

---

# miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Formidlingsblad 14. årgang, nr. 2, sept. 2008

---

Læs i dette nummer om

partikulær luftforurening og udvikling af kræft

trafikrelateret luftforurening og astmadebut

toksikologisk forskning i nanomaterialer

smøraroma og livstruende lungeskader

Se også

kalender 2008/2009

---

## Indhold

Partikulær luftforurening, oksidativ beskadigelse af DNA og risiko for udvikling af kræft.....	3
Individuel trafikrelateret luftforurening og astma debut - et pilot studie .....	10
Toksikologisk forskning i nanomaterialer.....	14
Smøraroma og livstruende lungeskader .....	23
Autoreferat af akademisk afhandling - doktordisputats: Lifestyle risk factors for breast cancer – Diet, Cancer and Health, a prospective cohort study in Denmark .....	27
Ny professor i Kost og Kræft på DTU Fødevareinstituttet.....	28
Ny professor i klinisk arbejdsmedicin.....	29
Kalender 2008/2009.....	35

## Miljø og sundhed

Bladet henvender sig primært til forskere, beslutningstagere og administratorer, der beskæftiger sig med miljø og sundhed.

### Udgives af:

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

### Redaktion:

Steffen Loft (ansv.)  
Tina Kold Jensen  
Hilde Balling

14. årgang, nr. 2, september 2008.

Oplag 1.200, tilsendes gratis ved henvendelse til:

Anette Bindslev, Sundhedsstyrelsen  
anb@sst.dk

Eftertryk mod kildeangivelse.

Tryk: Scanprint A/S  
ISSN 1395-5241  
ISSN elektronisk 1601-4146  
<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms0802.pdf>

## Jeg har læst

I publikationen ”Viden giver velstand” med bilag ([www.videnssamfundet.dk](http://www.videnssamfundet.dk)) er alle danske universitetsforskere produktions i 2004, i alt ca. 24.000 forskellige bidrag, blevet analyseret. 70 % af udgivelserne var på engelsk, mens knapt 30 % var på dansk, og kun få procent på andre sprog. Den mest omfattende publiceringsform, artikler, udgjorde knapt 11.000, heraf var de 8.000 publiceret på engelsk.

Imponerende - og så omfatter analysen endda ikke de daværende sektorforskningsinstitutioner.

Tallene viser, at danske forskere er særdeles internationalt orienterede, hvilket ikke kun er prisværdigt, men også nødvendigt, hvis de skal klare sig i den internationale konkurrence. Tallene viser også, at der ikke formidles forskningsresultater i samme grad på dansk.

Så snart vi bevæger os uden for den snævre kreds af forskere inden for et bestemt område, bør formidling på dansk styrkes, både i kommunikationen med forskere inden for andre fagområder, med administratorer og politikere og ikke mindst med samfundet.

Og så er vi der, hvor jeg vil hen.

Nemlig en opfordring til forskerne om at tænke på en parallelpublikation på dansk til ”Miljø og Sundhed”, når de har publiceret i et internationalt tidsskrift. Mange har gjort det gennem årene - andre er blevet opfordret til det, når redaktionen har fået kendskab til en ny dansk publikation, f.eks. på PubMed.

Redaktionen vil fortsætte sit opsøgende arbejde og ser frem til at modtage mange gode artikler i løbet af de kommende år til glæde og gavn, ikke kun for forskerverdenen, men også for alle os andre.

Hilde Balling

---

# Partikulær luftforurening, oksidativ beskadigelse af DNA og risiko for udvikling af kræft

Af Peter Møller, Janne Kjærsgaard Folkmann, Lykke Forchhammer, Elvira Vaclavik Bräuner, Pernille Høgh Danielsen, Lotte Risom og Steffen Loft, Afdeling for Miljø og Sundhed, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

---

## Introduktion

Luftforurening i byzoner består af en kompleks blanding af oksiderende gasser og partikler af forskellig størrelse og kemisk sammensætning. Luftforureningskomponenter kan beskadige biomolekyler i mennesker og dyr og derved give skadelige helbredseffekter, herunder udvikling af kræft. Figur 1 viser sammenhængen mellem dannelsen af luftforurening, de toksikologiske virkningsmekanismer og de miljømedicinske undersøgelsesmetoder, som kan danne basis for forståelsen af sammenhængen mellem udsættelse for luftforurening og helbredseffekter. Det er normalt kutyme at opdele luftforurening i gasser og partikler. I de seneste år har der været stor fokus på netop partiklernes evne til at forårsage helbredsproblemer. Deponeringen af partikler i luftvejene ved inhalation afhænger af størrelsen. Efter deponeringen fjernes partiklerne fra lungerne i alveolerne ved at translokere passivt ud af lungevævet, evt. til blodbanen, med makrofager og via den mukociliære rulletrappe i bronkierne til svelget, hvorfra de bliver slugt.

Inden for det seneste årti er der publiceret en række studier, som har undersøgt sammenhængen mellem udsættelse for partikulær luftforurening og oksidativ beskadigelse af DNA i celler, væv og urin fra mennesker og i dyremodeller. Nærværende artikel har til formål at give et overblik over disse undersøgelser, hvor DNA-skader i form af oksidativt forandret guanin er inkluderet.

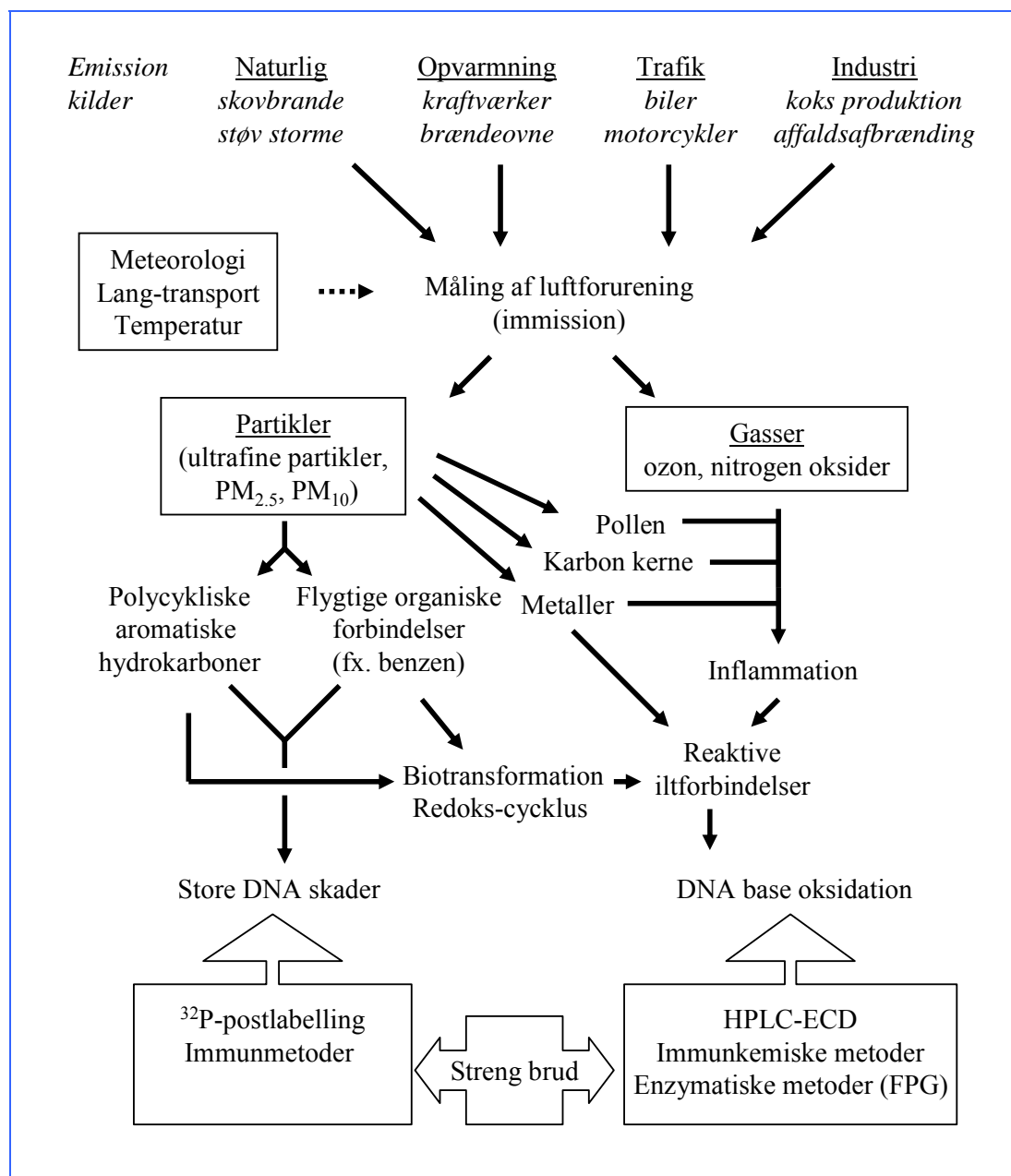
## Partikler og oksidativ beskadigelse af DNA

De helbredsskadelige effekter af partikler afhænger af en række faktorer, der inkluderer

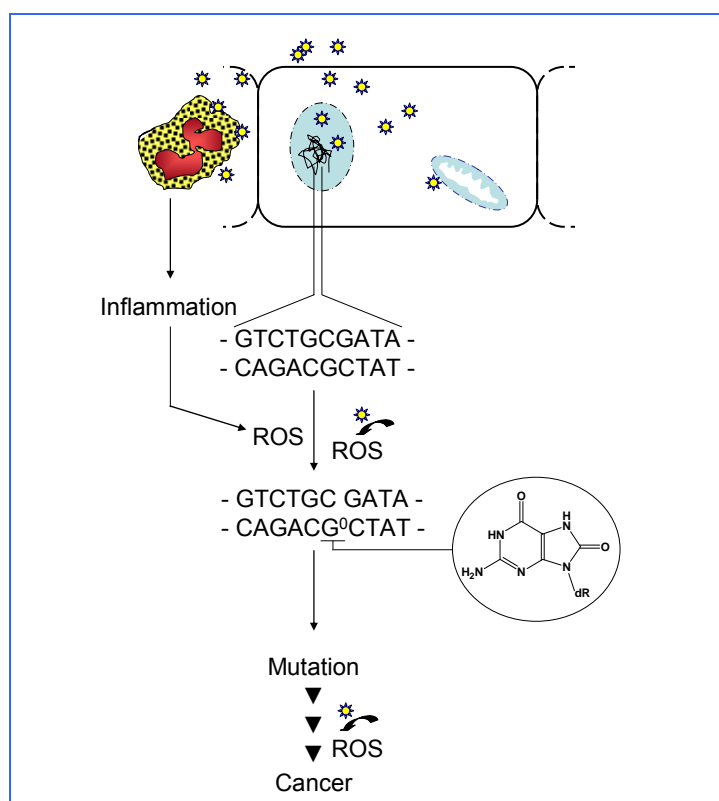
dosis, størrelsen af partiklerne, deponeringen, holdbarheden og effektiviteten af cellernes forsværssystemer. For toksiske partikler inkluderer virkningsmekanismerne oftest dannelse af reaktive iltforbindelser (figur 2). Disse kan dannes direkte af partiklerne eller sekundært som følge af partikel-inducerede inflammatoriske reaktioner. Reaktive iltforbindelser forårsager oxidation af baser og sukkerdele i DNA og ændring af baserne kan føre til mutationer. Den bedst kendte DNA base oxidation er 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoGua), men det er mere almindeligt at undersøge tilstedeværelsen af 8-oxodG nukleotidet ved kromatografiske metoder, som f.eks. HPLC-ECD. Alternativt kan man bestemme mængden af oksiderede puriner, hvor det antages, at 8-oxodG skaden udgør hovedparten, som såkaldte formamidopyrimidine DNA glycosylase (FPG) sensitive skader, der kan måles ved enkelt celle gel elektroforese metoden. Det har inden for de seneste ti år vist sig, at målinger af 8-oxodG er forbundet med en ganske høj grad af kunstig oxidation og kun igennem en kritisk europæisk undersøgelse, kaldet European Standards Committee Oxidative DNA Damage (1), har det været muligt at fastsætte realistiske biologiske niveauer, som ligger i intervallet 0,3 - 4,2 skader per  $10^6$  2'-deoxyguanosiner (dG). Vi har dog i anden sammenhæng vurderet, at et niveau af DNA base oxidationer hos raske (kontrol) individer på 10 skader per  $10^6$  dG også er acceptabelt (2). I modsætning til måling af 8-oxodG indholdet i DNA er måling af 8-oxodG i urin ikke behæftet med samme metodemæssige problemer, fordi urin har et højt antioksidantindhold og et lavt indhold af dG, som kan oksideres. Derimod er undersøgelser af 8-oxodG ved kromatografiske metoder

besværlige, fordi urin indeholder mange urenheder. Der er endvidere udviklet flere antistof-baserede immunkemiske metoder til bestem-

melse af 8-oxodG i urin, som er uspecifikke, om end de synes at være meget populære, fordi de er enkle at anvende.



Figur 1. Sammenhæng mellem eksponering for luftforurening og måling af DNA base oksidationsprodukter.



Figur 2. Virkningsmekanismen bag luftforureningspartiklers skadelige effekter antages at være dannelse af reaktive iltforbindelser (eng. *reactive oxygen species*, ROS), enten forårsaget direkte af partiklerne selv eller som følge af en inflammatorisk reaktion. Ved en efterfølgende oksidation af DNA kan der dannes 8-oxodG, som kan forårsage dannelse af en mutation og dermed kan være det initierende trin i cancerprocessen.

### Sammenhængen mellem niveauer af guanin oksidationsprodukter og risiko for udvikling af kræft

En række molekylærepidemiologiske undersøgelser, baseret på case-control design, underbygger sammenhængen mellem høje niveauer af guaninoksidationsprodukter og kræft. Det kan dog være problematisk at drage for sikre konklusioner ud fra disse undersøgelser, da der er risiko for, at associationerne beror på at kræftpatienter har højere niveauer af oksiderede guaninprodukter end raske personer, fordi de er syge. Biobankbaserede kohorteundersøgelser er klart at foretrække i undersøgelser af sammenhænge mellem biomarkører og helbredseffekter, men sådanne studier er få, fordi det kræver, at store mængder biologisk materiale indsamles og gemmes i en årrække. Der er derudover helt særlige forhold, som gør det

vanskeligt at isolere og opbevare DNA i biobankmateriale uden at der opstår kunstig oxidation af cellernes DNA. Der findes til dato kun et studie, hvor man har dokumenteret sammenhængen mellem høj udskillelse af 8-oxodG i urinen og forøget risiko for lungekræft hos ikke-rygere (3). Der synes således at være en sammenhæng mellem DNA oxidation og kræftisiko, om end det skal understreges, at dette er baseret på antagelsen, at udskillelsen af 8-oxodG i urin er direkte relateret til niveauet af guanin oksidationsprodukter i cellernes DNA.

### Undersøgelser af partikeleksponering i eksperimentelle dyremodeller

Toksikologiske undersøgelser i dyreeksperimentelle modelsystemer er vigtige, fordi de giver mulighed for at undersøge effekten af par-

---

tikeleksponering i indre organer, som man ikke umiddelbart kan undersøge hos mennesker. Man kan også anvende transgene dyremodeller som redskab i forståelsen af de toksikologiske virkningsmekanismer. Det vigtigste er dog, at man tager stilling til den type af partikler, som ønskes undersøgt. Dette kan være naturlige eksponeringer, som f.eks. total luftforurening, med eller uden opkoncentrering af luftforureningspartikler. I sådanne studier er eksponeringssituationen tydeligvis relevant, men der kan være betydelige problemer med reproducerbarheden, fordi eksponeringen netop er unik. Et alternativ kan være at anvende et standard referencemateriale, som f.eks. kan købes hos National Institute of Standards and Technology (USA). Det skal dog bemærkes, at naturlige luftforureningspartikler og referencematerialer synes at forårsage samme grad af DNA oksidation i cellekulturer (4).

#### *Pulmonal udsættelse for luftforureningspartikler og oksidativ skade på DNA*

Siden midten af 1990'erne har der været betydelig fokus på forskning i sammenhængen mellem udsættelse for luftforureningspartikler og oksidation af DNA i lungerne hos dyr. Partiklerne kan enten doseres som en aerosol ved inhalation eller direkte ved applikation i lufttrøret. Instillation af luftforureningspartikler i lufttrøret har den store fordel, at eksponeringen er bestemt meget præcist, men deponeringen kan være uens i de respiratoriske afsnit, og dyrene skal bedøves. Inhalation af partikler er på den anden side den rigtige eksponeringsvej, og partiklerne er suspenderet i et luftbærent bærestof (vehikel), men det kan være vanskeligt at undgå kontamination af pelsen, og en stor del af den inhalerede masse af partikler deponeres i de øvre luftveje.

