
miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed Formidlingsblad 19. årgang, nr. 2, september 2013

Læs om

prænatal eksponering for perfluorerede stoffer

PFOA/S og kolesterolniveau

Resultater fra ny dansk pollenforskning

Se også

Aktuelle rapporter

Kalender 2013-14

Indhold

Sammenhæng mellem prænatal eksponering for perfluorerede stoffer og sædkvalitet og kønshormonniveauer i en kohorte af unge danske mænd 3

Sammenhæng mellem PFOA/S i blodet og kolesterol-niveau hos danskerne. 11

Stor variation i græspollen er en udfordring i vejledningen til allergikere - resultater fra ny dansk pollenforskning 19

Kalender 2013-2014 31

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.2, september 2013.

Eftertryk mod kildeangivelse.

ISSN elektronisk 1601-4146

<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms1302.pdf>

Leder

Danske biobanker viser deres styrke som kilder til gode miljøepidemiologiske studier i de to artikler om perfluorerede stoffer i dette nummer. Efter analyser af de opbevarede prøver kan der findes sammenhæng mellem henholdsvis prænatal eksponering og sædkvalitet hos unge danske mænd i fødselskohorte fra Århus fra 1988-89 og PFOS/A i blodet og kolesterol-værdier hos voksne danske fra Kost Kræft og Helbred kohorten fra slutningen af 1990erne.

Også studier på prøver fra biobanken i Bedre Sundhed Mor Barn kohorten har bidraget med evidens for nedsat fertilitet målt ved længere time to pregnancy hos højt PFOS og PFOA eksponerede kvinder (1). Studier af brystcancerpatienter i Grønland viste en sammenhæng med højt indhold af perfluorerede stoffer i blodet (2) og tidligere på året kunne vi læse om nedsat immunforsvar efter vaccination hos færøske børn med høj eksponering for PFOS (3). Der er derfor al grund til at minimere udsættelsen for PFC, herunder PFOS, der pt. er den eneste, der er klassificeret som mistænkt for at være kræftfremkaldende (Carc2), kan skade det ufødte barn (Repr 1B) og kan skade børn, der ammes (Lact).

I oktober afholdes 5th International Workshop on Per- and Polyfluorinated Alkyl Substances - PFAS i Helsingør, hvor såvel epidemiologisk evidens som analysemetoder og biomonitoring samt regulering er på programmet.

Lisbeth E. Knudsen

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

2. Bonefeld-Jorgensen EC, Long M, Bossi R, Ayotte P, Asmund G, Kruger T, Ghisari M, Mulvad G, Kern P, Nzulumiki, P, Eric Dewailly E. Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in Greenlandic Inuit: A case control study." Environ Health 2011;10:88.

3. Grandjean P, Anderson EW, Budtz-Jorgensen E, Nielsen F, Molbak K, Weihe P, Heilmann H. Serum Vaccine Antibody Concentrations in Children Exposed to Perfluorinated Compounds. JAMA 2012;307(4): 391-7.

Sammenhæng mellem prænatal eksponering for perfluorerede stoffer og sædkvalitet og kønshormonniveauer i en kohorte af unge danske mænd

Af Anne Vested¹, Cecilia Høst Ramlau-Hansen^{1,2}, Sjurður Frodi Olsen³, Jens Peter Bonde⁴, Susanne Lund Kristensen¹, Thorhallur Ingi Halldorsson^{3,5}, Georg Becher⁶, Line Småstuen Haug⁶, Emil Hagen Ernst⁷, Gunnar Toft¹

Resumé

Perfluorerede stoffer er langsomt nedbrydelige stoffer med vand-, olie- og smudsafvisende egenskaber. Desuden mistænkes de for at være hormonforstyrrende.

To af de hyppigst forekommende perfluorerede stoffer i vores miljø er perfluorooctansyre (PFOA) og perfluorooctanesulfonat (PFOS). Stofferne kan måles i menneskers blod overalt på jorden, og de er i stand til at krydse placenta, hvilket betyder, at fosteret eksponeres via moderen under graviditeten. I dette studie undersøgte vi, hvorvidt prænatal eksponering for PFOA og PFOS har langsigtede konsekvenser for sædkvalitet og kønshormonniveauer i en kohorte af 169 unge danske mænd, hvis mødre under graviditeten indgik i en graviditetskohorte i Aarhus i 1988-89. Der var 38 % af de adspurgte sønner, der ønskede at deltage i

follow-up studiet i 2008-2009, der bl.a. omfattede aflevering af sædprøve, blodprøve samt selvmåling af testikelvolumen. Sædprøverne blev analyseret for sædkoncentration, det totale antal sædceller, sædvolumen, sædcellemotilitet og -morfologi, mens blodprøverne blev brugt til måling af kønshormonerne. Som udtryk for den prænatale eksponering brugte vi PFOA og PFOS målt i serum fra mødrene taget i 30. graviditetsuge.

Resultater fra multipel regressionsanalyse indikerede, at prænatal eksponering for PFOA var associeret med lavere sædkoncentration og total mængde sædceller og højere niveauer af kønshormonerne follikel stimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH), mens PFOS ikke var associeret med nogle af de undersøgte udfald.

Resultaterne tyder således på, at eksponering for PFOA i fosterlivet kan påvirke sædkvalitet og kønshormonniveauer senere i livet.

Baggrund

Perfluorerede stoffer er en klasse af kemikalier med unikke vand-, smuds- og olieafvisende egenskaber. Stofferne har lange halveringstider og er svært nedbrydelige på grund af deres stærke kulstof-fluor bindinger (C-F). Stofferne bioakkumulerer i fødekæden og ophobes i mennesker. Mange af dem bruges som overfladeaktive stoffer i industrielle processer og i forbrugsvarer så som fødevareremballage og tekstilimprægnering (1). Selvom der stadig er

¹ Dansk Ramazzini Center, Arbejdsmedicinsk Klinik, Aarhus Universitetshospital, Danmark

² Institut for Folkesundhed, Afdeling for Epidemiologi, Aarhus Universitet, Danmark

³ Centre for Fetal Programming, Statens Serum Institut, Danmark

⁴ Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Danmark

⁵ Faculty of Food Science and Nutrition, University of Iceland, Reykjavik, Iceland

⁶ Division of Environmental Medicine, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

⁷ Reproduktionslaboratoriet, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet, Danmark

uklarhed om, hvorledes vi mennesker eksponeres for stofferne, mener man, at den generelle befolkning i høj grad eksponeres gennem fødevarer. Endvidere mener man, at drikkevand og støv er væsentlige eksponeringskilder (2-6). To af de perfluorerede stoffer, der findes i højeste koncentrationer i mennesker, er perfluorooctansyre (PFOA) og perfluorooctanesulfonat (PFOS). Halveringstiderne for disse to stoffer i blod er henholdsvis 3,8 og 5,4 år i mennesker (7).

Studier af kønsmodne rotter og mus har indikeret, at eksponering for disse stoffer påvirker kønshormonniveauerne og sædcelleantal. Hos mennesker har man sammenholdt voksne mænds serumkoncentrationer af stofferne med deres reproduktive helbred og fundet inverse associationer mellem PFOS eller kombineret PFOA og PFOS og andelen af morfologisk normale sædceller (8-11). Desuden er der også set sammenhænge mellem eksponering for stofferne i voksenlivet og ændringer i testosteronniveau (12,13).

Da perfluorerede stoffer er i stand til at krydse placenta, er prænatal eksponering uundgåeligt. Dette er bekymrende, da man mener, at eksponering for miljøfremmede stoffer i fosterlivet potentielt kan forstyrre den føtale udvikling af reproduktionsorganerne og forårsage langsigtede konsekvenser for reproduktionskapaciteten senere i livet (14,15).

Dette studies prospektive design gav os muligheden for at undersøge hypotesen; at eksponering for PFOA og PFOS i fosterstadiet er associeret til nedsat sædkvalitet og testikelstørrelse samt ændrede kønshormonniveauer i voksenlivet.

Materialer og metoder

I 1988-1989 deltog 965 aarhusianske kvinder i en graviditetsundersøgelse. Kvinderne blev rekrutteret ved en rutineundersøgelse hos en jordemoderpraksis i Aarhus i 30. graviditetsuge, hvor de blandt andet svarede på et omfattende spørgeskema om kost og livsstilsvaner. Der blev taget en blodprøve, som siden

er blevet opbevaret i biobank (16,17). I 2008 blev de sønner, som kvinderne ventede i 1988-1989, inviteret til at besvare et internetbaseret spørgeskema, der omfattede spørgsmål om de unges mænds kost-, motions- og livsstilsvaner. I 2008-2009 blev de efterfølgende inviteret til at deltage i en opfølgingsundersøgelse, hvor de blandt andet skulle aflevere sædprøve, have taget blodprøve og måle testikelstørrelse. Af de oprindelige 468, der var blevet bedt om at udfylde internetspørgeskemaet, var der 176 unge mænd, der valgte at deltage i opfølgingsstudiet (deltagerprocent på 38 %). Sønnenne, der deltog i studiet, var mellem 19 og 21 år gamle på undersøgelsestidspunktet (18).

Sædcellekonzentration, det totale antal sædceller, sædvolumen og sædcellemotilitet blev analyseret vha. manuel tælling samt vha. computer-assisteret sædanalyse (CASA) (CRISMAS Clinical software version 4.6) ved brug af WHO's kriterier fra 1999 (18,19). Desuden blev sædcellernes morfologi undersøgt ved brug af Strikte kriterier (20). Sønnenne målte volumen af begge testikler ved brug af et orchidometer, og blodprøver fra deltagerne blev analyseret for koncentrationer af kønshormonerne testosteron, østradiol, inhibin B, seksualhormonbindende globulin (SHBG), luteiniserende hormon (LH), og follikelstimulerende hormon (FSH). Mødrenes serumkoncentrationer af PFOA og PFOS i 30. graviditetsuge målt i blodprøverne fra 1988-1989 blev brugt som udtryk for sønnernes prænatale eksponering for stofferne. De unge mænd blev inddelt i tertiler baseret på deres mødres PFOA og PFOS koncentrationer, og forskelle i sædkvalitet, testikelstørrelse og kønshormonniveauer mellem de tre grupper blev estimeret vha. nonparametriske tests i de ujusterede analyser (Wilcoxon rank-sum test) og multipel regressionsanalyse i de justerede analyser. Spearman's rank korrelationstest (ujusterede data) og multipel regressionsanalyse (justerede data) blev benyttet til tests for trends på kontinuerte eksponeringsdata.

Til regressionsanalyserne blev udfaldsvariablerne transformeret med den naturlige logaritme, og resultaterne fremstillet som procent-

Tabel 1. Sæd-, testikelstørrelse- og kønshormon karakteristika for 169 unge danske mænd stratificeret på fertilitet og mængden af sæd i forhold til PFOA i 30. graviditetsuge (reproduceret med tilladelse fra EHP)

	Median (p25–p75)					Spearmans korr. koeff. ^a	Trend p-value ^a	Justeret %vis forskel (95% CI) fra referencegruppe (lav PFOA) ^b			Justeret trend p- value ^c
	n	Lav PFOA (n=57)	Medium PFOA (n=58)	Høj PFOA (n=54)	Medium PFOA			Høj PFOA	Justeret β-koeff. ^c (SE)	Justeret trend p- value ^c	
Sædkoncentration (mill./mL)	168	33 (23–59)	46 (14–11)	30 (10–66)	-0.11	0.15	-7 (-42, 47)	-34 (-58, 5)	-0.11 (0.04)	0.01	
Totalt antal sædceller (mio.)	123	131 (59–187)	144 (59–204)	74 (31–223)	-0.15	0.10	2 (-42, 81)	-34 (-62, 12)	-0.20 (0.06)	0.001	
Sædvolumen (mL)	123	3 (2–4)	3 (2–4)	3 (2–4)	0.09	0.34	12 (-8, 41)	12 (-8, 37)	-0.01 (0.02)	0.34	
Progressive sædceller (%)	167	67 (60–77)	68 (51–90)	66 (52–72)	-0.14	0.08	-8 (-17, 1)	-8 (-16, 2)	-0.02 (0.01)	0.10	
Morfologisk normale sædceller	152	9 (5–13)	7 (4–12)	9 (4–13)	-0.06	0.54	-24 (-45, 6)	-19 (-42, 13)	-0.05 (0.03)	0.13	
Gennemsnit af højre og venstre testikelvolumen (mL)	168	15 (12–20)	15 (11–20)	15 (11–19)	-0.06	0.41	1 (-12, 16)	-6 (-18, 8)	-0.01 (0.01)	0.62	
Testosteron (nmol/L)	169	22 (15–33)	21 (17–24)	21 (18–26)	-0.03	0.70	-2 (-13, 10)	1 (-10, 12)	0.00 (0.01)	0.70	
Østrogen (pmol/l)	169	0.08 (0.08–0.11)	0.09 (0.08–0.12)	0.10 (0.08–0.12)	0.11	0.15	1 (-11, 15)	7 (-6, 21)	0.02 (0.01)	0.17	
LDL (µmol/L)	169	4.2 (3.1–5.7)	4.2 (3.1–5.2)	4.7 (3.8–5.7)	0.12	0.11	6 (-11, 27)	24 (4, 48)	0.04 (0.02)	0.03	
FSH (IU/L)	169	2.6 (1.8–3.8)	3.1 (2.4–4.2)	3.3 (2.4–4.8)	0.17	0.03	15 (-8, 44)	31 (5, 64)	0.06 (0.02)	0.01	
Laktin B (pg/mL)	169	2.4 (1.7–2.8)	2.1 (1.5–2.8)	2.3 (1.6–2.8)	-0.02	0.82	2 (-14, 21)	0 (-15, 15)	-0.02 (0.02)	0.19	
SHBG (nmol/L)	169	2.6 (2.2–4.4)	2.6 (2.0–3.3)	2.6 (2.2–3.3)	-0.03	0.72	-4 (-16, 10)	-3 (-17, 12)	-0.01 (0.01)	0.44	
FAI	169	7.3 (6.7–9.0)	8.2 (6.6–10.1)	8.1 (6.7–9.9)	0.02	0.85	2 (-11, 17)	3 (10, 18)	0.01 (0.01)	0.66	

^aSpearmans rank korrelationskoefficient og p-værdi for PFOA (kontinuerligt) og utransformeret udfald.

