
miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Formidlingsblad 21. årgang, nr. 1, april 2015

Læs om

Udbrud med listeria sommeren 2014

Eksponering for brænderøg i vikingetiden

Phthalatmetabolitter i urin og plasma hos forskolebørn

Klassifikation af forskellige fibre som karcinogener

Vores liv med indeklima

Eksponeringskortlægning ved arbejdsbetinget kontakteksem

Five years in Southern Europe

Abstracts fra temadagen den 15. april

Se også

Kalender 2015-16

Indhold

Udbrud med listeria forårsaget af rullepølse, sommeren 2014	3
Eksponering for brænderøg i et rekonstrueret hus fra vikingetiden.....	6
Phthalate metabolites in urine and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis in preschool children	12
Klassifikation af forskellige fibre, herunder kulstof-nanorør, som karcinogener.....	20
Vores liv med indeklime	26
Vigtigheden af eksponeringskortlægning ved mistænkt arbejdsbetingede kontakteksemer.....	38
Five Years of Epidemiology and Adventures in Southern Europe	40
Abstracts fra temadag den 15. april.....	47
Kalender 2015-2016.....	60

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:

Ulla Vogel (ansv)
Tina Kold Jensen
Hilde Balling

21. årgang, nr.1, april 2015.

Eftertryk mod kildeangivelse.

ISSN elektronisk 1601-4146
<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms1501.pdf>

Godt nyt

'Miljø og Sundhed' har fokus på, hvordan miljøfaktorer – gamle som nye – påvirker vores helbred. Nanopartikler og andre nanomaterialer, dvs. fibre, plader eller partikler, som i mindst en dimension er mindre end 100 nanometer, er eksempler på nye miljøfaktorer, som kan påvirke helbredet, mens fordærvet kød og brænderøg er eksempler på velkendte, skadelige miljøpåvirkninger.

Det er velkendt, at indånding af støv og partikler er forbundet med øget sygelighed og dødelighed. Den øgede brug af nanomaterialer i arbejdsmiljøet og i forbrugerprodukter kan derfor give anledning til bekymring om potentielle helbredseffekter. Især har kulstofnanorør været mistænkt for at have asbestlignende effekter på grund af deres strukturelle ligheder med asbest.

I dette nummer af omtaler Peter Møller IARC's nye klassificering af en bestemt type kulstofnanorør som muligvis kræftfremkaldende (gruppe 2B). Klassificeringen siger altså ikke noget om, hvor potent et stof er, men derimod hvor overbevisende evidensen er. Kulstofnanorør er det første egentlige teknisk fremstillede nanomateriale, som er blevet vurderet af IARC. Klassificeringen som muligvis kræftfremkaldende for mennesker er en vigtig milepæl for sikker håndtering af nanomaterialer, fordi det betyder, at myndighederne anser denne type kulstofnanorør som kræftfremkaldende for mennesker.

Det tog mere end 100 år fra man begyndte at anvende asbest industrielt til brug af asbest blev forbudt i 1988 i Danmark. Og man har vidst det endnu længere, at indånding af asbest forårsager lungesygelighed og øget dødelighed. I det gamle Rom skrev Plinius den Ældre, at slaverne i asbestminer havde øget forekomst af lungesygdomme og dødelighed. Kulstofnanorør blev opdaget i 1991, mens nanoteknologi som ny teknologi for alvor tog fart omkring år 2000. Klassificeringen som kræftfremkaldende tog således 23 år fra opdagelse af kulstofnanorør til IARC's klassificering. Selvom 23 år er lang tid, er det kort tid sammenlignet med asbest. Og det er godt nyt i forhold til en sikker anvendelse af nanoteknologiens mange potentialer.

Ulla Vogel

Udbrud med listeria forårsaget af rullepølse, sommeren 2014

Af Steen Ethelberg, Statens Serum Institut

Mave-tarm infektioner, der skyldes den mad, vi spiser, er ubehagelige, men i vore dages danske samfund ikke noget, man normalt tænker på som livsfarlige. Samlet set er sygdomsbyrden fra de fødevarerborne infektioner imidlertid stor, og der findes sjældne, men livstruende infektioner, der, når de optræder, minder os om, at fødevarer sikkerhed stadig i høj grad er vigtig at opretholde og forbedre. En sådan sygdom er listeriose, der i sommeren 2014 gav anledning til et stort udbrud i Danmark, hvor 41 personer blev ramt og 17 afgik ved døden. Det er sjældent at se et så stort og alvorligt fødevarerbåret udbrud, og faktisk kunne udbruddet have været væsentligt værre, hvis det ikke var lykkedes forholdsvist hurtigt at finde og fjerne smitekilden¹.

Invasiv listeriose er en sjælden, men farlig, fødevarerbåren sygdom. Sygdomstilfælde indberettes af landets læger og kliniske laboratorier til Statens Serum Institut (SSI), og vi ved derfor, at der typisk optræder 40-50 tilfælde pr år². Invasiv listeriose viser sig især som blodforgiftning eller som meningitis, og dødeligheden er høj; i Danmark er ca. en fjerdedel af patienterne afgået ved døden én måned efter diagnostidspunktet. Bakterien, der giver listeriose, *Listeria monocytogenes*, er ikke en tarmbakterie, som f.eks. salmonella er, men en miljøbakterie, der kan findes på mange overflader og derfor også i mindre mængder finder

vej over på spiseklare madvarer. Vi spiser derfor formodentlig alle med jævne mellemrum listeriabakterier i mindre mængder, men bliver ikke alvorligt syge, fordi bakterien kun i sjældne tilfælde formår at trænge fra tarmen ind i kroppen. Dette kan ske hos særligt udsatte personer med svækket immunsystem; det drejer sig om visse ældre mennesker og personer med nogle alvorlige kroniske lidelser samt - desværre også - gravide kvinder.

På grund af listeriainfektionernes alvorlighed overvåges de mere nidkært end de fleste andre fødevarerborne infektioner. Bakterieisolater bliver sendt ind til SSI, hvor de i flere år er blevet undertypet med molekylære metoder, især med henblik på at konstatere om flere personer er smittede med den samme undertype - hvilket ville tyde på, at et udbrud/en epidemi er i gang. Helgenom sekventering (WGS) er så at sige den ultimative typningsmetode, nøglen til bakteriernes essens - at bestemme den fuldstændige genetiske kode, altså kende rækkefølgen af samtlige 2,9 millioner dna-byggesten i listeriabakteriernes arvmasse, giver mulighed for overordentligt præcist at udtale sig om, hvor forskellige en samling af bakterier er. WGS teknologien bliver i disse år hurtigt forbedret, og i sommeren 2013 besluttede vi på SSI forsøgsvist at overgå til at bruge WGS til rutinetypningen af listeriaisolater. Samtidig blev det besluttet i en projektperiode rutinemæssigt at interviewe alle patienterne med et langt spørgeskema med fokus på, hvilke fødevarer patienterne havde spist samt andre relevante eksponeringer - både for at lære mere om listeriainfektionernes epidemiologi i Danmark og for at være forberedt, hvis det usandsynlige skulle ske, at et udbrud ramte Danmark. Samtidig blev det besluttet, i et samarbejde mellem SSI, Fødevarestyrelsen og Fødevarerinstitutionen DTU, at forsøge at indsamle de listeriastam-

¹ En række personer fra en række institutioner bidrog til opklaringen af dette udbrud, herunder læger og kliniske mikrobiologer, typningslaboratoriet og afdeling for Infektionsepidemiologi, SSI, Fødevarestyrelsen og Fødevareregionerne samt DTU.

² Overvågningsdata kan ses på www.ssi.dk/data, under 'laboratorieanmeldelser'

mer, der isoleres af fødevarermyndighederne via fødevarerkontrollen og også underkaste dem WGS³. Vi var derfor godt forberedt da udbruddet faktisk ramte - men også heldige med opklaringen.

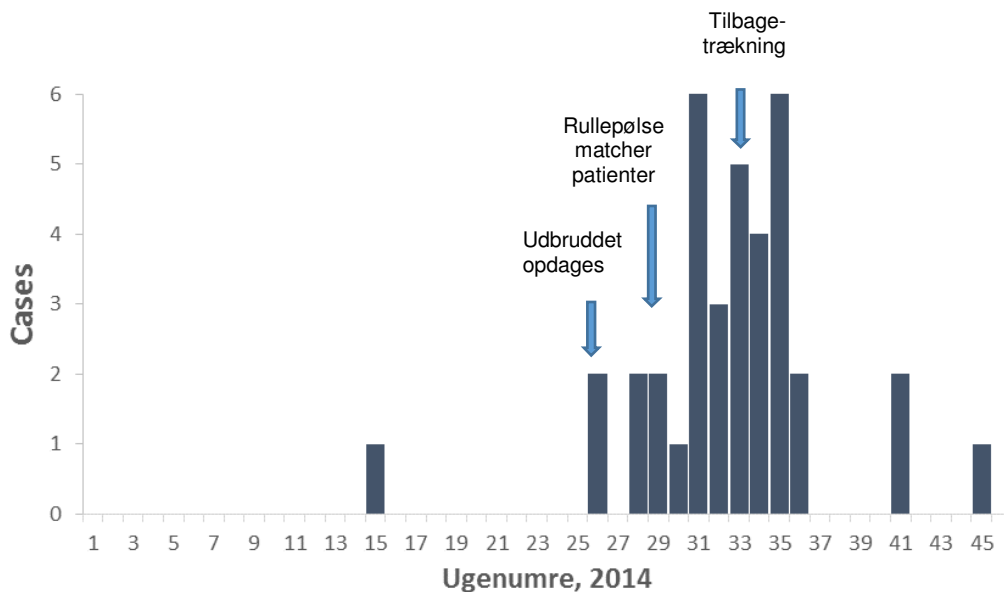
Udbruddets eksistens blev konstateret - og en udbrudsefterforskning påbegyndt - d. 26. juni 2014, da listeriaisolater fra to nyligt diagnosticerede patienter viste sig at være ens ved anvendelse af WGS-metoden og ydermere være identiske med isolaterne fra fem andre patienter, der var blevet syge i løbet af de forudgående 10 måneder - heraf fire i 2013. D. 16. juli forelå resultaterne fra typningen af listeriaisolater fra fødevarer, der tidligere var blevet testet positive. Til almen overraskelse fandt vi et komplet match - et isolat fra en rullepølse var helt identisk med isolaterne fra patienterne. Isolatet stammede fra et lille parti rullepølse, der blev fundet positiv allerede tilbage i april og da trukket tilbage. Disse pølser var derfor ikke dem, der gjorde folk syge nu, men fordi listeria vides at kunne persistere i længere perioder i fødevarerproduktionsmiljøer kunne det være andre, senere producerede, pølsepartier fra samme fabrik, en mindre pølsefabrikant på Sjælland, der aktuelt gjorde folk syge. Og det faktum, at isolatet fra fabrikken, Jørn A. Rullepølser, var helt identisk på helgenom niveau med det, man fandt i patienterne, gjorde det overordentlig sandsynligt, at det forholdt sig sådan. Undersøgelserne fortsatte derfor med denne hypotese for øje, samtidig med at der med en foruroligende hast konstateredes flere og flere patienter, der var del af udbruddet, se figuren. En række af disse var i forvejen meget syge indlagte patienter, og det blev klart, at de måtte være smittede på hospitaler eller plejehjem, og at disse havde serveret rullepølse, der stammede fra den omtalte fabrik. Rullepølse serveres tit på danske institutioner, og mange af patienterne rapporterede generelt at være glade for rullepølse eller at kunne huske at have spist rullepølse. Dette forhold, at rullepølsen blev givet direkte til meget svækkede indlagte

patienter, var formodentlig den vigtigste årsag til at så relativt en stor andel af patienterne i dette udbrud desværre afgik ved døden.

Den første uge af august foretog Fødevarerstyrelsen derfor en inspektion af Jørn A. Rullepølser, og da en række udtagede prøver ugen efter viste sig at være positive for listeria (som senere, da de blev WGS-typet, alle fandtes at tilhøre den specifikke udbrudstype), ansås udbruddet som opklaret og d. 11. august blev en total tilbagetrækning af alle produkter produceret af fabrikken igangsat og gennemført ved en stor aktion over få dage. Samtidig blev offentligheden informeret om udbruddet og den formodede kilde. På dette tidspunkt kendtes kun 20, altså halvdelen, af de totale 41 tilfælde, som udbruddet i alt omfattede. Fordi listeriainfektioner har en lang inkubationsperiode, oftest 2-3 uger (og mange derfor var smittede, men endnu ikke syge), og fordi det tager nogle dage fra sygdommen opstår til en diagnose foreligger og bakterieisolatet er blevet sendt til SSI og WGS typet, kom de resterende tilfælde til, efter at kilden til udbruddet var trukket tilbage - men stoppede så også (se figuren). Udbruddet var altså på sit højdepunkt på det tidspunkt, da der blev grebet ind, hvilket viser, at det uden myndighedsindgriben kunne have udviklet sig til et endog særdeles omfattende problem over de følgende måneder - heldigvis skete dette ikke, men som sagt var der et element af held i, at det lykkedes at eliminere smitekilden så forholdsvis hurtigt.

Selv tilbagetrækningen og den dertilhørende opsporing af produkterne viste sig at være en overraskende kompleks operation. På trods af at pølsefabrikanten var relativt lille, fandtes mere end 5.000 firmaer eller kommercielle køkkener, der var aftagere af produkterne i helt op til fem forhandlerled og alle blev kontaktet, anmodet om at kassere produkterne og om skete blev kontrolleret. De prøver, der blev undersøgt i forbindelse med tilbagetrækningen bidrog yderligere til bevisbyrden - samtlige testede fødevarer, der havde relation til Jørn A.

³ EpiNyt uge 18, 2014; "Listeriose 2006-2013"



Figur. Patienter del af udbruddet i 2014 vist pr. uge, hvor WGS resultatet forelå. Pilene angiver: a) hvornår udbruddet blev konstateret; b) hvornår listeriabakteriestammen, der tidligere blev fundet i en rullepølse fra en bestemt fabrikant blev helgenom sekventeret og fundet at være ens med patientisolaterne; samt c) hvornår tilbagetrækningen af samtlige produkter fra omtalte producent blev gennemført.

Rullepølser og viste sig at være listeriapositive, fandtes at være af udbrudstypen (efter WGS. typning), mens andre prøver positive for listeria, men tilhørende andre undertyper, alle var uafhængige af Jørn A. Rullepølser.

Hvordan smitten kom over på pølserne vides ikke. Rullepølse er et kogt produkt, og kontamineringen må derfor være sket sent i forløbet, f.eks. i forbindelse med pakningen. Listeriabakterier kan som nævnt være svære at slippe af med i nogle produktionsmiljøer, og rullepølse udgør formentlig en god vækstmatrix for bakterierne, samtidig med at den ofte spises af udsatte grupper.

Det er tænkeligt, at den generelt høje incidens af listeria i Danmark (sådan en har vi nemlig⁴) ikke alene skyldes vores gode overvågningssystem, men også til dels vores kulinariske tradition med at spise smørrebrød med afskårne kolde kød- og fiskeprodukter.

Udbrud med listeria er heldigvis sjælden blandt de større i Danmark; i de senere år kan nævnes et udbrud, forårsaget af udbringningsmad til pensionister, der var beregnet til at blive endeligt varmebehandlet i hjemmene, med otte tilfælde, hvoraf to afgik ved døden⁵. Det aktuelle rullepølseudbrud var også efter international målestok stort - så vidt vides det mest alvorlige i Europa i en årrække - og med tragisk udgang for mange af de ramte. På den positive side lykkedes det at finde og stoppe udbruddet særdeles hurtigt i forhold til, hvad man kunne forvente, et resultat af en vis portion held, men også godt samarbejde mellem de danske myndigheder og sundhedssystemer og gode, velforbredte 'strukturer': effektiv overvågning, brug af state-of-the-art teknologi, klassisk og resolut epidemiologi og en håndfast tilbagetrækning så snart kilden var kendt - hvorved mange liv givetvis blev sparet.

Yderligere oplysninger:
Steen Ethelberg, set@sis.dk

⁴ Jensen AK, Ethelberg S, Smith B, Møller Nielsen E, Larsson J, Mølbak K, Christensen JJ, Kemp M. Substantial increase in listeriosis, Denmark 2009. Euro Surveill 2010;15(12):pii=19522.

⁵ Smith B, Larson J, Lisby M, Müller L, Madsen S, Engberg J, Bangsborg J, Ethelberg S, Kemp M. Outbreak of *Listeria monocytogenes* caused by Beef meat from a Meals-on-Wheel's delivery, Denmark 2009. Clin Microbiol Infect 2011; 17:50–52.

Eksponering for brænderøg i et rekonstrueret hus fra vikingetiden

Af Annie Jensen¹, Dorina Gabriela Karottki¹, Jannie Marie Christensen², Jakob Hjort Bønløkke³, Torben Sigsgaard³, Marianne Glasius⁴, Steffen Loft¹, Peter Møller¹

Baggrund

Brænderøg er en vigtig lokal kilde til eksponering af mennesker for partikler. Dette har ikke ændret sig siden vikingetiden og går sikkert også længere tid tilbage.

Vikingerne anvendte brænde til opvarmning, madlavning og forarbejdning af metaller i smedjer, mens nutidens brændeovne har til formål af skabe både varme og hygge. Der har været betydelig videnskabelig fokus på helbredseffekter forårsaget af brænderøgspartikler. Ikke desto mindre er der meget få undersøgelser af helbredseffekter og virkningsmekanismer af partikler fra brænderøg. Det er velkendt fra forsøg i cellekulturer, at brænderøgspartikler, ligesom andre forbrændingspartikler, kan øge cellernes dannelse af proinflammatoriske cytokiner, danne reaktive iltforbindelser og forårsage oksidativ beskadigelse af DNA (1). Samme effekter er også veldokumenteret i blodceller fra mennesker, som bor i områder med stærk luftforurening eller er blevet udsat for høje koncentrationer af luftforureningspartikler i eksperimentelle undersøgelser. I forbindelse med at belyse virkningsmekanismer for helbredseffekter af brænderøgspartikler undersøgte vi forskellige biomarkører for inflammation og oksidativt stress hos

mennesker, som frivilligt opholdt sig i et rekonstrueret vikingetidshus.

Undersøgelse af partikeleksponering i forbindelse med ophold i et rekonstrueret hus fra vikingetiden

Nærværende undersøgelse var en del af et projekt med fokus på vikingernes levevilkår og sundhedsforhold (2). Elleve universitetsstuderende (overvejende fra arkæologi) boede frivilligt i et rekonstrueret vikingehus i en uge og levede en livsstil, som vi antager, at vikingerne gjorde. Personerne opholdt sig i vikingehuset, med mindre de havde andre gøremål som for eksempel at besøge biblioteket, deltage i foredrag eller arbejde med kunsthåndværk uden for huset. Deltagerne spiste den traditionelle kost som man gjorde i vikingetiden. Kosten i vikingetiden var næppe sundere end den anbefalede kost i dag. Fødevarerne var generelt en tilstrækkelig kilde til næringsstoffer i vikingetiden. Eksempler på fødeemner i vikingetidens kost med højt indhold af antioxidanter omfatter æbler, gulerødder, nødder og bær.

Vikingehuset var 38 år på tidspunktet for undersøgelsen. Det var rekonstrueret efter et hus, der er blevet dateret til år 870 ved dendrokronologi (årringsdatering). Det rekonstruerede hus lå ved Moesgård Museum (figur 1). Huset bestod af to forrum og et større opholdsrum, der blev opvarmet med åben ild i midten af rummet (figur 2). Røgen kunne komme ud gennem et lyrehul i taget, men der var ikke en egentlig skorsten i taget.

Undersøgelsen fandt sted i november, hvor udendørstemperaturen var tæt på frysepunktet. Det var derfor nødvendigt at bibeholde en konstant afbrænding af træ (primært bøgetræ) i

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

² Institut for Kultur og Samfund, Afdeling for Middelalder- og Renæssancearkæologi, Aarhus Universitet.

³ Sektion for Miljø, Arbejde og Sundhed, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet.

⁴ Institut for Kemi og iNANO, Aarhus Universitet.



Figur 1. Billede af vikingehuset.



Figur 2. Billede af ildsted i opholdsrummet af vikingehuset.

dagtimerne, mens ilden fik lov til at brænde ud i løbet af natten. Der blev anvendt 235-297 kg træ pr. uge. Træet havde en fugtighed på 21-25 %. Der blev på regelmæssige tidspunkter tilført 1,4-2,5 kg træ til bålet for at bibeholde ilden, uden at der var for stor røgudvikling. Det var hensigten at opnå en høj temperatur på bålet til opvarmning af huset, uden at det forårsagede så høj røgudvikling, at det var umuligt at opholde sig i indenfor. Vikingehuset havde et temmelig højt varmetab på grund af dårlig isolering.

Karakterisering af eksponering

Luftkoncentrationen af fine partikler ($PM_{2,5}$) blev målt tre steder i vikingehuset. Koncentrationen af $PM_{2,5}$ ved ildstedet ($3560 \pm 501 \mu\text{g}/\text{m}^3$) var meget høj i forhold til samme måling ved sengen ($657 \pm 193 \mu\text{g}/\text{m}^3$) og forrummet ($173 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Tilsvarende målinger i udendørsluften er typisk $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ i landdistrikter. Den gennemsnitlige personlige eksponering for $PM_{2,5}$ i opholdsrummet var $471 \pm 60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (baseret på den gennemsnitlige $PM_{2,5}$ koncentration ved sengen og på at personerne var $77 \pm 5 \%$ af tiden i opholdsrummet).

Eksponeringen for NO_2 var henholdsvis 147 ± 7 og $13 \pm 4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ inden i og uden for vikingehuset.

Effekt på biologiske målinger

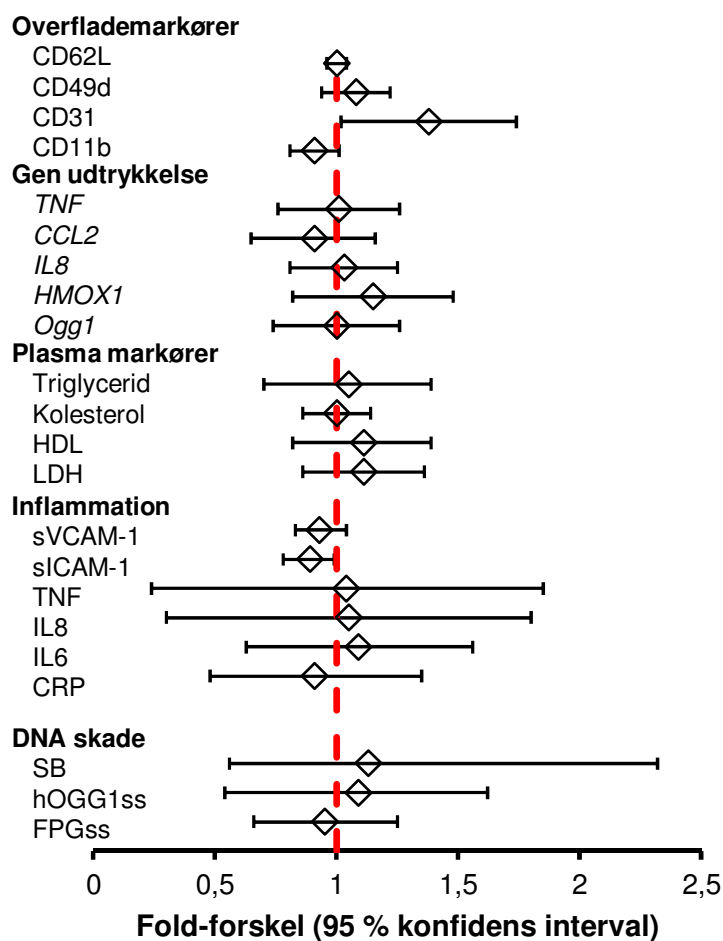
Før og efter opholdet i vikingehuset blev der udtaget blodprøver på deltagerne for at undersøge biomarkører for aktivering af leukocytter, systemisk inflammation og DNA-skader i mononukleære blodceller. Det er ikke muligt at undersøge væv fra målorganer, som for eksempel lungerne, på raske mennesker. Derimod er leukocytter gode surrogatceller i studier af eksponering for trafikgenereret luftforurening (3).