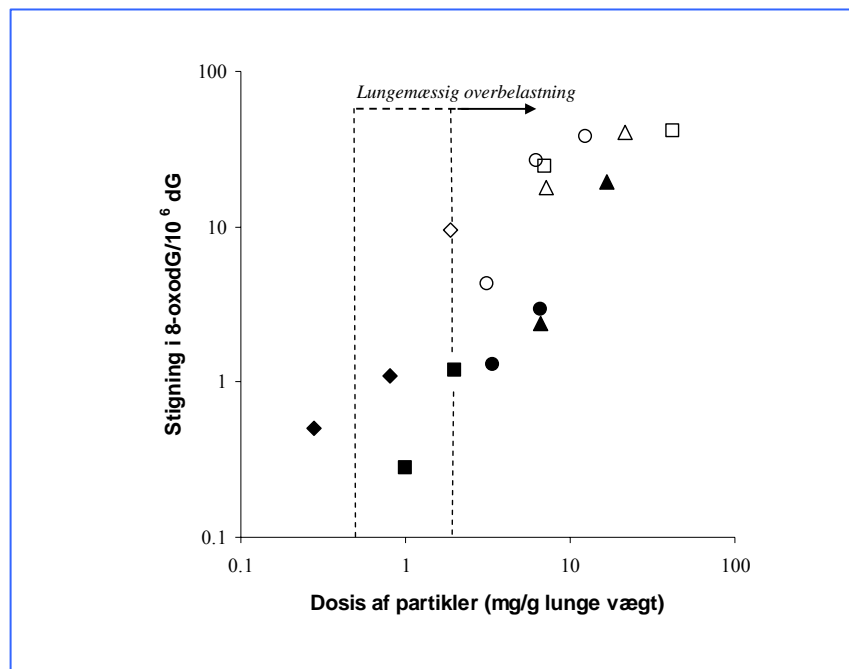
Figur 3 viser en sammenstilling af forskellige studier, der har undersøgt sammenhængen mellem eksponeringer for luftforureningspartikler og dannelsen af 8-oxodG i lungevæv. Der ses umiddelbart en fin dosis-respons sammenhæng mellem udsættelse for luftforureningspartikler og niveauet af 8-oxodG, men det ses også, at

en række studier har metodemæssige problemer i relation til et meget højt basisniveau af oksidativt beskadiget DNA, og doserne er for de fleste studiers vedkommende så høje, at der kan forventes at indtræffe effekter relateret til en lungemæssig overbelastning. Ved lungemæssig overbelastning formindskes evnen til at fjerne partiklerne og der optræder derved skader på lungevævet samt forøget risiko for udvikling af kræft i forsøgsdyr. Det har i den forbindelse også vist sig, at hvis mus inhalerede en enkelt høj dosis af luftforureningspartikler, forårsagede det dannelse af 8-oxodG (5, 6), mens der ikke var forhøjet niveau af 8-oxodG, hvis samme dosis blev administreret som mindre doser i løbet af fire dage. Derimod sås en opregulering af et DNA reparationsprotein, kaldet OGG1, som fjerner 8-oxodG fra DNA (6). Ved en efterfølgende undersøgelse, hvor OGG1 knockout mus med inaktiveret DNA reparationsystem blev udsat for samme dosis over fire forskellige dage, sås et forøget niveau af 8-oxodG i lungevævet (7). Dette indikerer, at man ved længerevarende eksponering forøger DNA reparationskapaciteten, som dog ikke skal ses som et gode i sig selv, da det er forårsaget af en situation, hvor man er eksponeret for et genotoksisk agens.

#### *Eksposering for luftforureningspartikler via gastrointestinalkanalen*

Det er velkendt, at inhalerede luftforureningspartikler fortrinsvis fjernes fra lungerne via den mukociliære rulletrappe, hvor deponerede partikler ved ciliebevægelser transporteres fra dybe respiratoriske afsnit til svælget og sluges. Dette betyder i realiteten, at mavetarmkanalen har meget stor betydning som eksponeringsvej. Således er den direkte translokation af partikler over alveole-blod barrieren sandsynligvis langt mindre end eksponering via mavetarmkanalen. Derudover skal det bemærkes, at partiklerne i mavetarmkanalen udsættes for mavesyre og en række enzymer, som kan påvirke biotilgængeligheden af indholdsstofferne i partiklerne.

En række studier har undersøgt, om eksponering for luftforureningspartikler via mavetarm-



Figur 3. Dannelsen af 8-oxodG i lungevæv efter eksponering for luftforureningspartikler. Den dosis, som forårsager lungemæssig overbelastning (eng. *pulmonary overload*), er 0,5 – 2 mg/g lungevægt under antagelse af at dette fænomen forekommer i lunger, når massen af partikler andrager 1-3 mg/lunge. De åbne og lukkede symboler repræsenterer studier, hvor basisniveauet af 8-oxodG var henholdsvis højere og lavere end 10 skader/ $10^6$  dG.

kanalen, eller på anden vis uden om lungerne, var forbundet med øget oxidativ beskadigelse af DNA i forskellige organer hos forsøgsdyr. Det er vist, at en enkelt oral dosering af luftforureningspartikler var forbundet med øget dannelse af 8-oxodG i tyktarmsceller, lever og lunger efter både 6 og 24 timer (8). I et andet studie kunne det påvises, at mus med en genetisk defekt, som forårsager dyslipidæmi (ApoE knockout mus), havde højere niveau af oxidativt beskadiget DNA i leveren efter injektion af partikler i bughulen (9). Efter en længerevarende oral dosering af luftforureningspartikler kunne der også påvises et øget niveau af oxidation af DNA, men et uforandret niveau af den OGG1-medierede reparation af DNA skader, i lungerne hos rotter (10), mens der i lever og tyktarmsceller var øget genekspression af OGG1 og et uforandret niveau af 8-oxodG (11). Disse undersøgelser viser, at der også er en tæt sammenhæng mellem eksponering for luftforureningspartikler og DNA base oxidation ved eksponering via mavetarmkana-

len, samt at der er en opregulering af DNA reparationssystemet ved længerevarende eksponering.

### Miljømæssig eksponering for luftforureningspartikler og oxidativ skade på DNA

Effekten af den partikulære luftforurening er svær at undersøge i målorganer hos mennesker pga. etiske forhold, og man er derfor nødsaget til at undersøge effekten i surrogatvæv, som f.eks. blodceller eller urin. Foruden de metode-mæssige problemer ved målinger af DNA base oxidationer har befolkningsundersøgelser en række forhold, som er af yderste vigtighed, når man skal vurdere betydningen af sammenhængen mellem eksponering for luftforureningspartikler og oxidativ skade på DNA. Disse problemer introduceres oftest i bestræbelsen på at skabe en så stor eksponeringsgradient som muligt. F.eks. findes der en række studier, hvor ansatte i forskellige trafikeksponerede erhverv sammenlignes med en referencegruppe, og det



---

er endda muligt, at eksponeringsdata kun rapporteres ud fra stationære målestationer og ikke på individniveau. Det er således rapporteret, at buschauffører på ruter i København havde højere urinudskillelse af 8-oxodG end de chauffører, som kørte i forstæderne eller i landområder ved København (12). Studier fra flere udenlandske undersøgelser viser samme tendens til at arbejdere i erhverv med høj eksponering for luftforurening har forhøjet udskillelse af 8-oxodG i urinen i forhold til pågældende referencegrupper.

En række undersøgelser af den partikulære luftforurening har vist sammenhænge mellem eksponeringen for ultrafine luftforureningspartikler og niveauet af oxidativ skade på DNA i mononukleære blodceller hos mennesker. I et forsøg blev forsøgspersonerne eksponeret for luftforureningspartikler ved cykling i København, mens eksponeringen i et andet forsøg foregik på Panum Institutet, hvor luften fra Tagensvej blev suget ind i forsøgslokalet. Disse meget kontrollerede undersøgelser viser, at udsættelse for luftforureningspartikler under moderat fysisk aktivitet forårsager 360-900 ekstra FPG skader i mononukleære blodceller (13, 14). Dette svarer nogenlunde til den forskel, som er observeret i en tværsnitsundersøgelse i Benin, hvor de højst eksponerede personer havde 960 flere FPG skader end personer, som boede i en landsby uden nævneværdig luftforurening (15). En anden undersøgelse viste en positiv korrelation mellem den personlige eksponering for PM<sub>2,5</sub> partikler og 8-oxodG i lymfocytter, mens niveauet af FPG skader i samme celletype og udskillelsen af 8-oxodG i urinen ikke var associeret til forskelle i PM<sub>2,5</sub> fraktionen af luftforureningspartikler (16).

### Konklusion

Samlet set er der betydelig evidens for at udsættelse for luftforureningspartikler forårsager dannelse af oxidativ skade på DNA, dokumenteret både i cellekultursystemer, dyreeksperimentelle modelsystemer og i befolkningsundersøgelser af mere eller mindre velkontrolleret art. Mens der er overbevisende resultater,

som understøtter hypotesen om, at en akut udsættelse for luftforureningspartikler forårsager oxidativ skade på DNA, så synes længerevarende eksponeringer at øge kroppens forsvarssystemer (f.eks. DNA reparationssystemet). Denne effekt-modifikation synes ligeledes at være associeret med niveauer af oxidativ skade på DNA, som er på samme niveau som ueksponerede grupper. Denne situation skal dog sandsynligvis ses som værende potentielt helbredsskadende, fordi den er baseret på et højere niveau af oxidative reaktioner i cellerne. Følgende konklusioner kan således nås: 1) partikler bliver i stadig stigende grad accepteret som værende farlige komponenter i luftforureningen, 2) udsættelse for luftforureningspartikler forårsager dannelsen af reaktive iltforbindelser og DNA base oksidationsprodukter, 3) der er en sammenhæng mellem udskillelsesprodukter af DNA base oksidationsprodukter og risikoen for lungekræft. Om end disse ikke kan opfattes som formelle kausale sammenhænge, så viser de en række mekanistiske sammenhænge mellem udsættelse for luftforureningspartikler og risiko for lungekræft.

Denne artikel er baseret på en oversigtsartikel, som er publiceret i *Cancer Letters*, med titlen "Air pollution, oxidative damage to DNA and carcinogenesis" (vol 266, side 84-97, 2008). Undersøgelsen er udarbejdet under projektet "Air Pollution in a Life Time Health Perspective (AIRPOLIFE)", som støttes af Forskningsrådene.

### Referencer

1. Collins AR, Cadet J, Möller L, Poulsen HE, Vina J. *Are we sure we know how to measure 8-oxo-7,8-dihydroguanine in DNA from human cells.* Arch Biochem Biophys 2004;423:57-65.
2. Møller P, Loft S. *Dietary antioxidants and beneficial effect on oxidatively damaged DNA.* Free Radic Biol Med 2006;41:388-415.
3. Loft S, Møller P. *Oxidative DNA damage and human cancer: need for cohort studies.* Antioxid Redox Signal 2006;8:1021-31.



- 
4. Risom L, Møller P, Loft S. *Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution*. *Mutat Res* 2005;592:119-37.
  5. Møller P, Daneshvar B, Loft S, Wallin H, Poulsen HE, Autrup H, Ravn-Haren G, Dragsted LO. *Oxidative DNA damage in vitamin C supplemented guinea pigs after intratracheal instillation of diesel exhaust particles*. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;189:39-44.
  6. Risom L, Dybdahl M, Bornholdt J, Vogel U, Wallin H, Møller P, Loft S. *Oxidative DNA damage and defence gene expression in the mouse lung after short-term exposure to diesel exhaust particles by inhalation*. *Carcinogenesis* 2003;24:1847-52.
  7. Risom L, Dybdahl M, Møller P, Wallin H, Haun T, Vogel U, Klungland A, Loft S. *Repeated inhalations of diesel exhaust particles and oxidatively damaged DNA in young oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) deficient mice*. *Free Rad Res* 2007;41:172-81.
  8. Danielsen PH, Risom L, Wallin H, Autrup H, Vogel U, Loft S, Møller P. *DNA damage in rats after a single oral exposure to diesel exhaust particles*. *Mutat Res* 2008;637:49-55.
  9. Folkmann JK, Risom L, Hansen CS, Loft S, Møller P. *Oxidatively damaged DNA and inflammation in the liver of dyslipidemic ApoE<sup>-/-</sup> mice exposed to diesel exhaust particles*. *Toxicology* 2007;237:134-44.
  10. Muller AK, Farombi EO, Møller P, Autrup HN, Vogel U, Wallin H, Dragsted LO, Loft S, Binderup ML. *DNA damage in lung after oral exposure to diesel exhaust particles in Big Blue((R)) rats*. *Mutat Res* 2004;550:123-32.
  11. Dybdahl M, Risom L, Møller P, Autrup H, Wallin H, Vogel U, Bornholdt J, Daneshvar B, Dragsted LO, Weimann A, Poulsen HE, Loft S. *DNA adduct formation and oxidative stress in colon and liver of Big Blue rats after dietary exposure to diesel particles*. *Carcinogenesis* 2003;24:1759-66.
  12. Loft S, Poulsen HE, Vistisen K, Knudsen LE. *Increased urinary excretion of 8-oxo-2'-deoxyguanosine, a biomarker of oxidative DNA damage, in urban bus drivers*. *Mutat Res* 1999; 441:11-19.
  13. 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.
  14. Bräuner EV, Forchhammer L, Møller P, Simonsen J, Glasius M, Wåhlin 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.
  15. Avogbe PH, Ayi-Fanou L, Autrup H, Loft S, Fayomi B, Sanni A, Vinzents P, Møller P. *Ultrafine particulate matter and high-level benzene urban air pollution in relation to oxidative DNA damage*. *Carcinogenesis* 2005;26:613-20.
  16. Sørensen M, Autrup H, Hertel O, Wallin H, Knudsen LE, Loft S. *Personal exposure to PM<sub>2.5</sub> and biomarkers of DNA damage*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:191-6.
- ## Forebyggelse af luftforurening
- DIRECTIVE 2008/50/EC of the European Parliament and of the Council of May 2008 on ambient air quality and cleaner air for Europe. Official Journal of the European Union, juni 2008, L 152.  
<http://eur-lex.europa.eu/JOHtml.do?uri=OJ:L:2008:152:SOM:EN:HTML>
- Se også:
- Ren luft til alle – indsats over for luftforurening, Regeringen, juni 2008.
- på Miljøstyrelsens hjemmeside:  
[http://www.miljonyt.dk/132/Ren\\_luft\\_til\\_alle.htm](http://www.miljonyt.dk/132/Ren_luft_til_alle.htm)
-

---

# Individuel trafikrelateret luftforurening og astmadebut - et pilotstudie.

*Af Carl Lysbeck Hansen<sup>1</sup>, Steen Solvang Jensen<sup>2</sup>, Jesper Bælum<sup>3</sup>, David Sherson<sup>1</sup>, Lars Skadhauge<sup>4</sup>, Hans Christian Siersted<sup>5</sup>, Ole Hertel<sup>2</sup>, Øyvind Omland<sup>6</sup>, Gert Thomsen<sup>7</sup> og Torben Sigsgaard<sup>8</sup>*

---

## Baggrund

På verdensplan er der gennem de seneste årtier konstateret en stigning i såvel det samlede antal af astmatikere som nytilkomne tilfælde, og denne stigning er specielt set i industrialiserede områder. Karakteristisk for sådanne er en høj urbaniseringsgrad og en tendens til højere luftforurening. Et væsentligt bidrag til den bymæssige luftforurening er trafikale kilder. Tidligere studier har da også vist, at trafikalt betinget luftforurening (kvælstofilter, kulilte samt partikelforurening) forværrer astmatikeres sygdomskontrol førende til højere indlæggelsesrater for sygdommen. Denne indflydelse er vist selv i områder med forholdsvis lav luftforurening.

Dyreeksperimentelle og humane studier har vist, at kvælstofilter kan udløse slimhindeinflammation samt øget tendens til sammentrækning af muskulaturen i luftvejene, hvilket er karakteristisk for astma.

Det har derfor været nærliggende at undersøge, om der er en sammenhæng mellem luftforurening og fremprovokation af nytilkommen astma. En væsentlig forudsætning for et sådant studie er, at der foreligger gode repræsentative værdier for individets udsættelse for luftforure-

ning (eksponering). Metoderne til en sådan vurdering er over årene blevet gradvist forbedret fra et udgangspunkt med brug af nærhed til større trafikårer som repræsentation for trafikalt luftforurening over ekstrapoleringer på basis af luftkvalitetsmålinger til senest GIS-baserede modeller for luftforurening. DMU har udviklet en GIS-baseret model (AirGIS) som er gennemprøvet i og udenfor Danmark med fremvisning af resultater, som er i god overensstemmelse med måleresultater.

