
miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Formidlingsblad 22. årgang, nr. 2, dec. 2016

Læs om

Fysisk-kemiske egenskaber ved kulstofnanorør

Krebsdyr i grundvandet

Effekter af phthalater og andre stoffer på mandlig reproduktion

Find toksikologien på nettet

Abstracts fra temamøde den 24. oktober

Se også

Kalender 2017

Indhold

Fysisk-kemiske egenskaber ved kulstofnanorør forudsiger inflammation og DNA-skade i lungerne.....	3
Krebsdyr i dansk grundvand og i danske vandforsyningsanlæg.....	11
Effects on male reproductive function of phthalates and other environmental xenobiotics in humans.....	18
Kemi på arbejdet: find toksikologien på internettet.....	25
Abstracts fra temadag den 24. oktober 2016 om miljøets betydning for sundheden.....	31
Set på internettet.....	41
Kalender 2017	44

Miljø og sundhed

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

Udgives af:

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Redaktion:

Ulla Vogel (ansv)
Tina Kold Jensen
Hilde Balling

22. årgang, nr. 2, december 2016.

Eftertryk mod kildeangivelse.

ISSN elektronisk 1602-4146
<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms1602.pdf>

Kære læsere

Da det blå blad udkom første gang i 1995 fandtes der e-mail, og meget enkle hjemmesider dukkede også snart op. Vi fik adgang til søgemaskiner som Altavista – et helt nyt hjælpemiddel i det daglige arbejde. Siden gik udviklingen stærkt med Google og et hav af forskellige databaser. Ikke mindst på kemikalieområdet.

Det er derfor prisværdigt, at Karin Hougaard har lokaliseret disse mange databaser på kemikalieområdet og i en artikel her i bladet leder os igennem ”junglen”. Der er tale om en grundig vejledning, som vil være til stor nytte for brugeren og spare megen tid.

Et andet område, hvor udviklingen går stærkt, er inden for nanoteknologien. Her er forskning i nanosikkerhed af væsentlig betydning og Danmark er med Center for Nanosikkerhed godt med. I dette nummer beskriver Sarah Poulsen og kolleger en undersøgelse med henblik på at klarlægge egenskaber hos kulstofnanorør, der har betydning for de skadelige effekter, der er set i lungerne hos gnavere.

Også denne gang kan vi bringe en artikel, der er baseret på en ph.d.-afhandling. Ina Specht har set på effekter af phthalater, perfluorede stoffer og hexaklorbenzen på mandlig reproduktion og af phthalater på TTP (tid til graviditet) blandt gravide kvinder og deres ægtefæller i Grønland, Polen og Ukraine.

Vi nærmer os julen, men det er ikke et eventyr, når Walter Brusch beretter om en undersøgelse af de bittesmå hvide blinde krebsdyr i grundvand og vandforsyningsanlæg og deres betydning for nedbrydning af organisk stof her. Det er ganske vist!

Tak til alle jer, der har bidraget med artikler til det blå blad i det forløbne år og tak til læserne for jeres støtte.

God jul til jer og til alle bladets læsere.

Hilde Balling

Fysisk-kemiske egenskaber ved kulstofnanorør forudsiger inflammation og DNA-skade i lungerne

Af Sarah S. Poulsen¹, Petra Jackson¹, Kirsten Kling¹, Kristina B. Knudsen¹, Vidar Skaug², Zdenka O. Kyjovska¹, Birthe L. Thomsen¹, Per A. Clausen¹, Rambabu Atluri¹, Trine Berthing¹, Stefan Bengtson¹, Henrik Wolff³, Keld A. Jensen¹, Håkan Wallin^{1,4} and Ulla Vogel^{1,5}

Indånding af kulstofnanorør forårsager forskellige skadelige effekter i lungen. Men det er endnu uklart, hvilke af kulstofnanorørens fysisk-kemiske egenskaber, der forårsager de forskellige helbredsskadelige effekter. Vi satte os derfor for at klarlægge sammenhængen mellem forskellige fysisk-kemiske egenskaber ved kulstofnanorør og forekomsten af inflammation og DNA-skade i lungerne på mus.

Introduktion

Den store udvikling inden for nanoteknologi har resulteret i produktion af mange nye produkter, som indeholder nanomaterialer. Denne øgede produktion har ført til en forøget risiko for især udsættelse for nanomaterialer i arbejdsmiljøet. På grund af deres størrelse har nanomaterialer ændrede egenskaber i forhold til større partikler med samme kemiske egenskaber, og de kan potentielt være mere giftige (målt pr. masseenhed).

Der findes mange typer nanomaterialer, og kulstofnanorør er en af de mest lovende og alsidige. Disse lange, tynde nanomaterialer er

opbygget af grafenplader, der er rullet op til rør. De kan have varierende antal vægge, afhængig af antallet af grafenplader de indeholder. I dette studie brugte vi flervæggede kulstofnanorør, som indeholder to eller flere grafenplader.

Selvom alle kulstofnanorør har samme grundstruktur, så kan deres fysisk-kemiske egenskaber variere meget. Dette kan have stor betydning for både deres positive og negative effekter. I deres fysiske fremtoning er nogle typer af kulstofnanorør små og krøllede, mens andre er lange og lige. Specielt de lange og fiber-lignende typer har fået meget opmærksomhed, fordi de kan ligne asbest. Når disse kulstofnanorør trænger dybt ned i lungerne og når alveolerne, så vil de aktivere adskillige inflammatoriske processer samtidig med, at de, pga. deres længde, kun vil blive fjernet meget langsomt fra lungerne. Det kan give kronisk inflammation og toksiske effekter, som dem man ser ved udsættelse for asbest (1,2).

Kulstofnanorør kan også have forskellige typer af overfladeforandringer, og det kan ændre kulstofnanorørens overfladeladning, reaktivitet, stabilitet og deres evne til at blive dispergeret (opblandet) i vand. Dette påvirker både deres anvendelighed for forskellige applikationer og deres toksicitet (3-6).

Derudover kan kulstofnanorørene være mere eller mindre forurenede af metalurenheder, som stammer fra fremstillingen af kulstofnanorørene. Disse metalurenheder, specielt jernurenheder, kan give kulstofnanorørene større evne til at danne reaktive oxygenradikaler

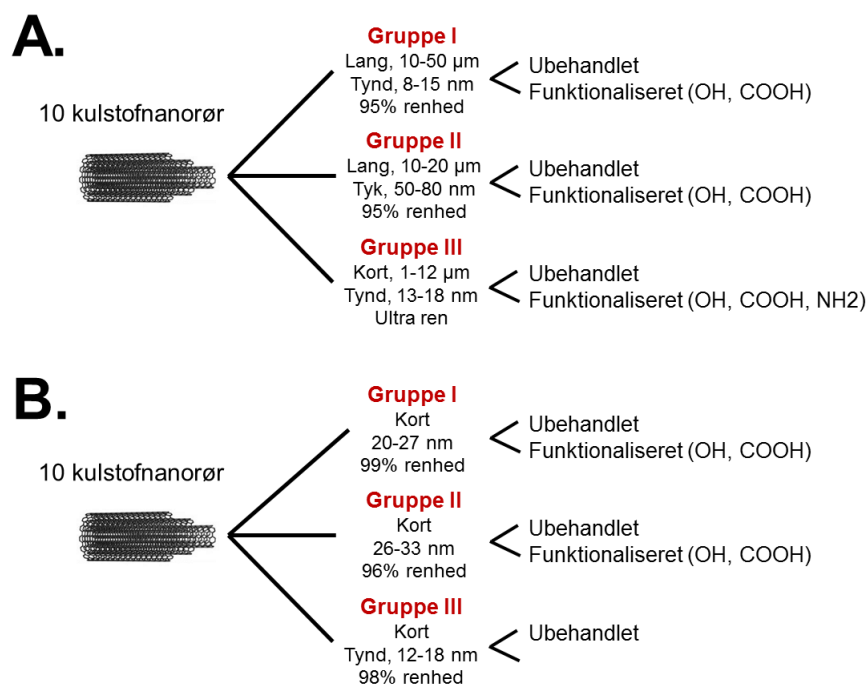
¹ National Research Centre for the Working Environment, Copenhagen Ø, Denmark

² National Institute of Occupational Health, Oslo, Norway

³ Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

⁴ Institute of Public Health, Copenhagen University, Copenhagen K, Denmark

⁵ Department of Micro- and Nanotechnology, DTU, Kgs. Lyngby, Denmark



Figur 1. Fysisk-kemiske egenskaber ved de 10 kulstofnanorør. A) Oversigt over de fysisk-kemiske egenskaber, der blev informeret om af producenten. B) Oversigt over de fysisk-kemiske egenskaber, som vi identificerede ved eksperimentel karakterisering.

(ROS) på deres overflade. Dannelse af ROS er kendt for at give oxidative skader i DNAet og resultere i mutationer.

For at kunne gruppere kulstofnanorør med forskellige fysisk-kemiske egenskaber skal man vide, hvilke af de fysisk-kemiske egenskaber, der har betydning for de helbredsskadelige effekter. Det kunne gøre det muligt at designe kulstofnanorør uden disse problematiske egenskaber. På den måde vil man kunne udnytte kulstofnanorørs gavnlige egenskaber uden at risikere helbredsmæssige følger. Det er netop formålet med dette studie.

Et panel af forskellige kulstofnanorør

Vi analyserede 10 forskellige kulstofnanorør købt fra samme producent. De 10 kulstofnanorør var opdelt i 3 grupper, baseret på de diametre og længder, som producenten har oplyst (Gruppe I-III) (Figur 1A). Gruppe I var købt til at være lange, tynde kulstofnanorør med en renhed på 95 %, gruppe II var købt til

at være lange, tykke kulstofnanorør med en renhed på 95 %, og gruppe III var købt til at være korte, tynde kulstofnanorør uden urenheder (Figur 1A).

I hver af de tre grupper var der forskellige grader af funktionalisering: En type kulstofnanorør, der var ubehandlet, en type, der var hydroxyleret (OH-) og en type, der var carboxyleret (COOH-). Derudover havde gruppe III også en type kulstofnanorør, der var amineret (NH₂-)(Figur 1A). Med dette setup ønskede vi at identificere sammenhænge mellem toksiske effekter efter udsættelse for kulstofnanorørene i lungerne og fysisk-kemiske egenskaber som længde, diameter, overfladeareal, renhed (indhold af metalurenheder) og graden af funktionalisering.

Vi karakteriserede de 10 indkøbte kulstofnanorør omhyggeligt. Her viste det sig, at mange af kulstofnanorørenes fysisk-kemiske egenskaber var anderledes end det, producenten havde

oplyst (Figur 1B). Hvor kulstofnanorørens diameter stemte nogenlunde overens med producentens informationer, så var gennemsnitlængderne på de forskellige kulstofnanorør alle forholdsvis korte og meget ens. Analyserne viste også, at kulstofnanorørens renhed varierede fra det oplyste, og at gruppe I indeholdt de mindst forurenede kulstofnanorør, efterfulgt af gruppe III og med gruppe II som de mest forurenede. Derudover viste vores analyser også, at kulstofnanorørene i gruppe III ikke var ordentlig funktionaliseret. Det betyder, at alle typer kulstofnanorør i gruppe III bør anses som værende uden overfladeforandring (Figur 1B).

Disse forskelle i fysisk-kemiske egenskaber mellem hvad producenten oplyser og det, vi faktisk målte, understreger vigtigheden af at karakterisere de materialer, man køber. Til vores senere analyser af sammenhænge mellem kulstofnanorørens fysisk-kemiske egenskaber og deres toksicitet brugte vi derfor resultaterne fra vores egen karakterisering og ikke informationerne fra producenten.

Toksiske effekter

Studier i gnavere har vist, at lungeeksponering for kulstofnanorør fører til skadelige effekter i lungerne. I vores studie valgte vi inflammation og DNA-skade som biologiske endepunkter, da tidligere forsøg har vist, at begge disse skadelige effekter forekommer efter udsættelse for kulstofnanorør, og at sværhedsgraden af disse reaktioner kan være afhængige af kulstofnanorørens fysisk-kemiske egenskaber (7,8). Vi undersøgte inflammation og DNA-skade i hunmus, som blev udsat for at en enkelt dosis (enten 0, 6, 18 eller 54 µg per mus) af en af de 10 typer flervæggede kulstofnanorør, som blev deponeret i lungerne på musene. Musene blev aflivet 1, 28 eller 92 dage efter udsættelsen, og lungerne blev undersøgt.

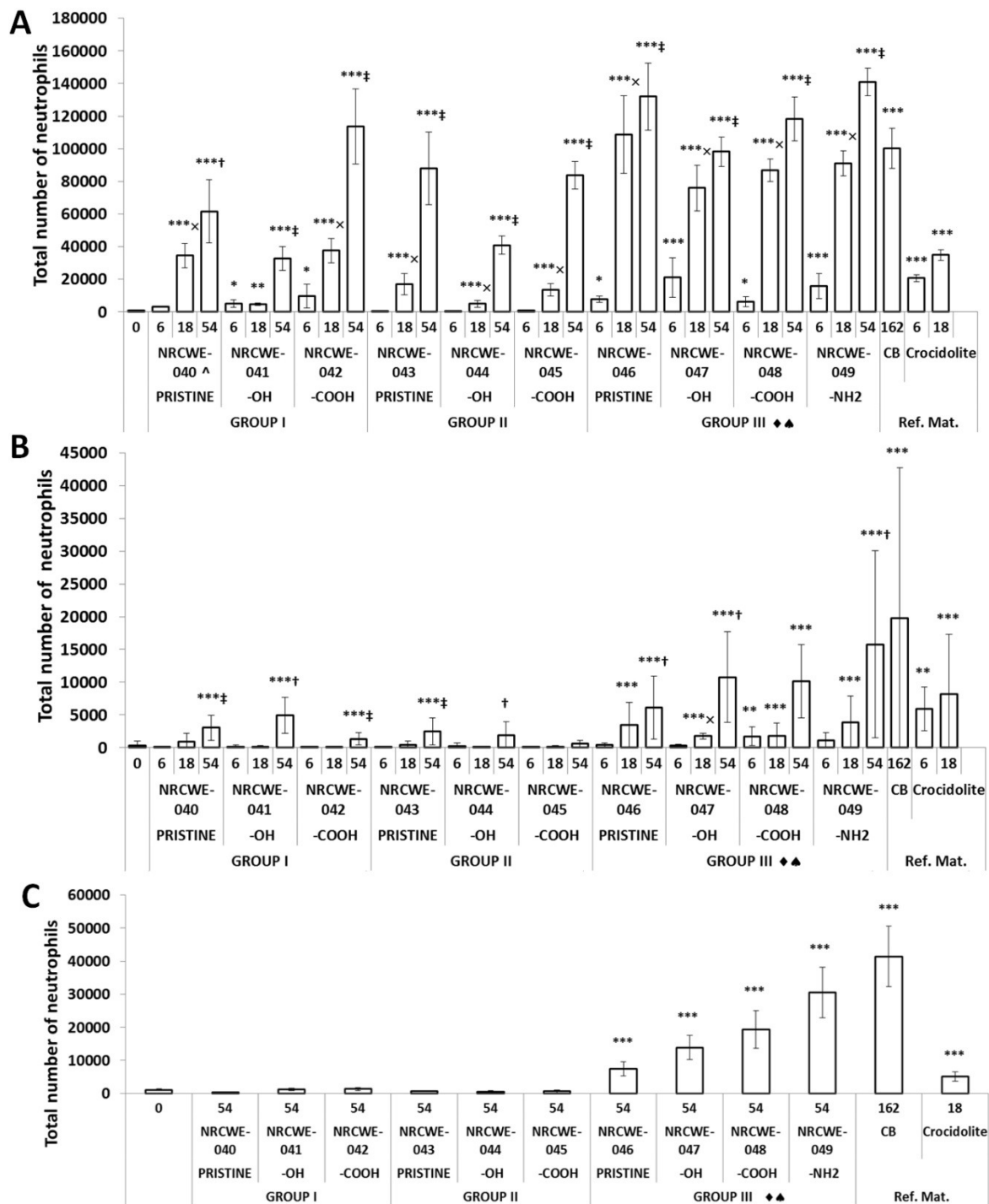
Inflammation blev målt som neutrofil influx ind i lungelumen, og vores undersøgelse viste, at der både var forskel i det inflammatoriske respons mellem grupperne (gruppe I-III) og mellem de forskellige typer af funktionalise-

ring (Figur 2). Alle typer kulstofnanorør udløste inflammation 1 dag efter eksponering, men styrken af det inflammatoriske respons var afhængig af dosis, således at en højere dosis resulterede i mere inflammation (Figur 2A). Samtidig udløste kulstofnanorørene i gruppe III overordnet et større inflammatorisk respons i forhold til gruppe I og II. Otteogtyve dage efter udsættelsen udløste alle, på nær den carboxylerede kulstofnanorørstype i gruppe II, et inflammatorisk respons (Figur 2B). Men for gruppe I og II var dette kun på den højeste dosis, hvorimod de lavere doser i gruppe III udløste et respons. Kun kulstofnanorør fra gruppe III udløste et inflammatorisk respons 92 dage efter eksponeringen (Figur 2C). Disse resultater viser, at kulstofnanorørene fra gruppe III er mere potente til at udløse inflammation sammenlignet med de andre grupper.