Figur 3 viser forholdet mellem niveauerne af biomarkører før og efter opholdet i vikingehuset. Plasmaniveauer af triglycerider, kolesterol og high-density lipoproteiner (HDL) var ikke forskellige før og efter opholdet i vikingehuset. Der var ligeledes ikke nogen forskel på

laktatdehydrogenase, som er en markør for cellehenfald.

En række målinger for systemisk inflammation i plasma (C-reaktivt protein, interleukin 6 (IL6), interleukin 8 (IL8) og tumor necrosis factor (TNF)) var uforandrede i plasma. Mængden af soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) var svagt nedsat i plasma efter opholdet (0,89-fold, 95 % konfidensinterval: 0,78-0,99 fold). Det samme var soluble vascular cell adhesion molecule 1 (sVCAM-1), omend dette ikke var statistisk signifikant på 5 % niveau (0,93-fold, 95 % konfidensinterval: 0,83-1,04 fold). Disse overflademolekyler hjælper med til at transportere leukocytter fra lumen af blodkarret til det omgivende væv ved betændelsesreaktioner. En nedsat koncentration af overflademolekylerne i plasma tyder på, at de er bundet til leukocytter eller endotelceller i blodkar. Det kunne tyde på en aktivering af endotelcellerne ved eksponering for brænderøg. Dette støttes af observationer af proteiner på monocytter, som havde forøget udtryk af CD31 (1,38-fold, 95 % konfidensinterval: 1,02-1,74 fold). CD31 er ligeledes et molekyle på celleoverfladen, som hjælper med til at binde til endotelceller. Overordnet set synes den massive eksponering for $PM_{2,5}$ i vikingehuset at forandre fænotypen af monocytter til at udvise en stærkere tendens til at binde sig til endotelceller i blodkar.

Opholdet i vikingehuset var ikke ledsaget af nogen påvirkning af DNA-strengbrud (SB) i mononukleære blodceller. I samme celler var der heller ikke forøget niveau af oksidativt beskadiget DNA, undersøgt ved en enzymatisk måling af specielt 8-oxoguanine (benævnt FPG og hOGG1-sensitive skader). Der var ligeledes uforandret udtryk af 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 (Ogg1) i leukocytter. OGG1 er det DNA reparationsprotein, som fjerner 8-oxoguanine. Det uforandrede niveau af Ogg1 indikerer, at udsættelsen for brænderøg ikke forårsagede oksidativ beskadigelse af DNA i mononukleære blodceller. Dette understøttes af et uforandret niveau af hemoxygenase 1 (HMOX1) i leukocytter, der typisk opreguleres i forbindelse med oksidativt stress.



Figur 3. Effekt på biomærkører i blodet på personerne som opholdt sig i vikingehuset i en uge. Resultaterne er fold-forskelle (Efter/Før) og tilhørende 95 % konfidensinterval for 10-11 personer.

Diskussion

Eksposeringen for brænderøgspartikler ved en uges ophold i vikingehuset forårsagede cirka 40 gange højere dosis end der ville være opnået ved at inhalere den omgivende luft i et landdistrikt i samme periode. Baseret på NO₂ niveauer i vikingehuset var indendørseksponeringen nogenlunde den samme som tidligere resultater fra et rekonstrueret hus fra den danske jernalder, der havde gennemsnitlige NO₂ niveauer på 107-111 µg/m³ (4). Niveaulet af PM_{2.5} eksponering var noget højere end et tidligere studie af brændefyring i et dansk hus fra det 17.-19. århundrede, som havde en skorsten, der sikrede hurtig fjernelse af røg fra

ildstedet (5). Eksposeringen ved opholdet i vikingehuset var også højere end de niveauer, der er rapporteret i boliger med brændefyring i udviklingslandene (6).

Overordnet set viste undersøgelsen, at en uges ophold i et rekonstrueret hus fra vikingetiden med høje indendørs niveauer af bl.a. PM_{2.5} kun var forbundet med en mindre systemisk påvirkning af monocytter, der udviste en større tendens til at binde sig til endotelceller på overfladen af blodkar. Dette antages at være et af de første trin i udviklingen af åreforkalkning og støtter herved antagelsen om, at udsættelse for forbrændingspartikler er forbundet med øget risiko for hjerte-kar-sygdomme.

Det er bemærkelsesværdigt, at udsættelsen for brænderøgspartikler ikke havde nogen effekt på niveauet af oksidativt beskadiget DNA i mononukleære blodceller. Det er dokumenteret, at udsættelse for specielt luftforureningspartikler er forbundet med forøget niveau af oksidativt beskadiget DNA i mononukleære blodceller, mens sammenhængen mellem udendørs luftforurening og systemisk inflammation er mere usikker (7). Vi har tidligere observeret, at få timers udsættelse for trafikgenereret luftforurening med PM_{2,5} niveauer på 15-25 µg/m³ i København var forbundet med forhøjede niveauer af oksidativt beskadiget DNA i mononukleære blodceller (8,9). I modsætning hertil var eksponering for brænderøg (240-280 µg/m³) kun associeret med minimale tegn på DNA oksidation og forøget udtrykkelse af OGG1 (10). En anden undersøgelse viste heller ingen effekt på niveauet af oksidativt beskadiget DNA i mononukleære blodceller og systemisk inflammation i et kontrolleret eksponeringsforsøg med relativt høje koncentrationer (PM_{2,5} ≈ 220 og 354 µg/m³) af brænderøg i 3 timer (11,12).

En af grundene til den lave effekt af brænderøg kan være, at deponeringen af partikler i luftvejene er mindre for brænderøg ved god forbrænding end for trafikgenererede partikler (13). Det støttes af, at partikler fra brænderøg kan have mindre effekt end trafikgenererede partikler. Det skal dog understreges, at brænderøg og trafikemissioner er komplekse blandinger med mange forskelle i størrelsesfordeling og kemisk sammensætning samt forskellighed i indhold af flygtige forbindelser og gasser. Derudover har forbrændingspartikler fra ulmende træ større evne til at forårsage DNA-strengbrud og oksidativ beskadigelse af DNA i cellekulturer og rotter end partikler fra optimal afbrænding af træ (14,15). Undersøgelsens resultater kan således ikke ekstrapoleres til alle typer af brænderøgspartikler og forbrændingsforhold. Ligeledes var eksponeringen i vikingehuset primært brænderøg, som er anderledes end den almindelige danskernes eksponering for partikler i det omgivende miljø. Man kan således ikke

generalisere observationerne fra partikeleksponering i vikingehuset til den komplekse udsættelse i hjemmet, under transport mv., som den generelle befolkning bliver udsat for i dagligdagen.

Sammenfattende viser resultaterne af denne undersøgelse, at en uges eksponering for brænderøg fra et åbent indendørs ildsted havde begrænsede systemiske virkninger i form af inflammation, aktivering af cirkulerende monocytter og oksidativ beskadigelse af DNA.

Taksigelser

Forfatterne takker Morten Ryhl-Svendsen og Trine Møller-Fink for eksponeringsresultater. Undersøgelsen blev udført inden for projektet The Center for Indoor Environment and Health in Housing (CISBO, www.cisbo.dk), baseret på økonomisk støtte fra Realdania (www.realdania.dk).

Yderligere oplysninger:

Peter Møller

pemo@sund.ku.dk

Referencer

1. Møller P, Jacobsen NR, Folkmann JK, Danielsen PH, Mikkelsen L, Hemmingsen JG, Vesterdal LK, Forchhammer L, Wallin H, Loft S. *Role of oxidative damage in toxicity of particulates*. Free Radic Res 2010a;44:1-46.
2. Christensen MJ. *Mennesket og huset - levevilkår og eksperimentelarkæologiske undersøgelser af indeklima i et rekonstrueret vikingetidshus*. GlobeEdit 2014 (ISBN-13: 978-3-639-81692-1).
3. Møller P, Loft S. *Oxidative damage to DNA and lipids as biomarkers of exposure to air pollution*. Environ Health Perspect 2010;118: 1126-36.
4. Skov H, Christensen CS, Fenger J, Essenbaek M, Larsen D, Sorensen L. *Exposure to indoor air pollution in a reconstructed house from the Danish Iron Age*. Atmos Environ 2000;3801-04.

-
5. Ryhl-Svendsen M, Clausen G, Chowdhury Z, Smith KR. *Fine particles and carbon monoxide from wood burning in 17th-19th century Danish kitchens: Measurements at two reconstructed farm houses at the Lejre Historical-Archaeological Experimental Center*. Atmos Environ 2010;44:735-44.
 6. Naeher LP, Brauer M, Lipsett M, Zelikoff JT, Simpson CD, Koenig JQ, Smith KR. *Wood-smoke health effects: a review*. Inhal Toxicol 2007;19:67-106.
 7. Møller P, Danielsen PH, Karotki DG, Jantzen K, Roursgaard M, Klingberg H, Jensen DM, Christophersen DV, Hemmingsen JG, Cao Y, Loft S. *Oxidative stress and inflammation generated DNA damage by exposure to air pollution particles*. Mutat Res 2014;762:133-66.
 8. Bräuner EV, Forchhammer L, Møller P, Simonsen J, Glasius M, Wählin P, Raaschou-Nielsen O, Loft S. *Exposure to ultrafine particles from ambient air and oxidative stress-induced DNA damage*. Environ Health Perspect 2007;115:1177-82.
 9. Vinzents P, Møller P, Sørensen M, Knudsen LE, Hertel O, Palmgren F, Schibye B, Loft S. *Personal exposure to ultrafine particles and oxidative DNA damage*. Environ Health Perspect 2005;113:1485-90.
 10. Danielsen PH, Bräuner EV, Barregard L, Sallsten G, Wallin M, Olinski R, Rozalski R, Møller P, Loft S. *Oxidatively damaged DNA and its repair after experimental exposure to wood smoke in healthy humans*. Mutat Res 2008;642:37-42.
 11. Forchhammer L, Møller P, Riddervold IS, Bonlokke J, Massling A, Sigsgaard T, and Loft S. *Controlled human wood smoke exposure: oxidative stress, inflammation and micro-vascular function*. Part Fibre Toxicol 2012;9:7.
 12. Riddervold IS, Bonlokke JH, Olin AC, Gronborg TK, Schlunssen V, Skogstrand K, Hougaard D, Massling A, Sigsgaard T. *Effects of wood smoke particles from wood-burning stoves on the respiratory health of atopic humans*. Part Fibre Toxicol 2012;9:12.
 13. Løndahl J, Massling A, Swietlicki E, Bräuner EV, Ketzel M, Pagels J, Loft S. *Experimentally determined human respiratory tract deposition of airborne particles at a busy street*. Environ Sci Technol 2009;43:4659-64.
 14. Danielsen PH, Loft S, Jacobsen NR, Jensen KA, Autrup H, Ravanat JL, Wallin H, Møller P. *Oxidative stress, inflammation and DNA damage in rats after intratracheal instillation or oral exposure to ambient air and wood smoke particulate matter*. Toxicol Sci 2010;118:574-85.
 15. Danielsen PH, Møller P, Jensen KA, Sharma AK, Wallin H, Bossi R, Autrup H, Molhave L, Ravanat JL, Briede JJ, de Kok TM, Loft S. *Oxidative stress, DNA damage, and inflammation induced by ambient air and wood smoke particulate matter in human A549 and THP-1 cell lines*. Chem Res Toxicol 2011;24:168-84.

Udvalget holder årsmøde om:

Arktisk miljø og sundhed den 28. maj i Eigtveds Pakhus i København.

Program og tilmelding på udvalgets hjemmeside

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

Phthalate metabolites in urine and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis in preschool children

Af Gabriel Bekö¹, Michael Callesen², Charles J. Weschler^{1,3}, Sarka Langer⁴, Lena Brive⁵, Geo Clausen¹, Jørn Toftum¹, Torben Sigsgaard⁶, Arne Høst² and Tina Kold Jensen⁷

The Danish Indoor Environment and Children's Health (IECH) study is an investigation of potential associations between different indoor environmental factors and children's health, with a focus on asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis. We have measured the mass fractions of five selected phthalates in dust samples collected from the children's bedrooms and daycare centers. The five simple monoesters of these phthalates and three of the oxidized metabolites were measured in urine samples collected from the children. The objective of the present paper was to assess potential associations between the phthalate metabolites in urine samples from children aged 3-5 years and asthma, allergic rhino-conjunctivitis and atopic dermatitis.

The full version of the article has been published elsewhere:

Callesen M, Bekö G, Weschler CJ, Langer S, Brive L, Clausen G, Toftum J, Sigsgaard T, Høst A, Jensen TK. *Phthalate metabolites in urine and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis in preschool children*. Int J Hyg Environ Health 2014;217:645-52.

Background

Phthalate esters are commonly used as plasticizers and they are among the most frequently encountered indoor pollutants. Recent studies have found associations between phthalate esters and adverse effects on genital development, semen quality, children's neurodevelopment, thyroid function, onset of puberty in females, children's mental, psychomotor and behavioral development and possibly respiratory problems (e.g. 1-4). There is somewhat less evidence for links between phthalate esters and allergic diseases. Several epidemiological studies have reported associations between certain phthalate esters in dust or PVC materials in homes and allergic diseases in children (5-9). However, Kimber and Dearman (10) have questioned whether phthalates themselves are the causative agents in these studies. Although phthalate metabolites in urine have been associated with various adverse health outcomes, studies that have examined potential associations between phthalate metabolites in urine and allergic diseases are limited.

¹ International Centre for Indoor Environment and Energy, Technical University of Denmark

² Department of Pediatrics, Odense University Hospital

³ Environmental and Occupational Health Sciences Institute, Rutgers University, USA

⁴ IVL Swedish Environmental Research Institute, Göteborg

⁵ SP Technical Research Institute of Sweden, Borås

⁶ Department of Environmental and Occupational Medicine, University of Aarhus

⁷ Department of Environmental Medicine, University of Southern Denmark, Odense

Methods

First phase of study, selection of subjects and clinical examination

The first phase of the study included a written questionnaire (WQ) with 116 questions regarding characteristics of the building, indoor environment, family habits and occupant health with a focus on allergic diseases (asthma, rhinoconjunctivitis and eczema). The questionnaire was mailed to 17,486 families living in Funen with a child aged 1-5 years. The response rate was 63 % corresponding to 11,084 families. A primary case-control group of 500 subjects was established among questionnaire responders aged 3-5 years from the municipality of Odense (n=2,835). The control group was a sample of 300 randomly selected children (random controls). The selection criteria for the 200 children in the case group was at least two parentally reported disease/symptoms regarding asthma, allergic rhinoconjunctivitis or eczema/atopic dermatitis on the WQ (11).

All children underwent a clinical examination coupled with a structured interview (CEI) by the same experienced medical doctor. Weight and height were recorded and an extensive questionnaire-based interview, including medical history, time and onset of symptoms, trigger factors, allergic heredity and exposure to pets and tobacco smoke, was conducted. The medical history was supplemented with the use of a video exemplifying asthma in 3-5 year olds and a demonstration of sounds indicative of asthma. The diagnostic criteria that had to be met for a child to be labeled with one of the allergic diseases during the clinical examination are described in detail in Callesen et al. (12). Children with clinically confirmed asthma, allergic rhinoconjunctivitis or atopic dermatitis were subsequently excluded from the random control group (and admitted in the disease-specific case groups, referred to as DS cases), leaving 243 children in the healthy control group. Additionally, doctor-diagnosed allergic diseases and "wheeze ever", as reported by the parents using the written

questionnaires, were used to obtain four new DS case groups.

Urine collection and analyses

A phthalate-free urine collection vessel was packed at the sterile center of the Odense University Hospital and mailed to each of the families. It included instructions on sampling and handling. First morning urine sample was collected and stored at 5°C until the family attended the clinical examination later that same day, at which point the samples were stored at -23°C. Samples were collected between August 2008 and April 2009.

The targeted monophthalates were: mono-ethyl phthalate (MEP, metabolite of DEP), mono-n-butyl phthalate (MnBP, metabolite of DnBP), mono-isobutyl phthalate (MiBP, metabolite of DiBP), mono-benzyl phthalate (MBzP, metabolite of BBzP) and mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP), mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (MEHHP), mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate (MEOHP), and mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate (MECPP) (all metabolites of DEHP). The procedure and results of the chemical analyses are described in detail in Langer et al. (13).

Statistical method

The number of children in the analyses was reduced by including only those that delivered a urine sample. Children with asthma, allergic rhinoconjunctivitis or atopic dermatitis based on the CEI (DS cases) were compared to the healthy control group subjects to investigate potential associations between the health outcomes and phthalate metabolite levels. In these analyses, children in the original case group (n=200) without clinically confirmed allergic disease were excluded.

In a similar approach, DS case groups based on the written questionnaire were compared to a unique control group obtained for each endpoint by excluding the children with the particular parent-reported disease/symptom from the healthy control group. The analyses approach used to compare these groups with

the healthy controls were identical to the analyses used for the DS case groups determined from the CEI.

For comparisons of medians for healthy controls and the various DS case groups as well as for various factors related to allergic diseases the Mann Whitney U test was used. Multiple logistic regressions were performed after factoring the phthalate metabolites into quartiles. Both crude and adjusted analyses were performed. Stepwise backward and forward regression analyses identified the significant variables for which the final adjustment was made. These included breastfeeding less than 3 months, family members smoking inside the home, single allergic predisposition, and sex group. We also adjusted for social class, although this was not a significant variable.

Results and Discussion

Concentrations of phthalate metabolites

Valid data for the present analyses (data on both urinary metabolites and health status) was available for 440 children. The prevalence of allergic diseases among the 440 subjects is reported in Table 1. Among healthy controls and the different case groups, MEOHP was below the limit of detection (LOD) in between

~10-20 % of the urine samples. Less than ~5 % of the other metabolite levels were below the LOD. There was little difference in the concentrations of phthalate metabolites between the healthy controls and the groups clinically diagnosed with asthma, rhinoconjunctivitis or atopic dermatitis. The only statistically significant differences were between concentrations of MnBP and MECPP measured in the urine of the healthy controls and the asthma cases. However, higher levels of these phthalate metabolites were measured in the healthy control group compared to the asthma group.

Median metabolite concentrations among the factors that may impact allergic diseases are shown in Table 2. A significant association was indicated between higher concentrations of MBzP and i) being in a lower social class and ii) having a cat inside the home. A similar association was also found between higher concentrations of MEHP and MEOHP (two DEHP metabolites) and being in a lower social class. For children with an allergic predisposition, the concentrations of MEP, MnBP and MiBP tended to be lower than for children without such a predisposition. In families where one or both parents suffer from an allergic disease, avoidance behavior may result in less exposure to personal care products

Table 1. Prevalence of allergic diseases in the “primary case - control” group, limited to those children that delivered a urine sample (n=171+269 out of 200+300, respectively).

	Primary (random) controls (n=269)	Primary cases (n=171)
	n (%)	n (%)
Clinical examination coupled with a structured interview (CEI)		
Asthma	13 (4.8)	55 (32.2)
Rhinoconjunctivitis	15 (5.6)	61 (35.7)
Atopic dermatitis	31 (11.5)	50 (29.2)
Written questionnaire (WQ)		
Wheeze ever	78 (30.0)	151 (88.3)
Doctor diagnosed Asthma	28 (10.4)	89 (52)
Doctor diagnosed Rhinoconjunctivitis	5 (1.9)	47 (27.5)
Doctor diagnosed Atopic dermatitis	24 (8.9)	60 (35.1)

Table 2. Median urinary phthalate metabolite concentrations and population characteristics.

		<u>MEP</u>	<u>MnBP</u>	<u>MiBP</u>	<u>MBzP</u>	<u>MEHP</u>	<u>MEHHP</u>	<u>MEOHP</u>	<u>MECPP</u>
Sex group	Girl N=200	17.8	85.3	75.4	13.8	4.9	33.3	17.4	33.8
	Boy N=240	15.5	78.8	69.2	12.4	4.7	33.4	18.0	36.1
Breastfed >3mth	Yes N=327	16.4	84.8	74.5	13.7	4.8	33.8	17.4	35.6
	No N=109	16.7	69.8	68.8	10.8	4.6	32.4	18.9	33.8
Antibiotics	Yes N=381	16.7	78.6	70.2	12.8	4.7	32.8	17.6	34.2
	No N=60	15.2	95.8	74.4	19.6	4.8	36.1	17.4	38.7
Single allergic predisposition	Yes N=265	15.7	78.3	70.9	13.0	4.7	33.9	17.9	35.9
	No N=175	17.4	84.6	73.8	13.8	4.9	31.3	17.5	33.5
Visible mold	Yes N=135	17.8	88.1	73.8	15.1	4.9	34.9	20.0	40.2
	No N=281	16.0	77.2	72.2	12.2	4.7	32.4	17.0	33.4
Visible moisture	Yes N=121	14.6	89.8	70.2	14.7	4.8	30.7	17.4	34.1
	No N=318	16.7	77.7	74.1	12.8	4.9	33.4	17.6	34.7
Condensation >5cm on the window pane in winter	Yes N=66	14.1	85.2	79.2	12.7	4.4	28.7	16.0	32.0
	No N=354	16.8	79.8	72.0	13.5	4.9	40.0	18.5	36.4
Cat**	Yes N=81	17.7	93.1	81.4	17.7*	4.9	36.4	19.9	38.0
	No N=359	16.0	78.9	69.4	12.3	4.7	32.8	17.2	33.8
Dog**	Yes N=49	19.5	93.9	87.6	16.6	5.2	31.0	17.8	40.5
	No N=391	15.5	79.3	70.8	12.9	4.7	33.4	17.6	34.2
Pet avoidance	Yes N=132	15.0	83.8	74.2	11.4	4.6	35.0	16.9	36.5
	No N=301	17.3	80.1	72.0	14.0	4.9	32.8	18.5	34.5
Changed cleaning habits	Yes N=53	18.0	80.1	68.4	11.8	4.7	30.7	17.0	33.3
	No N=380	16.5	80.1	72.7	13.4	4.7	33.7	18.1	35.0
Smoke inside	Yes N=54	16.1	92.2	61.6	13.6	4.1	33.0	15.5	33.6
	No N=386	16.5	79.5	74.4	13.0	4.9	33.4	17.9	34.7
Social class	I (high) N=367	16.4	78.4	72.2	12.0*	4.6*	32.4	17.3*	34.0
	II (low) N=54	21.4	98.6	67.3	17.3	5.4	36.1	22.3	42.0

*p<0.05 using Mann Whitney U rank sum test, **Current ownership at the time of filling the questionnaire.

Table 3. Associations between phthalate metabolites in urine and asthma, rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis diagnosed by CEI. Adjusted Odds Ratios and 95% confidence intervals are shown.