## Formål

I forbindelse med en igangværende større epidemiologisk undersøgelse af "Risikofaktorer for udvikling af Astma hos Voksne" (RAV) ønskede vi at anvende AirGIS modelsystemet til estimering af individuel eksponering hos en gruppe yngre voksne astmatikere med nytilkommen sygdom sammenlignet med en gruppe raske. Specielt luftforureningsværdier forud for sygdomsstart ville være interessante. Da en sådan undersøgelse er ressourcetung i form af personlige interviews, valgte vi i første omgang at gennemføre undersøgelsen som et pilotstudie i et delområde. Resultatet foreligger nu i form af rapporten "NERI Technical Report No 665, 2008", hvortil der henvises for uddybende information.

<http://www.dmu.dk/Pub/FR665.pdf>

## Materiale og metoder

Deltagerne i dette studie havde i første fase af RAV studiet (2002-04) besvaret et screenings-spørgeskema, som var udsendt til 10.000 personer i fem amter (Fyn, Vejle, Sønderjylland, Ribe og Nordjylland). Det anvendte spørgeskema var velgennemprøvet via ECRHS-studierne (The European Community Respiratory Health

---

<sup>1</sup> Arbejds- og miljømedicinsk afdeling, Vejle.

<sup>2</sup> Danmarks Miljøundersøgelser (DMU), Aarhus Universitet, Roskilde.

<sup>3</sup> Arbejds- og miljømedicinsk Klinik, Odense Universitets Hospital.

<sup>4</sup> Arbejds- og miljømedicinsk afdeling, Haderslev.

<sup>5</sup> Lungemedicinsk afdeling, Odense Universitets Hospital.

<sup>6</sup> Arbejds- og miljømedicinsk afdeling, Aalborg.

<sup>7</sup> Arbejds- og miljømedicinsk afdeling, Esbjerg.

<sup>8</sup> Afdeling for arbejds- og miljømedicin, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet.

---

Survey) og omhandlede bl.a. oplysninger om astmasymptomer og starttidspunkt for første astmatilfælde. RAV-studiepopulationen var et tilfældigt udpluk af indbyggere i alderen 20-44 år i de fem amter, udvalgt med ligeligt hensyn til køn og femårs aldersgrupper med 2.000 personer fra hvert amt. Ud fra deltagere med bopæl i fire udvalgte kommuner (dækkende ca. 6 % af den samlede RAV-population) blev der til dette pilotstudie udtaget en population bestående af ikke-rygere, som svarede positivt på spørgsmålet ”Har du nogensinde haft astma?”. Da studiet fokuserede på nyopståede astmatilfælde udvalgte kun personer, som havde haft første astmaanfald inden for de fem forudgående år (1997 til 2002). Da kun syv personer opfyldte disse kriterier besluttedes det at inddrage 11 ikke-rygende personer, som svarede positivt på spørgsmålet ”Har du oplevet hvæsende vejrtrækning inden for de seneste 12 måneder?”, idet dette symptom blev anset som et tegn på mulig begyndende astma. Til sammenligning med disse to grupper blev der fra de 4 kommuner udvalgt raske ikke-rygere, som matchede i forhold til alder og køn (29 personer). Ud af disse 47 mulige deltagere indvilgede 33 i at deltage i pilotstudiet.

Disse 33 personer blev interviewet pr. telefon af en sygeplejerske angående opholdsadresser og arbejdsadresser for hele perioden 1. januar 1993 til 31. december 2002 samt arbejdstider.

Efterfølgende blev for hver deltager foretaget udregning af opholdsværdighed på alle adresserne, dækkende hele perioden, gennem hele døgnet, idet ikke-arbejdstid blev beregnet som ophold på hjemadressen. AirGIS beregnede koncentrationen pr. time i det relevante tidsrum, og der kunne beregnes en individuel samlet eksponering for hvert kalenderår for kvælstofilter (NO<sub>x</sub> og NO<sub>2</sub>) og kulilte. Partikelforureningen blev ikke inddraget på grund af manglende baggrundsmålinger.

AirGIS-modelsystemet er velgennemprøvet tidligere og demonstrerer pålidelige data i sammenligning med målte værdier. I det aktuelle studieområde fandtes en målestation (i Odense), hvor målinger og modellerede værdier viste

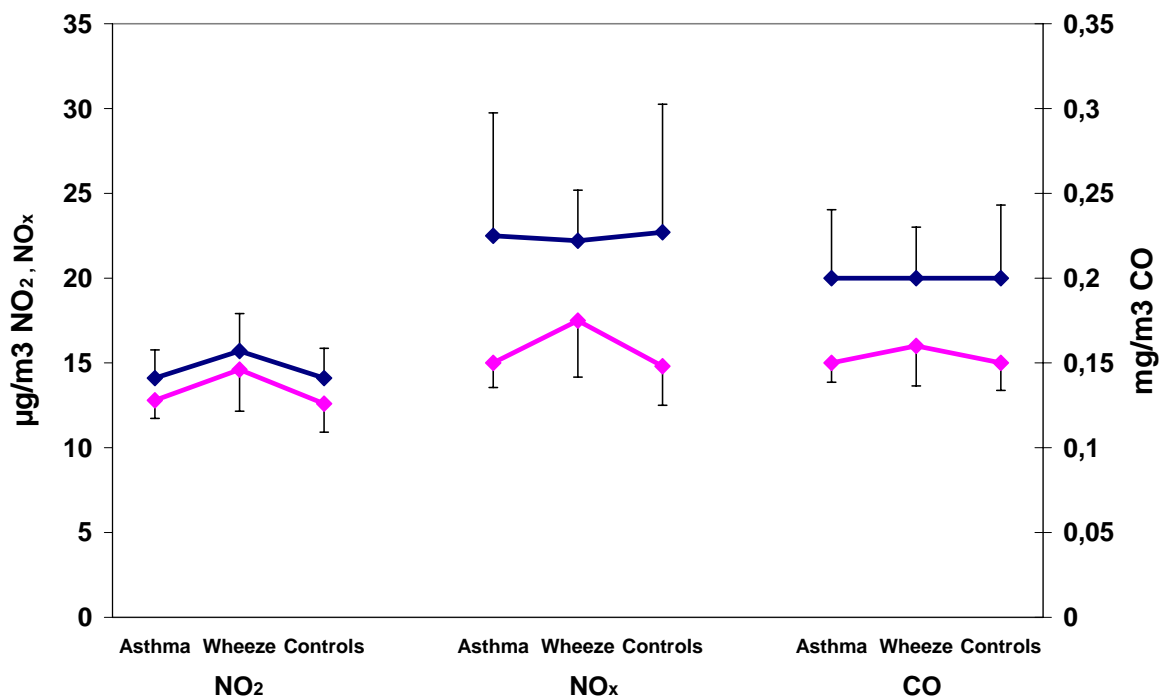
god overensstemmelse. Modelsystemet beskrives udførligt i den anførte tekniske rapport, men kort beskrevet udregner det timekoncentrationer af trafikrelateret luftforurening ud fra GIS-kort over veje og bygninger samt oplysninger om bebyggelsens karakter suppleret med trafikdata, meteorologiske forhold og baggrundsforurening i de relevante geografiske områder. Herefter kan modellen med høj tidsmæssig og geografisk opløsning beregne luftforureningskoncentrationer (timebasis og adresniveau). I det aktuelle pilotstudie er der beregninger på det aktuelle gadeniveau samt tilsvarende bybaggrundsområde (1 x 1 km<sup>2</sup>) på opholdstidspunktet.

## Resultater

Ved det gennemførte telefoninterview blev de astmarelaterede oplysninger bekræftet. Selv inden for så kort en tidshorisont som fem år var det vanskeligt for deltagerne at huske starttidspunkt for første astmaanfald eller symptomer med større nøjagtighed end ca. 1 år. Derimod lykkedes det at få klarlagt alle opholds- og arbejdsadresser samt arbejdstidspunkter dækkende hele 10-årsperioden for alle deltagere.

Spændvidden i det individuelle eksponeringsniveau blev vurderet i tidsvægtede gennemsnitskoncentrationer for de forskellige trafikrelaterede luftforureningskomponenter for at bedømme, om der i studiepopulationen var tilstrækkelige eksponeringskontraster til at en evt. astma eller symptomudløsende effekt kunne bedømmes. Der blev fundet, at variationen i baggrundsforureningen var ca. 2 og i gadekoncentrationen ca. 8 (figur).

Akkumulerede gennemsnitskoncentrationer af trafikrelaterede luftforureningskomponenter blev herefter sammenlignet for såvel gade- som bybaggrundsforurening for de tre forskellige grupper (astmatikere, personer med hvæsende vejrtrækning (wheeze) og kontrolgruppen). Dette blev foretaget såvel for hele den 10-årige studieperiode som for sammenligninger mellem koncentrationer året forud for symptomstart hos astmatikere og personer med hvæsen med årlige gennemsnitskoncentrationer hos kontroller (tabel 1 og 2).



Figur. Tidsvægtede gennemsnitskoncentrationer for kvælstofilter og kulilte i de tre kliniske grupper (astma, hvæsende vejrtrækning og kontroller) for henholdsvis bybaggrunds niveau (violet) og gadeniveau (mørkeblåt). SE er anført med 95 % intervaller (2).

Tabel 1. Akkumulerede gennemsnitsekspositioner for NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub> og CO for gadeniveau i hele perioden og i året forud for symptomstart fordelt på kliniske undergrupper (2).

Total exposure in 1993-2003

mg/m <sup>3</sup> x hour	Asthma cases	Wheeze cases	Controls	Probability
NO <sub>2</sub>	1145	1268	1057	0.15
NO <sub>x</sub>	1735	2031	1455	0.30
CO	16096	19584	13678	0.31

Exposure in pre-debut year

mg/m <sup>3</sup> x hour per year	Asthma cases	Wheeze cases	Controls	Probability
NO <sub>2</sub>	104.5	143.3	105.7	0.08
NO <sub>x</sub>	140.0	189.6	145.5	0.42
CO	1380.3	1750.6	1367.8	0.27

Tabel 2. Akkumulerede gennemsnitsekspositioner for NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub> og CO for bybaggrundniveau i hele perioden og i året forud for symptomstart fordelt på kliniske undergrupper (2).

Total exposure in 1993-2003				
mg/m <sup>3</sup> x hour	Asthma cases	Wheeze cases	Controls	Probability
NO <sub>2</sub>	1084	1011	1024	0.43
NO <sub>x</sub>	1290	1164	1184	0.46
CO	12600	11670	11874	0.55
Exposure in pre-debut year				
mg/m <sup>3</sup> x hour per year	Asthma cases	Wheeze cases	Controls	Probability
NO <sub>2</sub>	104.5	121.4	102.4	0.08
NO <sub>x</sub>	120.9	143.0	118.4	0.09
CO	1199.8	1339.0	1187.4	0.19

I dette pilotstudie blev der ikke fundet signifikante forskelle i udsættelse for trafikrelateret luftforurening mellem de tre grupper - astmatikere, personer med hvæsen og kontrolgruppe. Der var dog en tendens til højere kvælstofiltekoncentrationer i året forud for symptomstart hos personer med hvæsende vejrtrækning.

### Diskussion

Dette studie er gennemført som et pilotstudie for at afdække relevante forhold forud for et egentligt studie, idet et dækkende studie vil være meget ressourcetungt på grund af tidskrævende interviews og indhentning af trafikale data til AirGIS-modellsystemet. Som forventet ud fra det beskedne antal studiedeltagere har vi ikke fundet signifikante forskelle mellem astmatikere og ikke-astmatikere. Studiet viser dog, at den anvendte metodik er fuldt praktisk anvendelig, og det kan beregnes, at en undersøgelse med et deltagerantal svarende til hele RAV-populationen (ca. 7.000 personer) vil kunne afsløre en eventuel effekt af trafikal luftforurening på udvikling af astma. En opfølgning af RAV-studiet er planlagt, og her vil det være muligt at afdække starttidspunkt for astma mere nøjagtigt. Derved kan der opnås en vurdering af betydningen af forureningskoncentrationer umiddelbart forud for debut af astma eller astmalignende symptomer.

Taksigelse: Studiet er støttet af Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenters Fond.

### Referencer

1. Berkowicz R. *OSPM - A Parameterised Street Pollution Model*. Environmental Monitoring and Assessment 2000a;65(1-2):323-31 and *Model Calculations*. Sci Total Environ 1996; 190:259-65.
2. Hansen CL, Jensen SS, Baelum J, Sherson D, Skadhauge L, Siersted HC, Hertel O, Omland Ø, Thomsen G, Sigsgaard T. *Individual traffic-related air pollution and new onset adult asthma: A GIS-based pilot study*. National Environmental Research Institute, University of Aarhus, Denmark. 23 pp - NERI Technical Report No. 665, 2008. <http://www.dmu.dk/Pub/FR665.pdf>
3. Jensen SS, Berkowicz R, Hansen HS, Hertel O. *A Danish Decision-Support GIS Tool for Management of Urban Air Quality and Human Exposures*. Transportation Research Part D - Transport and Environment 2001;6(4):229-41.
4. Skadhauge LR, Baelum J, Siersted HC, Sherson D, Dahl S, Omland Ø et al. *The occurrence of asthma among young adults. A population-based study in five Danish counties*. Ugeskr Laeger 2005;7:167(6):648-51.

---

# Toksikologisk forskning i nanomaterialer

Af Anoop Kumar Sharma og Mona-Lise Binderup, Fødevarainstituttet, Danmark Tekniske Universitet

---

## Baggrund

Nanoteknologi er i rivende udvikling og bliver af mange betragtet som det næste logiske skridt inden for naturvidenskaben; den næste industrielle revolution, der vil få teknologisk og økonomisk afgørende betydning for det 21. århundrede; bl.a. er det estimeret, at det globale marked for nanoteknologiske produkter i 2015 vil være 1 trillion \$ (1). Forventningerne er tårnhøje og målet er at udvikle en ny form for teknologi samt nye produkter, der på helt afgørende vis vil påvirke vores samfund på mange områder. Det gælder bl.a. medicin og nye behandlingsmuligheder, kommunikation, fødevarer og emballage til fødevarer samt nye egenskaber hos forbrugerprodukter, f.eks. kosmetik og solcreme. Selvom nanoteknologien medfører åbenlyse fordele, er der usikkerhed omkring mulige miljø- og sundhedsrisici ved nanoteknologiske produkter og processer. Nanoteknologi kan være en ny kilde til human eksponering, både oralt, gennem huden og ved inhalation, for potentielt sundhedsskadelige stoffer og materialer.

Nano betyder  $10^{-9}$  eller en billiontedel af en meter, hvilket betyder, at i praksis er det på niveau med atomer eller molekyler. Der er udarbejdet flere forslag til definitioner inden for nanoteknologien, men der er fortsat ikke international enighed på området. Ordet nanoteknologi anvendes typisk ved omtale af materialer med en eller flere dimensioner under 100 nm. Nanomaterialer har helt specielle egenskaber i forhold til de traditionelle makroskopiske materialer. Eksempelvis kan nævnes fysisk styrke, kemisk reaktivitet, ledningsevne samt optiske egenskaber. Nanomaterialer omfatter alle de materialer, der arbejdes med. Blandt de mest almindeligt anvendte er nanopartikler, partikler med mindst en dimension i nanostørrelse. En meget velkendt nanopartikel er car-

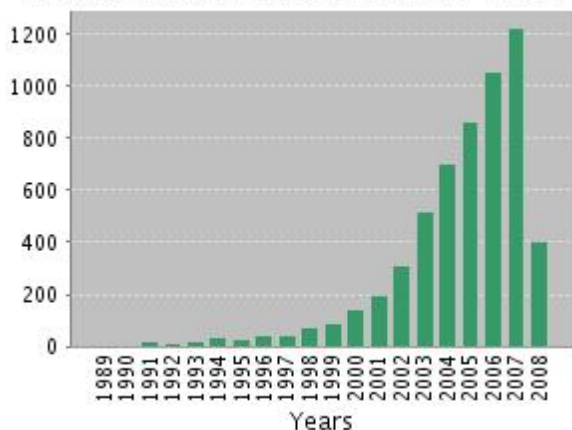
bon-black, der er et grafitfarvestof, som bl.a. bruges på trykkerier og i kopimaskiner og lign., og som der bliver produceret ca. 1,5 millioner tons af om året (2). Nanofibre har to dimensioner i nanostørrelse, og den tredje dimension har et forhold mellem længde og diameter, der er større end 3:1 (3). Nanorør er hule nanofibre. Fullerenes er hule kulstofmolekyler - kugler og rør opbygget af pentagonale (fem-kantede) og hexagonale (sekskantede) enheder af kulstofatomer. Kvanteprikker (quantum dots) er normalt uorganiske nanokrystaller med specielle fluorescerende, magnetiske eller elektriske egenskaber. Kernen i kvanteprikkerne kan f.eks. bestå af CdSe eller PbSe.