^bJustering: Alle multiple regressionsresultater blev justeret for: Sygdomme i reproduktionsorganerne, sømmerens BMI, sømmerens rygning, mors rygning under graviditeten og socioøkonomisk status. Sædtkoncentration, totalt antal sædceller, progressive sædceller, sædvolumen og testikelvolumen blev justeret for aldersalder, sædkoncentration blev også justeret for alder under sædopsamlingen; progressive sædceller blev også justeret for antal misfaldt for sjældent til sædanalyse og kønshormonstatus blev justeret for tidspunkt for blodprøvetagning.

^cβ-koefficienter for PFOA modelleret som en kontinuerlig variabel i en multipel lineær regressionsmodel for lin-trend og kvadratiske tendenser for de overfor bestemte kvantiler og p-værdi som en test for lineær trend.

Note: P=percentil. Antallet af deltagere i hver regressionsanalyse afbryder af udfaldsvariablen og misnings i kovariaterne.

vise forskelle mellem de tre eksponerings-tertiler med laveste tertil som referencegruppe. Resultaterne fra de multiple regressionsanalyser blev justeret for *a priori* udvalgte potentielle confoundere: Sygdomme i reproduktionsorganerne, body mass index (BMI), sønnernes rygning, mødrenes rygning under graviditeten og mødrenes socioøkonomiske status under graviditeten. Derudover blev sædkoncentration, det totale antal sædceller, sædcellemotilitet og testikelvolumen justeret for abstinens-tid, sædkoncentration blev justeret for spild ved opsamling af sædprøven, motilitet for antal minutter fra ejakulation til sædanalyse og resultaterne for kønshormonerne blev justeret for tidspunktet for blodprøvetagning. Deltagere, der oplyste at have spildt noget af sædprøven under opsamlingen blev ekskluderet fra analyser af det totale antal sædceller og sædvolumen. Alle analyser blev udført ved brug af Stata 11,2 software, og p-værdier under 0,05 blev anset for statistisk signifikante.

Resultater

Mødrenes mediane serumkoncentration af PFOA var 3,8 ng/mL mens medianen for PFOS var 21,2 ng/mL.

Justerede, men ikke ujusterede trendanalyser af associationen mellem PFOA (på kontinuert skala) og sædkoncentration og det totale antal sædceller indikerede, at højere prænatal eksponering for PFOA var associeret med lavere sædkoncentration og det totale antal sædceller. Analyserne af de procentvise forskelle mellem de tre PFOA-eksponeringsgrupper viste ikke-statistisk signifikante tendenser, der støttede ovenstående resultater fra trendanalysen. Vi fandt en forskel på 34 % i både sædkoncentration (95 % CI: -5 - 58 %) og totalt antal sædceller (95 % CI: -12 - 62 %) mellem de højst eksponerede og referencegruppen (se tabel 1). CASA-resultaterne viste samme association mellem PFOA-eksponering i fosterlivet og sædkoncentration og totalsædcelleantal som for resultaterne fra den manuelle analyse (data ikke vist).

Resultaterne fra den ujusterede analyse af sammenhængen mellem PFOA og sædcellemoti-

litet viste, at de unge mænd i den mellemste PFOA-eksponeringstertil havde statistisk signifikant lavere antal progressive sædceller end referencegruppen. Denne sammenhæng forsvandt i de justerede analyser, men i analyserne af progressive sædceller estimeret ved hjælp af CASA var højere prænatal PFOA eksponering associeret med lavere antal CASA progressive sædceller og sønnerne, der var blevet eksponeret for de højeste PFOA-koncentrationer i fosterlivet, havde 13 % (95 % CI: 2 - 23 %) færre progressive sædceller end referencegruppen.

Der var ingen sammenhæng mellem prænatal eksponering for PFOA og sædcellernes morfologi, sædvolumen eller testikelvolumen. Ujusterede analyser af sammenhængen mellem FSH og PFOA indikerede, at højere PFOA-eksponering var associeret med højere FSH-niveau. Denne association forblev statistisk signifikant i de justerede analyser, hvor sønnerne i den højeste PFOA-tertil havde 31 % (95 % CI: 5 - 64 %) højere FSH-niveau end de unge mænd i referencegruppen. For LH så vi en statistisk signifikant trend i de justerede analyser, hvilket indikerer, at højere prænatal eksponering for PFOA er associeret med højere LH i voksenlivet. Ligesom for FSH havde sønnerne i den højeste PFOA-tertil statistisk signifikant højere LH-niveauer sammenlignet med sønnerne i den laveste PFOA-tertil. Der var ingen statistisk signifikante sammenhænge mellem de øvrige kønshormoner og PFOA og ingen statistisk signifikante associationer mellem PFOS og de undersøgte udfald (se tabel 2).

Diskussion

Så vidt vi ved, er dette det første studie, hvor der er observeret sammenhæng mellem prænatal eksponering for PFOA og sædkvalitet og kønshormonniveau i voksenlivet. Vi fandt, at højere PFOA-niveauer i fosterlivet var associeret med lavere sædkoncentration og totalt antal sædceller, samt højere niveauer af kønshormonerne LH og FSH. Eksponering for PFOS i fosterudviklingen var ikke associeret med nogle af de undersøgte udfald.

Tabel 2. Sæd-, æstikelsstørrelse- og kønshormonkarakteristik for 169 unge danske mænd stratificeret på tertiler af modrenes serumkoncentration af PFOS i 30. graviditetsuge (reproduceret med tilladelse fra EHP).

	Medium (Q2) (75)				Justeret β -værdi (Q2 % CI) for reference gruppe (lav PFOS) ^a				Justeret β -koeff. (95% CI)	Justeret trend p-value ^b	
	n	Lav PFOS (n=47)	Medium PFOS (n=56)	Høj PFOS (n=66)	Medium PFOS	Høj PFOS	Medium PFOS	Høj PFOS			
Sædkoncentration (mIU/mL)	168	32 (19-38)	32 (12-62)	37 (17-94)	0.00	0.99	1.68	-24 (-54, 21)	-1 (-38, 39)	-0.01 (0.01)	0.57
Totalt antal sædceller (mil)	123	103 (55-176)	77 (42-204)	124 (50-244)	0.01	0.87	123	-56 (-64, 12)	-23 (-56, 39)	-0.02 (0.01)	0.12
Sædvolumen (mL)	123	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	0.05	0.56	123	-8 (-36, 13)	-7 (-24, 18)	0.00 (0.01)	0.58
Progressive sædceller (%)	167	66 (57-74)	67 (54-76)	63 (52-70)	-0.13	0.10	165	0 (-9, 10)	-7 (-16, 2)	0.00 (0.00)	0.17
Morfologisk normale sædceller	152	9 (4-13)	8 (4-14)	9 (4-12)	-0.05	0.57	152	-4 (-31, 34)	-14 (-39, 20)	-0.01 (0.01)	0.31
Gennemsnit af højre og venstre testikelvolumen (mL)	168	15 (12-20)	14 (11-20)	15 (12-20)	0.03	0.69	168	5 (21, 4)	4 (17, 11)	0.00 (0.00)	0.52
Testosteron (nmol/L)	169	22 (19-26)	20 (16-24)	21 (19-25)	-0.05	0.50	169	-10 (-19, 1)	-5 (-15, 6)	0.00 (0.00)	0.87
Östradiol (fmol/L)	169	0.10 (0.08-0.12)	0.09 (0.08-0.11)	0.1 (0.08-0.12)	0.06	0.45	169	-7 (-19, 5)	1 (-11, 16)	0.00 (0.00)	0.27
LH (IU/L)	169	4 (4-6)	4 (3-5)	5 (4-6)	0.00	0.93	169	-7 (-22, 12)	-2 (-18, 18)	0.00 (0.00)	0.93
FSH (IU/L)	169	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-5)	0.12	0.13	169	3 (-18, 29)	20 (-5, 51)	0.01 (0.01)	0.04
Inhibin B (pg/mL)	169	225 (163-256)	221 (148-274)	214 (171-266)	-0.01	0.91	169	-6 (-20, 11)	0 (-16, 19)	0.00 (0.00)	0.72
SHBG (nmol/L)	169	26 (22-35)	25 (20-30)	29 (22-36)	0.01	0.89	169	-10 (-21, 2)	5 (-8, 20)	0.00 (0.00)	0.66
FTI	169	81 (67-103)	84 (68-98)	77 (66-94)	-0.03	0.68	169	1 (-12, 16)	-10 (-21, 4)	0.00 (0.00)	0.57

^a Spermens rænk korrelationskoefficient og p-værdi for PFOS (kontinuerligt) og ubransformerede udvald. ^b Justering: Alle multiple regressionsresultater blev justeret for: Sygdomme i reproduktivt system, sømmer BMI, sømmer rygning, mors rygning under graviditeten og socioøkonomisk status. Sædkoncentration, totalt antal sædceller, progressive sædceller, sædvolumen og testikelvolumen blev justeret for alder, sædkoncentration blev også justeret for spid under testopsamlingen; progressive sædceller blev også justeret for antal minutter fra ejakulation til sædmåling og kønshormonerne blev justeret for tidspunkt for blodprøvetagning.

^c β -koefficienter for PFOS modelleret som en kontinuert variabel i en multipel lineær regressionsmodel for In-bransformerede udvald med justering for de ovenfor beskrevne kovariater og p-værdi som en test for lineær trend.

Note: P=percentil. Antallet af deltagere i hver regressionsanalyse afhænger af udvaldsvariablen og misings i kovariaterne.

Studiets største styrke er dets longitudinale design, hvilket har gjort det muligt for os at undersøge, hvorvidt eksponering for PFOA og PFOS under fosterudviklingen af reproduktionsorganerne kan forårsage langsigtede skadelige effekter på mandligt reproduktivt helbred.

Det er yderligere en stor styrke, at eksponeringen er målt i mødrenes blod fra graviditeten. Andre studier har vist korrelationer mellem mors indhold af PFOA og PFOS under graviditeten og koncentrationer af stofferne i navlestrengsblod ($r > 0,82$ for PFOA og $r > 0,72$ for PFOS) (21,22) og at der er høj korrelation mellem koncentrationsmålinger i forskellige trimestre ($r > 0,88$ for PFOA og $0,87$ for PFOS) (21). Derfor mener vi, at vores mål for prænatal eksponering estimeret fra mødrenes blod i 30. graviditetsuge er et godt mål for den prænatale eksponering.

Deltagerprocenten i studiet var 38 %, og vi kan derfor ikke udelukke forekomsten af selektionsbias. Studiedeltagerne havde intet kendskab til deres mødres PFOA- eller PFOS-koncentration i blodet under graviditeten, og mødrenes PFOA-koncentrationer var næsten identiske for de forskellige grupper af sønner (de sønner der ikke deltog i follow-up, kun besvarede spørgeskema og deltagere i den kliniske undersøgelse). Det er tidligere vist, at personer med fertilitetsproblemer er mere villige til at deltage i reproduktionsstudier. Eftersom deltagerne i studiet var unge (19-21 år) og derfor, for hovedpartens vedkommende, intet kendskab havde til deres reproduktive helbred, vurderer vi ikke, at der er grund til bekymring angående oversampling af personer med fertilitetsproblemer (23).

To tværsnitstudier har vist, at henholdsvis kombineret høj PFOA- og PFOS-eksponering og høj PFOS alene er associeret med færre morfologisk normale sædceller (10,11), hvorimod vi i vores studie ikke fandt nogen sammenhæng mellem sædcellernes morfologi og prænatal eksponering for hverken PFOA eller PFOS. En mulig forklaring på dette kunne være at eksponering på forskellige tidspunkter

af livet (prænatalt/postnalt/voksenlivet) resulterer i forskellige effekter på reproduktiv funktion, således at morfologi påvirkes mest ved den eksponering, man er udsat for mens sædcellerne dannes i voksenlivet, og at sædproduktion primært påvirkes af eksponeringer under udviklingen af kønsorganerne i fosterlivet.

Association mellem PFOA og sædkoncentration identificeret i dette studie tyder på en effekt af PFOA på Sertollicelleudviklingen, da Sertollicelledelingen i fosterlivet er en determinant for sædcelleanstal senere i livet (24). Mekanismen bag denne formodede effekt er dog uklar.

Associationen mellem højere PFOA eksponering under fosterudviklingen og højere LH og FSH i voksenlivet understøtter yderligere sammenhængen, der sås mellem PFOA og sædkoncentration og det totale antal sædceller, da højt gonadotropinniveau ofte er associeret med lav sædkoncentration og det totale antal sædceller (25-28).

Vi fandt en invers sammenhæng mellem sædcellernes motilitet og PFOA, især for motilitetsresultaterne estimeret vha. CASA. Vi har tidligere publiceret et studie, der viste signifikante forskelle mellem sædanalyseresultaterne analyseret ved manuel tælling og CASA (18), hvilket kan forklare, hvorfor vi ikke får samme resultater mht. sammenhængen mellem PFOA og sædcellemotilitet for hhv. manuel tælling og CASA-estimeret motilitet.

Kun få studier har undersøgt mulige effekter af prænatal eksponering for miljøfremmede stoffer på mandlig reproduktionsevne. Et italiensk studie undersøgte sammenhængen mellem prænatal eksponering for dioxin og mandlig reproduktiv funktion. Studiet viste, at unge mænd, der var eksponeret både prænatalt og efter fødslen via amning, havde nedsat sædkvalitet sammenlignet med ikke-eksponerede kontroller (29).

Ligesom dioxin overføres de perfluorerede stoffer fra mor til barn ved amning, hvilket resulterer i postnatal eksponering, som i høj

grad vil være korreleret til den prænatale eksponering (5). Derfor kan vi ikke udelukke, at den observerede sammenhæng i nærværende studie til dels skyldes postnatal eksponering frem for prænatal eksponering.

