
miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Formidlingsblad 23. årgang, nr. 2, sept. 2017

Læs om

Ikke-regulerede flammehæmmere i indeklimaet

Hudoptag af flammehæmmere

Kulstofnanorør og effekt på akutfaserespons

Hormonforstyrrende og neurotoksiske stoffer og børn og gravide

Mobning på arbejdspladsen

Glyphosat i Danmark

Kontaktallergi over for methylisothiazolinon

Abstracts fra årsmøde 2017

Se også

Kalender 2017-18

Indhold

Ikke-regulerede flammehæmmere i indeklimaet – nye eksponerings- og sundhedsrisici?	3
Hudoptag af flammehæmmere	12
Kulstofnanorørs fysisk-kemiske egenskaber og deres effekt på akutfaseresponset i blodet efter eksponering.....	16
Hvor stor er risikoen ved børns og gravides udsættelse for hormonforstyrrende og neurotoksiske stoffer?	26
Mobning på arbejdspladsen, sygefravær og mulige mekanismer	37
Glyphosat i Danmark	46
Kontaktallergi over for konserveringsmidlet methylisothiazolinon	58
Abstracts fra årsmøde 2017.....	62
Set på internettet.....	71
Kalender 2017/18.....	74

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

23. årgang, nr. 2, september 2017.

Eftertryk mod kildeangivelse.

ISSN elektronisk 1702-4146

<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms1702.pdf>

Kemi, kemi og atter kemi

Som ung gymnasieelev flirtede jeg med tanken om at læse kemi. En kammerat sagde ”så bliver hele dit liv kemi”. Jeg blev nu ikke kemiker, men kom alligevel til at beskæftige mig meget med kemiske stoffer, blot på anden vis.

Kemiske stoffer kan ikke undværes i en moderne hverdag og der opstår hele tiden nye stoffer og teknologier, så det er en konstant udfordring at sikre, at der ikke opstår risici for sundhed og miljø.

Det medfører, at der hele tiden kommer nye forskningsresultater, som mange forskere heldigvis gerne vil skrive om til det blå blad.

Det nye nummer af bladet handler, som afsløret ovenfor, om kemiske stoffer, bortset fra en enkelt undtagelse: Åse Marie Hansen et als artikel, der sætter fokus på helbreds-mæssige konsekvenser af mobning på arbejdspladsen, der øjensynligt er et udbredt fænomen med en forekomst på 11 % blandt lønmodtagere i Danmark.

De øvrige artikler belyser så vidt forskellige emner som bromerede flammehæmmere, kulstofnanorørs fysisk-kemiske egenskaber, hvor stor er risikoen ved børns og gravides udsættelse for hormonforstyrrende og neurotoksiske stoffer, pesticidet glyphosat under danske forhold og kontaktallergi over for konserveringsmidlet MI. Alle særdeles aktuelle og relevante emner.

Det er der kommet et omfattende nummer ud af, så omfattende, at det har knebet med at komme ud i september, som vi plejer.

På redaktionens vegne siger jeg stor tak til forfatterne, der har brugt tid og energi på disse syv artikler, som det er en fornøjelse at bringe.

God læselyst!

Hilde Balling

Ikke-regulerede flammehæmmere i indeklimaet – nye eksponerings- og sundhedsrisici?

Af Katrin Vorkamp¹, Marie Frederiksen^{2,3}, Jesper B. Nielsen³, Lars S. Sørensen^{2*}, Lisbeth E. Knudsen⁴

Indledning

Mange syntetiske polymerer er brandbare og får tilsat flammehæmmere for at reducere brandrisikoen. Flammehæmmerne dækker over et bredt spektrum af uorganiske (f.eks. magnesiumoxid og antimontrioxid) samt organiske stoffer, som deles yderligere op i kvælstof- og fosforbaserede samt halogenerede flammehæmmere. Her er det primært bromerede og klorerede molekyler, som har den optimale termiske stabilitet til at frigive halogenatomerne i en brand. Flammehæmmerne kan virke på forskellige måder: Mens halogenerne dæmper forbrændingsprocessen ved at reagere med hydroxylradikaler, omdannes de fosforbaserede flammehæmmere til fosforsyre, som danner et forkullet lag på produkterne og dermed reducerer ilt- og varmetilførslen.

En gruppe af bromerede flammehæmmere ("brominated flame retardants", BFR), de polybromerede diphenylethere (PBDE'er) blev erkendt som et miljø- og sundhedsproblem for flere år siden (1). Ligesom de fleste organiske flammehæmmere var PBDE'erne ikke kemisk bundet til polymerkæderne, men blandet med polymeren og kunne derfor frigives til det omkringliggende miljø, f.eks. når produkterne blev opvarmet eller slidt (2). PBDE'erne blev snart fundet overalt i miljøet, inkl. dyr i fjerne

arktiske egne (3). Dermed blev det også vist, at stofferne var svært nedbrydelige, kunne transporteres over lange afstande og ophobes i fødekæder, dvs. at deres egenskaber lignende dem for polyklorerede biphenyler (PCB'er) og andre "persistent organic pollutants (POPs)".

I lighed med andre POP-forbindelser kan menneskers eksponering for PBDE'er ske gennem fødekæden. Derudover er det dog også fundet, at indeklimaet yder et vigtigt bidrag, idet frigivelsen fra produkter fører til tilstedeværelsen i indeluft og støv og dermed en næsten konstant eksponering. Specielt støv ser ud til at spille en vigtig rolle i PBDE-eksponeringen: Der er fundet en korrelation mellem koncentrationer i støv og humane prøver (4), begge illustrerer det globale brugsmønster af PBDE'erne, med de højeste koncentrationer i USA (5), og modsat andre POP'er har børn de højeste koncentrationer af PBDE'erne i kroppen (6), muligvis en følge af hånd-mund-overførsel af støv. Epidemiologiske undersøgelser har indikeret neuropsykologiske effekter hos børn i den almene befolkning (7,8). Dyreforsøg samt *in vitro* assays har især peget på effekter på thyroideahormonerne (9,10).

I dag er PBDE'erne under udfasning i hele verden. I EU og USA blev de første skridt imod udfasningen allerede taget i 2004. I 2009 blev to af de tre PBDE-blandinger tilføjet til Stockholm Konventionen, der regulerer POP-forbindelser på globalt plan. Den sidste PBDE-blanding er lige blevet tilføjet til Stockholm Konventionen i år. Da det grundlæggende problem med brændbare polymerer fortsat eksisterer, kan det forventes, at der i takt med PBDE'ernes udfasning tages andre flammehæmmere i brug.

¹ Institut for Miljøvidenskab, Aarhus Universitet

² Statens Byggeforskningsinstitut Aalborg Universitet

³ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

³ Institut for Sundhedstjenesteforskning Syddansk Universitet

⁴ Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

* Nuværende adresse: DTU Byg.

NoFlame-projektet

For at belyse om mulige erstatningsstoffer har PBDE-lignende eksponeringsproblemer, blev der i 2014 påbegyndt et forskningsprojekt med titlen "Human exposure to novel flame retardants – from materials to humans (No Flame)" (11). Projektet var et samarbejdsprojekt mellem fire danske universiteter under ledelse af Marie Frederiksen. Projektet indeholdt følgende elementer: i) emissionsforsøg med bromholdige byggematerialer, ii) undersøgelser af hudoptag og iii) analyser af stoffernes forekomst i husstøv og modermælk.

Projektet er nu afsluttet. I dette bidrag præsenteres de stoffer, der indgik i projektet. Mens der oprindeligt kun var planer om at arbejde med BFR, der muligvis havde erstattet PBDE'erne (11), blev projektet senere udvidet til også at omfatte den klorerede flammehæmmer dechloran plus samt fosforbaserede flammehæmmere. BFR og dechloran plus har det tilfælles, at de er lipofile og hydrofobe, mens fosforflammehæmmere er mere vandopløselige. I den følgende artikel vil resultaterne for stoffernes hudoptag blive præsenteret. Støv- og modermælkanalyserne i projektet viser, at stofferne er tilstede i husstøv og har været det sideløbende med PBDE'erne, og at de kan påvises i modermælk, om end i lave koncentrationer.

"Nye" bromerede flammehæmmere (BFR)

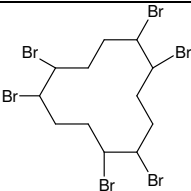
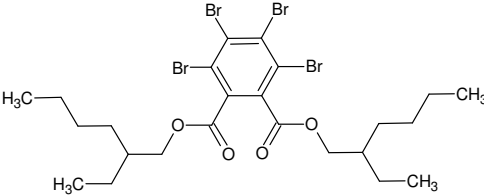
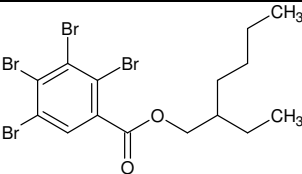
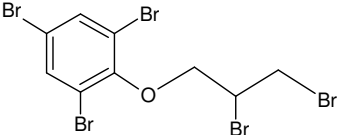
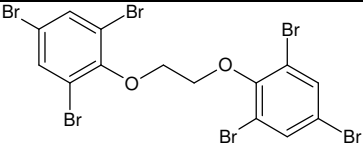
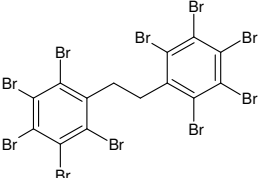
Projektet har undersøgt flere BFR (tabel 1), heriblandt tre isomerer af hexabromcyklododecan (HBCDD). Stoffet kan næppe beskrives som en "ny" flammehæmmer eller et erstatningsstof, idet det er brugt parallelt til PBDE'erne, dog næsten udelukkende i byggematerialer til isolering (12). HBCDD er i dag også klassificeret som POP-forbindelse og reguleret gennem Stockholm Konventionen, dog med undtagelser. Af de tre isomerer udgør γ -HBCDD ca. 80 %, α -HBCDD ca. 12-15 % og β -HBCDD ca. 5-8 % i det kommercielle HBCDD-produkt, men sammensætningen ændrer sig markant i fødekæden og andre biologiske systemer (12). HBCDD er tidligere

blevet påvist i støv og indeluft samt i humane prøver. Alligevel vides der forholdsvis lidt om toksiciteten. Der er fundet indikationer på effekter på thyroideahormonerne samt udviklings- og adfærdspåvirkninger (13).

Det kommercielle produkt Firemaster 550 er beskrevet som et erstatningsprodukt for en af PBDE-blandingerne og består bl.a. af stofferne bis(2-ethylhexyl)tetrabromphthalat (BEH-TEBP) og 2-ethylhexyl-2,3,4,5-tetrabrombenzoat (EH-TBB), hvoraf BEH-TEBP også er brugt alene, både som flammehæmmer og som blødgører(14). Begge stoffer er tidligere detekteret i støv i Belgien, Sverige og Tyskland (15,16,17), hvor niveauerne ser ud til at være lavere end i støvundersøgelser fra USA (18). Dette stemmer overens med det tidligere PBDE-brugsmønster, men det vil kræve flere undersøgelser at etablere et geografisk mønster. Begge stoffer kunne påvises i serum og modermælk fra Canada, om end med < 100 % detektionshyppighed, mens de var under detektionsgrænsen i modermælksprøver fra Sverige (19,20). Flere studier har undersøgt stoffernes nedbrydning, f.eks. er 2,3,4,5-tetrabrombenzoesyre analyseret som biomarkør for EH-TBB i urin (21). Et stigende antal undersøgelser har også beskæftiget sig med stoffernes toksicitet, ofte med udgangspunkt i analogien til di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) (22).

2,4,6-Tribromphenyl 2,3-dibrompropyl ether (TBP-DBPE eller DPTE) og 1,2-bis(2,4,6-tribromphenoxy)ethan (BTBPE) har en lignende molekylestruktur, men er så vidt vides ikke brugt sammen. BTBPE er også beskrevet som et PBDE-erstatningsstof, mens der vides meget lidt om DPTE-produktion og -anvendelse (23,24). BTBPE er anført som et "low production volume" kemikalie i EU (25) og inkluderet i flere undersøgelser end DPTE. De første analyser af BTBPE i støv tyder også på højere koncentrationer i USA end i Europa, hvor BTBPE ofte var under detektionsgrænsen (14,15,16,17). BTBPE havde således lavere koncentrationer i støv end BEH-TEBP og EH-TBB. I de to undersøgelser af modermælksprøver fra hhv. Sverige og Canada lå BTBPE

Tabel 1: Bromerede flammehæmmere (BFR) i NoFlame-projektet (11).

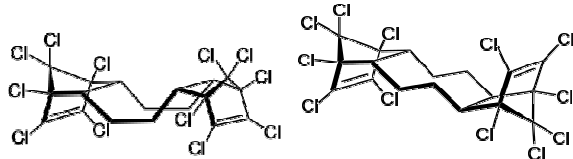
<i>Forkortelse</i>	<i>Navn</i>	<i>Struktur</i>	<i>logK_{ow}</i>	<i>CAS nr.</i>
<i>HBCDD</i>	<i>Hexabromcyklododecan</i>		7,9	3194-55-6
<i>BEH-TEBP</i>	<i>Bis(2-ethylhexyl)tetrabromphthalat</i>		9,3	26040-51-7
<i>EH-TBB</i>	<i>2-Ethylhexyl-2,3,4,5-tetrabrombenzoat</i>		7,7	183658-27-7
<i>TBP-DBPE eller DPTE</i>	<i>2,4,6-Tribromphenyl-2,3-dibrompropyl ether</i>		5,8	35109-60-5
<i>BTBPE</i>	<i>1,2-Bis(2,4,6-tribromphenoxy)ethan</i>		8,3	37853-59-1
<i>DBDPE</i>	<i>Decabromdiphenyl-ethan</i>		11	84852-53-9

prøver omkring detektionsgrænsen (19,20). Serumprøver fra Norge indeholdt BTBPE med en mediankoncentration på 0,19 ng/g lipid (26). DPTE var inkluderet i den svenske modermælksundersøgelse, men var ligeledes under detektionsgrænsen (19). Der foreligger således ikke mange data, der tillader en vurdering af eksponeringssituationen, især fordi de eksisterende undersøgelser ofte kun omfatter få prøver. Mht. toksiciteten er det blevet fremhævet, at BTBPE kan nedbrydes til 2,4,6-tribromphenol, som kan virke hormon-

forstyrrende samt have andre negative helbreds effekter (27).

Den kemiske struktur for decabromdiphenyl-ethan (DBDPE) ligner den for det fuldt-bromerede DecaBDE (BDE-209), som lige er blevet tilføjet til Stockholm Konventionen. Det forventes derfor, at DBDPE primært vil erstatte dette stof i produkter. Eksponeringssituationen for BDE-209 - og dermed muligvis også DBDPE - er kompleks, idet BDE-209 klart havde de højeste koncentrationer i støv

Tabel 2: Dechloran plus.

Forkortelse	Navn	Struktur	logK _{ow}	CAS nr.
DDC-CO eller DP	Dechloran plus		11	13560-89-9

blandt PBDE-gruppen samtidig med at stoffet blev udfaset senere end de lavtbromerede PBDE-produkter (28). På den anden side har BDE-209 en kortere halveringstid og ser ikke ud til at bioakkumulere i samme omfang som de lavtbromerede PBDE'er, heller ikke i fødekæder. DBDPE er også fundet i støvprøver, men koncentrationerne er tydeligt lavere end for BDE-209, f.eks. 12 og 153 ng/g (medianværdier) i hhv. Belgien og Sverige (15,17). I de førnævnte analyser af humane prøver fra Norge, Sverige og Canada var DBDPE altid under eller tæt på detektionsgrænsen (19, 20,26). På nuværende tidspunkt ligner situationen dermed den for BTBPE, dog kan det forventes, at DBDPE er brugt i større mængder, hvis det erstatter BDE-209. Stoffets analysekemiske bestemmelse er mere krævende end for andre BFR, med den mulige konsekvens af en højere detektionsgrænse.

Klorerede flammehæmmere

Ud over de bromerede flammehæmmere er der kommet meget fokus på en gruppe klorholdige flammehæmmere, især stoffet dechloran plus (DDC-CO eller DP, tabel 2). Stoffet har været på markedet siden 1960'erne, men er først nu blevet erkendt som et potentielt miljø- og sundhedsproblem, der kræver mere videnskabelig opmærksomhed. Der er to DP-isomerer (*syn-* og *anti-DP*) i det kommercielle produkt, i forholdet 1:3 (29).

Flere undersøgelser i Europa, Nordamerika og Kina har påvist DP i husstøv. Koncentrationsniveauerne var forholdsvis ens, f.eks. viste undersøgelser fra Sverige og Norge medianværdier for ΣDP på 4-5 ng/g, mens median-

værdien i en canadisk undersøgelse var 7,3 ng/g (17,30,31). Den tilsvarende værdi i Kina lå på 4 ng/g (32). Til trods for DP's lange tid på markedet vides der forholdsvis lidt om brug i forskellige lande. Stoffet er klassificeret som "high production volume" kemikalie af USEPA, mens EU's registrering er som "low production volume" kemikalie (29). Nogle tal er muligvis forældede grundet PBDE'ernes regulering og brug af erstatningsstoffer. Det er oplyst fra producentens side, at DP kan erstatte BDE-209, men ud fra DP's lange tid på markedet kan der også forventes anvendelser, som ikke primært har en erstatningsfunktion. DP er bl.a. brugt i isolering af kabler, plastikmaterialer i fjernsyn og computere samt i smøremidler i maskiner. De målte niveauer i støv er umiddelbart lavere end niveauerne for EH-TBB, BEH-TEBP, BTBPE og DBDPE.

DP er også blevet analyseret i humane prøver, primært i serum, men også i modermælk. Fromme et al. (33) har samlet data på DP i blod: Niveaulet lå generelt på 0,5-2 ng/g lipid, hvilket omtrent svarer til niveaulet for BDE-47 i Europa. De fleste undersøgelser fra Kina har vist højere koncentrationer. Her er der også gennemført undersøgelser af DP i en arbejdsmiljøkontekst, f.eks. i forbindelse med DP-produktionen eller genbrug af elektronikaffald, hvor blodkoncentrationer blandt industriarbejdere nåede langt over 100 ng/g lipid (34). Der foreligger meget få toksikologiske data for DP. Mens den akutte toksicitet af DP muligvis er lav, er der imidlertid tegn på POP-lignende egenskaber, dvs. bioakkumulering, persistens og langdistance-transport (29). En risikovurdering fra Kina konkluderede, at sundhedsrisikoen, baseret på eksponering fra støv, var

Tabel 3: Fosforbaserede organiske flammehæmmere (PFR) i NoFlame-projektet. Sidekæderne R er ens for de udvalgte stoffer, men der findes også PFR med forskellige sidekæder.

<i>Generel struktur</i>				
<i>Forkortelse</i>	<i>Navn</i>	<i>Sidekæder R</i>	<i>logK_{ow}</i>	<i>CAS nr.</i>
<i>TCEP</i>	<i>Tris(2-chlorethyl)fosfat</i>		1,7	115-96-8
<i>TCIPP</i>	<i>Tris(2-chlorisopropyl)fosfat</i>		2,9	13674-84-5
<i>TDCIPP</i>	<i>Tris(1,3-dichlor-2-propyl)fosfat</i>		3,7	13674-87-8
<i>TPHP</i>	<i>Triphenylfosfat</i>		4,7	115-86-6
<i>TIBP</i>	<i>Tris(isobutyl)fosfat</i>		3,6	126-71-6
<i>TNBP</i>	<i>Tris(n-butyl)fosfat</i>		3,8	126-73-8
<i>TBOEP</i>	<i>Tris(2-butoxyethyl)fosfat</i>		3,0	78-51-3
<i>TMPP</i>	<i>Tris(methylphenyl) fosfat / Tricresylfosfat</i>		6,3	1330-78-5

mindre for DP end for PBDE'er, men med den relevante tilføjelse, at eksponeringen var højere for børn end for voksne (32).

Fosforbaserede organiske flammehæmmere (PFR)

Ud fra deres kemiske struktur er gruppen af fosforbaserede organiske flammehæmmere ("phosphorous flame retardants", PFR) mere homogen end BFR-gruppen. Stofferne er baseret på fosforsyre, men varierer i deres sidegrupper, med konsekvenser for deres fysisk-kemiske egenskaber. Nogle stoffer indeholder

desuden klor i deres sidekæder. Ikke-halogene-rede stoffer i denne gruppe er også brugt som blødgørere (35). PFR har været i brug siden 1970'erne, men produktionsmængderne i USA har været stigende i de seneste år, muligvis som erstatning for PBDE'er i polyurethanskum (36). Flere PFR er klassificerede som "high production volume" kemikalier i Europa (37).

NoFlame-projektet har undersøgt i alt otte PFR (tabel 3), hvoraf tre er klorholdige: Tris(2-chlorethyl)fosfat (TCEP), tris(2-chlorisopropyl)fosfat (TCIPP) og tris(1,3-dichlor-2-propyl)fosfat (TDCIPP). De tre stoffer er

reguleret i EU, idet de ikke må anvendes i legetøj (38). Flere US-delstater har også begrænset TCEP og TDCIPP, med fokus på børneprodukter (36). Det skal fremhæves, at der altså er tale om undtagelser i forhold til artiklens titel, men der er ingen internationale reguleringer på niveau med Stockholm Konventionen, som bekræftet for PBDE'er.

En række undersøgelser har påvist PFR i støv, men pga. stoffernes større flygtighed i forhold til BFR og DP er forekomsten i indeluft og inhalation muligvis en mindst ligeså vigtig eksponeringsvej. PFR-koncentrationer i indeluft er typisk ca. 100 gange højere end koncentrationen af BFR (31). Som forventet er de højeste luftkoncentrationer fundet for de flygtigste PFR, f.eks. tris(n-butyl)fosfat (TNBP) og TCEP. Reemtsma et al. (39) understreger, at de klorholdige PFR ofte ligger på et niveau omkring 150 ng/m³ i indeluft, hvilket er betydeligt ud fra et eksponeringssynspunkt.

PFR-koncentrationen i støv er også tit højere end den tilsvarende koncentration af BFR (31). I undersøgelser fra Sverige og Norge havde TBOEP og TCIPP de højeste koncentrationer: Mediankoncentrationerne for de to stoffer var hhv. 8,5 og 12 µg/g i almindeligt husstøv i Sverige og 13 og 2,7 µg/g i Norge (40,31). De tidligere nævnte koncentrationer for BFR og DP er i ng/g, hvilket understreger den store koncentrationsdifference. Triphenylfosfat (TPHP) er også blandt de hyppigst detekterede PFR. Stoffet indgår i Firemaster 550 blandingen, sammen med EH-TBB og BEH-TEBP, som er beskrevet ovenfor.

Sammenlignet med BFR og DP udviser PFR i mindre grad POP-lignende egenskaber. Der foreligger forholdsvis få resultater fra fødekædeundersøgelser, men PFR ser ikke ud til at bioakkumulere i samme grad som de bromerede stoffer (41). Efter analyser af fisk og modermælk i Sverige konkluderede Sundkvist et al. (42), at eksponeringen sandsynligvis primært skete fra indeklimaet. Mediankoncentrationen for ΣPFR i modermælk var 99 ng/g lipid, med TCIPP og TNBP som de vigtigste enkeltstoffer. En senere undersøgelse fra Kina

viste betydeligt højere niveauer i serum, med en middelværdi for alene TCEP på 480 ng/g lipid (43).

De klorerede PFR er kræftfremkaldende eller mistænkt for at være kræftfremkaldende (39). Tris(2-butoxyethyl)fosfat (TBOEP) er også mistænkt for at være kræftfremkaldende, selvom det ikke indeholder klor (39). Derudover har flere PFR ved siden af neurotoksiske effekter, analogt til effekterne associeret med organofosfatpesticider, også vist effekter på immunsystemet (36,44).

Konklusion

Det globale forbud af PBDE'er afføder spørgsmål om deres erstatningsprodukter. Der vides meget lidt om hvilke andre flammehæmmere, der aktuelt bruges, og til hvilke formål. Ofte kan dette alene identificeres ved kemiske analyser af produkter eller miljøprøver. Således er der påvist en række andre halogenerede stoffer og fosforbaserede organiske flammehæmmere i indeklimaet, det ydre miljø og i sidste konsekvens også i mennesker. Da mange af dem har sundhedsskadelige effekter, virker det tvivlsomt, om de ud fra et human-toksikologisk synspunkt er egnede som PBDE-alternativer.

De koncentrationer, der er beskrevet i denne artikel, præsenterer et øjeblikbillede. Kemikalieanvendelsen er dynamisk og ændrer sig i takt med at visse stoffer evalueres i forhold til en eventuel regulering og muligvis igen erstattes af andre. PBDE-forskningen viste en markant koncentrationsstigning i miljøet og mennesker over flere årtier, før nationale og internationale reguleringer greb ind og stoppede denne udvikling. Denne erfaring skal helst ikke gentage sig, hvorfor det er vigtigt at dokumentere stoffernes bioakkumulering samt den tidsmæssige koncentrationsudvikling.

Flammehæmmerne indgår som prioriterede stoffer i det europæiske biomonitoringsprojekt HBM4EU, hvor der løbende samles viden om eksponering og effekter.

NoFlame blev finansieret af Det Frie Forskningsråd (DFF - 1333-00034).

Yderligere oplysninger:

Katrin Vorkamp

kvo@envs.au.dk

Referencer

1. Darnerud PO, Eriksen GS, Johannesson T, Larsen PB, Viluksela M. *Polybrominated diphenyl ethers: Occurrence, dietary exposure, and toxicology*. Environ Health Perspect 2001; 109, Suppl.1, 49-68.
2. Rauert C, Harrad S. *Mass transfer of PBDEs from plastic TV casing to indoor dust via three migration pathways – a test chamber investigation*. Sci Total Environ 2015;536:568-574.
3. Vorkamp K, Christensen JH, Riget F. *Polybrominated diphenyl ethers and organochlorine compounds in biota from the marine environment of East Greenland*. Sci Total Environ 2004;331/1-3:143-55.
4. Frederiksen M, Thomsen C, Frøysaug M, Vorkamp K, Thomsen M, Becher G, Knudsen LE. *Polybrominated diphenyl ethers in paired samples of maternal and umbilical cord blood plasma and associations with house dust in a Danish cohort*. Int J Hyg Environ Health 2010; 213:233-42.
5. Vorkamp K. *Brominated flame retardants: Biomarkers and Human Biomonitoring*. In: Knudsen LE, Merlo DF (eds): Biomarkers and Human Biomonitoring. Vol. 1: Ongoing Programs and Exposures. Issues in Toxicology No. 9, Royal Society of Chemistry, UK, pp. 288-321, 2012.
6. Toms L-M, Harden F, Paepke O, Hobson P, Ryan JJ, Mueller JF. *Higher accumulation of polybrominated diphenyl ethers in infants than in adults*. Environ Sci Technol 2008;42:7510-5.
7. Herbstman JB, Sjödin A, Kurzon M, Lederman SA, Jones RS, Rauh V, Needham LL, Tang D, Niedzwiecki M, Wang RY, Perera F. *Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment*. Environ Health Perspect 2010;118(5):712-9.
8. Gascon M, Vrijheid M, Martínez D, Fornis F, Grimalt JO, Torrent M, Sunyer J. *Effects of pre- and postnatal exposure to low levels of polybromodiphenyl ethers on neurodevelopment and thyroid hormone levels at 4 years of age*. Environ Int 2011;37605-11.
9. Hoffman K, Sosa JA, Stapleton HM. *Do flame retardant chemicals increase the risk for thyroid dysregulation and cancer?* Curr Opin Oncol 2017;29:7-13.
10. Kronborg TM, Hansen JF, Rasmussen ÅK, Vorkamp K, Nielsen CH, Frederiksen M, Hofman-Bang J, Hahn CH, Ramhøj L, Feldt-Rasmussen U. *The flame retardant DE-71 (a mixture of polybrominated diphenyl ethers) inhibits human differentiated thyroid cell function in vitro*. PLoS ONE 2017;12(6), e017985.
11. Frederiksen M, Vorkamp K, Nielsen JB, Sørensen LS, Webster TF, Knudsen LE. *Nyt dansk projekt om human eksponering for alternative bromerede flammehæmmere (NoFlame)*. Miljø & Sundhed 2014;20:24-26.
12. Covaci A, Gerecke AC, Law RJ, Voorspoels S, Kohler M, Heeb NV, Leslie H, Allchin CR, de Boer J. *Hexabromocyclododecanes (HBCDs) in the environment and humans: a review*. Environ Sci Technol 2006;40:3679-88.
13. Lyche JL, Rosseland C, Berge G, Polder A. *Human health risk associated with brominated flame-retardants*. Environ Int 2015;74:170-80.
14. Stapleton HM, Allen JG, Kelly SM, Konstantinov A, Klosterhaus S, Watkins D, McClean MD, Webster TF. *Alternate and new brominated flame retardants detected in U.S. house dust*. Environ Sci Technol 2008;42: 6910-16.
15. Ali N, Harrad S, Goosey E, Neels H, Covaci A. *“Novel” brominated flame retardants in Belgian and UK indoor dust: Implications for human exposure*. Chemosphere 2011;83:1360-65.
16. Fromme H, Hilger B, Kopp E, Miserok M, Völkel W. *Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), hexabromocyclododecane (HBCD) and “novel” brominated flame retardants in house dust in Germany*. Environ Int 2014;64: 61-68.