## Forskning i sundhedseffekter af nanomaterialer

Termen ultrafine partikler bliver anvendt til at definere luftbårne partikler med en størrelse under 100 nm. Ordet "ultrafine" har været anvendt i en del flere år end ordet "nano". Ultrafine partikler er ofte blevet anvendt, når der omtales partikler, der ikke er "menneskeskabte", men produceret ved forbrændingsprocesser fra f.eks. motorer eller brændeovne. Dieseludstødningspartikler, der indtil for nylig i litteraturen er blevet omtalt som ultrafine partikler, både veldefinerede standardpartikler samt autentiske opsamlede ultrafine partikler fra bymiljøer, er blevet studeret intensivt, især mht. fysisk og kemisk karakterisering samt toksikologiske effekter. Der er fremkommet hypoteser om, at det er de ultrafine partikler, der er hovedårsagen til de skadelige effekter i utallige studier af helbredseffekter af fine ( $PM_{2.5}$ : partikelmassen af partikler under  $2,5 \mu m$ ) og grove partikler ( $PM_{10}$ : partikelmassen af partikler under  $10 \mu m$ ) (3). Epidemiologiske studier af partikulær luftforurening er oftest baseret på studier af  $PM_{2.5}$  og  $PM_{10}$ . Bulk materialer på ultrafin/nano form, som eksempelvis

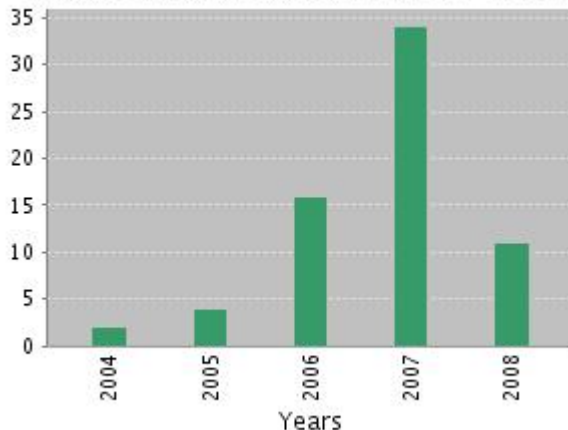


### Published Items in Each Year



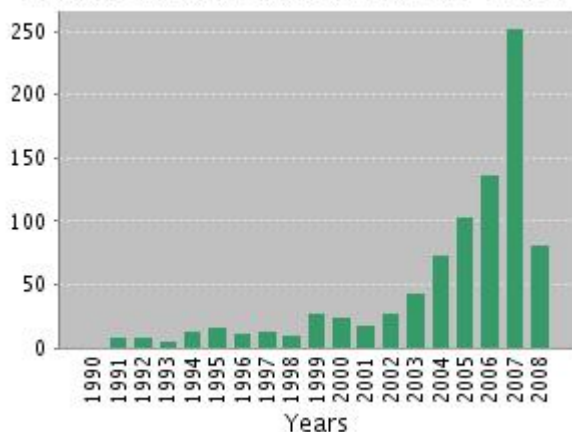
Figur 1. Antal publicerede artikler per år. Søgning i databasen ISI Web of Science. Søgeord: nanotechnology. Artikler i alt 5.793, heraf 770 review artikler. Søgning foretaget 8. maj 2008.

### Published Items in Each Year



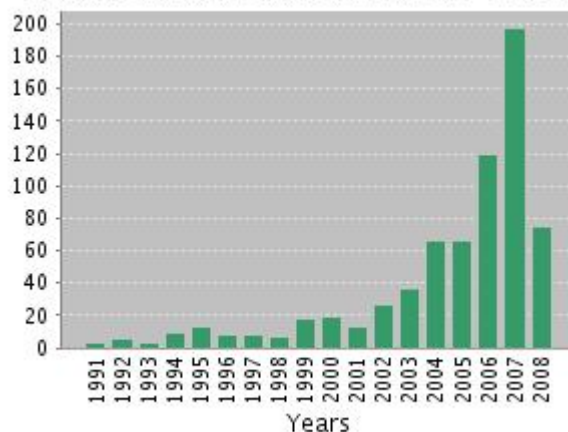
Figur 2. Antal publicerede artikler per år. Søgning i databasen ISI Web of Science. Søgeord: nanotoxicology. Artikler i alt 67, heraf 10 review artikler. Søgning foretaget 8. maj 2008.

### Published Items in Each Year



Figur 3. Antal publicerede artikler per år. Søgning i databasen ISI Web of Science. Søgeord: nano\* tox\* in vitro. Artikler i alt 879, heraf 112 review artikler. Søgning foretaget 8. maj 2008.

### Published Items in Each Year



Figur 4. Antal publicerede artikler per år. Søgning i databasen ISI Web of Science. Søgeord: nano\* tox\* in vivo. Artikler i alt 693, heraf 120 review artikler. Søgning foretaget 8. maj 2008.

carbon-black, titaniumdioxid, metaloxider og polystyren aerosoler, som alle har været anvendt i årtier, er også blevet studeret intensivt. Både celledforsøg (*in vitro*) og dyreforsøg (*in vivo*) i relation til effekter på lunger har vist, at tungtopløselige og relativt lavt toksiske partikler, som titaniumdioxid, carbon-black og polystyren aerosoler, er væsentligt mere toksiske i ultrafin/nano form end fine partikler (partikler

mellem 100 nm og 2,5  $\mu\text{m}$ ) af samme materiale (4,5). Der er fremsat hypoteser om, at for disse tungtopløselige partikler er det deres store specifikke overflade areal, der kan resultere i større toksicitet (6). Det større specifikke overfladeareal giver også mulighed for at andre reaktive stoffer kan sætte sig på overfladen. Mindre partikler har en væsentlig større specifik overflade per volumenend større par-



---

tikler. Mindre partikler findes også i væsentligt større antal i luften end større partikler. Eksempelvis kan nævnes, at antallet af luftbårne 100 nm partikler er ca. 16.000 gange større end antallet af fine partikler (2,5 µm) og det specifikke overfladeareal for 100 nm partikler er ca. 25 gange større (7). Om konklusionerne fra de toksikologiske forsøg med dieseludstødningspartikler, carbon-black, titaniumdioxid, metaloxider og polystyren aerosoler kan ekstrapoleres til også at gælde de nye nanomaterialer er usikkert, da nanomaterialerne varierer en del i form, størrelse, struktur, overfladeareal m.v., men erfaringerne fra den toksikologiske og epidemiologiske viden om ultrafine partikler kan skabe grundlag for forskningen i de nye nanomaterialer. I EU vil nanomaterialer blive reguleret ifølge EUs nye kemikaliereform (REACH). Denne regulering omfatter alle tilstandsformer af kemiske stoffer, og de nye krav omfatter også nanomaterialer, der dermed vil blive vurderet på grundlag af de kemiske stoffer, som de er opbygget af. Der er fra forskellig side udtrykt bekymring for, at nanomaterialer ikke kan vurderes som andre kemikalier, og at reguleringen igennem REACH derfor vil være utilstrækkelig.

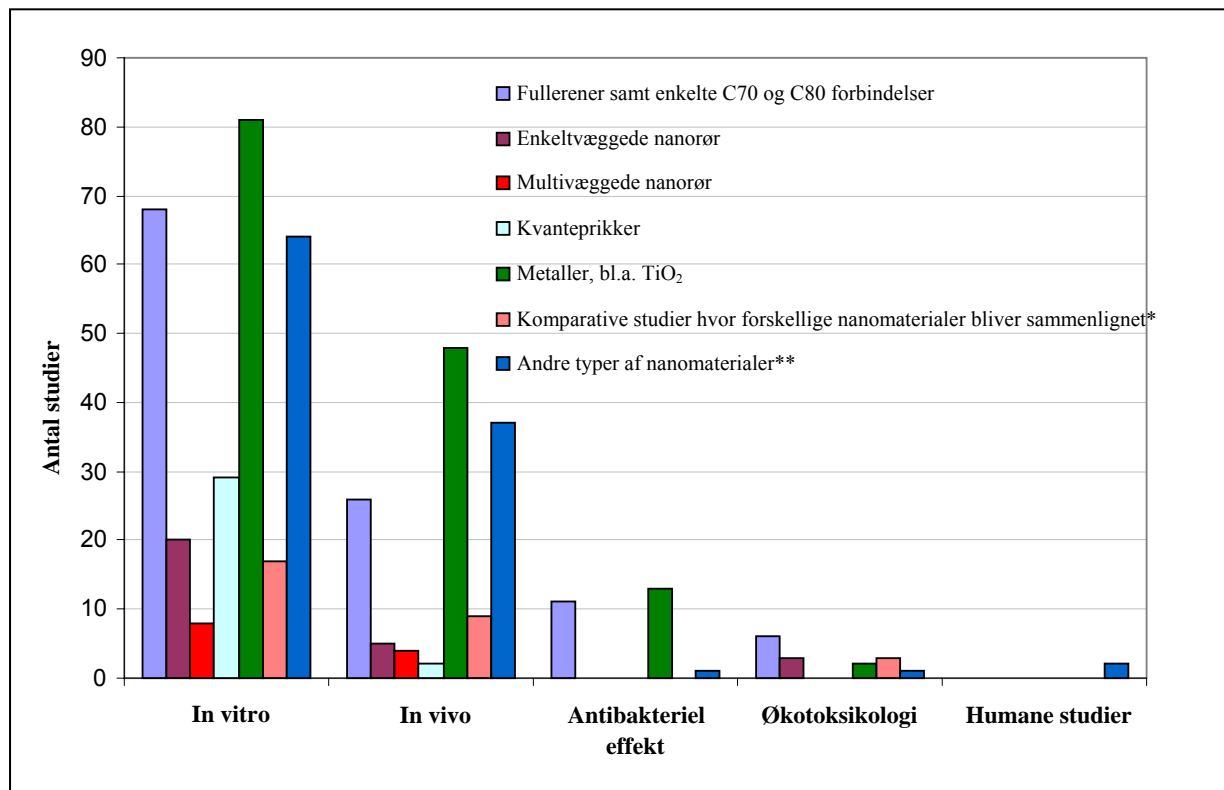
Forskning inden for nanoteknologi samt toksiske effekter af nanomaterialer/nanopartikler er eksploderet i de seneste år (figur 1-4). I litteraturen er termen nanotoxicology (figur 2) opstået og et nyt tidsskrift af samme navn blev etableret i 2007.

Figur 3 og 4 viser, at der er forsket en del i toksicitet af nanomaterialer. Søgning på ISI Web of Science viser også, at termen "nano" er ved at overtage termen "ultrafine". Ved at søge på nano\* tox\* og ultrafine\* tox\* i perioden 2004-2008 viser resultatet, at søgningen nano\* tox\* giver ca. ni gange så mange artikler som ultrafine\* tox\*. Det skal også nævnes, at nogle undersøgelser inden for nanotoksikologi blot er gentagelser af studier, der blev publiceret for årtier siden, med det resultat, at de ældre studiers konklusioner nu bliver "accepteret". Eksempelvis kan nævnes, at studier med translokation af guldpartikler i cellebarrierer er blevet "gentaget" i disse år (8).

Næste spørgsmål bliver så: Hvor har fokus været i de toksikologiske undersøgelser af nanomaterialer. I et litteraturstudie publiceret i efteråret 2007 er der lavet en database over studier af fysisk-kemiske egenskaber af nanomaterialer og sundhedseffekter (9). I databasen indgik 428 studier, der omfattede 965 nanomaterialer/nanopartikler som fullerener, carbon nanorør, kvanteprikker, polymerer samt bulk materialer som carbon-black og metaller. Studier med dieseludstødningspartikler indgik ikke i databasen.

Figur 5 viser, hvilke typer af studier, der indgik i databasen, og studierne blev inddelt i 7 grupper (9). Som det fremgår af figuren er der publiceret flest *in vitro* studier, efterfulgt af *in vivo* studier, og væsentligt færre studier, der har undersøgt antibakteriel effekt samt studier inden for økotoksikologiområdet. Endvidere viser figuren, at både for *in vitro* og *in vivo* studier er der publiceret flest studier af metaller, efterfulgt af studier af fullerener og andre typer af nanomaterialer. Der er publiceret færre studier af enkelt- og multivæggede nanorør og kvanteprikker.

Hvilke biologiske endepunkter, der er undersøgt for i *in vitro* og *in vivo* studierne, er vist i figur 6 og figur 7. Figur 6 viser, at *in vitro* studierne er klart domineret af undersøgelser af cytotoxicitet. Metallerne er mest undersøgt, og her indgår jernoxider eller titaniumdioxid i omkring halvdelen af studierne. Langt de fleste studier af cytotoxicitet viser, at nanomaterialerne er cytotoxicke i forskellige cellelinjer og dermed har en negativ effekt på cellelevabiliteten. Potentialet til at inducere inflammatorisk respons eller produktionen af ROS (reaktive oxygen species, f.eks. hydroxylradikaler) er også undersøgt. Cellulær inflammation kan frigive ROS, som forårsager oxidative skader, der også kan medføre genotoxicitet (skader på DNA). Dette er en af hypoteserne til at forklare partikelinducerede effekter ved inhalation (10). Fullerener og metaller er mest undersøgt for inflammatorisk potentiale, og blandt metallerne indgår jernoxider eller titaniumdioxid i næsten alle studier. De fleste af studierne med fullerener og metaller viste, at materialerne inducere-



Figur 5. Klassificering af studier af nanomaterialer. Graf udarbejdet ud fra (9).

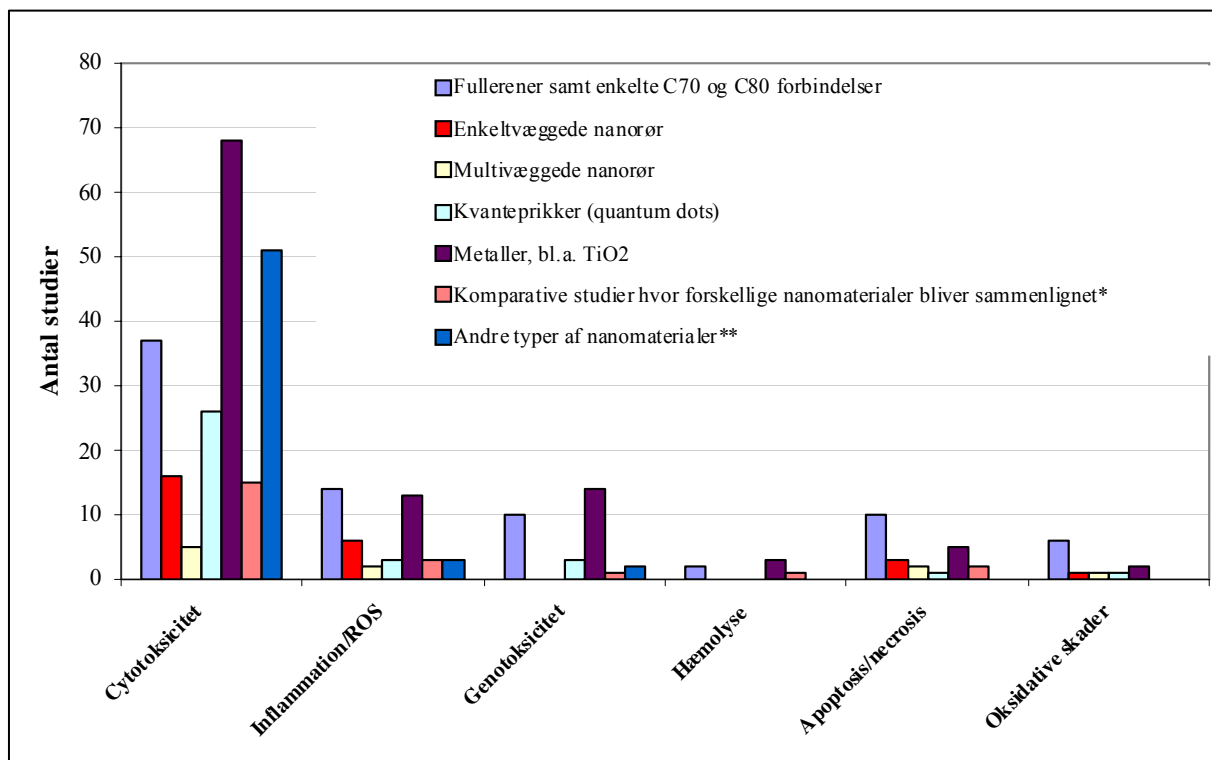
\* Bl.a. carbon-black, metaller, nanorør.