I den vestlige verden er baggrundseksponeringsniveauerne for PFOA og PFOS faldet mellem år 2000 og 2010, men de niveauer, vi målte i blodprøverne fra de gravide kvinder fra 1988-1989 (median på 3,8 ng/mL for PFOA og 21,2 ng/mL for PFOS), var lavere end median-niveauer i prøver målt i Danmark og USA i 2003-2004 (10). Eksponeringsniveauerne i dette studie er altså sammenlignelige eller lavere end eksponeringsniveauer målt 15 år senere.

Dette studie tyder på, at det føtale mandlige reproduktionssystem er sensitivt overfor baggrundsniveauer af PFOA, men resultaterne skal understøttes af andre studier, før vi kan udtale os endeligt om, hvorvidt PFOA kan være bidragende til nedsat sædkvalitet hos voksne mænd.

Artiklen er oprindeligt publiceret i tidsskriftet "Environmental Health Perspectives". Med tilladelse fra tidsskriftet er denne artikel gengivet i forkortet version og oversat til dansk ud fra artiklen "Associations of in utero exposure to perfluorinated alkyl acids with human semen quality and reproductive hormones in adult men. Vested A, Ramlau-Hansen CH, Olsen SF, Bonde JP, Kristensen SL, Halldorsson TI, Becher G, Haug LS, Ernst EH, Toft G. Environ Health Perspect. 2013 Apr;121(4):453-8".

Fonde

Studiet blev støttet af Det Frie Forskningsråd (271-05-0296, 09-073028 og 09-065631), Det Strategiske Forskningsråd (09-067124 (Center for Føtal Programmering), 09-063072 og 2101-06-0005), Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningsfond (7-302-02-6/3), Den sundhedsvidenskabelige Forskningsfond, Aarhus Universitets Forskningsfond og Frimodt-Heineke Fonden.

Yderligere information:

Anne Vested: anneveed@rm.dk

Referencer

1. Kissa E. *Fluorinated compounds and repellants*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2001.
2. Tittlemier SA, Pepper K, Edwards L. *Concentrations of perfluorooctanesulfonamides in Canadian total diet study composite food samples collected between 1992 and 2004*. J Agric Food Chem 2006;54(21):8385-9.
3. Tittlemier SA, Pepper K, Seymour C, Moisey J, Bronson R, Cao XL, et al. *Dietary exposure of Canadians to perfluorinated carboxylates and perfluorooctane sulfonate via consumption of meat, fish, fast foods, and food items prepared in their packaging*. J Agric Food Chem 2007;55(8):3203-10.
4. Emmett EA, Shofer FS, Zhang H, Freeman D, Desai C, Shaw LM. *Community exposure to perfluorooctanoate: relationships between serum concentrations and exposure sources*. J Occup Environ Med 2006;48(8):759-70.
5. Haug LS, Huber S, Becher G, Thomsen C. *Characterisation of human exposure pathways to perfluorinated compounds--comparing exposure estimates with biomarkers of exposure*. Environ Int 2011;37(4):687-93.
6. Shoeib M, Harner T, M Webster G, Lee SC. *Indoor Sources of Poly- and Perfluorinated Compounds (PFCS) in Vancouver, Canada: Implications for Human Exposure*. Environ Sci Technol 2011 Feb 18.
7. Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL, et al. *Half-life of serum elimination of perfluorooctane-sulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers*. Environ Health Perspect 2007;115(9):1298-1305.
8. Wan HT, Zhao YG, Wong MH, Lee KF, Yeung WS, Giesy JP, et al. *Testicular signaling is the potential target of perfluorooctanesulfonate-mediated subfertility in male mice*. Biol Reprod 2011;84(5):1016-23.
9. Lau C, Anitole K, Hodes C, Lai D, Pfahles-Hutchens A, Seed J. *Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings*. Toxicol Sci 2007;99(2):366-94.

-
10. Joensen UN, Bossi R, Leffers H, Jensen AA, Skakkebaek NE, Jorgensen N. *Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality?* Environ Health Perspect 2009;117(6):923-7.
 11. Toft G, Jonsson BA, Lindh CH, Giwercman A, Spano M, Heederik D, et al. *Exposure to perfluorinated compounds and human semen quality in arctic and European populations.* Hum Reprod 2012 May 30.
 12. Raymer JH, Michael LC, Studabaker WB, Olsen GW, Sloan CS, Wilcosky T, et al. *Concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and their associations with human semen quality measurements.* Reprod Toxicol 2011 Jun 29.
 13. Joensen UN, Veyrand B, Antignac JP, Blomberg Jensen M, Petersen JH, Marchand P, et al. *PFOS (perfluorooctanesulfonate) in serum is negatively associated with testosterone levels, but not with semen quality, in healthy men.* Hum Reprod 2013;28(3):599-608.
 14. Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, Toft G, Sorensen HT, Bonde JP, et al. *Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism.* Epidemiology 2010;21(6):779-85.
 15. Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, Boggs DA, Troisi R, Titus-Ernstoff L, et al. *Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study.* Environ Health 2009;18;8:37.
 16. Olsen SF, Hansen HS, Sandstrom B, Jensen B. *Erythrocyte levels compared with reported dietary intake of marine n-3 fatty acids in pregnant women.* Br J Nutr 1995;73(3):387-95.
 17. Olsen SF, Hansen HS, Secher NJ, Jensen B, Sandstrom B. *Gestation length and birth weight in relation to intake of marine n-3 fatty acids.* Br J Nutr 1995;73(3):397-404.
 18. Vested A, Ramlau-Hansen CH, Bonde JP, Thulstrup AM, Kristensen SL, Toft G. *A comparison of conventional and computer-assisted semen analysis (CRISMAS software) using samples from 166 young Danish men.* Asian J Androl 2011;13(3):453-8.
 19. World Health Organization. *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus interaction.* 4th ed.: Cambridge University Press; 1999.
 20. Menkveld R, Stander FS, Kotze TJ, Kruger TF, van Zyl JA. *The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria.* Hum Reprod 1990;5(5):586-92.
 21. Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. *Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort.* Environ Health Perspect 2007;115(11):1677-82.
 22. Gutzkow KB, Haug LS, Thomsen C, Sabaredzovic A, Becher G, Brunborg G. *Placental transfer of perfluorinated compounds is selective - A Norwegian Mother and Child sub-cohort study.* Int J Hyg Environ Health 2011 Sep 19.
 23. Bonde JP, Giwercman A, Ernst E. *Identifying environmental risk to male reproductive function by occupational sperm studies: logistics and design options.* Occup Environ Med 1996;53(8):511-9.
 24. Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. *Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood.* Reproduction 2003;125(6):769-84.
 25. Appasamy M, Muttukrishna S, Pizzey AR, Ozturk O, Groome NP, Serhal P, et al. *Relationship between male reproductive hormones, sperm DNA damage and markers of oxidative stress in infertility.* Reprod Biomed Online 2007;14(2):159-65.
 26. de Kretser DM. *Endocrinology of male infertility.* Br Med Bull 1979;35(2):187-92.
 27. de Kretser DM, McLachlan RI, Robertson DM, Burger HG. *Serum inhibin levels in normal men and men with testicular disorders.* J Endocrinol 1989;120(3):517-23.
 28. Gordetsky J, van Wijngaarden E, O'Brien J. *Redefining abnormal follicle-stimulating hormone in the male infertility population.* BJU Int 2011 Dec 16.
 29. Mocarelli P, Gerthoux PM, Needham LL, Patterson DG, Jr, Limonta G, Falbo R, et al. *Perinatal exposure to low doses of dioxin can permanently impair human semen quality.* Environ Health Perspect 2011;119(5):713-8.
-

Sammenhæng mellem PFOA/S i blodet og kolesterol-niveau hos danskerne

Af Kirsten Thorup Eriksen, Center for Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse

Resumé

De syntetisk fremstillede fluorstoffer PFOA og PFOS (PFOA/S) anvendes i en bred vifte af forbrugerprodukter, er svært nedbrydelige og er påvist i menneskets blod verden over. Nye undersøgelser fra højt eksponerede befolkningsgrupper indikerer, at PFOA/S kan påvirke kolesterol-niveaut i blodet. Formålet med dette studie var at undersøge sammenhængen mellem PFOA/S niveauet i blodet og total kolesterol-niveau i en lavt eksponeret dansk befolkningsgruppe. Studieguppen i denne undersøgelse kom fra den danske Kost, Kræft og Helbred kohorte. Associationen mellem (PFOA/S) blodplasma-niveauer og total kolesterol-niveau blev analyseret ved hjælp af lineære regressionsmodeller. Sammenfattende viste undersøgelsen signifikante positive associationer mellem PFOA/S og total kolesterol. Hvorvidt de observerede resultater afspejler en årsagssammenhæng er endnu ikke klarlagt.

Peer-reviewed publikation:

Eriksen KT, Raaschou-Nielsen O, McLaughlin JK, Lipworth L, Tjønneland A, Overvad K and Sørensen M. *Association between Plasma PFOA and PFOS Levels and Total Cholesterol in a Middle-Aged Danish Population*. PLoS One (February 2013|Volume 8 | Issue 2 | e56969).

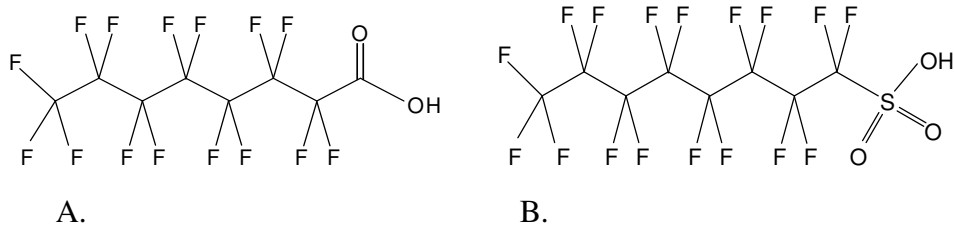
Baggrund

PFOA og PFOS (PFOA/S) er syntetisk fremstillede fluorstoffer (figur 1), kendt for deres smudsafvisende egenskaber. De har forskellige anvendelsesmuligheder, såsom "non-stick" belægninger på køkkengrej, vandtætte og åndbare tekstiler samt beskyttende belægninger på

papir, mademballage og gulvtæpper (1,2). PFOA/S er svært nedbrydelige i såvel miljøet som i kroppen. De er bioakkumulerende og kan spores i menneskets blod verden over (3-6).

PFOA/S er i nogle videnskabelige studier blevet positivt associeret med serumlipid-niveauer, herunder kolesterol, som øger risikoen for hjerte-kar-sygdomme. De studier, der til dato har undersøgt sammenhængen mellem PFOA/S og kolesterol, er primært udført i populationer med høje fluorstofniveauer i blodet, det vil sige erhverv-eksponerede eller højt eksponerede befolkningsgrupper (7). Sammenhængen mellem PFOA og kolesterol hos arbejdere udsat for PFOA/S i arbejdsmiljøet er undersøgt i seks studier (8-13), og disse rapporterede alle positive associationer. Positive sammenhænge er ligeledes bekræftet i to studier af højt eksponerede befolkningsgrupper (14,15), mens et tredje lignende studie ingen sammenhæng fandt (16). En ny amerikansk undersøgelse, baseret på en lav-eksponeret befolkningsgruppe, fandt positive sammenhænge mellem PFOA/S og total kolesterol og ikke-HDL (LDL og VLDL)-kolesterol. I modsætning hertil fandt de en negativ sammenhæng med det mindre undersøgte flourstof PFHxS (17).

Ovenstående indikationer på en positiv association mellem PFOA/S og kolesterol i mennesket er ikke i overensstemmelse med, hvad der er set i dyreforsøg. Her har PFOA niveauet en negativ association med kolesterolniveauet i gnavere og ingen association med kolesterol i aber, mens PFOS har vist en negativ sammenhæng med kolesterol i både gnavere og aber (18).



Figur 1. Kemisk struktur af A: PFOA og B: PFOS.

Formål

Formålet med vores studie var at undersøge sammenhængen mellem PFOA/S niveauer målt i blodplasma og total kolesterolniveau i en lavt eksponeret midaldrende dansk befolkning.

Materialer og metoder

Studiegruppe

Mellem 1993 og 1997 blev 57.053 danskfødte personer (27.178 mænd og 29.875 kvinder) i alderen 50-65 år indskrevet i den danske Kost, Kræft og Helbred kohorte (KKH kohorten) (19). Oplysninger om livsstilsfaktorer, herunder kost-, alkohol- og rygevaner samt medicinske og reproduktive forhold blev indhentet for hver person. Blodprøver blev taget fra hver deltager og nedfrosset til -150°C . I vores tidligere studie (20) blev PFOA/S plasma-niveauer målt på 1.240 personer, diagnosticeret med prostata-, blære-, bugspytkirtel- eller leverkræft efter indskrivning samt på en tilfældig udvalgt sammenligningsgruppe på 772 personer. Dette studie er baseret på denne sammenligningsgruppe, hvor vi efterfølgende ekskluderede dem, som tog medicin for forhøjet kolesterol og dem, som manglede måleresultater på total kolesterol. Vi opnåede en studiegruppe på 753 personer (663 mænd og 90 kvinder).

Måling af totalt kolesterol og PFOA/S

I dette studie benyttede vi PFOA/S målingerne fra vores tidligere studie (20) og vi benyttede

det totale kolesterol-niveau, der blev målt på indskrivningsdagen.

PFOA/S niveauerne i blodplasma blev bestemt ved hjælp af en tidligere beskrevet HPLC metode (21). Den nedre grænse for kvantificering (L) var $1,0\text{ ng/mL}$ for begge fluorstoffer. I vores analyse blev alle PFOS prøver målt til at være over L , mens to PFOA værdier lå under L og disse blev tildelt værdien $0,71\text{ ng/mL}$ ud fra formelen $L/\sqrt{2}$ til erstatning af ikke-påviselige værdier (22). Som kvalitetskontrol blev 50 blindede prøver udvalgt til parallel analyse af PFOA/S niveauerne for at sikre nøjagtigheden og pålideligheden af data. Vi opnåede lave variationskoefficienter ($5,9\%$ for PFOA og $1,8\%$ for PFOS).