-
17. Newton S, Sellström U, de Wit CA. *Emerging flame retardants, PBDEs, and HBCDDs in indoor and outdoor media in Stockholm, Sweden*. Environ Sci Technol 2015;49:2912-20.
 18. Stapleton HM, Misenheimer J, Hoffman K, Webster TF. *Flame retardant associations between children's handwipes and house dust*. Chemosphere 2014;116:54-60.
 19. Sahlström LMO, Sellström U, de Wit CA, Lignell S, Darnerud PO. *Estimated intakes of brominated flame retardants via diet and dust compared to internal concentrations in a Swedish mother-toddler cohort*. Int J Hyg Environ Health 2015;218:422-32.
 20. Zhou SN, Buchar A, Siddique S, Takser L, Abdelouahab N, Zhu J. *Measurement of selected brominated flame retardants in nursing women: Implications for human exposure*. Environ Sci Technol 2014;48:8873-80.
 21. Hoffman K, Fang M, Horman B, Patisaul HB, Garantziotis S, Birnbaum LS, Stapleton HM. *Urinary tetrabromobenzoic acid (TBBA) as a biomarker of exposure to the flame retardant mixture Firemaster® 550*. Environ Health Perspect 2014;122:963-69.
 22. Springer C, Dere E, Hall SJ, McDonnell EV, Roberts SC, Butt CM, Stapleton HM, Watkins DJ, McClean MD, Webster TF, Schlezinger JJ, Boekelheide K. *Rodent thyroid, liver, and fetal testis toxicity of the monoester metabolite of bis-(2-ethylhexyl)tetrabromophthalate (TBPH), a novel brominated flame retardant present in indoor dust*. Environ Health Persp 2012;120(12):1711-19.
 23. Hoh E, Zhu L, Hites RA. *Novel flame retardants, 1,2-bis(2,4,6-tribromophenoxy)ethane and 2,3,4,5,6-pentabromoethylbenzene, in United States' environmental samples*. Environ Sci Technol 2005;39:2472-7.
 24. Vetter W, Schlienz A, Gallistl C, Müller J, von der Trenck KT. *Brominated flame retardants (BFR) in eggs from birds of prey from Southern Germany, 2014*. Organohalogen Compounds 2016;78: 532-535
 25. Covaci A, Harrad S, Abdallah M A-E, Ali N, Law RJ, Herzke D, de Wit CA. *Novel brominated flame retardants: a review of their analysis, environmental fate and behaviour*. Environ Int 2011;37:532-56.
 26. Cequier E, Marcé RM, Becher G, Thomsen C. *Comparing human exposure to emerging and legacy flame retardants from the indoor environment and diet with concentrations measured in serum*. Environ Int 2015;74:54-59.
 27. Hakk H, Larsen G, Bowers J. *Metabolism, tissue disposition, and excretion of 1,2-bis(2,4,6-tribromophenoxy)ethane (BTBPE) in male Sprague-Dawley rats*. Chemosphere 2004;54:1367-74.
 28. Vorkamp K, Thomsen M, Frederiksen M, Pedersen M, Knudsen LE. *Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in the indoor environment and associations with prenatal exposure*. Environ Int 2011;37:1-10.
 29. Sverko E, Tomy GT, Reiner EJ, Li Y-F, McCarry BE, Arnot JA, Law RJ, Hites RA. *Dechlorane plus and related compounds in the environment: a review*. Environ Sci Technol 2011;45:5088-98.
 30. Shoeib M, Harner T, Webster GM, Sverko E, Cheng Y. *Legacy and current-use flame retardants in house dust from Vancouver, Canada*. Environ Pollut 2012;169:175-182.
 31. Cequier E, Ionas AC, Covaci A, Marcé RM, Becher G, Thomsen C. *Occurrence of a broad range of legacy and emerging flame retardants in indoor environments in Norway*. Environ Sci Technol 2014;48:6827-35.
 32. Li W-L, Qi H, Ma W-L, Liu L-Y, Zhang Z, Zhu N-Z, Mohammed MOA, Li Y-F. *Occurrence, behaviour and human health risk assessment of dechlorane plus and related compounds in indoor dust of China*. Chemosphere 2015;134:166-71.
 33. Fromme H, Cequier E, Kim J-T, Hanssen L, Hilger B, Thomsen C, Chang Y-S, Völkel W. *Persistent and emerging pollutants in the blood of German adults: Occurrence of dechloranes, polychlorinated naphthalenes, and siloxanes*. Environ Int 2015;85:292-98.
-

-
34. Zhang H, Wang P, Li Y, Shang H, Wang Y, Wang T, Zhang Q, Jiang G. *Assessment of the occupational exposure of manufacturing workers to dechlorane plus through blood and hair analysis*. Environ Sci Technol 2013;47:10567-73.
 35. van der Veen I, de Boer J. *Phosphorus flame retardants: Properties, production, environmental occurrence, toxicity and analysis*. Chemosphere 2012;88:1119-53.
 36. Schreder ED, Uding N, La Guardia MJ. *Inhalation a significant exposure route for chlorinated organophosphate flame retardants*. Chemosphere 2016;150:499-504.
 37. Marklund A, Andersson B, Haglund P. *Screening of organophosphorus compounds and their distribution in various indoor environments*. Chemosphere 2003;53:1137-46.
 38. *EU Commission Directive 2014/79/EU of 20 June 2014 amending Appendix C of Annex II to Directive 2009/48/EC of the European Parliament and of the Council on the safety of toys, as regards TCEP, TCPP and TDCP*. Official Journal of the European Union L182/49, 2014.
 39. Reemtsma T, Quintana JB, Rodil R, García-López M, Rodríguez I. *Organophosphorus flame retardants and plasticizers in water and air. I. Occurrence and fate*. Tr Anal Chem 2008;27:727-37.
 40. Bergh C, Torgrip R, Emenius G, Östman C. *Organophosphate and phthalate esters in air and settled dust – a multi-location indoor study*. Indoor Air 2011;21:67-76.
 41. Greaves AK, Letcher RJ. *A review of organophosphate esters in the environment from biological effects to distribution and fate*. Bull Environ Contam Toxicol 2017;98:2-7.
 42. Sundkvist AM, Olofsson U, Haglund P. *Organophosphorus flame retardants and plasticizers in marine and fresh water biota *and in human milk*. J Environ Monit 2010;12:943-51.
 43. Li P, Jin J, Wang Y, Hu J, Xu M, Sun Y, Ma Y. *Concentrations of organophosphorus, polybromobenzene, and polybrominated diphenyl ether flame retardants in human serum, and relationships between concentrations and donor ages*. Chemosphere 2017;171:654-60.
 44. Canbaz D, Logiantara A, van Ree R, van Rijt LS. *Immunotoxicity of organophosphate flame retardants TPHP and TDCIPP on murine dendritic cells in vitro*. Chemosphere 2017;177:56-64.

Hudoptag af flammehæmmere

Af Marie Frederiksen^{1,2}, Katrin Vorkamp³, Lisbeth E. Knudsen⁴, Tom F. Webster⁵, Jens Ahm Sørensen⁶, Niels Martin Jensen⁶, Lars S. Sørensen^{1*} & Jesper B. Nielsen⁷

Baggrund

Vi udsættes for en lang række kemikalier i indeklimaet, som kommer fra alt fra byggematerialer til møbler og forbrugerprodukter. Blandt disse stoffer er flammehæmmere, herunder en række nyere stoffer med stigende anvendelse som konsekvens af restriktioner og udfasning af andre. De nyere stoffer inkluderer nye bromerede flammehæmmere (NBFR) og organofosfatflammehæmmere (PFR), der er omtalt nærmere i den foregående artikel i dette blad. Generelt eksponeres man for kemikalier i indeklimaet via tre veje: indånding, støvindtag og optag gennem huden. Mens indtag ved indånding og også delvist støvindtag er forholdsvis simple at estimere, så kan det være svært at vurdere omfanget og relevansen af optaget gennem huden. Det sidstnævnte trin er i fokus her. Stofferne kan komme på huden f.eks. ved kontakt med behandlede materialer eller støv, og for nogle stoffer kan direkte overførsel fra luft til hudens overflade også være relevant (1).

Hud består af lag; de vigtigste for hudoptag er dermis og epidermis, som er yderst. Mens dermis er hydrofilt er epidermis lipofilt. Epidermis er hudens primære barriere - særligt det øverste lag af døde hudceller (stratum

corneum). Der findes en række modelværktøjer til at estimere transporten af kemikalier over huden (f.eks. EpiSuite fra USEPA). Langt de fleste af disse tager dog kun højde for stratum corneum, hvilket resulterer i, at mange model-estimerer for hudoptag stiger med øget lipofilitet. Mere realistisk er et optimum for stoffer med log K_{ow} mellem -2 og +2 (2), der foreligger dog meget få data for meget lipofile stoffer.

Formålet med dette studie var at undersøge hudoptaget for meget lipofile NBFR samt mere moderat lipofile PFR. Herunder, at rangordne dem efter deres potentiale for at blive optaget gennem huden.

Metode

Til at undersøge hudoptaget brugte vi Franz diffusionsceller (figur 1). Franz celler består af et receptorkammer, som er fyldt med en receptorvæske, som typisk består af en isotonisk saltvandsbuffer tilsat serumalbumin. Ovenpå receptorkammeret monteres et stykke hud, som stammer fra plastikkirurgiske operationer. Endelig sættes donorkammeret oven på huden, og det hele holdes sammen af en klemme. Således er den eneste vej mellem donor- og receptorkammer igennem huden. For at holde forsøget så simpelt som muligt blev stofferne påført huden som opløsninger af hhv. NBFR og PFR i ethanol. Umiddelbart inden forsøgsstart valideres hudens barriereegenskaber ved at måle kapacitansen over huden.

For de bromerede flammehæmmere forventede vi kun begrænset transport, så der blev ikke taget prøver ud af receptorvæsken undervejs. For PFR forventede vi, baseret på deres fysiske kemiske egenskaber, at de blev optaget gennem huden i væsentlig højere grad, hvorfor

¹ Statens Byggeforskningsinstitut, Aalborg Universitet

² Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

³ Institut for Miljøvidenskab, Aarhus Universitet

⁴ Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

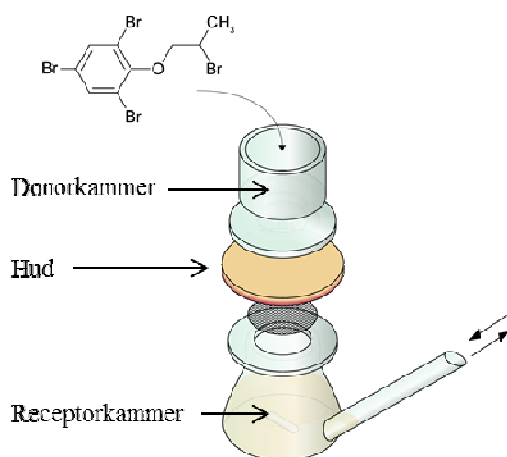
⁵ Boston University School of Public Health.

⁶ Plastikkirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital

⁷ Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet

* Nuværende adresse: DTU Byg, Danmarks Tekniske Universitet

vi delte cellerne i 3 grupper, der blev afsluttet efter henholdsvis 24, 48 og 72 timer. Ved forsøgsafslutning blev epidermis skrabet af huden og epidermis og dermis derefter analyseret separat. Derudover blev det tilbageværende mængde stof (NBFR eller PFR) i donorkammeret samt den opbyggede mængde i receptorkammeret også målt, alle ved hjælp af GC-MS.



Figur 1. Franz diffusionscelle: Volumen: 16,6 ml, hudareal 2,6 cm².

Resultater og diskussion

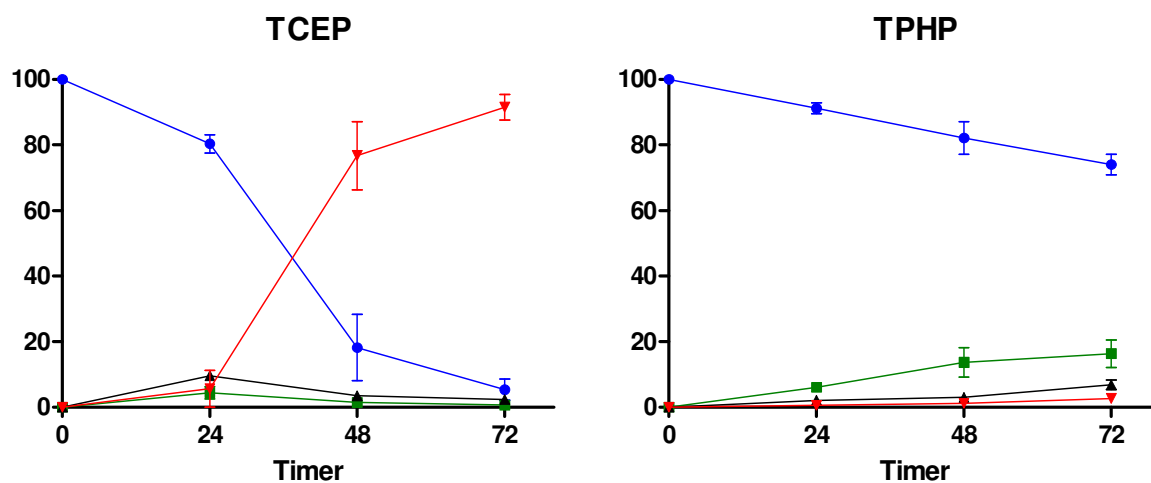
Der var stor forskel på hastigheden og omfanget af transporten af stofferne over huden. Den hurtigste transport blev observeret for TCEP (tris(2-chlorethyl)fosfat), der relativt hurtigt trængte igennem huden og donorkammeret udtømtes i løbet af eksperimentet. Derimod var en del af de øvrige flammehæmmere herunder TPHP (triphenylphosphat) længere tid om at bryde igennem huden, og kun lidt kom hele vejen igennem. Derimod så vi, at der blev ophobet mere i selve huden (figur 2). Dette var faktisk en generel trend: Jo mere lipofilt, jo mindre transport, samt længere tid til gennembrud og større ophobning i hudlagene. Det tyder på, at de meget lipofile stoffer transporteres gennem epidermis, der normalt udgør den primære barriere, men til gengæld havde svært ved at trænge igennem det hydrofile dermis, hvorved der observeredes en ophobning i huden. Det betød at NBFR'erne

primært blev ophobet i huden og kun i ringe grad trængte igennem. Vi fandt en tydelig trend i hele det undersøgte spænd af lipofilitet: stigende $\log K_{ow}$ gav langsommere transport og dermed en lavere permeabilitetskoefficient, k_p (figur 3). Det er i modstrid med det man ville opnå med gængse modelværktøjer, men i overensstemmelse med vores forhåndsforventninger, baseret på de undersøgte stoffers fysisk-kemiske egenskaber.

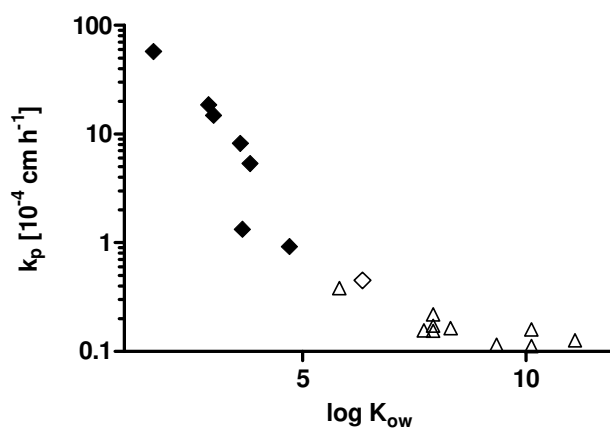
Den absolutte værdi af k_p afhænger i nogen grad af det specifikke set-up og det kan dermed variere fra et laboratorium til et andet, men komparative studier har vist, at rangordningen mellem stoffer er sammenlignelig på tværs af eksperimentelle setups (3). Vi rangordnede de undersøgte stoffer efter den hastighed, hvorved de passerer hudbarrieren: TCEP > TCIPP ≥ TBOEP > TNBP > TDCIPP > TPHP > TBP-DBPE > α-HBCDD ≥ β-HBCDD ≥ BTBPE ≥ EH-TBB ≥ γ-HBCDD > anti-DDC-CO ≥ DBDPE ≥ BEH-TEBP ≥ syn-DDC-CO. Ingen andre lignende studier har undersøgt tilnærmelsesvis så mange flammehæmmere, men bl.a. har et studie af klorerede PFR vist samme rangorden, som vi har fundet (4).

Normalt tager man også højde for den tid det tager stofferne at gennembryde huden, når man taler om hudpenetration – især i arbejdsmiljø-sammenhænge, hvor eksponeringen sker episodisk, men i dette tilfælde, hvor eksponeringen stort set er kronisk, er gennembrudstiden af mindre betydning. Der er nogle studier, som indikerer, at det at vaske hænder har en beskyttende effekt ift. kropslastningen af flammehæmmere, men det tyder på, at effekten er mindre for PFR end for andre og mere lipofile flammehæmmere (5, 6).

Det er problematisk, at TCEP er den af de undersøgte flammehæmmere, der optages hurtigst, da det også er en af de mest toksikologisk potente. Stoffet er godt nok forbudt i legetøj til små børn (se den foregående artikel), men stoffet findes stadig i betydelige mængder i indeklimaet, herunder børneværelser (7).



Figur 2. Hudpenetration af TCEP og TPHP over 72 timer. Procent af totaldetekteret teststof fordelt i hhv. donorkammer (blå), epidermis (grøn), dermis (sort) og receptor kammeret (rød).



Figur 3. Eksperimentelt bestemte permeabilitetskoefficienter, k_p , for transporten over hud. Symboler: Ruder = PFR, trekanteder = NBFR. Åbne symboler: transporten er så begrænset, at stofferne er fundet i begrænset omfang i receptorvæsken, hvorfor k_p er estimeret ud fra inklusion af indholdet i dermis, da det på sigt kan nå blodbanen.

Et andet problematisk stof er TPHP, som ikke kun anvendes som flammehæmmer, men også som blødgører i f.eks. neglelak. Dermed påføres TPHP direkte på kroppen, og et studie har vist, at trods den beskedne permeabilitet vi så i dette studie, så giver brug af neglelak en betydelig stigning af TPHP-metabolitter i urin. Teorien er, at TPHP primært optages via neglebåndene, hvor der er kort diffusionsvej ift. et normalt hudområde (8).

Konklusion

Dette studie er en af de største undersøgelser af hudoptag med flammehæmmere. Vi viste, at for stoffer med et spænd i $\log K_{ow}$ fra 1,7 til 11 faldt permeabilitetskoefficienten med stigende $\log K_{ow}$, og vi kunne rangordne stofferne efter deres potentiale for optag gennem huden. Dette kan bruges til en prioritering af anvendelsesbegrænsninger og i risikovurderingssammen-

hænge. Set i det lys er det fornuftigt, at der er kommet restriktioner for brugen af TCEP, da stoffet optages relativt let og hurtigt gennem huden. De mest lipofile stoffer, herunder hovedparten af de undersøgte NBFR, ophobes primært i huden, hvilket kan give anledning til senere optag.

Acknowledgements

Undersøgelsen var en del af NoFlame-projektet støttet af Det Frie Forskningsråd (DFF - 1333-00034).

Baseret på flg. publikationer:

Frederiksen M, Vorkamp K, Jensen NM, Sorensen JA, Knudsen LE, Sorensen LS, Webster TF, Nielsen JB. *Dermal uptake and percutaneous penetration of ten flame retardants in a human skin ex vivo model*. Chemosphere 2016;162:308-14.

Frederiksen M, Stapleton HM, Vorkamp, Jensen NM, Sørensen JA, Nielsen F, Knudsen LE, Sørensen LS, Webster TF, Nielsen JB 2017. *Dermal uptake and percutaneous penetration of organophosphate esters in a human skin ex vivo model*. Proceedings from the 8th International Symposium on Flame Retardants, York, UK, 6-10 May 2017.

Yderligere oplysninger:

Marie Frederiksen

mef@arbejdsmiljoforskning.dk

Referencer

1. Weschler CJ, Nazaroff WW. *Dermal Uptake of Organic Vapors Commonly Found in Indoor Air*. Environ Sci Technol 2014;48:1230-7.
2. Nielsen JB, Sørensen JA, Nielsen F. *The Usual Suspects—Influence of Physicochemical Properties on Lag Time, Skin Deposition, and Percutaneous Penetration of Nine Model Compounds*. J Toxicol Environ Health A 2009;72: 315-23.
3. van de Sandt JJM, van Burgsteden JA, Cage S, Carmichael PL, Dick I, Kenyon S et al. *In vitro predictions of skin absorption of caffeine, testosterone, and benzoic acid: a multi-centre comparison study*. Regul Toxicol Pharmacol 2004;39(3):271-81.
4. Abdallah MA, Pawar G, Harrad S. *Human dermal absorption of chlorinated organophosphate flame retardants; implications for human exposure*. Toxicol Appl Pharmacol 2016;291:28-37.
5. Carignan CC, McClean MD, Cooper EM, Watkins DJ, Fraser AJ, Heiger-Bernays W et al. *Predictors of tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate metabolite in the urine of office workers*. Environ Int 2013;55: 56-61.
6. Watkins DJ, McClean MD, Fraser AJ, Weinberg J, Stapleton HM, Sjödin A et al. *Exposure to PBDEs in the office environment: evaluating the relationships between dust, handwipes, and serum*. Environ Health Perspect 2011;119(9):1247-52.
7. Det Økologiske Råd. *Frisk luft og mindre kemi på børneværelset*. www.ecocouncil.dk; 2016.
8. Mendelsohn E, Hagopian A, Hoffman K, Butt CM, Lorenzo A, Congleton J et al. *Nail polish as a source of exposure to triphenyl phosphate*. Environ Int 2016;86:45-51.

Kulstofnanorørs fysisk-kemiske egenskaber og deres effekt på akutfaseresponset i blodet efter eksponering

Af Sarah S. Poulsen^{1*}, Kristina B. Knudsen¹, Petra Jackson¹, Ingrid E. K. Weydahl¹, Anne T. Saber¹, Håkan Wallin^{1,2,3}, Ulla Vogel^{1,4}

Det er velkendt, at indånding af kulstofnanorør forårsager forskellige skadelige effekter i lungen. Men forskningen har ligeledes vist, at lungeeksponering for kulstofnanorør kan udløse et stærkt akutfaserespons i blodet, som er blevet linket til en øget risiko for at udvikle hjertekarsygdomme. Da kulstofnanorør kan have forskellige fysisk-kemiske egenskaber, satte vi os for at klarlægge sammenhængen mellem forskellige fysisk-kemiske egenskaber ved kulstofnanorør og niveauet af to kendte akutfaseresponsproteiner i blodet på mus.

Introduktion

Nanomaterialer har en lang række størrelses-specifikke egenskaber, som gør dem nyttige i forskellige industrier, og det har øget udviklingen og produktionen af nanomaterialer markant de seneste årtier. Den øgede produktion af nanomaterialer og produkter, der indeholder nanomaterialer, har ført til en øget risiko for menneskelig udsættelse, specielt i arbejdsmiljøet. Problemet er, at nanomaterialernes ændrede størrelse ikke kun har gavnlige egenskaber. Der er god evidens for, at nanomaterialer er farligere at indånde (målt pr. masseenhed), end større partikler med samme kemiske sammensætning.

Kulstofnanorør er lange og tynde, og deres fysisk-kemiske struktur placerer dem blandt de mest lovende og alsidige nanomaterialer.

Allerede nu bliver der brugt kulstofnanorør i bl.a. sportsudstyr, fladskærms-TV, vindmøllevinger og i mikroskoper. Kulstofnanorør er opbygget af grafenplader, som er rullet op til rør, og de kan have varierende antal vægge (rør inden i hinanden) afhængigt af antallet af grafenplader. I dette studie brugte vi flervæggede kulstofnanorør, som indeholder 2 eller flere vægge. På trods af deres ensartede grundstruktur varierer kulstofnanorørs fysisk-kemiske egenskaber meget fra type til type. Dette kan have stor betydning for både deres positive og negative effekter.

Fysisk-kemiske forskelligheder

Overordnet set kan kulstofnanorør inddeles efter 3 hovedkarakteristika:

- fysisk fremtoning
- overfladefordikning
- indhold af metalurenheder

I forhold til deres fysiske fremtoning inddeles kulstofnanorør inddeles ofte i to kategorier:

- krøllede og små
- lige og lange

Disse karakteristika er i høj grad bestemt af antallet af vægge i kulstofnanorørene. Det er svært at fremstille lange, tynde kulstofnanorør, og derfor er de lange kulstofnanorør oftest også tykke. På grund af deres asbestlignende struktur har specielt de lange og tykke kulstofnanorør fået meget opmærksomhed. De lange fibre er svære for kroppens immunforsvar at fjerne fra lungevævet, så de forbliver i lungerne og forårsager kronisk inflammation og efterfølgende skadelige effekter (1,2). Et anerkendt, langvarigt rottestudie har vist, at indånding af fiberlignende kulstofnanorør forårsagede lungekræft i rotter (3).

¹ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

² Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

³ Statens Arbejdsmiljøinstitut, Norge

⁴ DTU Nanotech, Danmarks Tekniske Universitet

Overflademodifikationer kan ændre kulstofnanorørens overfladeladning, reaktivitet og stabilitet samt deres blandbarhed med vand. Det har både betydning for deres anvendelighed og for deres toksicitet (4-7). Ligeledes kan mængden af metalurenheder, der oftest opstår under fremstillingen af kulstofnanorørene, have stor betydning for kulstofrørens toksicitet.

På grund af disse store variationer i kulstofnanorørs fysisk-kemiske egenskaber er det meget svært at definere deres toksicitet som en samlet gruppe. I stedet kan man fokusere på, hvilken betydning de enkelte fysisk-kemiske egenskaber har i forhold til mulige helbredseffekter ved udsættelse for kulstofnanorør. Målet med dette er i sidste ende at kunne designe kulstofnanorør, hvor man udnytter kulstofnanorørs gavnlige egenskaber uden risiko for skadelige helbredsmæssige effekter.

Akutfaseresponset og dets følger

Vi har tidligere benyttet denne metode til at undersøge, hvilke fysisk-kemiske egenskaber der drev induktionen af lungeinflammation og lungegenotoksicitet efter udsættelse for 10 forskellige kulstofnanorør (8). Men selvom lungerne er den vigtigste eksponeringsvej for kulstofnanorør, og mulige følger derfor primært er undersøgt her, så har flere studier, inklusive vores egne, vist, at udsættelse for kulstofnanorør også kan medføre systemiske effekter (9-13).

Øgede mængder af akutfaseresponsproteiner i blodbanen er en mulig vigtig systemisk helbredsmæssig effekt af udsættelse for kulstofnanorør. Akutfaseresponset er en del af det uspecifikke immunsystem, og det bliver aktiveret som en systemisk reaktion på akutte og kroniske betændelsestilstande. Serumamyloid A (SAA) og C-reaktiv protein (CRP) er de 2 vigtigste akutfaseresponsproteiner i mennesker, og blodniveauerne kan stige op til 1.000 gange i forhold til de normale niveauer. I dette studie valgte vi at fokusere på SAA-proteinerne, fordi mus ikke udtrykker CRP.

SAA har flere biologiske funktioner. SAA tiltrækker inflammatoriske celler (14,15), og SAA kan også modificere high-density lipoprotein (HDL) i blodet ved at skubbe et andet lipoprotein (Apo A-1) ud af HDL (16,17). Derved mindskes HDLs evne til at optage kolesterol i blodbanen, og kolesterol ophobes i blodets makrofager, som er kroppens primære 'ædeceller' eller 'skraldemandsceller'. Forsøg har vist, at makrofager udsat for SAA-protein og for HDL, som indeholder SAA, kan blive omdannet til 'skumceller' (18), som er en vigtig komponent i de plaks, som dannes på indersiden af blodkarrene i forbindelse med åreforkalkning. Der er derfor stærk association mellem forhøjede SAA-niveauer i blodet og øget risiko for at udvikle hjertekarsygdomme. Denne sammenhæng er også blevet påvist i epidemiologiske studier i mennesker (19,20).

Metode

Vi ønskede at identificere, hvilke fysisk-kemiske karakteristika ved kulstofnanorør, der øger niveauet af SAA-proteiner i blodet efter lungeeksponering. Vi udvalgte derfor 14 forskellige flervæggede kulstofnanorør (tabel 1) og undersøgte indholdet af SAA1/2- og SAA3-protein i mus, som havde været eksponeret for dem. 10 af nanorørene stammede fra samme producent og var udvalgt, så de havde forskellige længder, diametre, overflademodificeringer (Ikke-modificeret, OH-, COOH- og NH₂-), overfladeareal, og metalindhold (Fe, Mn, Co og Ni). Det var de samme 14 kulstofnanorør, som vi har anvendt i en tidligere undersøgelse, hvor vi undersøgte determinanter for lungeforandringer (8). De 4 resterende kulstofnanorør er standardmaterialer i Organisationen for Økonomisk Samarbejde og Udvikling (OECD). De blev inkluderet for bedre at kunne sammenligne med resultater fra andre videnskabelige artikler (tabel 1). NM-401, et af OECD's standardmaterialer, har samme fysisk-kemisk sammensætning som den fiberlignende type kulstofnanorør, der blev identificeret som kræftfremkaldende i det tidligere nævnte rotteforsøg (3), og som nu er klassificeret som muligvis kræftfremkaldende

Tabel 1. Fysisk-kemiske egenskaber ved de 14 kulstofnanorør og de to reference materialer.

MWCNT group	Kode	Kilde	Længde nm (±SD)#	Diameter nm (±SD)#	Oxygen (mmol /g)	BET (m ² /g)	Fe*	Co*	Ni*	Mn*
Group I	NRCWE-040	Cheap-tubes	518,9 (±598)	22,1 (±7,8)	0,35	150	0,2	0,001	0,56	0,002
	NRCWE-041	Cheap-tubes	1005 (±2948)	26,9 (±10,1)	1,69	152	0,13	0,001	0,31	0,001
	NRCWE-042	Cheap-tubes	723,2 (±971,9)	30,2 (±14,2)	4,09	141	0,08	0	0,21	0,001
Group II	NRCWE-043	Cheap-tubes	771,3 (±3471)	55,6 (±18,1)	0,18	82	0,008	0,001	1,2	-
	NRCWE-044	Cheap-tubes	1330 (±2454)	32,7 (±13,6)	0,23	74	0,004	0,002	1,04	-
	NRCWE-045	Cheap-tubes	1553 (±2954)	30,2 (±15,6)	0,63	119	1,17	0,25	1,34	0,002
Group III	NRCWE-046	Cheap-tubes	717,2 (±1214)	29,1 (±16,1)	0,63	223	0,008	0,25	0,0045	0,3
	NRCWE-047	Cheap-tubes	532,5 (±591,9)	22,6 (±10,1)	0,26	216	0,007	0,25	0,0043	0,3
	NRCWE-048	Cheap-tubes	1604 (±5609)	17,9 (±17,9)	0,58	185	0,007	0,24	0,0037	0,28
	NRCWE-049	Cheap-tubes	731,1 (±1473)	14,9 (±5,6)	0,33	199	0,004	0,25	0,0038	0,29
Standard-materialer	NM-400	OECD	847							
		WPMNM	(±446)	11 (±3)	0,79	254	0,2607	0,1063	0,0011	-
	NM-401	OECD	4048							
		WPMNM	(±2371)	67 (±24)	0,03	18	0,05	-	-	-
NM-402	OECD	1372								
	WPMNM	(±836)	11 (±3)	0,28	226	1,31	-	0,0011	0,001	
NM-403	OECD	443								
	WPMNM	(±222)	12 (±7)	0,19	135	0,002	1,2	0,0018	0,16	
Reference-materialer	Printex 90 Crocidolite asbest	Evonik	ND	9	ND	182	0,006	-	0,0003	-
		Leibniz	90% <	90% <						
		IUF	4500£	460£	ND	5,24	7,23\$	-\$	-\$	0,03\$

Detaljeret beskrivelse af materialerne er publiceret i Jackson et al. 2015 (24).