\*\* Bl.a. polymerer, carbon-black, uspecificerede nanorør, ikke metalliske nanopartikler og dendrimerer.

rede inflammatoriske markører og producerede ROS. Lidt overraskende er der kun foretaget få undersøgelser af genotoksicitet. Genotoksiske stoffer er også potentielt kræftfremkaldende. På verdensplan er kræft et stort problem og omkring 13 % af alle dødsfald i 2005 skyldtes kræft (11). I Danmark døde omkring 16.000 mennesker af kræft i 2005, hvilket var ca. 28 % af alle dødsfald, og kræft var den største årsag til dødsfald efter hjerte-kar-sygdomme (12). Eksponering for genotoksiske stoffer bør minimeres, da eksponering for selv lave koncentrationer kan være forbundet med risici. Af genotoksiske undersøgelser er der foretaget flest studier med metaller. Jernoxider eller titaniumdioxid indgår også her i næsten alle studier, og langt de fleste viste en positiv effekt. Titaniumdioxid partikler bliver anvendt i bl.a. maling, papir, plastic og kosmetik. Titaniumdioxid nanopartikler er relativt grundigt under-

søgt og titaniumdioxid nanopartikler har vist større/flere effekter sammenlignet med titaniumdioxid fine partikler (> 100 nm). Titaniumdioxid nanopartiklerne har vist positive genotoksiske effekter som inducering af mikrokerner, søsterkromatidudvekslinger (SCE), kromosom aberrationer, DNA strengbrud samt punktmutationer. Genotoksiske tests af fullerenes har vist positive effekter som DNA strengbrud og punktmutationer.

Figur 7 viser *in vivo* undersøgelser, og, ligesom med *in vitro* studierne, er det i stor udstrækning metallerne, der dominerer, hvor titaniumdioxid indgår i ca. 40 % af studierne. De effekter, der er undersøgt mest, er akut toksicitet, cytotoxicitet og inflammatoriske markører. Som det var tilfældet med *in vitro* studierne, er fullerenes bedre undersøgt end enkelt- og multivæggede nanorør samt kvanteprikker. Der



Figur 6. Biologiske endepunkter i *in vitro* studierne. Graf udarbejdet ud fra (9).

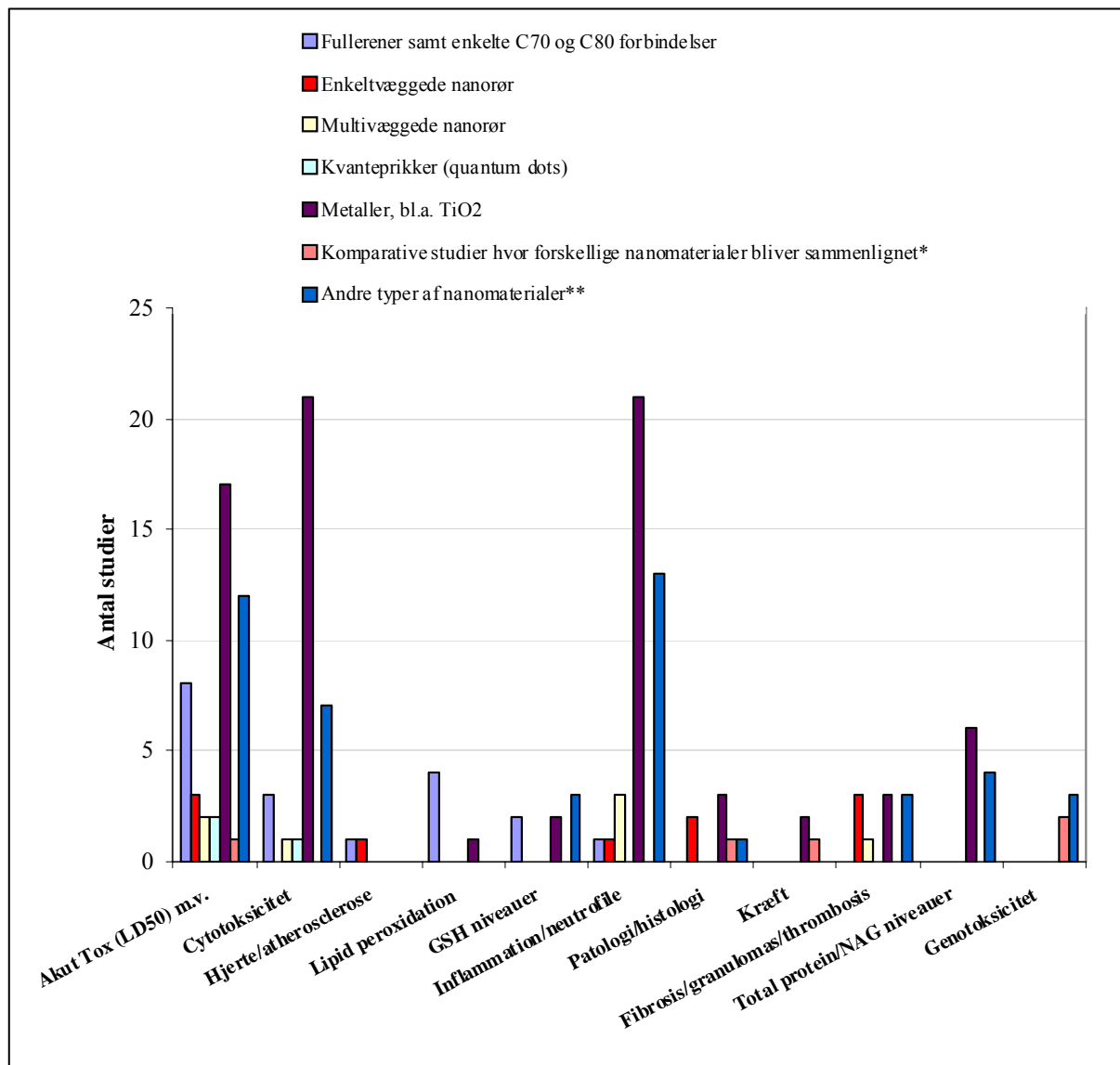
\* Bl.a. carbon-black, metaller, nanorør.

\*\* Bl.a. polymerer, carbon-black, uspecificerede nanorør, ikke metalliske nanopartikler og dendrimerer.

er også foretaget meget få undersøgelser af genotoksicitet, tumurvækst/kræft samt atherosklerose, hvor sidstnævnte har betydning for hjerte-kar-sygdomme. Hjerte-kar-sygdomme var den hyppigste dødsårsag i 2005 (11).

I et nyligt publiceret studie er induktionen af bughindekræft undersøgt i mus efter eksponering for multivæggede nanorør (13). Der blev anvendt en musemodel p53<sup>+/-</sup>, der har vist sig at være en god model til at vise genotoksiske effekter, og den har tidligere været anvendt til at undersøge effekter efter eksponering for asbest. Størrelsesfordelingen på de multivæggede nanorør viste, at de fleste rør havde en bredde på ca. 90 nm og en længde på ca. 2 µm. Den eksponerede gruppe af dyr samt kontrolgrupperne (19 mus i hver gruppe) blev eksponeret via en enkel intraperitoneal injektion, og herefter blev musene observeret i 180 dage. Bughindekræft blev målt som dødsfald og efterføl-

gende histopatologi. Asbestfibre (crocidolite) blev anvendt som positiv kontrol. Fullerener blev undersøgt i samme studie, men gav ingen effekt. Resultaterne viste, at de multivæggede nanorør var mere potente (flere døde mus pga. bughindekræft) end den positive kontrol (asbestfibre), og de første dødsfald pga. bughindekræft indtraf efter ca. 130 dage. Studiet indikerer, at de multivæggede nanorør har samme mekanisme til at inducere kræft som asbestfibre. Forfatterne påpeger, at risiko for at udvikle bughindekræft efter human eksponering for multivæggede nanorør ikke kan prædikteres ud fra den anvendte musemodel. Studiet indikerer dog, at der er en potentiel risiko forbundet ved eksponering for multivæggede nanorør. Et helt nyt studie (14) har påvist, at mus får langvarig betændelse og danner granulomer (rundagtig ansamling af makrofager) i bughulen, når de gennem længere tid bliver eksponeret for lange, stive multivæggede kar-



Figur 7. Biologiske endepunkter for *in vivo* studierne. Graf udarbejdet ud fra (9).

\*: Bl.a. carbon-black, metaller, nanorør.

\*\* : Bl.a. polymerer, carbon-black, uspecificerede nanorør, ikke metalliske nanopartikler og dendrimerer.

bonnanorør. Effekterne var sammenlignelige med de effekter, der opstod i den gruppe mus, der blev eksponeret for asbest. Derimod var der ikke målbare effekter af de korte eller fleksible nanorør på musene.

Et andet nyt studie af multivæggede nanorør inducerede klastogene (tab, addition eller ændring af dele af kromosomer) og/eller anæuge-

ne (induktion af aneuploidi d.v.s. afvigelse fra det normale kromosomtallet) effekter (mikrokerneltest) i lungeceller (type II pneumocytter) fra rotter efter intratracheal instillation. Disse effekter sås også *in vitro* efter eksponering af lungeepithelceller (15). Den samme forskergruppe har tidligere vist, at multivæggede nanorør efter intratracheal instillation i rotter inducerede inflammatoriske reaktioner og fibrose

---

i lungerne. Et studie af kvanteprikker har vist, at der opstod genotoksiske ændringer i p53 genet i en human brystcellelinje (MCF-7) (16). Disse studier viser, at multivægede nanorør og kvanteprikker har potentialet til at inducere genotoksiske/carcinogene effekter. Der er derfor et stort behov for flere undersøgelser af genotoksiske/carcinogene effekter af nanomaterialer.

### Kvalitet af publiceret forskning

Som beskrevet tidligere er der publiceret en del om toksiske effekter af nanomaterialer, men hvordan er kvaliteten af den publicerede forskning? Dette har en gruppe forskere undersøgt og publiceret for nyligt (17). De anvendte en model (ExpAL) til at vurdere kvaliteten af den publicerede forskning af artikler om sundhedseffekter og nanomaterialer. Modellen bestod af 34 spørgsmål grupperet i fem kvalitetsparametre; "Study description", "Subject Selection", "Measurement quality", "Data analysis" og "Generalization of results". Hvert spørgsmål fik tildelt point efter følgende: "Not applicable" (ikke inkluderet i pointgivning), "Yes" (2 point), "Partial" (1 point), "No" (0 point) og "unable to determine" (0 point). Gennemsnittet af pointtildelingen for de fem parametre var kvalitetsmål for det respektive område. Modellen blev først anvendt i et pilotforsøg på to af de 28 valgte artikler. Artiklerne blev fundet via diverse databaser, eksempelvis PubMed, ved at anvende flere kombinationer af søgeord, eksempelvis: "nanomaterials and health effects" og "nanotechnology and adverse effects". Søgningen blev foretaget i april 2005. 2.185 peer-reviewed artikler fremkom ved søgningen. Abstracts, oversigtsartikler og lignende blev frasorteret først. Efter udvælgelseskriterier som: partikelstørrelse skulle være under 100 nm og klart beskrive sundhedseffekter og deres fokus ("drug delivery" og "sensing" blev frasorteret) blev 28 studier valgt. Disse studier blev kritisk gennemgået individuelt af fem personer efter modellen. Af de 28 studier omhandlede 15 studier kulstofbaserede nanopartikler og 13 ikke-kulstofbaserede nanopartikler (bl.a. polystyren aerosoler, TiO<sub>2</sub>, sølvpartikler og CdO partikler). Ca. 2/3

var *in vivo* studier, og den sidste tredjedel var *in vitro* studier.

De væsentligste resultater af anvendelsen af modellen på de 28 studier var:

Pointtildeling:

På skala fra 0 til 2; Dårlig = 0 point, Marginalt = 0,5 point, Middel = 1 point, God = 2 point.

- Alle 28 studier fandt en sammenhæng mellem eksponering for nanomaterialerne og de målte sundhedseffekter (respektive endpoints).
- "Study description", der evaluerede, om forskellige aspekter/parametre af studierne var klart beskrevet, fik scoren marginalt til middel for de fleste studier. En af årsagerne var manglende information om relevante konfoundere og kovariater i studiedesignet.
- "Subject selection" fokuserede på varigheden af eksperimenterne og randomisering mv. De 28 studiers score viste nogen spredning. Omkring en tredjedel fik middel score, mens to tredjedele kun opnåede mellem marginal og dårlig score.
- Få studier fik en god score på "Measurement quality", resten lå mellem marginalt til middel. Dette skyldtes bl.a., at pålideligheden og validiteten af måleparametre og de opnåede resultater ikke er blevet diskuteret.
- På parameteren "data analysis" var scoren heller ikke imponerende; studierne lå mellem dårlig og middel score. Kun 14 studier har beskrevet databehandling. De resterende 14 studier har ikke beskrevet databehandling eller præsenteret rådata!
- Kvaliteten af parameteren "Generalization of results" var tvivlsom, bl.a. fordi der var manglende information om beregninger/argumenter af prøveantal mv. samt manglende sammenligningsgrundlag fra andre lignende studier, der har anvendt samme materialer og samme *in vitro/in vivo* modeller.

---

Som opsummering kan det siges, at alle 28 studier fandt en sammenhæng mellem eksponering for det respektive nanomateriale og de testede toksikologiske effekter. Den overordnede kvalitet (alle fem kvalitetsparametre), der blev anvendt som kvalitetsmål for de 28 artikler, lå stort set mellem marginalt (0,5) til middel (1,0) på en skala fra 0 til 2. Dette må betegnes som at være ikke alt for imponerende og viser med al tydelighed, at processen ”peer-review” ikke altid er et endegyldigt ”kvalitetsstempel”.

### Opsummering

Nanoteknologien, med anvendelse af nanomaterialer, er taget i brug, og i de kommende år vil teknologien i endnu højere grad ændre vores samfund på mange områder. Ved anvendelse af nye teknologier er det dog altid vigtigt at være opmærksom på de potentielle sundheds- og miljøproblemer, som teknologierne kan medføre. I denne artikel er den toksikologiske forskning i nanomaterialer gennemgået. Litteratursøgninger samt publicerede litteraturstudier viser, at der er publiceret en del flere artikler om ”nanoteknologi” end artikler omhandlerende toksiske effekter af nanomaterialer. Blandt de artikler, der har undersøgt toksiske effekter af nanomaterialer, findes der langt flere, der har anvendt *in vitro* og *in vivo* modeller for human toksikologi, mens der er langt færre studier inden for det økotoksikologiske område. Langt de fleste *in vitro* studier har undersøgt det cytotoxiske potentiale. De fleste *in vivo* studier har fokuseret på akut toksicitet, efterfulgt af inflammatoriske reaktioner. De materialer, der er undersøgt mest, er metaller (eller metaloxider), især titaniumdioxid, efterfulgt af jernoxider. Af de nanomaterialer, der bliver anvendt i stigende grad, findes der en del flere studier af fullerener end af enkelt- og multivæggede nanorør samt kvanteprikker ved anvendelse af *in vitro* modeller. *In vivo* studierne viser også, at metallerne, især titaniumdioxid, er mest undersøgt og fullerener er bedre undersøgt end enkelt- og multivæggede nanorør samt kvanteprikker. De fleste studier har vist, at nanomaterialerne har potentiale til at inducere cytotoxicitet og inflammatoriske reaktioner

i forskellige cellelinjer og i dyremodeler, men viden om nanomaterialernes genotoksiske effekter er yderst begrænset. Relativt få studier har undersøgt genotoksiske/carcinogene endpoints, men resultaterne af et par helt nye studier sætter måske skub i denne del af forskningen. Genotoksicitet har betydning for udvikling af kræft, og der er et stort behov for viden på dette område, både med hensyn til potentielle effekter samt risikovurdering. Når der tales om risikovurdering, skal der væsentligt mere systematisk forskning til, hvor bl.a. undersøgelser udføres i henhold til OECD guidelines. Vi ved noget om nanomaterialers toksikologiske effekter, men der er endnu mere vi ikke ved, og der skal systematisk forskning til at fylde de mange huller, og toksikologiske undersøgelser skal suppleres med fysisk-kemisk karakterisering for at opnå en bedre viden om nanomaterialernes effekter. Det ville være en kæmpe hjælp, hvis der, for de nanomaterialer, hvor anvendelsen er i stigende vækst, som eksempelvis nanorør, fandtes ”standard reference materialer” (som der gør for bl.a. dieseludstødningspartikler og luftforureningspartikler fra bymiljø) med veldefinerede fysiske og kemiske parametre. Der er også et stort behov for velkendte testmetoder (bl.a. OECD guidelines), der bliver standardiseret/modificeret til anvendelsen af nanomaterialer, således at forskellige studier bedre kan sammenlignes.

### Referencer

1. Hullman A. *Measuring and assessing the development of nanotechnology*. Scientometrics 2007;70:739-58.
2. Andersen M. *Godt eller skidt*. MILJØDANMARK 2006;2:4-9.
3. *Nanoteknologi og Sundhed*. Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse. 2007:1-91.
4. Stone V, Johnston H, Clift MJD. *Air pollution, ultrafine and nanoparticle toxicology: Cellular and molecular interactions*. Ieee Transactions on Nanobioscience 2007;6:331-40.