Phthalate	Quartile	Asthma Adjusted (n=60/216)*		Rhinoconjunctivitis Adjusted (n=71/216)*		Atopic dermatitis Adjusted (n=76/216)*	
		OR	(95% CI)	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)
MEP	1	1		1		1	
	2	0.61	0.27-1.39	1.23	(0.55-2.77)	1.13	(0.52-2.49)
	3	0.91	0.41-2.00	1.08	(0.48-2.44)	0.89	(0.39-2.01)
	4	1.07	0.49-2.34	1.60	(0.75-3.41)	2.27	(1.12-4.62)
MnBP	1	1		1		1	
	2	0.68	0.31-1.49	1.80	(0.82-3.96)	0.71	(0.39-1.87)
	3	0.77	0.35-1.69	0.95	(0.42-2.18)	0.97	(0.47-2.19)
	4	0.60	0.26-1.36	1.36	(0.64-2.89)	0.62	(0.60-2.39)
MiBP	1	1		1		1	
	2	0.49	0.22-1.09	1.18	(0.54-2.55)	1.11	(0.53-2.34)
	3	0.91	0.41-1.99	0.89	(0.39-2.02)	0.88	(0.41-1.91)
	4	0.61	0.27-1.34	1.07	(0.52-2.22)	0.97	(0.48-1.94)
MBzP	1	1		1		1	
	2	1.18	0.55-2.55	1.48	(0.68-3.23)	1.23	(0.58-2.63)
	3	0.63	0.26-1.53	0.89	(0.39-2.01)	0.69	(0.31-1.55)
	4	1.11	0.51-2.44	1.18	(0.56-2.48)	1.43	(0.72-2.88)
MEHP	1	1		1		1	
	2	0.64	0.31-1.44	1.54	(0.72-3.30)	1.21	(0.58-2.55)
	3	0.53	0.24-1.21	0.57	(0.25-1.31)	0.91	(0.42-1.96)
	4	0.61	0.28-1.34	0.71	(0.34-1.47)	0.93	(0.46-1.87)
MEHHP	1	1		1		1	
	2	1.17	0.52-2.65	1.00	(0.44-2.24)	0.58	(0.27-1.27)
	3	1.14	0.52-2.51	1.43	(0.66-3.11)	0.99	(0.48-2.05)
	4	0.84	0.37-1.93	0.70	(0.33-1.50)	0.68	(0.34-1.36)
MEOHP	1	1		1		1	
	2	1.03	0.46-2.30	1.41	(0.64-3.10)	1.06	(0.50-2.25)
	3	1.04	0.48-2.26	1.10	(0.50-2.44)	0.83	(0.39-1.79)
	4	0.55	0.23-1.31	0.65	(0.30-1.41)	0.79	(0.39-1.60)
MECPP	1	1		1		1	
	2	1.50	0.66-3.41	2.41	(1.07-5.42)	0.76	(0.35-1.66)
	3	0.84	0.38-1.88	0.77	(0.33-1.79)	0.72	(0.34-1.52)
	4	0.59	0.25-1.41	0.89	(0.41-1.91)	0.78	(0.39-1.56)

* n=DS-cases/healthy controls.

containing DEP, DnBP and DiBP. Indoor exposure pathways are anticipated to contribute substantially to the urinary levels of these phthalates (14-15). Families with a history of allergic disease may vacuum and vent their homes more frequently, leading to decreased levels of DnBP and DiBP in air and dust and decreased uptake via indoor pathways.

Association between phthalate metabolites and allergic diseases

More detailed results regarding phthalate metabolites in urine and clinically diagnosed asthma, rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis are presented in Table 3. We found negative associations between MnBP and MiBP and asthma in the crude analyses, but the associations disappeared in the adjusted analyses. In the adjusted analyses, MEP was correlated

with atopic dermatitis (4th quartile only) and MECPP was associated with rhinoconjunctivitis (2nd quartile only).

None of the doctor diagnosed allergic diseases or “wheeze ever”, as reported by WQ, were associated with any of the phthalate metabolites. Instead, there was a tendency for slightly lower median concentrations of phthalate metabolites in the case groups compared to the respective controls based on the WQ (data not shown).

In the “Dampness in Buildings and Health” study conducted among children in Värmland, Sweden, the level of DEHP measured in dust samples from the children’s bedrooms was statistically larger for cases compared with controls (966 µg/g asthma vs. 741 µg/g controls; $p = 0.022$; (5). Additionally, a dose-response relationship was found between DEHP and asthma. Among the Odense children there was no association between clinically diagnosed asthma and either DEHP in dust samples from their environment (12) or DEHP metabolites in their urine. However, children in the Värmland study had higher levels of DEHP in bedroom dust (median 770 µg/g) (16) compared with the children from Odense (median 210 µg/g) (17). An alternative explanation is that DEHP was a surrogate for another agent responsible for asthma in the Värmland study, but was not a surrogate for this agent in the Odense study. For example, in Värmland 187 out of 346 homes had PVC flooring in the children’s bedrooms, and DEHP in dust was significantly higher in bedrooms with PVC flooring compared with other flooring materials ($p = 0.001$) (16). In contrast, in Odense only 4 out of 500 homes had PVC flooring in the child’s bedroom, precluding any association between DEHP in dust and PVC flooring. In the original phase of the Värmland study, there was an association between PVC flooring and case status (5). In a five-year follow-up study of the Värmland children, the incidence of asthma among the children was again associated with PVC flooring in the child’s bedroom (AOR 1.52; 95% CI 0.99-2.35) (9).

Bornehag et al. (5) also found an association between BBzP levels in settled dust and atopic dermatitis, while in a New York City study the investigators (18) found an association between prenatal exposure to BBzP, as determined by the level of MBzP in the mother’s urine, and eczema. In the Odense study we found no association between BBzP levels in settled dust (12) or MBzP in a child’s urine and any of the other allergic diseases. The median concentration of BBzP in settled dust collected from children’s bedrooms was more than 35 times larger in Värmland than in Odense (135 µg/g in the former (5) and 3.7 µg/g in the latter (17). In the study by Just et al. (18), the geometric mean concentration of MBzP in the mother’s urine (13.6 ng/g) was similar to that in the Odense children’s urine (13.3 ng/mL) (13). However, exposure to BBzP as a developing fetus may have a different impact than exposure to BBzP as a 3 to 5 year old.

The impact of a phthalate on a particular health endpoint may be somewhat dependent on the route of exposure. For example, while diet may make the largest contribution to the total intake of DEHP and BBzP, it may be that inhalation intake plays a larger role than diet in the case of asthma and dermal intake plays a larger role than diet in the case of eczema. When ingested these chemicals pass through the gastrointestinal tract and liver before they enter the blood, encountering enzymes that metabolize them relatively quickly. When phthalates are inhaled or dermally absorbed, they enter the blood without first passing through the gastrointestinal tract. Inhalation results in exposure of respiratory and lung tissue, while dermal absorption exposes the stratum corneum and viable epidermis. Urine metabolites are a measure of total intake for each of the phthalate esters, while one pathway may be more important than another in the development of allergic disease.

Further information:

Gabriel Bekö

gab@byg.dtu.dk

References

1. Boas M, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hegedus L, Hilsted L, Juul A, Main KM. *Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth.* Environ Health Perspect 2010;118(10):1458-64.
2. Bornehag CG, Nanberg E. *Phthalate exposure and asthma in children.* Int J Androl 2010; 33(2):333-45.
3. Frederiksen H, Sorensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Petersen JH, Skakkebaek NE, Andersson AM, Juul A. *High urinary phthalate concentration associated with delayed pubarche in girls.* Int J Androl 2012;35:216-26.
4. Jurewicz J, Hanke W. *Exposure to phthalates: Reproductive outcome and children health. a review of epidemiological studies.* Int J Occup Med Environ Health 2011;24:115-41.
5. Bornehag CG, Sundell J, Weschler CJ, Sigsgaard T, Lundgren B, Hasselgren M, Hägerhed-Engman L. *The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study.* Environ Health Perspect 2004; 112(14):1393-97.
6. Hsu NY, Lee CC, Wang JY, Li YC, Chang HW, Chen CY, Bornehag CG, Wu PC, Sundell J, Su, HJ. *Predicted risk of childhood allergy, asthma and reported symptoms using measured phthalate exposure in dust and urine.* Indoor Air 2012;22:186-19.
7. Jaakkola JJ, Parise H, Kislitsin V, Lebedeva NI, Spengler JD. *Asthma, wheezing, and allergies in Russian schoolchildren in relation to new surface materials in the home.* Am J Public Health 2004;94(4):560-62.
8. Kolarik B, Naydenov K, Larsson M, Bornehag CG, Sundell J. *The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children.* Environ Health Perspect 2008;116(1):98-103.
9. Larsson M, Hägerhed-Engman L, Kolarik B, James P, Lundin F, Janson S, Sundell J, Bornehag CG. *PVC - as flooring material - and its association with incident asthma in a Swedish child cohort study.* Indoor Air 2010; 20:494-501.
10. Kimber I, Dearman RJ. *An assessment of the ability of phthalates to influence immune and allergic responses.* Toxicology 2010;271(3): 73-82.
11. Clausen G, Høst A, Toftum J, Bekö G, Weschler C, Callesen M, Buhl S, Ladegaard MB, Langer S, Andersen B, Sundell J, Bornehag CG, Sigsgaard T. *Children's health and its association with indoor environments in Danish homes and daycare centres - methods.* Indoor Air 2012;22:467-75.
12. Callesen M, Bekö G, Weschler CJ, Sigsgaard T, Jensen TK, Clausen G, Toftum J, Norberg LA, Høst A. *Associations between selected allergens, phthalates, nicotine, PAHs and bedroom ventilation and clinically confirmed asthma, rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis in preschool children.* Indoor Air 2014;24(2):136-47.
13. Langer S, Bekö G, Weschler CJ, Brive L, Toftum J, Callesen M, Clausen G. *Phthalate metabolites in urine samples from Danish children and correlations with phthalates in dust samples from their homes and daycare centers.* Int J Hyg Environ Health 2014;217: 78-87.
14. Bekö G, Weschler CJ, Langer S, Callesen M, Toftum J, Clausen G. *Children's phthalate intakes and resultant cumulative exposures estimated from urine compared with estimates from dust ingestion, inhalation and dermal absorption in their homes and daycare centers.* PLoS ONE 2013;8,4, e62442.
15. Guo Y, Kannan K. *Comparative assessment of human exposure to phthalate esters from house dust in china and the United States.* Environ Sci Technol 2011;45(8):3788-94.

-
16. Bornehag CG, Lundgren B, Weschler CJ, Sigsgaard T, Hagerhed-Engman L, Sundell J. *Phthalates in Indoor Dust and Their Association with Building Characteristics*. Environ Health Perspect 2005;113(10):1399-1404.
 17. Langer S, Weschler CJ, Fischer A, Bekö G, Toftum J, Clausen G. *Phthalate and PAH concentrations in dust collected from Danish homes and daycare centers*. Atmos Environ 2010;44(19):2294-2301.
 18. Just AC, Whyatt RM, Perzanowski MS, Calafat AM, Perera FP, Goldstein IF, Chen Q, Rundle AG, Miller RL. *Prenatal exposure to butylbenzyl phthalate and early eczema in an urban cohort*. Environ Health Perspect 2012; 120:1475-80.



Biologisk Institut, der hører under Det Natur- og Biovidenskabelige Fakultet på Københavns Universitet har ligeledes fået ny institutleder per 1. marts 2015.

Niels Kroer kommer fra en stilling som institutleder for Institut for Miljøvidenskab på Aarhus og har igennem en årrække deltaget i henholdsvis det tidligere ISMF og Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed.

Til lykke og tak for et fint samarbejde til Niels Kroer, der nu er udtrådt af udvalget.

2 nye institutledere



Professor Steffen Loft er per 1. marts 2015 ny institutleder på Institut for Folkesundhedsvidenskab på Københavns Universitet.

Steffen Loft har igennem mange år været ansvarshavende redaktør for ”miljø og sundhed” i forbindelse med formandposter for henholdsvis det tidligere ISMF og Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed.

Til lykke og tak for et fint samarbejde til Steffen Loft, der nu er udtrådt af udvalget.

Klassifikation af forskellige fibre, herunder kulstof-nanorør, som karcinogener

Af Peter Møller, Afdeling for Miljø og Sundhed, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Det Internationale Agentur for Kræftforskning (IARC, Lyon, Frankrig) vurderede i oktober 2014 den kræftfremkaldende effekt af kulstof-nanorør, fluor-edenite og siliciumkarbid på et møde, hvor 21 eksperter fra 10 lande undersøgte den relevante litteratur på området. Evalueringerne af disse fibre er sammenfattet i kort version i *Lancet Oncology* (1). Det var første gang, at IARC har evalueret den videnskabelige evidens af kulstof-nanorør, som er et nanomateriale. I denne forbindelse indbefatter nanomaterialer bevidst fremstillede eller designede produkter med specifikke egenskaber i tilknytning til deres størrelse, form, overfladeegenskaber eller kemi. Sådanne produkter kan købes fra kommercielle leverandører eller de kan syntetiseres direkte til videnskabelige formål. Den fiberlignende struktur af kulstof-nanorør har dog også påkaldt interesse, fordi det ligner asbestfibre, som kan forårsage både lungekræft og lungehindekræft.

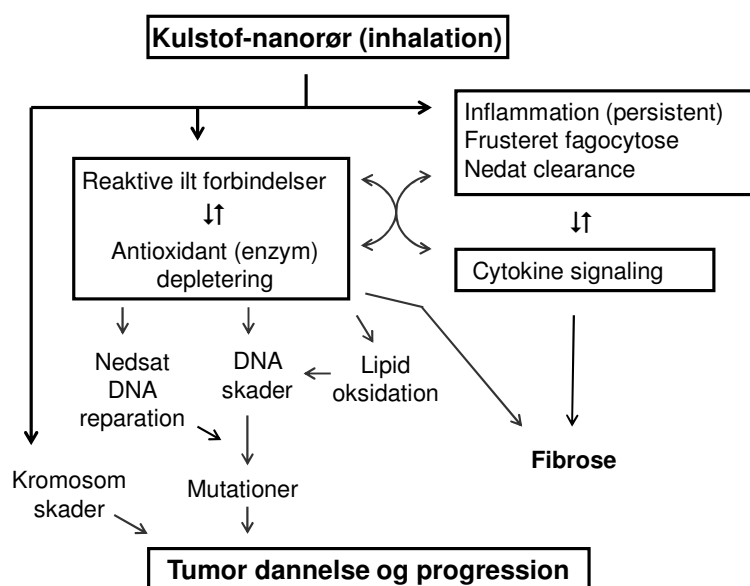
IARC har specielt vurderet evidensen af kemiske stoffers kræftfremkaldende egenskab hos mennesker, omend komplekse blandinger og eksponeringssituationer også har været evalueret. Generelt tages der ikke hensyn til eksponeringens størrelse, og der er således ikke tale om egentlige risikovurderinger. Ved evalueringerne vægter data på mennesker højere end forsøgsdyr. Kort beskrevet vil observationer om forøget kræftforekomst hos mennesker resultere i en klassifikation som Gruppe 1 karcinogen, hvis metodemæssige fejl i de epidemiologiske studier kan udelukkes. Evalueringer, som udelukkende er baseret på forsøgsdyr kan opnå en klassifikation som sandsynligvis (Gruppe 2A) eller muligvis (Gruppe 2B) kræftfremkaldende. Stoffer eller eksponeringer, hvor der ikke er tilstrækkelig evidens for kræftfremkaldende effekt hos mennesker eller

dyr, klassificeres som Gruppe 3. Ikke-karcinogener placeres i Gruppe 4. Mekanistiske undersøgelser kan anvendes til at opgradere eller nedgradere klassifikationen ud fra viden om der er stærk evidens for at den kræftfremkaldende effekt kan forventes at forekomme hos mennesker.

Kulstof-nanorør

Kulstof-nanorør er en type nanomateriale, som er kendetegnet ved at have en fiberlignende struktur. De opdeles typisk i materialer bestående af en enkelt grafencylinder (eng. single-walled carbon nanotubes (SWCNT)) eller af flere grafencylindre, der er arrangeret i koncentriske lag (eng. multi-walled carbon nanotubes (MWCNT)). Materialerne er som oftest nogle få mikrometer i længden, men deres fysiske og kemiske egenskaber varierer afhængigt af produktionsteknikken. De anvendes typisk til at forbedre strukturelle egenskaber af tekstiler, plast, gummi, elektronik og kompositmaterialer.

Den tilgængelige litteratur viser, at forskellige typer af kulstof-nanorør har været anvendt i undersøgelser af virkningsmekanismer og udvikling af tumorer i forsøgsdyr. Der var ingen oplysninger om kræft hos mennesker til rådighed for IARC arbejdsgruppen. Der er således utilstrækkelig evidens for kræftfremkaldende effekt af kulstof-nanorør hos mennesker. Specielt en type af kulstof-nanorør, kaldet MWCNT-7, har været undersøgt i langtidsdyreforsøg med tumorer som endepunkt. Det er vist, at MWCNT-7 forårsagede tumorer i bughinden (mesoteliomer) hos rotter ved direkte injektion i bughulen (2) eller pungen (3). Andre undersøgelser har vist, at injektion af MWCNT-7 i bughulen på p53 heterozygote



Figur 1: Udvikling eller forværring af lungekræft eller lungehindekræft ved udsættelse for kulstof-nanorør. Disse materialer forårsager oxidativ stress, som er en ubalance, hvor niveauet af reaktive iltforbindelser overstiger kapaciteten af det antioksidante forsvarssystem. Ligeledes kan udsættelse for kulstof-nanorør forårsage inflammation. Dette pro-oxidante og pro-inflammatoriske miljø i lungevævet eller cellerne kan forårsage oxidation af DNA, lipider og proteiner. DNA skaderne kan forårsage blivende forandringer som mutationer og kromosomforandringer, om end sidstnævnte også kan dannes ved direkte beskadigelse af det mitotiske apparat i cellerne. Disse forandringer anses for at være begyndelsesstadiet af kræftprocessen.

mus også forårsagede udvikling af mesoteliom (4,5). Disse resultater tyder på, at der er en sammenhæng mellem meget høje doser af MWCNT-7 og risiko for mesoteliom. Det er ligeledes vist, at indånding af MWCNT-7 promoverede dannelsen og væksten af adenokarcinomer i lungerne hos mus, som var blevet eksponeret med methylcholanthrene forud for MWCNT-7 eksponeringen for at initiere kræftprocessen (6).

På baggrund af de eksperimentelle undersøgelser på gnavere konkluderede IARC arbejdsgruppen, at der var tilstrækkelige evidens for at MWCNT-7 er kræftfremkaldende i dyr, mens der kun var begrænset evidens for andre typer af MWCNTs med dimensioner svarende til MWCNT-7, og utilstrækkelig dokumentation for SWCNTs.

Figur 1 viser de gængse hypoteser for, hvordan

kulstof-nanorør kan forårsage kræft. Udviklingen af oxidativt stress og inflammation antages at være vigtige virkningsmekanismer for dannelse af DNA skader, mutationer og kromosomforandringer. Sidstnævnte kan dog også dannes ved direkte at forstyrre det cellulære mitotiske apparat, herunder mikrotubuli og centrosomer, i celler fra lungeslimhinden som er eksponeret *in vitro* for kulstof-nanorør (7). Mekanistiske og andre relevante data fra dyreforsøg har vist, at forskellige typer af kulstof-nanorør (herunder MWCNT-7) kan overføres til lungehinden ved inhalation hos forsøgsdyr (8,9). Derudover kan kulstof-nanorør forårsage akut eller vedvarende lungeinflammation associeret med granulomdannelse, fibrose og fortykkelse af lungehinden hos gnavere (8). Inhalation of MWCNTs har også været forbundet med bronchioalveolær hyperplasi hos rotter (10). Tilsvarende har inhalation af SWCNTs være forbundet med

forøget celledeling i bronkierne på mus (11).

Studier i gnavere har vist, at gentagne injektioner i luftrøret med MWCNT-7 øgede frekvensen af mutationer i lungerne (12). Tilsvarende har udsættelse for SWCNTs været forbundet med øget mutationsfrekvens af lungeceller hos mus (11,13). Derimod har studier i celler ikke vist forøget niveau af mutationer ved eksponering for MWCNT-7 (14) og SWCNTs (15). Ligeledes er der meget få studier på oksiderede DNA-baser i lungevæv efter eksponering for kulstof-nanorør hos gnavere og disse viste uforandret niveau af DNA skade (16,17).

Dannelsen af DNA strengbrud, oksiderede DNA-baser og mikrokerner er veldokumenteret i cellekulturer efter eksponering for forskellige typer af kulstof-nanorør, dog er der næsten ingen information om disse effekter efter eksponering for MWCNT-7.

De ovennævnte mekanismer - oksidativt stress, inflammation og genotoksicitet - betegnedes af IARC arbejdsgruppen som relevante for mennesker. Et flertal af arbejdsgruppens medlemmer vurderede dog, at der var ufuldstændig evidens, især for kroniske endepunkter, til at dokumentere sikre virkningsmekanismer for den kræftfremkaldende egenskab af MWCNT-7. Ligeledes var der ikke tilstrækkelig mekanistisk evidens til at konkludere, at observationerne af tumorer hos MWCNT-7 eksponerede dyr også kunne observeres efter eksponering for andre typer af kulstof-nanorør.

Sammenfattende var der tilstrækkelig viden til at klassificere MWCNT-7 som kræftfremkaldende i dyr (Gruppe 2B), men der var ikke tilstrækkelig evidens fra mekanistiske studier til at opklassificere evalueringen til Gruppe 2A. Det er dog sandsynligt, at klassifikationen kan ændres til Gruppe 2A, hvis der fremkommer ny viden om specielt landtidseffekter som for eksempel persisterende inflammation i lungehinden og større viden om mekanistiske endepunkter som genotoksicitet i målorganer. Fremgangsmåden med at klassificere et materiale fra en specifik producent var nødvendig, fordi man ikke kunne vurdere betydningen

af forskelle mellem kulstof-nanorør fra forskellige leverandører. For andre typer af kulstof-nanorør ser det ud til, at der er betydelig evidens i cellekulturforsøg for genotoksicitet, men der kræves observationer af tumorer i langtidsdyreforsøg for at opklassificere disse materialer fra Gruppe 3.

Fluor-edenite

Fluor-edenite er en fibrøst amfibol (tilhører gruppen af silikatminerale), som kan ligne asbestfibre. Det blev først identificeret omkring vulkanen Etna ved Biancavilla på Sicilien, men et lignende mineral er også fundet ved vulkanen Kimpo i Japan. Man antager, at stenbrudsprodukter i nærheden af Biancavilla er kilde til luftbåren fluor-edenite fibre, fordi det har været anvendt som byggematerialer og grusveje.

Flere overvågningsundersøgelser havde vist en overhyppighed af lungehindekræft i befolkningen ved Biancavilla. Det var ret bemærkelsesværdigt, at overhyppigheden var ens hos mænd og kvinder, og mest fremtrædende hos unge voksne, hvilket ikke tydede på en erhvervsmæssig årsag. Desuden havde de fleste kræftpatienter ikke tidligere erhvervsmæssig udsættelse for asbest. Der var tilstrækkelig dokumentation for karcinogenicitet i forsøgsdyr, med øget antal tilfælde af mesoteliom i et studie, hvor rotter blev injiceret direkte med fibrøst fluor-edenite i bughulen eller pleura. Mekanistiske undersøgelser tyder også på en overensstemmelse med de gængse virkningsmekanismer for karcinogenicitet som følge af udsættelse for fibre, omend der er meget få studier. Overordnet set blev fluor-edenite klassificeret som kræftfremkaldende for mennesker (Gruppe 1).

Siliciumkarbid

Siliciumkarbid forekommer som partikler, fibre og whiskers (trådformede enkrystaller). Den partikulære form anvendes som slibemiddel ved forskellige industrielle processer. Det fremstilles hovedsagelig ved en proces, kaldet Acheson-processen, hvor siliciumkarbid

fibre er uønskede biprodukter. Disse er polykrystallinske fibre af forskellig længde og diameter og kan indbefatte fibre, der ikke kan skelnes fra whiskers. Siliciumkarbid whiskers kan fremstilles ved forskellige processer og materialet anvendes typisk som alternativ til asbest.

