme-nabiit-pdf>

New Concepts of Researcher Mobility - a comprehensive approach including combined/part-time positions, ESF Science Policy Briefing 49, april 2013.  
<http://www.esf.org/publications/science-policy-briefings.html>

Research Infrastructures in the European Research Area, European Science Foundation, marts 2013.  
<http://www.esf.org/publications.html>

Strategisk forskning - Principper og virkemidler, januar 2013.  
<http://fivu.dk/publikationer/2013/strategisk-forskning-principper-og-virkemidler-1-januar-2013>

700 mio. kr. til forskning i samfundsudfordringer i 2013, Styrelsen for Forskning og Innovation, januar 2013.  
<http://fivu.dk/publikationer/2013/700-mio-kr-til-forskning-i-samfundsudfordringer-i-2013>

---



---

## Fødevarerforureninger

The 2010 European Union Report on Pesticide Residues in Food, EFSA, marts 2013.  
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3130.htm>

## Indeklima

Systematisering av erfaringer med passivhus, SINTEF Byggforsk, 2012.  
<http://www.sintef.no/Presserom/Pressemeldinger/Passivhus---et-robust-bygningskonsept/>

## Kemiske stoffer

Children and Chemical Safety, Kemikalieinspektionen i Sverige, Rapport Nr 3/12.  
[http://www.kemi.se/Documents/Publikationer/Trycksaker/Rapporter/Rapport3\\_12.pdf](http://www.kemi.se/Documents/Publikationer/Trycksaker/Rapporter/Rapport3_12.pdf)

Developmental toxicity effects in experimental animals after mixed exposure to endocrine disrupting pesticides, Pesticides Research No. 141, Miljøstyrelsen, 2012.  
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2012/June/978-87-92779-72-4.htm>

Environmental and Health Risk Assessment of Perfluoroalkylated and Polyfluoroalkylated Substances (PFASs) in Sweden, IMM, Stockholm, 2012.  
<http://ki.se/ki/jsp/polopoly.jsp?d=38309&a=150701&l=sv>

Is it possible to determine thresholds for the effects of endocrine disruptors? Swedish Chemicals Agency, 2013.  
<http://kemi.se/Documents/Publikationer/Trycksaker/PM/PM2-13.pdf>

Kortlægning af eksisterende viden om indtrængning af PCB fra fuger til beton - en litteraturgennemgang, Miljøprojekt nr. 1464, Miljøstyrelsen, 2013.  
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publikationer/2013/Februar/978-87-92903-86-0.htm>

Kortlægning af forekomst af PPD, PTD samt andre allergifremkaldende hårfarvestoffer i hårfarver. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 121, Miljøstyrelsen, 2013.  
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publikationer/2013/Februar/978-87-92903-91-4.htm>

Kortlægning samt miljø- og sundhedsmæssig vurdering af nonylphenol og nonylphenolethoxylater i tekstiler. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 120, Miljøstyrelsen, 2013.  
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publikationer/2013/Januar/978-87-92903-69-3.htm>

The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 146. Polychlorinated biphenyls (PCBs). Arbete och Hälsa 2012;46(1):1-181.  
<http://ki.se/ki/jsp/polopoly.jsp?d=38309&a=140426&l=sv>

Polycyclic aromatic hydrocarbons - Harmful to the Environment! Toxic! Inevitable?  
Umweltbundesamt, 2012.  
<http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-medien-e/4395.html>

Nye kontaminanter med relevans for det grønlandske miljø. Teknisk rapport nr. 19, DCE, Aarhus Universitet, 2013.  
<http://www2.dmu.dk/Pub/TR19.pdf>

---

Selected Plasticisers and Additional Sweeteners in the Nordic Environment. TemaNord 2013:505.  
<http://www.norden.org/sv/publikationer/publikationer/2013-505>

State of the science endocrine disrupting chemicals – 2012, WHO og UNEP, 2013.  
<http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>

Study of the Environmental Impacts of Packagings Made of Biodegradable Plastics, Umweltbundesamt, 2013.  
<http://www.uba.de/uba-info-medien-e/4446.html>