- 
5. Borm P, Robbins D, Haubold S, Kuhlbusch T, Fissan H, Donaldson K, Schins RPF, Stone V, Kreyling WG, Lademann J, Krutmann J, Warheit D, Oberdorster E. *The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECOTOX*. Particle and Fibre Toxicology 3, 2006.
  6. BeruBe K, Balharry D, Sexton K, Koshy L, Jones T. *Combustion-derived nanoparticles: mechanisms of pulmonary toxicity*. Clin Exp Pharmacol Physiol 2007;34:1044-50.
  7. Nelson PA. *Ultrafine Particles: A New IAQ metric*. Health and Safety Application Note ITI-068, 13/08-1999.
  8. Oberdörster G, Stone V, Donaldson K. *Toxicology of nanoparticles: A historical perspective*. Nanotoxicology 2007;12-25.
  9. Hansen SF, Larsen BH, Olsen SI, Baun A. *Categorization framework to aid hazard identification of nanomaterials*. Nanotoxicology 2007;1:243-50.
  10. Knaapen AM, Borm PJ, Albrecht C, Schins RP. *Inhaled particles and lung cancer. Part A: Mechanisms*. Int J Cancer 2004;109:799-809.
  11. WHO. *Cancer*. WHO. Fact sheet number 297, 1-3, 2006.
  12. WHO. *The Impact of cancer*. WHO 2006.
  13. 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;33:105-16.
  14. Poland CA, Duffin R, Kinloch I, Maynard A, Wallace WAH, Seaton A, Stone V, Brown S, MacNee W, Donaldson K. *Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study*. Nat Nano advanced online publication, 2008.
  15. Muller J, Decordier I, Hoet PH, Lombaert N, Thomassen L, Huaux F, Lison D, Kirsch-Volders M. *Clastogenic and aneugenic effects of multi-wall carbon nanotubes in epithelial cells*. Carcinogenesis 2008;29:427-33.
  16. Choi AO, Brown SE, Szyf M, Maysinger D. *Quantum dot-induced epigenetic and genotoxic changes in human breast cancer cells*. J Mol Med 2008;86:291-302.
  17. Sequeira R, Genaidy A, Weckman G, Shell R, Karwowski W, Costa-Leon A. *Health effects of nanomaterials: A critical appraisal approach and research to practice*. Human Factors and Ergonomics in Manufacturing 2008;18:293-341.

## Kort om Det Europæiske Forskningsråd

Det Europæiske Forskningsråd (ERC) er et initiativ under EUs 7. rammeprogram for forskning.

Forskningsrådet, der råder over 56 milliarder kr. i perioden 2007-2013, skal fremme videnskabelig forskning i verdensklasse.

ERC støtter forskere inden for alle discipliner og i modsætning til den øvrige forskning inden for EUs rammeprogrammer kan forskerne selv bestemme forskningsområdet.

Aktuelt er der call for proposals for de såkaldte starting grants.

Læs mere på ERCs hjemmeside:

<http://erc.europa.eu/>



---

# Smøraroma og livstruende lungeskader

Af Gunnar Damgaard Nielsen og Søren Thor Larsen, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

---

## Forekomst, anvendelse og kemiske egenskaber

Diacetyl, 2,3-butandion, findes naturligt i smør, øl, kaffe, vineddike, whisky, cognac samt i mange levnedsmidler. Stoffet fremstilles også syntetisk og anvendes som tilsætningsstof til levnedsmidler, herunder popcorn, bagerivarer og kartoffelchips (1, 2).

Stoffets fysisk-kemiske egenskaber fremgår af tabel 1. Det er lavmolekylært, vandopløseligt og har en begrænset fordeling til fedtfaser, hvilket ses af oktanol-vand fordelingsforholdet. Da stoffet har et lavt kogepunkt og et højt damptryk er luftvejseksposering en potentiel eksponeringsvej.

Diacetyl kan reagere med aminosyren arginin samt muligvis med cystein (1). Hos rotter omsættes diacetyl hovedsageligt i leveren, hvor det reduceres trinvis fra diacetyl til 3-hydroxy-2-butanon (acetoin) og videre til 2,3-butandiol, mens de modsatte processer kun foregår i ringe udstrækning (3).

## Diacetyl og bronchiolitis obliterans

Diacetyl har givet anledning til den relativt sjældne lungesygdom, bronchiolitis obliterans (BO), der skyldes neutrofil inflammation og fibrose af bronkioler, medførende persistente obstruktion i de nedre luftveje, der kan påvises ved en lungefunktionsundersøgelse (4, 1, 2). At sygdommen kunne opstå som følge af udsættelse for smøraroma blev opdaget af Allen Parmet, der fandt tre tilfælde i en virksomhed i Missouri, USA, der fremstillede popcorn til opvarmning i mikrobølgeovne. Virksomheden pakkede råmajs, som blev tilsat salt, olie og smøraroma, der indeholdt diacetyl (5, 6). Sojabønneolie, salt og aromastoffer blev blandet i en stor opvarmet blandetank (~50°C) i blanderummet, hvorfra det blev ført til pakkehallen via et rørsystem, hvor popcorn og aromablanding automatisk blev pakket i polyethylenposer. Pakkeprocessen blev overvåget af en maskinoperatør og efter en automatisk lukning af poserne pakkedes de i kartoner. Tilførslen af aromaingredienser til blandetanken foregik manuelt via et låg i toppen af tanken (6). I forbindelse med tilsætningen var der peak-eksponeringer på op til 1230 ppm (7).

Tabel 1. Fysisk-kemiske egenskaber for smøraroma (diacetyl, 2,3-butandion) (ChemIDplus: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus>).

Parameter	Karakterisering
CAS nr.	431-03-8
Molekylvægt	86,09
Smeltepunkt (°C)	-2,4
Kogepunkt (°C)	88
Vandopløselighed (g/L ved 15°C)	200
Damptryk (mmHg ved 25°C)	56,8
Log P(oktanol/vand)	-1,34
Omsætning mellem ppm og mg/m <sup>3</sup> ved 25°C og 1 atm	1 ppm (ml diacetyl dampe/m <sup>3</sup> luft) = 3,52 mg/m <sup>3</sup>

---

Et af tilfældene var en mand på 26 år, som havde røget i 5 år, men var holdt op med at ryge 3 år før ansættelsen i Missouri-virksomheden. Hans opgave var at blande olie, salt og aromastoffer i blanderummet. I løbet af ansættelsen fik han tiltagende besværet vejrtrækning ved anstrengelse samt pibende vejrtrækning og tæthed i brystet. Efter en ansættelse på 18 måneder var hans lungefunktion faldet dramatisk (forceret vitalkapacitet (FVC): 41 % og forceret ekspiratorisk volumen i et sekund (FEV1): 18 %, men han havde normal CO-diffusionskapacitet (102 % af normalværdien)).  $\alpha$ -Antitrypsin var normal. Patienten blev indstillet til lungetransplantation (5). Dette var den første publicerede undersøgelse i den medicinske litteratur, der indikerede, at smøraroma kunne give alvorlige arbejdsmiljøskader, selv om diacetyl havde været anvendt i mere end 50 år (8). At sammenhængen blev klar kan delvis skyldes, at koncentrationen af diacetyl var blevet øget i aromablandingen (8).

Det viste sig senere ved undersøgelser foretaget af US National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), at langt flere af virksomhedens ansatte var ramt. NIOSH fandt således yderligere 5 med bronchiolitis obliterans (7); senere blev endnu et tilfælde opdaget (4,9). Af virksomhedens 135 ansatte deltog 116 i lungefunktionsundersøgelser og det viste sig, at 21 personer havde luftvejsobstruktion. Hyppigheden af luftvejsobstruktion var relateret til eksponeringen; de personer, som blandede aromastoffer, olie og salt, var udsat for den højeste diacetylkonzentration. De havde også den største risiko for at udvikle sygdommen (7).

Senere er sygdommen påvist i flere andre popcorn-producerende virksomheder (9, 2) såvel som i virksomheder, der fremstillede diacetyl (8, 2, 10), og virksomheder, der fremstillede aromablandinger (8). Der er set udvikling af BO efter kun 5 måneders udsættelse for diacetyl (2).

Den detaljerede beskrivelse af den manglende erkendelse af sammenhæng mellem eksponering og udvikling af arbejdsbetinget sygdom, den manglende vilje til at kommunikere poten-

tiel sammenhæng mellem eksponering og sygdom, og den manglende myndighedskontrol er beskrevet i en oversigt af Egilman et al. (2007) (8). Et af eksemplerne omhandlede en person, som fik konstateret BO i 1980'erne i en alder af 25 år. Hendes arbejde bestod i at fremstille levnedsmiddeltilsætningsstoffer, hvorved hun var eksponeret bl.a. for diacetyl. Hun døde som 29-årig af BO.

## Eksponering

Påvisning af den skadelige effekt af diacetyl var baseret på tre forhold: en korrekt sygdomsklassifikation, identifikation af den luftbårne eksponering og etablering af dosis-responsrelationer. Senere dyreeksperimentelle undersøgelser bekræftede, at der ikke blot forelå en statistisk sammenhæng, men at sammenhængen var kausal.

Der blev identificeret mere end 150 flygtige organiske stoffer (VOCer) fra forskellige smøraromaproducter, hvor de dominerende VOCer var diacetyl, acetoin, 2-nonanon, smørsyre og eddikesyre (11). I Missouri-virksomheden var koncentrationerne højest i blanderummet, hvor den gennemsnitlige daglige koncentration af diacetyl var 38 ppm med et maksimum på 98 ppm for de enkelte dages gennemsnit; acetoin-konzentrationen var i gennemsnit på 4 ppm og respirabelt støv var på 0,38 mg/m<sup>3</sup>. Den primære VOC-kilde i virksomheden var processerne i blanderummet (6). Eksponeringer i forskellige virksomheder fremgår af tabel 2.

## Sammenhæng mellem eksponering og opståen af lungesygdom

Af tabel 2 fremgår, at der tilsyneladende var den største risiko for opståen af lungereaktioner hos de personer, der var beskæftiget med fremstilling af aromablandinger. Det var også de personer, som i almindelighed havde den højeste eksponering. Hertil kom, at det var denne gruppe, som var udsat for potentielt høje peak-eksponeringer. I virksomhed D blev der fundet et tilfælde af bronchiolitis obliterans ved et middeleksponeringsniveau på 0,02 ppm diacetyl, men personen havde også været udsat

Tabel 2. Sammenhæng mellem diacetyleksponering (personal sampling) og forekomst af lungereaktioner.

Virksomhed	Eksponering	Koncentration (ppm) og range	Antal tilfælde (n)/blandt (blandere (Bl), udsatte (Ud), procesoperatører (Po))
Popcornproducent i Missouri <sup>a)</sup> (virksomhed A)	Blanderum Pakkeri	32 (1-98) 2 (0,3-7) - -	Bronchiolitis obliterans: 5/13 Bl <sup>a,b,c)</sup> 4/340 Ud <sup>c)</sup> Ansatte med luftvejsobstruktion: 21/96 Ud <sup>a)</sup> Ansatte med restriktiv lungerespons: 10/96 Ud <sup>a)</sup>
Popcornvirksomhed B i USA <sup>d)</sup>	Blanderum Pakkeri	0,6 (0,4-0,7) 0,5 (0,2-1)	1/? Bl 0/? Ud
Popcornvirksomhed C i USA <sup>d)</sup>	Blanderum Pakkeri	0,03 (0,01-0,04) 0,02 (0,01-0,04)	0/? Bl 0/? Ud
Popcornvirksomhed D i USA <sup>d)</sup>	Blanderum Pakkeri	<b>0,02 (ND-0,03)</b> 0,002 (ND-0,009)	1/? Bl 0/? Ud
Popcornvirksomhed E i USA <sup>d)</sup>	Blanderum Pakkeri	0,4 <b>0,6 (0,3-1,2)</b>	0/? Bl 3/? Ud
Popcornvirksomhed F i USA <sup>d)</sup>	Blanderum Pakkeri	1 (0,2-2) 0,02 (LOQ-0,03)	1/? Bl 0/? Ud
Fremstilling af diacetyl i Holland <sup>e)</sup>	Procesoperatør	0,8-113	4/103 Po

- a) I maj 2000 var der 135 ansatte i virksomheden, hvoraf 116 deltog i en lungefunktionsundersøgelse. De 20 var ikke eksponeret for diacetyl. Kortvarige peak-eksponeringer var op til 1230 ppm (7).
- b) I Missouri-virksomheden blev der senere fundet et yderligere tilfælde af bronchiolitis obliterans, så det samlede antal tilfælde var på 9 personer (9).
- c) I perioden 1992-2000 havde der været ansat i alt 425 personer i virksomheden, hvoraf 13 havde været ansat i blanderummet. Ud fra Kreis et al. 2002 (7) kan det antages, at omkring 83 % var eksponeret, hvorfor det samlede eksponerede antal i pakkeriet udgør omkring  $425 \times 0,83 - 13 = 340$  personer (12).
- d) Data fra Kanwall et al. (9). Forkortelser: Not detected: ND; under den minimalt kvantificerbare mængde: LOQ (9).
- e) Virksomheden havde i alt 102 procesoperatører (10).

for høje peak-koncentrationer i forbindelse med fremstilling af aromablanding (9). I pakkeriet kan det antages, at der er mindre fluktuationer i eksponeringen og her optrådte der tre tilfælde af bronchiolitis obliterans ved en middeleksponering på 0,6 ppm.

### Undersøgelser på dyr

Den første inhalationsundersøgelse på dyr blev foretaget af BASF i 1993. Rotter blev udsat for diacetyl i 4 timer, hvor  $2200 \text{ mg/m}^3$  (625 ppm)  $< \text{LD}_{50} < 5200 \text{ mg/m}^3$  (1477 ppm), hvilket viste, at stoffet var relativt toksisk og at der var svære luftvejsreaktioner, ”dragging respiration and gasping respiratory sounds” (1,8). Ved autopsi fandtes ”focal atelectasis in all lobes of lung, bloody edema in the bronchi and intensi-

fied hydrothorax” (8). De alarmerende fund forblev så godt som upåagtede.

I forbindelse med opdagelsen af BO og associationen til udsættelse for smøraroma hos mennesker foretog US NIOSH en række eksponeringer af rotter. De blev eksponeret i 6 timer for dampe fra en smøraroma, hvor hovedmængden af VOCerne var diacetyl. Ved et diacetylniveau på 203 ppm opstod der alene skader på næseslimhinden, mens 285 og 371 ppm var associeret med nekrose af næse-, bronkie- og bronkioleslimhinderne og med et øget antal neutrofile granulocytter i bronkieskyllevæsken (BALF). Elektronmikroskopi bekræftede epithelcellenekrosen. Der var ikke øget laktatdehydrogenase (LDH) i BALF (13).

---

NIOSH udførte for nyligt et længerevarende studie på mus, der blev udsat for 0, 25, 50 eller 100 ppm diacetyl alene, 6 timer/dag, 5 dage/uge i 12 uger. Kropsvægten faldt efter udsættelse for 100 ppm og der var øget LDH i BALF ved  $\geq 50$  ppm, men der var ikke øget protein eller øget celletal i BALF. Respirationshastigheden ( $\geq 50$  ppm) og minutvolumenet (100 ppm) faldt, mens respirationsvolumenet var upåvirket. Lungekollageniveauet var upåvirket. Ved 25 ppm var der let nasal inflammation og pladecellemetaplasti. Der var også let peribronkial lymfocytær inflammation. Ved højere koncentrationer var skaderne mere udtalte (14). Undersøgelsen påviste ikke et nul-effekt niveau ( $< 25$  ppm) og luftvejspåvirkningerne var inden for de eksponeringsniveauer, der havde medført lungeskader hos mennesker.

## Konklusioner

Historien viser flere forhold:

- 1) Selv om et stof forekommer naturligt i lave koncentrationer i levnedsmidler, så behøver det ikke at være uskadeligt for dem, der arbejder med stoffet på koncentreret form.
- 2) Hvis nye arbejdsmiljøsygdomme skal kunne identificeres, kræver det et kompetent arbejdsmedicinsk system, et kompetent arbejds-hygienisk system såvel som et rapporteringssystem, der muliggør videndeling, så lignende tilfælde hurtigt kan identificeres og en forebyggende indsats kan iværksættes.
- 3) Historien viser nytten af toksikologiske undersøgelser til identifikation af bivirkninger af kemiske stoffer, så præventive tiltag kan iværksættes, før der opstår skader på mennesker.
- 4) Hertil kommer, at vi ikke kender virkningsmekanismen for diacetyl og derfor ikke kan forudse, om andre stoffer måtte have lignende virkninger.