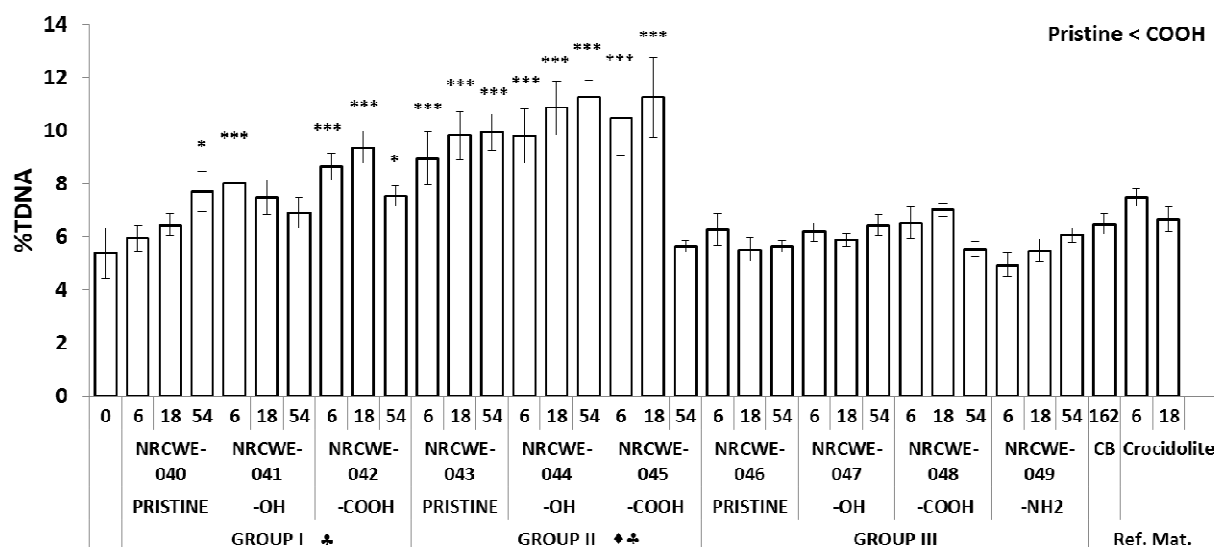
Vi målte DNA-skade i lungevævet og i lunge-skyllévæsken vha. Comet assayet, som kan detektere DNA-strengbrud. Vi observerede kun DNA-skade i lunge-skyllévæsken 1 dag efter udsættelsen. Her udløste udsættelsen for kulstofnanorør fra gruppe I og II DNA-skade, hvorimod kulstofnanorørene fra gruppe III ikke udløste DNA-skade (Figur 3). Modsat det vi observerede for inflammation, så var der ingen dosisafhængighed for DNA-skade. Det har vi ligeledes observeret i tidligere studier (7, 9, 10). I lungevævet så vi DNA-skade på dag 1 og dag 28, men kun efter eksponering for kulstofnanorør fra gruppe II (resultater ikke vist). Heller ikke her var der tydelig dosisafhængighed. Overordnet set udløste kulstofnanorørene fra gruppe II mest DNA-skade i både lungevæv og lunge-skyllévæske efter lungeudsættelse i forhold til de andre grupper.

Fysisk-kemiske determinanter

Vores resultater viste tydeligt, at der var forskel i de forskellige typer af kulstofnanorørs evne til at udløse både inflammation og DNA-skade. Næste skridt var at identificere, hvilke fysisk-kemiske egenskaber ved kulstofnanorørene, der kan forudsige disse forskelle. Til dette brugte vi en multipel regressionsanalyse,



Figur 2. Totalt antal neutrofile celler i lungeskyllvæsken efter udsættelse for kulstofnanorør og referencematerialer. Standardafvigelse er afbildet som fejllinjer. A) dag 1. B) dag 28. C) dag 92. *: Statistisk signifikant anderledes fra kontrolgruppen $p < 0.05$, **: Statistisk signifikant anderledes fra kontrolgruppen $p < 0.01$, ***: Statistisk signifikant anderledes fra kontrolgruppen $p < 0.001$. †: $54 > 6$ µg/ml, ‡: $54 > 6$ og 18 µg/ml, x: $18 > 6$ µg/ml. ^: større end ved -OH funktionalisering. ♦: større end gruppe I, ♣: større end gruppe II. Fra (14) gengivet med accept fra Taylor & Francis group.



Figur 3. DNA-skade i lungeskyllevæsken 1 dag efter udsættelse for kulstofnanorør og referencematerialer. Standardafvigelserne er afbildet som fejllinjer. *: Statistisk signifikant anderledes fra kontrolgruppen $p < 0.05$, ***: Statistisk signifikant anderledes fra kontrolgruppen $p < 0.001$. ♦: større end gruppe I, ♣: større end gruppe III. Fra (14), gengivet med accept fra Taylor & Francis group.

med hvilken vi kan bestemme effekten af de forskellige fysisk-kemiske egenskaber, når de andre egenskaber ikke ændres. De målte fysisk-kemiske egenskaber var: Overfladeareal, Fe, Mn, Ni, Co, diameter, længde, og graden af funktionalisering.

Vi ønskede at inkludere alle disse egenskaber som parametre i analysen, men var først nødt til at fastslå, om der var parvis afhængighed mellem nogle af parametrene, da dette vil påvirke regressionsanalysen. Et eksempel på sådan en parvis afhængighed er, at alle kulstofnanorørene med tyk diameter også havde forholdsvist højt indhold af Ni. Det ville derfor være umuligt at fastslå, om en evt. effekt skyldtes diameteren eller indholdet af Ni.

Vores indledende analyse viste, at der var en gruppe af parametre, som ikke kunne adskilles: Overfladeareal, diameter, Mn, Co, og Ni. Disse blev derfor inkluderet som en samlet gruppe. Overfladearealet blev valgt som repræsenterende variabel, da denne kunne forklare mest af variationen i datasættet. Både længde, Fe og graden af funktionalisering viste sig at være uafhængige af de andre parametre, så til den multiple regressionsanalyse havde vi følgende

parametre: Overfladeareal, længde, Fe, graden af funktionalisering og dosis.

Vi udførte kun multipel regressionsanalyse på de tidspunkter, hvor vi havde set en signifikant stigning i de to biologiske endepunkter. Det betød alle dage for inflammation, dag 1 for DNA-skade i lungeskyllevæsken, og dag 1 og 28 for DNA-skade i lungevævet (Tabel 1). Den multiple regressionsanalyse for inflammation viste, at en forøgelse af overfladearealet resulterede i mere inflammation på alle de undersøgte dage, således at kulstofnanorør med stort overfladeareal er mere potente med hensyn til at udløse en mere kraftig inflammation ved lungeudsættelse i forhold til typer med et mindre overfladeareal. En sådan sammenhæng mellem overfladeareal og inflammation er tidligere blevet vist for runde nanopartikler (11-13). Derudover vil en stigende længde resultere i mere inflammation på dag 28, hvorimod en større grad af funktionalisering vil resultere i mindre inflammation. Samtidig viste regressionsanalysen, at øget dosis resulterede i mere inflammation, hvilket stemmer godt overens med vores tidligere observationer (Figur 2).

Inflammation					DNA skade				
I lungeskyllevæsken					I lungeskyllevæsken				
Dag	Parameter	Multiplikativ effekt	Konfidensgrænser	P-værdi	Dag	Parameter	Multiplikativ effekt	Konfidensgrænser	P-værdi
1	Per fordobling i dosis	2.763	2.286 – 3.199	<.0001	1	Per fordobling i dosis	1.013	0.988 – 1.037	0.307
	Per fordobling i Fe ₂ O ₃	0.927	0.858 – 1.002	0.0562		Per fordobling i Fe ₂ O ₃	1.006	0.994 – 1.019	0.309
	Per fordobling i OH	0.869	0.718 – 1.053	0.151		Per fordobling i OH	1.028	0.998 – 1.060	0.069
	Per fordobling i længde	1.164	0.776 – 1.746	0.462		Per fordobling i længde	1.051	0.989 – 1.117	0.108
	Per 25% forskel i overfladeareal	1.212	1.070 – 1.373	0.003		Per 25% forskel i overfladeareal	0.884	0.864 – 0.904	<.0001
28	Per fordobling i dosis	4.342	3.360 – 5.611	<.0001	I lungevævet				
	Per fordobling i Fe ₂ O ₃	0.951	0.832 – 1.086	0.457	Dag	Parameter	Multiplikativ effekt	Konfidensgrænser	P-værdi
	Per fordobling i OH	0.394	0.278 – 0.558	<.0001	1	Per fordobling i dosis	0.999	0.965 – 1.034	0.948
	Per fordobling i længde	3.537	1.782 – 7.020	0.0003		Per fordobling i Fe ₂ O ₃	0.999	0.982 – 1.018	0.999
	Per 25% forskel i overfladeareal	1.908	1.528 – 2.383	<.0001		Per fordobling i OH	1.057	1.010 – 1.106	0.016
				Per fordobling i længde		0.870	0.792 – 0.954	0.003	
				Per 25% forskel i overfladeareal		0.910	0.884 – 0.937	<.0001	
92	Per fordobling i Fe₂O₃	0.657	0.503 – 0.858	0.003	28	Per fordobling i dosis	1.022	0.989 – 1.056	0.196
	Per fordobling i OH	1.214	0.650 – 2.266	0.538		Per fordobling i Fe ₂ O ₃	1.009	0.992 – 1.026	0.324
	Per fordobling i længde	2.176	0.603 – 7.850	0.230		Per fordobling i OH	1.052	1.008 – 1.097	0.020
	Per 25% forskel i overfladeareal	3.053	1.942 – 4.800	<.0001		Per fordobling i længde	1.094	1.003 – 1.193	0.044
					Per 25% forskel i overfladeareal	0.962	0.935 – 0.989	0.006	

Tabel 1. Venstre: Fysisk-kemiske parametre og deres indflydelse på inflammation i lungeskyllevæsken efter lungeeksponering i en multipel regressionsanalyse. Højre: Fysisk-kemiske parametre og deres indflydelse på DNA-skade i lungeskyllevæsken og lungevævet efter lungeeksponering i en multipel regressionsanalyse. Signifikante p-værdier ($P \leq 0.01$) er fremhævet med fed font.

Som tidligere fundet for andre nanomaterialer var der ingen sammenhæng mellem forøget dosis og DNA-skade i lungeskyllevæske og lungevæv (Tabel 1). En forøgelse af overfladeareal resulterede derimod i mindre DNA-skade. Dette skyldes højst sandsynligt den tætte sammenhæng mellem overfladeareal og diameter, hvor en større diameter medfører et

mindre overfladeareal. Så den effekt af overfladearealet, som vi observerer, stammer sandsynligvis fra en effekt af diameteren, så tykkere kulstofnanorør giver mere DNA-skade. Derudover viste analysen også, at en større længde resulterede i mindre DNA-skade i lungevævet på dag 1 (Tabel 1).

Design af ufarlige kulstofnanorør?

Med baggrund i resultaterne fra dette studie, så burde man kunne designe kulstofnanorør, som udløser lidt eller ingen lungeinflammation efter eksponering. De skal have et lille overfladeareal og være korte og funktionaliserede. Men det er netop de fysiske-kemiske egenskaber, som vi identificerede som årsager til forøget DNA-skade. Det kan få en til at stille spørgsmålstegn ved, om det er muligt at designe ufarlige kulstofnanorør. Hvis kulstofnanorør er tynde, så vil de resultere i mere inflammation og følgevirkningerne deraf, f.eks. større risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom (7,8). Er de i stedet tykke, så vil de udløse mere DNA-skade efter udsættelse, hvilke kan føre til mutationer og kræft. Ingen af disse scenarier er specielt ønskværdige. Det er derfor nødvendigt med flere studier med et endnu større panel af kulstofnanorør, hvis vi skal tættere på målet om at designe ufarlige kulstofnanorør.

Yderligere oplysninger:

Sarah Søs Poulsen

spo@nrcwe.dk

Denne artikel er baseret på resultater publiceret i *Nanotoxicology*:

”Multi-walled carbon nanotube physicochemical properties predict pulmonary inflammation and genotoxicity” (14), som er tilgængelig på Pubmed. DOI: 10.1080/17435390.2016.1202351.

Referencer

1. Donaldson K, Aitken R, Tran L, Stone V, Duffin R, Forrest G et al. *Carbon nanotubes: a review of their properties in relation to pulmonary toxicology and workplace safety*. *Toxicol Sci* 2006;92:5-22.
2. Donaldson K, Murphy FA, Duffin R, Poland CA. *Asbestos, carbon nanotubes and the pleural mesothelium: a review of the hypothesis regarding the role of long fibre retention in the parietal pleura, inflammation and mesothelioma*. *Part Fibre Toxicol* 2010;7:5. DOI: 10.1186/1743-8977-7-5.
3. Hamilton RF, Jr., Wu Z, Mitra S, Shaw PK, Holian A. *Effect of MWCNT size, carboxylation, and purification on in vitro and in vivo toxicity, inflammation and lung pathology*. *Part Fibre Toxicol* 2013;10:57. DOI: 10.1186/1743-8977-10-57.
4. Liu D, Yi C, Zhang D, Zhang J, Yang M. *Inhibition of proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells by carboxylated carbon nanotubes*. *ACS Nano* 2010;4:2185-95.
5. Sayes CM, Liang F, Hudson JL, Mendez J, Guo W, Beach JM et al. *Functionalization density dependence of single-walled carbon nanotubes cytotoxicity in vitro*. *Toxicol Lett* 2006;161:135-42. DOI:10.1016/j.toxlet.2005.08.011.
6. Ursini CL, Cavallo D, Fresegna AM, Ciervo A, Maiello R, Buresti G et al. *Comparative cytogenotoxicity assessment of functionalized and pristine multiwalled carbon nanotubes on human lung epithelial cells*. *Toxicol In Vitro* 2012;26:831-40. DOI:10.1016/j.tiv.2012.05.001.
7. Poulsen SS, Saber AT, Williams A, Andersen O, Kobler C, Atluri Ret al. *MWCNTs of different physicochemical properties cause similar inflammatory responses, but differences in transcriptional and histological markers of fibrosis in mouse lungs*. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015;284:16-32. DOI:10.1016/j.taap.2014.12.011.
8. Poulsen SS, Saber AT, Mortensen A, Szarek J, Wu D, Williams A et al. *Changes in cholesterol homeostasis and acute phase response link pulmonary exposure to multi-walled carbon nanotubes to risk of cardiovascular disease*. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015;283:210-22. DOI:10.1016/j.taap.2015.01.011.
9. Bourdon JA, Saber AT, Jacobsen NR, Jensen KA, Madsen AM, Lamson JS et al. *Carbon black nanoparticle instillation induces sustained inflammation and genotoxicity in mouse lung and liver*. *Part Fibre Toxicol* 2012;9:5. DOI: 10.1186/1743-8977-9-5.

-
10. Wallin H, Kyjovska ZO, Poulsen SS, Jacobsen NR, Saber AT, Bengtson S et al. *Surface modification does not influence the genotoxic and inflammatory effects of TiO₂ nanoparticles after pulmonary exposure by instillation in mice.* Mutagenesis 2016. doi: 10.1093/mutage/gew046
 11. Duffin R, Tran L, Brown D, Stone V, Donaldson K. *Proinflammatory effects of low-toxicity and metal nanoparticles in vivo and in vitro: highlighting the role of particle surface area and surface reactivity.* Inhal Toxicol 2007;19:849-56.
 12. Nakanishi J, Morimoto Y, Ogura I, Kobayashi N, Naya M, Ema M et al. *Risk Assessment of the Carbon Nanotube Group.* Risk Anal 2015;35:1940-56.
 13. Sager TM, Castranova V. *Surface area of particle administered versus mass in determining the pulmonary toxicity of ultrafine and fine carbon black: comparison to ultrafine titanium dioxide.* Part Fibre Toxicol 2009;6:15.
 14. Poulsen SS, Jackson P, Kling K, Knudsen KB, Skaug V, Kyjovska ZO et al. *Multi-walled carbon nanotube physicochemical properties predict pulmonary inflammation and genotoxicity.* Nanotoxicology 2016;10:1263-1275. DOI: 10.1080/17435390.2016.1202351.