To forskellige kohortestudier på arbejdere, der var udsat for siliciumkarbid ved Acheson-processen, har vist øget dødelighed af lungekræft. Erhvervsmæssig eksponering forbundet med Acheson-processen blev derfor klassificeret som kræftfremkaldende for mennesker (Gruppe 1). Derimod var der usikker sammenhæng mellem eksponering for siliciumkarbid fibre og lungekræft, fordi der også var andre eksponeringer i processen, specielt kristobalite (et krystallinsk silikat), som kunne forårsage lungekræft. Derfor blev fiberholdigt siliciumkarbid evalueret til at være muligvis kræftfremkaldende for mennesker (Gruppe 2B).

Der var ingen data om kræft hos mennesker for siliciumkarbid whiskers, mens tre forskellige undersøgelser på forsøgsdyr har vist forøget udvikling af mesoteliom. Der var relativt få tilgængelige mekanistiske undersøgelser på siliciumkarbid whiskers, omend disse var i overensstemmelse med de gængse virkningsmekanismer for karcinogenicitet som følge af udsættelse for fibre. Desuden tog IARC arbejdsgruppen i betragtning, at de fysiske og kemiske egenskaber af siliciumkarbid whiskers ligner asbest og erionit fibre (et sjældent forekommende fibrøst mineral), som er kræftfremkaldende hos mennesker. Siliciumkarbid whiskers blev således klassificeret som sandsynligvis kræftfremkaldende for mennesker (Gruppe 2A), snarere end muligvis kræftfremkaldende for mennesker (Gruppe 2B).

Kommentarer

Der har været betydelig interesse for helbreds-effekter af nanomaterialer, og for kulstof-nanorør har man specielt hæftet sig ved de asbest-lignende egenskaber. Det er derfor forbavsende, hvor lidt opmærksomhed der har været på IARC's evaluering af kulstof-nanorør, når

man tager i betragtning, at eksponeringen er menneskeskabt. Det er uvist, om dette beror på at det "kun" blev til en Gruppe 2B klassifikation for en type af MWCNT. Fokuseret forskning med henblik på at udfylde hullerne i den nuværende viden, herunder uddybende information om mekanismerne for kræftudvikling, vil givetvis kunne opgradere klassifikationen af forskellige kulstof-nanorør til gruppe 2A. Der er publiceret nye forskningsresultater, som viser, at andre typer MWCNT end MWCNT-7 forårsager mesoteliom i bughinden hos rotter efter injektion af materialet i bughulen (18). Opgraderingen af siliciumkarbid whiskers til Gruppe 2A på basis af information om erionit er et godt eksempel på hvordan information om virkningsmekanismerne kan anvendes i klassifikationen. Specielt fraværet af epidemiologiske data på personer, som er udsat for kulstof-nanorør, bevirker, at mekanistiske undersøgelser kan få stor betydning for IARC klassifikationen. Det synes utænkeligt, at man oplever samme "lykketræf", som man har set ved specielle omstændigheder i Biancavilla på Sicilien, hvor fluor-edenite eksponering kan kædes sammen med øget forekomst af lungehindekræft på grund af fravær af konkurrerende årsager til kræft. Enkelte studier af arbejdere på virksomheder, der producerer kulstof-nanorør i Taiwan og Korea, viser en sammenhæng mellem udsættelse og højere niveau af biomarkører for oksidativt stress (19,21). Det lange og seje træk for at forstå, hvorfor den menneskeskabte eksponering for kulstof-nanorør kan være associeret med udvikling af kræft, synes kun lige at være begyndt.

Yderligere oplysninger:

Peter Møller

pemo@sund.ku.dk

Referencer

1. Grosse Y, Loomis D, Guyton KZ, Lauby-Secretan B, El GF, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Scoccianti C, Mattock H, Straif K. *Carcinogenicity of fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and carbon nanotubes*. *Lancet Oncol* 2014;15:1427-28.

-
2. Nagai H, Okazaki Y, Chew SH, Misawa N, Yamashita Y, Akatsuka S, Ishihara T, Yamashita K, Yoshikawa Y, Yasui H, Jiang L, Ohara H, Takahashi T, Ichihara G, Kostarelos K, Miyata Y, Shinohara H, Toyokuni S. *Diameter and rigidity of multiwalled carbon nanotubes are critical factors in mesothelial injury and carcinogenesis*. Proc Natl Acad Sci U.S.A, 2011;108:E1330-E1338.
 3. Sakamoto Y, Nakae D, Fukumori N, Tayama K, Maekawa A, Imai K, Hirose A, Nishimura T, Ohashi N, Ogata A. *Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multi-wall carbon nanotube in intact male Fischer 344 rats*. J Toxicol Sci 2009;34:65-76.
 4. Takagi A, Hirose A, Nishimura T, Fukumori N, Ogata A, Ohashi N, Kitajima S, Kanno J. *Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube*. J Toxicol Sci 2008;33:105-116.
 5. Takagi A, Hirose A, Futakuchi M, Tsuda H, Kanno J. *Dose-dependent mesothelioma induction by intraperitoneal administration of multi-wall carbon nanotubes in p53 heterozygous mice*. Cancer Science 2012;103:1440-44.
 6. Sargent LM, Porter DW, Staska LM, Hubbs AF, Lowry DT, Battelli L, Siegrist KJ, Kashon ML, Mercer RR, Bauer AK, Chen BT, Salisbury JL, Frazer D, McKinney W, Andrew M, Tsuruoka S, Endo M, Fluharty KL, Castranova V, Reynolds SH. *Promotion of lung adenocarcinoma following inhalation exposure to multi-walled carbon nanotubes*. Part Fibre Toxicol 2014;11:3.
 7. Sargent LM, Hubbs AF, Young SH, Kashon ML, Dinu CZ, Salisbury JL, Benkovic SA, Lowry DT, Murray AR, Kisin ER, Siegrist KJ, Battelli L, Mastovich J, Sturgeon JL, Bunker KL, Shvedova AA, Reynolds SH. *Single-walled carbon nanotube-induced mitotic disruption*. Mutat Res 2012;745:28-37.
 8. Mercer RR, Scabilloni JF, Hubbs AF, Battelli LA, McKinney W, Friend S, Wolfarth MG, Andrew M, Castranova V, Porter DW. *Distribution and fibrotic response following inhalation exposure to multi-walled carbon nanotubes*. Part Fibre Toxicol 2013;10:33.
 9. Ryman-Rasmussen JP, Cesta MF, Brody AR, Shipley-Phillips JK, Everitt JI, Tewksbury EW, Moss OR, Wong BA, Dodd DE, Andersen ME, Bonner JC. *Inhaled carbon nanotubes reach the subpleural tissue in mice*. Nat Nanotechnol 2009;4:747-51.
 10. Pauluhn J. *Subchronic 13-week inhalation exposure of rats to multiwalled carbon nanotubes: toxic effects are determined by density of agglomerate structures, not fibrillar structures*. Toxicol Sci 2010;113:226-42.
 11. Shvedova AA, Kisin E, Murray AR, Johnson VJ, Gorelik O, Arepalli S, Hubbs AF, Mercer RR, Keohavong P, Sussman N, Jin J, Yin J, Stone S, Chen BT, Deye G, Maynard A, Castranova V, Baron PA, Kagan VE. *Inhalation vs. aspiration of single-walled carbon nanotubes in C57BL/6 mice: inflammation, fibrosis, oxidative stress, and mutagenesis*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2008;295:L552-L565.
 12. Kato T, Totsuka Y, Ishino K, Matsumoto Y, Tada Y, Nakae D, Goto S, Masuda S, Ogo S, Kawanishi M, Yagi T, Matsuda T, Watanabe M, Wakabayashi K. *Genotoxicity of multi-walled carbon nanotubes in both in vitro and in vivo assay systems*. Nanotoxicology 2013;7: 452-61.
 13. Shvedova AA, Yanamala N, Kisin ER, Tkach AV, Murray AR, Hubbs A, Chirila MM, Keohavong P, Sycheva LP, Kagan VE, Castranova V. *Long-term effects of carbon containing engineered nanomaterials and asbestos in the lung: one year postexposure comparisons*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2014;306:L170-L182.
 14. Asakura M, Sasaki T, Sugiyama T, Takaya M, Koda S, Nagano K, Arito H, Fukushima S. *Genotoxicity and cytotoxicity of multi-wall carbon nanotubes in cultured Chinese hamster lung cells in comparison with chrysotile A fibers*. J Occup Health 2010;52:155-66.
-

-
15. Jacobsen NR, Pojana G, White P, Møller P, Cohn CA, Korsholm KS, Vogel U, Marcomini A, Loft S, Wallin H. *Genotoxicity, cytotoxicity and reactive oxygen species induced by single-walled carbon nanotubes and C60 fullerenes in the FE1-MutaTMMouse lung epithelial cells.* Environ Mol Mutagen 2008;49:476-87.
 16. Cao Y, Jacobsen NR, Danielsen PH, Lenz AG, Stoeger T, Loft S, Wallin H, Roursgaard M, Mikkelsen L, Møller P. *Vascular effects of multi-walled carbon nanotubes in dyslipidemic ApoE^{-/-} mice and cultured endothelial cells.* Toxicol Sci 2014;138:104-16.
 17. Vesterdal LK, Jantzen K, Sheykhzade M, Roursgaard M, Folkmann JK, Loft S, Møller P. *Pulmonary exposure to particles from diesel exhaust, urban dust or single-walled carbon nanotubes and oxidatively damaged DNA and vascular function in apoE^(-/-)mice.* Nanotoxicology 2014;8:61-71.
 18. Rittinghausen S, Hackbarth A, Creutzenberg O, Ernst H, Heinrich U, Leonhardt A, Schaudien D. *The carcinogenic effect of various multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) after intraperitoneal injection in rats.* Part Fibre Toxicol 2014;11:59.
 19. Liou SH, Tsou TC, Wang SL, Li LA, Chiang HC, Li WF, Lin PP, Lai CH, Lee HL, Lin MH, Hsu JH, Chen CR, Shih TS, Liao HY, Chung YT. *Epidemiological study of health hazards among workers handling engineered nano-materials.* J Nanopart Res 2012;14.
 20. Lee JS, Choi YC, Shin JH, Lee JH, Lee Y, Park SY, Baek JE, Park JD, Ahn K, Yu IJ. *Health surveillance study of workers who manufacture multi-walled carbon nanotubes.* Nanotoxicology 2014, DOI: 10.3109/17435390.2014.978404.
 21. Liao HY, Chung YT, Lai CH, Wang SL, Chiang HC, Li LA, Tsou TC, Li WF, Lee HL, Wu WT, Lin MH, Hsu JH, Ho JJ, Chen CJ, Shih TS, Lin CC, Liou SH. *Six-month follow-up study of health markers of nanomaterials among workers handling engineered nano-materials.* Nanotoxicology 2014;8 Suppl 1: 100-110.
-

Vores liv med indeklima

Af Peter A. Nielsen og Suzanne Gravesen

Indledning

I dette noget kalejdoskopiske tilbageblik har vi forsøgt at beskrive den tid, hvor indeklimaet for alvor kom på dagsordenen. Det er ikke en systematisk gennemgang af perioden, men en række nedslag i sager og begivenheder, hvor vi har været med til - sammen med mange gode kolleger - at give Danmark en førerstilling inden for indeklimateforskningen. Selv om mange andre forskningscentre som f.eks. AMI, Arbejds miljøinstituttet (i dag: Det Nationale Forskningscenter for Arbejds miljø), AU, Aarhus Universitet og DTU, Danmarks Tekniske Universitet har haft stor betydning for indeklimateforskningens fremdrift, bliver perspektivet i artiklen set ud fra vores platform: SBI, Statens Byggeforskningsinstitut, nu Ålborg Universitet. I denne sammenhæng ville det forekomme mærkeligt, hvis vi ikke nævnte Ole Valbjørn, som deltog med liv og sjæl i de fleste af de beskrevne større projekter. Vores samarbejde gennem ca. 30 år har bestået, fordi den byggetekniske tilgang viste sig - i kombination med den mikrobiologiske - at være særdeles frugtbar, sådan som det ofte ses, når man går på tværs af disciplinerne.



Triumviratet på SBI: Peter A. Nielsen, Suzanne Gravesen og Ole Valbjørn

Peters baggrund

I tresserne var man overbevist om, at man kunne designe materialer "Material Science", så de kunne leve op til de funktionskrav, de skulle opfylde i en bygning.

Sidst i tresserne blev jeg, Peter A. Nielsen, ansat på SBI, hvor jeg ud fra en bygningsfysisk vinkel skulle være med til at opstille funktionskrav til bygningskonstruktioner og byggematerialer, herunder deres indvirkning på materialer, konstruktioner, luftkvaliteten og indeklimaet i bygninger.

Indeklimagruppen på Hygiejnisk Institut, Aarhus Universitet, havde netop påvist, at limebaserede pladematerialer, herunder spånplader, kunne afgive formaldehyd i så store mængder, at den hygiejniske grænseværdi, man havde for arbejdspladser, var overskredet i adskillige boliger. Dette dannede grundlaget for Bygningsreglementets nye bestemmelser om afgivelse af formaldehyd fra træbaserede pladematerialer, og for at Ib Andersen opfordrede SBI til et samarbejde om afgivelsen af andre kemiske stoffer fra byggematerialer.

Lars Mølhav fra Hygiejnisk Institut stod for de kemiske analyser. Dette gav for alvor stødet til forskning og undersøgelser af materialers og konstruktioners betydning for indeklimaet.

I 1978 var jeg i en periode under uddannelse på Nordiska Hälsovårdhögskolan i Göteborg. Her bliver jeg pludselig ringet op af SBIs daværende direktør, Philip Arctander, der beder mig om straks at vende hjem. SBI skulle svare på en henvendelse om indeklimaet på den nyopførte del af Københavns Universitet (KUA) på Amager. Det blev starten på SBIs Indeklimasekretariat.

SBI's indeklimatekretariat

Med baggrund i et stigende antal henvendelser om hjælp til løsning af problemer med indeklimaet i bygninger, bl.a. universiteter, gymnasier, skoler og private boliger, oprettede SBI i 1978 Indeklimasekretariatet, der havde til formål at behandle, besvare og analysere henvendelser om indeklimaproblemer. I styregruppen for sekretariatet sad blandt andre vicespidslæge Inge Jespersen (formand), professor P.O. Fanger og overlæge, dr. med., direktør Ib Andersen.

I de første 2 ½ år fik sekretariatet 1.650 henvendelser. Indeklimaproblemerne var nogenlunde de samme, som vi ser i dag, bortset fra problemer med statisk elektricitet, som 12 % havde problemer med. Problemet er langt mindre i dag, hvilket må tilskrives ændrede materialer, og ændret behandling af disse.

I forbindelse med indsamlingen af oplysninger blev der udarbejdet omfattende spørgeskemaer for henholdsvis boliger, institutioner og kontorer. Spørgeskemaet for boliger omfattede mere end 100 spørgsmål om personerne, om brug af bygningerne og om de bygningstekniske forhold. Hensigten var at etablere en erfaringsbank med det indsamlede materiale og at systematisere oplysningerne. Ud fra dette pegede vi så på væsentlige forsknings- og informationsopgaver.

Sekretariatet blev i første omgang bemandet halvtids med Ole Valbjørn og mig. Ole havde stået for opbygningen og driften af Byggeriets Indeklima Målestation (BIM). Fra denne mobile målestation havde Ole gennemført flere hundrede indeklimatemålinger, bl.a. af funktionen af den mekaniske ventilation i bygninger. Læge Hans Chr. Wulff (nu professor på Dermatologisk Afd., Bispebjerg Hospital) blev også tilknyttet indeklimatekretariatet.

En af opgaverne var at forsøge at udvikle en metode, der kunne give et objektive mål for tørre, irriterede slimhinder. Der blev udviklet en metode, der kunne måle, hvor lang tid det tog for næsen at opfuge tør luft, det viste sig,

at metoden ikke lod sig validere. Til gengæld kunne den anvendes som løgnedetektor!

Der blev på baggrund af Indeklimasekretariatets arbejde udarbejdet 9 pjecer om specifikke indeklimate spørgsmål, som senere blev samlet i én publikation: Indeklimaet i Boligen.

Der blev ligeledes udarbejdet en statusrapport: Indeklimaets påvirkninger.



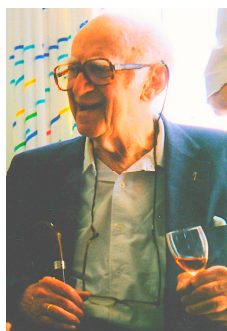
Eksempler på SBI publikationer, som blev udarbejdet på grundlag af Indeklimasekretariatets arbejde.

Da SBI var et sektorforskningsinstitut, blev der lagt stor vægt på, at resultaterne hurtigt blev udnyttet af byggeriets parter. Det vil sige, at kommunikationen med de faglige foreninger og foredrag, kurser og anden informationsvirksomhed var en vigtig del af vores arbejde. F.eks. stod Indeklimasekretariatet for det faglige indhold i en temaudstilling om indeklima på udstillingen "Byggeri for Milliarder" i Bellacentret. Indeklimasekretariatet blev nedlagt i 1983 og blev afløst af projekter genereret af de indsamlede erfaringer.

Mange af de henvendelser, Indeklimasekretariatet fik, kom fra mennesker, der angav at have allergi. Derfor etableredes et samarbejde med det daværende Astma-Allergiforbund, (nu Astma-Allergi Danmark) og et tæt samarbejde med Suzanne Gravesen, der som mikrobiolog havde kontakt både til læger og de allergologiske miljøer.

Suzannes baggrund

Det, der skulle vise sig at få stor betydning for forebyggelse af visse indeklimaproblemer hos mennesker, og den store betydning, det har at bygge tørt og holde bygninger tørre, begyndte med en forespørgsel fra overlæge Knud Wilken-Jensen på Rigshospitalets Børneallergiklinik allerede i slutningen af tresserne. Wilken-Jensen var interesseret i at få påvist og identificeret skimmelsvampe i fugtige boliger hos astmabørn og henvendte sig til svampeprofessor Morten Lange om mulig hjælp fra en "flink student". Wilken-Jensen var banebrydende i Danmark med idéen om at påvise en mulig sammenhæng mellem eksponering og symptomer. Hvilket igen betød, at der ved behandlingen af disse børn blev lagt stor vægt på profylaksen. Dette perspektiv på astma- og allergibehandlingen er i dag golden standard.



Overlæge Knud Wilken-Jensen, Rigshospitalets Børneallergiklinik

Jeg, Suzanne Gravesen, blev som student inddraget i disse undersøgelser, og i 1972 blev en større kortlægning af luftbårne skimmelsvampe i astmabørns boliger publiceret. Denne undersøgelse blev fulgt op af et studium af skimmel i endnu en økologisk niche i boligen, nemlig husstøv, som senere blev fulgt op af studiet af en tredje økologisk niche: skimmelsvampe på byggematerialer.

Svampeundersøgelserne blev foretaget på det dengang lille Allergologisk Laboratorium, som fremstillede præparater til de danske allergologer til diagnostik og behandling af høfeber og astma. Det lille Allergologisk Laboratorium

(ALK) havde i 2014 en omsætning på 2,4 milliarder. Herfra blev undersøgelserne udvidet med et samarbejde med 3 af vores største rådgivende ingeniørfirmaer: Birch & Kroghboe (nu: Alectia), Cowi Consult (nu: Cowi) og Rambøll & Hannemann (nu: Rambøll) med henblik på udredning og renovering af de fugtskader, som havde forårsaget skimmelvækst i bygningerne.

Det blev en øjenåbner for de implicerede i byggesektoren, at alvorlige svampeskader ikke bare drejede sig om trænedbrydende svampe, som påvirkede byggematerialerne; men at også skimmelvækst, i forsikrings sproget kaldet "råd", kunne have alvorlige effekter, i mindre grad på byggematerialer, men fortrinsvis på mennesker.

Dette blev understreget ved et møde i dec. 1992 i Baarn, Holland på Centraalbureau voor Schimmelcultures, CBS, hvor forskere fra hele verden mødtes til et symposium om skimmel i bygninger. Her blev meget stærke indicier for de sundhedsmæssige konsekvenser af mugne bygninger demonstreret fra blandt andet England, Holland og Israel.



International workshop om skimmelsvampe i boliger afholdt i 1993 på Centraalbureau voor Schimmelcultures, Baarn, Holland.

Fugtproblemer var blevet mere synlige i løbet af 70'erne. De almindeligste årsager var flade tage med tilstoppede afløb, manglende tagudhæng, manglende taghældning, manglende vedligeholdelse, dårlig byggeskik og forkert materialevalg. Det var alt sammen faktorer, der

førte til fugtproblemer. Med fugten fulgte vækst af skimmelsvampe og mide-infestation.

Sammenhæng mellem luftvejsallergi (astma) mod husstøvmider og skimmel kunne påvises både *in vivo* og *in vitro*. Hvad der derimod viste sig at blive meget vanskeligt var at finde evidens for en sammenhæng mellem fugt og skimmel og ikke-allergiske symptomer i fugt- og skimmelinficerede bygninger. Der var masser af indicier; men eftersom der ingen klare eksponeringsmål fandtes, blev bevisbyrden tung at løfte. Man havde patientens sygehistorie, men ingen laboratorietests, der kunne underbygge patientens klager. En række epidemiologiske studier kunne dog påvise sammenhæng mellem symptomer som hovedpine, ekstrem træthed, hud- og slimhindegener og fugt og skimmel. Gener, der kunne tyde på irritation eller inflammation.

Sammen med Biocentrum på DTU, hvis svampeafdeling er en af de mest avancerede i verden på området, indledtes et samarbejde om svampemetabolitter på byggematerialer. Til dette formål blev de såkaldte Climpaqs brugt.



Climpaq et kammer, som her blev brugt til at undersøge svampemetabolitter fra skimmelsvampe på byggematerialer.

Disse var udviklet af SBI og anvendt i forbindelse med mærkningsordningen af byggematerialer. Her blev de forsynet med gipsplader med pap, spånplader og andet organisk byggematerialer, som var podet med de almindeligste bygningsrelaterede skimmelsvampe. Ved en demonstration af forsøgsopstillingen blev en af vore fremmeste indeklimaforskere efterfølgende så utilpas, at han blev overbevist om svampenes sundhedsskadelige effekt.

Efter passende vækst blev materialerne undersøgt for svampemetabolitter. Det viste sig, at svampene på byggematerialer producerede helt andre stofskifteprodukter end dem, de producerer på de sædvanlige kunstige dyrkningsmedier på petriskåle. Mange af dem havde et toksisk potentiale, som kunne tænkes at være problematisk i indeklimasammenhæng.

I det følgende bringes en sygehistorie fra en bolig som et godt eksempel på en sag, som gjorde os klogere både på patienternes symptomer og det oplevede indeklima.

Sygehistorie 1

I en lejlighed i en godt 100 år gammel ejendom havde lejeren i længere tid haft problemer, når hun opholdt sig i boligen. Flere gange var hun blevet symptomfri, når hun flyttede hen til familie eller venner, men fik symptomer igen, hver gang hun rykkede tilbage. Lejligheden var forholdsvis nyrenoveret og indvendig efterisoleret, men da lejeren trods kommunens anstrengelser ikke fik det bedre, blev vi bedt om at se på den.

Mange hypoteser, blandt andet om formaldehyd fra spånpladerne, blev testet uden resultat, og det endte med, at Peter til min skræk savede et stort hul i den indvendige spånplade i en sydvendt væg i soveværelset. Bagved spånpladen og den korrekte udførte dampspærre sås næsten kulsort mineraluld, som var fugtig og bagved igen på ydermuren sad fugtige og mugne aviser fra 20'erne.



Massivt inficeret gipsplade udtaget fra sydvendt ydervæg.



Gamle inficerede aviser fra 20'erne fra samme væg. Nordvendt væg.