Det er alt sammen selvfølgeligheder og velkendt, men historien viser, at de stadigvæk har gyldighed.

## Referencer

1. Harber P, Saechao K, Boomus C. *Diacetyl-induced lung disease*. Toxicol Rev 2006;25:261-72.
2. Kreiss K. *Flavoring-related bronchiolitis obliterans*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:162-7.
3. Otsuka M, Mine T, Ohuchi K, Ohmori S. *A detoxication route for acetaldehyde: metabolism of diacetyl, acetoin, and 2,3-butanediol in liver homogenate and perfused liver of rats*. J Biochem 1996;119:246-52.
4. Alkpınar-Elci M, Travis WD, Lynch DA, Kreiss K. *Bronchiolitis obliterans syndrome in popcorn production plant workers*. Eur Respir J 2004;24:298-302.
5. Parmet AJ, von Essen S. *Rapidly progressive, fixed airway obstructive disease in popcorn workers: a new occupational pulmonary illness?* J Occup Environ Med 2002;44:216-18.
6. Kullman G, Boylstein R, Jones W, Piacitelli C, Pendergrass S, Kreiss K. *Characterization of respiratory exposures at a microwave popcorn plant with cases of bronchiolitis obliterans*. J Occup Environ Hyg 2005;2:169-78.
7. Kreiss K, Gomaa A, Kullman G, Fedan K, Simoes EJ, Enright PL. *Clinical bronchiolitis obliterans in workers at a microwave-popcorn plant*. N Engl J Med 2002;347:330-8.
8. Egilman D, Mailloux C, Vallentin C. *Popcorn-worker lung caused by corporate and regulatory negligence: an avoidable tragedy*. Int J Occup Environ Health 2007;13:85-98.
9. Kanwal R, Kullman G, Piacitelli C, Boylstein R, Sahakian N, Martin S, Fedan K, Kreiss K. *Evaluation of flavoring-related lung disease. Risk at six microwave popcorn plants*. J Occup Environ Med 2006;48:149-57.
10. Van Rooy FGBGJ, Rooyackers JM, Prokop M, Houba R, Smit LAM, Heederik DJJ. *Bronchiolitis obliterans syndrome in chemical workers producing diacetyl for food flavorings*. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:498-504.
11. Boylstein R, Piacitelli C, Grote A, Kanwal R, Kullman G, Kreiss K. *Diacetyl emissions and airborne dust from butter flavorings used in microwave popcorn production*. J Occup Environ Hyg 2006;3:530-5.

- 
12. Schachter EN. *Popcorn worker's lung*. N Engl J Med 2002;347:360-1.
  13. Hubbs AF, Battelli LA, Goldsmith WT, Porter DW, Frazer D, Friend S, Schwegler-Berry D, Mercer RR, Reynolds JS, Grote A, Castranova V, Kullman G, Fedan JS, Dowdy J, Jones WG. *Necrosis of nasal and airway epithelium in rats inhaling vapors of artificial butter flavouring*. Toxicol Appl Pharmacol 2002;185:128-35.
  14. Morgan DL, Flake GP, Kirby PJ, Palmer SM. *Respiratory toxicity of diacetyl in C57B1/6 mice*. Toxicol Sci 2008;103:169-80.

## **Lifestyle risk factors for breast cancer – Diet, Cancer and Health, a prospective cohort study in Denmark**

*Af cand. med., ph.d. Anne Tjønneland,  
Institut for Epidemiologisk Kræftforskning,  
Kræftens Bekæmpelse  
e-mail: [annet@cancer.dk](mailto:annet@cancer.dk)*

### **Autoreferat af akademisk afhandling – doktordisputats**

Forsvaret fandt sted den 8. august 2008. Opponenten: Professor Finn Diderichsen, Professor Mikael Rørth.

Afhandlingen bygger på forskningsarbejde udført på Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse. Afhandlingen kan rekvireres hos forfatteren.

Formålet med dette arbejde var at etablere en prospektiv kohorteundersøgelse – Kost, kræft og helbred – og i denne kohorte kortlægge forebyggelige risikofaktorer for brystkræft blandt kvinder efter overgangsalderen.

Der blev anvendt kohorteanalyser, når det var muligt, som i Kost, kræft og helbred omfattede 23.798 postmenopausale kvinder, heriblandt 425 kvinder, der udviklede brystkræft mellem baseline og den 31. december 2000. I to af de arbejder, som indgår i afhandlingen, benyttes nede case-control datasæt inkluderende 434 cases og 434 kontroller, mens arbejdet baseret på det europæiske EPIC-studie omfattede en kohorte på 274.688 kvinder og 5.054 cases.

Alkoholindtagelse var signifikant associeret med brystkræft i Kost, kræft og helbred med en stigning på 10 % per 10 g/dag af den gennemsnitlige alkoholindtagelse. I EPIC-kohorten fandtes en signifikant stigning på 3 % per 10 g/dag. Der fandtes ingen signifikant forskel i risikoen for de forskellige typer af alkohol: Øl, vin og spiritus. Ligeledes fandtes drikkefrekvensen ikke at have betydning for risikoen for at udvikle brystkræft.

Det blev også undersøgt, om startalderen for alkoholindtagelse og relationen til første barns fødsel var af betydning, hvilket ikke kunne påvises.

Den samlede livstidsindtagelse af alkohol samt indtagelsen tidligere i livet viste heller ikke nogen signifikant sammenhæng, når man i analyserne tog højde for indtagelsen ved studiets start (baseline).

Ved at benytte data fra Kost, kræft og helbred blev det undersøgt, om indtagelsen af folat fra kost og kosttilskud havde betydning for den alkoholrelaterede risiko for brystkræft. Der fandtes støtte for hypotesen om, at en høj indtagelse af folat reducerer denne risiko, omend fundet ikke var signifikant.

Af andre livsstilsrelaterede signifikante risikofaktorer for brystkræft i Kost, kræft og helbred fandtes brug af hormoner i overgangsalderen, specielt af typen kontinuerte kombinationspræparater, og indtagelsen af fisk og vitamin C.

Den teoretiske betydning for risikoen for brystkræft ved ændringer i disse livsstilsfaktorer kan beregnes ved at sammenligne de ujusterede incidensrater i de forskellige eksponeringsgrupper. I Kost, kræft og helbred blev det beregnet, at omkring 16 % af tilfældene kunne tilskrives nuværende brug af hormoner i overgangsalderen, mens omkring 14 % af tilfældene kunne henføres til en alkoholindtagelse på mere end 12 gram/dag (~1 genstand).

På trods af at der er en række ubesvarede forskningsspørgsmål i relation til risikoen for brystkræft, giver fundene i dette arbejde håb om, at det vil være muligt at forebygge et antal tilfælde af brystkræft ved livsstilsintervention.



---

## Ny professor i Kost og Kræft på DTU Fødevareinstituttet

Per 1. marts 2008 er Ulla Vogel udnævnt til professor i kost og kræft i Afdeling for Fødevaretoksikologi og Risikovurdering på DTU Fødevareinstituttet.



Foto: Regitze Willemoës.

Ulla Vogel er cand. scient. i biokemi fra Københavns Universitet i 1991 og ph.d. i molekylær biologi i 1995. Fra 2006 adjungeret professor på RUC. De sidste 10 år har hun været ansat på Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, hvor hun har forsket i samspillet mellem arv og miljø i forhold til kræft-risiko i tæt samarbejde med Bjørn Nexø på Aarhus Universitet og Håkan Wallin på NFA. Gruppen var faktisk de allerførste til at publicere i internationale peer-reviewed tidsskrifter inden for feltet genetisk variation i DNA reparationsevne og risiko for kræft. Den første publikation fra 1999 omhandler en undersøgelse af, om en genetisk variation, som ændrer evnen til at reparere DNA skader, er forbundet med øget risiko for hudkræft hos personer med tilbagevendende hudkræft.

En stor del af Ulla Vogels forskning er udført i samarbejde med Kræftens Bekæmpelse, hvor Anne Tjønneland og Kim Overvad har etableret den store befolkningsbaserede "Kost, Kræft og Helbred" kohorte, som indeholder informationer og biologisk materiale fra 57.053 danskere.

Nu vil Ulla Vogel som ny professor på DTU Fødevareinstituttet videreudvikle sit forskningsområde inden for "Nutrigenomics", der er forskning i sammenhængen mellem den genetiske disposition og kosten - dvs. sammenhængen mellem genetisk disposition, kost og risiko for udvikling af kræft, hjerte-kar-sygdomme og andre sygdomme.

Ulla Vogels mål er at finde de genetiske variationer, som virkelig gør en forskel og at se på samspilseffekterne mellem livsstil og kost på den ene side, og den genetiske arv på den anden side. Dvs. gen-miljø interaktioner.

Viden om sådanne sammenhænge giver mange vigtige informationer. Det er vigtig viden i forhold til risikovurderinger af eksponeringer fra fødevarer og fra det ydre miljø. Fødevareinstituttet udfører mange risikovurderinger for Fødevarestyrelsen og Miljøstyrelsen, og mere viden om inter-individuel variation vil gøre det nemmere at fastlægge grænseværdier. Undersøgelserne kan også bruges til at undersøge, om stoffer, som man har fundet er kræftfremkaldende i dyr, også er kræftfremkaldende for mennesker. For langt de fleste stoffer, som er klassificeret som kræftfremkaldende, er klassificeringen sket på baggrund af dyreforsøg. Endelig kan undersøgelserne bruges til at finde ud af, om der er undergrupper i befolkningen, som er særligt udsatte eller særligt modstandsdygtige overfor bestemte kræftfremkaldende påvirkninger.

Redaktionen ønsker til lykke og ser frem til nogle spændende resultater af Ulla Vogels forskning inden for nutrigenomics.

Hilde Balling

---

## Ny professor i klinisk arbejds- medicin



Jens Peter Bonde, 55 år, tiltrådte 1. august det kliniske professorat ved Bispebjerg Hospital og Institut for Folkesundhed ved Københavns Universitet, som blev ledigt ved professor Finn Gyntelbergs pensionering.

Jens Peter Bonde er læge fra Aarhus Universitet 1979 og blev efter en overvejende intern medicinsk klinisk træning uddannet til speciallæge i arbejdsmedicin ved de arbejdsmedicinske klinikker i Ålborg og Århus. Han tiltrådte som overlæge ved Arbejdsmedicinsk Klinik i Århus i 1993, blev ledende overlæge samme sted i 1996 og har fra 2002 varetaget et klinisk professorat i arbejdsmedicin ved Århus Universitetshospital. Han fik i 1993 sammen med professor Jørn Olsen tildelt en jubilæumsbevilling fra Aarhus Universitets Forskningsfond, som resulterede i flere grundlæggende og hyppigt citerede arbejder om mandlig forplantning, og han har siden ledet flere større internationale tværvideenskabelige undersøgelser vedrørende fertilitet. Han var i et par år formand for Dansk Selskab for Epidemiologi, har fra 2005 været formand for Dansk Selskab for Arbejds- og Miljømedicin og er formand for det videnskabelige udvalg i Arbejds miljøforskningsfonden.

Forskningsindsatsen har siden ph.d.-graden i 1991 og disputatsen i 1993 haft fokus på ar-

bejds miljøets og i bredere perspektiv omgivelsernes betydning for fertilitet og reproduktion. Epidemiologiske sædkvalitetsundersøgelser i mange erhvervsgrupper og lande blev Århus klinikkens varemærke nationalt og internationalt i tilslutning til opbygningen af et europæisk forskernetværk i relation til de såkaldte ASCLEPIOS studier (European Concerted Action on Occupational Hazards to male reproductive capability). Det startede med undersøgelser af kemiske, fysiske og psykosociale arbejds miljøeksponeringer, men efterhånden kom også studier af miljøkontaminanter og livsstilsforhold ind i billedet. Et markant resultat af forskningsindsatsen de seneste år er påvisningen af en forholdsvis kraftig sammenhæng mellem tobaksrygning under svangerskabet og nedsat sædkvalitet hos sønnerne - som er en vigtig og måske den vigtigste forklaring på danske mænds lave sædkvalitet.

Jens Peter Bonde har de seneste 15 år med stigende intensitet deltaget i arbejdsepidemiologisk forskning på flere andre områder, herunder muskuloskeletale studier, støj kortlægningsundersøgelser, kræft epidemiologi, rehabilitering og senest ikke mindst psykosociale belastningers betydning for psykiatrisk morbiditet. Han har forfattet eller bidraget til mere end 250 originalartikler, reviews, rapporter og tekstbøger, er medredaktør af en dansk lærebog i arbejds- og miljømedicin og har skrevet kapitlet om arbejdsmedicin i den kommende nye udgave af Medicinsk Kompendium.

Beslutningen om at samle de tre arbejdsmedicinske klinikker i hovedstadsregionen i en afdeling ved Bispebjerg Hospital, som derved vil huse landets største arbejdsmedicinske enhed, har skabt et solidt grundlag for at udbygge og videreudvikle dansk arbejds- og miljømedicinsk forskning og for at tiltrække internationale forskningsmidler. Det er således visionen at bidrage til opbygningen af et sammenhængende og internationalt orienteret arbejds- og miljømedicinsk forskningsnetværk, som baseres på eksisterende ressourcer og kompetencer i både hospitals- og universitetsregi.

Steffen Loft



---

## Set på internet

### Aktuelle rapporter

#### Bekæmpelsesmidler

Bacillus thuringiensis og fødevareforgiftninger. Miljøprojekt Nr. 1217, Miljøstyrelsen, 2008.  
<http://www.mst.dk/Udgivelser/Publikationer/2008/01/978-87-7052-686-9.htm>

#### Børn

*Black-Pigmented Material in Airway Macrophages from Healthy Children: Association with Lung Function and Modeled PM<sub>10</sub>*. Research Report 134, The Health Effects Institute, USA.  
<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=290>

*Langtidseffekten af intervention på børns eksponering for bly*. Miljøprojekt nr. 1233, Miljøstyrelsen, 2008.  
<http://www.miljonyt.dk/133/index.htm>

#### Forskning

*Tal om Danmarks deltagelse i EU's rammeprogram for forskning og teknologisk udvikling*. Forsknings- og Innovationsstyrelsen, august 2008.  
<http://fi.dk/site/forside/publikationer/publikationer-2008/tal-om-danmarks-deltagelse-i-eu-s-rammeprogram-for-forskning>

#### Hormonforstyrrende stoffer

*Breast cancer and exposure to hormonally active chemicals: An appraisal of the scientific evidence*. CASCADE Network of Excellence. A background briefing paper by Professor Andreas Kortenkamp, Head of the Centre for Toxicology, The School of Pharmacy, University of London, april 2008.  
<http://www.cascadenet.org/projectweb/portalproject/Home1.html>

#### Ikke-ioniserende stråling

*Effects of the exposure to electromagnetic fields: From science to public health and safer workplace*. A Project funded by the European Commission 6th Framework Programme. 1. marts 2004 - 31. august 2008. Nye rapporter:  
<http://web.jrc.ec.europa.eu/emf-net/index.cfm>

#### Indeklima

*Characterization of Microorganisms in Indoor Environments*. Ph.d thesis. Ulla Lignell. Publications of the National Public Health Institute A 3/2008.  
[http://www.ktl.fi/portal/english/publications/series/series\\_a/](http://www.ktl.fi/portal/english/publications/series/series_a/)

---

*Exposure to chemicals via house dust.* RIVM rapport 609021064/2008.  
<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/609021064.html>

*Radonkoncentrationen i nye enfamiliehuse.* Statens Byggeforskningsinstitut, juni 2008.  
<http://sbi.dk/indeklima/luftkvalitet/radonkoncentrationen-i-nye-enfamiliehuse>

## **Klimaændringer**

*Betydningen for Norden av 2 grader global oppvarming - Vurdering av sårbarhet og effekter av klimaendringer.* Nordisk Ministerråd, København, 2008.  
<http://www.norden.org/pub/sk/showpub.asp?pubnr=2008:507>

*CCSP. Analyses of the Effects of Global Change on Human Health and Welfare and Human Systems (SAP 4.6).* U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., 2008.  
<http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=197244>

*Heat-health action plans – Guidance.* World Health Organization 2008.  
[http://www.euro.who.int/globalchange/Topics/20080403\\_2](http://www.euro.who.int/globalchange/Topics/20080403_2)

*Protecting Health in Europe from climate change.* World Health Organization 2008.  
[http://www.euro.who.int/InformationSources/Publications/Catalogue/20080403\\_1](http://www.euro.who.int/InformationSources/Publications/Catalogue/20080403_1)

*Strategi for tilpasning til klimaændringer i Danmark.* Regeringen marts 2008.  
<http://www.ens.dk/sw66173.asp>

## **Luftforurening**

*Brændefyring i hjemmet - praksis, holdninger og regulering.* Faglig rapport nr. 668, Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet, 2008.  
<http://www2.dmu.dk/Pub/FR668.pdf>

*The Danish Air Quality Monitoring Programme.*  
Technical Report No. 681, Danmarks Miljøundersøgelser 2008.  
<http://www2.dmu.dk/Pub/FR681.pdf>

*Health effects assessment of exposure to particles from wood smoke.* Environmental Project No. 1235, Miljøstyrelsen 2008.  
<http://www.mst.dk>  
se under udgivelser og søg på “wood smoke”.