Krebsdyr i dansk grundvand og i danske vandforsyningsanlæg

Af Walter Brüsch, Danmarks Naturfredningsforening

Indledning

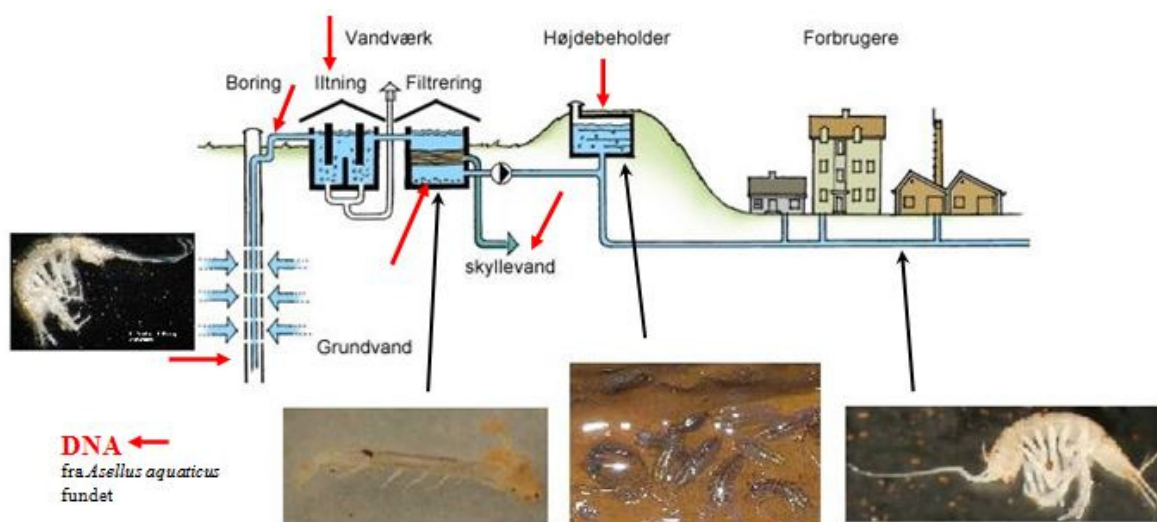
En grundvands- og rentvandsfauna med små krebsdyr er tilpasset de specielle og ekstreme forhold, der både findes i grundvand og i vandforsyningernes ledningsnet og vandbeholdere. I grundvandet og i vand i ledningssystemet overlever dyrene i vand med et ganske lille næringsindhold, i totalt mørke og i 8-10° C koldt vand.

DNA er anvendt til at beskrive oprindelsen af isopoden *Asellus aquaticus*, i rent vand og grundvand forskellige steder i Danmark. Fig. 1 viser, hvor *Asellus aquaticus* er fundet, og hvor der er fundet DNA fra *Asellus aquaticus* (1).

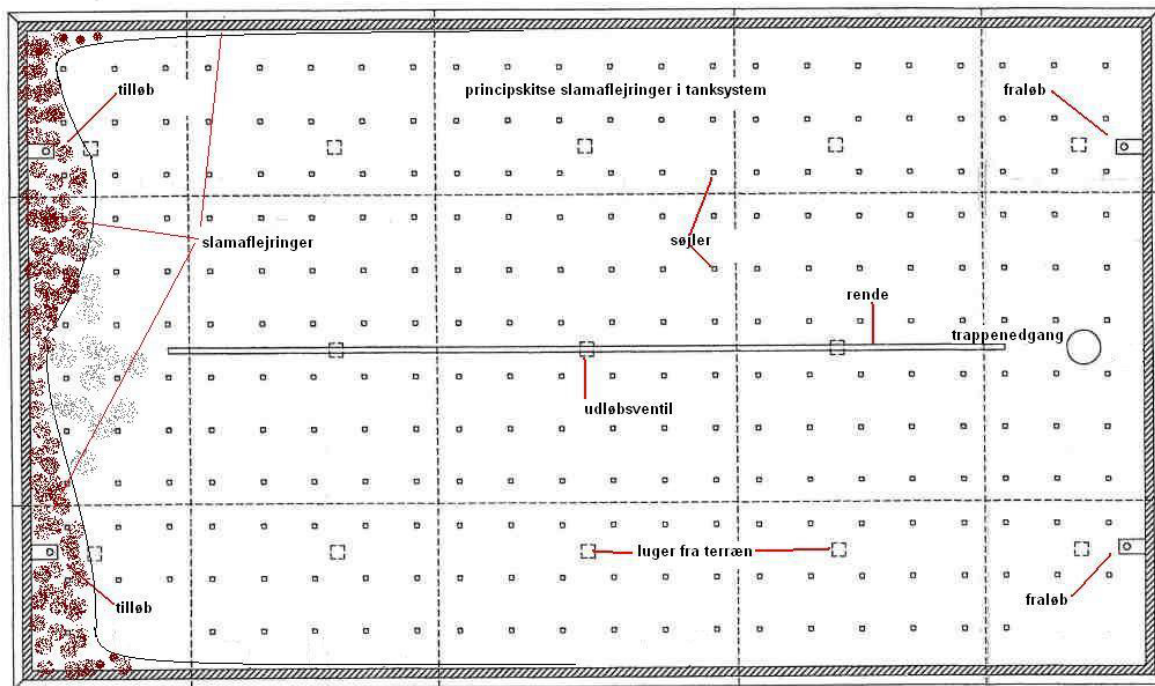
Grundvandsdyr

Vandbænkebideren, *Asellus aquaticus*, er almindelig i danske og europæiske vandløb og søer, og *Asellus aquaticus* findes overalt i dansk og europæisk grundvand.

I overfladevand kan krebsdyrene blive op til ca. 20-25 mm lange, og dyrene har oftest en kraftig mørkebrun pigmentering. I modsætning hertil er *Asellus aquaticus* fra grundvand og ledningssystemerne i København uden eller næsten uden pigment, og dyrene bliver sjældent større end 10 mm.



Figur 1. Forekomst og fund af *Asellus aquaticus* og DNA fra *Asellus aquaticus* i vandværkssystemer. Levende krebsdyr og dele af disse er fundet i højdebeholdere, i ledningssystemer, i skyllevand fra de biologisk aktive jernfiltre og i højtliggende grundvand. *Asellus aquaticus* DNA (røde pile) er fundet i sediment fra klaringstanke, i filtre, i vakuumbeholdere mellem borer og vandværk, i højdebeholdere og i ledningsnet. *Asellus aquaticus* er også fundet i gravede brønde i højtliggende grundvandsmagasiner, og der er fundet DNA fra *Asellus* på bunden af dybe vandværksboringer. Vandværksfigur fra <http://danva.dk>. Fotos: W. Brüsch.



Figur 2. Rentvandstank (ca. 20.000 m³) med aflejringer af sediment, pellets og partikler omkring tilløbene i tanken. Foto: sedimentet aflejret omkring et tilløb. Sedimenter er sammensat af jernoxider, kalkflager og pellets. Foto: W. Brüsich.

Asellus aquaticus er indsamlet i højtliggende grundvand (2), hvor dyrene er tilpasset et miljø, der minder om det, der findes i højdebeholdere og i drikkevandsledninger, hvor der findes en stabil vandtemperatur på 8 - 10°C, fuldstændigt mørke, næsten ingen næring, og hvor der kun lever ganske få dyr.

Ægte stygobionter/grundvandsdyr er hvide, blinde, uden pigmenter og har ofte en lille tynd langstrakt krop tilpasset dyrenes levesteder. Grundvandsdyr har generelt et lavt stofskifte og lever længere end tilsvarende arter i vandløb. *Asellus aquaticus* er i stand til at leve i vand med ekstremt lave iltkoncentrationer uden at tage varig skade. Dette betyder, at arten overlever i både højtliggende og dybtliggende grundvandsmagasiner.

I overfladevand spiser *Asellus aquaticus* stort set alle typer organisk materiale. De fundne *Asellus aquaticus* i vandforsyningerne afgræsser den biofilm, som findes på alle flader i tankanlæg og på indersiden af vandrør.

De græssende *Asellus aquaticus* og den øvrige fauna omsætter det organiske stof, der findes i højdebeholderne, og har formodentlig stor betydning ved nedbrydning og omsætning af organisk stof, herunder mulige skadelige stoffer samt ved deres græsning af bakterier og andre småorganismer i vandforsyningernes biofilm (1,3,4).

Undersøgelser af højdebeholdere viser, at faunaen er mere righoldig omkring vandtilløbene i højdebeholderne, hvor der bundfældes store mængder sediment, når indløbsvandet ledes ind i næsten stillestående vand i beholderne, figur 2. I sedimentet omkring tilløbsrørene lever en særlig righoldig fauna.

I de undersøgte københavnske tankanlæg er alle synlige små flokke *Asellus aquaticus* indsamlet, samt en del løsgående dyr fra pytter. I den tank, hvor der blev samlet flest *Asellus aquaticus* blev der indsamlet omkring 3-500 levende *Asellus aquaticus*, men der kan have været ca. fire gange flere dyr i små pytter på

tankbunden, figur 3. Da en tank rummer ca. 20.000 m³ vand, vil tætheden af dyr være ca. 0,1 dyr/m³, hvilket er langt lavere end i Tyskland, hvor der kan findes op til 2.500 dyr/m³ (5).

De få dyr i danske anlæg skyldes formodentlig, at indholdet af organisk stof i både grund- og drikkevand er lille, og at der derfor kun er ganske lidt næring tilstede i form af biofilm på overfladerne i ledningssystemet og i tankanlæggene.

Det må derfor forventes, at antallet af *Asellus aquaticus* er ganske lille i de fleste vandværkers ledningssystemer i Danmark, også selv om *Asellus aquaticus* tilsyneladende er i stand til at klare sig under helt ekstreme forhold.

Asellus aquaticus i Københavnsområdets drikkevand er gennemsigtige eller kun svagt pigmenterede. Da krebsdyrene ydermere er immobile i tømte højdebeholdere kræves nogen øvelse i at få øje på dyrene. Det mest iøjnefaldende træk er en række lyse "pletter" under dyrenes gennemsigtige ryg og haleplader, der reflekterer lys. Når vandet tømmes ud af et tanksystem, vil de bundlevende dyr søge hen mod småpytter eller områder, hvor der strømmer lidt vand fra utætte ventiler (figur 3).

Omkring tilløbene, hvor der findes en del sediment, findes mange lange dyr, mens antallet af lange dyr falder des længere man bevæger sig ned mod beholderens fraløb, (figur 4). Dette hænger sammen med, at biofilmen på tankens overflader er mere veludviklet tæt ved tilløbet (1).

Asellus aquaticus producerer karakteristiske stribede pellets. Det er derfor alene ved hjælp af disse pellets let at vurdere, om dyrene er eller har været til stede i et rørsystem (figur 5). En anden enkel metode er at lede efter de flugt- og krybespor, dyrene efterlader i sedimentet, når tankene tømmes for vand.



Figur 3. Klynge af *Asellus aquaticus* samlet i en smule strømmende vand ved et tilløb. Dyrene har søgt sammen til et område, hvor en smule vand løber fra en utæt ventil. Foto: W. Brüsch

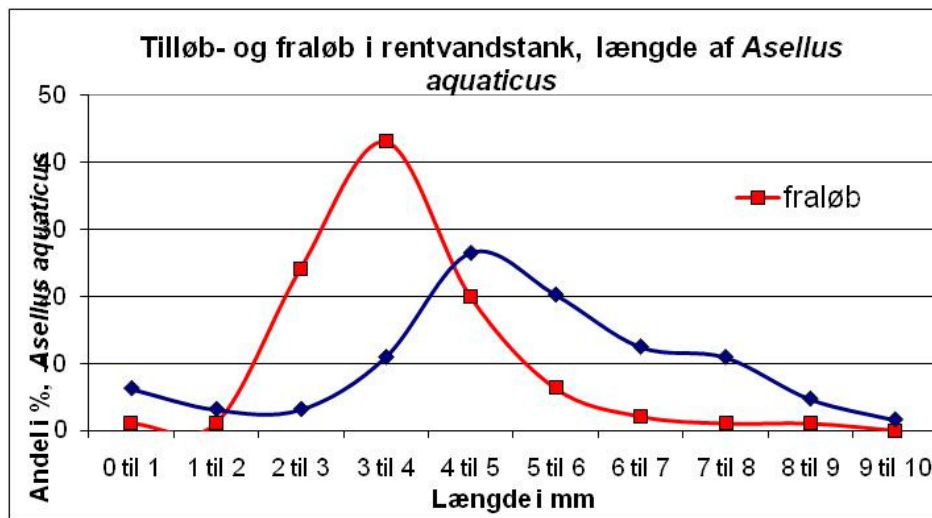
Bakterielle undersøgelser og protozoer

Der blev ikke konstateret patogene bakterier i indsamlede *Asellus aquaticus* eller i det organiske materiale fra de københavnske højdebeholdere, der blev testet, og tilsvarende blev der ikke fundet bakterier i *Asellus aquaticus* fra TREFOR Vand. Biofilmprøver fra tankanlægget viste, at antallet af dyrkbare bakterier faldt gennem tanken fra ca. 26 millioner/gram biofilm ved tilløbet/indløbet over fire millioner i midten af tanken og til to millioner/gram biofilm ved tankens fraløb. Dette bekræfter, at koncentrationen af næringsstoffer til at understøtte vækst af bakterier er højest ved tankens tilløb. Protozotællingerne viste, at der fandtes protozoer i et antal $>5.6 \times 10^7$ pr. g. biofilm (1).

DNA

DNA fra *Asellus aquaticus* blev anvendt til karakterisering af populationer, samt til påvisning af DNA fra *Asellus aquaticus* i sediment opsamlet fra bunden af vandværksboringer, filtre og rørsystemer. DNA viste, at der i de københavnske højdebeholdere er tale om én enkelt population, hvor dyrene har ens arvemateriale, mens dyr fra Fyn kan opdeles i to individuelle populationer, der formentlig har forskellige oprindelser fra to forskellige lokaliteter, hvor dyrene er indvandret i drikkevandsystemet ved uafhængige hændelser.

Sammenligning af DNA fra dyr indsamlet i overfladevand, kilder/grundvand samt fra vandforsyningerne viser, at alle dyr er nært beslægtede, idet de kun adskilles af få enkeltmutationer i arvematerialet.



Figur 4. Andel *Asellus aquaticus* i forskellige længdeintervaller, (kroplængde) i to populationer samlet ved henholdsvis tilløb og fraløb. n- tilløb 64, n- fraløb 95.

DNA fra prøver fra 11 lokaliteter i vandværks-systemer på Sjælland og tre fynske prøver viste, at alle prøver indeholdt DNA fra *Asellus aquaticus*. De fleste dog i små mængder, svarende til DNA fra under ét dyr pr. kg filter-sediment. Undtaget herfra er tilbageskyls-sediment fra et fynsk vandværk, der indeholdt DNA svarende til ca. 32 dyr pr. kg sediment.

Der blev udtaget sediment fra bunden af en række boringer på Sjælland ved tre forskellige lokaliteter, hvorfra der blev ekstraheret DNA. Da *Asellus aquaticus* formodentlig forekommer meget spredt i grundvandsmagasinerne, var det ikke muligt at kvantificere antal dyr pr. gram sediment opsamlet fra bunden af boringerne, men der blev påvist DNA fra *Asellus aquaticus* i to boringer. Der blev fundet DNA i både boringer og i vakuumbeholdere efter boringerne på Sjælland, hvor DNA formodentlig stammer fra dyr i de øvre iltede dele af grundvandsmagasiner. Man kan forestille sig, at *Asellus aquaticus* søger mod boringer, hvor der er en smule ilt øverst i indtaget, for der at afgræsse biofilmen i boringerens øvre del.

Da særligt de juvenile dyr kan overleve næsten anaerobe forhold, vil dyr eller æg lejlighedsvis

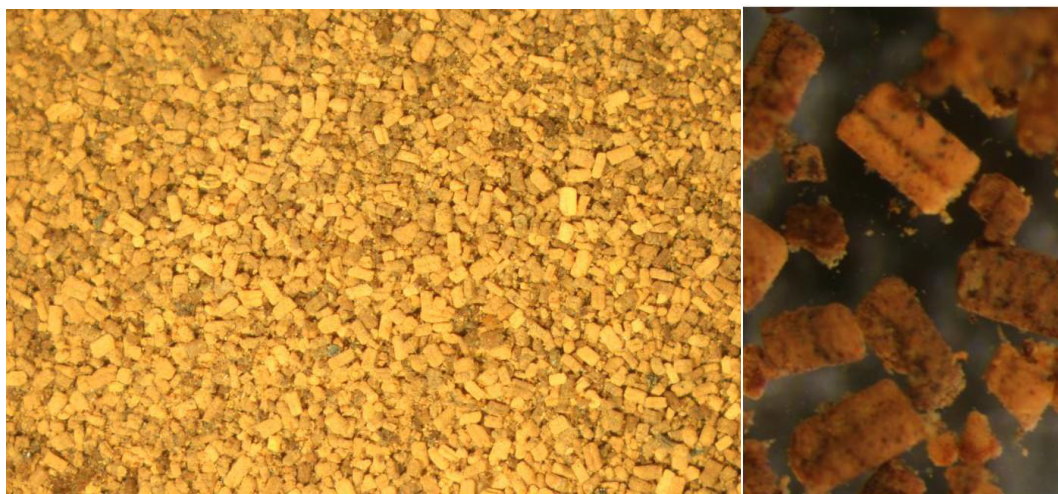
kunne transporteres fra boringerne til vandværkernes beluftningsanlæg og derfra vandre videre ud i ledningssystemerne.

Kan eller skal man fjerne krebsdyrene?

Undersøgelser af både tilløbsrør og afløbsrør i højdebeholderne og af ledningsnettet viser, at denne "glemte" fauna findes alle steder. Dette betyder, at det ikke er muligt at fjerne faunaen fra vandforsyningssystemet, selvom man fjerner dyrene i højdebeholderne, med mindre drikkevandet i ledningssystemerne behandles med gift eller med CO₂ (5,6). Behandling med klor eller ozon har ingen effekt med mindre der anvendes endog meget høje koncentrationer, mens fysiske indgreb som rørsputninger ikke har blivende effekt.