Ikke-fastende totalt kolesterol-niveau (mmol/L) blev målt i blodprøverne med en Lipotrend® C enhed ved hjælp af teststrimler (Boehringer Mannheim). Lipotrend® C er et fotometer til bestemmelse af total kolesterol i området $100\text{--}500\text{ mg/dL}$ ($2,6\text{--}13,0\text{ mmol/L}$). Blodprøven blev påført teststrimlen ved hjælp af et plastik kapillærrør. Kolesterolbestemmelsen blev automatisk påbegyndt ved korrekt isætning af teststrimlen i instrumentet. Det optiske system måler farveintensiteten af teststrimlen på to forskellige tidspunkter, og forskellen omdannes til kolesterol-niveau ved hjælp af Lipotrend® C software. Til dette studie blev SI-enhed (mmol/l) omregnet til mg/dL .

Tabel 1. Forskel i totalt kolesterol-niveau (mg/dL) per kvartilafstand (interquartile range, IQR) af PFOA/S plasma-niveauer baseret på 753 midaldrende danskere.

	Forskel i kolesterol-niveau (mg/dL) (95 % CI) per kvartilafstand i fluorstof-niveau ^a	p værdi
PFOA	4,4 (1,1-7,8)	0,01
PFOS	4,6 (0,8-8,5)	0,02

^a Justeret for køn, alder, uddannelse og livsstils-variablene: BMI, rygestatus, dagligt indtag af alkohol, æg og animalsk fedt samt fysisk aktivitet.

Statistiske analyser

Sammenhængen mellem PFOA/S plasma-niveauer og total kolesterol-niveau blev analyseret ved hjælp af lineære regressionsmodeller. Hovedanalyserne blev udført med PFOA/S niveauerne som kontinuerte variable. Til visualisering af associationerne undersøgte vi kolesterol-niveau i forhold til otte PFOA/S eksponeringsniveauer med cirka 100 personer i hver gruppe. Vi benyttede de laveste PFOA/S eksponeringsniveauer som reference. Regressionsanalyser blev udført med justering for køn og fuldt justerede regressionsanalyser blev udført med justering for køn, alder, antal års skolegang, BMI, rygestatus, dagligt indtag af alkohol, æg og animalsk fedt samt fysisk aktivitet. Flere af justeringsfaktorerne blev valgt på baggrund af, hvad vi tidligere fandt var associeret med PFOA/S niveauer i denne population (23). Risikofaktorer for højt kolesterol-niveau inkluderer kost med højt indhold af mættet fedt samt lav fysisk aktivitet, derfor blev disse faktorer også taget i betragtning i analyserne. Derudover undersøgte vi om køn, BMI og diabetes påvirkede sammenhængen mellem PFOA/S og kolesterol.

Resultater

PFOA/S og kolesterol-målinger

De 753 deltagere havde et gennemsnitligt totalt kolesterol-niveau på 232 mg/dL. Kvinder havde signifikant højere niveau af kolesterol end mænd med en forskel på 18,5 mg/dL (95 % CI: 9,6-27,3). Fordelingerne af PFOA/S

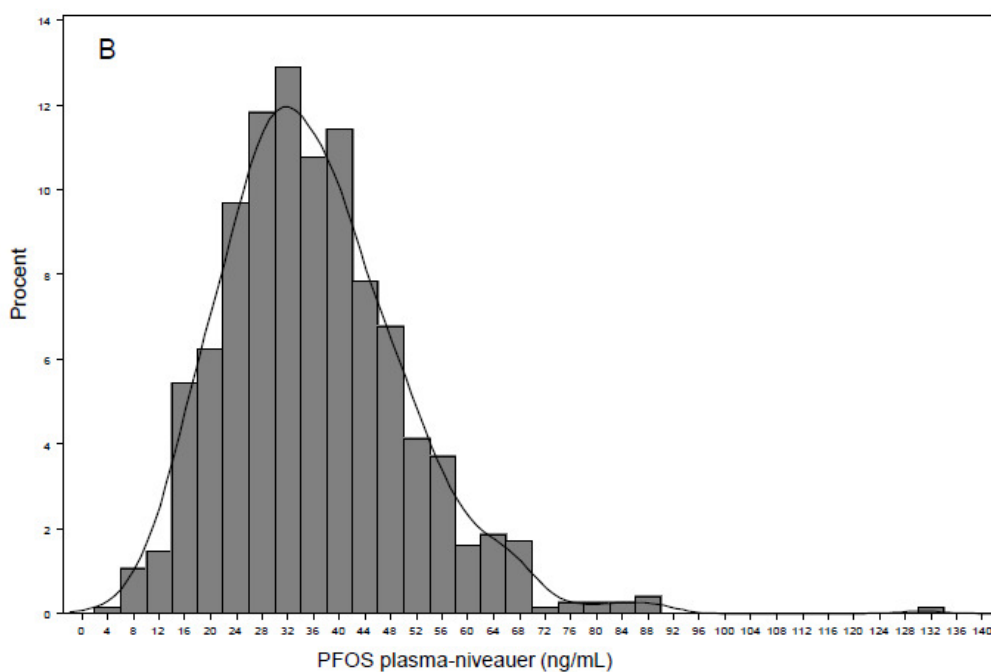
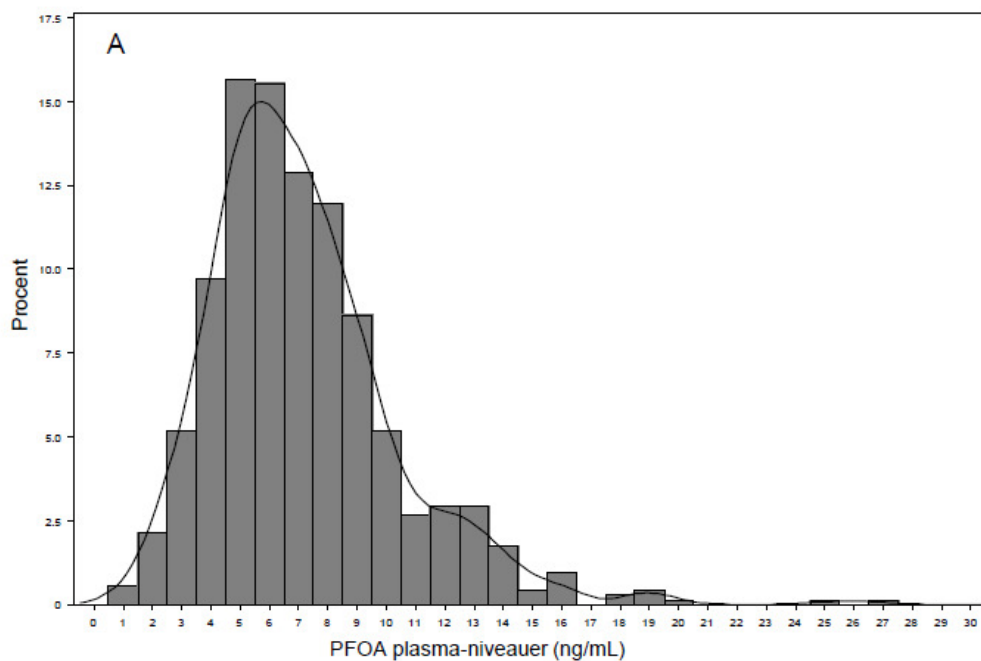
plasma-niveauer fremgår af figur 2. De gennemsnitlige PFOA/S niveauer var henholdsvis 7,1 ng/mL og 36,1 ng/mL. Mænd havde signifikant højere niveauer med en forskel på 1,5 ng/ml (95 % CI: 0,9-2,2) for PFOA og en forskel på 6,1 ng/mL (95 % CI: 3,0-9,2) for PFOS.

Sammenhæng mellem PFOA/S og kolesterol

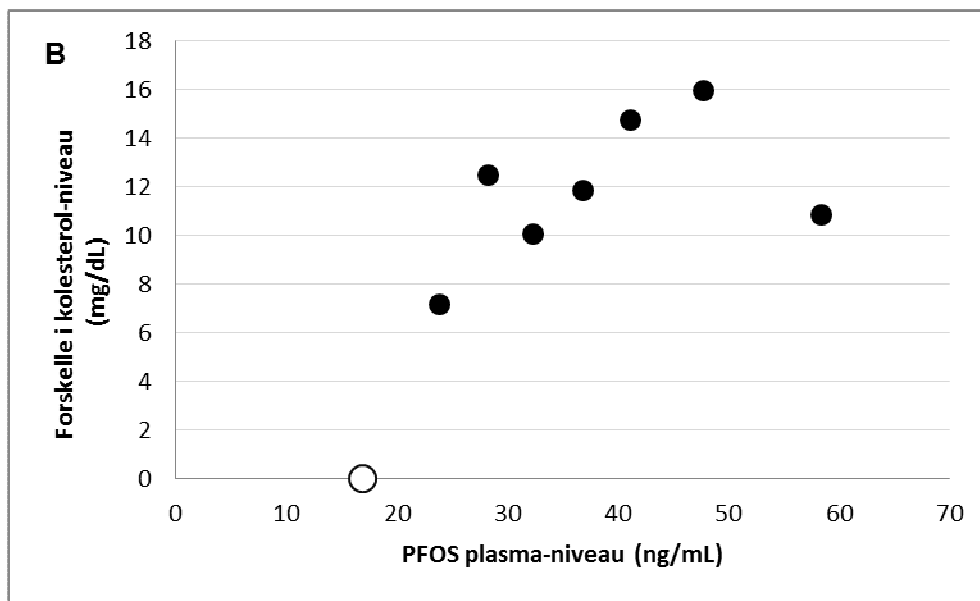
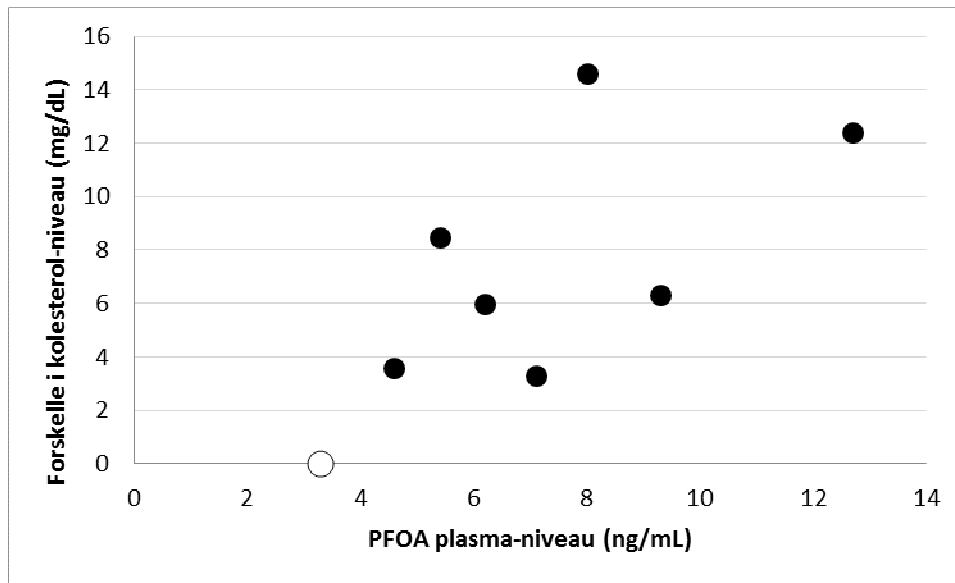
Vi fandt statistisk signifikante positive associationer mellem begge fluorstoffer og total kolesterol-niveau (tabel 1). Der var kun moderate forskelle i resultaterne for modellerne justeret for køn alene og de fuldt justerede modeller (kun resultater fra de fuldt justerede modeller er præsenteret).

Figur 3 illustrerer forskelle i totalt kolesterol-niveau i forhold til otte eksponeringsgrupper af PFOA og PFOS, hvor laveste eksponeringsniveau er referencegruppe. Niveautet af totalt kolesterol var højere med højere eksponeringsgrupper af PFOA med grænse-signifikant p-værdi for trend. Lignende tendens var gældende for PFOS, dog synes associationen at udjævnes omkring de 40 ng PFOS/mL.

Vi fandt, at associationen mellem PFOA og kolesterol var stærkere for kvinder end for mænd og at associationen mellem PFOS og kolesterol var stærkere for diabetikere end for ikke-diabetikere (resultater ikke taget med i denne artikel).



Figur 2. Fordeling af PFOA plasma-niveau (figur 2A) og fordeling af PFOS plasma-niveau (figur 2B) for den undersøgte studiegruppe.



Figur 3. Forskelle i totalt kolesterol-niveau i forhold til otte PFOA eksponeringsgrupper (Figur 3A) og otte PFOS eksponeringsgrupper (Figur 3B). Den laveste eksponeringsgruppe er anvendt som reference (hvid prik på x-aksen). Prikkerne er placeret ved medianen for de otte eksponeringsniveauer. Modellerne er justerede (køn, alder, antal års skolegang, BMI, rygestatus, indtag af alkohol, æg og animalsk fedt samt fysisk aktivitet).

Diskussion

Risikofaktorer for højt kolesterol-niveau inkluderer et højt indhold af animalsk fedt i kosten samt lav fysisk aktivitet, men derudover tyder mere og mere på, at kemiske stoffer i miljøet også kan spille ind. I denne undersøgelse fandt vi positive associationer mellem PFOA/S og total kolesterol i en midaldrende dansk befolkning.

Den mekanisme, hvormed fluorstoffer er relateret til kolesterol i mennesket er endnu ikke klarlagt, men den positive sammenhæng er ikke, hvad man umiddelbart ville forvente ud fra dyreforsøgsresultater. Fluorstoffer er såkaldte ”peroxisom proliferatorer” i leveren, og denne proliferation har vist sig at ændre lipidmetabolismen med et fald, og ikke en stigning, i serumlipider (24). Peroxisom proliferation er langt mindre udtalt i mennesker (25), hvilket kan forklare sammenhængen mellem fluorstoffer og kolesterol er forskellig for mennesker og dyr.