Mineralulden, som jo ellers er uorganisk fra ny, havde siddet så længe og optaget så meget støv, at den sammen med aviserne og fugten udgjorde et rigtig godt dyrkningsmedie for skimmelsvampe. Efter aviserne kom ydermuren, der var en dobbelt væg af mursten.

I den modsatte side af soveværelset mod nord blev konstruktionen også åbnet og et stykke spånplade blev udtaget. Nordvæggen var helt tør. På de udtagne spånplader blev formaldehydafgivelsen målt i laboratoriet. Afgivelsen var på måletidspunktet ikke så stor, at den alene kunne forklare problemerne. Men formaldehydafgivelsen havde været større, og i kombination med skimmelsvampene kunne det godt forklare problemerne. Det blev klart, at væksten i den sydvendte væg skyldtes sommerkondens. Ydermuren var udsat for slagregn, og fugerne og murstenene var porøse, hvorved der kunne trænge fugt ind i muren. Når solen skinnede på muren og opvarmede ydersiden af denne, bevægede fugten sig ind mod ydersiden af dampspærren og kondenserede på denne.

Det mærkelige og lærerige i denne sygehistorie er, at kvinden, selv om hun oplevede at være symptomfri i andre miljøer, nægtede at fraflytte lejligheden, men blev ved at vende tilbage til trods for, at hendes symptomer blev forværrede for hver gang. Hun sagde, at hvis hun flyttede, ville problemerne ikke blive løst, og så ville de nye beboere bare få problemer.

Lejligheden blev nu gennemgribende renoveret af kommunen, materialer skiftet ud og en lang latenstid før indflytning blev etableret for at sikre, at afgang fra de nye materialer ikke skulle give anledning til gener. Hvad skete der? Generne forsvandt ikke. Det blev påvist, at ikke alle møbler var rensede grundigt nok, blandt andet viste det sig, at et stort billede over sengens hovedgærde på bagsiden var inficeret med skimmelsvamp.

De mange indeklimasager, der efterhånden opstod, gjorde at vi fik et endnu tættere samarbejde.

Det var åbenlyst, at personer med astma og anden luftvejsallergi ved ophold i vandskadede og mugne bygninger, ofte skoler og andre børneinstitutioner, fik symptomer. Men også personer uden luftvejsallergi fik gener dels fra centralnervesystemet: en næsten invaliderende træthed og en ret voldsom hovedpine. Endvidere fik de slimhindegener i form af kløende øjne, kløende næse, hæshed og hudproblemer. Den slags gener havde man også registreret ved andre typer af problembygninger som Kbh.s Universitet og Det Kgl. Teater, hvor det handlede om støv og afgang.

Arkitekten og ansvaret for Det Kgl. Teater "En foragt for os skuespillere og vores arbejde"

...."Det jeg oplever, er Deres foragt **for mig og mit arbejde**, og dernæst for denne **kæmpebeslutning** at renovere det gamle teater, og sluttelig for **eftertiden**."

...."Hr. arkitekt Nils Koppel, vi er sammen med Dem hver dag - er De klar over det - og hvad værre er, eftertiden har her et bevis på, at vi, der lever nu, er en samling nikkedukker, som har fundet sig i alt dette."

Ghita Nørby i Politiken 19. nov. 1986

Ghita Nørbys forudgående kronik og citatet her, som er en del af hendes svar på Nils Koppels bemærkninger til kronikken satte gang i undersøgelserne. Det viste sig, at man havde brugt en fugemasse i bygningen, som var til udvendig brug. Peder Wolkoff påviste, at fugemassen afgav svovlholdige forbindelser.

Når det drejer sig om luftvejsproblemer i bygninger kan man stort set afgrænse problemerne til at omhandle fugt, støv og afgang, som hver for sig eller i sammenhæng kan have betydelige helbredsmæssige implikationer.



Pjecer til almen oplysning om skimmelsvampe i boliger

I talrige videnskabelige publikationer, anvisninger til fagfolk og pjecer til lægfolk er disse forhold beskrevet, ikke mindst, hvordan man forebygger - eller når problemerne er opstået - hvordan man renoverer.

Rådhusundersøgelsen

I begyndelsen af 80'erne indledte man et stort tværfagligt projekt, hvor man, foruden det fysiske og kemiske, nu også inddrog det mikrobiologiske indeklimate. Dette medførte et samarbejde med ALKs miljøafdeling, hvor rutinemæssig påvisning og identifikation af mikroorganismer i indeklimaet blev foretaget som det dengang eneste sted i landet.

Alle tænkelige parametre i indeklimaet skulle undersøges i 15 rådhus. Der blev lagt vægt på at udvikle og afprøve nye metoder til beskrivelse af indeklimaet.

Vi havde en hypotese om at materialer, der kan adsorbere og akkumulere stoffer, kunne have betydning for luftkvaliteten. Derfor blev loddefaktoren etableret. Den angav, hvor mange kvadratmeter materialer med en meget stor overflade pr. m², der var i det pågældende rum. Det var hovedsagelig tekstile gulvbelægninger, polstrede møbler og gardiner, der indgik i loddefaktoren. Hypotesen blev bekræftet.

Der blev også indført en såkaldt hyldefaktor, som angav hvor mange fyldte hylder, der var i det pågældende rum. Hyldefaktoren var tænkt som et mål for, hvor meget rumluften blev belastet med phthalater fra blødgjort PVC, idet det skønnedes, at ringbind udgjorde en af de største belastninger i kontorer. Det blev også en parameter i vurderingen af rengøringen. Hyldefaktoren viste sig at korrelere med indeklimagenerne.

Rengøringsletheden af tæpper og gulve blev også registreret. På brune og melerede overflader ses skidtet ikke og er derfor vanskelige at få ordentlig rene. I ét tilfælde var der ikke nogen almen belysning i lokalerne, kun arbejdspladsbelysning, hvilket betød, at rengøringen kun kunne foretages ved dagslys. I gennemsnit blev gardinerne vasket med 8 års mellemrum. I et enkelt tilfælde var de imidlertid blevet vasket 2 gange på et år, anden gang efter en måned. Denne voldsomme gardinvaskeaktivitet viste sig at være et led i et arbejdsløshedeprojekt, hvor man formentlig ikke havde koordineret opgaverne.

Ole Valbjørn var sammen med læge Peder Skov tovholder for projektet og ledede det med stor dygtighed og entusiasme.

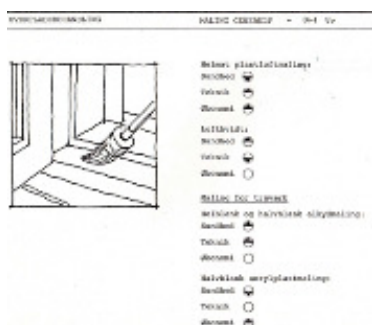
Udover at Rådhusundersøgelsen rent internationalt var med til at sætte Danmarks indeklimateforskning i front, var den også med til at fremme netværket mellem mange indeklimateforskere.

Allergivenlige boliger

Et andet lærerigt projekt var Byggeriets Udviklingsråds (BUR) projekt om opførelse af allergivenlige boliger i Skejby ved Aarhus. Byggeriets blev realiseret af Lejerbo med Søren Olesen, BUR, som rådgivende ingeniør. I forbindelse med dette projekt blev der udarbejdet en publikation "Boliger - også for allergikere", hvor hvert enkelt element i konstruktionen og hvert enkelt materiale blev givet en karakter efter vor viden og bedste skøn. Dette skulle danne grundlag for byggeriets - kaldet Lærkebos - konstruktions- og materialevalg.



Bogen som aldrig blev udgivet.



Systematisk liste over materialer og konstruktioner med anbefalinger, som byggede både på dokumentation og kvalificeret skøn.

Publikationen blev dog aldrig udgivet, idet SBI's daværende direktør var nervøs for, at Institutet kunne drages til ansvar, hvis nogle firmaer blev ramt på næringen.

Projekter i EU

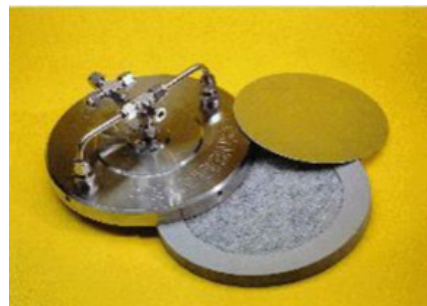
I tiden herefter var der projekter med mineralfiberdrys fra akustiklofter, herunder de såkaldte Karlit-plader. Som resultat heraf kan nævnes produktudvikling med minimering af problemet samt nye vurderings- og prøvningsmetoder. Endvidere kom problemerne med asbest, der medførte kortlægning af udbredelsen, forholdsregler ved fjernelse og indkapsling af asbesten.

Dette projekt bevirkede, at vi af EU-Kommissionen blev anmodet om at vurdere Berleymontbygningen i Bruxelles, hvor der var anvendt sprøjteasbest til brandisolering af de bærende konstruktioner. Der blev udarbejdet udbudsmateriale omfattende antal af materialeprøver, og hvor de skulle udtages i bygningen.

Dette resulterede i, at Berleymontbygningen, hvor der arbejdede flere tusinde mennesker, kort tid efter blev evakueret, og bygningen senere blev asbestrenoveret. Et afledt projekt blev en omfattende indeklimateundersøgelse i Europaparlamentets bygninger, hvor folk befandt sig dårligt.

FLECCen

Afgasningen fra byggematerialer kunne tidligere kun måles i store klimakamre fra 80 l til kamre på flere kubikmeter. Da afgasningen foregår ved materialets overflade udviklede SBI et lille rundt kammer på størrelse med en tallerken. Foruden styring af temperatur og fugtighed kunne luft hastigheden over materialet også holdes konstant over hele overfladen. Peder Wolkoff validerede FLECCen (Field and Laboratory emission Cell), som den kom til at hedde. Det viste sig at FLECCen gav mere pålidelige resultater end de hidtil anvendte klimakamre. Flecen er siden blevet produceret af Poul Erik Sørensen, Chematec, som har solgt FLECCen til flere lande, f.eks. Japan og USA.



Flecen, Et lille stålkammer, som meget nøjagtigt kunne måle byggematerialers emission.

Mærkningsordningen

Med udgangspunkt i SBI's arbejde med ydeevnebeskrivelser blev Indeklimamærkningen udarbejdet, som et samarbejdsprojekt mellem SBI og AMI. Mærkningsordningen blev udarbejdet, så den både kunne omfatte enkelte materialer og konstruktioner samt alle former for afgasninger og partikelafgivelse. Indeklimamærkningen blev forberedt, så driften

(brugsfasen) af bygningen kunne indgå. Miljøbelastningen under driften af bygningen kunne derved også vurderes. Ved vurdering af afgasningen blev anvendt lugt- og irritationstærskler.

Udover at forbrugerne fik et nemt værktøj til at vælge materialer med lille afgasning og afgivelse af sundhedsskadelige stoffer, fik materialeproducenterne hjælp til at udvikle og fremstille produkter, der ikke belaster indeklimaet med skadelige stoffer.

Mere praktisk erfaring

En anden indeklimasag, som var en øjenåbner, når det drejede sig om institutioner som skoler og børnehaver refereres her:

På en skole i Nordsjælland havde lærerne i et stykke tid haft betydelige gener. Flere havde oplevet en træthed, som rakte ud over alm. træthed efter en travl skoledag. De måtte hvile weekenden over, for så at møde nogenlunde frisk om mandagen. Herefter gentog forløbet sig. Andre led af voldsom, som de udtrykte det ”bjælkehovedpine”. Atter andre havde kløe i ansigt og øjne og nogle havde problemer med deres kontaktlinser.



Taget med de stoppede afløb på den plagede skole i Nordsjælland.

Bo Netterstrøm, daværende overlæge i Arbejdstilsynet, tilkaldte os for nærmere at inspicere forholdene. Skolen bestod af flere bygninger. En nyere, hvor biblioteket havde til

huse, havde fladt tjærepaptag, og vi blev fortalt, at i frostperioder løb børnene på skøjter på taget, hvor der var samlet store mængder regnvand, som ikke i tilstrækkeligt omfang kunne afvandes gennem afløbene.

Indvendig fremstod den del af skolen som nyrenoveret, duftende af maling, da vi ankom. Dog, en lille løs flig af glasvæv ved en karm afslørede en grøn belægning på den bagved siddende gipsplade. Således mistænksomme skar vi en rondel af gipsvæggen ud forneden, og her åbenbarede sig en tæt sort belægning af skimmel.

En inspektion af faldstammerne viste, at disse aldrig havde været ordentlig skruet sammen, så i regnvejr stod vandet ud fra samlingerne i lårtukke stråler, der samlede sig på kælder-gulvet og blev suget op i gipspladerne. Gipsplader bliver produceret med et tyndt lag cellulose øverst og er således det perfekte dyrkningsmedium for cellulosespaltende skimmelsvampe, hvor selve gipsen virker som en væge med stor bufferkapacitet.

Mange andre fejl og mangler blev fundet efterhånden, som man gennemgik bygningerne. Bl.a. manglede omfangsdræn, fordi en tidligere inspektør mente, at træerne i skolegården havde bedst af naturlig tilførsel af regnvand. At den nærliggende å også ofte gik over sine bredder og oversvømmede kældrene, gjorde ikke sagen bedre.

Hvad lærte vi så af problemerne på denne skole? Først og fremmest fik vi på det byggetekniske område demonstreret, hvad det betyder, når vand kommer ind ovenfra på grund af tilstoppede afløb på flade tage; dernæst at byggesjusk har stor betydning (bl.a. de utætte faldstammer) især i forbindelse med gipsplader, som her havde funktion af væger, som holdt på vandet i lang tid. Slagregn og opstigende grundfugt spillede også en stor rolle.

På kommunikationsplanet lærte vi også, hvor stor betydning formelle klageveje har. En teknisk medarbejder fortalte henkastet, at der

såmænd havde været klart vandspejl i nogle af de tæppebelagte lokaler uden at det havde givet anledning til større opstandelse. Lærerne havde i ret stort omfang klaget over deres gener uden særlig respons. Vi lærte betydningen af fastlagte formelle klageveje op gennem i det kommunale system til klagerne endte hos en person med besluttende kompetence. Vi lærte meget om risikohåndtering og risikokommunikation. Det var en balanceakt, fordi vi på den ene side måtte råbe myndighederne op og samtidig skulle undgå at sprede unødigt ængstelse hos lærere og forældre.

Endelig gjorde vi nogle af de første erfaringer med placebo-hypotesen (se senere), idet flere af de lærere, der havde haft de mest udtalte gener, fik symptomer, da de kom tilbage efter renoveringen, selv om det trods store (og kostbare) anstrengelser ikke var muligt at finde mere skimmel.

Svampeprogrammet 1998 - 2002

Op gennem halvfemserne blev der oftere og oftere rapporteret om skimmelsvampeproblemer både i private og offentlige bygninger. Især var skoler og børneinstitutioner plaget af helbredsgener, fortrinsvis hos lærere og pædagoger. Behovet voksede for at skaffe mere systematisk viden om skimmelsvampenes vækstbetingelser i bygninger og deres virkning på mennesker for dermed at skabe grundlag for effektive, sikre og økonomisk forsvarlige løsninger. Man oprettede derfor en tværfaglig gruppe, som skulle udarbejde et programforslag, der kom til at omfatte 13 projekter inden for tre hovedområder: Det sundhedsmæssige, mikrobiologiske og bygningsmæssige. Undersøgelsen skulle gennemføres på skoler med og uden skimmelproblemer.

Den tid, der medgik til at lave udbudsmateriale (EU udbud) til ansøgninger, til udarbejdelse af vores egen ansøgning og til behandlingen af den - der var ingen andre ansøgere - gav selvsagt en stor forsinkelse i forhold til de akutte og meget manifesterede problemer på skolerne.

Efter et år var mulighederne for at undersøge de værst ramte skoler forpasset, da man af etiske grunde ikke kunne forsinke renoveringen til fordel for de forskellige undersøgelser.

Undersøgelserne på det medicinske og mikrobiologiske område var således kompromitteret allerede inden starten, hvilket også skulle vise sig ved den efterfølgende behandling af resultaterne.

Der var fra starten stor uenighed om designet, idet man på så ukendt et område ønskede sig "så kraftigt et udslag af viseren" (Fanger) som muligt; men epidemiologerne havde de stærkeste argumenter, så det blev et epidemiologisk studium.

Det er vanskeligt for en person på en eksponeringsrelevant måde i en bygning at opsamle skimmelsvampe fra indeluften og fra materialerne på en reproducerbar og valid måde. Årsagen er, at der er mange parametre, der har indflydelse på koncentrationen i indåndingszonen.

I løbet af programmets levetid fandt man på at opsamle støv i alufoliebakker, som man placerede over nåhøjde i de lokaler, der undersøgte. Da de var placeret her i længere tid indeholdt de selvsagt en del sedimenteret støv med indhold af diverse partikler, herunder svamposporer. Koncentrationen kunne bruges som et udtryk for den gennemsnitlige eksponering.

Da undersøgelsen blev præsenteret for en del af pressen hed det sig derfor, at svampeproblemer i bygninger var et rengøringsproblem. Man kunne jo se, hvor meget støv, der blev opsamlet!

Luftstrømningsforsøg viste, at partikler, der er sedimenteret på gulv eller slæbt ind med sko, kan blive opfanget af den opadrettede luftstrøm på grund af termisk opdrift, der er omkring kroppen, og føres til indåndingszonen.

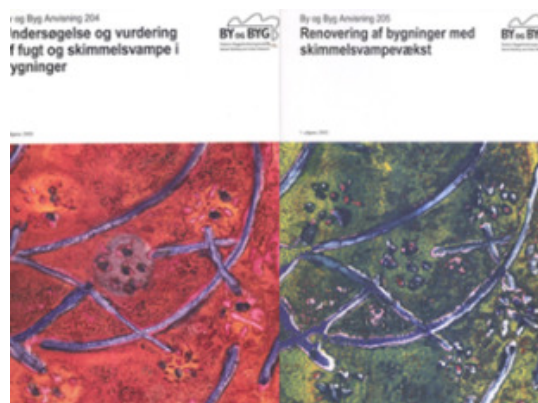
På det sundhedsmæssige område førte resultaterne ikke til noget gennembrud i forståelsen af

skimmelsvampes virkning på folk uden atopi, der eksponeres for skimmel i bygninger, formentlig fordi eksponeringen var for svag. De specifikke inhalationsallergiske effekter fra svampeprotein var allerede velkendte, men effekten på slimhinder CNS systemet er stadig ufuldstændigt belyst, blandt andet fordi egentlige effektparametre savnes.

På det mikrobiologiske og bygningsmæssige område fik vi derimod megen nyttig ny viden, der har ført til ændret håndtering af materialer på byggepladsen. Kendskab til vækstbetingelser for de forskellige skimmelsvampe, mindre risikofyldte konstruktioner i forhold til fugtbelastning, samt en viden om den specifikke materiale-relaterede svampfunga og de giftstoffer, svampene producerer på materialerne. Dette påviste Kristian Fog Nielsen i det tilknyttede Ph.d. projekt, tillige med, at 80 % RH er betingelsen for vækst ved stuetemperatur.

I forbindelse med programmet fik vi etableret god kontakt til byggerådgiverne, således at vi fik konsensus om renovering og forebyggelse. Endvidere gav projektet ophav til to SBI anvisninger om påvisning og renovering af skimmelsvampe.

En samlet vurdering må være, at vi trods alt blev klogere, og at vi blev bekræftet i gevinsten ved et tværfagligt samarbejde.



To substantielle resultater af Skimmelsvampeprojektet 1998-2002: Anvisning om detektion af skimmelsvampe i bysninger og anvisning om renovering efter skimmelangreb.

Hvad lærte vi så af alt dette?

Udover betydningen af luftskifte, rengøring og fugtforhold for indeklimaet har vi gennem de mange års arbejde med det oplevede indeklima gjort forskellige iagttagelser, som ikke let lader sig publicere videnskabeligt, men som snarere må betragtes som hypoteser.

Det oplevede indeklima

Ud fra besvarelser af talrige spørgeskemaer kunne det tyde på, at en del indeklimaproblemer skyldes, at personernes sanseapparat og hjerne ikke stimuleres tilstrækkeligt. Det er vigtigt, at indeklimaet opleves stimulerende, f.eks. er det vigtigt med dagslys, så dagens gang kan følges. Mange oplever også, at den asymmetriske varmestråling fra brændeovne skaber hygge og velvære.

Kedsomhed kan medføre en større opmærksomhed på indeklimaet som årsag til problemer, der i virkeligheden skyldes noget helt andet. Da der indgår mange forskellige parametre i indeklimaet, vil man næsten altid kunne pege på ting, der kan forbedres.

Systematisk uopmærksomhed

Når årsagen eller årsagerne til et indeklimaproblem skal findes, og der ikke er en oplagt historik, der peger på en konkret årsag, er det vigtigt, at personen, der foretager undersøgelsen, ikke på forhånd har lagt sig fast på en årsag eller ikke har et grundigt kendskab til de talrige faktorer, der kan have indflydelse på et indeklima. En specialist, f.eks. en akustiker eller ventilationseksperter, vil næsten altid kunne finde forbedringer inden for hver sit felt, uden at det behøver at være det afgørende problem.

Nocebo-effekten

En anden vigtig lære, vi har draget gennem de mange år, vi har beskæftiget os med indeklimaproblemer i forbindelse med ophold i rum, hvor de har oplevet en bestemt lugt (f.eks. muglugt) er, at nocebo-effekten (jf. placebo-effekten) i mange tilfælde synes at have en vis betydning. Hvis personer, der har haft gener,

og de har en negativ forventning om at blive syge igen, når de møder op i de samme lokaler efter en renovering, kan de, hvis de fornemmer den lugt, som de forbinder med det indeklima, hvor de blev dårlige, få betingede reaktioner udløst neurogent, dvs. at de frigjorte signalstoffer fra hjernen udløser samme reaktioner som de biologisk udløste reaktioner, men hvor kilden til de oprindelige lugtstoffer ikke mere er tilstede. Reaktionen kan forstærkes, hvis personen er ængstelig, grubler, gør sig negative tanker og ikke har tillid til, at problemet er løst.

Med til vores indeklimaliv hører et par refleksioner over glæden ved at have arbejdet i en tid, hvor presset og bevillingernes knaphed var mindre markant. Der var også større plads til mindre, afledte projekter, som blev til i større forløb.

Der var større albuerum, for eksempel blev jeg, Suzanne frigjort et helt år med fuld løn fra ALK for at kunne forske frit på SBI - hvor jeg blev meget godt modtaget- i skimmelsvampes tilstedeværelse på opfugtede på byggematerialer indsamlet fra felten.



Triumviratet på afslutningsdagen for vores ansættelse på SBI.

Retrospektivt må vi sige, at vi stoppede, mens legen var god, før de knappe tider for alvor satte ind.

Tak til Peder Wolkoff, en stor aktør på indeklimaområdet, for din opfordring til at for-

midle dette tilbageblik på en epoke, fuld af spændende oplevelser og frugtbare menneskelige relationer.

Ligeledes tak til Hilde Balling, som ufortøvet opmuntrede os til at tage turen ned ad Memory Lane.



Man takker af.

Yderligere oplysninger:

Suzanne Gravesen

Suzanne.gravesen@mail.dk

og

Peter A. Nielsen

pan26806026@gmail.com

Udvalgte publikationer

Gravesen S. *Identification and Quantification of Indoor Airborne Microfungi During 12 Months from 44 Danish Homes*. Acta Allergologica 1972; 27:337-54.

Gravesen S. *Identification and Prevalence of Culturable Mesophilic Microfungi in House Dust from 100 Danish Homes. Comparison between Airborne and Dust-bound Fungi*. Allergy 1978;33: 268-72.