I Tyskland arbejdes der også med at fjerne fødegrundlaget, dvs. indholdet af organisk stof i drikkevandet, der kan være indvundet fra overfladevand (5).

Da der allerede i dag i Danmark indvindes grundvand med et meget lille indhold af opløst organisk stof, er dette ikke en farbar vej. En anden metode, som nævnes i de tyske undersøgelser, er at udskifte gamle rørsystemer med



Figur 5. *Asellus aquaticus* pellets fra sediment ved tilløb i tank. De enkelte pellets er ca. 0,1- 0,2 mm med karakteristiske længde sribning. Fotos: W. Brüsich.

glatte rør, der ikke danner samme grobund for biofilm. Den mindre mængde biofilm betyder, at antallet af dyr bliver mindre, men dyrene forsvinder ikke fra rørsystemerne. Dette er også set i Danmark, hvor der kun findes få dyr i plastrør, mens antallet af dyr er større i jernrør (7).

Ifølge (5) har forekomsten af *Asellus* har været kendt helt fra 1850erne i Tyskland, og man har gennem lang tid undersøgt både grundvands- og drikkevandsfaunaer (8,9).

Nogle mener, at grundvandsdyrene, som kan findes i ledningsnettet i Tyskland, er en fordel for vandkvaliteten (6), og at dyrene kan anvendes som en bioindikator for rent vand. Argumentet er, at denne fauna altid har eksisteret i grundvandsmagasinerne, og at vandet siver ned gennem biologisk aktive jordlag, hvor bakterier og fauna fjerner opløste stoffer, patogene bakterier og vira.

I Danmark sikrer den samlede fauna i rodzonen, i den umættede zone og i grundvandsmagasinerne muligheden for at indvinde rent grundvand, hvor uønskede stoffer er omsat, og det er formodentlig ganske ufarligt, at denne bemærkelsesværdige fauna findes i vandforsyningssystemerne, hvor faunaen snarere er et sundhedstegn.

Denne artikel bygger på en rapport (1) udgivet af Danmarks og Grønlands Geologiske Undersøgelse, GEUS i 2014.

Yderligere information:

Walter Brüsich

wb@dn.dk

Referencer

1. Brüsich W, Fredslund LV, Bech TB, Jacobsen CS. *Ny fauna fundet i dansk grundvand og i danske drikkevandsanlæg. Beskrivelse af faunaen og DNA karakterisering af rentvands-, overfladevands- og grundvandsdyr.* Danmarks og Grønlands Geologiske Undersøgelse, GEUS, rapport 2014/50.
2. Brüsich W. *Den gemte fauna.* Vandforsynings- teknik 52. DANVA. Dansk vand- og spildevandsforening, 2003, p 102-103.
3. Christensen SCB, Arvin E, Nissen E, Albrechtsen H. *Asellus aquaticus as a potential carrier of Escherichia coli and other coliform bacteria into drinking water distribution systems.* Int J Environ Res Public Health 2013;(10, 3):845-55.

-
4. Christensen SCB, Esbjørn A, Albrechtsen H. *Microbial water quality in clean water tanks following inspection and cleaning*. 2014. Abstract from 9th Nordic Drinking Water Conference, Helsinki, Finland.
 5. Limno-Plan. *Die Wasserassel (Asellus aquaticus) in Wasserversorgungsanlagen. Studie für die Dahme-Nuthe Wasser*. Abwasserbetriebsgesellschaft mbH. Limno-Plan BbR, Bauernweg 8, 15741 Bestensee, Deutschland, 2001.
 6. GWF-Wasser. *Wenn Krebse durch die Wasserleitung krabblen*. GWF-Wasser Juli/August 2009, s 546.
 7. Brüsch W. *Undersøgelse at makrofauna i ledningsnet i Brønshøj og på Amager*. GEUS-NOTAT 2014, nr. 05-VA-14-02.
 8. Stein H, Kellermann C, Schmidt SI, Brielmann H, Steube C, Berkhoff SE, Fuchs A, Hahn HJ, Thulin B, Griebler C. *The potential use of fauna and bacteria as eco-logical indicators for the assessment of groundwater quality*. J Environ Monit 2010;12:242–54.
 9. Griebler C, Stein H, Kellermann C, Berkhoff S, Brielmann H, Schmidt S, Selesi D, Steube C, Fuchs A, Hahn HJ. *Ecological assessment of groundwater ecosystems - Vision or illusion?* Ecol Eng 2010;36:1174–90.

Effects on male reproductive function of phthalates and other environmental xenobiotics in humans

Af Ina Olmer Specht, Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Background and aim

Infertility is a prevalent problem in the Western world (1). Male factors contribute to infertility in roughly half of the couples attending infertility examinations. Semen has for decades been used as a biomarker of male fecundity with the most important semen characteristics being sperm concentration, motility, morphology and semen volume (2). Due to easy and inexpensive access to semen, much knowledge has accumulated regarding occupational and life-style risk factors and male reproductive function (3). Still reasons for infertility are unknown in approximately 10-20% of infertile couples (4,5).

The number of environmental xenobiotics have raised dramatically the last approximately 50 years, and are measurable in the environment, wildlife and the human body (6). By interfering with the endocrine system some environmental xenobiotics have in experimental studies been found to be reproductive toxicants, like phthalates, perfluoroalkyl substances (PFASs) and hexachlorobenzene (HCB). These xenobiotics are ubiquitously found in our surrounding environment due to their use in industries and are measurable in a high percentage of study populations (7-12). Still, evidence of disrupted semen quality and reproductive hormones in humans is limited (13), and other possible biomarkers, like fragmented DNA and cell death (apoptotic) markers, might be target points for xenobiotics.

Overall, this PhD thesis aimed to investigate known and possible biomarkers of male reproductive function in the context of environmental xenobiotics. The specific objectives were to:

1. investigate demographic, hormonal and seminal correlates of the expression of the pro-apoptotic marker Fas and the anti-apoptotic marker Bcl-xL in sperm (Study I).
2. conduct a systematic review of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and diisononyl phthalate (DiNP) exposure and male reproductive function in humans (Study II).
3. to investigate the effects of selected environmental xenobiotics on male reproductive function, namely:
 - a. DNA damage and apoptosis in spermatozoa (Studies III, IV).
 - b. Sperm quality (Studies IV, V).
 - c. Circulating levels of male reproductive hormones (Studies III, IV, V).
 - d. Time to pregnancy (TTP) (Study VI).

Methods

A cross-sectional sample of 938 pregnant women and 602 spouses from Greenland, Poland and Ukraine were enrolled between 2002 and 2004. The men and women gave blood samples and were interviewed, and the men gave a semen sample. The xenobiotics were measured in serum by either Liquid chromatography tandem mass spectrometry (phthalates and PFAS) or Gas chromatography mass spectrometry (HCB). In studies V and VI serum concentrations of the DEHP metabolites as well as the DiNP metabolites were summarized on a molar basis to provide an estimate of the internal concentration of the mother compounds, DEHP and DiNP, respectively (Proxy-DEHP and Proxy-DiNP). Further, we made a systematic literature review of the two phthalates, DEHP and DiNP, and male reproductive function according to the PRISMA criteria, using MEDLINE and EMBASE.

Table 1. Demographic information, semen characteristics and reproductive hormones presented in medians for men, and if relevant for women, in the three study populations.

	Greenland		Poland		Ukraine	
	women	men	women	men	women	men
N	448	196/160	203	190/146	287	203/95
Age(years)	26	31	28	30	23	25
Body mass index (%)						
≤20	12	3	34	2	33	5
20-25	51	43	56	42	54	56
≥25	36	53	9	55	13	38
Smoking (%)	73	73	18	27	23	67
DFI (%) (marker of DNA damage)	-	8	-	10	-	11
TUNEL positive (%) (marker of DNA damage)	-	3	-	13	-	7
Fas (%)	-	19	-	42	-	17
Bcl-xL (%)	-	11	-	9	-	76
Total sperm count (x10 ⁶)	-	184	-	197	-	179
Concentration (mill/mL)	-	53	-	64	-	59
Volume(g)	-	3	-	4	-	3
Normal morphology (%)	-	6	-	6	-	7
Motility c+d (%)	-	40	-	36	-	45
Testosterone (nmol/mL)	-	14	-	13	-	18
Estradiol (pmol/mL)	-	65	-	69	-	79
LH (IU/L)	-	4	-	4	-	4
FSH (IU/L)	-	4	-	4	-	3
Inhibin B (ng/L)	-	181	-	153	-	186
SHBG (nmol/mL)	-	28	-	22	-	27
Free Androgen Index	-	52	-	56	-	67

Results and discussion

Characteristics of the three study populations are presented in Table 1.

Exposure levels differed for all contaminants between study site except for the phthalate metabolites 7oxo-MMeOP and 7cx-MMeOP. PFOS was the PFAS with the highest serum levels. For the phthalate DEHP, 5cx-MEPP was the metabolite which was found in the highest levels, and 7cx-MMeOP was the DiNP metabolite which presented with the highest

serum levels. DEHP and DiNP metabolites levels were higher in men than in women.

In Study I of apoptotic markers on ejaculated spermatozoa, sperm concentration, total sperm count and motility were positively correlated with the pro-apoptotic marker Fas, whereas sperm head defects, FSH, testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) were negatively correlated with Fas. These results point toward an impaired semen quality when the men had low levels of Fas positivity and were contrary to results observed in infertility clients (14,15).

Table 2. Summarized adjusted results from the Studies III-V. Only results of outcomes where the results reached statistical significance in at least one study site are shown, additional results can be found in the thesis.

Study	Exposure chemical	Outcome	Study site	log β	95% CI
III	PFOA	SHBG	Greenland	0.14	-0.04;0.31
			Poland	0.35	0.13;0.56*
			Ukraine	0.02	-0.05;0.10
III	PFOA	TUNEL	Greenland	0.53	0.14;0.93*
			Poland	-0.18	-0.66;0.29
			Ukraine	-0.12	-0.39;0.16
IV	HCB	Bcl-xL	Greenland	0.08	-0.33;0.49
			Poland	0.80	0.12;1.47*
IV	HCB	SHBG	Greenland	-0.03	-0.11;0.05
			Poland	0.11	-0.02;0.24
IV	HCB	Free androgen index	Greenland	0.03	-0.05;0.11
			Poland	-0.10	-0.20;0.01
			Ukraine	-0.09	-0.16;-0.02*
V	Proxy-DEHP	Volume	Greenland	0.01	-0.12;0.14
			Poland	-0.05	-0.23;0.12
			Ukraine	-0.15	-0.24;-0.05*
			Overall	-0.09	-0.15;-0.02*
V	Proxy-DEHP	Total sperm count	Greenland	-0.01	-0.30;0.28
			Poland	-0.53	-0.98;-0.08*
			Ukraine	-0.11	-0.27;0.05
V	Proxy-DEHP	Testosterone	Greenland	-0.11	-0.21;-0.01*
			Poland	-0.02	-0.19;0.15
			Ukraine	-0.06	-0.12;0.01
			Overall	-0.07	-0.12;-0.02*
V	Proxy-DiNP	Testosterone	Greenland	-0.13	-0.24;-0.03*
			Poland	-0.13	-0.27;0.03
			Ukraine	-0.04	-0.08;-0.002*
			Overall	-0.06	-0.10;-0.02*
V	Proxy-DiNP	SHBG	Greenland	0.03	-0.07;0.12
			Poland	-0.16	-0.34;0.02
			Ukraine	-0.05	-0.10;-0.01*
			Overall	-0.06	-0.10;-0.01*

*=p<0.05

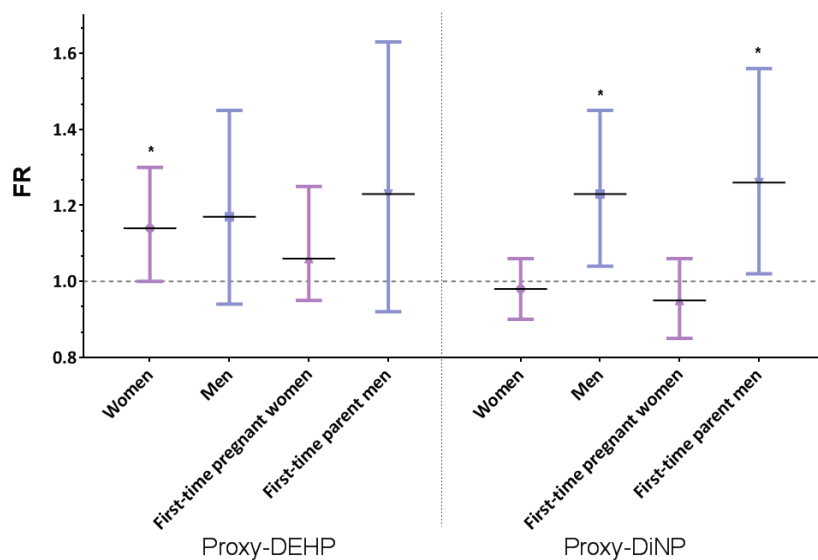


Figure 1. Adjusted fecundability ratios (FR) and 95 % CI according to serum levels of Proxy-DEHP and -DiNP in men and women in the overall analysis on a continuous scale.

In the systematic review (Study II) 22 papers were included. Papers investigating reproductive hormones reported lower levels of testosterone with high levels of DEHP, probably followed by a lower estradiol level. Associations were weak and might not be enough to adversely disrupt semen quality, though a trend towards more DNA damage in highly exposed men was observed. A huge data gap exists for DiNP and reproductive functions, especially taking the increased use of this phthalate into account.

The main findings from studies III-V are summarized in Table 2. In Study III, PFOA, a PFAS, was positively associated with SHBG in all three study sites, but only significantly so in Poland (Table 2). The existing literature on epidemiological studies of PFASs and male reproductive function is sparse and the results are inconsistent and point in different directions, though with concerns regarding PFOS and sperm morphology, which we did not observe. Studies of animal models report increased DNA damage and apoptosis.

Study IV is to our knowledge the study of the highest HCB exposed population, with mean

levels in Ukraine of 182 ng/g lipid, in Greenland of 79 ng/g lipid, and in Poland the mean level was 14 ng/g lipid which was more in line with HCB levels in previous studies (16-19). Men from Poland and Ukraine with high HCB levels had lower free androgen index. SHBG was positively associated with HCB levels in men from Ukraine. The relatively high serum HCB levels seem to have no influence on semen quality.

In Study V the summed DEHP and DiNP metabolites, Proxy-DEHP and Proxy-DiNP, respectively, were associated with low testosterone. As reported in Study II, previous studies of phthalate and male reproductive function also showed lowered testosterone. Further, Proxy-DEHP was associated with lower semen volume and total sperm count, whereas Proxy-DiNP was associated with lower SHBG. This as well as previous epidemiologic studies are all cross-sectional with the consequence not to predict causal relationship between DEHP and impaired hormonal profile. The results need to be investigated in longitudinal studies.

In Study VI we observed a slightly elevated fecundability ratio (FR) among women with high levels of DEHP, suggesting a shorter time to pregnancy (TTP) in these women. Similar observations were made for men with high levels of DiNP metabolites (Figure 1). Two previous studies have investigated phthalates and TTP and did likewise not observe prolonged TTP with high DEHP or DiNP levels (20;21). However, neither did they report shorter TTP like we did. The blood samples in our TTP study were drawn when the women were pregnant and not in the period when they tried to conceive, i.e. TTP was collected retrospectively. Especially in the Polish cohort we cannot exclude the possibility of non-differential misclassification since blood samples were collected late in pregnancy (median gestational week 33), even if we adjusted for the gestational week of blood sampling.

Conclusion and perspectives

Based on the review of the literature published prior to this thesis and our results from a cohort of spouses of pregnant women, the evidence linking environmental levels of PFASs or HCB and impairment of male reproductive function is weak. Apoptotic markers may not be as promising new biomarkers of male reproductive capability as indicated by earlier research and apoptotic markers may not be strictly related to DNA damage. An inverse weak association between testosterone and especially DEHP metabolites has been observed consistently in several studies, but potential impact on male reproductive function is uncertain. It remains to be established if associations are causal. In any case, phthalate metabolites seem not to be associated with reduced semen quality or delayed time to pregnancy.

To date several studies have investigated xenobiotics and male reproductive function. Only few chemicals have consistently been found to negatively affect semen quality. But due to observations in animal studies and constant production of old and new chemicals, continued attention is warranted.

We are not only exposed to one xenobiotic at a time, but a large range of chemicals. In this thesis single xenobiotics have been analyzed, without taking possible mixture effects into account. Risk evaluations of toxicological effects have shown that mixtures of some chemicals at NOAELs can cause adverse effects. A future challenge is to analyze combined effects of several xenobiotics in humans.

This thesis was submitted to the Graduate School at the Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen in October 2014. It was defended in January 2015 at Bispebjerg University Hospital with an assessment committee consisting of Anne-Marie Nybo Andersen, University of Copenhagen (Chair), Cecilia Ramlau-Hansen, University of Aarhus and Alex Burdorf from Erasmus MC. The academic advisors were Jens Peter Bonde, Department of Occupational and Environmental Medicine and University of Copenhagen, Aleksander Giwercman, Lund University, Molecular Reproductive Medicine Unit, Bo Jönsson from Division of Occupational and Environmental Medicine, Lund University and Karin Sørig Hougaard from the National Research Center for the Working Environment.