Når fluorstoffer kommer ind i kroppen, ophobes disse i blodet (bundet til serumproteiner), samt i nyren og leveren (24). Kolesterol produceres primært i leveren, hvor fluorstoffer vil kunne inducere kolesterolproduktionen. Kolesterol udskilles fra leveren via galden til fordøjelseskanalen og en vis andel resorberes i blodbanen. Da vores undersøgelse er et tværsnitstudie, kan vi ikke afgøre nogen tidsmæssig sammenhæng mellem PFOA/S og total kolesterol. Den observerede positive sammenhæng kunne dog også skyldes, at vores studiegruppe har været udsat for udefinerede eksponeringer, som korrelerer med både kolesterol-niveau og med tilbageholdelse af PFOA/S i blodet. Vi fandt i dette studie, at diabetes (som vides at kunne stimulere kolesterol-syntesen) og køn modificerede sammenhængen mellem PFOA/S og kolesterol, hvilket tyder på forskelle i følsomhed overfor disse stoffer.

I vores undersøgelse kan non-differentiel mis-klassifikation ikke udelukkes: Vores analyser er baseret på én enkelt måling af PFOA og PFOS per deltager. Dette afspejler muligvis

ikke fuldstændig niveauerne på andre tidspunkter. Imidlertid er halveringstiderne for PFOA og PFOS estimeret til henholdsvis 4 år og 5 år (26), og derfor kan den ene måling betragtes som en relativt stabil intern dosis og PFOA/S plasmamålinger anses da også for at være en pålidelig eksponerings-biomarkør (1). En anden eventuel begrænsning ved studiet omfatter tværsnitdesignet, hvorved vi ikke kan konkludere, om de observerede positive resultater afspejler en årsagssammenhæng eller ej, samt at vi kun havde en enkelt måling af totalt kolesterol tilgængelig per person. Ydermere havde vi ikke oplysninger om serum-niveauer af LDL-kolesterol, som er den form der er relevant i forhold til at vurdere individuelle risici for kardiovaskulære sygdomme. Men eftersom der er en høj korrelation mellem totalt kolesterol og LDL-kolesterol, og da LDL-kolesterol udgør ca. 70 % af total kolesterol, kan det totale kolesterolniveau anvendes som en fin indikator for LDL-kolesterol og dermed risiko for hjerte-kar-sygdomme.

Vores studie er et af de første til at påvise en positiv, signifikant sammenhæng mellem PFOA/S plasmaniveauer og total kolesterol-niveau i en lavt eksponeret befolkning. Vores resultater understøttes af tidligere undersøgelser, der hovedsagelig har fokuseret på høj-eksponerede befolkningsgrupper (8-17,27). Det er det dog stadig ikke klarlagt, om disse relativt små forskelle i total kolesterol alene har betydning set fra et sundhedsmæssigt perspektiv.

Konklusion

Dette studie viser moderat positive, signifikante associationer mellem PFOA/S og total kolesterol i en midaldrende, dansk befolkning.

Yderligere information
Kirsten Thorup Eriksen
kirsthor@cancer.dk

Referencer

1. Butenhoff JL, Olsen GW, Pfahles-Hutchens A. *The applicability of biomonitoring data for perfluorooctanesulfonate to the environmental public health continuum*. Environ Health Perspect 2006;114:1776-82.
2. U.S. Environmental Protection Agency. *Perfluorooctanoic Acid (PFOA) - Basic Information*. <http://www.epa.gov/oppt/pfoa/pubs/pfoainfo.html> Senest tilgæet 1. august, 2013.
3. Calafat AM, Kuklennyk Z, Caudill SP, Reidy JA, Needham LL. *Perfluorochemicals in pooled serum samples from United States residents in 2001 and 2002*. Environ Sci Technol 2006;40:2128-34.
4. Calafat AM, Needham LL, Kuklennyk Z, Reidy JA, Tully JS, et al. *Perfluorinated chemicals in selected residents of the American continent*. Chemosphere 2006;63:490-6.
5. Kannan K, Corsolini S, Falandysz J, Fillmann G, Kumar KS, et al. *Perfluorooctanesulfonate and related fluorochemicals in human blood from several countries*. Environ Sci Technol 2004;38:4489-95.
6. Midasch O, Schettgen T, Angerer J. *Pilot study on the perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate exposure of the German general population*. Int J Hyg Environ Health 2006; 209:489-96.
7. Steenland K, Fletcher T, Savitz DA. *Epidemiologic evidence on the health effects of perfluorooctanoic acid (PFOA)*. Environ Health Perspect 2010;118:1100-08.
8. Costa G, Sartori S, Consonni D. *Thirty years of medical surveillance in perfluorooctanoic acid production workers*. J Occup Environ Med 2009;51:364-72.
9. Olsen GW, Burris JM, Burlew MM, Mandel JH. *Plasma cholecystikinin and hepatic enzymes, cholesterol and lipoproteins in ammonium perfluorooctanoate production workers*. Drug Chem Toxicol 2000;23:603-20.
10. Olsen GW, Burris JM, Burlew MM, Mandel JH. *Epidemiologic assessment of worker serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations*. J Occup Environ Med 2003;45:260-70.
11. Olsen GW, Zobel LR. *Assessment of lipid, hepatic, and thyroid parameters with serum perfluorooctanoate (PFOA) concentrations in fluorochemical production workers*. Int Arch Occup Environ Health 2007;81:231-46.
12. Sakr CJ, Leonard RC, Kreckmann KH, Slade MD, Cullen MR. *Longitudinal study of serum lipids and liver enzymes in workers with occupational exposure to ammonium perfluorooctanoate*. J Occup Environ Med 2007;49:872-9.
13. Sakr CJ, Kreckmann KH, Green JW, Gillies PJ, Reynolds JL, et al. *Cross-sectional study of lipids and liver enzymes related to a serum biomarker of exposure (ammonium perfluorooctanoate or APFO) as part of a general health survey in a cohort of occupationally exposed workers*. J Occup Environ Med 2007; 49:1086-96.
14. Frisbee SJ, Shankar A, Knox SS, Steenland K, Savitz DA, et al. *Perfluorooctanoic acid, perfluorooctanesulfonate, and serum lipids in children and adolescents: results from the C8 Health Project*. Arch Pediatr Adolesc Med 2010;164:860-9.
15. Steenland K, Tinker S, Frisbee S, Ducatman A, Vaccarino V. *Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant*. Am J Epidemiol 2009;170:1268-78.
16. Emmett EA, Zhang H, Shofer FS, Freeman D, Rodway NV, et al. *Community exposure to perfluorooctanoate: relationships between serum levels and certain health parameters*. J Occup Environ Med 2006;48: 771-9.
17. Nelson JW, Hatch EE, Webster TF. *Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and cholesterol, body weight, and insulin resistance in the general U.S. population*. Environ Health Perspect 2010;118:197-202.

-
18. Lau C, Anitole K, Hodes C, Lai D, Pfahles-Hutchens A, et al. *Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings*. *Toxicol Sci* 2007;99:366-94.
 19. Tjonneland A, Olsen A, Boll K, Stripp C, Christensen J, et al. *Study design, exposure variables, and socioeconomic determinants of participation in Diet, Cancer and Health: a population-based prospective cohort study of 57,053 men and women in Denmark*. *Scand J Public Health* 2007;35:432-41.
 20. Eriksen KT, Sorensen M, McLaughlin JK, Lipworth L, Tjonneland A, et al. *Perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate plasma levels and risk of cancer in the general Danish population*. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:605-09.
 21. Ehresman DJ, Froehlich JW, Olsen GW, Chang SC, Butenhoff JL. *Comparison of human whole blood, plasma, and serum matrices for the determination of perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and other fluorochemicals*. *Environ Res* 2007;103:176-84.
 22. Hornung RW, Reed LD. *Estimation of average concentration in the presence of nondetectable values*. *Appl Occup Environ Hyg* 1990;5:46-51.
 23. Eriksen KT, Sorensen M, McLaughlin JK, Tjonneland A, Overvad K, et al. *Determinants of plasma PFOA and PFOS levels among 652 Danish men*. *Environ Sci Technol* 2011;45: 8137-43.
 24. Kennedy GL Jr, Butenhoff JL, Olsen GW, O'Connor JC, Seacat AM, et al. *The toxicology of perfluorooctanoate*. *Crit Rev Toxicol* 2004; 34:351-84.
 25. Palmer CN, Hsu MH, Griffin KJ, Raucy JL, Johnson EF. *Peroxisome proliferator activated receptor-alpha expression in human liver*. *Mol Pharmacol* 1998;53:14-22.
 26. Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, et al. *Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers*. *Environ Health Perspect* 2007;115:1298-1305.
 27. Chateau-Degat ML, Pereg D, Dallaire R, Ayotte P, Dery S, et al. *Effects of perfluorooctanesulfonate exposure on plasma lipid levels in the Inuit population of Nunavik (Northern Quebec)*. *Environ Res* 2010;110: 710-7.

Stor variation i græspollen er en udfordring i vejledningen til allergikere - resultater fra ny dansk pollenforskning

Af P.V. Ørby¹, R.G. Peel³, C.A. Skjøth², J. Sommer⁴, J. Oteros⁵, J.H. Bønløkke¹, V. Schliinssen¹, O. Hertel³

Sammenfatning

Pollenallergi rammer op mod en femtedel af Danmarks befolkning og forringer deres hverdag og livskvalitet. Et af de vigtigste værktøjer, en pollenallergiker har, er information om, hvornår der er pollen i luften. Denne information anvender allergikere til at planlægge indtag af medicin og tilrettelæggelse af hverdagen. Således kan de begrænse deres symptomer så meget som muligt. En primær kilde til information er pollenmålinger fra Viborg og København. Ny forskning fra Aarhus Universitet (AU) og Astma Allergi Danmark afdækker, at der er væsentlige lokale forskelle i mængden af græspollen. Denne variation gælder især for dage med høje pollental. Resultaterne indikerer, at særligt på dage med høje pollental for græs er nærheden til lokale kilder meget vigtig. På samme tid er de lokale koncentrationer ikke nødvendigvis korreleret med pollenmålinger fra de nationale målestationer i Viborg og København.

Information om døgnvariationen i pollen er vigtig for pollenallergikerne. De nye studier indikerer store forskelle fra dag til dag, i forhold til hvornår de højeste koncentrationer forekommer, og at dette billede ændrer sig over pollensæsonen. Viden om døgnvariation, og hvad der styrer den, er endnu langt fra fyldestgørende i forhold til at kunne formidle denne information til pollenallergikere. Vores



Figur 1. Græspollen ses her tydeligt omkring en *Dactylis glomerata* (alm. hundegræs) i fuld blomst. Græspollensæsonen strækker sig typisk fra uge 21-35 i Vestdanmark og uge 20-34 i Østdanmark (1).

studier peger i retning af, at de højeste koncentrationer af græspollen hyppigst forekommer tidligt på aftenen, men at de kan forekomme på alle tider af døgnet.

Baggrund

Græsallergi er den mest udbredte pollenallergi i Europa, hvor helt op til 26 % af befolkningen er sensibiliseret for græs (Schweitz) (2). I Danmark lider op mod en million danskere af pollenallergi og Statens Institut for Folkesundhed regner med, at der i år 2020 vil være 800.000 flere danskere med allergi (3,4). Ny forskning af overlæge og forsker Allan Linneberg viser, at hver tredje luftvejsallergiker ikke aner, at han eller hun lider af høfeber, og at fire ud af ti allergikere ikke bliver behandlet for deres allergi (5).

Pollen er ikke klassificeret som luftforurening, men en del af disse biologiske partikler udgør ikke desto mindre en kilde til udbredte helbredseffekter. I Danmark drejer det sig især om

¹ Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet.

² Institut for Videnskab og Miljø, Worcester Universitet.

³ Institut for Miljøvidenskab, Aarhus Universitet.

⁴ Astma Allergi Danmark.

⁵ Institut for Botanik, Økologi og Plantefysiologi, Cordoba Universitet.



Figur 2. *Dactylis glomerata* i blomst, samt nærbillede af blomsten med de tre støvdragere, der indeholder flere tusind pollen-korn hver. Der findes 218 forskellige græsarter i Danmark (6).

pollen fra træerne hassel, el, elm og birk samt pollen fra græs og grå-bynke.

En række internationale studier har vist, at udsættelse for pollen kan medføre udvikling af høfeber. Samtidig er der meget, der tyder på, at høfeber er direkte koblet til astma - en sygdom med forskellige udslag (7,8). Personer, som er sensibiliseret overfor pollen, har således stor risiko for at udvikle høfeber og/eller astma (9).

Pollenmåling i Danmark

I Danmark måles pollenkoncentrationen i luften i København og i Viborg (10). Astma Allergi Danmark udsender Dagens Pollental samt Dagens Pollenvarsling. Sidstnævnte er en forudsigtelse af det kommende døgnpollenmængde på de to lokaliteter og angives i tre niveauer. For græs er niveauerne; høj >50 pollen/m³, middel 10-50 pollen/m³ og lav < 10 pollen/m³ (www.astma-allergi.dk).

Græspollensæsonen i Danmark varer i gennemsnit fra d. 27. maj til d. 28. august (hhv. 2,5 % og 97,5 % fraktil) (11). Sæsonen starter og slutter typisk en uge tidligere i den østlige del af landet end i den vestlige (1).

Der foreligger endnu ikke videnskabeligt dokumenterede modeller, der operationelt og med god præcision kan forudsige eksponering for græspollen, og som også inkluderer variationen over døgnet i pollenmængderne.

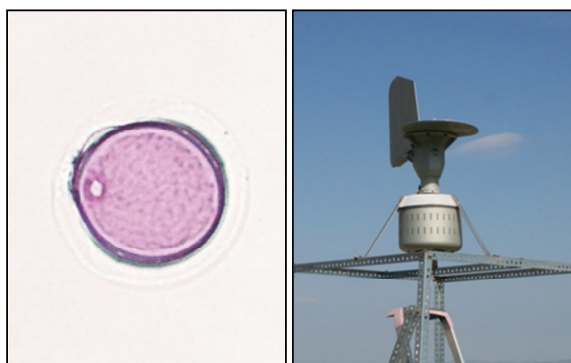
Hvorfor er variationen over døgnet interessant?