*Luftforureningen og luftvejseffekter hos fynske børn.* Miljøprojekt Nr. 1227, Miljøstyrelsen 2008.  
<http://www.mst.dk>  
se under udgivelser og søg på “fynske børn”.

*Nye miljøgifter i luft - 2007. Bromerte flammehemmere og perfluorerte stoffer i luft.* Statlig program for forurensningsovervåking. Rapport 1031/2008, Norsk Institutt for Luftforskning.  
[http://www.nilu.no/index.cfm?ac=publications&folder\\_id=4309&publication\\_id=20971&view=rep](http://www.nilu.no/index.cfm?ac=publications&folder_id=4309&publication_id=20971&view=rep)

---

*Trafik og luftvejssymptomer hos småbørn.* Miljøstyrelsen, Miljøprojekt Nr. 1226, 2008.

<http://www.mst.dk>

se under udgivelser og søg på “småbørn”.

## **Nanomaterialer**

*International Assessment of Nanotechnology Environment, Health and Safety Research Needs.* International Council of Nanotechnology, maj 2008.

<http://www.nanotechproject.org/events/archive/6696/>

*Nanoteknologiske Horisonter.* Center for nanoteknologi, Danmarks Tekniske Universitet, 2008.

<http://www.nano.dtu.dk/Laerebog.aspx>

*Small is Different: A Science Perspective on the Regulatory Challenges of the Nanoscale.* Council of Canadian Academies, juli 2008.

<http://www.scienceadvice.ca/>

*Untersuchungen zur krebserzeugenden Wirkung von Nanopartikeln und anderen Stäuben.* Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 2008.

[http://www.baua.de/nn\\_21712/en/Publications/Expert-Papers/F2083.html?\\_nnn=true](http://www.baua.de/nn_21712/en/Publications/Expert-Papers/F2083.html?_nnn=true)

## **Andre rapporter**

*Fuldkorn - Definition og vidensgrundlag for anbefaling af fuldkornsindtag i Danmark.* DTU Fødevareinstituttet, maj 2008.

<http://www.food.dtu.dk/Default.aspx?ID=8561>

*International Centre for Indoor Environment and Energy: Status of activities 1998 – 2007.* Final report.

<http://www.ie.dtu.dk/#>

*Public health significance of urban pest.* World Health Organization, 2008.

[http://www.euro.who.int/InformationSources/Publications/Catalogue/20080617\\_9](http://www.euro.who.int/InformationSources/Publications/Catalogue/20080617_9)

*En registerundersøgelse af den danske befolkning. Hyppigheden af medfødte misdannelser i mandlige kønsorganer og forekomst af bryst-, blærehalskirtel- og æggestokkræft blandt befolkningen med enkeltvandsforsyning.* Miljøprojekt Nr. 1174, Miljøstyrelsen, 2008.

<http://www.mst.dk/Udgivelser/Publikationer/2008/04/978-87-7052-525-1.htm>

## **Abstracts, proceedings og præsentationer fra konferencer**

*4<sup>th</sup> Annual BCERS Symposium: Emerging Topics in Breast Cancer and the Environment Research Symposium,* 8.-9. november 2007, Cincinnati, Ohio, USA. Video præsentationer:

<http://eh.uc.edu/bcerc/>

*9th International Congress on Noise as a Public Health Problem,* 21.-25. juli 2008, Foxwoods, Connecticut, USA. Abstracts:

<http://www.icben.org/>

---

*9th International Symposium on Maritime Health*, 3.-6. juni 2007, Esbjerg, Danmark. Book of Abstracts:  
<http://www.ismh9.com/>

*Air Pollution 2007 - Fifteenth International Conference on Modelling, Monitoring and Management of Air Pollution*, 23.-25. april 2007, Algarve, Portugal. Proceedings:  
<http://www.witpress.com/acatalog/9781845640675.html>

*Children's Environmental Health Workshop: Discover, Treat, Prevent, Prepare*, 11.-12. oktober 2007, Washington, USA. Proceedings:  
[http://es.epa.gov/ncer/childrenscenters/presentations/10\\_10\\_07/10\\_10\\_07\\_workshop.html](http://es.epa.gov/ncer/childrenscenters/presentations/10_10_07/10_10_07_workshop.html)

*Eleventh Annual Review Meeting on Outdoor and Indoor Air Pollution Research*, 15.-16. april 2008, Cranfield University, England. Udvalgte præsentationer:  
<http://www.cranfield.ac.uk/health/researchareas/environmenthealth/ieh/page21001.jsp>

*Environmental Health Risk 2007: 4th International Conference on the Impact of Environmental Factors on Health*, 27.-29. juni, Malta. Proceedings:  
<http://www.witpress.com/acatalog/9781845640835.html>

*Five Year Anniversary Scientific Forum - From safe food to healthy diets: EU risk assessment past, present and future*, 20.-21. november 2007, Bruxelles. Præsentationer:  
[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/EventsMeetings/efsa\\_locale-1178620753812\\_EfsaScientificForumFoodSafetySummit.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/EventsMeetings/efsa_locale-1178620753812_EfsaScientificForumFoodSafetySummit.htm)

*Health Effects Institute Annual Conference 2008*, 27. - 29. april 2008, Pennsylvania, USA.  
Præsentationer:  
<http://www.healtheffects.org/annual.htm>

*IFEH 10th World Congress on Environmental Health*, 11.-16. maj 2008, Brisbane, Australien.  
Proceedings:  
<http://www.ifeh2008.org/>

*International Conference on Combined Actions and Combined Effects of Environmental Factors*, 9.-11. september 2007, Tampere, Finland.  
Abstracts:  
<http://www.worklifeability.fi/iccef.shtml>

*International Symposium on the Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials*, 23. april 2008, Tokyo. Abstract Book:  
[http://www.riskcenter.jp/nanorisk\\_symposium2008/index\\_e.html](http://www.riskcenter.jp/nanorisk_symposium2008/index_e.html)

*nanoECO Nanoparticles in the Environment – Implications and Applications*, 2.-7. marts 2008, Monte Verita, Schweiz. Abstract Book:  
[http://www.empa.ch/plugin/template/empa\\*/60627/---/l=1](http://www.empa.ch/plugin/template/empa*/60627/---/l=1)

*Ninth International Conference on Modelling, Monitoring and Management of Water Pollution*, 9.-11. juni 2008, Alicante, Spanien. Proceedings:  
<http://www.witpress.com/acatalog/9781845641153.html>

*PPTOX 2007 - International Conference on Fetal Programming and Developmental Toxicity*, 20.-24. maj 2007, Torshavn, Færøerne. Proceedings:  
<http://www.pptox.dk/>

---

*Second International Conference on Environmental Toxicology*, 4.-6. juni 2008, Granada, Spanien.  
Proceedings:

<http://www.witpress.com/acatalog/9781845641146.html>

*Sixth International Conference in Computer Simulation Risk Analysis and Hazard Mitigation*, 5.-7. maj 2008, Cephalonia, Grækenland.

<http://www.wessex.ac.uk/conferences/2008/risk08/index.html>

*Society of Environmental Geochemistry and Health: SEGH 2008 - 26th European Conference on Health Implications of Environmental Contamination*, 31. marts - 3. april 2008, Athen, Grækenland.

Abstracts:

<http://conferences.geol.uoa.gr/segh2008/index.html>

*The 30th Bioelectromagnetics Society Annual Meeting*, 8.-12. juni 2008, San Diego, Californien.

Abstracts:

<http://bioelectromagnetics.org/bems2008/>

*UCSF-CHE Summit on Environmental Challenges to Reproductive Health and Fertility*, 28.-30. januar 2007, San Francisco, Californien. Proceedings:

<http://www.prhe.ucsf.edu/prhe/events/ucsfche.html>

*Workshop on research on the safety of nanomaterials: reviewing the knowledge gaps*. 17.-18. april 2008, Bruxelles. Proceedings:

[http://cordis.europa.eu/nanotechnology/src/publication\\_events.htm](http://cordis.europa.eu/nanotechnology/src/publication_events.htm)

## Hjemmesider

### **Indoor Air Quality Scientific Findings Resource Bank**

Hjemmesiden er udviklet af Indoor Environment Department på Lawrence Berkeley National Laboratory med finansiel støtte fra U.S. Environmental Protection Agency. Målgruppen er ansatte inden for public health og i byggebranchen samt andre, som har behov for videnskabelig information om indeklimaets betydning for menneskers sundhed og arbejdsevne.

<http://www.iaqscience.lbl.gov/>

### **European Salmonella Atlas website**

Her finder man kort over registrerede tilfælde af de 10 hyppigste salmonella serotyper i Europa. Kortene viser incidensen henholdsvis på landsplan og i regioner inden for det enkelte land samt den procentvise fordeling af de enkelte serotyper.

<http://www.epigis.dk/>

### **Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed - ny webadresse**

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundheds nye webadresse er:

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

---

## Kalender 2008

### Oktober

5.-8. oktober: EUROTOX 2008: 45th Congress of the European Societies of Toxicology, Rhodos, Grækenland.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#Oktober1>

7.-9. oktober: International Environmental Nanotechnology Conference: Applications and Implications. Chicago, USA.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#Oktober1>

12.-16. oktober: 2008 Joint Annual Conference of the International Society for Environmental Epidemiology and the International Society of Exposure Analysis: Exposure and Health in a Global Environment, Pasadena, Californien, USA.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#Oktober1>

13.-15. oktober: NIVA: Safety and risks of nanotechnologies and nanoparticles to workers and citizens, København, Danmark.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#Oktober1>

13.-16. oktober: International Symposium on Green Chemistry for Environment, München, Tyskland.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#Oktober1>

14.-17. oktober: ICNIRP International Non-Ionizing Radiation Workshop 2008, Brasilien.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#Oktober1>

19.-24. oktober: 12th International Congress of International Radiation Protection Association (IRPA 12). Strengthening Radiation Protection Worldwide, Buenos Aires, Argentina.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#Oktober1>

20.-22. oktober: International Public Health Symposium on Environment and Health Research, Madrid, Spanien.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#Oktober1>

21.-23. oktober: Nano Risk Conference 2008, Paris, Frankrig.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#Oktober1>

22.-25. oktober: Ist International Conference on Dermatotoxicology, Bilderberg Kasteel, Vaalsbroek, Nederlandene.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#Oktober1>

### November

3.-7. november: NANOSAFE 2008: International Conference on Safe Production and Use of Nanomaterials, Grenoble, Frankrig.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#November1>

4.-5. november: European conference on human biomonitoring: From biomarkers to human biomonitoring as a policy support tool in environmental health, Paris, Frankrig.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#November1>

6.-7. november: NOSA Aerosol Symposium 2008, Oslo, Norge.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#November1>

11.-14. november: The 4th Conference of Epidemiological Longitudinal Studies in Europe (CELSE) & Den 16. Norske Epidemiologikonferansen, Bergen, Norge.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#November1>

12.-13. november: Canadian Cancer Society Conference on Pesticides and Cancer, Toronto, Canada.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#November1>

12.-14. november: 25th LC/MS Montreux Symposium of the International Association of Environmental Analytical Chemistry, Montreux, Schweiz.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#November1>

16.-23. november: 14th International Conference on Heavy Metals in the Environment, Taipei, Taiwan.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#November1>

17.-18. november: The World Mycotoxin Forum - the fifth conference, Amsterdam, Holland.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#November1>

19.-21. november: 4th International Symposium on Food Packaging of the International Life Sciences Institute, Prag, Tjekkiet.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#November1>

### December

9.-12. december: Arctic Change 2008, Quebec, Canada.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#December1>

10.-12. december: Alexander Hollaender Course on Genetic Toxicology: Genomic and Proteomic Approaches and A Special Workshop on Arsenic Exposure Assessment, Kolkata, Indien.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#December1>

---

## Kalender 2009

19.-23. januar: Chemical Safety Assessment under REACH, Bilthoven, Holland. Se: "short courses".

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

10.-12. marts: Climate Change: Global Risks, Challenges & Decisions, København.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

22.-27. marts: 29th International Congress on Occupational Health, Kapstad, Sydafrika.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

24.-27. marts: Seventh International Conference on Air Quality – Science and Application, Istanbul, Tyrkiet.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

1.-3. april: Third International IUPAC Symposium on Trace Elements in Food, Rom, Italien.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

5.-17. april: IEA International Course on Epidemiological Methods: An Introductory Course, Japur, Indien.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

24.-26. april: IV-Neurotoxicity Society Meeting: Neurochemical Mechanisms for Neurodegenerative Disorders, Arica, Chile.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

27. april – 1. maj: 12th World Public Health Congress, Istanbul, Tyrkiet.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

12.-15. maj: XXIX International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Stockholm, Sverige.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

18.-20. maj: Effective Risk Communication: Theory, Tools, and Practical Skills for Communicating About Risk, Boston, Massachusetts, USA.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

20.-22. maj: 5th Copenhagen Workshop on Endocrine Disrupters, København.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

2.-4. juni: ETTAP 2009: 17th Transport and Air Pollution symposium and 3rd Environment and Transport Symposium, Toulouse, Frankrig.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

7.-12. juni: 9th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Guiyang, Kina.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

9.-11. juni: International Conference on Environmental Implications and Applications of Nanotechnology, Amherst, Massachusetts, USA.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

14.-17. juni: 12th EuCheMS International Conference on Chemistry and the Environment, Stockholm, Sverige.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

14.-17. juni: OEESC 2009 - 4th International Conference on Occupational and Environmental Exposures of Skin to Chemicals, Edinburgh, Skotland.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

5.-10. juli: Gordon Research Conference on Radiation and Climate, New London, USA.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

14.-17. juni: OEESC 2009 - 4th International Conference on Occupational and Environmental Exposures of Skin to Chemicals, Edinburgh, Skotland.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

13.-16. juli: 10th International Conference on the Biogeochemistry of Trace Elements: Frontiers in trace elements - research and education, Chihuahua, Chih, Mexico.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

20.-22. juli: Air Pollution 2009 - 17th International Conference on Modelling, Monitoring and Management of Air Pollution, Tallinn, Estland.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

25.-30. juli: 30th International Symposium on Free Radicals, Savonlinna, Finland.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

4.-8. august: 1st World Congress of Environmental History Local Livelihoods and Global Challenges: Understanding Human Interaction with the Environment, København, Danmark.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

20.-25. august: Annual EEMS Meeting and 10th International Conference on Environmental Mutagens (ICEM): The Renaissance of Environmental Mutagenesis, Firenze, Italien.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>



---

23.-28. august: Gordon Research Conference: Atmospheric Chemistry, Waterville Valley, New Hampshire, USA.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

25.-28. august: ISEE Dublin 2009: Environment, Food and Global Health, Dublin, Irland.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

26.-29. august: 4th International Conference on Nanotechnology - Occupational and Environmental Health, Paasitorni, Helsinki, Finland.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

8.-13. september: ESF Research Conference: Nano-carbons: From Physicochemical and Biological Properties to Biomedical and Environmental Effects, Acquafredda di Maratea, Italien.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

13.-17. september: EUROTOX 2009, Dresden, Tyskland.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

13.-17. september: Healthy Buildings 2009, Syracuse, New York, USA.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

21.-23. september: Environmental Health Risk 2009 - Fifth International Conference on the Impact of Environmental Factors on Health, New Forest, England.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

27.-30. september: Fifth International Conference on Work Environment and Cardiovascular Diseases: "New Paradigms for New Systems of Work: A Challenge for the Quality of Work Life", Krakow, Polen.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

13.-17. oktober: Legionella 2009, Paris, Frankrig.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

5.-8. november: Work, Stress and Health 2009: Global Concerns and Approaches, San Juan, Puerto Rico.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

6.-10. december: WAC 2009 – 21st World Allergy Congress, Buenos Aires, Argentina.

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html#2009>

NB! Bidrag til kalenderen modtages gerne, [hib@sst.dk](mailto:hib@sst.dk)

Skriv til **miljø og sundhed**

skriv om forskningsresultater

skriv til synspunkt

skriv et mødereferat

send nye rapporter

husk også kalenderen

Ring, skriv eller send en e-mail til:

Hilde Balling  
Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
2300 København S  
tlf. 72 22 74 00, lokal 77 76  
fax 72 22 74 11  
e-mail [hib@sst.dk](mailto:hib@sst.dk)

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

også hvis du bare har en god idé!