Further information:
Ina Olmer Specht
Ina.Olmer.Specht@regionh.dk

The PhD thesis can be downloaded by following this link:

<https://www.bispebjerghospital.dk/afdelinger-og-klinikker/arbejds-og-miljoemedicinsk-afdeling/forskning/Phd-afhandling-og-disputatser/Sider/Ph.d.-afhandling-af-Ina-Olmer-SApecht.aspx>

Reference List

1. Juul S, Karmaus W, Olsen J. *Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden*. The European Infertility and Subfecundity Study Group. Hum Reprod 1999 May;14(5):1250-4.
2. Cooper TG, Noonan E, von ES, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. *World Health Organization reference values for human semen characteristics*. Hum Reprod Update 2010 May;16(3):231-45.
3. Burdorf A, Figa-Talamanca I, Jensen TK, Thulstrup AM. *Effects of occupational exposure on the reproductive system: core evidence and practical implications*. Occup Med (Lond) 2006 Dec;56(8):516-20.
4. Adamson GD, Baker VL. *Subfertility: causes, treatment and outcome*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003 Apr;17(2):169-85.
5. Foster WG, Neal MS, Han MS, Dominguez MM. *Environmental contaminants and human infertility: hypothesis or cause for concern?* J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2008 Mar;11(3-4):162-76.
6. Nost TH, Vestergren R, Berg V, Nieboer E, Odland JO, Sandanger TM. *Repeated measurements of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) from 1979 to 2007 in males from Northern Norway: assessing time trends, compound correlations and relations to age/birth cohort*. Environ Int 2014 Jun;67:43-53.
7. Rock G, Labow RS, Tocchi M. *Distribution of di(2-ethylhexyl) phthalate and products in blood and blood components*. Environ Health Perspect 1986 Mar;65:309-16.
8. Wang M, Park JS, Petreas M. *Temporal changes in the levels of perfluorinated compounds in California women's serum over the past 50 years*. Environ Sci Technol 2011 Sep 1;45(17):7510-6.
9. van Birgelen AP. *Hexachlorobenzene as a possible major contributor to the dioxin activity of human milk*. Environ Health Perspect 1998 Nov;106(11):683-8.
10. Calafat AM, Wong LY, Silva MJ, Samandar E, Preau JL, Jr., Jia LT, et al. *Selecting adequate exposure biomarkers of diisononyl and diisodecyl phthalates: data from the 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey*. Environ Health Perspect 2011 Jan; 119(1):50-5.
11. Saravanabhavan G, Murray J. *Human biological monitoring of diisononyl phthalate and diisodecyl phthalate: a review*. J Environ Public Health 2012;2012:810501.
12. Wittassek M, Wiesmuller GA, Koch HM, Eckard R, Dobler L, Muller J, et al. *Internal phthalate exposure over the last two decades-- a retrospective human biomonitoring study*. Int J Hyg Environ Health 2007 May;210(3-4):319-33.
13. Fulcher K, Gibb H. *Setting the research agenda on the health effects of chemicals*. Int J Environ Res Public Health 2014 Jan;11(1): 1049-57.
14. Sakkas D, Mariethoz E, St John JC. *Abnormal sperm parameters in humans are indicative of an abortive apoptotic mechanism linked to the Fas-mediated pathway*. Exp Cell Res 1999 Sep 15;251(2):350-5.
15. Sakkas D, Moffatt O, Manicardi GC, Mariethoz E, Tarozzi N, Bizzaro D. *Nature of DNA damage in ejaculated human spermatozoa and the possible involvement of apoptosis*. Biol Reprod 2002 Apr;66(4):1061-7.
16. Dhooge W, Den HE, Koppen G, Bruckers L, Nelen V, Van De ME, et al. *Internal exposure to pollutants and sex hormone levels in Flemish male adolescents in a cross-sectional study: associations and dose-response relationships*. J Expo Sci Environ Epidemiol 2011 Jan;21(1):106-13.

-
17. Ferguson KK, Hauser R, Altshul L, Meeker JD. *Serum concentrations of p, p'-DDE, HCB, PCBs and reproductive hormones among men of reproductive age.* *Reprod Toxicol* 2012 Nov;34(3):429-35.
 18. Goncharov A, Rej R, Negoita S, Schymura M, Santiago-Rivera A, Morse G, et al. *Lower serum testosterone associated with elevated polychlorinated biphenyl concentrations in Native American men.* *Environ Health Perspect* 2009 Sep;117(9):1454-60.
 19. Meeker JD, Altshul L, Hauser R. *Serum PCBs, p,p'-DDE and HCB predict thyroid hormone levels in men.* *Environ Res* 2007 Jun;104(2): 296-304.
 20. Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K. *Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study.* *Fertil Steril* 2014 May;101(5):1359-66.
 21. Modigh CM, Bodin SL, Lillienberg L, hlman-Hoglund A, Akesson B, Axelsson G. *Time to pregnancy among partners of men exposed to di(2-ethylhexyl)phthalate.* *Scand J Work Environ Health* 2002 Dec;28(6):418-28.

Kemi på arbejdet: find toksikologien på internettet

Af Karin Sørig Hougaard, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

Internettet giver hurtig adgang til et væld af information om kemikalier i arbejdsmiljøet – og ofte gratis. Find masser af links på www.ami.dk/tokslinks.



Figur 1.

Mange virksomheder bruger kemikalier. Nogle kemikalier kan påvirke dyr og mennesker og (utilsigtet) skade helbredet. Et første trin i forebyggelse af skader er viden om kemikaliernes toksiske egenskaber. Her er internettet et villigt redskab, for det giver hurtig adgang til et væld af information om kemiske stoffer i arbejdsmiljøet, deres kemi, potentielt skadelige effekter på helbredet, værnemidler m.v. Nedenfor beskrives nogle af de mange, gode websider, der findes – find dem og mange flere hos Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, på www.ami.dk/tokslinks (figur 2). Husk også Arbejdstilsynets temaside om kemi og støv (<http://arbejdstilsynet.dk/da/temaer/tema-kemi.aspx>)!

Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

Forskning | Arbejdsmiljø i Danmark | Nyheder | Publikationer | Projekter | Om NFA

Igangværende projekter | Afsluttede projekter | Andre aktiviteter | Personer

Toksikologidatabaser for arbejdsmiljøet

Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø * Projekter *

Toksikologidatabaser for arbejdsmiljøet

Internettet er den hurtige vej til info om giftige stoffer i arbejdsmiljøet - ofte gratis. Denne side beskriver nogle af de bedste databaser på området.

Skriv til ksh@arbejdsmiljoforskning.dk, hvis du støder på et dødt link eller kender andre gode steder på nettet. Din mail bliver værdsat!

Emner:

- Identifikation af kemiske stoffer
- Grænseværdier i forskellige lande
- Klassificering af kemiske stoffer
- Bibliografiske databaser
- Omfattende reviews
- Kortfattede oversigter
- Specifikke helbredseffekter (reproduktionskader, astma/allergi, kræft)
- Diverse (fx. hudoptagelse og forbrug af kemikalier i de nordiske lande (SPIN))

Enhver søgning starter med utvetydig identifikation af det pågældende stofs identitet, fx v.h.j.a. CAS-

Figur 2. Links til masser af gratis information om kemikalier og deres potentielle skadelige effekter for helbredet kan du finde på hjemmesiden for Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø <http://www.ami.dk/tokslinks> (på engelsk: www.ami.dk/toxlinks).

Resultatet af internetsøgning er desværre ikke bedre end virkeligheden. Du kan for eksempel opleve, at dine søgninger returnerer meget lidt information om de kemikalier, du arbejder med. Det afspejler blot, at det eksisterende vidensniveau ofte er fortvivlende begrænset, selv for relativt hyppigt anvendte stoffer. Det skyldes, at de fleste stoffer er begrænset eller måske slet ikke undersøgt.

Denne artikel henviser til specifikke sider på internettet, men skal også opfattes som inspiration til at udforske internettet yderligere på dette område. Bemærk at internettet er et meget foranderligt medie. Adresser ændres, hvad der er gratis i dag koster penge i morgen, opdatering kan ophøre - og nye suveræne sites opstå. Brug databaserne, klik ind på nye sites - og find dine egne favoritter. Favoritter SKAL stå i flertal - ingen database er udtømmende i sig selv! Og - gør dig selv en tjeneste og noter dig, hvornår din nyfundne database sidst blev opdateret....

Inden du starter

Internettet giver adgang til både originale videnskabelige undersøgelser og sammenskrivninger af viden. Sidstnævnte spænder fra skematiske oversigter på stikordsform til rapporter på flere hundrede sider. Overvej derfor hvilken slags viden du ønsker:

1. Review eller originale forsøgsresultater?
2. Hurtigt overblik eller alt hvad der findes?
3. Her-og-nu eller jeg kan vente?
4. Alle eller specifikke helbredseffekter?

Hvad skal du bruge som søgeord?

Hvis du bruger danske navne, synonymer og handelsnavne, får du kun fat på de oplysninger, der benytter disse specifikke navne. Enhver søgning starter derfor med utvetydig identifikation af det pågældende kemikalie. Stoffets kemiske "personnummer" fra Chemical Abstracts Service (CAS-nummeret) er næsten altid den bedste identifikator (Se hvordan du bruger CAS-nummeret i Ramme 1). Bemærk,

at stoffer, der dannes ved processer i arbejdsmiljøet, ikke har deres eget nummer (fx svejserøg og dieseludstødning). Man kan også sjældent skelne mellem forskellige former af stoffet, fx om det optræder i mikro- eller nanostørrelse.

RAMME 1: Find CAS-nummeret!

Kender jeg ikke CAS-nummeret, starter jeg altid min søgning på **ChemIDplus** (en del af TOXNET):

<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>.

Stoffets navn tastes ind under "Substance identification" - og der er adgang til CAS-nummer, synonymer, 3D-illustrationer, fysisk-kemiske data, osv. Sitet giver desuden links til et væld af andre sites med toksikologisk information (fanen "Links to resources"). Husk ALTID at tjekke, at dit CAS-nummer er korrekt, fx ved hjælp af fysisk-kemiske data. Og - CAS-nummeret ikke fungerer særlig godt, hvis du er interesseret i referencer fra før 1950.

Når du har CAS-nummeret, kan du selvfølgelig taste det ind i en almindelig søgemaskine, fx Google. Men - du risikerer kun at "kradse i overfladen". Mange relevante databaser kræver nemlig, at du bruger basens egen søgefunktion til at få adgang til indholdet.

Hvilken information kan jeg finde?

Toksikologisk viden stammer groft sagt fra to typer af kilder: a) artikler der beskriver videnskabelige undersøgelser eller forsøg - og altså præsenterer "originale" data, og b) sammenskrivninger af data fra sådanne forsøg i reviews, oversigtsartikler, tekstbøger, databanker, rapporter m.v. Mange af de sidstnævnte er forfattet af statslige institutioner og anerkendte organisationer, hvilket borger for kvaliteten af indholdet. Som et ekstra plus er kvaliteten ofte tjekket af andre eksperter før udgivelse ("peer-review"). Det er også tilfældet med de fleste originale videnskabelige artikler, som du fx finder på PubMed.

For at finde relevant toksikologisk litteratur søger man i ”bibliografiske databaser” (fx PubMed), og resultatet er altså en liste over artikler i tidsskrifter, bogkapitler, rapporter m.v. Hvis du er interesseret i facts om kemiske stoffers giftvirkning skal du i stedet søge i ”faktuelle databaser”.

Bibliografiske databaser identificerer:

Originale videnskabelige undersøgelser

Originale videnskabelige undersøgelser og sammenskrivninger af originale data (reviews) er det oplagt at finde via **PubMed** (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Her søges mellem 25 millioner artikler fra tusinder af peer-reviewede biomedicinske videnskabelige tidsskrifter. Der forekommer også nogle få bogkapitler, men IKKE mere rapportprægede udgivelser. Der kan søges på CAS-numre og kemiske navne. Begræns eller målret din søgning til oversigtsartikler (Reviews), brug PubMeds formelle søgetermer (MeSH: Medical Subject Headings, fx Occupational Exposure eller Occupational Diseases), eller afgræns på publikationsår, dyreart, køn, aldersgrupper m.v. Der er gratis adgang til mange artikler – hvis ikke, må du bestille hjem via fx Det Kongelige Bibliotek (<http://www.kb.dk>). Bemærk at CAS-nummer ikke virker godt for artikler publiceret før 1950.

Toksikologisk litteratur af alle slags

Findes via **TOXLINE Special** (findes på TOXNET <http://toxnet.nlm.nih.gov>).

TOXLINE søger specifikt efter toksikologisk indhold og returnerer artikler, bogkapitler og ”officielle rapporter”. TOXLINE finder referencerne ved at søge i andre databaser, fx PubMed, BIOSIS, NIOSH, International Pharmaceutical Abstracts, International Labor Office, NTIS, Poisonous Plant Bibliography m.fl. Samme reference kan derfor optræde flere gange. Har du allerede søgt i PubMed, kan du fravælge ”toksikologiske” referencer fra PubMed, der er identificeret vha. et omfattende sæt af toksikologiske søgetermer, se på:

https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/tox_strategy.html

(OBS! **Developmental and Reproductive Toxicology/Environmental Teratology Information Center Database (DART/ETIC)** er en bibliografisk database, med specifik reference til reproduktions- og fosterskader).

Sammenskrivninger af toksikologisk viden for enkeltstoffer

Længere ”officielle” rapporter

Har man brug for et hurtigt overblik over potentielle helbredseffekter ved udsættelse for kemikalier, er det rart at andre har tygget sig igennem de originale studier først. Det gøres nogen gange i regi af statslige eller anerkendte (internationale) institutioner. Mange rapporter omhandler alle aspekter af toksicitet for et enkelt stof (”monografier”) og de er ofte opbygget over den samme overordnede indholdsfortegnelse (se eksempel i Ramme 2). Gode rapportserier udarbejdes fx af IARC (International Agency for Research on Cancer), WHO (serien ”Environmental Health Criteria”), den tyske MAK-kommission, den nordiske ekspertgruppe for kriteriedokumenter om kemikalier for grænseværdier i arbejdsmiljøet (NEG) og Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). En del af disse rapporter kan downloades fra **INCHEM** (<http://www.inchem.org/>). Andre af rapportserierne kan du finde links til på NFAs hjemmeside via www.ami.dk/tokslinks.

For 10 år siden ville jeg have fundet de nyeste rapporter i ”Riskline” fra svenske Kemikalieinspektionen, men den findes kun i en meget begrænset udgave i dag. Som alternativ så prøv de almindelige søgemaskiner som fx Google (Scholar) -tast CAS-nummeret i søgefeltet efterfulgt af fx ”report” eller ”monograph”.

RAMME 2: Eksempel på indholdsfortegnelse i monografi om toksicitet

Contents

1. Introduction
2. Substance identification
3. Physical and chemical properties
4. Occurrence, production and use
5. Measurements and analysis of workplace exposure
6. Occupational exposure data
7. Toxicokinetics (Uptake, Distribution, Biotransformation, Excretion)
8. Biological monitoring
9. Mechanisms of toxicity
10. Effects in animals and *in vitro* studies
 - 10.1 Irritation and sensitisation
 - 10.2 Effects of single exposure (several organ systems)
 - 10.3 Effects of short-term exposure (up to 90 days)
 - 10.4 Mutagenicity and genotoxicity
 - 10.5 Effects of long-term exposure and carcinogenicity
 - 10.6 Reproductive and developmental studies
11. Observations in man
 - 11.1 Irritation and sensitisation
 - 11.2 Effects of single and short-term exposure (several organ systems)
 - 11.3 Effects of long-term exposure
 - 11.4 Genotoxic effects
 - 11.5 Carcinogenic effects
 - 11.6 Reproductive and developmental effects
12. Dose-effect and dose-response relationships
13. Previous evaluations by national and international bodies
14. Evaluation of human health risks
 - 14.3 Scientific basis for an occupational exposure limit
15. Research needs
16. Summary

(Indholdsfortegnelsen er taget fra en rapport fra den Nordiske Ekspertgruppe for kriteriedokumenter om kemikalier for grænseværdier i arbejdsmiljøet (NEG))
<https://www.av.se/en/the-nordic-expert-group/>

Faktuelle databaser

Nogle databaser samler informationen fra originalstudier og reviews til faktuelle oversigter over eksisterende viden, snarere end egentlige rapporter. Disse oversigter rangerer fra helt skematiske til meget omfangsrige oversigter. Nogle er tillige peer-reviewede, fx HSDB og IRIS, som begge findes på TOXNET (<http://toxnet.nlm.nih.gov>):

Hazardous Substances Data Bank (HSDB) omfatter flere end 4.500 potentielt helbreds-skadelige kemikalier (figur 3). Informationen er ikke skrevet sammen, men optræder som citater, der er taget direkte fra kilderne. Det er angivet, om kilden er peer-reviewet. HSDB er systematisk ordnet i en række underområder, herunder Human health effects, Emergency medical treatment og Animal toxicity studies.

Integrated Risk Information System (IRIS) omfatter monografier for mere end 500 stoffer. Den fokuserer på udledning af kemiske grænseværdier for human eksponering og fortæller tydeligt, hvilke usikkerhedsfaktorer der er anvendt - og hvorfor.