Gravesen S. *Fungi as a Cause of Allergic Disease*. Allergy 1979;34:135-54. Review.

Gravesen S. *On the Connection between the Occurrence of Airborne Microfungi and Allergy Symptoms*. Grana 1981;20:225-27.

-
- Nielsen PA, Wolkoff P. *Indeklimamærkning af byggevarer. Del 1: Beskrivelse af en prototypeordning*. SBI-rapport 232. Statens Byggeforskningsinstitut, Hørsholm 1993.
- Wolkoff P, Nielsen PA. *Indeklimamærkning af byggevarer: Del 2: Faglig og teknisk dokumentation af en prototypeordning*. SBI-rapport 233. Statens Byggeforskningsinstitut, Hørsholm 1993.
- Gunnarsen L, Nielsen PA, Wolkoff P. *Design and characterization of the CLIMPAQ chamber for laboratory investigations of materials, pollution and air quality*. Indoor Air 1994;4:56-62.
- Gravesen S. *Allergic and non-allergic manifestations related to indoor fungal exposure. Management of cases*. In: Health Implications of Fungi in Indoor Environments (eds Samson RA et al). Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, 1994.
- Nielsen PA, Kirkeskov Jensen L, Eng K, Bastholm P, Hugod C, Husemoen T, Møhlhave L, Wolkoff P. *Health-related evaluation of building products based on climate chamber tests*. Indoor Air 1994;4:146-153.
- Nielsen PA. *Bestemmelse og vurdering af lade-, hylde- og rengøringsfaktoren i en bygning eller i et lokale*. Rengøringsårbogen 1994. 3. årg. J. Fløystrup (red.) Taastrup, RT-INFO. 1993. S. 124-126.
- Wolkoff P, Nielsen PA. *A new approach for indoor climate labeling of building materials - emission testing, modeling and comfort evaluation*. Atmos Environ 1996;30(15):2679-89.
- Nielsen KF Thrane U, Larsen TO, Nielsen PA, Gravesen S. *Production of mycotoxins on artificially inoculated building materials*. Int Biodeterior Biodegradation 1998;42:8-17.
- Gravesen S, Schou C, Nielsen PA. *Støv og mikroorganismer. I: Indeklimaets påvirkninger*. Temperatur, lyd, lys, støv, gasser, fugtighed, friskluft, radioaktivitet og elektricitet. Statens Byggeforskningsinstitut. SBI-rapport nr. 275. 1993.
- Gravesen S, Nielsen PA, Larsen TO. *Emissioner fra mikroorganismer. Delprojekt A. Sundhedsskadelige emissioner fra mikroorganismer som angriber fugtskadede bygninger*. Allergologisk Laboratorium; Statens Byggeforskningsinstitut, SBI; Danmarks Tekniske Universitet, DTU. København. Boligministeriet. Bygge- og Boligstyrelsen. 1994. 27 s.
- Valbjørn O, Laustsen S, Høwisch J, Nielsen O, Nielsen PA. *Indeklimahåndbogen*. SBI-anvisning 182. Statens Byggeforskningsinstitut, Hørsholm. 1995.
- Gravesen S, Nielsen PA, Nielsen KF. *Skimmel-svampe i vandskadede bygninger*. SBI-Rapport 282. Statens Byggeforskningsinstitut, (English Abstract). 1997.
- Gravesen S, Nielsen PA, Iversen R, Nielsen KF. *Microfungal contamination of damp buildings - examples of risk constructions and risk materials*. Environ Health Perspect. Supplements, vol. 107, suppl. 3, June 1999.
- Nielsen KF. *Review: Mycotoxin production by indoor molds*. Fungal Genet Biol 2003;39:103-17.
- Gravesen S, Nielsen PA, Valbjørn O. *Skimmel-svampe i Bygninger. Formidling af forskningsprogrammets resultater*. By og Byg Resultater, Statens Byggeforskningsinstitut, Hørsholm 2002;020:1-43.
- Valbjørn O. *Undersøgelse og vurdering af fugt og skimmelsvampe i bygninger*. By og Byg Anvisning 204, Statens Byggeforskningsinstitut, Hørsholm, 2003.
- Koch AP, Nielsen PA. *Renovering af bygninger med skimmelvækst*. By og Byg Anvisning 206, Statens Byggeforskningsinstitut, Hørsholm, 2003.
- Gravesen S. *Skimmelsvampe I bygninger - hvad ved vi i dag om deres allergener og toksiner? Fra mistanke til handling*. Månedsskr Prakt lægegern September 2006. 84. årgang.
-

Vigtigheden af eksponeringskortlægning ved mistænkt arbejdsbetingede kontakteksemer

Af *Ulrik Fischer Friis, Videncenter for Allergi, Gentofte Hospital*

En individuel eksponeringskortlægning med efterfølgende allergiudredning er meget vigtig, da der identificeres flere allergener og afkræfter eventuel mistænkt allergi. Sikkerhedsdatablade har, fra et medicinsk synspunkt, mange fejl og mangler, såsom mærkning af indholdet af allergener. Isothiazolioner anvendes i et stort antal produkter og i høje koncentrationer. Ændringer i lovgivningen vil kunne bidrage til en hurtigere udredning og gavne patienterne til bedre at kunne udgå deres allergier og dermed forblive hudraske.

Hvert år meldes 2.900 nye tilfælde af arbejdsbetingede hudsygdomme til Arbejdsskadestyrelsen. Det er oftest unge under 35 år og dobbelt så mange kvinder som mænd. Hvis ikke en allergi identificeres og eksemet ikke behandles, kan eksemet blive kronisk. Kronisk håndeksem kan føre til jobskifte, arbejdsløshed eller førtidspension, og udgifterne til denne sygdom er estimeret til at være i milliardklassen. En eksponeringskortlægning bestående af patientens sygehistorie, viden om indholdet af produkterne og viden om arbejdsprocesser sammenholdt med en allergitest, er altafgørende afgørende for at stille den korrekte diagnose. En forsinket diagnose vil forværre prognosen (1). Vi ville med dette studie undersøge, om en systematisk trinvis eksponeringskortlægning vil føre til identifikation af flere allergifremkaldende og hudirriterende stoffer i arbejdsmiljøet?

I alt blev 228 konsekutive patienter, henvist til hudafdelingen på Gentofte Hospital i perioden fra januar 2010 til august 2011, inkluderet i dette projekt. Af disse fik 110 patienter stillet diagnosen arbejdsbetinget allergisk kontakteksem. Der blev i alt identificeret 132 forskellige og relevante allergener, hvoraf 103 af

disse var forskellige ekstra allergener, sammenholdt med hvis kun at teste med den europæiske basisserie, som indeholder 28 allergener¹. Det er derfor af stor betydning at gennemføre en individuel systematisk eksponeringskortlægning med efterfølgende individuel allergitestning, som indeholder relevante allergener og/eller supplerende testserier.

De resterende 118 patienter fik stillet diagnosen arbejdsbetinget irriterende kontakteksem. Der blev ikke identificeret nogen nye produkter eller stoffer med irriterende effekt. Vi fandt dog, at denne gruppe af patienter er i kontakt med de samme allergener, som den anden gruppe af patienter var testet allergisk for. Dette viser, at udredningen bør være den samme, uanset om patienterne i udgangspunktet er udsat for irriterende og kun herved kan diagnosen irriterende kontakteksem kvalificeres.

Sikkerhedsdatablade, som ofte anvendes i forbindelse med eksponeringskortlægning, kan være svære at læse, de kan være svære at forstå, og studier tyder på, at der kan være mangler og i visse tilfælde forkerte informationer opgivet i disse (1). Men giver de, fra et medicinsk synspunkt, den information, der er behov for i forbindelse med en allergiudredning og som skal til for at kunne stille den rigtige diagnose?

Vi fandt ved gennemgang af sikkerhedsdatablade, indleveret fra 79 patienter, at disse indeholdt, fra et medicinsk synspunkt, fejl og mangler i 18,6 % (137/738). Informationer som kunne give en hurtig og komplet allergi-

¹ Efter projektets afslutning blev methylisothiazolionerne tilføjet serien, så den nu indeholder 29 allergener.

udredning, men mangel på selv samme information kunne være årsag til, at en allergi blev overset. De hyppigste mangler var mærkning af indholdet af allergener samt oplysninger om de anvendte konserveringsmidler. I 10 tilfælde nægtede producenten at give information om indholdsstoffer ud over oplysningerne givet i sikkerhedsdatabladet. Disse oplysninger kan være vigtige for at undgå kontakt med allergenerne; dette vil kunne undgås ved f.eks. at forbedre lovgivningen og gøre alle konserveringsmidler mærkningspligtige uanset koncentration.

Isothiazolinoner er en gruppe af konserveringsmidler, bestående af 6 forskellige. En syvende isothiazolino er en kombination af 2 af disse - forkortet MCI/MI, og som i midten af 80'erne gav anledning til en allergiepidemi. Denne epidemi udløste dengang en ændring i lovgivningen, som gjorde, at denne kombination kun måtte anvendes i op til en bestemt koncentration. I 2005 blev det ene af konserveringsmidlerne (MI) frigivet som et stand alone konserveringsmiddel. Men på baggrund af forkert fortolkede forsøg blev MI godkendt til anvendelse i kosmetiske og industrielle produkter i meget høje koncentrationer. Denne fejlfortolkning ser vi desværre resultatet af nu i en ny allergiepidemi over for MI (1). På grund af disse epidemier ønskede vi at finde frem til, i hvor stor grad disse isothiazolinoner er anvendt i industrielle produkter.

Via Produktregisteret blev der udarbejdet en liste over i hvilke produkttyper og -varianter og i hvilken koncentration de 7 isothiazolinoner var registreret til anvendelse på det danske arbejdsmarked. Vi fandt, at isothiazolinonerne var anvendt i en lang række produkter og tilmed i høje koncentrationer. Den hyppigst anvendte isothiazolinone var Benzisothiazolinon og den oftest anvendte produktgruppe var ”maling og lakker”.

Da isothiazolinonerne er hyppigt anvendte i arbejdsrelaterede produkter og i høje koncentrationer sammenholdt med at konserveringsmidlerne sjældent oplyses i sikkerhedsdata-

bladet, vil en lovændring, der gør alle konserveringsmidler mærkningspligtige uanset koncentration, kunne give en hurtigere allergiudredning samt at patienter vil kunne undgå kontakten med de allergener, som de ikke kan tåle.

Konklusion

Ud fra resultaterne af dette studie kan det konkluderes, at en systematisk eksponeringskortlægning har betydelig værdi for diagnosticering af arbejdsbetinget allergi og indirekte for diagnosticering af arbejdsbetinget irriterende kontakteksem ved at afkræfte allergi. Sikkerhedsdatablade indeholdt kun sjældent information af relevans for identifikation af irritanter og var ofte mangelfulde, fra et medicinsk synspunkt, med hensyn til relevante oplysninger om allergener. Ved hjælp af Produktregisteret dokumenteredes det, at udsættelse for isothiazolinoner generelt var udbredt i mange arbejdsrelaterede produkter. En forbedring af kvaliteten af sikkerhedsdatablade og mere tilgængelighed af information om ingredienser i produkter på arbejdspladsen i det hele taget har stor betydning for påvisningen af allergi og dermed for diagnose, forebyggelse og prognose for arbejdsbetinget eksem.

Ph.d.-studiet blev finansieret af Arbejdsmiljøforskningsfonden og blev forsvaret den 3. oktober 2014 på Gentofte Hospital. Phd-studiet blev vejledt af: Jeanne Duus Johansen (Videncenter for Allergi), Torkil Menné (Hud- og Allergiafdlingen, Gentofte Hospital), Mari-Ann Flyvholm (Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø) og Jens Peter Ellekilde Bonde (Arbejdsmedicinsk Klinik, Bispebjerg Hospital). Afhandlingen bygger på fire artikler og både afhandling og artikler kan rekvireres hos forfatteren.

Yderligere oplysninger:

Ulrik Fischer Friis

Ulrik.Fischer.Friis@regionh.dk

Reference

1. Friis UF. *Exposure assessment in occupational contact dermatitis*. Ph.d.-thesis. May 1, 2014.

Five Years of Epidemiology and Adventures in Southern Europe

By Marie Pedersen, the Danish Cancer Society Research Center, Copenhagen, Denmark.

Impression from five great years at the Centre for Research in Environmental Epidemiology, Barcelona and at INSERM, the French National Institute of Health and Medical Research, Grenoble*

Through European research collaboration initiated by my PhD advisor Prof. Lisbeth E. Knudsen from University of Copenhagen I met Prof. Manolis Kogevinas, who invited me to come for a first visit to Barcelona in 2009 and later became my main advisor. Last fall, shortly after I returned to Copenhagen Hilde Balling kindly invited me to write this article in which I will try to sum up why going on this 'exchange' was an awesome, eye-opening and worthwhile experience.

The Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL) was established in 2005 by a small team of researchers following the community outbreaks of asthma in Barcelona associated with inhalation of soy-bean dust released during the unloading of soy-beans at the city harbour (1). Subsequently CREAL has expanded in size and developed a world-recognized research program with expertise in identifying environmental determinants of health (2).

The mission of CREAL is to conduct high quality environmental epidemiology and to provide scientific knowledge relevant for public health action. This is accomplished through competitive research, advanced education, intellectual leadership and international collaborations. Currently there are about 120 people from 17 countries working at CREAL in different research programs, which cover a wide range of environmental exposures (air and water pollution, radiation), lifestyle factors (physical exercise, diet and green space),

genes/ epigenetics and their effects on the human health such as respiratory diseases, neurologic diseases, growth, cancer and mortality. CREAL is situated in one of the largest centres of biomedical research in Southern Europe, the Barcelona Biomedical Research Park (PRBB), and it an exciting place to work because of the excellence in research and its collaborative, international, multi-disciplinary and supportive environment.

My postdoctoral position was held jointly at CREAL and at the research team of environmental epidemiology applied to reproduction and respiratory health at the French National Institute of Health and Medical Research (INSERM) in Grenoble near the Alps in France (3). INSERM was founded in 1964 and operates under the French Ministry of Health and French Ministry of Research. Most of my work was conducted at CREAL where I participated in the research on childhood, cancer and urban environment. At INSERM Dr. Rémy Slama became my advisor and he trained me in epidemiology and statistics.

Smiles, sun, seafood and sleep deprivation

These are some of the keywords that remind me of my very first impressions of being in Spain. In 2010, just after writing up my PhD thesis in Copenhagen, I arrived to Barcelona. I had two bags and a place by the beach to stay for the first week. Five years after, when I moved back to Copenhagen, the two bags had accumulated into 7 m³ of goods. During this time period, I have had a very productive time at work resulting in several scientific achievements described bellow, but I also gained a better understanding of Latin and other cultures, multiple close friendships with people from all around the world, personal develop-

ment and many amusing adventures, as well as gathering of all kinds of things from the streets, craft fairs, etc.

From the moment I arrived, I was thrilled to be in Barcelona, but it quickly turned out I was not prepared for the weather and cold nights. As a naive Dane I had packed mostly summer clothes and left my comforter at home, so the first nights I had to sleep with all my clothes plus my towels to keep warm. When I arrived there was a thin layer of snow on the beach and most houses are far less well insulated and heated than in Denmark.



Smiling is common in Barcelona. It might be due to the sun, the siestas, wine, cava or la dulce vita attitude as a whole. The habit of smiling, touching and frequent use of sweet saying like *guapa* (*beautiful*) or *cariño* (*darling*) creates a remarkable positive vibe.



Everything was new and Spain, and Southern Europe as such, has a great history, as well as rich culture, wonderful people, and beautiful nature so there was always something to explore. It was great, fun and exciting.

It is very easy to be entertained in Barcelona. Being outside and socializing in big groups is common. There are often street parties, Flamenco or other live music, acrobatic circus, and all kinds of street markets. Galleries, museums and shops are open late. One frequently hears the call from street vendors for “*cerveza cerveza (beer beer)*”, and with the vibrant atmosphere and late eating hours it is hard to go to bed before midnight in Barcelona and easy to sleep little.

First I was living in El Raval, an area historically infamous for its nightlife and cabarets, as well as prostitution and crime. El Raval is now a more attractive and safe area with a very



diverse immigrant community, many art galleries, vintage stores, restaurants and bars. Moving from Nørrebro, I immediately felt at home. However, after two years with very little sleep I moved to Barceloneta, the former fisherman area. It was such a privilege to be able to swim in the Mediterranean Sea, run, and/or do yoga on the beach in the mornings almost all year around.



I was constantly confronted with challenges in the everyday life as the language and culture is very different from ours, but it did not take long to adjust and to feel at home, because in Barcelona life is good and people are warm, friendly and recognize fair-skin people like me easy, which makes it is very easy to make new friends. CREAL, like IARC in Lyon, attracts



researchers from all over the world and it creates a very social and supportive environment with exclusive almost family-like bonds between colleagues. It is also an excellent learning opportunity leading to a better understanding for people and cultures of all sorts.

Some had warned me about working in Spain and joked about the *mañana* (tomorrow) mentality, but most practicalities went very smooth and by the end of my first week I had a bank account, mobile, residence card (NIE) and my first flat. Spain is a huge country, and Catalunya is for example, quite different to Andalucía, so it is not easy to generalize.



The cliché that people from Northern European countries work harder certainly didn't apply to CREAL and INSERM where we worked many long hours.



Since English was our main language at work and among my friends I became familiar, but far from fluent in Spanish, Catalan and French. Despite that I was very fortunate to get to know many inspiring people from all over the world through work and outside work who invited me to dinners, drinks, concerts, street parties, art openings, wine tastings, hikes, skiing, yoga, museums, the cinema, the opera or to come to their homes for Sunday paella and Spanish guitar.

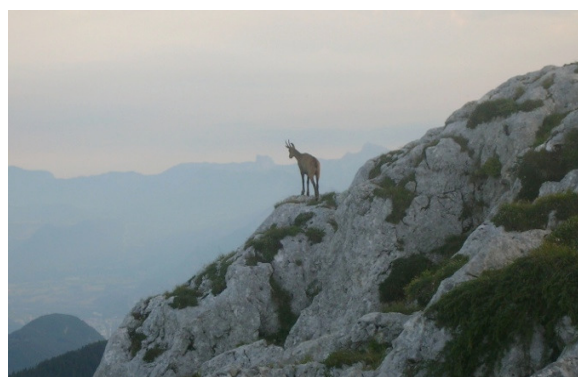


Life expectancy is longer for both men and women from Spain than in Denmark. This is likely due to multiple factors of which diet among other lifestyle factors could be one of them. After living in Barcelona, and partly in Grenoble, my food habits have changed and my intake of fresh orange juice, olive oil, seafood, cheese, walnuts and wine has increased significantly. Especially, cheap and easy access to a wide range of fresh seafood is another advantage of Barcelona.

In Grenoble, I stayed in a student residence, which was nice as people there were open and my colleagues were very nice and invited me to the Alps and their homes. The easy access to the Alps, excellent food markets, cheeses,

artisan bakeries, beautiful clothes, art and open-air swimming pools with the view of the Alps are the main attractions of Grenoble.

I learned a lot from being working in the two different research centres. Having this possibility for me to be present in both centres strengthened collaboration between CREAL and INSERM. It requires flexibility, time and planning to work in two different workplaces.



In many ways Barcelona and Grenoble are unique place to live and a fun place to visit. It was not difficult to convince family and friends to come for a visit, so it was easy to keep in contact.



Life is not all a bed of roses in Catalunya. There is of course substantial economic instability, corruption, increased polarization related to the independence movement in many regions including Catalunya, high unemployment rates, the greater number of very poor, illegal immigrants and homeless people, high pollution levels in urban air and residential water, and the negative impact of the growing

number of tourists. Together these factors as well as a wish to come back to Denmark made me apply for opportunities elsewhere, although I am extremely thankful for having had the experience of living and working in Barcelona and Grenoble, which I would strongly recommend to everyone.

Birth cohort, biomarkers and birth weight

In my research I am motivated by the 'fetal origin of disease' concept, which suggests that factors such as exposure to environmental toxicants acting during early life influence the child's development and health, and even diseases that occur later in life.

Most of the work I did abroad benefitted from two large EU funded projects that relied on pooling of data from several European birth cohorts. My PhD study, which was a biomarker-based mother-child study (4), served as a pilot study for one of these, the NewGeneris (Newborns and Genotoxic exposure risk) project (5). As part of my postdoctoral fellowship I was grateful for being able to extend my dissertation work by evaluating biomarkers related to genotoxicity and their associations with birth outcomes.

First I examined the associations between prenatal exposure to acrylamide and birth outcomes in a mother-child study population from Denmark, Norway, England, Spain and Greece (6). Acrylamide is a common dietary carcinogen that crosses the human placenta. Prenatal exposure to acrylamide was assessed by measuring hemoglobin (Hb) adducts of acrylamide and its metabolite glycidamide in cord blood as well as by estimation of maternal diet through questionnaires. Both acrylamide and glycidamide Hb adducts were associated with a statistically significant reduction in birth weight and birth head circumference and increased odds for small-for-gestational-age. Maternal consumption of foods rich in acrylamide such as fried potatoes was also associated with cord blood acrylamide Hb adduct levels and with reduced birth weight.

This study was selected as the *Best Environmental Epidemiology Paper* in 2012.



Next I investigated the association between bulky DNA adduct levels and birth weight and the modification of this association by maternal fruit and vegetable intake during pregnancy. Bulky DNA adducts in cord blood reflect the prenatal effective dose to several genotoxic agents. Higher cord blood adduct levels were associated with a reduction in birth weight. We also noted that this difference in birth weight was more pronounced in infants of women with low intake of fruit and vegetables compared to those with high intake (7). Recently we reported the associations between a selected group of potential environmental, dietary and genetic predictors of cancer related biomarker levels in cord blood and the bulky DNA adduct levels in cord blood (8). Finally, together with pre- and postdoctoral fellows we also assessed dioxin-like plasma activity and micronuclei frequencies in associations with birth outcomes and selected predictors to understand the effects of prenatal exposure.

Early life exposure to ambient air pollution

Together with Prof. Jordi Sunyer at CREAL, Dr. Rémy Slama and Dr. Valérie Siroux at INSERM, I also participated in studies assessing the impact of prenatal exposure to ambient air pollution on respiratory health in early life (9,10).

My postdoctoral advisors steered me towards the resources of the ESCAPE (European Study

of Cohorts For Air Pollution Effects, FP7 funding) project (11), and gave me the responsibility for the analyses of data from 12 European countries. It is the largest European analysis to date on validated individual data on air pollutants, covariates and birth outcomes. Air pollution concentrations at the home addresses during pregnancy were estimated using land-use regression models. In my first paper on birth weight we report a strong association between exposure to air pollution and term low birth weight (12). Reductions in birth weight and head circumference with exposure to air pollution were also observed.

Subsequently I have extended this research and we are about to publish the associations between more source-specific exposures in term of elemental composition of the particles and newborn's size at birth.

My effort towards international networking has been recognized by the *Rebecca James Baker Award*.

Currently, together with Prof. Ole Raaschou-Nielsen at the Danish Cancer Society Research Center (DCRC), and other ESCAPE collaborators we are working on additional studies in which we are examining the impact of ambient air pollution on liver, bladder and kidney cancer risk using cohorts with adults.

Ongoing studies using unique Danish data

Exposure to ambient air pollution has been associated with diabetes and hypertension in pregnancy (13), but independent and joint effects of road noise have not been studied. Little is also known about the role of early life exposure on diabetes and hypertension in children.

Last years I was fortunate to get funded by the Danish Council of Independent Research to perform a study at the DCRC in collaboration with colleagues here and from Statens Serum Institut, University of Aarhus and Rigshospitalet, University of Copenhagen in which we will use the unique material of 90,000

singleton pregnancies from the Danish National Birth Cohort, including biomarker measures for a subset of the children. Our aim is to study the impact of air pollution and noise from road traffic on gestational diabetes, pregnancy induced hypertensive disorders, biomarkers of diabetes and blood pressure in children.