Andelen af allergikere, der oplever symptomer, samt graden af disse symptomer, er stærkt korreleret med mængden af pollen i luften (12,13). For at mindske generne af pollen behandles allergi derfor ofte ved at dosere mængden af medicin efter det forventede pollenniveau og allergikerens symptomer. Dertil kommer forskellige praktiske råd til at minimere kontakt med pollen i hverdagen, f.eks. at allergikere lugter godt ud i boligen, dog ikke timerne midt på dagen, hvor der almindeligvis er flest pollen i luften. Det tilrådes desuden at motionere enten tidligt eller sent på dagen, hvor der forventes færrest pollen i luften. For at give allergikerne den bedst mulige rådgivning i hverdagen, er viden om, hvornår på døgnet de højeste koncentrationer forekommer derfor essentiell.

Langt de fleste studier af døgnvariationen i græspollenniveauer angiver en gennemsnitlig kurve for hele sæsonen eller f.eks. blot for højsæsonen (17-24).

Lidt om pollenallergi.....

- Pollenallergi blev først beskrevet af lægen John Bostock i 1819, som en påvirkning af øjne, næse og lunger i sommerperioden (9).
- Pollen spredes enten med vinden eller af insekter. De pollen, der spredes med vinden er ofte mindre og lettere, og disse planter producerer større mængder pollen. De fleste allergifremkaldende pollen er vindsprede og af de 12 vigtigste europæiske arter er ca. 6 naturligt til stede i Danmark i tilstrækkeligt store mængder (14)
- Mellem 20 og 30 % af de mennesker, der har høfeber, har eller udvikler senere astma (15).
- Pollenallergi koster 7.500 kr. om året per allergiplaget dansker i gennemsnit. Undersøgelsen medregner udgift til medicin, lægebesøg, vagtlæge, hospitalsindlæg og sygedage fra arbejde (16).



Figur 3. Græspollen (venstre) er ca. 20-40 μm (25). Ved at tilsætte et farvestof bliver pollen-kornene pink, og ses derfor lettere i et mikroskop. Højre – Hirst pollenfælde. Denne type fælde er anvendt siden 1950'erne.

Kun få studier har fokuseret på forskelle i døgnvariationen (26,18) på trods af, at der kan være meget store forskelle fra dag til dag. Variationen i pollenkoncentration er påvirket af en række faktorer, som har indflydelse på hvornår græsserne frigiver pollen til luften, eller på den efterfølgende spredning og transport i atmosfæren.

Meteorologiske variable (f.eks. regn, temperatur og vind) og mikroklimatiske forhold kan påvirke både udvikling, emission og transport af pollen.

Dertil kommer, at de mange arter af græs blomstrer på forskellige tidspunkter i løbet af sæsonen og døgnet (27-31). Den lokale sammensætning af blomstrende græsser kan derfor også have betydning for pollenmængden, både hen over døgnet og fra dag til dag over sæsonen.

Pollenmåling i tagniveau

Pollenmåleprogrammerne i Europa, herunder Danmark, er designet til at give et overordnet billede af pollenkoncentrationerne og pollen-sæsonens udvikling. Målinger i indåndings-højde vil kun give en estimering af det helt lokale niveau. Derfor er anbefalingen, at målestationerne skal placeres i tagniveau, altså ca. 10-20 meters højde. Det antages, at målestationen derved giver et passende billede af pollen-

trykket i 20 meters højde samt sæsonens udvikling i en radius af ca. 30 km (32). Selvom der kan være store forskelle på tag og gade-niveau, er koncentrationerne i mange tilfælde velkorrelerede (33).

Med to pollenmålestationer i Danmark er tætheden af målestationer meget lig den man finder i resten af Europa (14). Resultater for birkepollen viser dog, at to målestationer ikke er nok til at give et repræsentativt billede af den mængde birkepollen, der findes i luften i resten af landet (34). Græspollen er større end birk og frigives i lavere højde. Det betyder, at mængden af pollen kan være væsentligt højere i hovedhøjde, end det der måles på toppen af en høj bygning, såfremt der er lokale kilder (figur 4). I de fleste områder er der mange kilder til græspollen, og når en emissionskilde er lokal, vil koncentrationsniveauet i høj grad være domineret af den enkelte kilde.

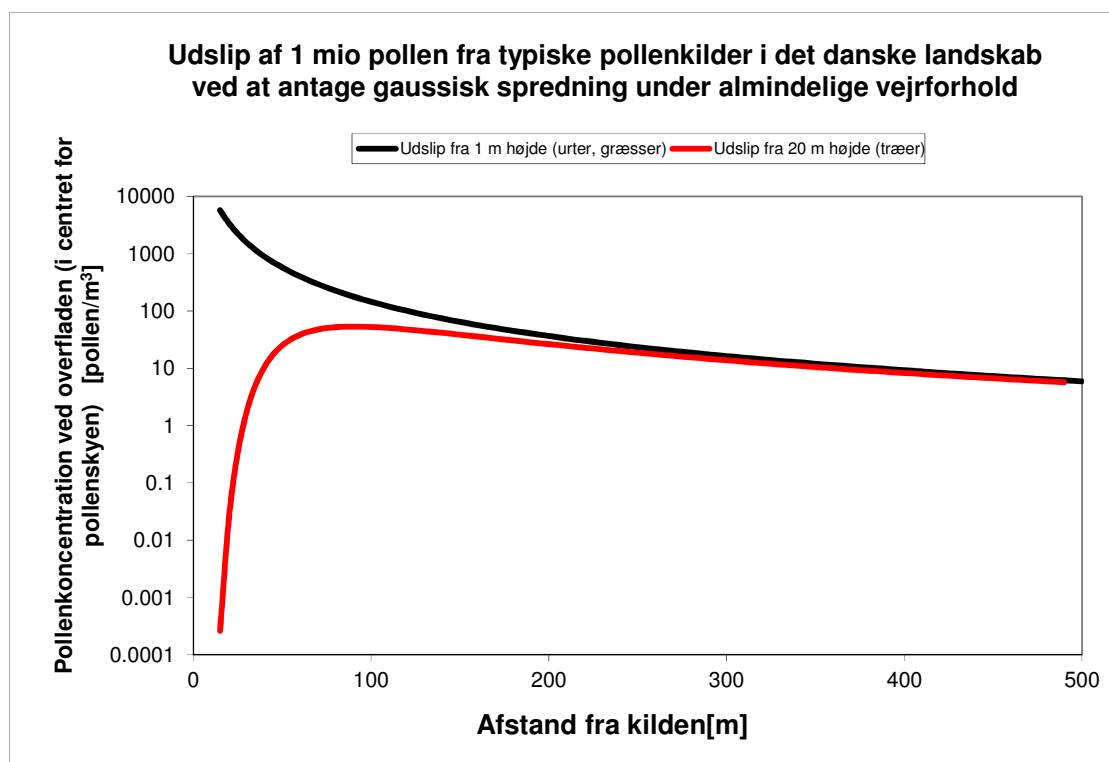
Derfor vil der være risiko for store lokale variationer i græspollenkoncentrationen - især i hovedhøjde (35).

Forsknings Samarbejdet mellem Aarhus Universitet og Astma Allergi Danmark tager udgangspunkt i netop disse usikkerheder. Er der store lokale forskelle i græspollenmængderne, og er der forskelle i døgnvariationen over sæsonen? Et "ja" til disse spørgsmål, vil føre til nye udfordringer i vejledningen til allergikerne.

I det følgende beskrives disse undersøgelser, og deres resultater.

Lokale kilder bidrager mest på dage med høje koncentrationer

Forskerne ved AU ønskede at undersøge, om lokale kilder medfører en betydelig og overset lokal variation i græspollenkoncentrationen. Hvis der er stor variation, kan det give usikkerhed i prognoserne baseret på kun to stationer i taghøjde i Danmark. Et projekt blev derfor igangsat for at fremskaffe mere detaljerede data om græspollenkilder og lokale variationer i pollenforekomsten. For at undersøge de



Figur 4. Koncentrationsprofiler af pollen tæt på jordoverfladen, hvis man frigiver 1 million pollen fra træer i ca. 20's højde (rød) eller fra græsser/urter i ca. 1m's højde (sort). Nær ved kilden er der store forskelle i andel af pollen, der når overfladen.

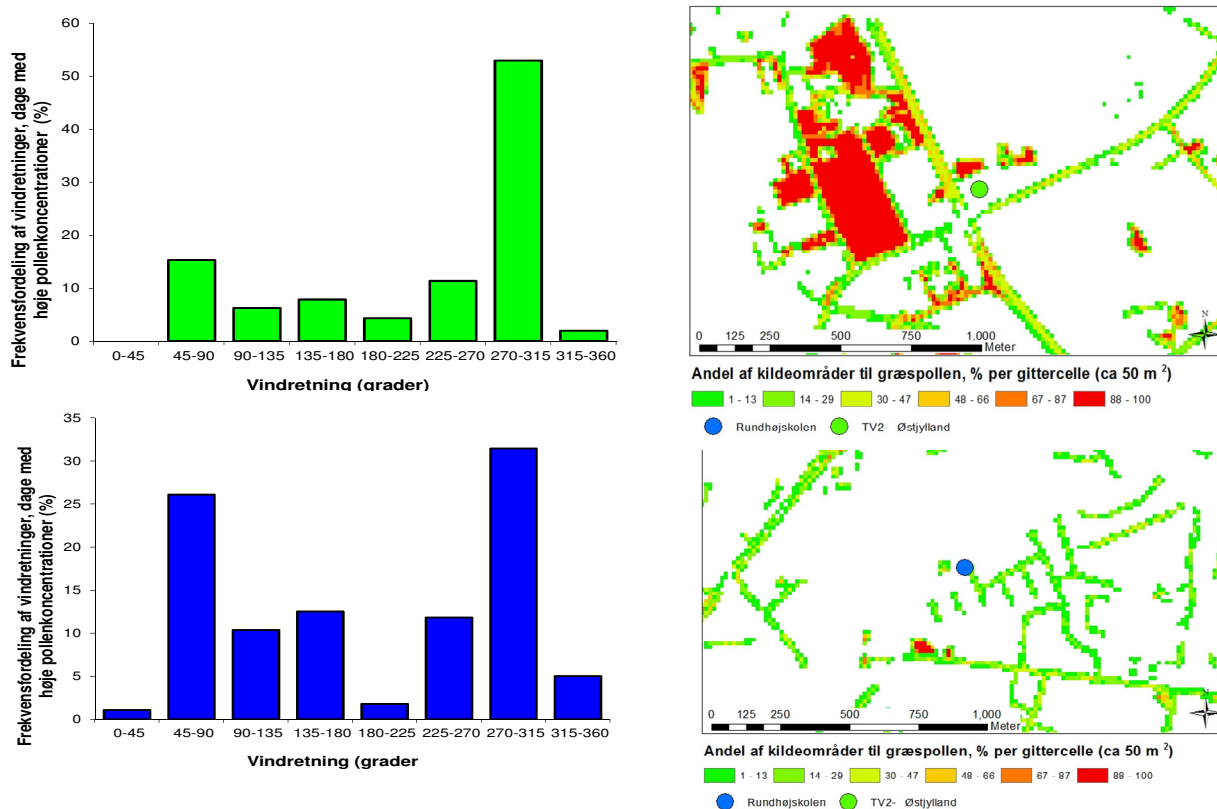
lokale variationer i pollenmængderne, blev der opsat tre pollen målestationer i Aarhus by i perioden 2009-2011 med ca. 8 km's indbyrdes afstand. Målestationerne bestod af en Burkard pollenfælde (36) placeret i tagniveau på Rundhøjskolen, på Teknik og Miljø i Aarhus centrum, og på taget af TV2 Østjylland. Den operationelle pollenfælde i Viborg er ca. 60 km væk fra Aarhus.

For at undersøge lokale variationer i pollen-kilderne blev området omkring Aarhus by undersøgt. De potentielle græspollenkilder blev kortlagt ved hjælp af satellitbilleder, information om afgrøder på markarealerne samt information fra Aarhus kommune om klippingsfrekvensen af græsarealerne i byen (udsnit af kildekort i figur 5) (35).

Både i og omkring Aarhus findes mange potentielle græspollenkilder i form af f.eks. uklippede græsbarer (ses som lange grønne

arealer i figur 5) og parkarealer samt braklagte og permanente græsningsmarker udenfor byen.

Kildekortet blev sammenholdt med pollenkoncentrationerne målt på de tre lokaliteter i Aarhus. Det viste en sammenhæng mellem de højeste pollenkoncentrationer og de højeste frekvenser af lokale potentielle græspollenkilder. En analyse af vindretninger viste desuden, at på dage med høje græspollenkoncentrationer var det hyppigst, at vinden kom fra retninger med mange kilder (figur 5). Det er dog ikke kun lokale kilder, der er afgørende for pollenmængderne, da der også forekommer høje koncentrationer på dage med vinde fra retninger uden umiddelbare lokale kilder. Det kan skyldes langtransport (over 200 km, se definition i (35)) fra fjerne kildeområder, men en serie studier har vist, at den slags transport typisk kun sker få gange hvert år, så fokus bør være på nærområdet (32).



Figur 5. Kortudsnit af områderne omkring to af de tre pollenmålestationer i Aarhus, samt frekvensfordelinger af vindretningerne på dage, hvor der er målt høje pollenkoncentrationer. Grøn: Området omkring TV2 Øst (øverst – grøn cirkel) har mange potentielle pollenkilder (rød markering) mod nordvest, hvilket også ses ved at vinden kommer fra denne retning over halvdelen af dagene med høje pollenkoncentrationer. Blå: Der er ikke nogle større potentielle pollenkilder i området omkring Rundhøjskolen. Her ses en væsentlig anderledes fordeling af vindretningerne på dage med mange pollen.