Kortere ”officielle” sammenskrivninger

Hjemmesiden hos det amerikanske arbejdsmiljøinstitut, National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) giver adgang til nogle rigtig gode oversigter (<http://www.cdc.gov/niosh>), fx:

International Chemical Safety Cards (ICSCs) summerer essentiel information om helbredseffekter og sikkerhed for mange kemikalier. De er beregnet til brug på arbejdspladsen. Kortene er udarbejdet under bl.a. WHO og UNEP, så kvaliteten er i orden og måske også højere end for de gennemsnitlige produktdatablade!

Figur 3. Hazardous Substances Data Bank (HSDB) – resultatet af en søgning på toluen. I panelet til venstre kan man klikke mellem de forskellige underområder. HSDB findes på TOXNETs hjemmeside sammen med TOXLINE, DART/ETIC, IRIS og flere databaser relateret til genotoksiske kemikalier.

Den amerikanske stat New Jerseys "Right to know act" pålægger alle virksomheder at give de ansatte oplysninger om helbredsskadelige kemikalier på deres arbejdsplads. Det har resulteret i "Hazardous Substance Fact Sheets" for knap 1.500 stoffer (<http://www.state.nj.us/health/coh/rtkweb/rtkhsfs.htm>).

Oversigterne er oplysende og pædagogisk udformet. De medtager også mindre kendte/undersøgte effekter og kan få læseren til at blive opmærksom på problemer, der skal kigges nærmere på! De hælder måske lidt mere til forsigtighedsprincippet end de fleste andre steder.

Produktdatablade skal leveres af forhandleren, hvor du køber dit produkt. Men - skulle du have behov for produktdatablade inden indkøb, fx for at sammenligne to produkter, er nettet også leveringsdygtigt. <http://vwr.com> (hjemmeside for Merck Eurolab og VWR Scientific Products - vælg

dansk som sprog) giver gratis adgang til mere end 3000 produktdatablade på dansk. Rækker det ikke, giver

<http://msds.pdc.cornell.edu/msdsrch.asp> adgang til mere end 250.000 engelsksprogede produktdatablade (Material Safety Data Sheets, MSDS).

Betalingsdatabasen RTECS

Kan du ikke finde noget som helst nogen steder, så kan du prøve betalingsdatabasen RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances). Profilerne for de mere end 130.000 kemiske stoffer har arbejdsmiljørelevans og indeholder meget korte referencer til publikationer om effekter i både mennesker og dyr, opdelt på akut toksicitet, luftvejsirritation, mutagenicitet og reproduktionsskader. Typisk angives blot effektniveauet, fx LD₅₀, LC₅₀ m.v. Jeg har blandt andet brugt RTECS, da jeg skulle finde ud af, om der eksisterede

studier af titaniumdioxids potentiale for skader på reproduktion.

Specifikke helbredseffekter

De fleste monografier om kemikalier beskriver mange former for toksicitet (Ramme 2). Nogle databaser retter sig dog specifikt mod effekter på bestemte organsystemer eller specifikke typer af effekt, fx reproduktionsskader og kræft:

Reproduktionsskader. Den bibliografiske database **Developmental and Reproductive Toxicology (DART)**, findes på <https://toxnet.n.m.nih.gov>, der specifikt søger på artikler, bøger og rapporter om reproduktions- og fosterskader, er allerede nævnt. Til brug på arbejdspladsen giver "**Gravid med job**" oplysninger om mulige skadelige påvirkninger i forskellige brancher og meget anden god information om at være gravid og på arbejde. **Office of Health Assessment and Translation (OHAT)** udfører videnskabeligt baserede evalueringer af stoffers potentiale for at skade reproduktion (blev tidligere udført af Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction, CERHR).

Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS) har også udarbejdet rapporter specifikt om reproduktionsskader, og inkluderer som en af de få også påvirkning af amning. Rapporterne indeholder også forslag til klassificering. **Reprotox** udarbejder resuméer om potentielt reproduktionsskadelige virkninger af kemikalier, lægemidler og fysiske påvirkninger. Databasen er desværre ikke gratis - der skal betales, før basen kan benyttes. (Find links på www.ami.dk/tokslinks).

Kræft og genotoksicitet. **International Agency for Research on Cancer (IARC)** evaluerer og klassificerer stoffer for kræftfremkaldende virkning og beskriver desuden stoffernes anvendelse, humane eksponering, og ofte reproduktionsskader. Andre databaser er også interessante på dette område – men

opdateres desværre ikke længere. **Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS)** giver oversigtsdata for over 8.000 kemikalier for mutagene og karcinogene effekter samt tumor promotion og inhibition. Data stammer dels fra originalartikler, dels fra specielle kilder, herunder rapporter fra US National Cancer Institute. **Genetic toxicology (GENE-TOX)** giver oversigtsdata for genotoksicitet (mutagenicitet) for over 3.000 kemikalier. Oversigten er resultatet af eksperter gennemgang af den videnskabelige litteratur. **The Carcinogenic Potency Project** giver potensen i TD₅₀ for 1.500 kemikalier baseret på 6.000 kroniske studier i dyr, med overordnet beskrivelse af forsøgsdesign. (Find links på www.ami.dk/tokslinks).

Find meget mere på www.ami.dk/tokslinks

Her har jeg kun nået et fåtal af sites. Jeg har ikke nævnt, at nettet giver adgang til mange grænseværdier for stoffer i arbejdsmiljøet, EUs hjemmeside for kemikalier (European Chemicals Bureau på <http://ecb.jrc.it>) eller Hardin Library for the Health Sciences (<http://www.lib.uiowa.edu/hardin/md>), der byder på en fortræffelig måde at komme videre på - links til lister over links, hvor listerne er ordnet i medicinske emneområder – prøv fx Occupational Health, Poisoning eller Toxicology. Men – det får du på www.ami.dk/tokslinks.

Læs mere:

"Finding toxicological information: an approach for occupational health professionals. J Occup Med Toxicol 2008;13;3:18. Gratis adgang.

Links til alle nævnte ressourcer - og flere til - findes på hjemmesiden for Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø <http://www.ami.dk/tokslinks>.

Engelsk: <http://www.ami.toxlinks>

Yderligere information:

Karin Sørig Hougaard

ksh@arbejdsmiljoforskning.dk

Abstracts fra temadag den 24. oktober 2016 om miljøets betydning for sundheden

Luftforureningens betydning for sygelighed og dødelighed

Jørgen Brandt, Institut for Miljøvidenskab,
Aarhus Universitet
jbr@envs.au.dk

Ifølge WHO¹ udgør luftforurening nu den største miljømæssige sundhedsrisiko i verden. Dette har væsentlig betydning for udviklingen af velfærd og med store samfundsøkonomiske omkostninger som følge af ringere sundhed, øget dødelighed og større ulighed i fordelingen af velfærd - både for det enkelte menneske og for hele befolkningsgrupper. Med de seneste års forskning og udvikling af luftforureningsmodeller og viden om sammenhængen mellem luftforurening og helbred er vi nu i stand til at beregne helbredseffekter fra luftforurening med meget høj opløsning og over lange tidsperioder.

På Aarhus Universitet har vi igennem de seneste ti år udviklet et integreret model-system, EVA (Economic Valuation of Air pollution), baseret på den såkaldte "impact-pathway" metode, med det formål at kunne beregne helbredseffekter og de relaterede eksterne omkostninger fra luftforurening. Resultaterne benyttes til at kvantificere helbredseffekterne fra luftforurening generelt og til at understøtte politiske beslutninger med henblik på regulering af emissioner, baseret på den bedst tilgængelige viden.

"Impact-pathway" kæden dækker alle leddene fra udslip af kemiske stoffer, som starter med forskellige kilder (både menneskeskabte og naturlige kilder), atmosfærisk transport med vinden, kemisk omdannelse samt afsætning til jordoverfladen, som beskrives i luftforure-

ningsmodeller. Modellerne giver koncentrationer i luften af forskellige kemiske stoffer, som sammen med detaljerede befolkningsdata kan bruges til at beregne humaneksponeringen. Beregning af effekter på menneskers helbred findes derefter ved brug af såkaldte eksponering-respons funktioner (ERF), som er baseret på utallige epidemiologiske studier, både i Danmark og studier rundt omkring i verden, som kan overføres til danske forhold. Til sidst værdisættes de enkelte helbredseffekter økonomisk i et samfundsmæssigt perspektiv. Den samlede omkostning af effekterne kaldes også for indirekte eller eksterne omkostninger - dvs. omkostninger, som man påfører samfundet og som ikke direkte medregnes i udgiften, f.eks. ved energiproduktion, biltransport eller industriproduktion.

En af de overordnede usikkerheder i forbindelse med beregning af helbredseffekter fra luftforurening er forbundet med spørgsmålet om, hvad det er ved atmosfæriske partikler, der er helbredsskadeligt. Dette er specielt vigtigt for at kunne regulere luftforurening på den mest optimale måde. Ifølge vores bedste viden er der en klar sammenhæng mellem koncentrationer af den totale masse af PM_{2,5} (atmosphæriske partikler med diameter mindre end 2,5µm) og helbredseffekterne. PM_{2,5} består af mange forskellige kemiske stoffer fra vidt forskellige kilder. Derfor er det vigtigt at kunne skelne mellem om det f.eks. er sodpartikler fra brændeovne, nitratpartikler fra udledning af kvælstofoxider, f.eks. fra trafik, eller ammoniumpartikler fra landbruget, der er mest helbredsskadelige, eller om de alle er lige skadelige, som vi forudsætter i de nuværende beregninger. Desuden kan helbredseffekterne være forskellige for forskellige befolkningsgrupper (f.eks. alder, køn, indkomst, uddannelse, mv.).

I et nyt nordisk projekt NordicWelfAir (<http://NordicWelfAir.au.dk>) vil vi undersøge effekterne af de enkelte kemiske komponenter i partiklerne for at kunne blive bedre til at regulere luftforureningen og prioritere indsatsen med fokus på de kilder, der giver de væsentligste helbredseffekter på forskellige

¹ <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/air-pollution/en/>

befolkningsgrupper og dermed mindske dens skadevirkninger på sundhed og velfærd med færrest mulige omkostninger.

Indemiljø med fokus på partikler og radon

*Lars Gunnarsen, Statens
Byggeforskningsinstitut, Aalborg Universitet.
lbg@sbi.aau.dk*

Introduktion

Indeklimaets kvalitet har stor betydning for menneskers sundhed, komfort og produktivitet. Vi opholder os omkring 90 % af livet inden-døre. I et historisk perspektiv er byggesektorens evne til at skabe forbedringer af menneskers livsvilkår gennem opførelse af stadig mere sikre, sunde, behagelige og robuste bygninger en så afgørende forudsætning for de liv vi lever og forventningerne til vores fremtid, at det er svært at forestille sig et liv uden indeklime. Men det er oplagt nok, at mange ikke ville overleve næste vinter, hvis vi ikke kunne gå indendøre.

Baggrund

På den anden side defineres indeklimekvalitet ofte på baggrund af de tab af komfort og sundhed, som dårligt indeklime giver anledning til. Indeklimaets påvirkninger omfatter de sundhedspåvirkninger, der direkte kan relateres til bygningen og dens brug. De vigtigste påvirkninger, der giver anledning til alvorlige sygdomme, er partikler i luften, kemikalier i luften, fugtproblemer, bioaerosoler, indtrængning af radon, smittespredning og kulilte. Støj, lugt og forkerte temperaturer vil dog ofte prioriteres og opfattes som mere alvorlige indeklimeproblemer, da de giver anledning til umiddelbare gener. Her er der dog mindre solid viden om sammenhængen med egentlige sygdomme. Udluftning og ventilation er en forudsætning for passende fortynding af forureningen fra indre kilder, og ringe indeklimekvalitet skyldes ofte utilstrækkelig ventilation.

Det er estimeret, at dårligt indeklime i Danmark giver anledning til et tab af ca.

22.000 sygdomsjusterede leveår (Jantunen et al. 2011).

Sygdommene omfatter hjerte-kar-sygdomme, astma og allergi, lungekræft, infektioner og symptomer i øvre og nedre luftveje, akut forgiftning og Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL). Det er her værd at bemærke, at hjerte-kar-sygdommene er meget dominerende med 60 % af tabene, og at de luftvejsrelaterede tab (astma og allergi, lungekræft, infektioner og symptomer i øvre og nedre luftveje og KOL) samlet udgør 35 % af tabene.

De eksponeringsforhold, der i særlig grad giver tab af sundhed, omfatter partikler fra forbrændingsprocesser, fugt i bygninger, bioaerosoler (pollen mm.), radon, kulilte og flygtige organiske forbindelser. Her er det markant, at partikelforureningen er ansvarlig for 2/3 af tabene.

Blandt indeklimekvalitetens påvirkninger er partikler og radon klassikere. Udefra kommende partikler giver omkring 3.000 årlige dødsfald i Danmark (Partikelredegørelse 2003), mens radon giver anledning til ca. 300 årlige tilfælde af dødelig lungekræft (Sundhedsstyrelsen 2016).

Disse store indeklime-relaterede sygdomstabilitet kan suppleres med mere skjulte tab i relation til produktivitet, læring og sygefravær (Kolarik et al 2015, Wargocki et al. 2006, Mendell og Heath 2005).

Det er dokumenteret, at indeklimekvalitet er en af de miljøfaktorer, der har størst betydning for menneskers komfort, sundhed og produktivitet. De økonomiske konsekvenser af et ringe indeklime i Danmark medfører et væsentligt tab for samfundsøkonomien, når kroniske sygdomme, nedsat produktivitet, sygefravær og udgifter til sundhedsvæsen medtages.

Den samlede pris for det dårlige indeklime er dog svært at bestemme, men den er oftest mange gange større end de direkte udgifter til det gode indeklime, der omfatter opførelse, drift og klimatisering af bygningerne.

Perspektiver

Udefrakommende partikelforurening forårsager over 3.000 dødsfald årligt. Dertil kommer en betydelig eksponering for partikler fra indre forureningskilder. Det forøger antallet væsentligt, men kan ikke estimeres på det foreliggende videngrundlag.

Radon forårsager 300 dødsfald årligt. På det individuelle plan er det ikke svært at reducere den betydelige risiko for radonrelateret tab af sundhed, der løbes i en stor andel af de lidt ældre fritliggende enfamiliehuse. Overraskende få reagerer på risikoen.

Der bliver lavet mange fejl i hjemmene, hvor indeklimaet kan give alvorlige sygdomme, som kan forebygges med godt design, opmærksom vedligeholdelse og gode installationer.

Det kan normalt godt betale sig at opretholde et godt indeklima i forhold til en bundlinje, der medtager udgifter til både indeklima og produktion.

Referencer

Partikelredegørelse, Trafikministeriet, 2003.

<http://www.trm.dk/da/publikationer/2003/partikelredegoerelse>

Kolarik B, Andersen ZJ, Ibfelt T, Engelund EH, Møller E, Bräuner EV. *Ventilation in day care centers and sick leave among nursery children*. Indoor Air 2015. doi: 10.1111/ina.12202.

Jantunen M, Fernandes O, Carrer P, Kephelopoulos S. *Promoting actions for healthy indoor air (IAIAQ)*. (2011) European Commission Directorate General for Health and Consumers. Luxembourg. http://ec.europa.eu/health/healthy_environments/docs/env_iaiaq.pdf

Wargocki P, Seppanen O, Andersson J, Boestra A, Clements-Croome D, Fitzner K, Hanssen SO. *Indoor climate and productivity in offices: How to integrate productivity in life cycle costs analysis of building services*. Rehva, 2006.

Mendell MJ, Heath GA. *Do indoor pollutants and thermal conditions in schools influence student performance? A critical review of the literature*. Indoor Air 2005;15:27–52.

Sundhedsstyrelsen. 2016.

<https://sundhedsstyrelsen.dk/da/straalebeskyttelse/radioaktivitet/radon/sundhedsrisiko>

Arsenic compounds in foodstuffs – the importance of speciation analysis for food safety assessment

Jens J. Sloth, Technical University of Denmark, National Food Institute
jjsl@food.dtu.dk

Arsenic (As) is a ubiquitous metalloid found in soils, groundwater, surface water, air, and consequently also in various food items. It is released into the environment from natural sources such as volcanic activity and weathering of minerals as well as from anthropogenic sources including ore smelting, burning of coal, and the use of As-containing pesticides and growth promoters.

The total concentration of arsenic varies a lot between different types of food items. Arsenic is bioaccumulated in the marine food chain and total arsenic concentrations in the mg/kg range is usually found in marine organisms. In contrast is the total arsenic concentration in food of terrestrial origin, typically orders of magnitude lower. Arsenic has a quite complex chemistry, especially in the marine environment, and presently more than 100 different naturally occurring As-containing compounds have been identified, comprising both organic and inorganic forms, both with water- and lipid-soluble properties. The various arsenic species have very different toxicities and hence analytical methods to distinguish between the different forms are required (speciation analysis) in order to make a correct food safety risk assessment analysis.

In the present presentation an overview of the complex chemistry of arsenic in selected foodstuffs will be given together with an update on methods of analysis for specific inorganic arsenic determination in food and the expected future developments within this emerging scientific area will be briefly discussed.