* Bestemt ved WDXRF metoden. Data for den kemiske sammensætning af kulstofnanorørene blev udregnet som vægtprocenten af grundstoffernes oxider. Alt Fe er udregnet som Fe₃+.

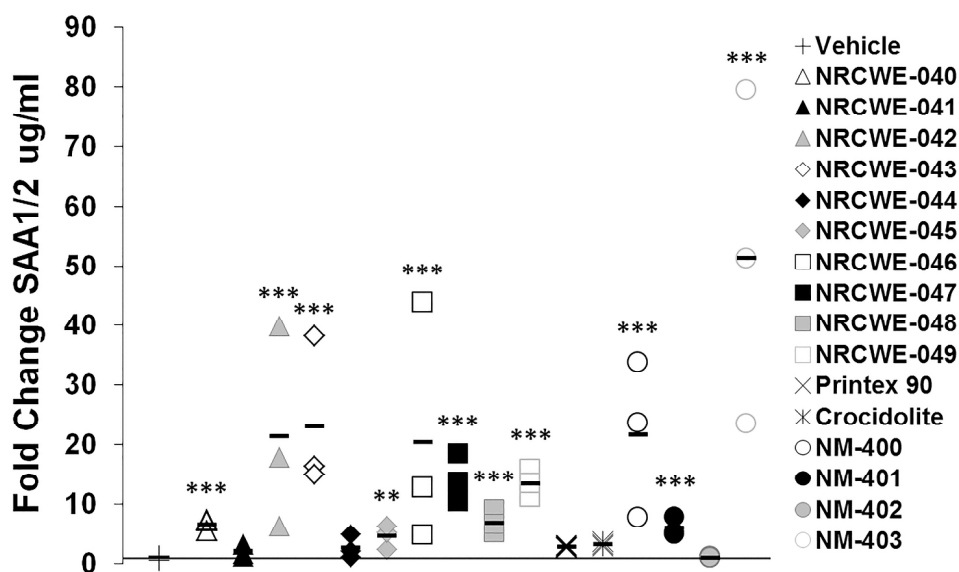
Bestemt ved billedanalyse af SEM mikrografer. Dette er tidligere publiceret i Poulsen et al 2016 (8).

£: Detaljeret beskrivelse er publiceret i Muhle et al. 1987 (25).

\$: Målt i 2% serum.

- : Ikke detekteret.

ND: Ikke bestemt.



Figur 1. Foldændring i SAA1/2 proteinniveauer i blodet efter udsættelse for kulstofnanorør og referencematerialer. **: Statistisk signifikant forskellig fra kontrolgruppen $p < 0,01$, ***: Statistisk signifikant forskellig fra kontrolgruppen $p < 0,001$. Fra (23).

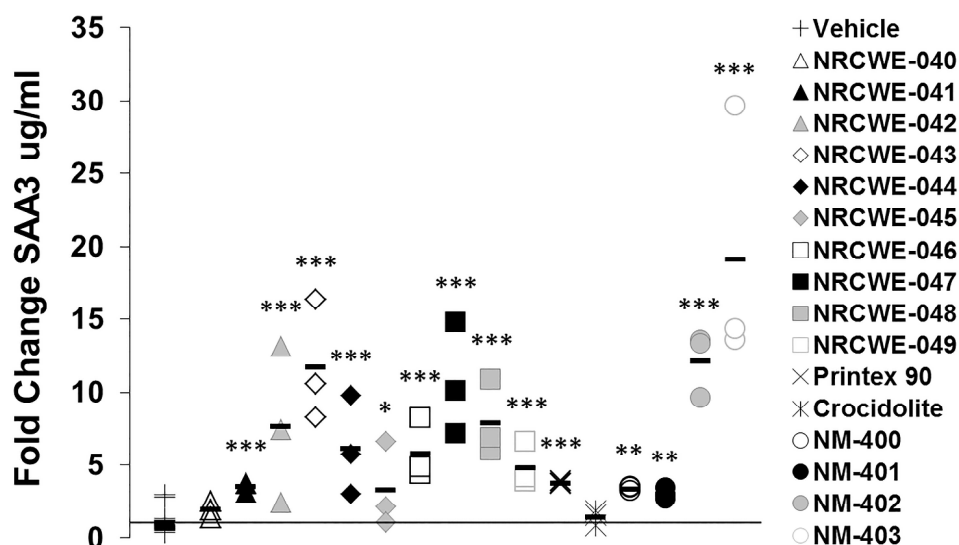
for mennesker af det internationale kræftagentur, IARC. Med disse 14 typer kulstofnanorør sigtede vi mod at have et bredt udsnit af forskellige typer flervæggede kulstofnanorør, så vi kunne bestemme de fysisk-kemiske egenskabers indflydelse på forøgede SAA-blodniveauer.

Musene blev eksponeret for kulstofnanorørene via lungerne (54 μg per mus), og ændringer i blodniveauer af SAA1/2- og SAA3-protein blev undersøgt 1, 28 og 92 dage efter eksponeringen. Vi valgte disse SAA-varianter, fordi de ikke dannes i samme organer. SAA1 og SAA2 dannes primært i leveren, mens SAA3 bliver dannet i mange forskellige organer. I dette studie er lungen den primære bidragsyder, fordi vi bruger en lungeeksponering. Vi ville derfor også have mulighed for at undersøge, hvordan lungen og leveren bidrager til det samlede akutfaserespons ved lungeeksponering for kulstofnanorør. Udover de 14 kulstofnanorør inkluderede vi også referencematerialerne crocidolite asbest og Printex 90, som er nanopartikler af rent kul. Inden forsøget

sikrede vi os også, at vi kunne skelne mellem SAA1/2 og SAA3 i målingerne - de tre SAA-varianter er nemlig meget ens.

SAA-niveauer i blodet

Vi målte musenes blodniveauer af SAA1/2 1, 28 og 92 dage efter eksponeringen. Kun på dag 1 efter eksponeringen var der forskel på niveauerne i mus udsat for kulstofnanorør i forhold til kontrolmusene (figur 1). Alle testede kulstofnanorør, på nær NRCWE-041, NRCWE-044 og NM-402 inducerede forøgede SAA1/2-blodniveauer i musene. Udsættelse for referencematerialerne påvirkede ikke SAA1/2-blodniveauerne. Niveauerne af SAA3 i musenes blod blev ligeledes målt 1, 28 og 92 dage efter eksponering. NM-401 var det eneste materiale, der inducerede SAA3 på dag 28 og 92 - det var de lange, fiberlignende kulstofnanorør. På dag 1 inducerede alle materialer forøgede blodniveauer af SAA3-protein på nær NRCWE-040, NRCWE-041 og crocidolite asbest (figur 2).



Figur 2. Foldændring i SAA3 proteinniveauer i blodet efter udsættelse for kulstofnanorør og referencematerialer. *: Statistisk signifikant forskellig fra kontrolgruppen $p < 0,05$, **: Statistisk signifikant forskellig fra kontrolgruppen $p < 0,01$, ***: Statistisk signifikant forskellig fra kontrolgruppen $p < 0,001$. Fra (23).

Vi udførte en korrelationsanalyse for at undersøge, om der var sammenfald mellem niveauerne af SAA1/2- og SAA3-protein (figur 3A). Analysen viste, at der ingen statistisk signifikant sammenhæng var mellem SAA1/2- og SAA3-blodniveauer efter eksponering for de 14 kulstofnanorør.

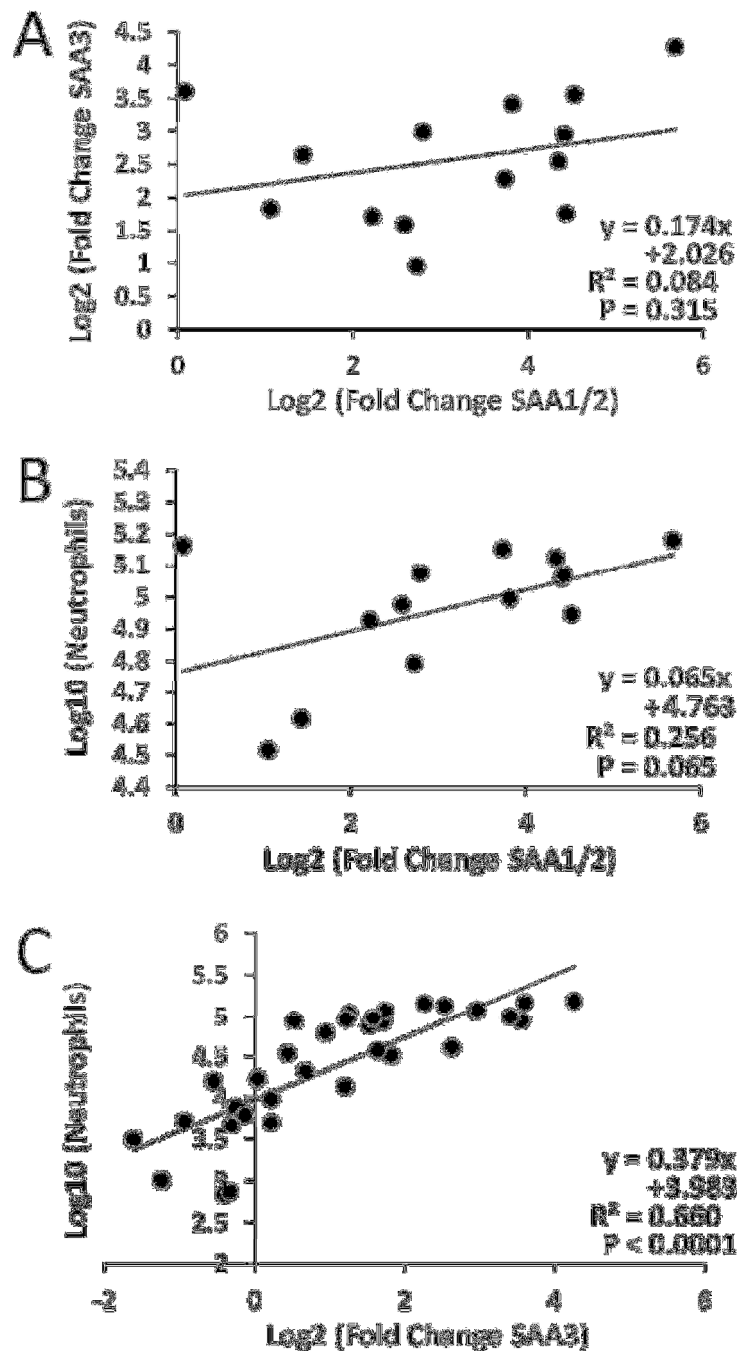
Vi undersøgte også, om der var en sammenhæng mellem styrken af den lungeinflammation, som bliver induceret ved udsættelse for kulstofnanorør, og mængden af SAA1/2 eller SAA3 i blodet. Lungeinflammation bliver generelt målt som antallet af inflammatoriske celler, specifikt neutrofile celler, i lungeskyllevæsken efter eksponering, og det havde vi målt i en tidligere undersøgelse (8). Vi kunne kun observere en svag på grænsen til ikke statistisk signifikant sammenhæng mellem blodniveauer af SAA1/2 og antallet af neutrofile celler i lungen efter udsættelse for kulstofnanorør (figur 3B). Til gengæld viste analyserne en stærk statistisk signifikant association mellem blodniveauerne af SAA3 og lungeinflammation (figur 3C). Kombineret viser disse resultater, at der er stor forskel på, hvor meget de forskellige kulstofnanorør påvirker blodniveauerne af både SAA1/2 og SAA3, og at

SAA3-niveauerne er mere afhængige af induktionen af lungeinflammation end SAA1/2-niveauerne. Dette indikerer en forskelligartet regulering af SAA1/2- og SAA3-proteinniveauer efter udsættelse for kulstofnanorør, som sandsynligvis skyldes, at de er dannet i forskellige organer.

Fysisk-kemiske determinanter

Vi ønskede dernæst at identificere, hvilke fysisk-kemiske egenskaber ved kulstofnanorørene, der forudsiger induktion af SAA1/2- og SAA3-blodniveauer. Vi brugte en multipel regressionsanalyse til at bestemme effekten af de forskellige fysisk-kemiske egenskaber, når andre egenskaber var konstante. De målte fysisk-kemiske egenskaber var (tabel 1):

- Overfladeareal (BET)
- Fe (jern)
- Mn (mangan)
- Ni (nikkel)
- Co (kobolt)
- diameter
- længde
- graden af funktionalisering (målt som oxygenniveau)



Figur 3. Korrelationer mellem SAA1/2 proteinniveauer i blodet, plasma SAA3 proteinniveauer i blodet, og inflammation (antal neutrofile celler) i lungeskyllevæsken på dag 1. A) Transformerede SAA1/2 proteinniveauer vs. transformerede SAA3 proteinniveauer. B) Transformerede SAA1/2 proteinniveauer vs. transformerede antal neutrofile celler. C) Transformerede SAA3 proteinniveauer vs. transformerede antal neutrofile celler. Lineære korrelationer er afbildet hver graf. Fra (23).

Det optimale ville være at inkludere alle parametre i analysen, men vi var først nødt til at undersøge, om der var parvis afhængighed mellem nogle af parametrene, da dette vil påvirke regressionsanalysen.

De indledende analyser viste, at der var 2 grupper af fysisk-kemiske egenskaber, som ikke kunne adskilles.

- Gruppe 1: Overfladeareal, diameter og Ni-indhold
- Gruppe 2: Fe-, Mn- og Co-indhold.

Vi udvalgte derfor en repræsentant for hver gruppe. Vi valgte diameter som repræsentende variabel for gruppe 1 og Fe-indhold for gruppe 2, fordi de kunne forklare mest af variationen i grupperne. Længde og graden af funktionalisering (oxygenindhold) viste sig at være uafhængige af de andre parametre, og de blev inkluderet individuelt. Vi havde derfor følgende parametre til den multiple regressionsanalyse (tabel 2):

- Diameter (gruppe 1)
- Fe (gruppe 2)
- længde
- graden af funktionalisering

Vi udførte kun multipel regressionsanalyse for de tidspunkter, hvor vi havde set en signifikant stigning i SAA1/2- og SAA3-blodniveauerne i forhold til kontrolmusene - det vil sige dag 1, 28 og 92 for SAA3-blodniveauer og dag 1 for SAA1/2-blodniveauer (tabel 2). Analysen viste, at en forøgelse i kulstofnanorørens længde vil føre til lavere SAA1/2-blodniveauer (tabel 2). Det betyder, at det er de korte kulstofnanorør, der udløser det stærkeste SAA1/2-respons efter eksponering. De andre parametre påvirkede ikke SAA1/2-blodniveauerne.

Den multiple regressionsanalyse for SAA3-blodniveauer viste, at på dag 1 inducerede kulstofnanorør med højest jernindhold de laveste SAA3-blodniveauer (tabel 2). Da jern er kendt for at kunne føre til dannelsen af reaktive oxygenradikaler via Fenton reaktion (21), skyldes dette resultat højest sandsynligt ikke Fe-indholdet i nanorørene. Det er mere sand-

synligt, at det skyldes et højere indhold af Co og Mn, som også var en del af gruppe 2, og som korrelerede negativt med indholdet af Fe.

På dag 28 identificerede vi et højere indehold af oxygen, som beskyttede på forøgede SAA3-blodniveauer (tabel 2). Det vil sige, at jo flere oxygenmodificeringer på overfladen, desto lavere SAA3-blodniveau. Det giver god mening, da kulstofnanorør, der er funktionaliserede med oxygen, er mere vandopløselige end ikke funktionaliserede nanorør og derfor er lettere for organismen at fjerne fra lungen (22). I forlængelse af dette har vi også tidligere observeret, at et højere oxygenindhold resulterede i mindre lungeinflammation (8), hvilket passer med den tætte sammenhæng, vi identificerede mellem lungeinflammation og SAA3-blodniveauer i dette studie (figur 3C).

På dag 92 blev en forøgelse af kulstofnanorørens diameter identificeret som beskyttende for blodniveauerne af SAA3, således at udsættelse for de tyndeste kulstofnanorør inducerede mest SAA3 protein i blodbanen (tabel 2). Det kan muligvis igen kædes sammen med den stærke association mellem SAA3-blodniveauer og lungeinflammation efter eksponering for kulstofnanorør, da en tyndere diameter, og dermed også et større overfladeareal, tidligere har vist sig at inducere mere lungeinflammation (8).

Designet kulstofnanorør?

Med baggrund i resultaterne fra dette studie, vil man altså kunne inducere mindre lungeinflammation og reducere risikoen for at udvikle SAA3-induceret hjertekarsygdom efter udsættelse for kulstofnanorør, hvis man designer flervæggede kulstofnanorør, som har store diameter med et lavt indehold af Mn og Co og en høj grad af oxygen funktionalisering.

På samme måde vil man kunne nedsætte risikoen for at udvikle SAA1/2-induceret hjertekarsygdom efter udsættelse for kulstofnanorør, hvis man designede flervæggede kulstofnanorør, som er længere end dem, vi har undersøgt i dette studie.

Tabel 2. Multiple regressionsanalyser.

SAA1/2				
Dag	Parameter	Multiplikativ effekt	Konfidensgrænser	P-værdi
1	Per fordobling i Diameter	1,052	0,676 - 1,637	0,817
	Per fordobling i Fe ₂ O ₃	0,929	0,833 - 1,035	0,176
	Per fordobling i OH	0,894	0,712 - 1,123	0,327
	Per fordobling i Længde	0,521	0,313 - 0,867	0,01
SAA3				
Dag	Parameter	Multiplikativ effekt	Konfidensgrænser	P-værdi
1	Per fordobling i Diameter	0,899	0,733 - 1,103	0,303
	Per fordobling i Fe₂O₃	0,916	0,876 - 0,957	0,0001
	Per fordobling i OH	1,071	0,971 - 1,181	0,171
	Per fordobling i Længde	0,941	0,766 - 1,155	0,554
28	Per fordobling i Diameter	0,741	0,566 - 0,97	0,03
	Per fordobling i Fe ₂ O ₃	0,983	0,92 - 1,05	0,608
	Per fordobling i OH	0,803	0,699 - 0,922	0,003
	Per fordobling i Længde	1,348	0,989 - 1,838	0,059
92	Per fordobling i Diameter	0,66	0,518 - 0,84	0,001
	Per fordobling i Fe ₂ O ₃	1,007	0,95 - 1,069	0,802
	Per fordobling i OH	0,908	0,8 - 1,031	0,134
	Per fordobling i Længde	1,16	0,874 - 1,54	0,294

Fysisk-kemiske parametre og deres indflydelse på SAA1/2 og SAA3 proteinindholdet i blodet efter lungeeksponering for kulstofnanorør i multiple regressionsanalyser. Signifikante p-værdier ($P \leq 0,01$) er fremhævet med fed font. Ingen signifikante forskelle fra kontrolmusene blev observeret for SAA1/2 proteinniveauer på dag 28 og 92, hvorfor de er udeladt af tabellen.

Desværre viser anden forskning, at netop de lange og tykke kulstofnanorør forårsager kræft ved indånding (3), så der er endnu et stykke vej, før man kan designe sikre kulstofnanorør.

Yderligere oplysninger:

Sarah Søs Poulsen

spo@nrewe.dk

Resultaterne i denne artikel stammer fra artiklen:

”Multi-walled carbon nanotube physicochemical properties predict the systemic acute phase response following pulmonary exposure in mice” (23), som er tilgængelig på Pubmed.

DOI: 10.1371/journal.pone.0174167.

Referencer

1. Donaldson K, Aitken R, Tran L, Stone V, Duffin R, Forrest G, Alexander A. *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.
3. Kasai T, Umeda Y, Ohnishi M, Mine T, Kondo H, Takeuchi T, Matsumoto M, Fukushima S. *Lung carcinogenicity of inhaled multi-walled carbon nanotube in rats*. Part Fibre Toxicol 2016;13:53.

-
4. Hamilton RF, Wu Z Jr., 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.
 5. 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.
 6. Sayes CM, Liang F, Hudson JL, Mendez J, Guo W, Beach JM, Moore VC, Doyle CD, West JL, Billups WE, Ausman KD, Colvin VL. *Functionalization density dependence of single-walled carbon nanotubes cytotoxicity in vitro*. Toxicol Lett 2006;161:135-42.
 7. Ursini CL, Cavallo D, Fresegna AM, Ciervo A, Maiello R, Buresti G, Casciardi S, Tombolini F, Bellucci S, Iavicoli S. *Comparative cytogenotoxicity assessment of functionalized and pristine multiwalled carbon nanotubes on human lung epithelial cells*. Toxicol In Vitro 2012;26:831-40.
 8. Poulsen SS, Jackson P, Kling K, Knudsen KB, Skaug V, Kyjovska ZO, Thomsen BL, Clausen PA, Atluri R, Berthing T, Bengtson S, Wolff H, Jensen KA, Wallin H, Vogel U. *Multi-walled carbon nanotube physicochemical properties predict pulmonary inflammation and genotoxicity*. Nanotoxicology 2016;10:1263-75.
 9. Kim JE, Lee S, Lee AY, Seo HW, Chae C, Cho MH. *Intratracheal exposure to multi-walled carbon nanotubes induces a nonalcoholic steatohepatitis-like phenotype in C57BL/6J mice*. Nanotoxicology 2015;9:613-23.
 10. Poulsen SS, Saber AT, Mortensen A, Szarek J, Wu D, Williams A, Andersen O, Jacobsen NR, Yauk CL, Wallin H, Halappanavar S, Vogel U. *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;283:210-222.
 11. Andersen V, Vogel LK, Kopp TI, Saebo M, Nonboe AW, Hamfjord J, Kure EH, Vogel U. *High ABCC2 and low AB CG2 gene expression are early events in the colorectal adenoma-carcinoma sequence*. PLoS. One. 10 (2015) e0119255.
 12. Poulsen SS, Jackson P, Kling K, Knudsen KB, Skaug V, Kyjovska ZO, Thomsen BL, Clausen PA, Atluri R, Berthing T, Wolff H, Jensen KA, Wallin H, Vogel U. *Fysisk-kemiske egenskaber ved kulstofnanorør forudsiger inflammation og DNA-skade i lungerne*. Miljø og Sundhed 2017;22[2]:3-10.
 13. Poulsen SS, Saber AT, Jacobsen NR, Wallin H, Vogel U. *Kulstofnanorør påvirker lunger og blodbaner*. Dansk Kemi 2017;97[4]:14-16.
 14. Badolato R, Wang JM, Murphy WJ, Lloyd AR, Michiel DF, Bausserman LL, Kelvin DJ, Oppenheim JJ. *Serum amyloid A is a chemo-attractant: induction of migration, adhesion, and tissue infiltration of monocytes and polymorphonuclear leukocytes*. J Exp Med 1994; 180:203-09.
 15. Liang TS, Wang JM, Murphy PM, Gao JL. *Serum amyloid A is a chemotactic agonist at FPR2, a low-affinity N-formylpeptide receptor on mouse neutrophils*. Biochem Biophys Res Commun 2000;270:331-35.
 16. Cabana VG, Lukens JR, Rice KS, Hawkins TJ, Getz GS. *HDL content and composition in acute phase response in three species: triglyceride enrichment of HDL a factor in its decrease*. J Lipid Res 1996;37:2662-74.
 17. Cabana VG, Reardon CA, Wei B, Lukens JR, Getz GS. *SAA-only HDL formed during the acute phase response in apoA-I+/+ and apoA-I-/- mice*. J Lipid Res 1999;40:1090-1103.
 18. Lee HY, Kim SD, Baek SH, Choi JH, Cho KH, Zabel BA, Bae YS. *Serum amyloid A stimulates macrophage foam cell formation via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 upregulation*. Biochem Biophys Res Commun 2013;433:18-23.
 19. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, Clarke R, Hopewell JC, Peden JF, Erdmann J, Braund P, Engert JC, Bennett D, Coin L, Ashby D, Tzoulaki I, Brown IJ, Mt-Isa S, McCarthy MI, Peltonen L, Freimer NB, Farrall M, Ruukonen A, Hamsten A, Lim N, Froguel P, Waterworth DM, Vollenweider P, Waeber G, Jarvelin MR, Mooser V, Scott J, Hall AS, Schunkert H, Anand SS, Collins R, Samani NJ, Watkins H, Kooner JS. *Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease*. JAMA 2009;302:37-48.
-

-
20. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women.* N Engl J Med 2000;342:836-43.
 21. Winterbourn CC. *Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction.* Toxicol Lett 1995;82-83:969-74.
 22. Liu X, Hurt RH, Kane AB. *Biodurability of Single-Walled Carbon Nanotubes Depends on Surface Functionalization.* Carbon N. Y. 2010; 48:1961-69.
 23. Poulsen SS, Knudsen KB, Jackson P, Weydahl IE, Saber AT, Wallin H, Vogel U. *Multi-walled carbon nanotube-physicochemical properties predict the systemic acute phase response following pulmonary exposure in mice.* PLoS One 12 (2017) e0174167.
 24. Jackson P, Kling K, Jensen KA, Clausen PA, Madsen AM, Wallin H, Vogel U. *Characterization of genotoxic response to 15 multiwalled carbon nanotubes with variable physicochemical properties including surface functionalizations in the FE1-Muta(TM) mouse lung epithelial cell line.* Environ Mol Mutagen 2015;56:183-203.
 25. Muhle H, Pott F, Bellmann B, Takenaki S, Ziem U. *Inhalation and injection experiments in rats to test the carcinogenicity of MMMF.* Ann Occup Hyg 1987;31:755-64

Hvor stor er risikoen ved børn og gravides udsættelse for hormonforstyrrende og neurotoksiske stoffer?

Af Poul Bo Larsen¹, Julie Boberg² og Thit Aarøe Mørck¹

Baggrund og metoder

Mennesker udsættes dagligt for en lang række kemiske stoffer, og nogle af disse kan have sundhedsskadelige virkninger. Fosterudviklingen og den tidlige barndom er en særligt følsom periode, hvor det er vigtigt, at blandt andet hjernen og reproduktionsorganerne udvikles på rette måde. Kemiske stoffer kan påvirke denne normale udvikling ved at forstyrre fx signalvejene i hjernen og hormonbalancen i blod og organer.

Miljøstyrelsen igangsatte i 2016 projektet ”Børn og ufødte børns samlede udsættelse for udvalgte stoffer” for at vurdere risikoen ved at mennesker på samme tid bliver udsat for en række forskellige stoffer med mulig indvirkning på hhv. hjernen og reproduktionssystemet. Med udgangspunkt i den nuværende viden fra videnskabelige rapporter blev der fokuseret på en række af de mistænkte hormonforstyrrende og neurotoksiske stoffer, børn under 3 år og gravide/ufødte børn kan være udsat for.

Projektet blev udført af en projektgruppe omfattende DHI, Afdeling for Miljø og Toksikologi, DTU, Fødevareinstituttet samt Force Technology og er publiceret i 2017 (1).

Projektet blev gennemført i følgende trin:

- Udvælgelse af hormonforstyrrende, mistænkte hormonforstyrrende og kronisk neurotoksiske stoffer, som børn og gravide (ufødte børn) potentielt kan udsættes for.

- Indsamling af relevant litteratur til vurdering af eksponeringen for stofferne, herunder relevante biomonitoringsdata.
- Udarbejdelse af eksponeringsvurdering for de enkelte stoffer for danske børn under 3 år og gravide (ufødte børn).
- Farlighedsvurdering af de udpegede stoffer og fastsættelse af tolerable eksponeringsniveauer (derived no-effect levels, DNELs) for hvert stof.
- Vurdering af risiko i forhold til den beregnede eksponering samt vurdering af risiko ved samtidig udsættelse for flere stoffer med samme virkemåde (kumulativ risiko-vurdering).
- Diskussion af risikovurderingerne og udpegning af de mest betydende stoffer i forbindelse med risiko for hormonforstyrrende og kronisk neurotoksiske effekter.

I de enkelte trin i projektet ønskede vi at anvende internationalt anerkendte data, som var så nye som muligt. Derfor anvendtes især de seneste vurderinger af EU's videnskabelige komiteer samt ekspertvurderinger fra den Europæiske Fødevareautoritet (EFSA) og fra det Europæiske Kemikalieagentur (ECHA). Endvidere blev der søgt efter konkrete danske eksponeringsdata i forbindelse med vurdering af målgrupperne, herunder data fra en række af Miljøstyrelsens forbrugerprojekter.

Udvælgelse af stoffer med hormonforstyrrende og neurotoksiske effekter

Ved udvælgelsen af stofferne blev der lagt vægt på kun at medtage stoffer, hvor der var fyldestgørende dokumentation for stoffernes skadelige effekter på hormonsystemet og/eller nervesystemet. For hormonforstyrrende stoffer

¹ DHI, Afdeling for Miljø og Toksikologi

² DTU Fødevareinstituttet, Afdeling for Kost, Sygdomsforebyggelse og Toksikologi

blev der fokuseret på stoffer med anti-androgene, østrogene eller thyroideahormonforstyrrende effekter. Betegnelserne "mistænkt hormonforstyrrende" og "hormonforstyrrende" stoffer afspejler hvor stærk evidens, der er for hormonforstyrrende virkning af et stof. Det danske forslag til kriterier for identifikation af hormonforstyrrende stoffer fra 2011 er anvendt i dette projekt (2). I det følgende er betegnelsen "hormonforstyrrende stoffer" anvendt for den samlede gruppe af stoffer, der er enten "mistænkt hormonforstyrrende" eller "hormonforstyrrende" ifølge disse kriterier. For kronisk neurotoksiske stoffer blev der fokuseret på stoffer, der kan påvirke hjernens udvikling og funktion.

En række stoffer blev fravalgt, fx stoffer, hvor eksponering af målgrupperne blev vurderet at være meget lav eller ikke sandsynlig, og stoffer hvor der manglede viden om dosis-respons sammenhænge til brug i en risikovurdering. Derfor kunne neurotoksiske påvirkninger fra fx arsen (drikkevand), fluorid (drikkevand/tandpasta) og partikler (luftforurening) ikke indtages i risikovurderingen.

I alt blev der udpeget 34 stoffer med hormonforstyrrende effekter og 29 stoffer med kronisk neurotoksiske effekter, hvor 7 stoffer indgik i begge grupper.