"To travel is to live"

Since Baker popularized the concept of fetal origins of adult disease in the 1990s, this concept has received growing attention. Today we have great opportunities to further examine the effects of early life exposure on health in childhood and later in life thanks to the wealth of data available from large birth cohorts, registries and advanced methods such as biomarker measurements and air pollution exposure modelling. It is my experience that willingness to collaborate and to share cohort data is high in Europe. Combining data from different study areas can help us to evaluate possible associations between environmental exposures and health. Such international and multidisciplinary collaboration may allow us to do better studies, increase our funding possibilities and importantly on a more personal level also to experience different cultures, meet new people, learn a lot and to have fun.

* My salary was funded by a grant from CREAL in the context of INSERM-CREAL LEA (European Associated Laboratory) and a Juan de la Cierva post-doctoral fellowship awarded from the Spanish Ministry of Science and Innovation (JCI-2011-09479).

Further information:

Marie Pedersen
maripe@cancer.dk

References

1. Antó JM, Sunyer J, Rodriguez-Roisin R, Suarez-Cervera M, Vazquez L. *Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust*. Toxicoepidemiological Committee. N Engl J Med 1989;320:1097-1102.

-
2. <http://creal.cat/>
 3. <http://www-iab.ujf-grenoble.fr/>
 4. Pedersen M, Wichmann J, Autrup H, Dang DA, Hvidberg M, Bossi R, Jakobsen J, Decordier I, Loft S, Knudsen LE. *Increased micronuclei and bulky DNA adducts in cord blood after maternal exposure to traffic-related air pollution.* Environ Res 2009;109:1012-20.
 5. <http://www.newgeneris.org>
 6. 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, NewGeneris Consortium. *Birthweight, head circumference, and prenatal exposure to acrylamide from maternal diet: the European prospective mother-child study (NewGeneris).* Environ Health Perspect 2012;120:1739-45.
 7. Pedersen M, Schoket B, Godschalk RW, Wright J, von Stedingk H, Törnqvist M, Sunyer J, Nielsen JK, Merlo DF, Mendez MA, Meltzer HM, Lukács V, Landström A, Kyrtopoulos SA, Kovács K, Knudsen LE, Haugen M, Hardie LJ, Gutzkow KB, Fleming S, Fthenou E, Farmer PB, Espinosa A, Chatzi L, Brunborg G, Brady NJ, Botsivali M, Arab K, Anna L, Alexander J, Agramunt S, Kleinjans JC, 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 2013;121:1200-06.
 8. Pedersen M, Mendez MA, Schoket B, Godschalk RW, Espinosa A, Landström A, Villanueva CM, Merlo DF, Fthenou E, Gracia-Lavedan E, van Schooten FJ, Hoek G, Brunborg G, Meltzer HM, Alexander J, Nielsen JK, Sunyer J, Wright J, Kovács K, de Hoogh K, Gutzkow KB, Hardie LJ, Chatzi L, Knudsen LE, Anna L, Ketzler M, Haugen M, Botsivali M, Nieuwenhuijsen MJ, Cirach M, Toledano MB, Smith RB, Fleming S, Agramunt S, Kyrtopoulos SA, Lukács V, Kleinjans JC, Segerbäck D, Kogevinas M. *Environmental, Dietary, Maternal, and Fetal Predictors of Bulky DNA Adducts in Cord Blood: A European Mother-Child Study (NewGeneris).* Environ Health Perspect 2015;123:374-80.
 9. Aguilera I, Pedersen M, Garcia-Esteban R, Ballester F, Basterrechea M, Esplugues A, Fernández-Somoano A, Lertxundi A, Tardón A, Sunyer J. *Early-life exposure to outdoor air pollution and respiratory health, ear infections, and eczema in infants from the INMA study.* Environ Health Perspect 2013;121:387-92.
 10. Pedersen M, Siroux V, Pin I, Charles MA, Forhan A, Hulin A, Galineau J, Lepeule J, Giorgis-Allemand L, Sunyer J, Annesi-Maesano I, Slama R; 'EDEN Mother-Child' Cohort Study Group. *Does consideration of larger study areas yield more accurate estimates of air pollution health effects? An illustration of the bias-variance trade-off in air pollution epidemiology.* Environ Int 2013;60:23-30.
 11. www.escapeproject.eu
 12. Pedersen M, Giorgis-Allemand L, Bernard C, Aguilera I, Andersen AM, Ballester F, Beelen RM, Chatzi L, Cirach M, Danileviciute A, Dedele A, Eijdsden Mv, Estarlich M, Fernández-Somoano A, Fernández MF, Forastiere F, Gehring U, Grazuleviciene R, Gruziova O, Heude B, Hoek G, de Hoogh K, van den Hooven EH, Håberg SE, Jaddoe VW, Klümper C, Korek M, Krämer U, Lerchundi A, Lepeule J, Nafstad P, Nystad W, Patelarou E, Porta D, Postma D, Raaschou-Nielsen O, Rudnai P, Sunyer J, Stephanou E, Sørensen M, Thiering E, Tuffnell D, Varró MJ, Vrijkotte TG, Wijga A, Wilhelm M, Wright J, Nieuwenhuijsen MJ, Pershagen G, Brunekreef B, Kogevinas M, Slama R. *Ambient air pollution and low birth-weight: a European cohort study (ESCAPE).* Lancet Respir Med 2013;1(9):695-704.
 13. Pedersen M, Stayner L, Slama R, Sørensen M, Figueras F, Nieuwenhuijsen MJ, Raaschou-Nielsen O, Dadvand P. *Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis.* Hypertension 2014;64(3):494-500.
-

Abstracts fra temadag: ”Hvordan risikovurderer vi kemikalier i fremtiden” den 15. april 2015

Hvordan forudsiger vi kemikaliers toksicitet hos mennesker?

Anne Marie Vinggaard, DTU
Fødevareinstituttet.
annv@food.dtu.dk

Mennesker bliver udsat for kemikalier fra mange kilder som fødevarer, drikkevand, personlige plejeprodukter, kosmetik, tøj, støv og elektronik, der forurener indendørs luft. Samtidig er der flere indikationer på, at det totale kemikaliepres, som vi mennesker er udsat for, kan påvirke vores sundhed, specielt for de allerhøjst eksponerede. Når det gælder antal kemikalier, der er i brug, svirrer mange tal i luften, og de ligger typisk i størrelsesordenen 30-100.000 kemikalier. Blandt dem har vi detaljeret information mht. farlighed og eksponering for maksimalt 800-1.000 kemikalier. Når det gælder hormonforstyrrende effekter og effekter på nervesystemet, der er opstået under udviklingen, har vi detaljeret information for bare et fåtal af kemikalier. Der er derfor et enormt videnshul mht. sikkerhed for titusindvis af kemikalier, som det er vigtigt vi får gjort noget ved for at sikre en bæredygtig udvikling for mennesker og miljø.

Det nuværende paradigme for kemisk risikovurdering er primært baseret på dyr som gnavere, som er værdifulde i mange henseender, men også er et problem af flere årsager: For det første kan forsøg på gnavere langt fra altid forudsige effekter på mennesker. For det andet er dyreforsøg ressourcerelevante og endelig er der et politisk og etisk pres på at finde alternative løsninger. Det vil ikke være muligt inden for den nærmeste fremtid at få undersøgt de mange kemikalier, vi mangler information om i dyreforsøg, og der er behov for nye, alternative, effektive metoder.

Jeg vil hævde, at tiden er inde til og at der er basis for videreudvikling af alternative løsninger til risikovurdering af kemikalier. Anvendelse af batterier af *in vitro* forsøg baseret primært på humane receptorer, væv og celler kan kombineres med fysiologisk baseret kinetikmodellering (PBK modellering) for at opnå et alternativ til den traditionelle No Observed Adverse Effect Level (NOAEL), der bruges til risikovurdering af kemikalier. For nye kemikalier med ukendte effekter er det nødvendigt enten med meget brede batterier af *in vitro* tests som det, der anvendes under ToxCast programmet på US-EPA, eller at supplere med computerbaserede metoder for mere bredt at forudsige generel og specifik toksicitet. For andre kemikalier, hvor der i forvejen er viden om relaterede kemikalier fra samme stofklasse, kan et mere fokuseret testbatteri give meget information, som i sig selv burde være tilstrækkeligt til en risikovurdering. Som eksempel vil jeg fortælle dels om egne forsøg på alternativer til bisphenol A og en række conazol-fungicider og dels om muligheder for at forudsige reproduktionstoksicitet. Vha. *in vitro* profilering, (Q)SAR (Quantitative structure-activity relationships) profilering, Adverse Outcome Pathways og PBK modellering kan man - som minimum rangordne kemikalier til *in vivo* testning og - i fremtiden risikovurdere kemikalier.

Der er således et stort behov for at udnytte og videreudvikle de eksisterende celle- og computerbaserede metoder langt mere effektivt og anvende dem som supplement til dyreforsøg. Det giver håb om en mere bæredygtig udvikling på kemikalieområdet.

Hvad udsættes vi for?

Lisbeth E. Knudsen og Thit Aarøe Mørck,
Institut for Folkesundhedsvidenskab,
Københavns Universitet
liek@sund.ku.dk

Danskeres udsættelse for kemiske påvirkninger i miljøet kortlægges af flere ministerier og kan estimeres ved hjælp af forskellige værktøjer.

Human Biomonitoring (HBM) er et af disse værktøjer, som har den styrke, at der måles på faktisk udsættelse af mennesker i kropsvæsker som urin, blod og hår m.m.

Data fra Danmarks deltagelse i DEMOCOPHES (Demonstration of a study to Coordinate and Perform Human Biomonitoring on a European Scale), inklusive de mange supplerende målinger gennemført kun i Danmark, har kortlagt miljømæssige eksponeringer for kemikalier fra en række forskellige kilder, herunder fødevarer, plast, elektronik, kosmetik og bolig. Eksponeringen for 65 forskellige biomarkører, undersøgt i en gruppe af danske skolebørn i alderen 6-11 år og deres mødre fra land- og byområder, blev målt. Hårprøver blev analyseret for indhold af kviksølv. Urinprøver blev analyseret for 15 ftalat-metabolitter, 7 parabener og 9 phenoler samt cadmium, kotinin og paracetamol. Blodprøver blev analyseret for 9 polychlorerede biphenyler (PCB), 4 dichlor-diphenyltrichlorethan (DDT) metabolitter, hexachlorbenzen (HCB), β -hexachlorcyclohexan β -HCH, 6 polyfluoralkylstoffer (PFAS) og 7 polybromerede diphenyler (PBDE). Blodprøverne blev desuden analyseret for dioxinlignende aktivitet og en biomarkør for effekt, mikrokerne frekvens, som en del af Ph.D.-projekt.

Kun tre biomarkører blev ikke påvist i nogen af deltagerne. Tre og tyve biomarkører blev fundet i alle mødre og 22 blev fundet i alle børn. Mange af biomarkørerne fulgte det samme eksponeringsmønster i børnene og deres mødre med signifikante korrelationer mellem dem, hvilket indikerer fælles eksponeringskilder og -mønstre. Men forskelle i niveauer hos mødre og børn blev også fundet, hvilket kan skyldes forskelle i toksikokinetik, bioakkumulering samt forskelle i eksponeringskilder.

Udvalgte resultater fra en rapport til det europæiske fødevareragentur om brug af HBM i forhold til bedømmelse af eksponeringer fra fødevarer vil blive præsenteret.

Viden om stoffernes forekomst i produkter er påkrævet for regulering og minimering af

udsættelse for farlige stoffer. Risikovurdering vil også omfatte farlighedsvurdering, og kun for få stoffer er der fastsat grænseværdier. Det er derfor vigtigt at koble eksponeringskortlægninger med toksikologiske data, der kan opnås ved nye metoder, som temadagen omhandler. Mange af de fundne stoffer findes i forbrugerprodukter og fødevarer, og kortlægning af indhold i produkterne skal derfor inddrages ved regulering af befolkningens indtag.

DEMOCOPHES er i Danmark gennemført med supplerende finansiering fra Miljø-, Fødevarer- og Sundhedsstyrelserne, og de kemiske analyser er udført på Syddansk Universitet og Rigshospitalet.

Litteratur

Mørck TA, Nielsen F, Nielsen JK, Jensen JF, Hansen PW, Hansen AK, Christoffersen LN, Siersma VD et al. The Danish contribution to the European DEMOCOPHES project: A description of cadmium, cotinine and mercury levels in Danish mother-child pairs and the perspectives of supplementary sampling and measurements. *Environ Res* (in press).

Choi J., Mørck T.A., Polcher A., Knudsen L.E. and Joas A (2015). Review of the state of the art of human biomonitoring for chemical substances and its application to human exposure assessment for food safety. European Food Safety Authority, EFSA supporting publications, EN-724, pp. 1-321.

Risikovurdering af kosmetiske produkter

Ann Detmer, DHI.
ad@dhigroup.com

Risikovurdering eller sikkerhedsvurdering af kosmetiske produkter må laves grundigt og med stor kreativitet, når det drejer sig om at finde data til alle toksikologiske endpoints. Overalt bruges en "weight of evidence" tilgang, og al information vurderes samlet. Ud over en identifikation og karakterisering af de iboende farer indgår eksponeringsvurdering og risikokarakterisering for hver enkelt ingrediens og for det formulerede produkt. Formålet med

risikokarakteriseringen er at vurdere, om en anvendelse af et kosmetisk produkt er "sikker". Her betyder ordet "sikker", at risikoen forbundet med anvendelsen er under kontrol, og at der ikke forventes skade på brugeren. For risikokarakteriseringen af kosmetiske produkter bruges en Margin of Safety beregning (MOS), og denne skal være >100 for at produktets anvendelse kan vurderes som sikker. De toksikologiske endpoints, som skal vurderes, adskiller sig ikke fra andre risikovurderinger. Fortrinsvis bliver gamle data fra dyreforsøg brugt.

Der har siden 2004 været forbud mod brug af forsøgsdyr til testning af kosmetiske produkter og siden 2009 også for kosmetiske ingredienser. De sidste undtagelser (kronisk toksicitet, reproduktionstoksicitet og toksikokinetik) fra forbuddet mod testning på dyr blev fjernet 2013, så nu er der totalforbud mod at bruge dyr til testning af kosmetik, uanset om det sker i eller uden for Europa. Man må dog bruge data, som genereres som del af en REACH-registrering af det kemiske stof. REACH data findes for kemikalier, som har et andet anvendelsesområde end kosmetik i Europa. Der bliver også brugt data genereret ved simulering og fra analogi til data fra anden anvendelse, f. eks. i fødevarer eller lægemidler. Hvad giver forsøgsdyrsforbuddet så af konsekvenser?

I praksis ikke så meget; kosmetikindustrien har accepteret forbuddet mod at bruge forsøgsdyr og det bliver i stedet udført *in vitro* forsøg og en del forsøg på mennesker (HRIPT- Human Repeat Insult Patch Test), dette sker især i USA. I Europa er opfattelsen, at det er ikke etisk forsvarligt at bruge mennesker til test af kontaktallergi ved kosmetik. Hvis ikke et kosmetisk produkt fungerer godt, bør det fanges i cosmeto-vigilance overvågningen (bivirkningsrapportering). I realiteten bliver brugere af kosmetik dog delvist brugt som forsøgsdyr, da vores viden om induktion af eksempelvis allergi ikke er tilstrækkelig i dag. Der er mangel på viden vedr. dosis for induktion af kontaktallergi og om hvad der er sikker dosis for allerede inducerede personer. Der mangler

også viden om sammenhængen mellem brug på huden af naturlige ingredienser indeholdende allergene proteiner og senere fødevarerallergi. Viden om graden af hudabsorption er kritisk i MOS-beregningen af kosmetiske ingredienser, da en default-værdi på 100 % skal bruges, når der mangler data med mindre ingrediensen/kemikaliet har LogPow <-1 eller >4 og en molekylvægt >500 Dalton da må i stedet en default værdi på 10 % bruges (de Heer et al., 1999)¹. EU har satset 238 millioner Euro på forskning i alternative test til forsøgsdyrtest, og der er behov for langt større midler til forskning for at kunne erstatte alle dyreforsøg. Forskningsprogrammet SEURAT-1 (FP7) www.seurat-1.eu, finansieret af både EU og Cosmetics Europe, forsøger at erstatte dyreforsøg med gentagen dosering. Der er også kommet mange rigtigt gode resultater fra forskningen, men for nogle endpoints er det meget svært at erstatte dyreforsøg.

For kosmetikindustrien er der behov for mere forskning i, hvad gentagen dosering betyder, om hudabsorption og i forudsigelse af allergi. For helt nye kemikalier, som udelukkende anvendes i kosmetik, mangler der mulighed for at vurdere sikkerheden for mennesker, om hvorvidt koncentrationen i kosmetikproduktet overskrider TTC tærsklen (threshold of toxicological concern). For at kunne beregne MOS er der behov for et udgangspunkt for vurderingen, altså en udgangsværdi (et point of departure) i form af en NOAEL-værdi fra et dyrestudie (den højeste dosis, hvor der ikke ses skadelige effekter), og her mangler der stadig en fuldt udviklet metode. Det kan f.eks. være matematisk modellering. PBTK (physiology based pharmacokinetics) modellering og MOA/AOP (mode of action/adverse outcome pathways) i kombination med OMICs analyser,

¹ De Heer C, Wilschut A, Stevenson H, Hakkert BC. Guidance document on the estimation of dermal absorption according to a tiered approach: an update. TNO-report V98.1237, TNO Nutrition and Food Research Institute, Zeist, The Netherlands, 1999.

der er metoder, som ser lovende ud, og som forhåbentlig kan give os nye måder at udføre risikovurderinger på.

Adverse Outcome Pathway (AOP): et værktøj til beskyttelse af menneskers helbred

Marianne Dybdahl, DTU Fødevareinstituttet.
mdyb@food.dtu.dk

Regulatorisk toksikologi er i disse år inde i en spændende udvikling. Der er stigende interesse for at erstatte eller supplere traditionelle dyreforsøg med brugen af alternative metoder såsom celleforsøg og QSAR, hvilket kan mindske brugen af forsøgsdyr i overensstemmelse med 3R principperne. Brugen af alternative metoder giver også mulighed for at forstå og beskrive de molekylære og cellulære mekanismer, der fører til toksiske effekter, og kan dermed bidrage til en bedre vurdering af kemiske stoffers sikkerhed for mennesker. Data fra alternative metoder kan desuden typisk genereres hurtigere og billigere sammenlignet med dyreforsøgsdata.

Brugen af mekanistiske data i risikovurderinger er endnu ret begrænset, hvilket især skyldes, at relevansen af mange alternative *in vitro* og *in silico* data ikke er klarlagt i tilstrækkeligt omfang. Der er derfor brug for en bedre forståelse af sammenhænge mellem effekter målt på molekylært og cellulært niveau og toksikologiske effekter udtrykt på højere biologisk niveau (f.eks. organfunktion).

Der findes allerede en enorm mængde af mekanistisk viden i litteraturen, så her og nu er den store udfordring at få samlet og systematiseret denne viden. En indsats på dette område er vigtig for at kunne udnytte relevant mekanistisk information til regulatoriske formål. For at støtte op om dette lancerede OECD i 2013 et internationalt program kaldet 'Adverse Outcome Pathway (AOP) udviklingsprogrammet'.

En AOP er en beskrivelse af den kæde af begivenheder, der fører til toksicitet fra en forstyrrelse på molekylært plan til en uønsket effekt af regulatorisk relevans. En AOP er således et unikt værktøj til at organisere mekanistisk viden, således at denne information bliver lettere tilgængelig for både den videnskabelige og regulatoriske verden.

AOP programmet under OECD er godt i gang og i 2013 blev der publiceret en guideline med titlen: "Guidance document on developing and assessing adverse outcome pathways." Det primære formål med denne guideline var at introducere nogle standarder og kriterier for AOP udvikling for at sikre, at AOP beskrivelserne indeholder den nødvendige information, som gør dem anvendelige til forskellige regulatoriske formål.

Det blev ret hurtigt i OECDs AOP program erkendt, at statiske dokumenter ikke er en ideel vej frem, hverken til udvikling af AOP'er eller til udbredelse af AOP viden. Derfor blev AOP-Wiki udviklet som en web-baseret platform, hvor udvikling og deling af AOP viden kan foregå i et åbent forum. På sigt er det planen at få lagret en samling af AOP'er, som kan bruges til forskellige regulatoriske formål.

Cirka 40 AOP'er er under udvikling i OECD programmet dækkende en lang række forskellige effekter inden for f.eks. reprotox, neurotox og cancer. Det er vigtigt at være opmærksom på, at AOP'er vil kunne anvendes til forskellige formål, afhængig af deres detaljerings- og modningsgrad. Eksempler på områder, hvor AOP'er vil kunne bidrage er: udvikling af teststrategier, gruppering af kemikalier samt udvikling af nye *in vitro* og QSAR modeller.

Toksiske effekter af imprægneringssprayprodukter

Søren Thor Larsen, Jorid Birkelund Sørli, Jitka Stilund Hansen og Asger Wisti Nørgaard.
Dansk Center for Nanosikkerhed, Det
Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø.
stl@arbejdsmiljoforskning.dk

Produkter til imprægnering anvendes til at gøre materiale af f.eks. tekstil, træ, glas, beton og murværk vand- og smudsafvisende. Udvalget af imprægneringsprodukter er stort og fælles for dem er, at de ofte påføres med spray. Produkterne består typisk af:

- Filmdannende komponenter - f.eks. alkyl- og fluorsiloxan (fluorsilaner) eller polymerer af fluorakrylat
- Solventer (opløsningsmiddel) - f.eks. vand, alkohol eller olie
- Evt. hjælpestoffer - f.eks. emulgatorer

Produkterne sprøjtes på en overflade, hvorpå der dannes en vand- og smudsafvisende film i takt med at opløsningsmidlerne fordamper. I de seneste årtier har aerosoler og dampe frigivet ved produktanvendelse forårsaget flere alvorlige forgiftningstilfælde i Danmark såvel som i resten af verden. Forgiftning giver anledning til kemisk lungebetændelse med symptomer som åndenød, tør hoste, feber, svimmelhed og hovedpine. Hvert år ses nye forgiftningstilfælde – ofte efter ændring af produktformulering eller lancering af nye produkter. Således gav behandling af flisegulvet i et supermarked anledning til 39 forgiftningstilfælde og efterfølgende hospitalsindlæggelser. Symptomerne inkluderede forskellige grader af kemisk lungebetændelse, men værst hos de personer, som udførte påføringen af produktet. På trods af høje eksponeringskoncentrationer oplevede ingen af de 39 personer irritation i næse eller øjne.

Giftigheden af imprægneringssprayprodukter er blevet bekræftet ved dyreforsøg, hvor et stort antal produkter har givet anledning til lungekollaps hos mus. De giftige produkter er

desuden kendetegnet ved et meget udsædvanligt koncentration-respons forløb. For et specifikt imprægneringsprodukt til gulve gav en øgning i luftkoncentrationen på 15 % i forhold til nul-effekt niveauet anledning til dødelige effekter i mus.

Vores studier af en række produkter viser, at de toksiske effekter hos mus i høj grad er drevet af produkternes evne til at ødelægge det såkaldte lungesurfaktant. Lungesurfaktant findes i lungens alveoler og forhindrer lungerne i at klappe sammen i forbindelse med udånding. Når et indåndet sprayprodukt hæmmer eller helt ødelægger lungens surfaktant, øges risikoen for at lungen klapper sammen. Da lungesurfaktant isoleret fra f.eks. slagtedyr har samme egenskaber som menneskers, er det muligt at udvikle *in vitro* screeningmetoder, hvor sprayprodukternes toksicitet kan vurderes ud fra deres effekter på lungesurfaktantfunktionen.