Survey and environmental and health assessment of nonylphenol and nonylphenlethoxylates in textiles, Survey on chemical substances in consumer products no. 120, Miljøstyrelsen, 2013.  
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2013/February/978-87-92903-94-5.htm>

Survey of alkylphenols and alkylphenol ethoxylates - Part of the LOUS-review. Environmental Project No. 1470, Miljøstyrelsen, april 2013.  
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2013/April/978-87-92903-99-0.htm>

Survey of 1,4-benzenediol (2,5-di-tert-butylhydroquinone) - Part of the LOUS review. Environmental Project No. 1477, Miljøstyrelsen, april 2013.  
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2013/April/978-87-93026-05-6.htm>

Survey of Bisphenol A and Bisphenol-Adiglycidylether polymer - Part of the LOUS-review. Environmental Project No. 1483, Miljøstyrelsen, april 2013.  
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2013/April/978-87-93026-14-8.htm>

Survey of cadmium and cadmium compounds - Part of the LOUS-review. Environmental Project Nr. 1471, Miljøstyrelsen, april 2013.  
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2013/April/978-87-92903-05-1.htm>

Survey of cybutryne - Part of the LOUS-review. Environmental Project No. 1476, Miljøstyrelsen, april 2013,  
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2013/April/978-87-93026-04-9.htm>

Survey of 1,6 hexandioldiglycidylether - Part of the LOUS-review. Environmental Project No. 1472, Miljøstyrelsen, april 2013.  
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2013/April/978-87-93026-00-1.htm>

Survey of methanol - Part of the LOUS-review. Environmental Project No. 1473, Miljøstyrelsen, april 2013.  
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2013/April/978-87-93026-01-8.htm>

Survey of parabens - Part of the LOUS-review. Environmental Project No. 1474, Miljøstyrelsen, april 2013.  
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2013/April/978-87-93026-02-5.htm>

Survey of PFOS, PFOA and other perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances - Part of the LOUS-review. Environmental Project No. 1475, Miljøstyrelsen, april 2013.  
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2013/April/978-87-93026-03-2.htm>

---

---

## Luftforurening

Air pollution by ozone across Europe during summer 2012, EEA, januar 2013.

<http://www.eea.europa.eu/publications/air-pollution-by-ozone-across-EU-2012>

EEA Signals 2013 - Every breath we take, EEA, april 2013.

<http://www.eea.europa.eu/publications/eea-signals-2013>

The impact of international shipping on European air quality and climate forcing, EEA Technical report No 4/2013.

<http://www.eea.europa.eu/publications/the-impact-of-international-shipping>

Luftforurening fra togdrift i byområder. Miljøprojekt nr. 1484, Miljøstyrelsen, 2013.

<http://www.mst.dk/Publikationer/Publikationer/2013/Maj/978-87-93026-15-5.htm>

Potential Air Toxics Hot Spots in Truck Terminals and Cabs, Research Report 172, The Health Effects Institute, december 2012.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=393>

Review of evidence on health aspects of air pollution - REVIHAAP. First results, WHO Europe, 2013.

<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2013/review-of-evidence-on-health-aspects-of-air-pollution-revihaap>

Selective Detection and Characterization of Nanoparticles from Motor Vehicles, Research Report 173, The Health Effects Institute, februar 2013.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=402>

Understanding the Health Effects of Ambient Ultrafine Particles, The Health Effects Institute, 2013.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=394>

## Nanomaterialer

Characterisation of substances at nanoscale as background for the regulation in the framework of the regulation (EC) No. 1907/2006 (REACH,) the Federal Institute for Occupational Safety and Health, 2013.

[http://www.baua.de/en/Publications/Expert-Papers/F2261-2.pdf;jsessionid=B4D880C59197DD6C1B0E279616B73DDA.1\\_cid380?\\_blob=publicationFile&v=6](http://www.baua.de/en/Publications/Expert-Papers/F2261-2.pdf;jsessionid=B4D880C59197DD6C1B0E279616B73DDA.1_cid380?_blob=publicationFile&v=6)

Information Requirements for nanomaterials - IRNANO ,Miljøprojekt nr. 1469, Miljøstyrelsen 2013.