Hvilke hormonforstyrrende og neurotoksiske stoffer er mennesker udsat for og fra hvilke kilder?

Eksponeringsdata blev indsamlet og opdelt på følgende eksponeringskilder:

- fødevarer og drikkevand
- indeklima (støv, luft) + udemiljø (jord)
- kosmetik
- forbrugerprodukter (artikler, legetøj, kemiske produkter etc.)

Ud fra indsamlede data blev eksponeringen for de enkelte stoffer angivet for hver af de ovenstående kilder, og den samlede eksponering blev beregnet dels for børn under 3 år og dels for gravide (ufødte børn). For hvert stof blev der beregnet både en middeleksponering

(kendetegnet ved den typiske forbrugers eksponering; fx en gennemsnits- eller medianeksponering) og en høj eksponering (dvs. en øvre, men realistisk eksponering; fx et 95-percentilniveau). For enkelte stoffer blev desuden beskrevet særlige eksponeringsscenarier, typisk worst-case scenarier, som blev vurderet særskilt fra den øvrige eksponering.

Disse modellerede eksponeringsdata blev sammenlignet med relevante biomonitoringsdata, der dog kun kunne findes for forholdsvis få stoffer. De udvalgte stoffer fremgår af tabel 1, og litteraturhenvisninger samt værdier for eksponering af børn og gravide kan findes i Larsen et al. (2017) (1).

Hvilke doser kan anses for at være sikre for mennesker?

For hvert stof fastsatte vi et tolerabelt eksponeringsniveau som udtryk for hvilke doser, der antages at være sikre/tolerable for mennesker med hensyn til hormonforstyrrende eller neurotoksiske effekter. Internationalt anerkendte referenceværdier som ADIer (Acceptable Daily Intake) eller TDIer (Tolerable Daily Intake) kunne anvendes direkte for de stoffer, hvor værdien direkte var fastsat på baggrund af hormonforstyrrende eller neurotoksiske effekter som de mest kritiske effekter. For en række af stofferne, hvor der ikke i forvejen var fastsat et tolerabelt eksponeringsniveau m.h.t disse effekter, beregnede vi til brug i projektet DNEL-værdier (Derived No Effect Levels) efter principper angivet i REACH-reguleringen for henholdsvis hormonforstyrrende effekt eller kronisk neurotoksisk effekt.

Metode til risikovurdering

Ved risikovurdering beregnes jf. REACH-reguleringen risikokarakteriseringsratioen, RCR, ud fra forholdet mellem den samlede eksponering for stoffet fra alle kilderne og det tolerable eksponeringsniveau (DNEL-værdien) (3):

$$RCR = \text{eksponering } (\mu\text{g/kg/d}) / \text{DNEL } (\mu\text{g/kg/d})$$

En RCR-værdi over 1 udtrykker, at eksponeringen er højere end det tolerable eksponeringsniveau.

Tabel 1. Udvalgte stoffer der anses som hormonforstyrrende og/eller kronisk neurotoksiske.

Hormonforstyrrende stoffer	Kronisk neurotoksiske stoffer
<i>Bromerede forbindelser</i> HBCDD TBBPA Deca-BDE	Acrylamid, Bisphenol A
<i>Chlorerede forbindelser</i> Dioxiner og dioxin-lignende PCBer Ikke-dioxinlignende PCBer	<i>Metaller og forbindelser</i> Aluminium Bly Kviksølv Methylkviksølv
<i>Perfluorerede stoffer</i> PFOA PFOS PFHxS	<i>Bromerede forbindelser</i> HBCDD TBBPA Deca-BDE Penta-BDE
<i>Phthalater</i> DEHP DBP DIBP BBP DINP DnOP DCHP DHPH	<i>Chlorerede forbindelser</i> PCB(6) PCB, dioxinlike + dioxins, TCEP Tetrachlorethylen
<i>Phenoler</i> Bisphenol A Bisphenol F Bisphenol S Nonylphenol	<i>Fluorerede forbindelser</i> PFOA PFOS
<i>UV-filtre</i> Benzophenon-3 OMC	<i>Kulbrinter</i> Toluen Xylener Ethylbenzen C7-C12-kulbrinter Styren
<i>Konserveringsmidler</i> Butylparaben Propyl paraben Butylhydroxyanisol (BHA) Butylhydroxytoluene (BHT) Triclosan	<i>Pesticider</i> Diazinon Dimethoate Chlorfenvinphos Methamidophos Oxydemeton-methyl Carbaryl Carbendazim og benomyl Methomyl og thiodicarb
<i>Pesticider</i> Dianzinon Pirimiphos-methyl Procymidon Dithiocarbamater Linuron	
<i>Andre</i> Siloxan D4 Paracetamol	

Tabel 2. Hormonforstyrrende stoffers bidrag til RCR (middel og høj eksponering) samt kilder til eksponering af hhv. børn under tre år og gravide (ufødte børn). RCR værdier over 0.1 er i kursiv, og RCR værdier over 1 er markeret med fed. Kun stoffer med bidrag over 0.1 i mindst ét scenarie er inkluderet i tabellen her.

Stof	Kilder	RCR	
		middel eksponering	høj eksponering
		Børn / gravide	Børn / gravide
Antiandrogene stoffer			
PCB'er og dioxiner	Fødevarer	1,06/0,53	2,3/1,15
PCB total	Støv	-/-	0,45/-
DEHP	Fødevarer, indeklima, produkter	0,35/0,12	1,61/0,37
DBP	Fødevarer, indeklima, produkter	0,33/0,13	1,79/0,44
DIBP	Fødevarer, indeklima, produkter	0,28/0,098	2,26/0,33
Paracetamol	Medicin	25/33,3	100/133,3
PFOS	Fødevarer, indeklima	0,018/0,006	0,047/0,015
Sum: RCRtotal_aa (med paracetamol)		27/34,2	108/135,7
Sum: RCRtotal_aa (uden paracetamol)		2,1/0,9	8,5/2,3
DEHP, biomonitoring		0,14/0,045	0,56/0,15
DBP, biomonitoring		0,53/0,081	1,9/0,2
DIBP, biomonitoring		0,38/0,2	1,9/0,37
PFOS, modermælk		0,25/-	0,68/-
Østrogene stoffer			
Butyl- og propylparaben	Kosmetiske produkter	0,95/0,19	2,95/0,8
Bisphenol A	Fødevarer, forbrugerprodukter	0,097/0,054	0,28/0,27
Bisphenol A* (alternativ DNEL)	Fødevarer, forbrugerprodukter	0,55/0,31	1,58/1,52
Nonylphenol	Fødevarer, indeklima	0,053/0,34	0,13/0,68
BP-3	Kosmetiske produkter	0,18/0,077	0,35/0,15
OMC	Kosmetiske produkter (bl.a. solcreme)	0,84/0,36	1,68/0,72
Siloxan D4	Kosmetiske produkter	-/0,052	-/0,11
Sum: RCRtotal_ø		2,1/1,1	5,4/2,8
Butyl- og propylparaben, biomonitoring		0,015/-	0,019/-
Bisphenol A, biomonitoring		0,017/0,01	0,071/0,06
Bisphenol A* (alternativ DNEL), biomonitoring		0,094/0,06	0,40/0,34
BP-3, biomonitoring		<0,001	<0,001
Thyreoida-hormonforstyrrende stoffer			
BHA	Fødevarer	0,23/0,13	0,57/1,14
BHT	Fødevarer, kosmetik	0,44/0,17	1,5/1,04
PCB'er og dioxiner	Fødevarer	0,35/0,18	0,77/0,38
DEHP	Fødevarer, indeklima, produkter	0,047/0,015	0,21/0,049
OMC	Kosmetiske produkter (solcreme)	1,4/0,6	2,8/1,2
Triclosan	Indeklima, tandpasta	0,25/0,24	1,0/0,73
PFOS	Fødevarer, indeklima	0,014/0,005	0,038/0,012
Sum: RCRtotal_thyr		2,8/1,3	7,0/4,6
DEHP, biomonitoring		0,018/0,006	0,075/0,019
PFOS, modermælk		0,20/-	0,54/-

- angiver at der ikke er fundet relevante data.

* For bisphenol A er der desuden angivet RCR værdier beregnet ved anvendelse af alternativ, lavere DNEL (se bilag 7a i rapporten).

ringsniveau (DNEL-værdien), og at eksponeringen dermed kan medføre en potentiel risiko, som myndighederne typisk vil agere overfor. En RCR-værdi under 1 udtrykker derimod, at eksponeringen er lavere end DNEL-værdien, og at man derfor kan anse eksponeringen for uproblematisk (for dette stof alene). For endeligt at konkludere på betydningen af RCR-værdien er det dog vigtigt også at inddrage usikkerhederne om eksponeringsestimatet og estimatet for DNEL-værdien.

Mennesker er typisk udsat for en række forskellige stoffer samtidigt fra fx. fødevarer, drikkevand, støv og forbrugerprodukter. I dette projekt blev der derfor beregnet en samlet RCR-værdi for alle stoffer med samme type effekt for at opnå et udtryk for den samlede risiko ved samtidig eksponering for flere stoffer med samme typer hormonforstyrrende/neurotoksiske effekter.

Den samlede risiko kan derfor udtrykkes ved at summere RCR-værdierne for stoffer med samme effekter:

$$RCR(total)=RCR(stof1)+RCR(stof2)+RCR(stof3)..$$

RCR-total-værdier skal imidlertid vurderes med varsomhed, idet man også adderer usikkerhederne for de enkelte RCR-værdier.

RCR-total værdier blev beregnet for middelleksponering (dvs. typisk eksponering) såvel som for høj eksponering for stofferne. Det vurderes, at pålideligheden ved anvendelsen af additionsmetoden er størst for middelleksponeringerne, idet det kan være mindre sandsynligt, at man er udsat for høj eksponering for en lang række stoffer samtidigt.

Resultater

Er der en risiko ved udsættelse for hormonforstyrrende stoffer?

Tabel 2 angiver de hormonforstyrrende stoffer, for hvilke det var muligt at foretage risikovurdering m.h.t. eksponering af børn under 3 år og gravide (ufødte børn). I tabellen er for hvert stof angivet de væsentligste eksponeringskilder samt RCR-værdien ved henholdsvis middel og høj eksponering. Derudover er den samlede RCR-værdi for anti-androgene, østrogene eller thyroideahormonforstyrrende effekter ved samtidig eksponering af alle stoffer beregnet. For de konkrete eksponeringsværdier samt DNEL værdier se (1).

Se også figur 1 og figur 2 hvor RCR værdierne for middelleksponering er illustreret for henholdsvis gravide/ufødte børn (figur 1) og børn under 3 år (figur 2).

For en række af de hormonforstyrrende stoffer ses RCR værdier over 1, hvilket peger på, at udsættelse for disse enkeltstoffer kan være problematisk, særligt for børn, og særligt når der anvendes data for høj eksponering.

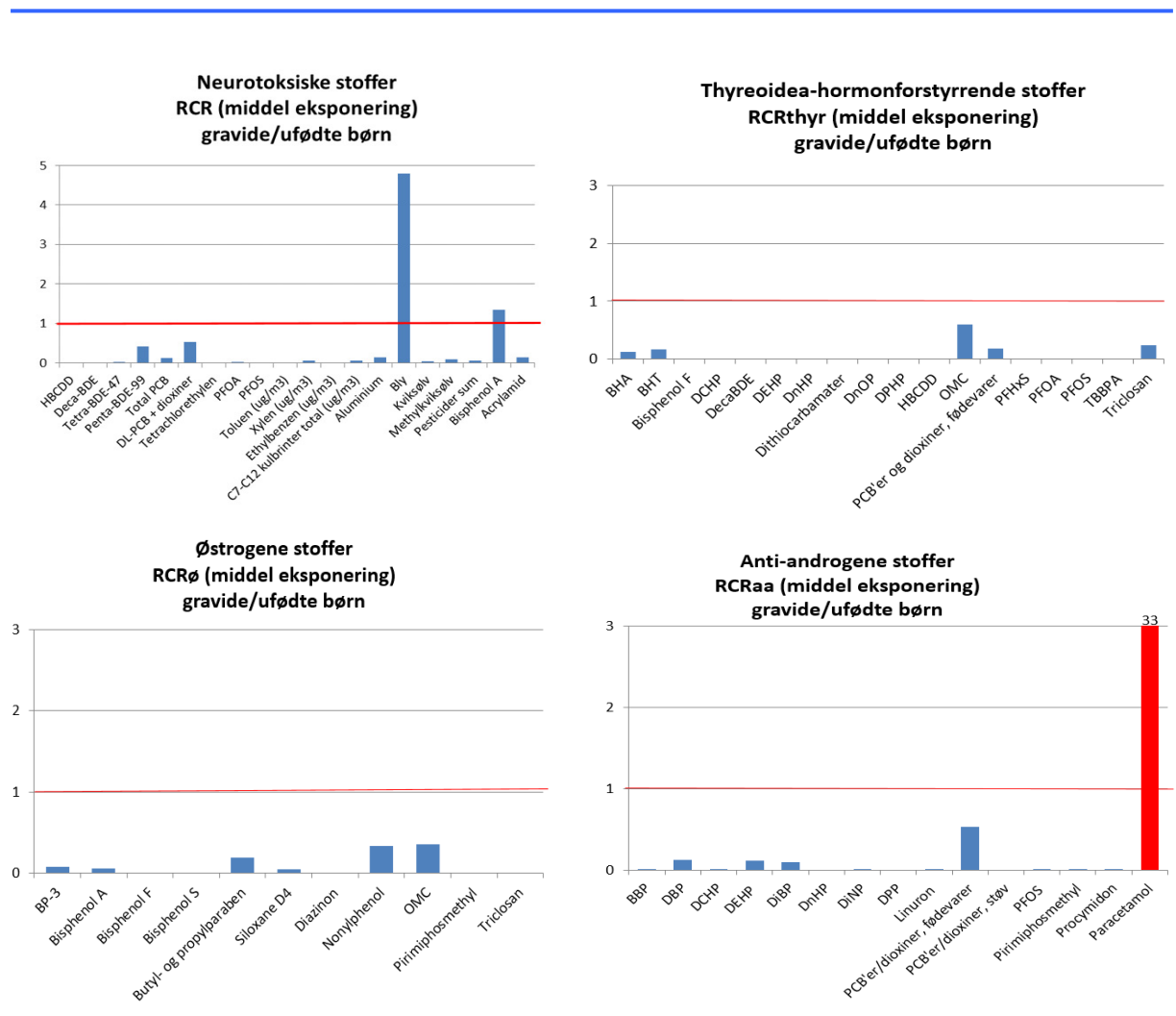
Også den samlede udsættelse af børn under 3 år for hormonforstyrrende stoffer giver anledning til bekymring selv ved gennemsnits-

eksponeringer, da de beregnede RCRtotal værdier er lige over 1 for både anti-androgene, østrogene og thyroideahormonforstyrrende stoffer.

For gravide (ufødte børn) er RCRtotal værdierne ved middelleksponering lige under 1 for anti-androgene, østrogene og thyroideahormonforstyrrende stoffer, hvilket ikke i sig selv giver anledning til bekymring. Det kan dog give anledning til bekymring for den samlede udsættelse for hormonforstyrrende påvirkning selv ved gennemsnitsekspone- ringer, når det tages i betragtning, at en lang række andre hormonforstyrrende stoffer ikke er inkluderet i disse beregninger. Disse resul- tater med RCR-værdier tæt på 1 peger desuden på, at det er vigtigt at forbedre/forfine risiko- vurderingen ved at opnå mere viden om såvel eksponering som toksicitet af stofferne.

Hvilke hormonforstyrrende stoffer bidrager mest?

Paracetamol er det stof, der medfører de højeste RCR værdier, når den anbefalede dag- lige dosis sammenlignes med de doser, der har anti-androgen effekt i dyreforsøg. Indtag af paracetamol på kritiske tidspunkter under den tidlige udvikling kan medføre anti-androgene effekter, hvilket er set i dyrestudier og i visse epidemiologiske studier hos mennesker (4). RCR-værdierne siger dog ikke noget om, hvor meget eller hvor lidt risikoen for fx. misdan- nelser af kønsorganer eventuelt øges ved ind- tagelse af paracetamol. Beregningerne her svarer ikke til, hvordan man normalt foretager risikovurdering af lægemidler, da man normalt baserer sig på viden fra humane studier, og der kan være acceptable bivirkninger. Lægemed- delstyrelsen vurderer, at paracetamol er langt bedre undersøgt hos mennesker end miljø- stofferne er, og at de europæiske myndigheder på baggrund af tilgængelige studier og data ikke kunne finde tilstrækkelig evidens for en sammenhæng imellem paracetamol og anti- androgene effekter på nuværende tidspunkt. Lægemeddelstyrelsen påpeger, at når der under en graviditet er behov for smertestillende medicin, så anbefales det stadig at benytte

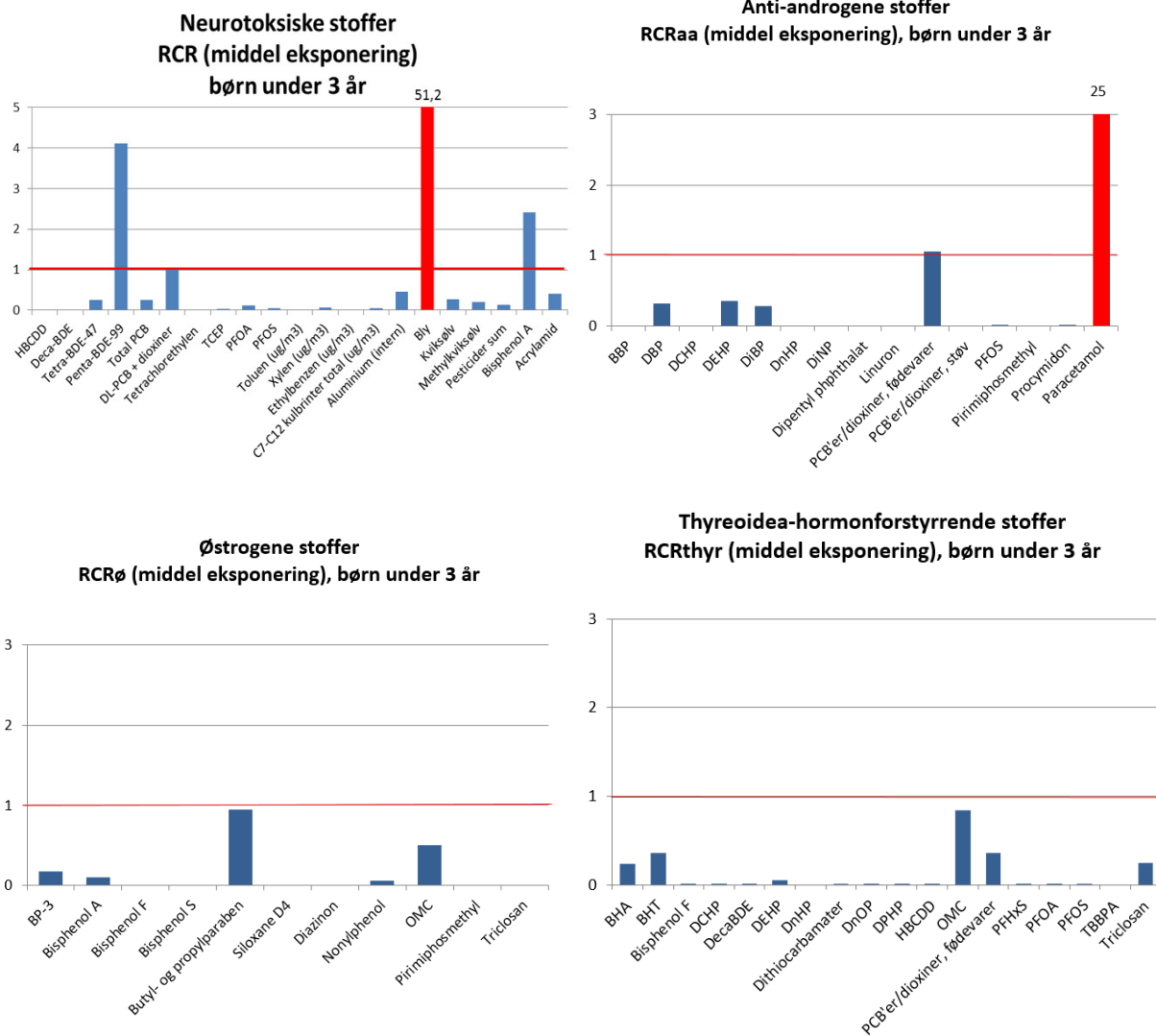


Figur 1. RCR-værdier for middel eksponeringsestimaterne for gravide/ufødte børn m.h.t. kronisk neurotoksiske effekter og for hormonforstyrrende effekter.

paracetamol, da denne type smertestillende er vurderet til at være mindre skadelig for det ufødte barn end andre typer af smertestillende medicin, f.eks. ibuprofen. Det anbefales samtidigt, at paracetamol kun skal indtages ved medicinsk behov, ved lavest mulig dosis og i kortest mulig tid, som det er anbefalingen for al medicin, der indtages under graviditet.

PCB'er og dioxiner findes som generelle forurenings af blandt andet fødevarer, og disse stoffer bidrager med høje RCR-værdier. For børn kan indtag af PCB'er og dioxiner i fødevarer overstige de tolerable eksponeringsniveauer og dermed give anledning til bekymring.

Ftalater findes i nogle typer plastik. De forholdsvis høje RCR-værdier ved eksponering for visse ftalater (DEHP, DBP, DIBP) i fødevarer, indeklime og produkter bidrager væsentligt til den samlede risiko for hormonforstyrrende skadevirkninger. Der er god overensstemmelse mellem de eksponeringsdata, der er "modelleret" på baggrund af indhold i fødevarer, støv og produkter, og estimerterne baseret på biomonitoringsdata (målinger i urin). Det betyder, at det er sandsynligt, at en vis andel af børn og gravide (ufødte børn) er udsat for eksponeringsniveauer af anti-androgene stoffer, der giver anledning til bekymring.



Figurer 2 RCR-værdier for middel eksponeringsestimaterne for børn under 3 år m.h.t. kronisk neurotoksiske effekter og for hormonforstyrrende effekter.

Bisphenol A findes i plastik, og eksponering fra fødevarer og forbrugerprodukter bidrager væsentligt til de samlede RCR-værdier, og særligt ved anvendelse af en alternativ, lav DNEL beregnet af DTU (2) kan bisphenol A eksponering i sig selv give anledning til bekymring.

BHA og *BHT*, der anvendes som konserveringsmidler i fødevarer, ses at bidrage væsentligt til den samlede RCR. I scenariet med høj eksponering (højt indtag af fødevarer med højt

indhold) kan disse stoffer alene give anledning til bekymring for hormonforstyrrende skadevirkninger. Det er dog uvist, om mennesker reelt indtager så høje doser, som der er regnet med her. Dog kan der desuden være et væsentligt bidrag fra BHT i kosmetiske produkter, men man mangler pt. viden om optagelse og omsætning i kroppen ved dermal eksponering, og der er ikke fundet relevante biomoniteringsdata herom.

Tabel 3. Neurotoksiske stoffers bidrag til RCR (gennemsnitseksposering, højeksposering og enkeltscenarier) samt kilder til eksponeringen af hhv. børn under tre år og gravide (ufødte børn). RCR værdier over 1 er markeret med fed. Kun stoffer med bidrag over 0.1 i mindst ét scenarie er inkluderet i tabellen her.

Neurotoksisk stof	Kilder	RCR Middel-eksponering Børn/Gravide	RCR Høj-eksponering Børn/Gravide
Bly	fødevarer, støv/ jord, artikler	51,2 / 4,8	231 / 16,8
Bisphenol A	Fødevarer, artikler	2,4 / 1,4	5,49 / 6,66
Dioxiner og dioxinlignede PCB	fødevarer	1,05 / 0,53	2,30 / 1,15
Akrylamid	fødevarer	0,41 / 0,15	0,71 / 0,29
Kviksølv	fødevarer	0,27 / 0,03	0,44 / 0,11
Methylkviksølv	fødevarer	0,21 / 0,10	1,21 / 0,27
RCR total		56 / 7,2	242 / 25,8
PCBtotal	modermælk, amning	40 / -	109 / -
Dioxiner og dioxinlignende PCB	modermælk, amning	131 / -	- / -
PFOS	modermælk, amning	0,67 / -	1,8 / -

Butyl- og propylparaben, OMC, BP3 og triclosan findes især i kosmetiske produkter. For disse stoffer ses høje RCR-værdier, der kan give anledning til bekymring særligt for børn under 3 år. Det skal dog bemærkes, at disse tal er baseret på eksponeringsscenarioer med høje indhold i kosmetiske produkter (højeste tilladte værdi) og anvendelse af forholdsvis store mængder creme/solcreme. Det står ikke klart, om disse stoffer reelt anvendes i disse højest tilladte koncentrationer. Det er derfor sandsynligt, at kun en mindre del af danske børn og gravide udsættes for så høje eksponeringer. Dette understøttes af, at RCR-værdier baseret på biomonitoringsdata er lavere end RCR-værdier baseret på de modelerede eksponeringer. For triclosan blev også støv i indeklimaet identificeret som en mulig kilde til eksponering af børn, mens gravide (ufødte børn) særligt kan blive eksponeret via de (få) typer tandpasta, der indeholder triclosan.

Er der en risiko ved udsættelse for neurotoksiske stoffer?

De neurotoksiske stoffer, der medførte de højeste RCR-værdier, ses i tabel 3.

Se også figurer, hvor RCR værdierne for middeleksponering for alle de neurotoksiske stoffer er illustreret for henholdsvis gravide/ufødte børn (fig. 1) og børn under 3 år (fig. 2).

For nogle af de neurotoksiske stoffer ses RCR værdier langt over 1, hvilket peger på, at udsættelse for disse enkeltstoffer alene kan være problematisk, særligt for børn, og særligt når der anvendes data for høj eksponering.

Ved addition af RCR-værdierne for middeleksponering for neurotoksiske stoffer blev der beregnet meget høje RCRtotal værdier for både børn og gravide (ufødte børn).

Hvilke stoffer bidrager mest?

Det ses, at eksponering for **bly** giver langt den største anledning til bekymring for neurotok-

siske effekter. Mennesker udsættes for bly fra fødevarer, drikkevand, jord/støv og afsmitning fra blyholdige artikler og genstande, som børn kommer i berøring med, og som de kan komme i munden og sutte på. Blandt fødevarer udgør især drikkevarer, men også frugt, grønt og kornprodukter de største bidrag til eksponeringen.

Risikovurderingen af bly tager udgangspunkt i en ny vurderingsmetode anvendt af EFSA og ECHA/RAC, hvor man antager, at der ikke er en nedre grænse for blys skadelige effekter. Selv om blyeksponeringen er faldet væsentligt de seneste årtier, må eksponeringen af danske børn i dag forventes at medføre en forringelse af børns indlæringssevne og IQ. For en mere præcis vurdering af blys skadevirkning i befolkningen, må man udføre undersøgelser af danske børns og gravides aktuelle indhold af bly i blodet som et mere præcist mål for den reelle blybelastning og IQ-påvirkning.

Også eksponering for *dioxiner og PCB'er* gennem fødevarer giver anledning til bekymring for kroniske neurotoksiske effekter, hvor ikke mindst børn under 3 år, der ammes, kan opnå forhøjede RCR-værdier som følge af eksponering gennem modermælken. Eksponeringen gennem modermælk er foretaget ud fra udenlandske data vedr. modermælk, da data for indhold af PCB'er og dioxiner i modermælk hos kvinder i Danmark ikke kendes pt. Som for mange andre kronisk neurotoksiske stoffer er der begrænset viden om, hvor små/store doser af PCB'er og dioxiner i den tidlige barndom, der kan have betydning for hjernens udvikling. Man vurderer generelt, at der er så væsentlige fordele ved amning, at dette antages at overskygge en evt. øget risiko ved indtagelse af PCB og dioxiner fra modermælken.

Der er ikke vurderet risiko som følge af PCB i indeklimaet, da eksponeringen af PCB i støv og luft er domineret af de lavere og mere flygtige PCB-kongener, for hvilke der ikke er fundet tilstrækkelige data vedr. neurotoksiske effekter til at fastsætte en DNEL-værdi.

For *kviksølv og methylkviksølv* tilfører eksponeringen gennem fødevarer (methylkviksølv overvejende fra fisk) også et ikke ubetydeligt bidrag til belastningen af neurotoksiske stoffer. For børn under 3 år er RCR *over 1*, hvilket indikerer, at eksponeringen overskrider det tolerable eksponeringsniveau.

Endelig er der beregnet forøget risiko for neurotoksiske effekter som følge af udsættelse for *bisphenol A*, fortrinsvis fødevarer. Der kan imidlertid også forekomme bisphenol A eksponering fra indeklima og artikler, og især eksponering fra kassebøner er i særlige tilfælde beregnet at kunne medføre stor overskridelse af det tolerable eksponeringsniveau hos gravide. For at forhindre dette er der i 2016 vedtaget forbud mod bisphenol A i kassebøner i EU. For børn under 3 år kan evt. indhold i sutter medføre en forøget risiko.

I projektet blev der foretaget beregninger for en række andre neurotoksiske stoffer (fx visse bromerede og klorerede flammehæmmere, PFOA og PFOS samt organiske opløsningsmidler og visse pesticider). Hver især bidrager de dog i mindre omfang end de tidligere nævnte stoffer til den samlede risiko ved eksponering for neurotoksiske stoffer. Pesticidernes relative bidrag til risikoen var således meget ringe.

Diskussion

Projektet er det første af sin art, hvor man for så mange kemiske stoffer søger at vurdere en samlet risiko for hormonforstyrrende og kronisk neurotoksiske effekter hos de mest følsomme befolkningsgrupper, nemlig børn under 3 år og gravide (ufødte børn).

På trods af usikkerheder m.h.t. udvælgelse af stoffer, eksponeringsvurdering og fastsættelse af tolerable eksponeringsniveauer for hormonforstyrrende og neurotoksiske stoffer anses projektets resultat for at give et godt fingerpeg om hvilke stoffer, der på baggrund af den nuværende viden må anses for de mest problematiske med hensyn til forøget risiko.

Diskussion af usikkerheder

Rapportens gennemgang af de stoffer, der bidrager mest til en samlet risiko for neurotoksiske effekter, viser, at der for flere stoffer er behov for mere præcise eksponeringsdata for målgrupperne i dette projekt. Ligeledes vil øget viden vedrørende dosis-respons for en række af de neurotoksiske stoffer kunne mindske usikkerheden ved vurderingerne.