Korrelationen mellem pollendøgntallet¹ målt i de tre fælder i Aarhus og fælden i Viborg var høj for hele sæsonen ($R^2 = 0,6-0,8$) og for dage med koncentrationer under 50 (0,7-0,9), men for dage med høje pollental over 50 var der ingen korrelation mellem de to byer (-0,35-0,15).

Årsagen kan være, at netop de lokale kilder bidrager mest på dage på høje pollenkoncentrationer. Resultatet indikerer, at for en overordnet vurdering af sæsonen giver målingerne i Viborg en god estimering af niveauet i Aarhus, men for dage med høje koncentrationer er de

lokale kilder meget vigtige for pollenkoncentrationerne.

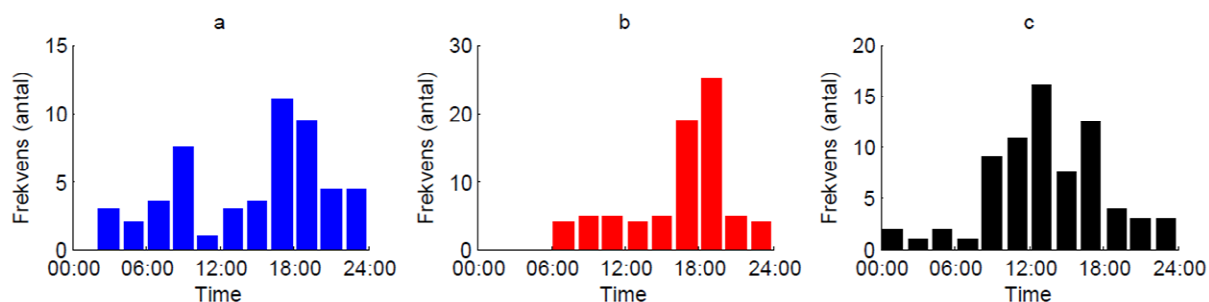
Variation i tidspunkt på dagen for de højeste pollenkoncentrationer

Variation i døgnprofilet for græspollen analyseres ved brug af 2-times pollendata fra de tre ovenstående beskrevne pollenfælder i Aarhus.

Kun dage med døgnantal over 20 er inkluderet i analysen, da lave pollenregistreringer vil give store usikkerheder på data.

Døgnvariationen er angivet ud fra pollentællinger for hver 2. time, men pga. målemetode og instrument, er det usikkert præcist hvornår den højeste koncentration forekommer inden

¹ Gennemsnitligt indhold af pollen i 1m³ luft over et døgn fra 00-24.



Figur 6. Frekvens fordeling af tidspunktet for maksimal pollenkoncentration i starten (a), i midten (b) og i slutningen (c) af pollensæsonen.

for et interval af tre timer. Dette er standarden inden for pollenmåling. Derfor vil en maksimal koncentration, registreret til f.eks. kl. 19, dække over at den højeste koncentration er forekommet mellem kl. 17:30 og kl. 20:30.

Dage med regn er desuden ekskluderet pga. udvaskningseffekten (37), der dermed ville påvirke døgnvariationen. Det resulterer i et datasæt på 154 døgn fra de tre pollenfælder i Aarhus, indsamlet over 69 dage.

Døgnprofilerne for de enkelte dage er evalueret, og tidspunktet for den maksimale pollenkoncentration identificeres som den højeste værdi over 50 pollen m^{-3} , således at nul, et eller to maksima i løbet af et døgn kan forekomme. Døgnprofilerne blev efterfølgende standardiseret for udelukkende at se på døgnmønstret og ikke mængden af pollen den enkelte dag.

Døgnprofilerne for Aarhus viste, at den maksimale koncentration (over 50 pollen m^{-3}) kan forekomme på alle tider af døgnet. Der var dog en tendens til at én profiltype dominerede i starten, en anden i midten og en tredje i slutningen af sæsonen.

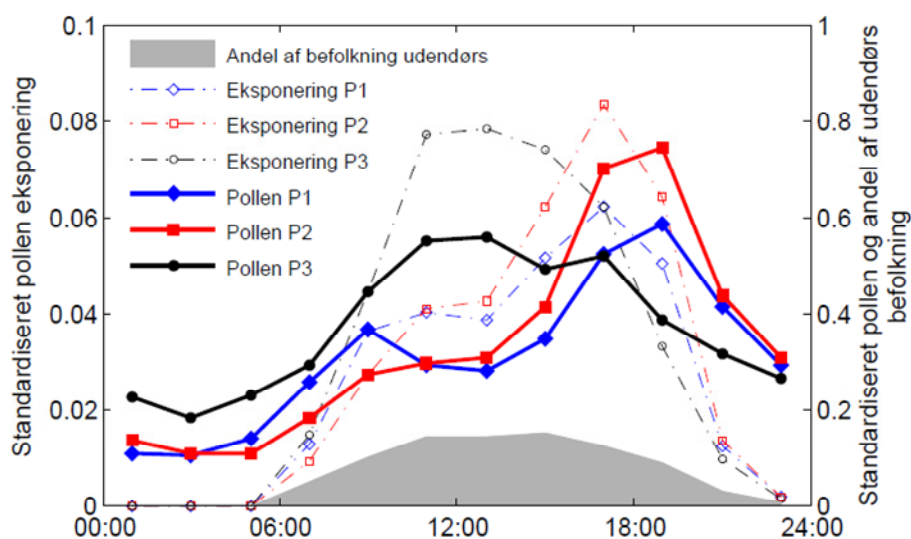
Der er fundet statistisk signifikant forskel i døgnvariationen af frekvensen af maksimalkoncentrationen for de tre perioder. Figur 6 viser fordelingen, hvor det ses, at tidspunktet for de højeste koncentrationer ser ud til at forekomme omkring kl. 11 og kl. 17 i starten af sæsonen, omkring kl. 19 i højsæsonen og omkring kl. 13 i slutningen af sæsonen.

Årsagen kan være, at forskellige græsser bidrager til den overordnede døgnprofil i løbet af sæsonen og dermed giver variationer i døgnprofilerne hen over græspollensæsonen.

Vi fandt ikke umiddelbart noget tydeligt mønster mellem pollenniveauer og meteorologiske parametre. Formentlig er relationen mellem forskellige døgnmønstre i pollenmængde og meteorologiske parametre meget kompleks. Det er derfor nødvendigt med yderligere forskning for at klarlægge disse sammenhænge.

Variationen i tidspunktet for den højeste pollenkoncentration kan sammenholdes med, hvornår flest mennesker opholder sig udendørs (38). Det giver en indikator for hvilke tidspunkter på døgnet flest mennesker vil være udsat for de, på dette tidspunkt af sæsonen, højeste koncentrationer (figur 7).

Analysen viser, at flest borgere opholder sig udendørs midt på dagen, hvilket falder sammen med tidspunktet for dagens højeste pollenkoncentrationer i slutningen af pollensæsonen. Der er derfor her en forholdsvis høj standardiseret befolkningseksponering. Selvom andelen af befolkningen, der opholder sig udendørs, ikke er på sit højeste tidligt på aftenen (grå kurve i figur 7), hvor den højeste koncentration af græspollen forekommer i højsæsonen, så er dette alligevel et tidsrum, hvor mange vil opholde sig kortvarigt udenfor. Dage med sol og varme giver gunstige forhold for mange pollen i luften. På disse dage er der også stor sandsynlighed for, at mange danskere vil opholde



Figur 7. Døgnvariation i standardiseret befolkningseksponering (stiplede linjer) og standardiseret pollenkoncentrationer (optrukne linjer) for tre perioder af sæsonen; P1, P2 og P3. Andelen af befolkningen, der kan formodes at være udendørs, er udledt af Klepeis et al. (2001) (markeret med grå).

sig udendørs efter arbejde. Derfor er det relevant viden for allergikerne, at der her ses de hyppigst forekommende maksimale pollenmængder.

Tre typiske døgnvariationer i København

En anden metode til at afdække om der findes typiske variationer i døgnprofilen af græspollen, er at anvende cluster-analyse, hvor dage med lignende profiler grupperes. Metoden blev anvendt på 259 døgnprofiler af 2 timers tællingerne fra kl. 01-23. Pollendata er fra pollenfælden i København fra 2001-2010 for dage uden regn og med pollental over 20. Data er standardiseret for at analysere mønstret i døgnvariationen og ikke pollenmængden.

Cluster analyse er velegnet til at afdække forskellige naturlige grupperinger af døgnprofiler, og vi identificerede tre forskellige grupper. Meget atypiske døgnprofiler er frasortet (afstand til cluster centrum >2) da målet var at afdække typiske døgnmønstre. Dette reducerede data fra 259 til 190 døgnprofiler.

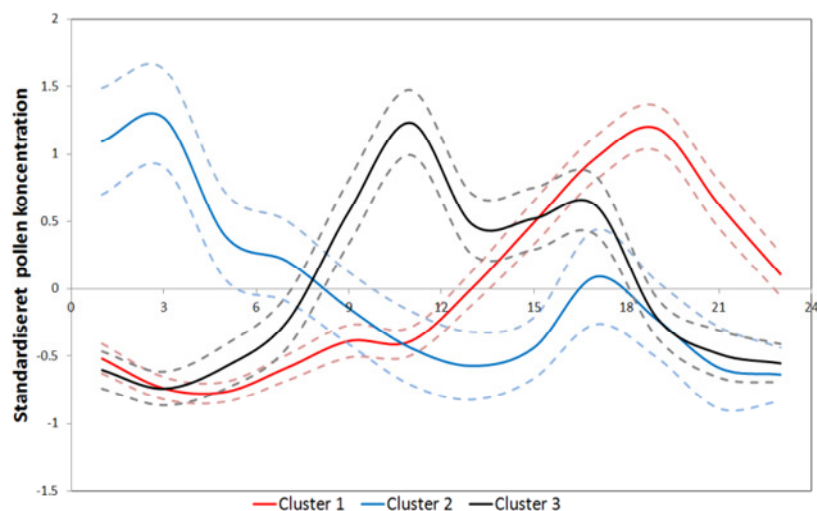
Kruskal-Wallis statistiske test blev anvendt på pollendata for både 2-time og døgnværdier for at afdække, om de fundne variationer af døgnmønstret var korreleret med meteorologiske faktorer som temperatur, luftfugtighed og vindhastighed.

Det hyppigste mønster er cluster 1 (rød kurve i figur 8), hvor pollenmængden topper kl. 19 (109 døgn/57 %). Næst hyppigst er cluster 3 (sort) med døgn, hvor de højeste koncentrationer forekommer omkring kl. 11, og med en mindre stigning kl. 17 (57 døgn/30 %). I den sidste gruppe, cluster 2 (blå) forekommer de højeste koncentrationer omkring kl. 02 om natten (24 døgn/13 %), med en mindre stigning kl. 17. Ingen af de tre grupper havde statistiske signifikante forskelle mellem en række meteorologiske parametre.

De fundne mønstre kan forekomme på forskellige dage af sæsonen. En umiddelbar sammenhæng med tidspunkt på sæsonen er dog endnu ikke fuldstændigt afdækket, da græsserne ikke blomstrer på samme dato hvert år.

Yderligere analyser er undervejs for at afdække dette.

Døgnprofiler for græspollen i København



Figur 8. Standardiserede døgnprofiler for tre grupper af græspollendata fra pollenfælden i København, grupperet ved cluster analyse (x-akse: Tid på dagen). Rød=cluster 1, blå = cluster 2 og sort = cluster 3. Cluster 1 udgør den største gruppe af profiler, og er dermed det hyppigst forekommende døgnprofil.

Resultater kan bruges i fremtidens pollenvarsling

Resultaterne viser, at der ikke findes én døgnvariation i græspollenniveauet, men derimod at der er store forskelle i, hvornår på døgnet de højeste koncentrationer forekommer. Forskelle der er relateret til tidspunkt på sæsonen, og til meteorologiske forhold, som endnu ikke er fuldt afdækket.

På trods af stor variation i døgnmønsteret, er der sammenfald mellem den hyppigst forekommende døgnvariation for pollentællinger fra København og højsæsonmønsteret i Aarhus, hvor de højeste koncentrationer forekommer tidligt på aftenen (røde kurver i figur 7 og figur 8).

Selvom der er ligheder mellem døgnvariationen i Aarhus og København, er det også forventet, at vi vil finde forskelle i pollenmængder og døgnvariationer. Studiet af fordelingen af pollenkilder i Aarhus afdækker netop hvor vigtig de lokale forhold er for variationen i pollenmængder. Især på dage, hvor der måles høje koncentrationer. Det er ny viden, som på sigt kan anvendes til bedre pollenvarsling.

De store lokale variationer i pollenmængderne og variationen i hvornår på døgnet pollenkoncentration topper repræsenterer to store udfordringer for rådgivning til allergikere, og for fremtidens pollen varslingssystemer.

Yderligere analyser er stadig påkrævet for at øge vores forståelse af de mange faktorer, der har indflydelse på mængderne af græspollen i luften. Den viden er essentiel i udviklingen af en personlig pollenvarsling.

Den nuværende viden om pollen og allergi indikerer, at fremtidens pollenvarslingssystem bør baseres på allergikerens aktuelle placering, nærhed til pollenkilder, meteorologiske forhold, både lokale og regionale, og spillet med luftforurening, samt på allergikerens egne tærskler for udvikling af symptomer. Viden om lokale variationer og døgnvariationen i pollenmængden er blot enkelte brikker i det store puslespil, der i fremtiden vil forbedre polleninformationen og dermed livskvaliteten for mange allergikere.

Anerkendelser

Pollendata anvendt i disse studier er indsamlet af Institut for Folkesundhed, Aarhus

Universitet og Astma Allergi Danmark. Målinger i 2009-10 er finansieret af Aarhus Universitets Forskningsfond, og i 2011 af Forskningsfonden, Astma Allergi Forbundet. Indkøb af pollenfælder er finansieret af Tuborg Fonden.

Tak til Professor Torben Sigsgaard for hans store arbejde i forbindelse med at fremme de omtalte pollenforskningsprojekter og arbejdet med at opsætte målestationer i Aarhus by.