Hvorvidt et givet sprayprodukt kan hæmme/ødelægge lungesurfaktant afhænger dels af de filmdannende komponenter i produktet, men i lige så høj grad af de anvendte opløsningsmidler. Således kan man ændre markant på et produkts toksicitet alene ved at udskifte ét opløsningsmiddel med et andet.

Føtal eksponering målt ved human placenta perfusion

*Line Mathiesen, Institut for
Folkesundhedsvidenskab, Københavns
Universitet.*
lima@sund.ku.dk

I flere forskningsområder og toksikologiske tests foregår en udfasning af brug af forsøgsdyr. Det skyldes ikke kun regulering af brug af antal forsøgsdyr i forbindelse med lovgivning og 3R princippet, men også at den prediktive værdi ved dyreforsøg ikke er høj nok, når det gælder forskning i human eksponering. Især inden for reproduktion og føtal eksponering er det vigtigt at bruge metoder, der er baseret på humant væv, da der er store forskelle mellem

dyr og mennesker. Gestationslængde og fostrets udviklingsstadier er meget forskellig mellem dyrearter, og placenta udviser den største forskel, der er at finde mellem organer fra forskellige dyr (1). Dette gør det meget vanskeligt at ekstrapolere data fra dyreforsøg til mennesker.

Perfusionsmodeller er meget anvendt ved studier af levende væv. Placenta perfusionsmodeller er mest anvendt i forbindelse med at undersøge transport af stoffer fra mor til foster under graviditeten og metabolismen af disse stoffer. Modellen kan også bruges til at undersøge effekten af stofferne på placentavævet, inklusive morbiditet og ændring i hormonproduktion. Placenta perfusionsgruppen ved Institut for Folkesundhedsvidenskab er lokaliseret i nærheden af Rigshospitalet med adgang til placenta fra fødegangen, hvorfra vi har samarbejde og videnskabetisk godkendelse siden 2004. Placenta perfusionsmodellen er opstillet således, at en enkelt enhed (cotyledon) fra placenta, som suppleres af et enkelt føtal arterie-vene par, re-perfunderes direkte efter fødslen. Føtal og maternal cirkulation i enheden genoprettes og derved kan et udvalgt stof tilsættes i maternal cirkulation, og transport af dette til føtal side over tid kan undersøges (2). Inter-laboratorie sammenligninger er udført med to laboratorier i Finland, hvilket validerer modellen (3). Cellulære transportmekanismer i den humane placenta kan undersøges efter studiets afslutning ved konfokal og elektronmikroskopi af det perfunderede placentavæv (4,5). Data opnået ved brug af human placenta perfusionsmodel kan anvendes i quantitative structure-activity relationship (QSAR) og adverse outcome pathways (AOP) modellering for at karakterisere kemikaliekinetik i den humane organisme (6).

Transplacental transport af en række kemikalier er undersøgt i en metaanalyse af *ex vivo* placental perfusionsstudier, og deres transport kan forklares af størrelse, fedtopløselighed og ioniseringsgrad: (14C-benzo[a]pyrene (BP), 14C-2-amino-3-methylimidazol [4,5-f]-quinoline (IQ), 14C-2-amino-1-methyl-6-phenyl-

imidazol [4,5-b]pyridine (PhIP), acrylamide (AA), glycidamide (GA), 14C-nitrosodimethylamine (NDMA), aflatoxin B1 (AFB1), deoxynivalenol (DON), 14C-2,20,5,50-Tetrachlorobiphenyl (PCB52), 14C-2,20,3,4,40,5,50-Heptachlorobiphenyl (PCB180), 14C-bisphenol A (BPA), 2,3,7,8-tetrachlorobenzo-p-dioxin (TCDD) og ethanol (EtOH) (7). Yderligere er det fundet, at transplacental transportkinetik kan afhænge af halogeneringsgrad i studier af PCB (8) og bromerede flammehæmmere (PBDE) (9). Ved et nyligt studie af fire parabener sås det, at den terminale placenta ikke metaboliserer parabener men overfører dem med uhindret kinetik til fostret (10). Et samlet studie af 100 perfusioner udført i det samme laboratorie i København har vist, at indholdet af human serumalbumin i perfusionsmediet har signifikant betydning for transportkinetik af kontrolstoffet antipyrin, hvilket understreger betydningen af at efterligne det fysiologiske miljø (10).

Den humane placenta perfusionsmodel bruges til at studere kinetik og metabolisme i den terminale placenta. Der er stort potentiale i at bruge humant væv på denne måde, hvilket har resulteret i international anerkendelse i form af priser og fondsmidler.

Referencer

1. Schmidt A, Morales-Prieto DM, Pastuschek J, Frohlich K, Markert UR. Only humans have human placentas: molecular differences between mice and humans. *J Reprod Immunol* 2015 Mar 12.
2. Mathiesen L, Mose T, Morck TJ, Nielsen JK, Nielsen LK, Maroun LL, Dziegiel MH, Larsen LG, Knudsen LE. Quality assessment of a placental perfusion protocol. *Reprod Toxicol*. 2010;138-46.
3. Myllynen P, Mathiesen L, Weimer M, Annola K, Immonen E, Karttunen V, Kumm M, Morck TJ, Nielsen JK, Knudsen LE, et al. Preliminary interlaboratory comparison of the *ex vivo* dual human placental perfusion system. *Reprod Toxicol* 2010;94-102.

-
4. Poulsen MS, Mose T, Maroun LL, Mathiesen L, Knudsen LE, Rytting E. Kinetics of silica nanoparticles in the human placenta. *Nanotoxicology* 2013 B.C. Jul.
 5. Maroun LL, Mathiesen L, Hedegaard M, Knudsen LE, Larsen LG. Pathologic evaluation of normal and perfused term placental tissue. *Pediatr Dev Pathol* 2014 Sep;17(5):330-8.
 6. Hewitt M, Madden JC, Rowe PH, Cronin MT. Structure-based modelling in reproductive toxicology: (Q)SARs for the placental barrier. *SAR QSAR. Environ Res* 2007 Jan;18(1-2):57-76.
 7. Mose T, Mathiesen L, Karttunen V, Nielsen JKS, Sieppi E, Kummu M, Mørck TA, Myöhänen K, Partanen H, Vähäkangas K, et al. Meta-analysis of data from human ex vivo placental perfusion studies on genotoxic and immunotoxic agents within the integrated European project NewGeneris. *Placenta* 2012.
 8. Correia Carreira S, Cartwright L, Mathiesen L, Knudsen LE, Saunders M. Studying placental transfer of highly purified non-dioxin-like PCBs in two models of the placental barrier. *Placenta* 2011;283-91.
 9. Frederiksen M, Vorkamp K, Mathiesen L, Mose T, Knudsen LE. Placental transfer of the polybrominated diphenyl ethers BDE-47, BDE-99 and BDE-209 in a human placenta perfusion system: an experimental study. *Environ Health* 2010;9:32-41.
 10. Andersen MH. Placental transport of parabens and analysis of data from human ex vivo placental perfusion studies 2015.

Brug af alternative metoder til regulering af kemikalier – muligheder og begrænsninger

Magnus Løfstedt, Marie Louise Holmer, Henrik Tyle, Miljøstyrelsen, Kemikalier
malsf@mst.dk

EUs kemikalielovgivning REACH har pålagt den kemiske industri en skærpet forpligtelse i forhold til at teste og dokumentere sikkerheden

af de kemikalier, der fremstilles i eller importeres til EU.

REACH har samtidigt indført muligheden for, at industrien kan gøre brug af alternative metoder såsom QSAR og read across, hvilket kan mindske brugen af forsøgsdyr i overensstemmelse med dyrevelfærdshensyn eller de såkaldte 3R principper (Reduction, Refinement & Replacement). Virksomhederne kan også på den måde spare betydelige udgifter til dyreforsøg. En forudsætning for anvendelse af de ”alternative metoder” er ifølge REACH, at denne anvendelse ikke sker på bekostning af beskyttelse af miljø og sundhed, hvilket i praksis kan være en stor udfordring at sikre. REACH kræver nemlig, at anvendelse af metoderne dels kan forsvares videnskabeligt, dels er dokumenteret og endeligt, at beskyttelsesniveauet ikke sænkes derved.

Alternative metoder omfatter flere forskellige typer, der enten kan anvendes enkeltvis eller i kombination. Den hyppigst anvendte metode til erstatning af dyreforsøg under REACH er read across fra et eller flere strukturelt lignende stoffer, som er anvendt i ca. 75 % af registreringsdossiererne. QSAR estimerer er også bredt anvendt men med overvægt for miljøområdet (fysisk-kemiske egenskaber, akut giftighed for vandlevende organismer, nedbrydelighed og bioakkumulerbarhed) og i mindre - men givetvis stigende - grad for visse sundhedseffekter såsom hudallergi. *In vitro* metoder anvendes nu hyppigt for visse effekttyper som f.eks. hud- og øjenirritation, hvor anvendelsen er tredoblet inden for de seneste fire år. Nyere metoder, såsom Adverse Outcome Pathways (AOP) eller Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA), har endnu ikke fundet bred anvendelse blandt REACH registranterne, men brugen af disse mere integrerede metoder forventes at stige ved den sidste registreringsdato i 2018 for stoffer, der markedsføres i små tonnager (1-10 tons / år pr. registrant). I IATA kombineres alle tilgængelige informationer fra både non-test metoder, *in vitro* metoder og *in vivo* studier, der ikke nødvendigvis alle er dækket af en OECD eller EU testmetode. Den

kombinerede brug af metoderne kan reducere usikkerheder ved de enkelte metoder og IATA kan derfor potentielt medføre, at myndighederne bedre kan acceptere brugen af alternative metoder til erstatning af dyreforsøg. Der mangler dog stadig endnu et stort udviklingsarbejde m.h.t. den praktiske udvikling af disse IATA tilgange.

Det Europæiske Kemikalieagentur (ECHA) udgiver en årlig evalueringsrapport for REACH registreringerne. Heri er det flere gange blevet konkluderet, at der generelt er store problemer med registranternes dokumentation for anvendelse af non-test metoder. For at kunne erstatte et dyreforsøg skal de alternative metoder kunne levere samme information/dokumentation, som man ville kunne få fra det tilsvarende dyreforsøg. For visse standard informationskrav under REACH, som f.eks. vedrører reproduktionstoksikologi eller effekter efter langvarig eksponering, er det på grund af kompleksiteten ikke altid muligt at kunne dokumentere, at anvendelsen af alternative metoder til erstatning af dyreforsøg er i overensstemmelse med REACH. Derimod er det for eksempel for både visse reproduktionstoksikologiske effekter og mutagene og kræftfremkaldende effekter muligt at rejse meget velbegrundede mistanker alene ved hjælp af de ovennævnte metoder, som derfor egentlig ikke bare burde kaldes "alternative".

Mens industrien typisk i forbindelse med REACH registreringer forsøger at anvende metoderne som alternativer til at erstatte dyreforsøg, har myndighederne ofte et andet formål med brugen af eksempelvis QSAR estimer. Miljøstyrelsen anvender således QSAR-forudsigelser fra en kombination af forskellige avancerede modeller til systematisk at identificere mulige problemstoffer som f.eks. CMR stoffer. Derved er det muligt for myndighederne at fokusere resurserne omkring de stoffer, hvor der med størst sandsynlighed er behov for klassificering & mærkning, yderligere testning og/eller en bedre risikohåndtering.

Set på internet

Rapporter

Afhandlinger

Consumers, cosmetics and skin sensitizers, January 2015. IMM, Stockholm
<http://publications.ki.se/xmlui/handle/10616/42304>

Developmental immunotoxicity of early-life arsenic exposure, November 2014. IMM, Stockholm
<http://publications.ki.se/xmlui/handle/10616/42252>

Antibiotikaresistens

ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals, EFSA Journal 2015;13(1):4006
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4006.htm>

Børn

Ny rapport om børns brug af elektronik og kosmetik, Miljøstyrelsen, november 2014.
<http://mst.dk/service/nyheder/nyhedsarkiv/2014/nov/ny-rapport-om-boerns-brug-af-elektronik-og-kosmetik>

Forskning

EU-Information, nr. 1, Uddannelses- og Forskningsministeriet, januar 2015.
<http://ufm.dk/publikationer/2015/eu-information-nr-1-januar-2015>

Vilkår for bevillinger, Uddannelses- og Forskningsministeriet, januar 2015.
<http://ufm.dk/publikationer/2015/vilkar-for-bevillinger-januar-2015>

Ikke-ioniserende stråling

2014:16 Recent Research on EMF and Health Risk. Ninth report from SSM's Scientific Council on Electromagnetic Fields, SSM i Sverige, 2014.
<http://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/Global/Publikationer/Rapport/Stralskydd/2014/SSM-Rapport-2014-16.pdf>

Kemiske stoffer

Hazardous substances in textile products, RIVM 2014.
<http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:272143&type=org&disposition=inline>

Kemikalier og fertilitet. Notat vedrørende udsættelse for kemiske stoffer og effekter på mænds og kvinders fertilitet. Miljøprojekt nr. 1620, januar 2015.
<http://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2014/11/978-87-93283-25-1.pdf>

Miljøfremmede stoffer og metaller i vandmiljøet. NOVANA. ilstand og udvikling 2004-2012. Aarhus Universitet, DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi, 2015.
<http://dce2.au.dk/pub/SR142.pdf>

Releases of selected alkylphenols and alkylphenol ethoxylates and use in consumer products, Environmental project No. 1653, Miljøstyrelsen, februar 2015.
<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2015/02/978-87-93283-79-4.pdf>

Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs EFSA Journal, 2015.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3978.htm>

Survey of benzyl chloride. Part of the LOUS-review. Environmental project No. 1616, December 2014.
<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2014/11/978-87-93283-21-3.pdf>

Survey of formaldehyde. Part of the LOUS review. Environmental project No 1618, December 2014.
<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2014/11/978-87-93283-23-7.pdf>

Survey of n-hexane. Part of the LOUS review, Environmental Project No. 1628, December 2014.
<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2014/12/978-87-93283-41-1.pdf>

Survey of N,N-dimethylformamide. Part of the LOUS review. Environmental project No. 1615, December 2014.
<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2014/11/978-87-93283-20-6.pdf>

Survey of selected fluorinated greenhouse gases. Part of the LOUS-review. Environmental project No. 1619, December 2014.
<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2014/11/978-87-93283-24-4.pdf>

Survey of toluene. Part of the LOUS review. Environmental project No. 1613, December 2014.
<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2014/11/978-87-93283-18-3.pdf>

Survey of 2,2'-iminodiethanol. Part of the LOUS review. Environmental project No. 1626, December 2014.
<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2014/12/978-87-93283-38-1.pdf>

The 2013 European Union report on pesticide residues in food, EFSA Journal 2015;13(3):4038
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4038.htm>

Luftforurening

Advanced Collaborative Emissions Study (ACES): Lifetime Cancer and Non-Cancer Assessment in Rats Exposed to New-Technology Diesel. Exhaust Research Report 184, The Health Effects Institute, januar 2015.
<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=430>

Costs of air pollution from European industrial facilities 2008-2012. European Environment Agency, november 2014.

<http://www.eea.europa.eu/publications/costs-of-air-pollution-2008-2012>

Helbredseffekter af grænseoverskridende luftforurening til og fra Danmark, Aarhus Universitet, DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi, 2014.

<http://dce2.au.dk/pub/SR141.pdf>

Luftkvalitetsplan for kvælstofdioxid (NO₂) i København, Miljøprojekt nr. 1601, december 2014.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2014/dec/luftkvalitetsplan-for-kvaelstofdioxid-no2-i-koebenhavn/>

Residential heating with wood and coal: health impacts and policy options in Europe and North America, WHOEurope 2015.

http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0009/271836/ResidentialHeatingWoodCoalHealthImpacts.pdf

Synergistic Effects of Particulate Matter and Substrate Stiffness on Epithelial-to-Mesenchymal Transition. Research report 182, November 2014.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=426>

Nanomaterialer

Exposure assessment of nanomaterials in consumer products, Environmental project No. 1636, Miljøstyrelsen, marts 2015.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2015/01/978-87-93283-57-2.pdf>

Exposure to nanomaterials from the Danish Environment, Environmental project No. 1633, Miljøstyrelsen, marts 2015.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2015/01/978-87-93283-54-1.pdf>

Hazard assessment of nanomaterials in consumer products, Environmental project No. 1637, Miljøstyrelsen, marts 2015.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2015/01/978-87-93283-58-9.pdf>

Nanomaterials in Commercial Aerosol Products on the Danish Market, Environmental project No. 1610, Miljøstyrelsen 2014.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2014/11/978-87-93283-14-5.pdf>

Nanomaterials in the Danish environment, Environmental project No. 1639, marts 2015.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2015/01/978-87-93283-60-2.pdf>

Nanomaterials in waste. Issues and new knowledge. Environmental Project No. 1608, Miljøstyrelsen, November 2014.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2014/10/978-87-93283-10-7.pdf>

Occurrence and effects of nanosized anatase titanium dioxide in consumer products Environmental project 1603, Miljøstyrelsen 2014.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2014/11/978-87-93283-02-2.pdf>

Survey of products with nanosized pigments, Environmental project No. 1638, Miljøstyrelsen, marts 2015.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2015/01/978-87-93283-59-6.pdf>

Præsentationer

19.-20. november 2014: Botanicals in Food. State of the art. Risk assessment and regulation. DTU Fødevareinstituttet

<http://www.conferencemanager.dk/Botanicalsinfood/about.html>

19. marts 2015: Seminar om kemikalie-cocktails i mad. DTU Fødevareinstituttet

<http://www.food.dtu.dk/Nyheder/Nyhed?id=A866CF6F-A53A-4D38-A254-32A5BF0C52DC>

Støj

Health implication of road, railway and aircraft noise in the European Union : Provisional results based on the 2nd round of noise mapping, RIVM, December 2014.

<http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:267864&type=org&disposition=inline>

Noise in Europe 2014. EEA Report No 10/2014, European Environment Agency, December 2014.

<http://www.eea.europa.eu/publications/noise-in-europe-2014>

Zoonoser

The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2013, EFSA Journal 2015;13(1):3991

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3991.htm>

Andre

Asbest i jord - viden om praksis for håndtering, Miljøprojekt 1652, Miljøstyrelsen marts 2015.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2015/02/978-87-93283-77-0.pdf>

SOER 2015 The European environment state and outlook 2015, European Environment Agency, marts 2015.

<http://www.eea.europa.eu/soer>

Kommende kurser og møder i Danmark

DHI kurser

<http://tox.dhi.dk/Courses.aspx>

EuroCenters kursuskalender 2015

<http://ufm.dk/aktuelt/nyheder/2014/vil-du-styrke-din-viden-om-horizon-2020>

SBI-kurser

<http://www.sbi.dk/arrangementer/efteruddannelse-i-byggeri-kurser-hos-sbi>

12.-14. maj 2015: ECCA European Climate Change Adaptation Conference, København
<http://www.ecca2015.eu/>

28 .maj 2015: Arktisk miljø og sundhed, København
<http://miljoogsundhed.sst.dk>

10.-12. juni 2015: Musicians' Health and Performance 2nd Conference, Odense
<http://www.mhpc2015.dk/>

1.-2. oktober 2015: Science for the environment conference 2015, Aarhus
<http://dce-conference.au.dk/>

Kalender 2015-2016

Der kan laves links til møder og konferencer via adressen:

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

Maj

4.-5. maj: 5th International Symposium on Ultrafine Particles (UFP-5), Bruxelles.

4.-8. maj: 34th International Technical Meeting on Air Pollution Modelling and its Application, Montpellier, Frankrig.

6.-9. maj: Work, Stress and Health 2015: Sustainable Work, Sustainable Health, Sustainable Organisations, Atlanta, GA, USA.

8.-9. maj: II International Conference of Alternatives to Animal Experimentation, Lissabon, Portugal.

11.-14. maj: 10th Annual International Symposium on Environment, Athen, Grækenland.

11.-16. maj: Environmental Endocrine Disruptors. An Integrated Perspective from Wildlife to Human Health, Lucca, Italien.

12.-14. maj: ECCA 2015 - European Climate Change Adaptation Conference, København.

17.-21. maj: 3rd International symposium on the environmental dimension of antibiotic resistance, Wernigerode, Tyskland.

25.-27. maj: NIVA: Contemporary Issues in Occupational Chemical Safety, Sigtuna, Sverige.

31. maj - 5. juni: 31st International Congress on Occupational Health, Seoul, Sydkorea.

Juni

1.-3. juni: Air Pollution 2015, València, Spanien.

2.-4. juni: Urban Transport 2015, València, Spanien.

7.-11. juni: 6th Congress of the European Microbiologists, Maastricht, Holland.

9.-12. juli: ECSEE 2015 - The European Conference on Sustainability, Energy and the Environment, Brighton, UK.

10.-13. juni: 21st International Interdisciplinary Conference on the Environment, San Juan, Puerto Rico, USA.

27. juni - 1. juli: INA-15, Montreal, Canada.

28. juni - 1. juli: 19th ETH-Conference on Combustion Generated Nanoparticles, Zürich, Schweiz.

Juli

10.-11. juli: Genetic Toxicology at the Crossroads: From Qualitative Hazard Evaluation to Quantitative Risk Assessment. A satellite workshop for the EEMS 2014 Annual Meeting, Lancaster, UK.

19.-23. juli: World Congress on Risk 2015, Singapore.

26.-31. juli: Gordon Research Conference: Radiation and Climate, Lewiston, ME, USA.

August

2.-7. august: Gordon Research Conference: Atmospheric Chemistry, Waterville Valley, NH, USA.

4.-6. august: 3rd International conference on Epidemiology and Emerging diseases, Valencia, Spanien.

8.-9. august: Gordon Research Seminar: Cellular & Molecular Mechanisms of Toxicity: Advanced In Vitro Models in Mechanistic Toxicology, Andover, NH.

9.-14. august: Gordon Research Conference: Cellular & Molecular Mechanisms of Toxicity: Mechanistic Toxicology: The Path Forward, Andover, NH.

10.-13. august : 11th International Conference on Carbonaceous Particles in the Atmosphere, Berkeley, Californien

30. august - 3. september: ISEE 2015 Addressing environmental health inequalities, Sao Paulo, Brasilien.

September

2.-4. september: Energy and Sustainability 2015, Medellin, Colombia.

6.-11. september: European Aerosol Conference (EAC 2015), Milano, Italien.

13.-16. september: 51st Congress of the European Societies of Toxicology: Bridging Sciences for Safety, Porto, Portugal.

20.-23. september: Power of Fungi and Mycotoxins in Health and Disease, Sibenik, Kroatien.

23.-25. september Niva: Environmental Intolerances, Hotel Marienlyst, Helsingør.

23.-26. september: Central European Symposium on Antimicrobials and Antimicrobial Resistance (CESAR2015), Sibenik, Kroatien.

14.-17. september: 13th Congress of the European Society of Contact Dermatitis, Manchester, UK.

6.- 10. november: The XIV International Congress of Toxicology, Merida, Mexico.

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

Oktober

1.-2. oktober: Science for the environment conference 2015, Aarhus.

14.-17. oktober: World Allergy Congress, Seoul Korea.

18.-22. oktober: 7th International Symposium on Nanotechnology: Occupational and Environmental Health, Sydafrika.

December

5.-6. december: WAO symposium On food Allergy and the Microbiome, Miami, Florida.

Kalender 2016

4.-7. september: 52nd European Congress of the European Societies of Toxicology, Istanbul, Tyrkiet.

25.-27. maj: Risk Analysis 2016, Kreta, Grækenland.

4.- 7. september: 52nd European Congress of the European Societies of Toxicology, Istanbul, Tyrkiet.

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!