Der er endvidere forskel på, hvor valide data er for de enkelte eksponeringskilder. Generelt set vurderes eksponeringsdata fra kilder som fødevarer at være mere valide og repræsentative end eksponeringsdata fra indeklima/udemiljø og forbrugerprodukter. M.h.t. fødevarer er grundlaget for eksponeringsvurderingerne således forholdsvis gode nyere data fra en række monitoringsprogrammer i EU. For kosmetik har man forholdsvis god viden om mængden, man anvender af det enkelte kosmetiske produkt, mens der er usikkerhed m.h.t. indholdsmængderne af stofferne i produkterne. Eksponering fra indeklima er mindre godt bestemt, og der kan observeres endog meget stor spredning m.h.t. data for dette. Også eksponering fra forbrugerprodukter må anses som meget usikker, da der ofte fra især forbrugerartikler mangles viden om afsmitning og migration af stofferne ud til artiklens overflade, hvorfra man kan blive eksponeret. Endelig vil det personlige valg og måden man anvender produktet på også have stor betydning for eksponeringspotentialet, hvilket også er tilfældet for kosmetik.

For eksponering af gravide/kvinder i den fødedygtige alder skal det bemærkes, at der i dette projekt alene er fokuseret på eksponering fra fødevarer, indeklima, kosmetik og forbrugerprodukter. Kvinder i den fødedygtige alder/gravide vil dog også kunne opnå eksponering for hormonforstyrrende/neurotoksiske stoffer fra andre kilder, fx i forbindelse med udsættelse i arbejdsmiljøet, ved alkoholindtagelse eller ved rygning samt i forbindelse med indtagelse af lægemidler.

I farevurderingen er usikkerheden størst for de stoffer, hvor kun få studier undersøger hormonforstyrrende effekter, og dosisvalg og effektmål i de enkelte studier har stor betydning for størrelsen af DNEL. For hormonforstyrrende og visse neurotoksiske stoffer diskuteres det desuden i øjeblikket, hvorvidt der med rimelig sikkerhed kan fastsættes en nedre grænse for disse effekter (om der er en tærskelværdi for effekterne) og dermed, om der kan udledes robuste tolerable eksponeringsniveauer (DNELs).

Det er værd at bemærke, at tolerable eksponeringsniveauer historisk set har vist sig at blive mindre jo mere viden, der opnås for et stof og dets effekter. De tolerable eksponeringsniveauer er således gennem tiden blevet reduceret betydeligt for en række stoffer, fx. bly, kviksølv, dioxiner/PCB, akrylamid og bisphenol A. Det er derfor muligt, at vi her for nogle stoffer har fastsat en tolerabel dosis (DNEL), der om nogle år ville fastsættes meget lavere pga. øget viden.

Diskussion af kumulativ risikovurdering

Overordnet set viser rapportens resultater, at det kan have betydning, om man ser på stofferne enkeltvis, eller om der foretages en samlet (kumulativ) risikovurdering. Mindre bidrag fra en række stoffer med RCR værdier mellem 0,1 og 1 ses at medvirke til en samlet RCR værdi over 1. Det betyder, at der for stoffer, der ikke i sig selv giver anledning til bekymring, stadig er identificeret en mulig risiko ved samlet udsættelse for flere stoffer med samme virkning.

Det kan diskuteres, hvor stor en andel af befolkningen, der udsættes for høje eksponeringer af alle stoffer samtidigt. I dette projekt er det dog tydeligt, at inden for hver type af effekter (anti-androgene-, østrogene-, thyroidea-hormonforstyrrende effekter) er stofferne beslægtede og kan stamme fra samme eksponeringskilder. For gruppen af stoffer med østrogen virkemåde kan solcreme være kilde til flere stoffer (butyl- og propylparaben, UV-filtre, siloxan D4), og dermed er der høj

sandsynlighed for en samtidig eksponering for disse stoffer for brugere af solcreme. For gruppen af stoffer med anti-androgen virkemåde bidrager blandt andet ftalaterne DEHP, DBP og DIBP, og det vurderes at være sandsynligt, at samme personer er udsat for høje niveauer af disse ftalater samtidig, da biomonitoreringsstudier viser en høj grad af korrelation mellem disse ftalater hos de samme personer. Ligeledes kan eksponeringen for de mere persistente neurotoksiske stoffer som PCB'er, dioxiner og methylkviksølv også give anledning til samtidig høj eksponering ved indtagelse af fx store rovfisk, da disse stoffer ophobes i fødekæden.

Konklusion

På trods af ovennævnte usikkerheder giver projektet et fingerpeg om hvilke stoffer, der på baggrund af den nuværende viden må anses for mest problematiske med hensyn til forøget risiko for hormonforstyrrende og neurotoksiske effekter hos børn og gravide (ufødte børn). Det er desuden tydeliggjort, at det for en lang række stoffer ikke er muligt at vurdere risikoen, da der mangler viden om human eksponering og/eller eventuelle sundhedsskadelige effekter.

Blandt de evaluerede stoffer er *de mest betydende hormonforstyrrende stoffer* som børn under 3 år og gravide (ufødte børn) kan blive udsat for: *Paracetamol, dioxiner/PCB'er, ftalater(DEHP,DBP,DiBP), bisphenol A, BHA og BHT.*

Blandt de evaluerede stoffer er *de mest betydende kronisk neurotoksiske stoffer*, som børn under 3 år og gravide (ufødte børn) kan blive udsat for: *bly, dioxiner/PCB'er, kviksølv/methylkviksølv, bisphenol A og akrylamid.*

For nogle områder, hvor risiko er påvist, kan der være behov for en nærmere analyse af denne risiko. Dette gælder bl.a. børn og gravides udsættelse for bly, hvor evt. biomonitoringsdata ville kunne give et bedre billede af risikoen for neurotoksiske effekter hos børn, da denne risiko er fundet meget høj.

Projektets beregninger af risiko for hormonforstyrrende og neurotoksiske effekter for en række stoffer viser, at der er behov for en løbende fokus på området for at følge udviklingen samt vurdere betydningen af regulatoriske tiltag over for stofferne, således at eksponeringen i fremtiden kan reduceres til et acceptabelt niveau for børn og ufødte.

Yderligere oplysninger:

Poul Bo Larsen

pbl@dhigroup.com

Referencer

1. Larsen PB, Boberg J, Poulsen PB, Mørk TAA, Boyd HB, Andersen DN, Axelstad M, Hass U. *Børn og ufødte børns samlede udsættelse for udvalgte kemiske stoffer*. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 159. April 2017. Miljøstyrelsen.¹
2. MST (2011). *Establishment of Criteria for Endocrine Disruptors and Options for Regulation*.²
3. DTU. *Evaluation of EFSA's New Scientific Opinion on Bisphenol A* (February 2015). Available from:³
4. Kristensen DM, Mazaud-Guittot S, Gaudriault P, Lesné L, Serrano T, Main KM, Jégou B. *Analgesic use - prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects*.⁴ Nat Rev Endocrinol 2016;12(7):381-93.

¹ <http://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2017/04/978-87-93529-85-4.pdf>

² http://eng.mst.dk/media/mst/Attachments/DKEDcriteria110517_finalcorr1.pdf

³ <http://www.food.dtu.dk/english/News/Nyhed?id=1c4245ae-b133-4d8b-9448-faac26ca4b9a>

⁴ [Analgesic use - prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects.](#)

Mobning på arbejdspladsen, sygefravær og mulige mekanismer

Af Åse Marie Hansen^{1,2}, Kirsten Nabe-Nielsen¹, Matias Brødsgaard Grynderup^{1,3}, Anne Helene Garde^{1,2}, Annie Høgh⁴

Indledning

Den seneste undersøgelse af beskæftigede lønmodtagere i Danmark "Arbejds miljø og Helbred" viser, at mobning på arbejdspladsen er udbredt i Danmark og ligger på omkring 11 % (1). Mobning på arbejdspladsen defineres som, når en person regelmæssigt og over længere tid udsættes for ubehagelige og/eller nedværdigende handlinger, som han eller hun ikke kan forsvare sig imod (1). Udøverne af de negative handlinger kan både være andre kolleger, ledere og klienter eller tilsvarende (2).

Der er tale om mobning, når en eller flere personer regelmæssigt og over længere tid – eller gentagne gange på grov vis – udsætter en eller flere andre personer for krænkende handlinger, som vedkommende opfatter som sårende eller nedværdigende.

AT-vejledning D.4.2

Tidligere forskning har vist, at udsættelse for mobning og negativ adfærd har alvorlige konsekvenser for den mobbedes helbred og for arbejdspladsen som helhed (3). Det kan komme til udtryk i form af depression og angst (4), mentale helbredsproblemer, somatiske stressreaktioner og træthed (5,6). Ansatte, der rapporterer mobning på arbejdspladsen, har en dobbelt så stor risiko for at få en depression

(7). Mobning kan også resultere i en negativ selvpfattelse samt et negativt syn på andre mennesker og verden i det hele taget (8,9). Tidligere forskning har også vist, at mobning fordobler langtidssygefraværet (10-17) og øger personalegennemstrømningen (17,18).

Selvom tidligere forskning har vist, at mobning er et problem både for den enkelte og for arbejdspladsen, er der stadigvæk et stort behov for at undersøge, hvorledes mobning kommer ind "under huden" og forårsager dårligt helbred. På individniveau anvender vi den biopsyko-sociale forståelse, der antager, at store folkesygdomme er betingede af mange risikofaktorer, og at forskellige faktorer af både biologisk, psykologisk og social karakter kan forøge eller reducere risikoen for udvikling af disse sygdomme (19). En af udfordringerne ved at forstå de mekanismer, som forbinder mobning på arbejdspladsen med langtidskonsekvenser, er netop dette komplekse samspil mellem individets psykologiske og fysiologiske ressourcer (20). Tidligere tværsnitstudier har fundet korrelationer mellem udsættelse for mobning og psykologiske stressreaktioner (for reviews se fx. (3,21-23)). Enkelte opfølgingsstudier har også fundet, at mobning har en negativ indflydelse på stress (3,21). Kun meget få studier har adresseret det fysiologiske stressrespons ved mobning og negative handlinger på arbejdspladsen blandt mobbede, der stadig var i arbejde (24-26). Disse studier viser tentativ evidens for en ændret døgnrytme i kortisolsekretionen blandt mobbede. Et studie blandt medarbejdere, der er blevet udsat for negative handlinger på arbejdspladsen, finder lignende resultater (27). Teoretiske modeller beskriver mobning på arbejdspladsen som en stressor, der kan true individets personlige ressourcer såsom social status, personlige over-

¹ Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

² Det Nationale Forskningscenter for Arbejds miljø, København

³ Neurologisk afdeling, Hillerød Sygehus

⁴ Institut for Psykologi, Københavns Universitet

bevisninger og selvværd (28). Samtidig kan mobning på arbejdspladsen være en stressor, som medarbejderen oftest oplever ikke at kunne gøre noget ved (hjælpeløshed), eller at medarbejderen oplever at 'det er min egen skyld og lige meget hvad jeg gør så hjælper det ikke' (håbløshed) (29). Denne model, den kognitive aktiveringsteori for stress, kan bruges til at forstå sammenhængen mellem mobning på arbejdspladsen og dårligt helbred. Stressresponsen og den kognitive oplevelse er tæt forbundet med den del af hjernen, som også regulerer søvn og vågentilstand (30). Det synes derfor teoretisk muligt, at dårlig søvnkvalitet kan være en årsagsmekanisme mellem arbejdsrelateret mobning og forringet helbred. Søvnmangel er også associeret med forøget sygdomsrisiko (31-33), og ligeledes kan udsættelse for stressorer medvirke til forstyrret søvn og en mindre forfriskende søvn (30,34). Flere studier har undersøgt, om der er en empirisk sammenhæng mellem søvnproblemer og mobning (35-37).

Denne artikel er baseret på to artikler, som belyste mulige mekanismer gennem hvilke mobning på arbejdspladsen kan føre til langtidssygefravær. Mere præcist undersøgte vi, i hvor høj grad forskellige stresssymptomer (psykologisk stress (15) og søvnproblemer (16)) kan forklare sammenhængen mellem mobning på arbejdspladsen og langtidssygefravær. Disse to mekanismer er ikke nødvendigvis uafhængige af hinanden, idet søvnproblemer også kan være et stresssymptom. Den ene vej fra mobning til langtidssygefravær er psykologisk stress, som kan forklares af den negative psyko-fysiologiske aktivering, som stressorer kan forårsage (28,38). Søvnproblemer er den anden vej fra mobning til sygefravær. Søvn er vigtig for de selvregulerende biologiske processer i kroppen, der medvirker til at opretholde ligevægt eller balance i kroppens systemer (f.eks. i syre-baseforholdet, i pH-niveauet i blodet eller i blodsukkerniveauet). Dårlig søvn kan indirekte have negative konsekvenser for både kognitive og neurale aktiviteter i hjernen (39).

Materiale og metoder

Studiepopulation

Vi har anvendt data fra tre kohorter: 1) Projektet "Samarbejde og arbejdsklima - forebyggelse af mobning på arbejdspladsen (Mobningsundersøgelsen (25,27)), 2) Projektet "Risikofaktorer i Arbejdsmiljøet og Biologisk Mekanisme for Udvikling af Stress, Udbrændthed og Depression" (PRISME) (40) samt 3) Projektet om "Risikoen for depression ved udsættelse for mobning i arbejdslivet" (MODENA) (7). I Mobningsundersøgelsen blev spørgeskemadata indsamlet i 2006 og 2008, og undersøgelsen omfattede medarbejdere på 22 private og 38 offentlige arbejdspladser. I alt 3.363 medarbejdere deltog (svarprocent 46 %); i PRISME blev spørgeskemadata indsamlet i 2007 og 2009 og omfattede besvarelser fra 4.533 medarbejdere (svarprocent 45 %) ansat ved 502 arbejdspladser i Århus Kommune og Region Midt; i MODENA besvarede deltagerne fra Mobningsundersøgelsen og PRISME endnu et spørgeskema i 2011. Her deltog 5.485 medarbejdere. Undersøgelsesdeltagerne er således undersøgt op til 3 gange med 2-2½ års mellemrum. Undersøgelse af psykologisk stress brugte data fra PRISME kohorten indsamlet i 2007 og 2009 (15) og undersøgelse af søvnproblemer anvendte data fra alle tre undersøgelser (16).

Mobning på arbejdspladsen

I undersøgelserne målte vi mobning på arbejdspladsen med et spørgsmål. Før spørgsmålet blev deltageren præsenteret for en definition: "Mobning finder sted, når en eller flere personer gentagne gange over en længere periode, bliver udsat for ubehagelige eller negative handlinger eller adfærd på sit arbejde, som det er svært at forsvare sig imod" og derefter spørgsmålet: *Har du været udsat for mobning på dit arbejde indenfor de sidste 6 måneder* (12 måneder i MODENA). Deltagerne havde 5 svarmuligheder: aldrig, af og til, månedligt, ugentligt, og dagligt.

Psykologisk stress

Vi målte stress med 4 spørgsmål fra "Cohens Perceived Stress Scale" (Cohens oplevede stressskala): I løbet af de sidste 4 uger, hvor ofte 1. har du følt dig uden indflydelse på væsentlige ting i dit liv?; 2. har du haft tillid til dine egne evner til at klare dine personlige problemer?; 3. har du oplevet medgang?; og 4. har du følt, at vanskeligheder hobede sig op, så du ikke kunne overkomme dem? Deltageren havde 5 svarmuligheder: aldrig, næsten aldrig, en gang imellem, ret ofte, og meget ofte (15). Svarene blev samlet i en skala, hvor høj score var mere stress.

Søvnproblemer

Forstyrret søvn blev målt med 4 spørgsmål: 1. Hvor tit har du sovet dårligt og uroligt?; 2. Hvor tit har du haft svært ved at falde i søvn?; 3. Hvor tit er du vågnet for tidligt uden at kunne falde i søvn igen?; 4. Hvor tit er du vågnet flere gange og haft svært ved at falde i søvn igen?. Opvågningsproblemer blev målt med 2 spørgsmål: 1. Hvor tit har du haft svært ved at vågne? og 2. Hvor tit synes du at du får tilstrækkelig med søvn? med 5 svarmuligheder: Fra 'på intet tidspunkt' til 'hele tiden'. Begge skalaer blev kodet, således at jo højere scoren var, des større var søvnproblemerne (16).

Langtidssygefravær

Vi indhentede oplysninger om langtidssygefravær fra Register over Sygedagpenge og Sociale ydelser i Danmark (RSS) i to år efter besvarelse af spørgeskema (41). Alle danske virksomheder kan få godtgørelse for sygefravær for ansatte, der er sygefraværende mere end 30 dage, og denne compensation registreres i RSS. Langtidssygefravær blev derfor defineret som 30 eller flere sammenhængende dages sygefravær. Deltagere, som havde langtidssygefravær to år inden de besvarede spørgeskema i alle runder, blev ekskluderet.

Konfoundere

Analyserne blev kontrolleret for kohorte, køn, alder, fysisk aktivitet, alkoholindtag, BMI og erhvervsuddannelse.

Statistik

Vi anvendte multiple pathway analyser (42) til at undersøge, hvor stor en andel af sammenhængen mellem mobning på arbejdspladsen og langtidssygefravær, der kan forklares af henholdsvis psykologisk stress og søvnproblemer (42). Flere detaljer kan læses i Grynderup et al (15) og Nabe-Nielsen et al (16).

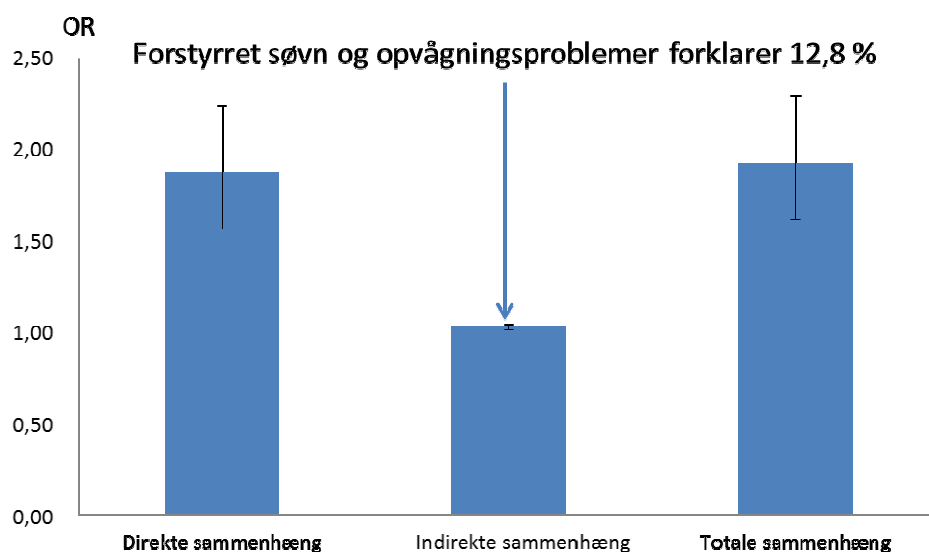
Resultater

Tabel 1 angiver, hvor mange af deltagerne i undersøgelseerne, der rapporterede mobning og havde langtidssygefravær. Mellem 66 og 78 % af deltagerne i de tre undersøgelser var kvinder. Middelalderen var 45-49 år, og udsættelse for mobning varierer fra 5-10 %. Sammenlignet med PRISME var der flere deltagere i Mobningsundersøgelsen, som havde ingen eller kort uddannelse (22-24 % vs. 2-3 %). Tabel 1 angiver også andre faktorer, der kan være relateret til langtidssygefravær: Alder, køn, erhvervsuddannelse, rygestatus, BMI, alkoholindtag.

Vi finder i begge studier, at ansatte, der er udsat for mobning på arbejdspladsen, har dobbelt så meget langtidssygefravær (ORer var hhv. 2,05 [95 % CI:1,57-2,65] (15) og 1,92 [CI:1,63-2,30](16) sammenlignet med ansatte, der ikke rapporterer mobning på arbejdspladsen. Vi fandt, at forstyrret søvn og opvågningsproblemer tilsammen kan forklare 12,8 % [95 % CI: 8,1-19,8 %] (figur 1). Figuren viser den totale sammenhæng mellem mobning på arbejdspladsen og langtidssygefravær. Den direkte sammenhæng beskriver sammenhængen, hvor der er taget højde for søvnproblemer, og den indirekte sammenhæng er den sammenhæng, som kan beskrives af søvnproblemer. Forstyrret søvn alene forklarede 10,2 % og opvågningsproblem 4,0 % [16]. Det betyder, at forstyrret søvn forklarede ca. dobbelt så meget af sammenhængen mellem mobning på arbejdspladsen og langtidssygefravær sammenlignet med opvågningsproblemer (16).

Tabel 1: Karakteristika for deltagere i kohorterne.

	Mobningsundersøgelsen		PRISME		MODENA
	2006	2008	2007	2009	2011
Deltagere	2640	1688	3777	2594	4341
Langtidssygefravær (N (%))	277 (10 %)	157 (9 %)	449 (12 %)	300 (12 %)	386 (9 %)
Mobbet på arbejdspladsen	256 (10 %)	122 (7 %)	294 (8 %)	141 (5 %)	202 (5 %)
Alder (gennemsnit, SD)	45,9 (10.0)	47,3 (10.1)	45,1 (10.2)	47,7 (9.7)	49,1 (9.6)
Kvinder (N (%))	1.752 (66 %)	1.146 (68 %)	2.931 (78 %)	2.010 (77 %)	3.217 (74 %)
Mænd (N (%))	888 (34 %)	542 (32 %)	846 (22 %)	584 (23 %)	1.124 (26 %)
Erhvervsuddannelse					
Ingen eller kort	644 (24 %)	378 (22 %)	116 (3 %)	45 (2 %)	431 (10 %)
Ca. 3 år	1.164 (44 %)	767 (45 %)	590 (16 %)	336 (13 %)	1.138 (26 %)
3-4 år	291 (11 %)	206 (12 %)	2.598 (69 %)	1.813 (70 %)	2.039 (47 %)
≥ 5 år	541 (20 %)	337 (20 %)	473 (13 %)	400 (15 %)	733 (17 %)
Rygning					
Ryger	529 (20 %)	290 (17 %)	656 (17 %)	339 (13 %)	548 (13 %)
Tidligere ryger	840 (32 %)	549 (33 %)	1.299 (34 %)	953 (37 %)	1.567 (36 %)
Ikke ryger	1.271 (48 %)	849 (50 %)	1.822 (48 %)	1.302 (50 %)	2.226 (51 %)
BMI (kg/m ²)					
<25	1.540 (58 %)	932 (55 %)	2.493 (66 %)	1.677 (65 %)	2.571 (59 %)
≥25 & <30	841 (32 %)	556 (33 %)	994 (26 %)	721 (28 %)	1.312 (30 %)
≥30	259 (10 %)	200 (12 %)	290 (8 %)	196 (8 %)	458 (11 %)
Alkoholindtag					
0 genstande	404 (15 %)	281 (17 %)	646 (17 %)	461 (18 %)	815 (19 %)
0-7/0-14 genstande	1.593 (60 %)	1.030 (61 %)	2.426 (64 %)	1.622 (63 %)	2.782 (64 %)
>7/>14 genstande	643 (24 %)	377 (22 %)	705 (19 %)	511 (19 %)	744 (17 %)



Forstyrret søvn og opvågningsproblemer (indirekte sammenhæng) forklarer 12,8 % [95% CI: 8,1-19,8] af sammenhængen mellem mobning på arbejdspladsen og langtidssygefravær. Den totale sammenhæng (OR=1,92) = indirekte sammenhæng (OR=1,09) + direkte sammenhæng (OR=1,77). Analysen er kontrolleret for alder, køn, kohorte. Uddannelse, alkohol indtag, rygning og BMI.

Figur 1. Sammenhæng mellem mobning og langtidssygefravær og søvnproblemer som mekanisme.

I forhold til psykologisk stress viste analysen, at psykologisk stress forklarede 13 % [95 % CI: 4-22 %] af sammenhængen mellem mobning på arbejdspladsen og langtidssygefravær (figur 2) (15).

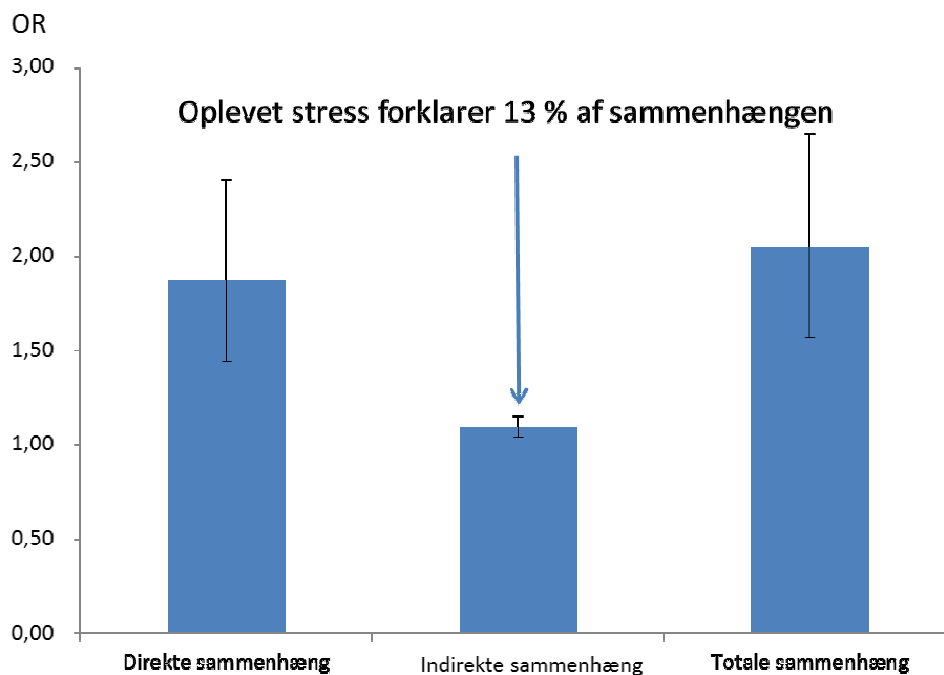
Vi fandt også en sammenhæng mellem mobning på arbejdspladsen og oplevet stress med odds ratio på 2,34 [95 % CI: 1,86-2,96] og en sammenhæng mellem oplevet stress og langtidssygefravær på 1,33 [95 % CI=1,13-1,56] .

Diskussion

Denne artikel undersøger, i hvor høj grad forskellige stresssymptomer (psykologisk stress (15) og søvnproblemer (16)) kan forklare sammenhængen mellem mobning på arbejdspladsen og langtidssygefravær. Vi fandt en fordoblet risiko for at blive langtidssygemeldt inden for de to år efter en ansat havde oplevet mobning på arbejdspladsen. Vi fandt også en sammenhæng mellem mobning på arbejdspladsen og oplevet stress, forstyrret søvn og opvågningsproblemer. Vores studier viser som noget nyt, at stress og søvnproblemer kan være en del af forklaringen på, hvordan mobning på

arbejdspladsen kan føre til langtidssygefravær. Vores studier bekræfter tidligere fund af en fordobling af sammenhæng mellem mobning på arbejdspladsen og langtidssygefravær (10-17). Forstyrret søvn forklarede ca. dobbelt så meget af sammenhængen mellem mobning på arbejdspladsen og langtidssygefravær sammenlignet med opvågningsproblemer, og tilsammen forklarer begge søvnvariable 12,8 % af sammenhængen (16). Søvn forklarer dermed langt fra hele sammenhængen mellem mobning på arbejdspladsen og langtidssygefravær.

Vi fandt også, at oplevet stress spillede en rolle i sammenhængen mellem mobning på arbejdspladsen og langtidssygefravær. Stress forklarede 13 % af sammenhængen, og dermed langt fra hele sammenhængen. Dette kunne tyde på, at der er flere forklaringer end de undersøgte (15). Den anvendte stressskala måler psykologisk stress, såsom oplevelsen af at være uden indflydelse på væsentlige ting i livet, såsom at have tillid til ens egne evner til at klare sine personlige problemer; at vanskeligheder hobede sig op, så man ikke kan overkomme dem.



Oplevet stress (indirekte sammenhæng) forklarer 13 % [95% CI: 6-23] af sammenhængen mellem mobning på arbejdspladsen og langtidssygefravær.
 Den totale sammenhæng (OR=2,05) = indirekte sammenhæng (OR=1,09) + direkte sammenhæng (OR=1,87).
 Analysen er kontrolleret for alder, køn, kohorte. Uddannelse, alkohol indtag, rygning og BMI.

Figur 2. Sammenhæng mellem mobning og langtidssygefravær og oplevet stress som mekanisme.

Det er en styrke ved studierne, at vi anvender allerede indsamlede data fra kohortestudier og kobler til registerdata for sygefravær. Vi undgår hermed, at eksponering og udfald er indsamlet med samme metode (common method variance (43)). Ydermere vil indsamling af data fra registre mindske risikoen for at deltagere udgår af undersøgelsen undervejs i opfølgingsperioden (44). Vi ekskluderede deltagere, som havde langtidssygefravær to år før besvarelse af spørgeskemaerne.

Især i de første indsamlinger runder af PRISME og Mobningsundersøgelsen var der en lav svarprocent (ca. 45 %). Der kan derfor være en risiko for at deltagerne ikke er repræsentative for danske lønmodtagere omkring sygefravær. I PRISME kohorten er der blandt alle inviterede blevet testet for om der var forskel mellem deltagere og ikke-deltagere med hensyn til sygefravær på mere end 2 uger, og der blev ikke fundet forskel i sygefravær (40).

Rapportering af mobning på arbejdspladsen blev dikotomiseret ikke udsat for mobning og udsat for mobning (fra en-gang-i-mellem til dagligt). Der er ikke enighed blandt forskere om, hvorvidt frekvensen af mobning har en betydning for søvnproblemer. Et studie har vist, at jo oftere man er udsat for mobning på arbejdspladsen jo flere søvnproblemer (36), mens et andet studie ikke finder en forskel mellem af-og-til mobbede (en-gang-i-mellem og månedligt) og ofte mobbede (dagligt og ugentligt) i søvnproblemer (37). I studiet med psykologisk stress som mekanisme i sammenhængen mellem mobning på arbejdspladsen og langtidssygefravær udførte vi en supplerende analyse, hvor vi kun inkluderede ofte mobbede (dagligt og ugentligt) ansatte og sammenlignede med ikke mobbede. Vi fandt samme resultat som i for alle mobbede, dog var resultatet ikke længere signifikant pga. af for få ofte mobbede (15).