<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2013/March/978-87-92903-51-8.htm>

Interpretation and implications of the European Commission's definition on nanomaterials, RIVM 2012.

[http://www.rivm.nl/Bibliotheek/Wetenschappelijk/Rapporten/2012/juni/Interpretation\\_and\\_implications\\_of\\_the\\_European\\_Commission\\_s\\_definition\\_on\\_nanomaterials](http://www.rivm.nl/Bibliotheek/Wetenschappelijk/Rapporten/2012/juni/Interpretation_and_implications_of_the_European_Commission_s_definition_on_nanomaterials)

Nanomaterials and REACH - Background Paper on the Position of German Competent Authorities, Umweltbundesamt, januar 2013.

<http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-medien-e/4328.html>

## Nyhedsbreve

IFEH Newsletter, januar 2013.

[http://www.ifeh.org/docs/ifeh\\_newsletter/IFEH\\_Newsletter\\_Jan13.pdf](http://www.ifeh.org/docs/ifeh_newsletter/IFEH_Newsletter_Jan13.pdf)

---

Newsletters fra European Science Foundation.

<http://www.esf.org/media-centre/newsletters.html>

Det Strategiske Forskningsråds nyhedsbrev, marts 2013.

<http://fivu.dk/aktuelt/nyheder/2013/det-strategiske-forskningsrads-nyhedsbrev-marts-2013>

UMID: Environment and Human Health - Information Service 1/2013.

<http://www.umweltbundesamt.de/umid-e/index.htm>

WHO/UNEP CEH newsletter, februar 2013.

[http://www.who.int/heca/infomaterials/hecanet\\_february2013.pdf](http://www.who.int/heca/infomaterials/hecanet_february2013.pdf)

### **Risikovurdering**

Risk assessment of developmental neurotoxicity: Evaluation of the OECD TG 426 test guideline and guidance documents, IMM-rapport 1/2013.

<http://ki.se/ki/jsp/polopoly.jsp?d=38309&a=161825&l=sv>

### **Støj**

Forskkel mellem genevirkning af motorvejsstøj og støj fra andre veje. Arbejdsrapport nr. 1, Miljøstyrelsen 2013.

<http://www.mst.dk/Publikationer/Publikationer/2013/Februar/978-87-92903-95-2.htm>

Nattstøj og søvnforstyrrelser. Utredning av indikator og grunnlag for nasjonalt mål for reduksjon av søvnforstyrrelser på grunn av støy. Rapport 2013:1, Folkehelseinstituttet i Norge.

[http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content\\_6502&Main\\_6157=6246:0:25,5498&Content\\_6502=6259:103122:25,5498:0:6634:9:::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6502&Main_6157=6246:0:25,5498&Content_6502=6259:103122:25,5498:0:6634:9:::0:0)

### **Vandforurening**

Forebygging av legionellasmitte - en veiledning Vannrapport 118, Folkehelseinstituttet i Norge 2012.

[http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content\\_6502&Main\\_6157=6246:0:25,5498&Content\\_6502=6259:102022:25,5498:0:6634:19:::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6502&Main_6157=6246:0:25,5498&Content_6502=6259:102022:25,5498:0:6634:19:::0:0)

### **Årsberetninger**

Danmarks Forskningspolitiske Råds årsrapport 2012, marts 2013.

<http://fivu.dk/publikationer/2013/danmarks-forskningspolitiske-rads-arsrapport-2012>

Det Strategiske Forskningsråds Årsskrift 2012/2013, marts 2013.

<http://fivu.dk/publikationer/2013/det-strategiske-forskningsrads-arsskrift-2012-2013>

Årsberetning 2012 fra Arbejds- og Miljømedicinsk afdeling, BBH.

[http://www.bispebjerghospital.dk/NR/rdonlyres/CDAAE8EF-99E4-4388-AA3F-80D76F40C07B/0/Aarsberetning\\_AMED\\_2012.pdf](http://www.bispebjerghospital.dk/NR/rdonlyres/CDAAE8EF-99E4-4388-AA3F-80D76F40C07B/0/Aarsberetning_AMED_2012.pdf)

Årsrapport for Styrelsen for Forskning og Innovation 2012, april 2013.