Selected references:

Petursdottir AH, Sloth JJ, Feldmann J. *Introduction of regulations on arsenic in feed and food with an emphasis on inorganic arsenic and implications for analytical chemistry*. Feature article in *Anal Bioanal Chem* 2015;407:8385-96.

Rasmussen RR, Qian Y, Sloth JJ. *SPE HG-AAS method for the determination of inorganic arsenic in rice Results from method validation studies and a survey on rice products*. *Anal Bioanal Chem* 2013; 405:7851-7.

Julshamn K, Nilsen B, Frantzen S, Valdersnes S, Maage A, Nedreaas K, Sloth JJ. *Survey on total and inorganic arsenic in more than 900 fish samples from Norwegian waters*. *Food Addit Contam B* 2012;5:229-35.

Sele V, Sloth JJ, Lundebye A-K, Larsen EH, Berntssen MHG, Amlund H. *Arsenolipids in marine oils and fats: a review of occurrence, chemistry and future research needs*. *Food Chem* 2012;133:618-30.

EFSA. *Scientific opinion on arsenic in food*. *EFSA Journal* 2009;7:1-1351.

Mikrobielle forureninger i kosten

Kåre Mølbak, *Statens Serum Institut*
km@ssi.dk

De mikrobielle forureninger - og den dertil hørende sygelighed - kom for alvor i fokus i 1990'erne som følge af det store danske salmonellaproblem. Salmonellaepidemien, som hurtigt blev forsidestof i aviserne, ramte Danmark i tre bølger forårsaget af hhv. forurenede slagtekyllinger, svin og æg. Udvikling af løsninger på salmonellaproblemerne stimulerede et unikt samarbejde mellem de forskellige aktører: Folkesundhed, fødevarer-sikkerhed, veterinærmedicin, mikrobiologi, landbrugserhvervet med videre og gav anledning til at udvikle en unik tradition for "jord-til-bord" samarbejde. Denne tradition, der også blev brugt til at håndtere andre kriser som fx kogalskaben og den humane pendant vCJD, og ikke mindst det resistensproblem, der følger af brug af antimikrobielle stoffer i fødevarerproduktionen.

I dag har vi naturligvis stadig et vågent øje på salmonella, men der er andre problemer, der er mere presserende. *Campylobacter* er den hyppigste fødevarerborne zoonose, men de virkemidler, der var effektive til at nedbringe salmonella, virker ikke her. Hyppige udbrud af fødevarerborne roskildesyge (norovirus) plager ligeledes danskerne og kan til tider også få politiske konsekvenser som fx i hindbærsagen. Endelig må det konstateres, at eksotiske mikrober i importerede fødevarer desværre er en konsekvens af den globaliserede fødevarerhandel. Og at udfordringen med de resistente bakterier, der spredes fra dyr til mennesker, enten direkte eller gennem vores fødevarer, er der ingen patentløsninger på.

Der er dog meget interessante udviklinger i disse år. Nye teknologier som helgenom sekventering og andre "next generation" metoder vil, sammen med brug af digitale data, give nye værktøjer til "sygdomsdektiverne". Når disse værktøjer anvendes i et internationalt forankret "one-health" samarbejde, er der i dag nye muligheder for at opklare sygdomsudbrud og dermed at forstå transmissionsveje. Man kan håbe, at bedre evidens kan lede til aktion på området.

For den enkelte familie er omtanke stadig en nødvendig råvare i køkkenet, og dermed kan man naturligvis nå langt. Men der er også fortsat brug for politisk mod og handlekraft, såfremt Danmark og EU skal være i front med at styrke den mikrobielle fødevarer-sikkerhed.

Det kemiske arbejdsmiljøets betydning for sygelighed

Vivi Schlünsen, *Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø og Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet*
vis@arbejdsmiljoforskning.dk

Både naturligt forekommende og industrielt fremstillede kemiske stoffer og kemikalier er vidt udbredt i arbejdsmiljøet. I 13 % af alle anmeldelser til Arbejdstilsynet af en mulig erhvervsbetinget sygdom er kemisk ekspone-

ring den mistænkte årsag til sygdommen. Kemiske eksponeringer i arbejdsmiljøet er den hyppigste årsag til arbejdsbetinget kræft, arbejdsrelaterede lungesygdomme og arbejdsbetingede hudsygdomme.

I foredraget gives eksempler på betydningen af kemiske eksponeringer for mandlig infertilitet, lungekræft, kronisk obstruktiv lungesygdom, astma og kontakteksem. Endvidere berøres den mulige betydning af gravide kvinders erhvervseksponering for deres børns udvikling af sygdom. Der gives eksempler på betydningen af kemisk eksponering for prognosen for kronisk sygdom. Det konkluderes, at kemiske eksponeringer fortsat er vidt udbredt i arbejdsmiljøet. Antal arbejdsbetingede og arbejdsrelaterede sygdomme som følge af kemiske eksponeringer er ikke kendte, men tælles i tusinder, og der er fortsat et betydeligt forebyggelsespotentiale.

Partikelinduceret åreforkalkning

*Peter Møller, Institut for
Folkesundhedsvidenskab, Sektion for Miljø og
Sundhed, Københavns Universitet
pemo@sund.ku.dk*

Det har længe været kendt, at udsættelse for luftforureningspartikler er forbundet med øget risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdomme, herunder iskæmisk hjertesygdom og blodprop i hjernen. Udvikling og progression af åreforkalkning, forandret vasomotorisk funktion, øget blodpropdannelse og autonom påvirkning af hjertet er vigtige virkningsmekanismer for udvikling af partikelinduceret hjerte-kar-sygdom.

Der foreligger ikke observationer fra epidemiologiske studier eller kontrollerede eksponeringer for nanopartikler på mennesker. Ligheden mellem nanopartikler og luftforureningspartikler har dog medvirket til, at der er udført mange dyreeksperimentelle studier af nanopartiklers effekter på det vaskulære system. En nylig publiceret oversigtsartikel har vist, at luftforureningspartikler, dieseludstød-

ningspartikler og nanopartikler havde nogenlunde samme effekt på åreforkalkning og vaskulær funktion (1). Den gængse opfattelse har været, at tydelig stigning i enkelte og velkendte inflammationsmarkører kunne forklare udvikling af systemiske effekter efter partikel-eksponering hos dyr og mennesker. Oversigtsartiklen viste dog, at der ikke var stærk sammenhæng mellem inflammation i lungerne (eller systemisk inflammation) og åreforkalkning eller vasomotorisk funktion i arterierne hos dyr. Dette peger på at partikelinduceret inflammation ikke er entydig forbundet med hjerte-kar-sygdom.

En ny måde at undersøge virkningsmekanismerne for partikelinduceret hjerte-kar-sygdom er at undersøge aktiviteten af plasma eller serum i biologiske eksperimentelle systemer. Dette blev gjort i et studie af vasomotorisk dysfunktion i mus efter lungemæssig eksponering for carbon black nanopartikler (2). Studiet viste, at plasma fra eksponerede mus inducerede kontraktion af aortasegmenter fra mus i en eksperimentel modelopstilling. Den aktive komponent i dette forsøg viste sig at være serotonin, som formodentlig er blevet frisat fra blodplader i partikeleksponerede mus. De samme mus havde uforandret niveau af åreforkalkning efter carbon black eksponering, hvilket indikerer, at der kan være flere forskellige virkningsmekanismer til hjerte-kar-sygdom hos forsøgsdyr.

Referencer:

1. Møller P, Christophersen DV, Jacobsen NR, Skovmand A, Gouveia AC, Andersen MH, Kermanizadeh A, Jensen DM, Danielsen PH, Roursgaard M, Jantzen K, Loft S. *Atherosclerosis and vasomotor dysfunction in arteries of animals after exposure to combustion-derived particulate matter or nanomaterials*. Crit Rev Toxicol 2016;46:437-76.
2. Christophersen DV, Jacobsen NR, Jensen DM, Kermanizadeh A, Sheykhzade M, Loft S, Vogel U, Wallin H, Møller P. *Inflammation and vascular effects after repeated intratracheal instillations of carbon black and lipopoly-saccharide*. PLoS One 2016;11:e0160731.

Trafikstøj og risiko for sygdom

Mette Sørensen, *Kræftens Bekæmpelse*.
mettes@cancer.dk

Udsættelse for trafikstøj kan udløse en stressreaktion samt forstyrre vores nattesøvn. Forskning i sundhedsmæssige effekter af trafikstøj har de sidste årtier fokuseret på at undersøge sammenhængen mellem trafikstøj og hjertekar-sygdom. Det er konsekvent vist, at trafikstøj øger risikoen for blodprop i hjertet. De nyeste metaanalyser finder, at en stigning på 10 dB i udsættelse for trafikstøj ved hjemmet medfører en 6-8 % stigning i risiko for at få blodprop i hjertet. For trafikstøj og forhøjet blodtryk er resultaterne ikke så entydige, men peger på, at en stigning på 5 dB medfører en 3 % højere risiko for forhøjet blodtryk. Desuden har tre nylige studier fra Danmark og England fundet en sammenhæng mellem trafikstøj og forøget risiko for slagtilfælde.

Stress og søvnforstyrrelser er fundet associeret med stigning i blodsukkeret, et svækket immunforsvar, ændringer i niveauer af forskellige hormoner, der er ansvarlige for at opretholde kroppens balance, blandt andet hormoner der kontrollerer appetitten og døgnrytmen. Det er derfor sandsynligt, at trafikstøj øger risikoen for andre sygdomme end de kardiovaskulære. Fem nordiske studier har undersøgt sammenhæng mellem trafikstøj og BMI samt livvidde. Fire af disse studier finder, at trafikstøj hænger sammen med især større livvidde. Vi har desuden fundet, at en 10 dB stigning i udsættelse for vejtrafikstøj ved hjemmet øger risikoen for at få diabetes med 11 %.

Vi har også undersøgt sammenhængen mellem trafikstøj og 3 kræftformer. For brystkræft fandt vi, at både vejtrafikstøj og togstøj ved boligen øgede risikoen for at få "ikke-østrogenfølsom brystkræft", hvorimod for "østrogenfølsom brystkræft" fandt vi ingen sammenhæng. Vi fandt ingen sammenhæng med prostatakræft. For lymfekræft fandt vi, at støjniveauer over 65 dB vejtrafikstøj øgede risikoen.

Sammenfattende er der en del studier, der peger på, at trafikstøj øger risikoen for hjertekar-sygdom, hvorimod det stadig usikkert om trafikstøj er årsag til diabetes og kræft, grundet de meget få studier der er lavet på området.

Tobaksforurennet luft

Niels Them Kjær, *Kræftens Bekæmpelse*
ntk@cancer.dk

Tobak er det mest skadelige lovlige forbrugerprodukt på markedet i dag. Hvert år er tobak årsag til 13.600 dødsfald i Danmark (1). Der mangler tal for, hvor mange der årligt dør pga. udsættelse for tobaksforurennet luft (passiv rygning). I 2006 blev det estimeret, at tobaksforurennet luft medførte ca. 2.000 dødsfald årligt (2).

Allerede i 1986 konkluderede de amerikanske sundhedsmyndigheder, at udsættelse for tobaksrøg er årsag til lungekræft (3). I 2004 blev tobaksrøg klassificeret som kræftfremkaldende af WHO's kræftforskningscenter, IARC (4). Siden har det vist sig, at eksponering for tobaksrøg hos voksne medfører luftvejsirritationer og hjertesygdom. Hos gravide, der udsættes for tobaksrøg, ses nedsat fødselsvægt. Børn, der udsættes for tobaksforurennet luft, har øget risiko for vuggedød, mellemørebetændelse, nedsat lungefunktion og respiratoriske symptomer (5).

Tobaksrøg er en kompleks kemisk blanding af partikler, gasser og dampe. Der findes ca. 7.000 forskellige stoffer i tobaksrøg, heraf ca. 70 kræftfremkaldende stoffer som benzen, nitrosaminer og radioaktive stoffer såsom polonium-210 og bly-2105 (5). Men også tungmetaller som cadmium, krom og nikkel (5). For en del stoffer er der ingen nedre grænseværdi for skadeligheden, det vil sige, at det er sundhedsskadeligt at indånde selv ganske små mængder (6).

Et nyt forskningsområde er tredjehåndsrøgning, dvs. de partikler og stoffer, der er tilbage og forurener omgivelserne, efter cigaretten er

slukket (7). F.eks. har man fundet, at støv og overflader i hjem, hvor der tidligere har været røget indendørs, var forurenet med nikotin. Selvom hjemmene blev gjort grundigt rent, kunne man hos nye ikke-rygende beboere, der flyttede ind, måle nikotin på huden og i urin hos deres børn (8).

Lov om røgfri miljøer fra 2007 forbød rygning indendørs på arbejdspladser, i børneinstitutioner, skoler og indendørs i det offentlige rum. Det medførte et stort fald i eksponeringen på arbejdspladser, og langt flere har i dag et hjem, hvor der ikke ryges indendørs. Men problemet er ikke løst. I dag er 13 % af danskerne udsat på deres arbejdsplads (9), og blandt nogle grupper er tallet langt højere, f.eks. angav 64 % af medarbejdere på plejehjem, socialpsykiatri, hjemmepleje mm., at de er udsat for passiv røg fra borgere (10). I dag angiver 75 % af danskerne, at de har et røgfrit hjem, og blandt dem, der ryger dagligt, er det 40 %. Der er ikke tal for, hvor mange børn i Danmark, der er udsat for tobaksrøg indendørs derhjemme.

Lovgivningen yder på flere punkter ikke tilstrækkelig beskyttelse mod udsættelse for tobaksrøg. Det er tilladt at ryge i dagplejehjem uden for åbningstiden, og erhvervsskoler er ikke omfattet af samme rygeforbud som f.eks. gymnasier. På arbejdspladser er rygerum og rygekabiner tilladt, og der må ryges på plejehjem, døgninstitutioner, fængsler og andre steder, som også er arbejdspladser. Også på de mindre værtshuse under 40 m² er der fortsat ikke beskyttelse af medarbejderne mod tobaksrøg. Loven skal revideres i 2017.

Internationalt er der fokus på en samlet vision om at udfase tobak, så cigaretter ikke længere er et let tilgængeligt og udbredt forbrugerprodukt. Lande som Finland (11), Sverige (12), Irland (13), Skotland (14) og New Zealand (15,16), har vedtaget en slutdato for brugen af tobak (Tobacco Endgames). De har sat dato for, hvornår rygning og tilgængelighed af tobak i samfundet skal være minimal og vedtaget strategier til at udfase tobak i samfundet uden at indføre direkte forbud mod tobak. I

Danmark er Kræftens Bekæmpelse og TrykFonden gået sammen om projektet ”Røgfri Fremtid”, der skal igangsætte arbejdet mod en dansk udfasning af tobak. Målet i 2030 er, at ingen børn og unge ryger og mindre end 5 % voksne ryger.

Referencer:

1. Eriksen L, Davidsen M, Jensen HAR, Ryd JT, Strøbæk L, White ED, Sørensen J, Juel K. Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet. *Sygdomsbyrden i Danmark – risikofaktorer*. Sundhedsstyrelsen, 2016.
2. Juel et al. *Risikofaktorer og folkesundhed i Danmark*. Statens Institut for Folkesundhed, 2006.
3. Office on Smoking and Health (US). *The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke*. A Report of the Surgeon General, 2006.
4. IARC. International Agency for Research on Cancer. *Tobacco smoke and involuntary smoking*. Vol. 83. Lyon, IARC, World Health Organization, 2004.
5. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress*. A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
6. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke*. A Report of the Surgeon General, 2006.
7. Sleiman et al: Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107(15): 6576–81.
8. Matt et al. *Tobacco Control* 20(1), 2011.
9. Sundhedsstyrelsen, Hjerteforeningen, Lungeforeningen og Kræftens Bekæmpelse: *Danskernes udsættelse for tobaksrøg*. 2015.
10. Undersøgelse blandt FOAs medlemspanel, december 2011.

-
11. Regeringens proposition till riksdagen med förslag till tobakslag och till vissa lagar som har samband med den, RP 15/2016 rd, <http://www.finlex.fi/sv/esitykset/he/2016/20160015.pdf>, tilgået 16. august 2016.
 12. www.tobaksfakta.se, tilgået 16. august 2016.
 13. <http://www.finlex.fi/sv/esitykset/he/2016/20160015.pdf>, tilgået 16. august 2016.
 14. Department of Health: *Tobacco Free Ireland*. Report of the Tobacco Advisory Group, Oct. 2013.
 15. The Scottish Government: *Creating A Tobacco-Free Generation – A Tobacco Control Strategy for Scotland*. Edinburgh 2013.
 16. Government Response to the Report of the Māori Affairs Committee on its Inquiry into the tobacco industry in Aotearoa and the consequences of tobacco use for Māori. Ministry of Health: Tobacco Use 2012/13 New Zealand Health Survey.