Både søvnproblemer og psykologisk stress er selvrapporteret målt ved baseline samtidig med spørgsmål om mobning på arbejdspladsen (15,16). Det betyder, at rapportering af mobning kan have påvirket rapportering af søvn og stress. Vi testede derfor, om mobning var associeret med henholdsvis psykologisk stress og søvnproblemer to år senere, og omvendt, om psykologisk stress og søvnproblemer var associeret med mobning to år senere. Resultaterne af disse analyser viste, at der er en stærkere sammenhæng mellem mobning på arbejdspladsen og senere niveauer af psykologisk stress og søvnproblemer end mellem psykologisk stress og søvnproblemer og senere mobning. Vi kan derfor ikke udelukke, at mobning har påvirket rapportering af søvn og vice (45).

Hvad kan resultaterne bruges til?

Resultaterne peger på, at mobning på arbejdspladsen fortsat er et stort problem. Disse studier understøtter, at mobning på arbejdspladsen kan føre til langtidssygefravær. Resultaterne viser også, at dårlig søvn og stress kan være en mekanisme. Derfor vil det være vigtigt at mindske stress og dårlig søvn i forebyggelse af mobning på arbejdspladsen.

Konklusion

Sammenhængen mellem mobning på arbejdspladsen og sygefravær kan delvist forklares af psykologisk stress og dårlig søvn.

Taksigelser

Studiet er støttet af Arbejdsmiljøforskningsfonden (j.nr. 20130023294) og De Frie Forskningsråd (j.nr. 1319-00092).

Yderligere oplysninger:

Åse Marie Hansen

Asemarie.hansen@sund.ku.dk

Referencer

1. <https://arbejdsmiljoidanmark.nfa.dk/resume.html>: Fakta om Arbejdsmiljø og Helbred 2016. 2017.
2. Høgh A, Hansen ÅM, Bloch C, Mikkelsen EG, Maier CM, Persson R, Pedersen J, Giver H, Olsen O. *Bullying and negative behaviour at the workplace [Mobning og negativ adfærd på arbejdspladsen]*. In. Copenhagen; 2009:1-119.
3. Høgh A, Mikkelsen EG, Hansen AM. *Individual consequences of workplace bullying/mobbing*. In: *Workplace Bullying: Development in Theory, Research and Practice*. 2nd edn. Edited by Einarsen S, Hoel H, Zapf D, Cooper CL. Boca Raton, London, New York: CRC Press. Taylor & Francis Group; 2011:107-128.
4. Brousse G, Fontana L, Ouchchane L, Boisson C, Gerbaud L, Bourguet D, Perrier A, Schmitt A, Llorca PM, Chamoux A. *Psychopathological features of a patient population of targets of workplace bullying*. *Occup Med (Lond)* 2008; 58(2):122-8.
5. Høgh A, Henriksson ME, Burr H. *A 5-year follow-up study of aggression at work and psychological health*. *Int J Behav Med* 2005; 12(4):256-65.
6. Høgh A, Ortega A, Giver H, Borg V. *Mobning af personale i ældreplejen*. In: SOSU-rapport. 2007.
7. Gullander M, Høgh A, Hansen ÅM, Persson R, Rugulies R, Kolstad H, Thomsen JF, Willert MV, Grynderup MB, Mors O et al. *The risk of depression in a bullying work environment*. *J Occup Environ Med* 2014;56(12):1258-65.
8. Glasø L, Nielsen MB, Einarsen S. *Interpersonal problems among perpetrators and targets of workplace bullying*. *J Appl Soc Psychol* 2009; 39(6):1316-33.
9. Mikkelsen EG, Einarsen S. *Relationships between exposure to bullying at work and psychological and psychosomatic health complaints: the role of state negative affectivity and generalized self-efficacy*. *Scand J Psychol* 2002; 43(5):397-405.

-
10. Clausen T, Hogh A, Borg V. *Acts of offensive behaviour and risk of long-term sickness absence in the Danish elder-care services: a prospective analysis of register-based outcomes.* Int Arch Occup Environ Health 2012;85(4):381-7.
 11. Ortega A, Christensen KB, Hogh A, Rugulies R, Borg V. *One year prospective study on the effect of workplace bullying on long-term sickness absence.* J Nurs Manag 2010;19:752-59.
 12. Janssens H, Clays E, De Clercq B, Casini A, de Bacquer D, Kittel F, Braeckman L. *The relation between psychosocial risk factors and cause-specific long-term sickness absence.* Eur J Public Health 2014;24(3):428-33.
 13. Stromholm T, Pape K, Ose SO, Krokstad S, Bjorngaard JH. *Psychosocial working conditions and sickness absence in a general population: a cohort study of 21,834 workers in Norway (The HUNT Study).* J Occup Environ Med 2015;57(4):386-92.
 14. Suadcani P, Olesen K, Bonde JP, Gyntelberg F. *Psychosocial work conditions associated with sickness absence among hospital employees.* Occup Med (Lond) 2014;64(7):503-08.
 15. Grynderup MB, Nabe-Nielsen K, Lange T, Conway PM, Bonde JP, Francioli L, Garde AH, Kaerlev L, Rugulies R, Vammen MA et al. *Does Perceived Stress Mediate the Association Between Workplace Bullying and Long-Term Sickness Absence?* J Occup Environ Med 2016; 58(6):e226-e230.
 16. Nabe-Nielsen K, Grynderup MB, Lange T, Andersen JH, Bonde JP, Conway PM, Garde AH, Hogh A, Kaerlev L, Rugulies R et al. *The role of poor sleep in the relation between workplace bullying/unwanted sexual attention and long-term sickness absence.* Int Arch Occup Environ Health 2016;89(6):967-79.
 17. Eriksen TLM, Hogh A, Hansen ÅM. *Long-term consequences of workplace bullying on sickness absence.* Labour Econ 2016;43:129-50.
 18. Clausen T, Hogh A, Carneiro IC, Borg V. *Does psychological well-being mediate the association between experiences of acts of offensive behaviour and turnover among care workers? A longitudinal analysis.* J Advan Nus 2012;69(6): 1301-13.
 19. Engel GL. *The need for a new medical model: A Challenge for biomedicine.* Fam Syst Med 1992;10(3):317-31.
 20. Cacioppo JT, Hawkley LC. *Social isolation and health, with an emphasis on underlying mechanisms.* Perspect Biol Med 2003;46(3): S39-S52.
 21. Nielsen MB, Einarsen S. *Outcomes of exposure to workplace bullying: A meta-analytic review.* Work Stress 2012;26(4):309-32.
 22. Dofradottir A, Høgh A. *Mobning på arbejdspladsen. En kritisk gennemgang af dansk og international forskningslitteratur (Bullying at work. A critical review of Danish and international research).* In: AMI Dokumentation. København; 2002;3-71.
 23. Einarsen S, Gemzøe ME. *Individual effects of exposure to bullying at work.* In: Bullying and Emotional Abuse in Workplace: International Perspectives in research and practice. edn. Edited by Einarsen S, Hoel H, Zapf D, Cooper CL. London: Taylor & Francis; 2003:127-144.
 24. Hansen ÅM, Hogh A, Persson R. *Frequency of bullying at work, physiological response, and mental health.* J Psychosom Res 2011;70:19-27.
 25. Hansen ÅM, Høgh A, Persson R, Karlson B, Garde AH, Ørbæk P. *Bullying at work, health outcomes, and physiological stress response.* J Psychosom Res 2006;60:63-72.
 26. Kudielka BM, Kern S. *Cortisol day profiles in victims of mobbing (bullying at the work place): preliminary results of a first psychobiological field study.* J Psychosom Res 2004;56(1):149-50.
 27. Hogh A, Hansen AM, Mikkelsen EG, Persson R. *Exposure to negative acts at work, psychological stress reactions and physiological stress response.* J Psychosom Res 2012;73(1): 47-52.
 28. Hobfoll SE. *Conservation of resources: A new attempt at conceptualizing stress.* Amer Psychol 1989;44(3):513.
 29. Ursin H, Eriksen HR. *The cognitive activation theory of stress.* Psychoneuroendocrinology 2004;29:567-92.
-

-
30. Akerstedt T, Knutsson A, Westerholm P, Theorell T, Alfredsson L, Kecklund G. *Sleep disturbances, work stress and work hours: a cross-sectional study*. J Psychosom Res 2002; 53(3):741-8.
31. Nilsson PM, Roost M, Engstrom G, Hedblad B, Berglund G. *Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances*. Diabetes Care 2004;27(2464):2469.
32. Schwartz S, Andersson WM, Cole SR, Cornoni-Huntley J, Hays JC, Blazer D. *Insomnia and Heart Disease: A Review of Epidemiologic Studies*. J Psychosom Res 1999;47(4):313-33.
33. Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, Janicki-Deverts D, Turner RB. *Sleep habits and susceptibility to the common cold*. Arch Intern Med 2009; 169(1):62-7.
34. Garde AH, Albertsen K, Persson R, Hansen AM, Rugulies R. *Bi-directional associations between psychological arousal, cortisol, and sleep*. Behav Sleep Med 2012;10(1):28-40.
35. Lallukka T, Rahkonen O, Lahelma E. *Workplace bullying and subsequent sleep problems - the Helsinki Health Study*. Scand J Work Environ Health 2011;37(3):204-12.
36. Niedhammer I, David S, Degioanni S, Drummond A, Philip P, Acquarone D, Aicardi F, Andre-Mazeaud P, Arsenio M, Astier R et al. *Workplace Bullying and Sleep Disturbances: Findings from a Large Scale Cross-Sectional Survey in the French Working Population*. Sleep 2009;32(9):1211-9.
37. Hansen ÅM, Hogh A, Garde AH, Persson R. *Workplace bullying and sleep difficulties: a 2-year follow-up study*. Int Arch Occup Environ Health 2014;87:285-94.
38. Sonnentag S, Fritz C. *Recovery from job stress: The stressor-detachment model as an integrative framework*. J Organ Behav 2015;36(S1).
39. McEwen BS. *Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: Allostasis and allostatic load*. Metabolism 2006;55(10 Suppl 2):S20-S23.
40. Kaerlev L, Kolstad HA, Hansen AM, Thomsen JF, Kaergaard A, Rugulies R, Mikkelsen S, Andersen JH, Mors O, Grynderup MB et al. *Are risk estimates biased in follow-up studies of psychosocial factors with low base-line participation?* BMC Public Health 2011:11.
41. Pedersen J, Villadsen E, Burr H, Martin M, Nielsen MBD, Meinertz L. *Register over Sygedagpenge og Sociale ydelser i Danmark (RSS.) Version 1*. Copenhagen: National Research Centre for the Working Environment; 2011:56. ISBN: 978-87-7904-262-2.
42. Lange T, Rasmussen M, Thygesen LC. *Assessing Natural Direct and Indirect Effects Through Multiple Pathways*. Amer J Epidemiol 2014;179(4):513-8.
43. Podsakoff PM, MacKenzie SB, Lee JY, Podsakoff NP. *Common method biases in behavioral research: a critical review of the literature and recommended remedies*. J Appl Psychol 2003;88(5):879-903.
44. Kristman V, Manno M, Côté P. *Loss to follow-up in cohort studies: how much is too much?* Eur J Epidemiol 2004;19(8): 751-60.
45. Kolstad HA, Hansen AM, Kaergaard A, Thomsen JF, Kaelev L, Mikkelsen S, Gynderup M, Mors O, Rugulies R, Kristensen AS et al. *Job strain and risk of depression: is reporting biased?* Amer J Epidemiol 2011;173:94-102.
-

Glyphosat i Danmark

Af Heidi Katrine Hansen, cand.scient. san. publ. fra Københavns Universitet

I verdens fødevareproduktion og landbrug er der en udbredt anvendelse af pesticider, hvoraf glyphosatformuleringer er de mest anvendte i dag(1). Den udbredte anvendelse af glyphosat, også i dansk landbrug, medfører tilstedeværelse af glyphosat i miljøet og i fødevarer. Denne artikel vil redegøre for brugen af glyphosat i Danmark og eksponeringskilder til glyphosat samt fremvise resultater fra to undersøgelser af glyphosat i danskeres urin. Artiklen er baseret på et speciale, som blev skrevet på Afdelingen for Miljø og Sundhed på Københavns Universitet i 2016, under vejledning fra professor Lisbeth E. Knudsen.

Baggrund

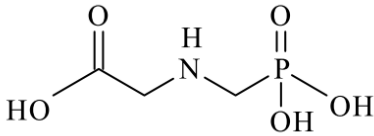
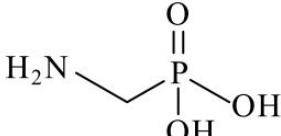
Glyphosat er det aktive stof i verdens mest anvendte ukrudtsmiddel, af mange kendt under navnet Roundup. Glyphosat har været anvendt siden midten af 1970'erne, men de seneste år har der været stor debat om sikkerheden ved anvendelsen af stoffet. WHO's kræftagentur IARC (International Agency for Research on Cancer) meddelte i marts 2015, at de på baggrund af en gennemgang af den offentligt tilgængelige litteratur klassificerer glyphosat som et stof, der tilhører IARC's kategori 2A, som sandsynligvis kræftfremkaldende. IARC fandt tilstrækkelig evidens for at glyphosat har en kræftvirkning i dyr, og begrænset evidens for at glyphosat kan være kræftfremkaldende i mennesker. EU's fødevarerikkerhedsautoritet, EFSA (European Food Safety Authority), fik mandat til at vurdere glyphosats potentielle carcinogenicitet i forbindelse med den allerede igangværende proces om fornyelsen af glyphosats godkendelse i EU. EFSA vurderede, at det var usandsynligt, at glyphosat skulle udgøre en kræftirisiko for mennesker (2). Da der ikke kunne opnås et kvalificeret flertal for godkendelsen imellem medlemslandene, forlængede EU-Kommissionen godkendelsen af

glyphosat d. 29. juni 2016 med 18 måneder for at afvente EU's miljøagentur ECHA's klassificering af glyphosats egenskaber (3). ECHA (The European Chemicals Agency) har nu vurderet, at den tilgængelige videnskabelige evidens ikke møder kriterierne for at klassificere glyphosat som et carcinogen, et mutagen eller som reprotoksisk (4). Godkendelsen af glyphosat løber til den 15. december 2017 (5). Dermed er det sidste punktum i sagen om glyphosat næppe sat endnu. Da glyphosatformuleringer er så anvendt verden over, er der store økonomiske interesser i spil omkring anvendelse af stoffet. Risikoen ved eksponering for glyphosat lander i et krydsfelt mellem miljø og sundhed, videnskab og politik.

Om stoffet glyphosat

Glyphosat, eller N-(phosphonomethyl)glycine (IUPAC navn), er et organofosfat, hvis egenskaber som herbicid blev opdaget i 1970 af en medarbejder i virksomheden Monsanto (6). Glyphosat blev introduceret i USA i 1974 som aktivstof i et herbicid under navnet *Roundup* – (6-7). Glyphosat er et nonselektivt, systemisk herbicid, som dræber eller holder alle plantetyper nede (8). I lavere doser kan glyphosat fungere som en vækstregulator (8).

Glyphosatformuleringer anvendes til bekæmpelse af ukrudt i og imellem afgrøder, før såning samt i mindre doser til såkaldt 'nedvisning' af afgrøder for at tvangsmodne afgrøden og fremme tørreprocessen. Glyphosat kan nedbrydes i jorden til nedbrydningsproduktet AMPA (aminomethylphosphorsyre) eller blive fuldkommen nedbrudt ved mineralisering. Nedbrydningstiden afhænger af forskellige faktorer såsom jordforhold (ler, sand), iltforhold, pH-værdi m.v. Halveringstiden af glyphosat i jord varierer mellem 1-67 dage, hvor halveringstiden for AMPA er 39-300 dage (9).

Figur 1. Kemisk struktur af glyphosat og glyphosats nedbrydningsprodukt AMPA (aminomethylphosphorsyre)	
	
Glyphosat, kemisk struktur. Molekyleformel: C ₃ H ₈ NO ₅ P	AMPA, kemisk struktur Molekyleformel: CH ₆ NO ₃ P

Glyphosat er klassificeret som at kunne forårsage alvorlig øjenskade samt som at være giftig for vandlevende organismer med langvarige virkninger (10).

Eksponeringsveje for glyphosat og toksikokinetik

Der er flere eksponeringsveje for glyphosat. Oral eksponering kan ske gennem indtag af fødevarer eller vand. Ved håndtering af pesticidet kan man eksponeres dermalt. Eksponeering via inhalation kan ske ved udbringning af pesticidet eller ved at være i umiddelbar nærhed ved udbringning. Ved dermal eksponering viste et *in vitro* studie, at absorption er begrænset til 1-2 % (8). Fra studier i amerikanske landmænd fandt man en øget urinkoncentration af glyphosat, hvis de ikke havde anvendt handsker (11). Eksponeering via inhalation vurderes at være begrænset, da glyphosat har et lavt damptryk (8).

Toksikokinetikken for glyphosat kendes ikke til fulde, og data for mennesker er ufuldstændige. Studier i rotter har vist, at omkring 20-30 % af administreret glyphosat optages fra mave-tarm-kanalen, samt at størstedelen af glyphosat udskilles de første 48 timer, det meste som glyphosat og <1 % som AMPA (12). Højeste blodkoncentration blev observeret ved 6 og 2 timer i hhv. han- og hunrotter (12). De eneste data, der eksisterer for mennesker, stammer fra forgiftninger. Ved indtag af glyphosatformuleringer har halveringstiden i

blod hos mennesker været målt til 3,1 time (13).

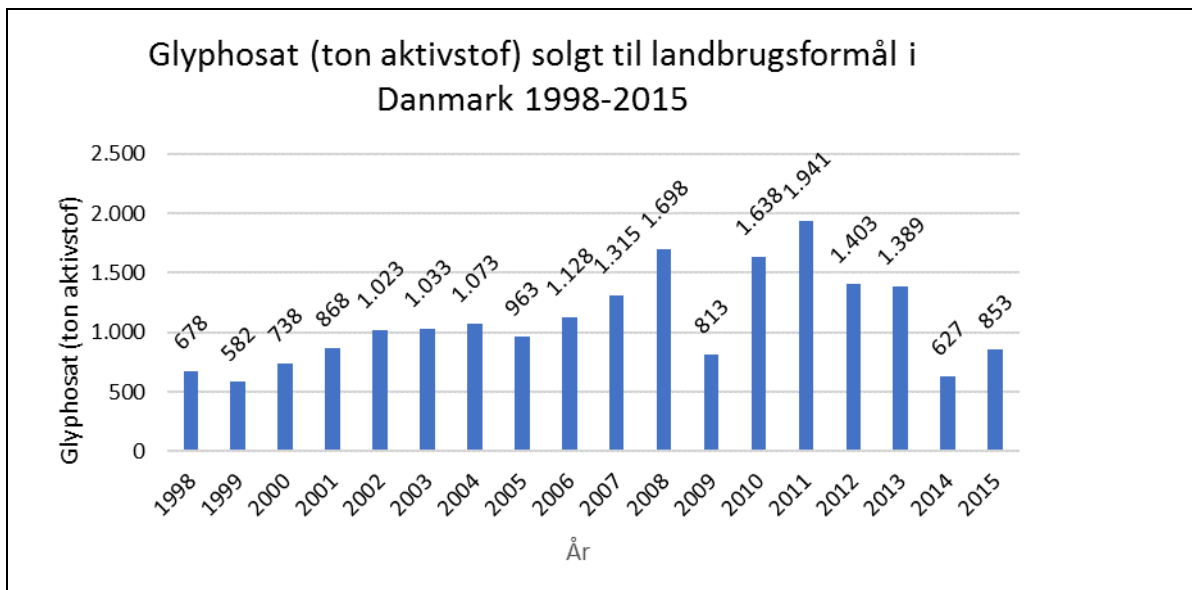
Det acceptable daglige indtag (ADI) af glyphosat er 0,5 mg/kg kropsvægt/dag. Tidligere var ADI sat til 0,3 mg/kg kropsvægt/dag (2).

Landbrugets forbrug

Siden 2002 har gennemsnittet af indkøbt glyphosat pr. år ligget omkring 1.200 ton aktivstof. I 2015 udgjorde mængden af glyphosat, der blev solgt til landbruget, 35,2 % af den samlede solgte aktivstofmængde (14). I figur 2 ses udviklingen i salg af aktivstof fra 1998-2015.

Nedvisning af afgrøder

Med den nye pesticidstrategiaftale fra april 2017 indskræpes anvendelsen af glyphosat til nedvisning af konsumvarer (konsumærter, maltbyg, havregryn og brødkorn (rug, hvede, byg, triticale/rughvede og spelt)) til inden 30 dage før høst (21). Tidligere kunne glyphosat anvendes til nedvisning inden 10 dage før høst, men i forbindelse med handel af dansk brødkorn og maltbyg findes der frivillige aftaler (en tro og love erklæring) vedrørende undladelse af sprøjtning af dansk brødkorn med glyphosat før høst med det formål at nedvisne kornet (9). Afgrøder dyrket til foder kan nedvises med glyphosat. Ifølge Landbrug og Fødevarers statistik om landbrugserhvervet 2015 anvendes omkring 75 % af den danske korn- og planteproduktion til foder i husdyrproduktionen (22).



Figur 2. Baseret på salgstal fra Miljøstyrelsens bekæmpelsesmiddelstatistikker 1998-2015. (1998-1999(15), 2000-2002(16), 2003(17), 2004-2006(18), 2007-2012(19), 2013-2014(20), 2015 (14)).

Landbrugets forbrug af glyphosat har, som på globalt plan, haft en stigende tendens siden 1998. Stigning i salget af glyphosat i 2007-2008 kom på baggrund af ibrugtagning af braklagte arealer (9). I 2009 var der stor efterspørgsel på glyphosat globalt og gjorde prisen dyr. I 2011 blev den nye pesticidafgift varslet, der vurderes at have medført, at landmænd har købt ind til lager (9). I 2013 indførtes den ny pesticidafgift, der medførte et lavt salgstal i 2014, da landmændene formodes at have købt ind til lager forud (9).

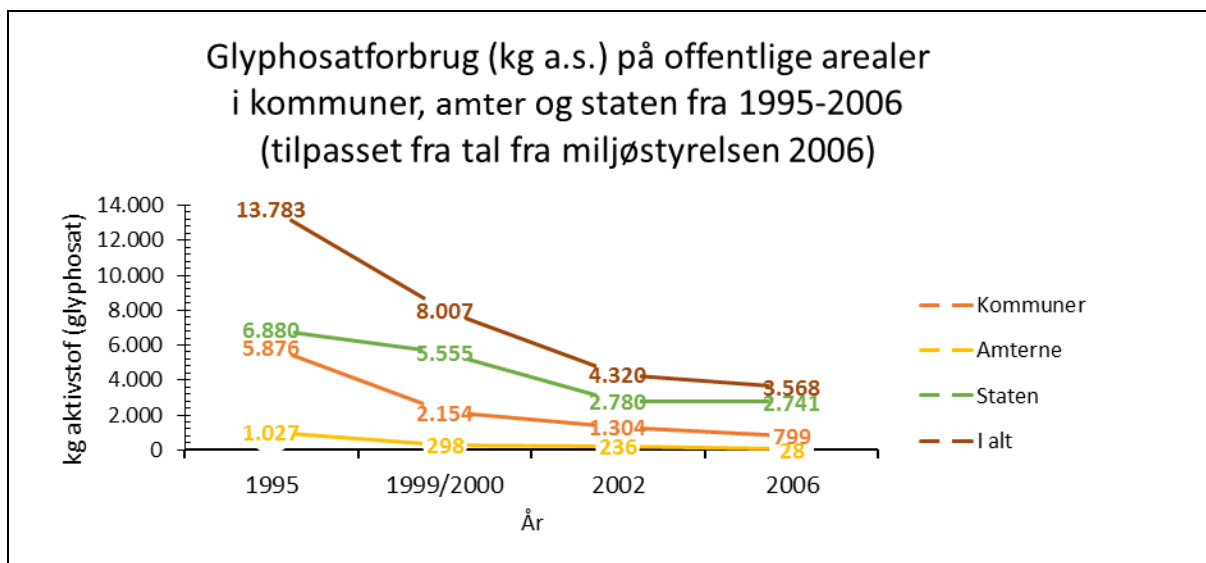
Anvendelse af glyphosat før høst kan være relateret til ukrudtsbekæmpelse og/eller høst-sikring (9). I Storbritannien er glyphosat anvendt til nedvisning før høst siden 1980. I Sverige er glyphosat før høst ikke en godkendt anvendelse. Der er ikke et decideret forbud imod det, men det anses ikke som god jordbrugsmæssig praksis (9). I Østrig er der et forbud, mens Tyskland har indført restriktioner over for før-høst anvendelser fra 2014 og frem (23).

Offentligt forbrug

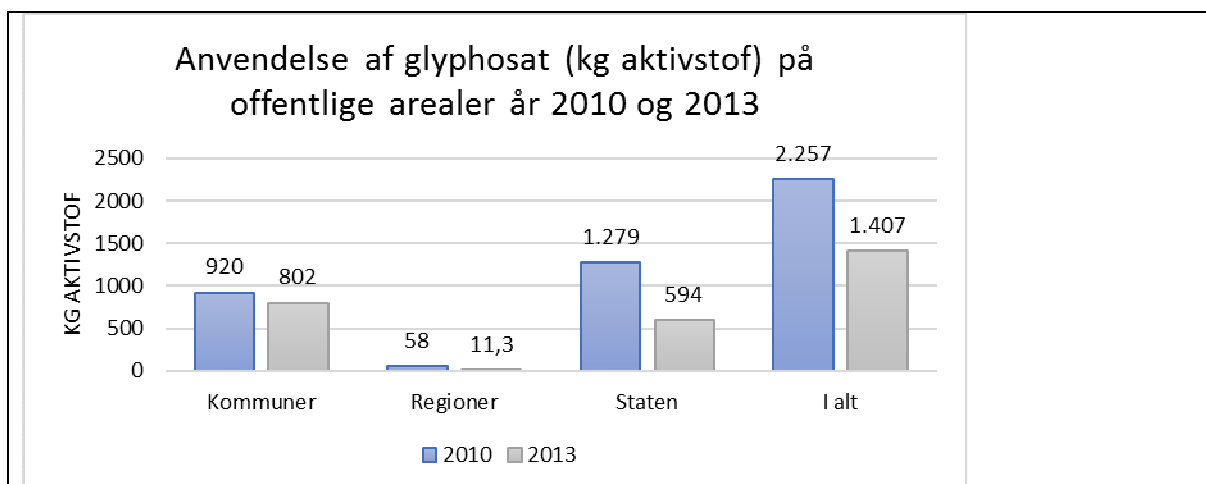
Anvendelsen af glyphosat på offentlige arealer i Danmark vurderes at være en eksponeringskilde, der kun er blevet mindre siden 1995. Offentlige arealer vedrører "arealer der ejes, vedligeholdes eller drives af kommuner, regioner eller staten" (24). Figur 3 viser et faldende glyphosatforbrug for både stat, amter og kommuner fra 1995 - 2006.

På grund af overgang fra amter til regioner den 01.01.2007 og skift i opgave- og ansvarsfordeling kan de tidligere rapporter vedrørende brug af pesticider i det offentlige ikke overføres til rapporterne for år 2010 og 2013 (24,25). Figur 4 viser det offentlige forbrug af glyphosat fordelt på de nye 98 kommuner, 5 regioner og statens forbrug samt det totale offentlige forbrug af glyphosat.

Et fund fra rapporterne om brug af pesticider i det offentlige er, at handlingsplaner for udfasning af pesticider har en gavnlig effekt på det generelle forbrug af pesticider (25). Den primære gruppe, der kan komme til at blive udsat for glyphosat, er de offentligt ansatte, der anvender glyphosat samt personer, der opholder sig i området umiddelbart efter brugen af glyphosat. De områder, som er mest relevante ift. dermal eksponering for glyphosatresten, er fx parker og stier, men især idrætsarealer eller skoler, hvor man kunne forestille sig at børn og



Figur 3. Glyphosatforbrug (kg a.s.) på offentlige arealer i kommuner, amter og staten fra 1995-2006 (tilpasset fra tal fra Miljøstyrelsen (18))

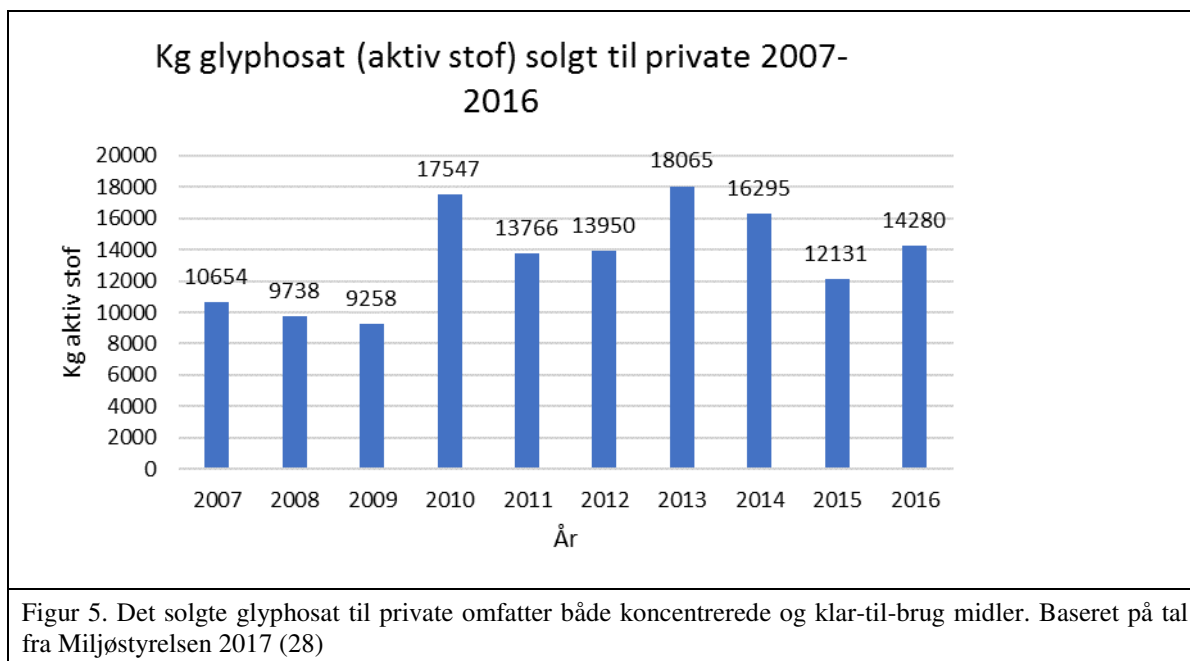


Figur 4. Anvendelse af glyphosat (kg a.s.) på offentlige arealer år 2010 og 2013 (tilpasset tal fra Miljøstyrelsen 2010 og 2013)

unge især kunne blive udsat ved kontakt med sprøjtede arealer, og hvor der desuden er sket en stigning i antal af kommuner, der anvender alle typer sprøjtemidler på de områder fra 2010-2013. Den 26. november 2015 blev skærpede krav indført for anvendelse af sprøjtemidler i offentlige af parker, sportspladser m.v. (26). I slutningen af 2015 var ingen sprøjtemidler godkendt til rekreative områder.