<http://fivu.dk/publikationer/2013/arsrapport-for-styrelsen-for-forskning-og-innovation-2012>

---

**Andre**

Environmental Decisions in the Face of Uncertainty, Institute of Medicine of the National Academies, februar 2013.

<http://www.iom.edu/Reports/2013/Environmental-Decisions-in-the-Face-of-Uncertainty.aspx>

Environmental pressures from European consumption and production, EEA, marts 2013

<http://www.eea.europa.eu/publications/environmental-pressures-from-european-consumption>

Late lessons from early warnings: science, precaution, innovation. EEA Report No 1/2013.

<http://www.eea.europa.eu/publications/late-lessons-2>

Nordisk miljøhandlingsprogram 2013–2018

<http://www.norden.org/sv/publikationer/publikationer/2012-763>



---

## Kalender 2013

Der kan laves til møder og konferencer via adressen:

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

### Juni

1.-3. juni: 6th International Congress on Environmental Medicine, Madrid, Spanien.

2.-7. juni: Gordon Research Conference. Environmental Nanotechnology, Stowe, VT, USA.

3.-5. juni: Air Pollution 2013. 21st International Conference on Modelling, Monitoring and Management of Air Pollution, Siena, Italien.

4.-7. juni: 10th International Particle Toxicology Conference, Düsseldorf, Tyskland.

9.-13. juni: Neurotoxicology Association Meeting: Neurodevelopmental Basis of Health and Disease, Holland.

14.-17. juni: 19th International interdisciplinary conference on the environment, Portland, Oregon, USA.

17.-20. juni GIS in Public Health Conference, Miami, FL.

18.-21. juni: 23rd Conference on Epidemiology in Occupational Health, Utrecht, Holland.

22.-26. juni: EAACI WAO World Allergy & Asthma Congress, Mailand, Italien.

23.-26. juni: 17th ETH-Conference on Combustion Generated Nanoparticles, Zurich, Schweiz.

30. juni - 4. juli: ICTXIII (XIII International Congress of Toxicology) Coex, Seoul, Korea.

### Juli

3.-5. juli: 8th International conference on the environmental Effects of nanoparticles and nanomaterials, Aix-en-Provence, Frankrig.

21.-25. juli: The 5th Congress of European Microbiologists, Leipzig, Tyskland.

21.-26. juli: 32nd International Symposium on Free Radicals, Potsdam, Tyskland.

21.-27. juli: ICCE-21: 21st Annual International Conference on Composites or Nano Engineering Tenerife, Spanien.

28. juli - 2. august: 11th ICMGP International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Edinburgh, Scotland.

### August

11.-14. august: European Congress of Epidemiology, Aarhus.

13.-16. august: 4th Colombian Meeting and International Conference on Air Quality and Public Health, Bogota, Colombia.

14.-17. august: International Congress on Pathogens at the Human-Animal Interface (ICOPHAI): One Health for Sustainable Development, Porto de Galinhas, Brazilien.

19.-23. august: Environment and Health - Bridging South, North, East and West Conference of ISEE, ISES and ISIAQ 2013, Basel, Schweiz.

20.-23. august: Twenty-Fifth Conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Basel, Schweiz.

20.-23. august: ISES-ISEE-ISIAQ 2013: Environment and Health - Bridging North, South, East and West, Basel, Schweiz.

26.-30. august: 33rd International Technical Meeting (ITM) on Air Pollution Modeling and Its Application, Miami, Florida, USA.

### September

1.-4. september: Congress of the European Societies of Toxicology, Interlaken, Schweiz.

1.-6. september: European Aerosol Conference (EAC 2013), Prag, Tjekkiet.

5.-9. september: Health, Society, Environment in Relation to Large-Scale Industrial Projects Nuuk, Grønland.

---

9.-11. september: International Symposium on Biological Monitoring (ISBM), Manchester, UK.