Ventilations betydning for infektionssmitte i indemiljøet

Barbara Kolarik, Statens
Byggeforskningsinstitut, Aalborg Universitet
bak@sbi.aau.dk

Historien om ventilation går tilbage til oldtiden. Behovet for ventilation var allerede anerkendt, da mennesket bragte ild ind i sit hjem og opdagede behovet for at have en åbning i taget til at lede røgen ud og andre åbninger til at levere luft til forbrændingen (1). Langt senere konkluderede den franske kemiker Antoine Lavoisier i 1775 fra sit studie af ilt og kuldioxid (CO₂) i luften i overfyldte værelser, at det var overskydende CO₂ frem for reduceret indhold af ilt, der forårsagede en følelse af dårlig luft. Nogle år senere tilføjede en bayersk kemiker og hygiejniker Max von Pettenkofer, at CO₂ var et godt proxy for dårlig luftkvalitet, mens det snarere var biologiske forureninger, der var ansvarlig for det. Parallelt offentliggjorde en engelsk ingeniør Thomas Tredgold det første estimat af den minimale ventilationsrate på 2 l/s per person, baseret på menneskets metaboliske behov (1).

Flere undersøgelser har siden tilknyttet utilstrækkelig ventilation til øget forekomst af Syg Bygning Syndrom (SBS) symptomer i bygninger. Ydermere har undersøgelser med hovedfokus på helbredseffekterne af lav ventilationsrate hos voksne i kontormiljø givet dokumentation for en sammenhæng mellem ventilationen og transmissionen af smitsomme sygdomme, betændelsestilstande, akutte luftvejssymptomer, korttids sygefravær, astma og allergier (2-5). Om det samme gælder for småbørn er dog ukendt pga. deres forskellige opførsel og udviklingstrin.

Omkring 97 % af alle danske børn mellem tre og seks år og 91 % mellem et og to år går i daginstitution (6). Børn, der bliver passet i daginstitutioner, har markant øget risiko for respiratoriske og gastrointestinale infektioner især i løbet af det første leveår, hvor deres immunforsvar ikke er helt udviklet (7). Sygdomssmitte blandt børn i vuggestuer og børnehaver har store samfundsmæssige omkostninger både velfærdsmæssigt og økonomisk.

Med det formål at undersøge sammenhæng mellem luftskifte og forekomst af smitsomme sygdomme blandt vuggestue- og børnehavebørn har vi i 2012/2013 gennemført en undersøgelse i 20 integrerede daginstitutioner. Ventilationsmålinger i form af kuldioxidkoncentration (CO₂) målt over en uge i vuggestuerne og nogle af børnehaverne samt luftskiftemålinger i vuggestuerne blev analyseret statistisk mod sygefravær registreret i 11 vinteruger blandt 635 vuggestuebørn og 571 børnehavebørn, som blev passet til dagligt i disse daginstitutioner.

De fleste daginstitutioner havde mekanisk ventilation (18 ud af 20), hvilket resulterede i temmelig god luftkvalitet i forhold til tidligere danske undersøgelser (8,9). En CO₂-koncentrationsgrænse på 1000 ppm var kun overskredet i én institution, hvor den gennemsnitlige CO₂ koncentration i åbningstiden var 1479 ppm. Der var dog kortere perioder med CO₂ koncentrationer over 1000 ppm målt i 9 ud af 20 vuggestuer og i så mange som 8 ud af 10 børnehaver.

Trods den gode luftkvalitet var der en signifikant sammenhæng mellem luftskiftet i vuggestuerne og sygefravær blandt vuggestuebørnene, hvilket betyder, at børnene i daginstitutioner med højere luftskifte har haft færre sygefraværsdage (10). Yderligere var der signifikant sammenhæng mellem CO₂ koncentrationer målt i både vuggestuer og børnehaver og sygefravær blandt børn i disse institutioner (11). Det betyder, at der var færre sygefraværsdage blandt børn i institutioner med lavere gennemsnitlig CO₂ koncentration i arbejdstiden.

Undersøgelsesresultaterne tyder på, at ventilation i daginstitutioner har stor betydning for smitsomme sygdomme hos småbørn.

Referencer

1. Janssen JE. *The history of ventilation and temperature control*. ASHRAE Journal, September 1999. Available at: https://www.ashrae.org/file%20library/.../2003627102652_326.pdf
2. Sundell J, Levin H, Nazaroff WW et al. *Ventilation rates and health: multidisciplinary review of the scientific literature*. Indoor Air 2011;21:191-204.
3. Li Y, Leung GM, Tang JW et al. *Role of ventilation in airborne transmission of infectious agents in the built environment - a multidisciplinary systematic review*. Indoor Air 2007;17:2-18.
4. Wargocki P, Sundell J, Bischof W et al. *Ventilation and health in non-industrial indoor environments: report from a European multidisciplinary scientific consensus meeting (EUROVEN)*. Indoor Air 2002; 12:113-28.
5. Seppanen OA, Fisk WJ. *Summary of human responses to ventilation*. Indoor Air 2004;14 (Suppl 7):102-18.
6. Møller B. *Child care. (Børnepasning mv. 2013. In Danish)*. Denmark's Statistics 2014;146. Available at: <http://www.dst.dk/pukora/epub/Nyt/2014/NR146.pdf>
7. Nafstad P, Jaakkola JJK, Skrondal A, Magnus P. *Day care center characteristics and children's respiratory health*. Indoor Air 2004;15:69-75.
8. Clausen G, Nors F, Nielsen T, Buhl S, Ladegaard MB, Callesen M, et al. *Indoor environment and children's health in 151 Danish kindergartens*. In proceedings of the 9th International Healthy Buildings Conference, 13-17 September 2009, Syracuse, NY, USA.
9. Clausen G, Gustavsen S, Buhl S, Ladegaard M, Callesen M, Toftum J. *Indoor environment exposure and absenteeism in 151 Danish day-care facilities*. In proceedings of the 12th International Indoor Air Conference, 5-10 June 2011. Austin, Texas, USA.
10. Kolarik B, Andersen Z, Ibfelt T, Engelund EH, Møller E, Bräuner E. *Ventilation in day-care centres and sick leave among nursery children*. Indoor air 2016;26:157-67.
11. Kolarik B, Andersen Z, Engelund EH, Bräuner E. *Association between CO₂ concentration and air change rate in Danish day-care centres and short term sick leave among children*. In proceedings of Healthy Buildings Conference, 18-20 May 2015, Eindhoven, The Netherlands.

Hvad betyder livsstil for folkesundheden?

Knud Juel, Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet
kj@si-folkesundhed.dk

Dødsfald og sygelighed er rutinemæssigt blevet klassificeret efter den sygdom eller den ulykke, der har været årsagen. Det er nyttigt til planlægning i sundhedsvæsenet, men i forbindelse med sygdomsforebyggelse eller sundhedsfremme er det nyttigt med større indsigt i, hvilke risikofaktorer der har været medvirkende til, at sygdommene opstod. Dette vil blive belyst med eksempler fra en nylig udkommet rapport fra Sundhedsstyrelsen med titlen ”Sygdomsbyrden i Danmark. Risikofaktorer, 2016”.

Rapporten har tre delmål:

- At kvantificere vigtige risikofaktorerens betydning for befolkningens sundhed i Danmark udtrykt ved relevante byrdemål for folkesundheden.
- At vurdere samfundsøkonomiske konsekvenser af disse risikofaktorer.
- At vise hvor stor forskellen er mellem uddannelsesgrupper.

I rapporten vælges risikofaktorer på forskellige niveauer i sygdomsmodellen, og de valgte risikofaktorerens betydning for befolkningens sundhed kvantificeres ved en række byrdemål for helbredsmæssige og økonomiske konsekvenser. De valgte risikofaktorerens betydning for helbredet er af forskellig karakter. Nogle påvirker direkte på sygdomsskabelse, andre påvirker indirekte gennem andre faktorer, og endelig kan nogle også være en konsekvens af dårligt helbred, eksempelvis søvnbesvær. Derfor skal konklusioner om årsagsforhold drages med varsomhed.

Følgende risikofaktorer er inkluderet i rapporten: Rygning, alkohol, stofmisbrug, fysisk inaktivitet, svær overvægt, lavt indtag af frugt, lavt indtag af grøntsager, usikker sex, dårlig mental sundhed, ensomhed, søvnbesvær og psykisk belastende arbejdsmiljø.

Som byrdemål anvendes dødelighed (antal dødsfald, tab i middellevetid, tabte leveår), somatiske og psykiatriske hospitalskontakter, kontakter til alment praktiserende læge, kortvarigt og langvarigt sygefravær, nytilkendte førtidspensioner samt sundhedsøkonomiske omkostninger, produktionstabsomkostninger samt sparet fremtidigt forbrug som følge af tidlig død.

Set på internet

Rapporter

Allergi

An investigation of causes of nickel allergy, A LOUS follow-up project, Environmental Project No. 1869, Miljøstyrelsen 2016.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2016/06/978-87-93435-87-2.pdf>

Antibiotikaresistens

DANMAP 2015, november 2016.

<http://danmap.org/Downloads/Reports.aspx>

Forskning

Tal om forskning og innovation 2015, Styrelsen for Forskning og Innovation, 2016.

<http://ufm.dk/publikationer/2016/filer/tal-om-forskning-og-innovation-2015.pdf>

Ikke-ioniserende stråling

Recent Research on EMF and Health Risk, Eleventh report from SSM's Scientific Council on Electromagnetic Fields, 2016.

http://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/Global/Publikationer/Rapport/Stralskydd/2016/SSM_Rapport_2016_15_webb_1.pdf

Indemiljø

Inneklima i skoler og barnehager. Helsemessig betydning for barn og unge, Folkehelseinstituttet i Norge, 2016.

<https://www.fhi.no/publ/2016/inneklima-i-skoler-og-barnehager/>

Kemiske stoffer

Environmental and health screening profiles of phosphorous flame retardants. Environmental project Nr. 1823, Miljøstyrelsen, 2016, A LOUS follow-up project. Revision of October 2016.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2016/11/978-87-93529-31-1.pdf>

Kemikalier i forbrugerprodukter importeret fra lande udenfor EU. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 150, Miljøstyrelsen, 2016.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2016/08/978-87-93435-96-4.pdf>

Kortlægning af allergifremkaldende stoffer i produkter målrettet børn - legetøj og kosmetik. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter, nr. 148, Miljøstyrelsen, 2016.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2016/08/978-87-93435-99-5.pdf>

Kortlægning og risikovurdering af kemiske stoffer i gulvtæpper til børn. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 147, Miljøstyrelsen, 2016.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2016/08/978-87-93435-97-1.pdf>

Metabolites in urine samples from Danish children and women. Measured in the Danish DEMOCOPHES population. Pesticide research No. 164, Miljøstyrelsen, 2016.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2016/sep/democophes/>

Pharmaceuticals in the environment: Global occurrence and potential cooperative action under the Strategic Approach to International Chemicals Management (SAICM), Umweltbundesamt, 2016.

<https://www.umweltbundesamt.de/en/publikationen/pharmaceuticals-in-the-environment-global>

Pharmaceuticals in the Environment - Make ideas work. Key measures to reduce pharmaceuticals' emissions, Umweltbundesamt, 2016.

<https://www.umweltbundesamt.de/en/publikationen/pharmaceuticals-in-the-environment-make-ideas-work>

Spredning og sammensætning i grundvand ved PFAS-forureninger. Litteraturstudie. Miljøprojekt nr. 1892, Miljøstyrelsen, 2016.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2016/nov/sammensaetning-af-pfas-i-grundvand-1/>

Talcum, cosmetic grade (non-fibrous). Evaluation of health hazards and proposal of a health-based quality criterion for ambient air. Miljøprojekt nr. 1887, Miljøstyrelsen, 2016.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2016/nov/talcum-cosmetic-grade-non-fibrous/>

Uønsket kemi i bæredygtigt byggeri. Et opfølgingsprojekt under LOUS. Miljøprojekt nr. 1882, Miljøstyrelsen, 2016.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2016/09/978-87-93529-11-3.pdf>

Luftforurening

Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease. World Health Organization, 2016.

<http://www.who.int/phe/publications/air-pollution-global-assessment/en/>

Ambient Air Pollution and Adverse Pregnancy Outcomes in Wuhan, China. Research Report 189, The Health Effects Institute, 2016.

<https://www.healtheffects.org/publication/ambient-air-pollution-and-adverse-pregnancy-outcomes-wuhan-china>

Air quality in Europe - 2016 report, EEA November 2016.

<http://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2016>

THE DANISH AIR QUALITY MONITORING PROGRAMME - Annual Summary for 2015. Scientific Report from DCE - Danish Centre for Environment and Energy No. 201, 2016.

<http://dce2.au.dk/pub/SR201.pdf>

Digitalt Danmarkskort over luftforureningen. Luften på din vej. Nationalt Center for Miljø og Energi, Aarhus Universitet, 2016.

<http://dce.au.dk/aktuelt/nyheder/nyhed/artikel/digitalt-danmarkskort-over-luftforureningen/>

Health risk assessment of air pollution. General principles (2016). WHO Europe, 2016.

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/298482/Health-risk-assessment-air-pollution-General-principles-en.pdf?ua=1

Long-term exposure to air pollution from road traffic and lung function in children and adolescents. Afhandling, Institutet för miljömedicin, Stockholm, 2016.

<https://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/45318>

Nanomaterialer

Action Plan. Nanotechnology 2020. An inter-departmental strategy of the Federal Government. Federal Ministry of Education and Research (BMBF), november 2016.

https://www.bmbf.de/pub/Action_Plan_Nanotechnology.pdf

Nanomaterials and other advanced materials: Application safety and environmental compatibility
Review of the joint research strategy of the higher federal authorities, UBA/BfR/BAuA/BAM/PTB, 2016.

<https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/nanomaterials-other-advanced-materials-application>

Physiologically based modelling of nanoparticle biodistribution and biokinetics. Afhandling, Institutet för miljömedicin, Stockholm 2016.

<https://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/45371>

Nyhedsbreve

JRC Newsletter. Joint Research Center, oktober 2016.

<https://ec.europa.eu/jrc/en/jrc-newsletter>

Update Fall 2016. Health Effects Institute Newsletter, October 2016

<https://www.healtheffects.org/publication/update-fall-2016>

Kalender 2017

Der kan linkes til møder og konferencer via adressen:

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

Februar

6.-8. februar: 2017 ASM Biothreats: Research, Response, and Policy meeting, Washington, DC.

7.-9. februar: New Tools and Approaches for Nanomaterial Safety Assessment, Malaga, Spanien.

23.-24. februar: 19th International Conference on Air Pollution and Control - ICAPC 2017, Paris, Frankrig.

25.-27. februar: 2nd International Conference on Building Materials and Construction, Hanoi, Vietnam.

Marts

1.-3. marts: SRA Policy Forum - Risk Governance for Key Enabling Technologies SRA Policy Forum - Risk Governance for Key Enabling Technologies, Venedig.

5.-6. marts: ICPMEHS 2017: 19th International Conference on Pharmaceutical, Medical and Environmental Health Sciences, Rom, Italien.

April

5.-6. april: The 2nd International Conference on Nanotechnology and Environmental Issues, Barcelona, Spanien.

13.-14. april: ICUEEH 2017: 19th International Conference on Urban Environment and Environmental Health, Venedig, Italien.

25.-27. april : Air Pollution 2017, Cadiz, Spanien.

Maj

10.-12. maj: 2nd International Conference on Building Information Modelling (BIM) in Design, Construction and Operations, Alicante, Spanien.

20.-24. maj: NA-16, Florianopolis, Brasilien.

22.-24. maj: NIVA: Managing Chemical Exposures at Workplaces, Helsinki area, Finland.

25.-26. maj: ICAPC 2017: 19th International Conference on Air Pollution and Control, London, UK.

29. maj - 1.juni: 8th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health, Helsingør.

Juni

1.-5. juni: asm microbe 2017, New Orleans, USA.

5.-9. juni: BioEM2017, Hangzhou, Kina.

7.-10. juni: Work, Stress and Health - Sustainable Work, Sustainable Health, Sustainable Organizations. Minneapolis, MN.

11.-15. juni: AIRMON 2017, Dresden, Tyskland.

18.-22. juni: 12th ICBEN Congress on Noise as a Public Health Problem, Zurich, Schweiz.

Juli

2.-5. juli: Healthy Buildings 2017, Lublin, Polen.

4.-6. juli: 18th International Conference on Computational Methods and Experimental Measurements, Alicante, Spanien.

August

19.-22. august: IEA World Congress of Epidemiology, Saitama, Japan.

24.-25. august: TANN 17: The International Conference of Theoretical and Applied Nanoscience and Nanotechnology, Toronto, Canada.

28.-31. august: EPICOH 2017 - The 26th International Symposium on Epidemiology in Occupational Health, Edinburgh, Scotland.

September

5.-7. september: Urban Transport 2017, Rom, Italien.

5.- 8. september: NIVA course: Occupational Skin Diseases – diagnostics and prevention, Helsinki, Finland.

10.-13. september: EUROTOX 2017, Bratislava, Slovakiet.

24.-28. september: 29th Conference of the International - Society for Environmental Epidemiology, Sydney, Australien.

November

12.- 16. november: International Congress on Environmental Mutagens, Incheon, Korea.

13.-14. november: 19th International Conference on Risk Assessment and Management, Tokyo, Japan.

17.-18. november: 19th International Conference on Risk Assessment and Management, Taipei, Taiwan.

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

Skriv til **miljø og sundhed**

skriv om forskningsresultater

skriv til synspunkt

skriv et mødereferat

send nye rapporter

husk også kalenderen

Ring, skriv eller send en e-mail til:

Hilde Balling
Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S
tlf. 72 22 74 00, lokal 77 76
e-mail hib@sst.dk

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

også hvis du bare har en god idé!