Privat forbrug

I 2014 var 95 % af solgt glyphosat til private haveejere koncentrerede midler og kun 5 % var blandinger, der var klar til brug (27). I november 2015 blev reglerne for salg af koncentrerede midler strammet, og formelt bør koncentrerede glyphosat midler dermed ikke længere findes på hylderne, men bag disken



(28). En medarbejder skal derfor kontaktes, og den private køber kan få instrukser i anvendelse af midlet, sådan at eksponering ved spild og forkert anvendelse forebygges. Mængden af glyphosat solgt som klar-til-brugmidler er steget fra 797 kg i 2015 til 8.864 kg i 2016 og udgør 62 % af den solgte mængde glyphosat til private (28). Det er en forbedring, at der sælges færre koncentrerede midler, men det totale salg af glyphosat til private er ikke faldet (se figur 5).

Fødevarer

Sprøjterester fra godkendte pesticider, som glyphosat, kan findes i danske eller udenlandske fødevarer, hvor sprøjtning er tilladt. Maksimalgrænseværdien (Maximum Residue Level, MRL) er det højeste lovlige koncentrationniveau for en pesticidrest i eller på fødevarer eller foderstoffer. Lovmæssigt har fastsættelsen af maksimale grænseværdier for sprøjterester i fødevarer af både plante- og dyreoprindelse baggrund i EU-forordning nr. 396/2005. Maksimalgrænseværdien er fastsat i overensstemmelse med god landbrugspraksis (GAP). God landbrug praksis er defineret ved det mindste brug af pesticider sådan at den ønskede effekt opnås. Maksimalgrænseværdien

for rug, spelt, hvede, ærter, linser og kikærter er 10 mg/kg, for havre og byg 20 mg/kg. Øvrige maksimalgrænseværdier for pesticidrester af glyphosat i fødevarer kan findes på EFSA's hjemmeside, hvoraf mange ligger på 0,1 mg/kg (29).

Danske fødevarer

I en redegørelse fra Miljøstyrelsen opgøres fund af glyphosat i konventionelt dansk korn, mel og gryn mv. fra 2008-2013 (9). I oversigten kan det ikke ses præcis, hvilken varetype glyphosat fandtes i. Det fremgår, at mellem 0 - 13 % af prøverne fra år 2008-2013 indeholdt glyphosat, hvor de højeste koncentrationer lå mellem 1-1,8 mg/kg (9).

I Fødevestyrelsens rapporter om pesticidrester i fødevarer undersøges pesticidrester fra danske og udenlandske fødevarer. I Fødevestyrelsens rapporter fra 2007-2008 og 2011-2014 har glyphosat været fundet i dansk hvedemel, rugmel, speltmel, havregryn, byg, maltbyg, hvedekerner, havrekerter og bygkerter (30-33). Ingen af de danske prøver har haft glyphosat over grænseværdien, den højeste koncentration af glyphosat var 1,8 mg/kg i danske bygkerter i 2012. I 2009-2010

var der ingen fund af glyphosat i cerealier i de undersøgte danske eller udenlandske prøver. I udenlandske fødevarer undersøgt i 2007-2008 og 2011-2014 har glyphosat været påvist i pasta, kikærter, linser, cornflakes, foruden havregryn, hvedemel, rugmel og hvedekerner. De højeste koncentrationer i 2011 påvistes i kikærter med 11 mg/kg (grænseværdi 10 mg/kg) og i linser med 9 mg/kg (grænseværdi 10 mg/kg). Generelt er koncentrationerne af glyphosat i danske produkter mindre end i udenlandske.

Europæiske fødevarer

Mængden af glyphosat i fødevarer undersøgt i EU's monitoreringsprogram er vanskelig at vurdere over tid, da forskellige fødevarer testes i programmet de forskellige år. Eksempelvis undersøgte rug og havre i 2013, hvedemel i 2014 og hvede i 2015 (34). Siden 2010 begyndte EU at monitorere glyphosat jævnlige (35). I 2010 blev der fundet glyphosat i 23,8 % af 126 prøver havre (36). Danske børn blev vurderet til at have den højeste eksponering gennem kosten pga. deres indtag af hvede (0,25 % af ADI), rug (0,18 % af ADI) og havre (0,03 % af ADI) (i alt 0,46 % af ADI). I 2010 var ADI=0,3 mg/kg kropsvægt/dag (36).

I 2011 blev ris og hvedemel undersøgt for glyphosat. 3-5 % af prøverne fra ris indeholdt glyphosat under grænseværdien, mens der kunne påvises glyphosat under grænseværdien i 0-1 % af prøverne fra hvedemel (37). I 2011 vurderedes danske børn at have en eksponering svarende til 0,36 % af ADI for danske børn (danske voksne ikke angivet) (37). I 2012 var glyphosat det andet mest fundne pesticid i planteprodukter. Glyphosat blev her detekteret i 10,9 % af planteprodukter (38). I 2013 blev rester af glyphosat genfundet i 44 % af 232 havreprøver. Sammenlignet med 2010 var det en stor stigning i detektion af glyphosat. 424 rugprøver blev analyseret, heraf var 5 % over detektionsgrænsen. I en undersøgelse af vin fandtes glyphosat i 4 ud af 55 prøver (7,3 %). Den maksimale eksponering på baggrund af 27 forskellige standarddiæter var 0,51 % af ADI i 2013 (39). I 2014 er glyphosat undersøgt i

4.721 prøver af forskellige produkter. 1.662 prøver var af frugt og nødder, 1.359 prøver var grøntsager og 1.348 prøver cerealier. 4,2 % af prøver analyseret for glyphosat indeholdt rester af glyphosat under grænseværdien. Den højeste detektionsrate var i solsikkefrø (50%), efterfulgt af tørre linser (38,3 %), sennepsfrø (33,3 %), tørre ærter (30,8 %), hørfrø (26,5 %) og sojabønner (25%). Antallet af prøver af førnævnte produkter er dog hver under 100, og derfor ikke nok til at sige noget statistisk signifikant om resultatet, men sådan har det også været i tidligere rapporter fra EFSA. I cerealier blev glyphosat fundet i byg (23,4 %), i hvede (8,3 %), havre (7,7 %) og i rug (6,3 %). En enkelt prøve af tørre bønner overskred grænseværdien på 2,0 mg/kg (2,3 mg/kg) (40).

Glyphosat i øl

Den tyske miljøorganisation Umweltinstitut München (41) gennemførte en test af 14 populære tyske øl for indhold af glyphosat. De tre øl med de højeste indhold af glyphosat blev testet endnu en gang, hvor fundene blev bekræftet. Øllen med højst indhold af glyphosat indeholdt 29,74 µg/l. To øl havde indhold omkring 20 µg/l. En øl indeholdt 12 µg/l, fem øl indeholdt omkring 0,5 µg/l, og ligeledes fem øl havde et glyphosatindhold mellem 3-5 µg/l. I en anden test udført af Testfakta i Sverige (42) af 16 forskellige øl fandtes glyphosatrester i alle øl undtagen én, på omtrent det samme niveau som i den tyske test, fra 0 µg/l til 36 µg/l. Testfaktas undersøgelse omfattede også tre økologiske øl, der alle indeholdt små rester af glyphosat, på hhv. 0,2 µg/l, 0,3 µg/l og 0,5 µg/l.

Især den tyske undersøgelse vakte offentlig forargelse med henvisning til grænseværdien for drikkevand, som er 0,1 µg/l. Dog er det grænseværdien for de råvarer, som øl brygges af, dvs. eksempelvis malt, eller hvede, der vil gælde, siden øl er en forarbejdet vare. Det tyske Bundesinstitut für Risikobewertung henviste til, at 30 µg/l er så lavt, at det ikke kan udgøre en helbredsrisiko i relation til ADI (43). Dog tyder det på, at det er svært fuldstændigt at undgå glyphosat, selv i en økologisk øl.

Vand

Ved anvendelse af glyphosatformuleringer er der en vis sandsynlighed eller risiko for udvaskning af ikke nedbrudt glyphosat eller nedbrydningsproduktet AMPA til grundvandet. Ifølge drikkevandsbekendtgørelsen er det obligatorisk for vandværker at analysere for glyphosat og nedbrydningsproduktet AMPA siden 2012 (44). Grænseværdien for glyphosat og AMPA i grundvand er på 0,1 µg/l enkeltvist. Summen af alle pesticidrester i grundvandet må ikke overskride 0,5 µg/l. Der er ikke grænseværdi for pesticider i drænvand (vand der strømmer af fra markerne i ca. 1 meters dybde og løber ud i vandløb og søer), men anvendelsen af pesticider må ikke medføre uacceptable effekter på dyr og planter i vandmiljøet (9) (45).

Fund af glyphosat og nedbrydningsproduktet AMPA har undtaget få tilfælde været under grænseværdien på 0,1 µg/l med undtagelse af år 2009, hvor der var relativt mange fund (9). Dansk Vand- og Spildevandsforening, DANVA, har i deres høringssvar vedrørende godkendelse af glyphosat i 2016 til Miljø- og Fødevarerministeriet bemærket, at data fra Varslingssystemet for Pesticider (VAP) viser en nedbørsafhængig risiko for udvaskning af glyphosat til grundvand via sprække-transport (46). DANVA refererer, at der var ”mange og høje fund” af glyphosat i efteråret 2015. Den nuværende rapport fra grundvandsovervågning rapporterer data til juli 2015; der foreligger ikke senere rapporter.

Urinundersøgelser

Der er udført to pilotstudier af urinprøver fra danskere. Det første sample, der blev undersøgt, er urinprøver fra 27 mødre og børn, der deltog i det europæiske pilotprojekt, DEMOCOPHES (DEMonstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale) (47,48). Videnskabsetisk Komité godkendte ansøgning om tillægsgodkendelse til analyse for glyphosat i urinprøver fra de danske DEMOCOPHES-deltagere, og Datatilsynet har

godkendt oprettelse af database og biobank. Det andet sample var initieret og finansieret af miljøorganisationen NOAH i forbindelse med en GMO-konference og omfattede urinprøver fra 24 folketingsmedlemmer og andre kendte danskere, som indvilligede i at få deres urin testet for glyphosat. For NOAH undersøgelsen var det ikke nødvendigt med godkendelse fra Videnskabsetisk Komité, da undersøgelsen ikke var en del af et forskningsprojekt. Københavns Universitet har assisteret med analysen af prøverne. Resultaterne for glyphosat i DEMOCOPHES-samlet og NOAH undersøgelsen er tidligere beskrevet (48).

Deltagerne i NOAH undersøgelsen besvarede et spørgeskema vedrørende indtag af forskellige konventionelle og økologiske fødevarer samt øl inden for de sidste 48 timer. Derudover besvarede deltagerne spørgsmål om de overvejende havde en økologisk eller konventionel levestil. Det geometriske gennemsnit (GM) for alle 24 prøver var 1,0 ng/ml (0,22–3,76 ng/ml). Ved inddeling i mænd og kvinder, eller økologisk og konventionel levestil, var der kun en lille forskel i indhold af glyphosat (se tabel 1). Det bemærkes, at det er et lille sample.

Fra DEMOCOPHES studiet blev et selekteret sample undersøgt, hvor i alt 27 urinprøver blev analyseret for glyphosat. Urinprøverne stammede fra 13 mødre (6 fra landområde, 7 fra byområde) og 14 børn (8 fra landområde, 6 fra byområde). Det geometriske gennemsnit (GM) for alle 27 prøver var 1,46 ng/ml (0,49–3,31 ng/ml) (se tabel 2).

Ved justering for kreatininniveauer, tilgængelige fra DEMOCOPHES, ændredes det geometriske gennemsnit ikke væsentligt (ikke vist). Hos børnene fandt man næsten dobbelt så meget glyphosat (omkring 1,9 ng/ml), som hos deres mødre (omkring 1,1 ng/ml), og forskellen var signifikant ved en χ^2 test. Børnene var altså i højere grad eksponerede for glyphosat.

Tabel 1. NOAH undersøgelse: Geometrisk middelværdi (GM) hos mænd og kvinder, glyphosat ng/mL	
	GM ng/ml (Antal)
Alle prøver	1,0 ng/ml (24)
Økologisk levestil	0,8 ng/ ml (19)
Konventionel levestil	1,2 ng/ ml (5)
Kvinder	0,8 ng/ ml (13)
Mænd	1,1 ng/ ml (11)

Tabel 2. DEMOCOPHES: Geometrisk middelværdi (GM) hos mødre og børn, glyphosat ng/mL		
	Glyphosat ng/ml (antal)	
	Børn	Mødre
Viby Sjælland	1,9 ng/ ml (8)	0,9 ng/ ml (6)
Gentofte	1,9 ng/ ml (6)	1,2 ng/ ml (7)
Alle børn	1,9 ng/ ml (14)	-
Alle mødre	-	1,0 ng/ ml (13)

Andre undersøgelser af glyphosat i urin

Danmarks Naturfredningsforening har i en kampagne (januar-februar 2017) undersøgt effekten af omlægning til 100 % økologisk kost hos fem familier (9 voksne og 7 børn, i alt 16 personer) på rester af pesticider i urinen, heriblandt glyphosat(49). Urinprøver blev indsamlet dag 0 og 15. Dag 0 havde 8 af deltagerne glyphosat i urinen i små koncentrationer (højeste koncentration aflæst til omkring 0,6 µg/l). På dag 15 kunne glyphosat kun findes hos 2 deltagere i koncentrationer omkring 0,1 µg/l(49). Supermarkedet Irma gennemførte en tilsvarende undersøgelse af urin i oktober 2016 (50). Prøverne blev analyseret af TREALIV og justeret for kreatinin. Her fandtes glyphosat i niveauer fra under detektionsgrænsen til 0,23 µg/g (personlig kommunikation).

Der findes en række undersøgelser af glyphosat i urin, eksempelvis fra Tyskland, som finder lignende resultater af glyphosat i urin.

Diskussion

Risiko for eksponering af glyphosat indebærer en klarlægning af en lang række faktorer. Der er dog nogle usikkerheder forbundet herved.

Det danske landbrugs forbrug af glyphosat ligger på niveau med andre europæiske lande, og forbruget har siden 2002 ligget på omkring 1.200 ton glyphosat (aktivstof). Det er især spørgsmålet om nedvisning, der er relevant i forhold til pesticidrester i fødevarer og for risikoen for nedsivning af glyphosat til grundvandet ved sprækketransport og store regnskyl. Glyphosat kan påvises i danske fødevarer og i danske børn og voksnes urin. Fremtidige undersøgelser vil muligvis kunne indikere, om de nye restriktioner, der begrænser brugen af

glyphosat til før 30 dage før høst, har en effekt på niveauet.

Det samlede offentlige forbrug i Danmark er faldet kraftigt siden 1995, hvorfor det vurderes, at risikoen for udsættelse for glyphosat er lille. Ligeledes er det positivt, at salget til private i højere grad er skiftet til mindre koncentrerede midler, både mht. forebyggelse af dermal eksponering, men også af hensyn til risikoen for spild, overdosering og nedsvivning til grundvandet. Dog kunne man spørge, hvorvidt private skal have adgang til koncentrerede midler eller om glyphosat skal sælges til private overhovedet. Frankrig forbyder fra 2019 salget af pesticider generelt til private (51).

Danskere kan eksponeres for glyphosat via forskellige danske eller udenlandske fødevarer, og det vurderes, at den primære eksponering sker herigennem. Rester af glyphosat i fødevarer er forventet ved de anvendelser af glyphosat, der er i Danmark. Fra EU's og Danmarks nationale overvågningsprogrammer af pesticider i fødevarer ved vi, at glyphosat kan findes i små mængder i fødevarer, hvoraf risikoen for den største eksponering sandsynligvis er de fødevarer, hvor forbruget er størst. Her tænkes på især korn/kornprodukter (hvede, hvedemel, havregryn), bælgfrugter (linsler, kikærter, ærter, mv.) og olieholdige frø (solsikkefrø, raps, sojabønner). Overvågningsprogrammerne har dog de udfordringer, at antallet af prøver er lave, og resultaterne dermed mangler statistisk robusthed, samt at der indsamles prøver af forskellige produkter fra år til år og dermed bliver det vanskeligt at sige noget mere sikkert om udviklingen. Ligeledes er der variationer i om fund angives i procent eller absolutte tal. Flere prøver og konsistens i undersøgelsen af fødevarer for glyphosat i Danmark og i EU vil kunne afhjælpe dette problem.

Glyphosat kunne findes i urinprøverne fra alle deltagere i de to undersøgelser af deltagere i DEMOCOPHES og NOAH-undersøgelsen. De to undersøgelser indikerer, at den danske befolkning er eksponeret for glyphosat. De to

undersøgelser antages ikke at kunne sige noget om eksponering for glyphosat ved hudkontakt eller eksponering via inhalation. Resultatet for børnene fra DEMOCOPHES kan skyldes at de spiser mere relativt til deres vægt end voksne. Det kunne også skyldes, at børnene har spist mere af en fødevarer, der er behandlet med glyphosat, eller at børns optagelse, metabolisme og udskillelse af glyphosat er anderledes end voksnes. Dette kan ikke siges med sikkerhed pga. manglende viden om glyphosats metabolisme i mennesker. Resultaterne for DEMOCOPHES- og NOAH-undersøgelsen ligger på omtrent på samme niveau som andre undersøgelser af glyphosat i urin hos generelbefolkninger (23,52), men der er målt glyphosat i alle prøver. Ingen af deltagerne i NOAH-undersøgelsen spiste udelukkende økologiske varer.

Glyphosat kan påvises i urinen, men det er ikke klart, hvilke helbredseffekter kronisk eksponering for små doser af Roundup kan medføre. Undersøgelser hos husdyr viser, at ikke-patogene bakterier i mave-tarmsystemet påvirkes af glyphosat, mere end patogene bakterier (53). Metabolismen af glyphosat i mennesker er dårligt belyst, og der behøves flere undersøgelser af glyphosats metabolisme i mennesker for bedre at kunne vurdere eksponeringens reelle størrelse samt risikoen herved. Ved kendskab til metabolismen vil det blive nemmere at foretage og fortolke human biomonitering af glyphosat.

Den næste afstemning om glyphosats godkendelse i EU i december 2017, vil afgøre, om stoffet bliver godkendt for de næste 10 år.

Yderligere oplysninger:

Heidi Katrine Hansen

Heidikatrine.h@gmail.com

Referencer

1. Benbrook CM. *Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally*. Environ Sci Eur 2016;28(1):3.

-
2. EFSA. *Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate*. EFSA J 2015;13(11):107.
 3. European Commission - PRESS RELEASES - *Press release - Glyphosate: Commission proposes the way forward - Statement by Commissioner for Health and Food Safety, Vytenis Andriukaitis* [Internet]. [cited 2016 Jun 6]. Available from: http://europa.eu/rapid/press-release_STATEMENT-16-2011_en.htm
 4. ECHA's Committee for Risk Assessment (RAC). *Glyphosate not classified as a carcinogen by ECHA* [Internet]. 2017 [cited 2017 Aug 31]. Available from: <https://echa.europa.eu/da/-/glyphosate-not-classified-as-a-carcinogen-by-echa>
 5. European Commission. *Glyphosate - European Commission* [Internet]. 2017 [cited 2017 Sep 9]. Available from: https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/glyphosate_en
 6. Monsanto. *Backgrounder History of Monsanto's Glyphosate Herbicides*. 2005;1-2.
 7. Duke SO, Powles SB. *Glyphosate: a once-in-a-century herbicide*. Pest Manag Sci 2008;64(4): 319-25.
 8. IARC. *Glyphosate IARC Monographs* Vol. 112. 2015;1-92. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol112/mono112-10.pdf>
 9. Kjølholt J, Kudsk P, Henning Petersen P, Litske-Petersen J, Hilbert G, Nemming A et al. *Anvendelse af glyphosat før høst i korn*. København. Miljøstyrelsen; 2014.
 10. ECHA. *CLH report Proposal for Harmonised Classification and Labelling Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2 Substance Name: N-(phosphonomethyl)glycine; Glyphosate (ISO)*. 2016.
 11. Acquavella JF, Alexander BH, Mandel JS, Gustin C, Baker B, Chapman P. *Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: Results from the farm family exposure study*. Environ Health Perspect 2004;112(3):321-6.
 12. FAO/WHO. *Pesticide residues in food 2016 - Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues*. Geneva; 2016.
 13. Roberts DM, Buckley NA, Mohamed F, Eddleston M, Goldstein DA, Mehrsheikh A et al. *A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning*. Clin Toxicol (Phila) 2010;48(2):129-36.
 14. Ørum JE, Holtze MS. *Bekæmpelsesmiddelstatistik 2015*. Orientering fra miljøstyrelsen nr. 17. København. København; 2017. 1-86 p.
 15. Miljøstyrelsen. *Bekæmpelsesmiddelstatistik 1999*. Orientering fra Miljøstyrelsen nr. 11. København. 2000;1-46.
 16. Miljøstyrelsen. *Bekæmpelsesmiddelstatistik 2002*. Orientering fra Miljøstyrelsen nr. 5. København. 2003;1-48.
 17. Miljøstyrelsen. *Bekæmpelsesmiddelstatistik 2005*. Orientering fra Miljøstyrelsen nr. 5. København. 2006;1-54.
 18. Miljøstyrelsen. *Bekæmpelsesmiddelstatistik 2006*. Orientering fra Miljøstyrelsen nr. 5. København. 2007;1-48.
 19. Ørum JE, Samsøe-Petersen L. *Bekæmpelsesmiddelstatistik 2012*. Orientering fra Miljøstyrelsen nr. 4. København. 2013;114.
 20. Ørum JE, Samsøe-Petersen L. *Bekæmpelsesmiddelstatistik 2013*. Orientering fra Miljøstyrelsen nr. 6. København. København; 2014;1-100.
 21. *Aftale om Pesticidstrategi 2017-2021* [Internet]. 2017 [cited 2017 Sep 7].
 22. Landbrug & Fødevarer. *Fakta om erhvervet 2015 - fødevareklyngen der binder Danmark sammen* [Internet]. København V. 2015.
 23. Conrad A, Schröter-Kermani C, Hoppe W, Rütther M, Pieper S, Kolossa-Gehring M. *Glyphosate in German adults - Time trend (2001 to 2015) of human exposure to a widely used herbicide*. Int J Hyg Environ Health [Internet]. Elsevier GmbH.; 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.09.016>
-

-
24. Ellegaard C, Vilhelm Benn N, Jesper K. *Undersøgelse af pesticidforbruget på offentlige arealer i 2010* [Internet]. København; 2010. Available from: <http://www2.mst.dk/udgiv/publikationer/2011/12/978-87-92779-66-3.pdf>
25. Ellegaard C, Dankert T, Halfdaner MS. *Undersøgelse af forbruget af sprøjtemidler på offentlige arealer i 2013* [Internet]. København K; 2015 [cited 2016 Apr 14]. Available from: <http://www2.mst.dk/Udeiv/publikationer/2015/01/978-87-93283-62-6.pdf>
26. Miljøstyrelsen. *Offentlige arealer* [Internet]. [cited 2017 Sep 8]. Available from: <http://mst.dk/kemi/pesticider/offentlige-arealer/>
27. Miljøstyrelsen, Kjølholt J, Hossy H. *Salg af sprøjtemidler til brug i private haver 2014*. København K. Miljøstyrelsen, 2016.
28. Kjølholt J, Holtze MS. *Salg af sprøjtemidler til brug i private haver 2015 og 2016. Orientering fra Miljøstyrelsen nr. 19*. [Internet]. 2017 [cited 2017 Sep 1]. Available from: <http://www2.mst.dk/Udeiv/publikationer/2017/04/978-87-93529-78-6.pdf>
29. European Commission. *Current MRL values* [Internet]. 2017 [cited 2017 Sep 5].
30. Hamborg Jensen B, Petersen A, Hinge Andersen J, Hilbert G, Grossmann A, Holm M. *Pesticidrester i fødevarer 2011. Resultater fra den danske pesticidkontrol*. København; 2012:1-69.
31. Hamborg Jensen B, Hinge Andersen J, Petersen A, Hilbert G, Grossmann A, Kirkegaard M. *Pesticidrester i fødevarer 2012. Resultater fra den danske pesticidkontrol*. 2014.
32. Hamborg Jensen B, Hinge Andersen J, Petersen A, Hilbert G, Grossmann A, Kousholt A. *Pesticidrester i fødevarer 2013. Resultater fra den danske pesticidkontrol*. 2014.
33. Hamborg Jensen B, Hinge Andersen J, Grønhøj Hørbye Jensen L, Hilbert G, Grossmann A, Kousholt A. *Pesticidrester i fødevarer 2014*. 2014.
34. Europa-Kommissionen. *Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) Nr. 788/2012 af 31. august 2012 om et samordnet flerårigt EU-kontrolprogram for 2013, 2014 og 2015 med det formål at sikre overholdelse af maksimalgrænseværdierne for pesticidrester i og på vegetabiliske og anima*. Europa-Kommissionen, 2012.
35. European Commission. *Parliamentary questions* [Internet]. 2012.
36. EFSA. *The 2010 European Union Report on Pesticide Residues in Food*. EFSA J Parma, Italy, 2013;11(3):808.
37. European Food Safety Authority (EFSA). *The 2011 European Union Report on pesticide residues in food* [Internet]. EFSA Journal. Parma, Italy, 2014.
38. European Food Safety Authority (EFSA). *The 2012 European Union Report on pesticide residues in food* [Internet]. EFSA Journal. Parma, Italy; 2014.
39. European Food Safety Authority (EFSA). *The 2013 European Union report on pesticide residues in food* [Internet]. EFSA Journal. Parma, Italy, 2015 Mar [cited 2016 Aug 1]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2015.4038>
40. European Food Safety Authority (EFSA). *The 2014 European Union Report on Pesticide Residues in Food*. EFSA J [Internet]. 2016;14(10):1–139. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2016.4611/epdf>
41. Umweltinstitut München e.V. *Hopfen und Malz verloren? Glyphosat-Rückstände im deutschen Bier*. 2016 [cited 2016 Dec 1];1-5.
42. Hansson M. *Ogräsmedel i öl*. Göteborg: Göteborgs-Posten; 2016 Jun 18;
43. Bundesinstitut für Risikobewertung. *Provisional assessment of glyphosate contents in beer*. 2016 [cited 2016 Nov 10];
44. Miljø og Fødevareministeriet. *Drikkevands-bekendtgørelsen - Bekendtgørelse om vandkvalitet og tilsyn med vandforsyningsanlæg BEK nr 802 af 01/06/2016 (Gældende)* [Internet]. Miljø- og Fødevareministeriet; 2016.
45. Brusch W, Rosenbom AE, Badawi N, Gudmundsson L, Hansen CH, Von Platten-Hallermund F et al. *Varslingssystemet for udvaskning af pesticider til grundvand* [Internet]. 2016. Available from: <http://pesticidvarsling.dk/xpdf/vap-resultater-12-14.pdf>
-

-
46. Larsen C-E, Vangsgård C, DANVA. *Høring af Forslag til Kommissionsforordning om fornyet godkendelse af Glyphosat*. 2016;
47. Den Hond E, Govarts E, Willems H, Smolders R, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M et al. *First steps toward harmonized human biomonitoring in Europe: Demonstration project to perform human biomonitoring on a European scale*. Environ Health Perspect. National Institute of Environmental Health Science; 2015;123(3): 255-63.
48. Knudsen LE, Hansen PW, Mizrak S, Hansen HK, Mørck TA. *Biomonitoring of Danish school children and mothers including biomarkers of PBDE and glyphosate*. Rev Environ Health 2017;1-12.
49. Danmarks naturfredningsforening. *Undersøgelse af sprøjtegiftrester i kroppen* [Internet]. 2017 [cited 2017 Sep 8]. p. 1-10. Available from: http://www.dn.dk/media/19723/resultater_undersogelse.pdf
50. Irma AS. *Hvor økologisk er du?* [Internet]. 2016 [cited 2017 Sep 8]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=g03psv6adFw&app=desktop>
51. Willum-Paris B. Franske kommuner får forbud mod at bruge pesticider | Nyheder | DR. Dr.dk [Internet]. 2016 Dec 30 [cited 2017 Sep 10];
52. Krüger M, Lindner A, Heimrath J. *Nachweis von Glyphosat im Urin freiwilliger, selbstzahlender Studienteilnehmer - „Urinale 2015“*. 2016;1-10.
53. Tang Sørensen M, Damgaard Poulsen H, Højbjerg O, DCA Nationalt Center for Fødevarer og Jordbrug. *Notat vedr. Fodring af husdyr med produkter fra genmodificeret (GM) soja*. 2014. p. 1-12.

Kontaktallergi over for konserveringsmidlet methylisothiazolinon

Af Jakob Ferløv Schwensen, Videncenter for Allergi, Hud- og Allergiafdelingen, Herlev-Gentofte Hospital.

Introduktion

Eksem (udslæt) er en hyppig lidelse i den danske befolkning og leder ofte til sygemelding, nedsat erhvervsevne, omskoling og førtidspension.

Eksem viser sig ved hudrødme, afskalning, blærer og/eller revner. Almindelige årsager til eksem er på atopisk baggrund (atopiske eksem) eller grundet hudkontakt med ydre stimuli som fx irriteranter eller allergener. Vedvarende hudkontakt med allergener kan resultere i udviklingen af kontaktallergi ("hudallergi") over for det pågældende allergen.

Konserveringsmidlet methylisothiazolinon (MI) er en hyppig årsag til kontaktallergi og allergisk kontakteksem. I EU er der observeret et hastigt stigende antal af nye tilfælde af kontaktallergi over for MI (1-3).