Tak til Aarhus kommune i forbindelse med fremskaffelse af satellitdata og data til analysen af klipningsfrekvenser for græsarealerne i Aarhus by.

Tak til Michael Salomonsen og TV2 Øst, Aarhus kommune og til Rundhøjskolen for tilladelse til opsætning samt assistance med pollenfælderne.

Yderligere information:

Pia Ørby

piv@dmu.dk

Referencer

1. Astma-Allergi Danmark og Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet (2010). *Komplet pollenkalender Danmark øst + Komplet pollenkalender Danmark vest*.
2. Bousquet PJ, Chinn S, Janson C, Kogevinas M, Burney P, Jarvis D. *Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I*. *Allergy* 2007;62(3):301-9.
3. Linneberg A, Jørgensen T, Nielsen NH, Madsen F, Frølund L, Dirksen A. *The prevalence of skintest positive allergic rhinitis in Danish adults: two cross sectional surveys 8 years apart. The Copenhagen Allergy Study*. *Allergy* 2000;55(8):767-72.
4. Ekholm O, Kjølner M, Davidsen M, Hesse U, Eriksen L, Christensen AI, Grønbæk M. *Sundhed og sygelighed i Danmark & udviklingen siden 1987*. Syddansk Universitet. Statens Institut for Folkesundhed, 2007.
5. Grønhøj Larsen C, Gyldenløve M, Linneberg A. *Allergic rhinitis is often undiagnosed and untreated: results from a general population study of Danish adults*. *Clin Resp J*, 2013.
6. Schou JC, Wind P, Lægaard S. *Danmarks græsser*.
7. Grossman J. (1997). *One airway, one disease*. *CHEST Journal* 1997;111(2_Supplement): 11S-16S.
8. Bachert C, Vignola AM, Gevaert P, Leynaert B, Van Cauwenberge P, Bousquet J. *Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(1):19-43.
9. Cecchi L. *Introduction*. In: *Allergenic pollen: a review of the production, release, distribution and health impacts*. Springer 2013;1-7.
10. Sommer J, Rasmussen A. *Pollen & spore-målinger i Danmark, sæsonen 2011*.
11. Sommer J, Rasmussen A. *Pollen & spore-målinger i Danmark, sæsonen 2012*.
12. Hajat S, Haines A, Atkinson RW, Bremner SA, Anderson HR, Emberlin J. *Association between air pollution and daily consultations with general practitioners for allergic rhinitis in London, United Kingdom*. *Am J Epidemiol* 2001;153(7):704-14.
13. de Weger L, Beerthuizen T, Gast-Strookman J, van der Plas D, Terreehorst I, Hiemstra P, Sont J. *Difference in symptom severity between early and late grass pollen season in patients with seasonal allergic rhinitis*. *Clin Transl Allergy* 2011;1(1):1-11.
14. Skjøth CA, Jäger S, Šikoparija B, EAN-Network. *Pollen sources*. In: *Allergenic pollen: a review of the production, release, distribution and health impacts*. Springer 2013a:9-28.
15. Wang ET, Durham S, Fokkens W, Lau S, Leynaert B, Wickman M, Salapatas M, Burney P. *Does rhinitis lead to asthma?* *Rhinology* 2007;45:112-21.
16. Petersen KD. *Undersøgelse af sammenhæng mellem behov, efterspørgsel og socio-økonomiske faktorer*. Syddansk Universitet. Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, 2009.

-
17. Emberlin J, Norris-Hill J. *Spatial variation of pollen deposition in North London*. Grana 1991;30(1):190-5.
 18. Mullins J, White J, Davies BH. *Circadian periodicity of grass pollen*. Ann Allergy 1986;57(5):371.
 19. Galan C, Cuevas J, Infante F, Dominguez E. *Seasonal and diurnal variation of pollen from Gramineae in the atmosphere of Cordoba Spain*. Allergologia et Immunopathologia 1989;17(5):245.
 20. Galan C, Tormo R, Cuevas J, Infante F, Dominguez E. *Theoretical daily variation patterns of airborne pollen in the southwest of Spain*. Grana 1991;30(1):201-9.
 21. Trigo M d M, Recio M, Toro FJ, Cabezudo B. *Intradiurnal fluctuations in airborne pollen in Malaga (S. Spain): A quantitative method*. Grana 1997;36(1):39-43.
 22. Rantio-Lehtimäki A, Helander M, Pessi AM. *Circadian periodicity of airborne pollen and spores; significance of sampling height*. Aerobiologia 1991;7(2):129-35.
 23. Kosisky SE, Marks MS, Nelson MR. *Fluctuations in Airborne Grass Pollen Levels As Determined in Three-Hour Intervals During a 24-Hour Period (2007-2009)*. AB16, 2010.
 24. Gassmann MI, Pérez CF, Gardiol JM. *Sea-land breeze in a coastal city and its effect on pollen transport*. Int J Biometeorol 2002;46(3):118-25.
 25. Brown H, Irving KR. *The size and weight of common allergenic pollens*. Morrow Blackwell Publishing Ltd 1973; vol 28 - issue 2:132-7.
 26. Norris-Hill J. *The diurnal variation of Poaceae pollen concentrations in a rural area*. Grana 1999;38(5):301-5.
 27. Jones, M. D. (1952). "Time of day of pollen shedding of some hay fever plants." J Allergy, 23(3), 247-258.
 28. EMECZ TI. *The effect of meteorological conditions on anthesis in agricultural grasses*. Annals of Botany 1962;26(2):159-72.
 29. Ogden EC, Hayes JV. *Diurnal patterns of pollen emission in Ambrosia, Phleum, Zea, and Ricinus*. Am J Botany 1969:16-21.
 30. Beddows AR. *Seed-setting and flowering in various grasses*. Rep. No. Series H No. 12, Welsh Plant Breeding Station Bulletin, 1931.
 31. Smart IJ, Knox RB. *Aerobiology of Grass Pollen in the City Atmosphere of Melbourne: Quantitative Analysis of Seasonal and Diurnal Changes*. Aust J Bot 1979;27(3):317-31.
 32. Skjøth CA, Sommer J, Frederiksen L, Gosewinkel Karlson U. *Crop harvest in Denmark and Central Europe contributes to the local load of airborne Alternaria spore concentrations in Copenhagen*. Atmos Chem Phys 2012;12(22):11107-23.
 33. Alcázar P, Galán C, Cariñanos P, Domínguez-Vilches E. *Effects of sampling height and climatic conditions in aerobiological studies*. J Investig Allergol Clin Immunol 1999;9(4):253-61.
 34. Skjøth CA, Sommer J, Brandt J, Hvidberg M, Geels C, Hansen KM, Hertel O, Frohn LM, Christensen JH. *Copenhagen - a significant source of birch (Betula) pollen?* Int J Biometeorol 2008;52(6):453-62.
 35. Skjøth CA, Ørby PV, Becker T, Geels C, Schlünssen V, Sigsgaard T, Bønløkke JH, Sommer J, Søgaard P, Hertel O. *Identifying urban sources as cause of elevated grass pollen concentrations using GIS and remote sensing*. Biogeosciences 2013b;10(1): 541-54.
 36. Hirst JM. *An automatic volumetric spore trap*. Ann Appl Biol 1952;39(2):257-65.
 37. McDonald JE. *Collection and washout of airborne pollens and spores by raindrops*. Science 1962;135(3502):435-7.
 38. Klepeis NE, Nelson WC, Ott WR, Robinson JP, Tsang AM, Switzer P, Behar JV, Hern SC, Engelmann WH. *The National Human Activity Pattern Survey (NHAPS): a resource for assessing exposure to environmental pollutants*. J Expo Anal Environ Epidemiol 2001; 11(3):231-52..
-

Set på internet

Rapporter

Arbejds miljø

Arbejds miljø og helbred i Danmark 2012 - resumé og resultater, Det Nationale Forskningscenter for Arbejds miljø, juni 2013.

<http://www.arbejds miljø forskning.dk/da/publikationer/boeger-og-rapporter/boeger-og-rapporter?publicationId=658>

Indemiljø

Fugt i bygninger.

SBi-anvisning 224, Statens Byggeforskningsinstitut 2013.

<http://sbi.dk/byggeteknik/bygningsfysik/fugt/fugt-i-bygninger>

Renovering af bygninger med PCB.

SBi anvisning 242, Statens Byggeforskningsinstitut, juni 2013.

<http://anvisninger.dk/Publikationer/Sider/Renovering-af-bygninger-med-PCB.aspx>

Undersøgelse og vurdering af PCB i bygninger.

SBi anvisning 241, Statens Byggeforskningsinstitut, juni 2013.

<http://anvisninger.dk/Publikationer/Sider/Undersoegelse-og-vurdering-af-pcb-i-bygninger.aspx>

Kemiske stoffer

Chemical contaminants 2004-2011, DTU Fødevareinstituttet, 2013.

<http://www.food.dtu.dk/~media/Institutter/Foedevareinstituttet/Publikationer/Pub-2013/Report-on-Chemical-Contaminants-2004-2011.ashx>

Ftalat strategi, Miljøprojekt nr. 1488, Miljøstyrelsen, juli 2013.

<http://www.mst.dk/Publikationer/Publikationer/2013/Jul/978-87-93026-23-0.htm>

Gifter och Miljö 2013. Om påverkan på yttre miljö och människor, Naturvårdsverket, 2013.

<http://www.naturvardsverket.se/978-91-620-6569-0>

Per and polyfluorinated substances in the Nordic Countries. Use, occurrence and toxicology, Norden, juni 2013.

<http://www.norden.org/en/publications/publikationer/2013-542>

Pharmaceuticals and additives in personal care products as environmental pollutants - Faroe Island, Iceland and Greenland, TemaNord 2013:541.

<http://www.norden.org/sv/publikationer/publikationer/2013-541>

Risk Assessment of Endocrine Disrupting Compounds, Ph.d. afhandling, IMM, Karolinska Instituttet, maj 2013.

<http://ki.se/ki/jsp/polopoly.jsp?d=38309&a=164780&l=sv>

Luftforurening

Effect of Air Pollution Control on Mortality and Hospital Admissions in Ireland.

Research Report, The Health Effects Institute, juli 2013.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=409>

Kildebidrag til sundhedsskadelig luftforurening i København.
DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi.
<http://dce2.au.dk/pub/SR57.pdf>

Review of evidence on health aspects of air pollution - REVIHAAP Project: Final technical report, WHOEurope 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-project-final-technical-report>

Sundhedseffekter og relaterede eksterne omkostninger af luftforurening i København, DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi 2013.
<http://dce2.au.dk/pub/SR64.pdf>

Nanomaterialer

Nanosafety in Europe 2015 - 2025: Towards Safe and Sustainable Nanomaterials and Nanotechnology Innovations, Finnish Institute of Occupational Health and members of the European Nanosafety Cluster, 2013.
http://www.ttl.fi/en/publications/electronic_publications/nanosafety_in_europe_2015-2025/pages/default.aspx

Nyhedsbreve

EU INFORMATION nr. 3, juli 2013.
<http://fivu.dk/publikationer/2013/eu-information-nr-3-juli-2013>

Det Strategiske Forskningsråds nyhedsbrev, august 2013.
<http://fivu.dk/aktuelt/nyheder/2013/det-strategiske-forskningsrads-nyhedsbrev-august-2013>

Støj

National kortlægning af boliger belastet af vejstøj i 2012. Arbejdsrapport fra Miljøstyrelsen nr. 5, august 2013.
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publikationer/2013/September/978-87-93026-45-2.htm>

Zoonoser

Annual report on Zoonoses in Denmark 2012, DTU Fødevareinstituttet 2013.
http://www.food.dtu.dk/~media/Institutter/Foedevareinstituttet/Publikationer/Pub-2013/Annual_report_on_zoonoses_2012_v2.ashx

Andre

Climate change and health: a tool to estimate health and adaptation costs, WHOEurope 2013.
<http://www.euro.who.int/en/what-we-publish/abstracts/climate-change-and-health-a-tool-to-estimate-health-and-adaptation-costs>

Contribution to risk of chronic disease by epigenetic programming, RIVM Report 340013001, 2013.
http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:215735&type=org&disposition=inline&ns_nc=1

Kalender 2013

Der kan laves links til møder og konferencer via adressen:

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

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.

27.-29. oktober: 5th International Workshop on Per- and Polyfluorinated Alkyl Substances - PFAS: Fluorinated compounds in materials, the environment – current knowledge and scientific gaps, Helsingør.

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.

10.-11. december: BfR/DTU/ANSES Scientific Conference - Chemical exposure and cumulative effects, Paris, Frankrig.

Kalender 2014

4.-5. januar: 3rd International Conference on Climate Change and Humanity-ICCCCH 2014, Melbourne, Australien.

20.-24. januar: 1st International Symposium on Nanoparticles and Nanomaterials and Applications, Costa de Caparica, Portugal.

26.-28. februar: 49th AiCARR International Conference of 2014, Rom, Italien.

10.-13. marts: Analyzing Risk: Principles, Concepts, and Applications, Boston, MA, USA.

20.-21. marts: Risk, Perception, and Response Conference, Boston, MA, USA.

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

31. marts - 4. april: NIVA: Indoor Climate and Health, Uppsala, Sverige.

5.-9. maj: NIVA Occupational Skin Diseases, Bergen, Norge.

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.

19.-21. maj: Effective Risk Communication Theory, Tools, and Practical Skills for Communicating about Risk 2014, Boston, MA, USA.

19.-22. maj: NIVA: Occupational Hygiene, Porvoo, Finland.

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.-19. juni: AIRMON 2014: Symposium on Air Monitoring and Biomonitoring, Marseille, Frankrig.

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.

30. september - 3.oktober: 7th Working on Safety Conference, Skotland.

5.-9. oktober Occupational Respiratory Diseases, Gøteborg, Sverige.

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

10.-12. november: The World Mycotoxin Forum - 8th conference, Wien, Østrig.

11.-12. november: NIVA: Safety and risk of engineered nanomaterials, København.

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

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

også hvis du bare har en god idé!