15.-18. september: Internoise 2013 Innsbruck, Østrig.

15.-19. september: 17th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter and Related Organisms, Aberdeen, UK.

16.-19. september: NIVA: Applications of Toxicology in Occupational Health, Naantali, Finland.

16.-19. september: 20th International Conference of Environmental Indicators ICEI 2013, Trier, Tyskland.

17.-20. september: NIVA: Cancer and Occupational Health, Finland.

19.-21. september: International Conference on Electromagnetic Fields, Health and Environment, Porto, Portugal.

23.-25. september: IPXI - Inhaled Particles XI, Nottingham, UK.

29. september - 4. oktober: 16th IUAPPA World Clean Air Congress, Cape Town, Sydafrika.

## Oktober

3.-4. oktober: Science for the Environment conference, Aarhus, Danmark.

13.-16. oktober: NIVA: Work - a Risk Factor or Trainer for Cardiovascular Health? Focus on Prevention and Workability, Hanasaari, Espoo, Finland.

15.-18. oktober: IAQ 2013 - Environmental Health in Low Energy Buildings, Vancouver, Canada.

29.-31. oktober: 6th International Symposium on Nanotechnology: Occupational and Environmental Health, Nagoya, Japan.

29. oktober - 1. november: The 8th International Conference on Legionella, Melbourne, Australien.

## November

3.-8. november: 11th International Conference on Environmental Mutagens, Foz Do Iguacu, Brasilien.

20.-22. november: The 7th International Conference on children's Health, Environment and Safety, Jerusalem, Israel.

## December

8. december: Nano Risk Analysis (II): What Can We Learn from Big Data Sets about the Management of Nanoscale Materials? Baltimore, MD.

## Kalender 2014

24.-28. marts: Air Quality 2014, Garmisch-Partenkirchen.

12.-16. maj: 4th iLEAPS Science Conference "Terrestrial ecosystems, atmosphere, and people in the Earth system", Nanjing, Kina.

14.-16. maj: Environmental Impact 2014, Ancona, Italien.

16.-28. maj: Water Pollution 2014, Algarve, Portugal.

28.-30. maj: Urban Transport 2014, Algarve, Portugal.

4.-6. juni: 9th International Conference on Risk Analysis and Hazard Mitigation, New Forest, UK.

14.-15. juni: Gordon Research Seminar "Noble Metal Nanoparticles" South Hadley, MA, USA.

15.-20. juni: Gordon Research Conference "Noble Metal Nanoparticles", South Hadley, MA, USA.

25.-28. juni: 12th Congress of the European Society of Contact Dermatitis, Barcelona, Spanien.

7.-9. juli: Air Pollution 2014, Rijeka, Kroatien.

7.-12. juli: Indoor Air 2014, Hong Kong.

13.-18. juli: 17th World Congress of basic and clinical Toxicology, Capetown, Sydafrika.

---

25.-28. juli: 12th Congress of the European Society of Contact Dermatitis, Barcelona, Spanien.

24.-27. august: XX World Congress on Safety and Health at Work, Frankfurt/Main, Tyskland.

24.-28. august: 26th Conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Seattle/Washington, USA.

31. august - 5. september: International Aerosol Conference 2014, Busan, Republic of Korea.

7.-10. september: EUROTOX 2014, Edinburgh, Skotland.

14.-19. september: 30th Symposia of the Collegium Internationale Allergologicum, Petersberg, Tyskland.

19.-22. oktober: 7th International Symposium: Safety and Health in Agricultural and Rural Populations: Global Perspectives (SHARP), Saskatoon, Saskatchewan, Canada.

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



Skriv til **miljø og sundhed**

skriv om forskningsresultater

skriv til synspunkt

skriv et mødereferat

send nye rapporter

husk også kalenderen

Ring, skriv eller send en e-mail til:

Hilde Balling  
Sundhedsstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S  
tlf. 72 22 74 00, lokal 77 76  
fax 72 22 74 11  
e-mail [hib@sst.dk](mailto:hib@sst.dk)

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

også hvis du bare har en god idé!