MI tilsættes i vid udstrækning i kosmetiske produkter. Især er tilsætningen af MI i såkaldte "leave-on" kosmetiske produkter, kosmetiske produkter, der forbliver på huden (fx cremer, mascara, etc.), bredt anerkendt som hyppige årsager til det hastigt voksende antal europæere, der udvikler kontaktallergi over for MI (3,4). Desuden viser et enkelt studie endvidere, at gentagen brug af såkaldte rinse-off kosmetiske produkter, kosmetiske produkter, der afvaskes under brug (fx sæber, shampoo, etc.), kan lede til udviklingen af allergisk kontakteksem hos patienter, allerede diagnosticeret med MI kontaktallergi (5).

MI og andre konserveringsmidler, der ligner MI, såkaldte isothiazolinoner, benyttes ofte i kemiske produkter brugt i industrien (6). Et dansk eksperimentelt studie har vist, at MI ofte

benyttes i dansk købt maling, samt at MI kan fordampe fra nymalede rum i op til 42 dage efter påføring, hvilket kan lede til luftbåren eksponering og udløse allergisk kontakteksem hos personer med MI kontaktallergi (7). Flere internationalt publicerede sygehistorier viser, at børn og voksne, der allerede har udviklet MI kontaktallergi fra fx kosmetiske produkter, udvikler svære opblusninger i deres eksem efter ophold i nymalede rum (8). Maling fra det europæiske marked formodes ligeledes at indeholde MI, men indtil nu har ingen eksperimentelle studier undersøgt dette.

Krydsreaktivitet mellem kemisk lignende allergener er velkendt. Krydsreaktivitet opstår, når to allergener molekylært ligner hinanden: Hvis man først har udviklet kontaktallergi over for det første allergen, vil udsættelse for et andet molekylært-lignende stof resultere i det samme eksem, som hvis man var udsat for det allergen, man rent faktisk havde kontaktallergi over for. Det er endnu uklart, om krydsreaktivitet mellem MI og andre isothiazolinoner eksisterer (9,3,10).

Det overordnede formål med Ph.d.-afhandlingen var at karakterisere og evaluere den igangværende epidemi af kontaktallergi over for MI. De enkelte formål har i detaljer været at lave en retrospektiv epidemiologisk undersøgelse af kontaktallergi over for MI og andre udvalgte konserveringsmidler hos danske eksempatienter, der blev lappetestet henover næsten tre årtier. Desuden ønskedes det at analysere indholdet af MI og andre isothiazolinoner i vandbaseret maling købt på det europæiske marked i fem europæiske lande, samt at undersøge mulig krydsreaktivitet mellem MI og andre isothiazolinoner vha. en eksperimentel model med mus. Slutteligt ønskedes det

at lave en stor europæisk epidemiologisk undersøgelse af patienter med kontaktallergi over for MI, inkluderende otte europæiske lande.

Metode

Afhandlingen byggede på fire separate projekter. Første projekt var baseret på en retrospektiv opgørelse af 23.138 patienter, som blev lappetestet (plasterprøve for hudallergi) ved Herlev-Gentofte Hospital fra 1. januar 1985 til 31. december 2013. Andet projekt byggede på analyse af indholdet af MI og to andre isothiazolinoner (Methylchloroisothiazolinon, MCI; benzisothiazolinon, BIT) i 71 vandbaserede malinger indkøbt i fem europæiske lande. Tredje projekt var baseret på analyse af det immunologiske respons hos mus, der forinden var blevet sensibiliseret over for MI (MI kontaktallergi), efter en eksponeringsfase med MI, BIT og octylisothiazolinon (OIT). Fjerde projekt byggede på prospektivt indsamlede data fra 11 centre i otte europæiske lande fra 1. maj 2015 til 30. oktober 2015.

Resultater

I.

Nye konserveringsmidler i kosmetiske produkter har medvirket til en generel stigning i hyppigheden af kontaktallergi over for konserveringsmidler. Vi viste ydermere, at relevansen af tidligere epidemiers kontaktallergi faldt signifikant over tid, mens relevansen persisterede for nuværende epidemier (11).

II.

Ved analyse af indkøbte vandbaserede malinger så vi, at MI fandtes i 93,0 % (66/71) af al maling i koncentrationer fra 0,7-180,9 ppm (parts per million). Der fandtes ingen forskel i koncentrationen af MI, uagtet om malingen havde miljømærkning eller ej, eller i hvilket af fem europæiske lande malingen var indkøbt (12).

III.

I vores modificerede musemodel ("modified local lymph node assay") fandt vi, at det var

muligt at inducere MI-kontaktallergi hos musene i tre forskellige koncentrationer. Endvidere fandt vi, at krydsreaktivitet mellem MI, OIT og BIT ikke kunne udelukkes, da samme respons mhp. øretykkelse, CD4+ T-celler og til dels CD8+ T-celler blev observeret hos MI-sensibiliserede mus, der blev udsat for MI, OIT og BIT (13).

IV.

Hyppigheden af MI-kontaktallergi i otte europæiske lande var 6,0 % (205/3434; rangerende fra 2,6 % til 13,0 %). Den hyppigste eksemlokalisering var hænder (43,4 %), ansigt (32,7 %), arme (14,6 %) og øjenlåg (11,7 %). Relevant MI-kontaktallergi blev fundet hos 72,7 % (149/205). Det var væsentligt drevet af hudkontakt til kosmetiske produkter indeholdende MI (83,2 %; 124/149): Primært "rinse-off" kosmetiske produkter (38,9 %), sekundært "leave-on" kosmetiske produkter (24,8 %) og tertiært til begge produktkategorier (19,5 %) (14). Alarmerende 7,3 % af patienterne med MI kontaktallergi havde tidligere oplevet luftbårne allergiske symptomer ved ophold i nyligt malede rum.

Konklusion

I denne afhandling ses det, at brugen af MI i især kosmetiske produkter har resulteret i en epidemi af kontaktallergi over for MI. Brugen af MI i vandbaseret maling er desværre unødigt høj. Desuden kan krydsreaktivitet mellem MI og OIT samt MI og BIT ikke udelukkes på det foreliggende materiale. Disse fund understreger vigtigheden af yderligere restriktioner i brugen af MI i "rinse-off" kosmetiske produkter og i forbrugerprodukter som maling.

Forfatteren ønsker at takke hovedvejleder professor Jeanne Duus Johansen samt medvejleder ledende overlæge Claus Zachariae og forskningslektor Charlotte M. Bonefeld.

Projektet var et samarbejde mellem Videncenter for Allergi, Institut for Immunologi og Mikrobiologi ved Københavns Universitet, og Hud- og Allergiafdelingen Herlev-Gentofte Hospital.

Finansiering:

Projektet blev finansieret af Natur- Miljø- og Fødevarerministeriet, Fondslegat Kgl. Hofbuntmager Aage Bangs Fond, samt EADV (European Academy of Dermatology Venereology).

Ph.d.-afhandlingen kan downloades på Videncenter for Allergis hjemmeside: <http://www.videncenterforallergi.dk>

under punktet:
forskning/publikationer/phdafhandlinger.

Yderligere oplysninger:

Jakob Ferløv Schwensen:

jakob.ferlov.schwensen@rsyd.dk

Referencer

1. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. *Recent increase in allergic reactions to ethylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: is methylisothiazolinone the culprit?* Contact Dermatitis 2012;67:334-41.
2. Schwensen JF, Menné T, Andersen KE, Sommerlund M, Johansen JD. *Occupations at risk of developing contact allergy to isothiazolinones in Danish contact dermatitis patients: results from a Danish multicentre study (2009-2012)*. Contact Dermatitis 2014; 71:295-302.
3. Aerts O, Baeck M, Constandt L, Dezfoulian B, Jacobs MC, Kerre S, Lapeere H, Pierret L, Wouters K, Goossens A. *The dramatic increase in the rate of methylisothiazolinone contact allergy in Belgium: a multicentre study*. Contact Dermatitis 2014;71:41-8.
4. Uter W, Geier J, Bauer A, Schnuch A. *Risk factors associated with methylisothiazolinone contact sensitization*. Contact Dermatitis 2013; 69:231-8.
5. Yazar K, Johnsson S, Lind M L, Boman A, Lidén C. *Preservatives and fragrances in selected consumer-available cosmetics and detergents*. Contact Dermatitis 2011;64:265-72.
6. Friis UF, Menné T, Flyvholm MA, Bonde JP, Lepoittevin JP, Le Coz CJ, Johansen JD. *Isothiazolinones in commercial products at Danish workplaces*. Contact Dermatitis 2014; 71(2):65-74.
7. Lundov MD, Kolarik B, Bossi R, Gunnarsen L, Johansen JD. *Emission of isothiazolinones from water-based paints*. Environ Sci Technol 2014; 48(12):6989-94.
8. Amsler E, Aerts O, Raison-Peyron N, Debons M, Milpied B, Giordano-Labadie F, Waton J, Ferrier-Le Bouëdec MC, Lartigau I, Pecquet C, Assier H, Avenel-Audran M, Bernier C, Castelain F, Collet E, Crépy MN, Genillier N, Girardin P, Pralong P, Tetart F, Vital-Durand D, Soria A, Barbaud A; Dermatology Allergy Group (DAG) of the French Society of Dermatology. *Airborne allergic contact dermatitis caused by isothiazolinones in water-based paints: a retrospective study of 44 cases* Contact Dermatitis 2017 Apr 27. doi: 10.1111/cod.12795. [Epub ahead of print]
9. Geier J, Schnuch A. *No cross-sensitization between MCI/MI, benzisothiazolinone and octylisothiazolinone*. Contact Dermatitis 1996; 34(2):148-9.
10. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. *Concomitant reactivity to methylisothiazolinone, benzisothiazolinone, and octylisothiazolinone*. International Network of Departments of Dermatology data, 2009-2013. Contact Dermatitis 2015;72:337-9.
11. Schwensen JF, White IR, Thyssen JP, Menné T, JD Johansen. *Failures in risk assessment and risk management for cosmetic preservatives in Europe and the impact on public health*. Contact Dermatitis 2015;73:133-41.
12. Schwensen JF, Lundov MD, Bossi R, Banerjee P, Giménez-Arnau E, Lepoittevin JP, Lidén C, Uter W, Yazar K, White IR, Johansen JD. *Methylisothiazolinone and benzisothiazolinone are widely used in paint: a multicentre study of paints from five European countries*. Contact Dermatitis 2015;72(3):127-38.

-
13. Schwensen JF, Menné Bonefeld C, Zachariae C, Agerbeck C, Petersen TH, Geisler C, Bollmann UE, Bester K, Johansen JD. *Cross-reactivity between methylisothiazolinone, octylisothiazolinone and benzisothiazolinone using a modified local lymph node assay.* Br J Dermatol 2017;176:176-83.
 14. Schwensen JF, Uter W, Bruze Magnus, Svedman C, Goossens A, Wilkinson M, Giménez Arnau A, Gonçalo M, Andersen KE, Paulsen E, Agner T, Foti C, Aalto-Korte K, Johansen JD. *The epidemic of methylisothiazolinone: A European prospective study.* Contact Dermatitis 2017;76:272-9.

Abstracts fra årsmøde den 14. juni 2017

Urban Environment Exposure Assessment for Health: Smart Sensors, Big data and Social Media

Clive Sabel, Department of Environmental Science, Aarhus University
cs@envs.au.dk

Professor Sabel is a Geospatial data scientist by training. His research focuses on characterising environmental and social exposure by tracing individuals through their lives. He has been instrumental in furthering the concept of the 'Exposome' in Europe. Prof Sabel works with longitudinal 'Big Data', official government statistics and social media and applies this to long-latency health and wellbeing outcomes such as neurological disease and some cancers.

The relation between physical activity behavior and built environment

Jasper Schipperijn, Syddansk Universitet, Odense.
jschipperijn@health.sdu.dk

Physical inactivity has been linked to diabetes, heart disease, and some cancers. It is a global problem, estimated to account for more than 5 million deaths per year worldwide. Adults tend to be more physically active when they live in areas that have higher density of people, and are near shops, services, restaurants, public transit, and parks, compared to residents of less-walkable areas. But the evidence showing the link between walkable features (the built environment) and physical activity has not always been consistent.

Members from the International Physical Activity and Environment Network (IPEN) carried out a study of 6,822 adults with the purpose to improve the quality of the evidence. The neighborhoods used in this study varied in socio-economic status and walkability. The

study used geographic information systems (GIS) to measure residential density, number of street intersections, public transport stops, number of parks, mixed land use, and nearest public transport points. Physical activity was measured with accelerometers. The study included participants from 14 cities and surrounding regions in 10 countries: Belgium (Ghent), Brazil (Curitiba), Colombia (Bogota), Czech Republic (Olomouc), Denmark (Aarhus), China (Hong Kong), Mexico (Cuernavaca), New Zealand (North Shore, Waitakere, Wellington, and Christchurch), the United Kingdom (Stoke-on-Trent), and the United States (Seattle, WA and Baltimore, MD).

Residential density, number of public transport stops, number of street intersections and number of parks within walking distance were found to be the most activity-friendly characteristics of a neighborhood. Each of these activity-friendly characteristics was independently related to physical activity. The relationships with physical activity were also linear; for example, the higher the level of residential density, the higher the level of physical activity. Adults who lived in the most activity-friendly neighborhoods did 48 to 89 minutes more physical activity per week than those in the least activity-friendly neighborhoods.

Living in an activity-friendly neighborhood can provide between 32-59 percent of the 150 minutes of weekly physical activity that is recommended for adults to maintain good health.

Because the relationships between activity-friendly neighborhood characteristics and physical activity were linear, every improvement in the built environment can be expected to increase physical activity, irrespective of whether the residents of that city are starting at a low or high level.

To gain evidence of the effect of making changes to the built environment, a natural experiment with a pre-experimental design was

used with data collected in 2010 and 2012 before and after an urban renewal in Copenhagen. Adolescents between 11–16 years spending a minimum of 10 minutes daily within a 400-meter buffer of the renewal district were included in the analyses, resulting in 354 adolescents at baseline and 319 post-renewal. The main outcomes were changes in time spent and physical activity within the area among adolescents, measured by accelerometry (ActiGraph GT3X) and GPS devices (Qstarz BT-Q1000XT).

Time spent in the area was greater in 2012 than 2010 with an addition 24.6 minutes per day ($p=0.017$). Of this time, 7.8 minutes were spent in light and 4.5 minutes in moderate to vigorous physical activity. The results indicate that a multicomponent urban renewal strategy in a disadvantaged district has the potential to increase time spent and physical activity in the district for adolescents living in or close to the district.

Making cities more activity-friendly could be an important part of substantial long-term and sustainable solutions to the global problems of death and disease associated with physical inactivity.

This abstract and presentation are primarily based on:

Sallis JF, Cerin E, Conway TL, Adams MA, Frank LD, Pratt M, Salvo D, Schipperijn J, Smith G, Cain KL, Davey R, Kerr J, Lai P-C, Mitáš J, Reis R, Sarmiento OL, Schofield G, Troelsen J, Van Dyck D, De Bourdeaudhuij I, Owen N. *Physical activity in relation to urban environments in 14 cities worldwide: a cross-sectional study*. The Lancet 2016, vol 387, nr. 10034, s. 2207-17. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01284-2.

Andersen HB, Christiansen LB, Klinker CD, Ersbøll AK, Troelsen J, Kerr J, Schipperijn J. *Increases in Use and Activity Due to Urban Renewal: Effect of a Natural Experiment*. Am J Prev Med, 2017.
DOI: 10.1016/j.amepre.2017.03.010

The NordicWelfAir Project

Jørgen Brandt og Camilla Geels, Institut for Miljøvidenskab, Aarhus Universitet, Roskilde
jbr@envs.au.dk

Er nogle befolkningsgrupper i de nordiske lande mere udsatte for at blive syge og måske dø for tidligt af luftforurening og i så fald: hvilken indflydelse har det for fordelingen af velfærd i Norden? Og hvilke er hovedkilderne i de enkelte lande til forureningen med f.eks. helbredsskadelige partikler?

Disse og flere spørgsmål forsøger vi at besvare i projektet NordicWelfAir (Understanding the link between Air pollution and Distribution of related Health Impacts and Welfare in the Nordic countries). Projektet er et samarbejde mellem Aarhus Universitet (Institut for Miljøvidenskab, Institut for Folkesundhed og Center for Integreret Registerbaseret Forskning (CIRRAU)), Kræftens Bekæmpelse og 12 andre partnere fra alle de øvrige nordiske lande. Forskningen går på tværs af adskillige forskningsdiscipliner - lige fra detaljeret kortlægning af emissioner og modellering af luftforurening over sundheds- og registerforskning til miljøøkonomi og fordeling af velfærd i bred forstand.

Det overordnede formål med projektet er at forstå sammenhængen mellem luftforureningsniveauerne, den kemiske sammensætning af luftforureningen og de relaterede helbreds-effekter. Desuden vil vi undersøge og vurdere effekterne fra luftforurening på fordelingen af velfærd i de nordiske lande, både på nationalt og individuelt niveau.

I projektet vil vi kortlægge luftforureningen og dens forskellige komponenter helt ned på en 1 km x 1 km-skala i alle de nordiske lande til brug i en unik fælles database. Projektet vil også udvikle en fællesnordisk computermodellering af luftforureningen, der for første gang vil gøre det muligt at beregne luftforureningsniveauer på samme høje opløsning for alle landene. Dataene skal i projektet anvendes

til at vurdere og kvantificere landenes omkostninger gennem en længere årrække ved luftforureningens betydning for folkesundheden i form af bl.a. luftvejslidelser, hjertekarsygdomme, cancer, sygedage, hospitalsindlæggelser og for tidlig død. Der vil blive lavet epidemiologiske undersøgelser af sammenhængen mellem de enkelte luftforureningskomponenter og helbredseffekterne opdelt på forskellige befolkningsgrupper baseret på registerforskning. Desuden vil vi beregne de relaterede eksterne omkostninger samt undersøge indflydelsen på den enkeltes velfærd og de nordiske velfærdssystemer.

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} 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 fx er sodpartikler fra brændeovne, nitratpartikler fra udledning af kvælstofoxider, fx fra trafik, eller ammoniumpartikler fra landbruget, der er mest helbredsskadelige, eller om de alle er lige skadelige, som vi forudsætter i de nuværende beregninger af helbredseffekter fra luftforurening. Desuden kan helbredseffekterne være forskellige for forskellige befolkningsgrupper (fx alder, køn, indkomst, uddannelse, mv.).

Impact of view and daylight on well-being

Marc Fontoynt, Statens Byggeforskningsinstitut, Aalborg Universitet, København
mfo@sbi.aau.dk

The increase of the population living in cities, and the limitation of available space, leads to increase density of constructions. Less space is available between buildings, and there is also a

pressure to increase their height. As a consequence, access to large quantity of daylight, to sunlight and to views cannot be provided for all. This raises the issue of possible consequences on well-being of citizens in urban environments.

What evidence do we have on the subject?

- sufficient daylight exposure appears to be essential for human-beings to maintain their circadian cycle, with consequences on alertness, sleep quality, and healing in hospitals among others. It is also a good light to relax vision.
- apartments with rather low daylight quality tend to be less attractive on the market, demonstrating that citizens have some understanding of “minimum daylight provision”.
- apartments with rather low daylight quality tend to be less attractive on the market, demonstrating that citizens have some understanding of “minimum daylight provision”.
- quality of view out seems to be essential, and studies identified minimum attributes of view for building occupants (content of view and window dimensions).
- sunlight exposure was considered essential for healing, disinfection (Nobel Price Winner Niels Ryberg Finsens, 1903). It is considered to be essential for production of Vitamin D boosting (UV radiation)
- outside, sunlight builds immune system, increase oxygen in human blood, lowers cholesterol, but any excess in exposure can lead to various skin diseases (skin cancer, etc.)

Access to daylight, sunlight and views is also a challenge for city planning authorities and architects. This concerns street width, creation of open spaces (parks and squares), maximum building height, facade orientation, window areas and added benefits of balconies and terraces.

Minimum daylight provision has been discussed throughout Europe, and a new European standard (EN 17037) is expected to be published in spring 2018. Work is coordinated by SBI-AAU in Copenhagen. The standard specifies minimum recommendations for achieving, by means of natural light, and adequate subjective impression of lightness indoor and for providing adequate view out. Minimum sunlight exposure is also proposed.

The presentation will concern various results, case studies and content of new standard EN 17037.

Risikooptattelse og risikokommunikation

Jesper Bo Nielsen, Almen Praksis, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet Sy
JBNielsen@health.sdu.dk

Nogle risici er individuelle, medens andre har potentialet til at kunne påvirke større grupper eller hele befolkningen. Den måde, vi håndterer risici på, spænder mellem individets frie valg (vil du ryge eller ej, vil du købe sunde madvarer eller ej) eller samfundets lovgivning (forbud, afgifter eller anden regelsætning). Kendetegnende for begge situationer er, at beslutninger om håndtering af risici tages på baggrund af en lang række faktorer, hvoraf viden såvel som personlige præferencer er væsentlige. Under et mantra om maksimal personlig frihed vil det være OK at individer træffer beslutninger om for eksempel egen sundhed og ejendom. Dilemmaet opstår, når de individuelle valg påvirker omgivelserne.

Individets evne til at altid at træffe rationelle eller sunde valg er modbevist utallige gange. Fra offentlig side har man hidtil overvejende håndteret det at folk træffer de 'forkerte' beslutninger ved information eller lovgivning. Information i form af individuelle tiltag eller kampanjer er meget relevant, såfremt den lever op til præmissen for god risikofordeling (forståelig, troværdig, objektiv, anvendelig, tilgængelig).

Når folk træffer beslutning, gør de det ud fra ønsket om den bedst mulige løsning under de givne forhold. Som ovenfor anført er det ikke altid rigtigt, og en af vejene frem har hidtil været mere information. Et spørgsmål her er hvor meget information, der er tilstrækkeligt for at træffe en god beslutning? Kan man give for meget information? Og hvordan vælger vi vore kilder til information (Sundhedsstyrelsens anbefalinger, Wikipedia, internet, naboer)?

Men mere information og forventningen om at mere viden nok skal få folk til at handle rationelt holder ikke. Spørgsmålet er nemlig, om man i tilstrækkelig grad har skaffet sig viden om og forholdt sig til de præferencer, der er så væsentlige for folks valg.

Beslutninger er ofte som to vægtskåle, hvor man lægger argumenter i den ene eller anden skål. Hvis ønsket er andet end simpel lovgivning, er man nødt til at forstå folks præferencer, forstå de kriterier, folk anvender, og ikke mindst de vægte, de tillægger hvert kriterie. Disse vægtninger er oftest stærkt individuelle. Præferencer kan flyttes, men det kræver en anerkendelse af, at præferencer ikke i udgangspunktet er rigtige eller forkerte.

Risikokommunikation i forhold til forebyggelse har yderligere en problemstilling at forholde sig til. Her investerer vi nemlig i dag, men får oftest først gevinsten efter lang tid – og det er ikke en gang sikkert, at vi selv får gevinsten! Endvidere gælder, at alle vore handlinger, der koster tid eller penge, gør, at der er andre ting, vi ikke kan. Økonomer kalder det alternativomkostninger. Hvis folks træffer beslutninger, der intuitivt omfatter alternativomkostninger, så er vi nødt til at blive bedre til at forstå disse problemstillinger i vores risikokommunikation.

God risikokommunikation er vanskelig, men med en bedre forståelse for hvilke faktorer, der influerer på beslutningstagen, og en erkendelse af præferencernes betydning er en god start. Der findes videnskabelige metoder til afdækning af såvel kriterier som præferencer.

Udsættelse for glyphosat i Danmark – forbrug og human biomonitoring

Heidi Katrine Hansen og Lisbeth E. Knudsen,
Institut for Folkesundhedsvidenskab,
Københavns Universitet
liek@sund.ku.dk

I verdens fødevarerproduktion og landbrug er der en udbredt anvendelse af pesticider, hvoraf glyphosatformuleringer i dag er de mest anvendte herbicider til ukrudtsbekæmpelse. I Danmark anvendes glyphosatmidler i landbruget, på offentlige arealer i stat, region og kommune samt af private borgere. Anvendelse af glyphosat på offentlige arealer har været faldende siden 1995, men er fortsat det mest anvendte sprøjtemiddel i kommunerne i 2013, og udgør 62 % af det samlede kommunale forbrug. Nogle kommuner anvender stadig sprøjtemidler på arealer, hvor børn og unge færdes, fx idræts- og skolearealer. Privat anvendelse af glyphosatmidler til havebrug kan medføre en risiko for især dermal eksponering. De fleste produkter private køber er koncentrerede produkter.

Praksis med nedvisning med glyphosat kort før høst har været omdiskuteret i relation til rester af glyphosat i konsumvarer og grundvand. For at bedre estimere pesticidbelastning af danske marker frem for at bedømme anvendelsen af glyphosat ud fra salgstal anvendes siden 2011 data fra sprøjtemiddeljournaler, som påhviler de enkelte landmænd. I april 2017 vedtog et flertal i folketinget en ny aftale om en pesticidstrategi for 2017-2021, der bl.a. har udvidet margin for anvendelse af glyphosat til nedvisning af konsumvarer fra 10 til 30 dage før høst for konsumærter, maltbyg, havregryn og brødkorn (rug, hvede, byg, triticale/rug-hvede og spelt).

WHO's kræftagentur International Agency for Cancer Research (IARC) har i 2015 klassificeret glyphosat som et stof, der tilhører IARC's kategori 2A, som sandsynligvis kræftfremkaldende. I forbindelse med glyphosat skulle have fornyet godkendelse i EU har EUs fødevarer sikkerhedsautoritet, EFSA (European Food

Safety Authority), vurderet, at glyphosat sandsynligvis ikke er kræftfremkaldende. EChA er fremkommet med en tilsvarende vurdering at glyphosat ikke har carcinogent potentiale. Siden har der været stort fokus på glyphosats tilstedeværelse i miljøet, men trods glyphosat-formuleringers mangeårige og udbredte anvendelse eksisterer der i litteraturen kun sparsom human biomonitoring af glyphosat. To pilotundersøgelser af danskeres eksponering for glyphosat ved analyse af urinprøver blev udført i 2016. Urinprøver fra et selekteret sample fra deltagere i DEMOCOPHES, i alt 27 danske mødre og børn (6-11 år), samt urinprøver fra danske politikere og kendte danskere, i alt 24 mænd og kvinder blev analyseret ved ELISA-metoden. Alle prøver indeholdt glyphosat. I senere danske kampanjer er der fundet glyphosat i urin fra voksne og børn, men ikke i alle prøver (IRMA's økologifremstød på kulturnatten i København oktober 2016 og Danmarks Naturfredningsforenings undersøgelse af effekten af 5 familiers skift fra konventionel til økologisk kost i januar 2017).

En uafhængig vurdering af det konfidentielle materiale fra industrien, som har ligget til grund for EFSA og EChAs vurderinger, finder positiv fortolkning for carcinogen effekt af flere af de dyreforsøg, som har været det centrale grundlag for klassificeringen.

Litteratur

IARC. Glyphosate IARC Monographs Vol. 112. 2015;1–92. Available from:

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol112/mono112-02.pdf>

EFSA. *Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate*. EFSA J. 2015;13(11):107.

EChA.

<https://echa.europa.eu/-/glyphosate-not-classified-as-a-carcinogen-by-echa>

Knudsen LE, Hansen PW, Mizrak S, Hansen HK, Mørck TA, Nielsen F, Siersma V, Mathiesen L. *Biomonitoring of Danish school children and mothers including biomarkers of PBDE and glyphosate*. Rev Environ Health 2017 Mar 17. doi: 10.1515/reveh-2016-0067.

<https://www.nrdc.org/sites/default/files/open-letter-from-dr-christopher-portier.pdf>

Risikovurdering og risikohåndtering af pesticidrester i fødevarer

Guðrun Hilbert, Fødevarestyrelsen
GUH@fvst.dk

På fødevarerområdet blev risikovurdering og risikohåndtering adskilt i 2004, således at DTU Fødevarerinstitutionen står for risikovurderingen, mens Fødevarestyrelsen står for risikohåndteringen. DTU Fødevarerinstitutionen leverer forskningsbaseret rådgivning til Fødevarestyrelsen ud fra den samlede viden på området.

Pesticider er - i modsætning til fx miljøforureninger - stoffer, der anvendes bevidst. Derfor har myndighederne et særligt ansvar for regulering, fordi indholdet i fødevarer kan styres ved godkendelser og regler. Det, at stofferne skal gennem en godkendelsesprocedure, giver mulighed for at få data om stofferne. Pesticider er derfor relativt velundersøgte hvad angår nedbrydning, toksikologi, restindhold mv.

Maksimalgrænseværdier (MRL) er grænsen for lovligt indhold i fødevarer. Der sættes fælles MRL'er i EU for alle kombinationer af afgrøde og stof. MRL sættes på detektionsgrænsen, hvor der ikke er en specifik godkendt anvendelse.

MRL fastsættes på baggrund af God Landbrugsmæssig Praksis (GAP): Først bestemmes GAP som den "rigtige" anvendelse (mindste antal behandlinger og laveste dosis, hvor pesticidet er effektivt); dernæst måles restindholdet i den modne afgrøde dyrket efter GAP. En mulig MRL beregnes ud fra de målte restindhold. MRL skal ved en risikovurdering vises at være sundhedsmæssigt sikker - ellers bliver den søgte anvendelse ikke tilladt. Denne metode betyder, at MRL som oftest ligger langt under det, der ville kunne accepteres ud fra en ren sundhedsmæssig vurdering.

Ved risikovurderingen af en mulig MRL sammenholdes det beregnede akutte indtag med den fastsatte Akutte Referencedosis (ARfD), mens indtaget over en længere periode sammenholdes med det fastsatte Acceptable

Daglige Indtag (ADI). Miljøstyrelsen deltager i arbejdet i EU med fastsættelse af de toksikologiske referenceværdier (ADI og ARfD), der skal dække de relevante effekter.

Fødevarestyrelsen fører kontrol med pesticidrester i fødevarer på det danske marked. Kontrolresultaterne viser pesticidrester på stabilt niveau - med svingninger fra år til år. For de konventionelle prøver ses typisk overskridelser af MRL i et par procent af prøverne og indhold under MRL i omkring halvdelen af prøverne (mere i frugt end i grønt). Alle overskridelser af MRL bliver vurderet toksikologisk; typisk findes der hvert år ingen eller få fund, der giver anledning til sundhedsmæssig bekymring. Indhold af pesticidrester i danske afgrøder ligger generelt lavere end udenlandske afgrøder mht. pesticidrester.

DTU Fødevarerinstitutionen har brugt resultaterne fra analyseprogrammet samt DTUs kostundersøgelser til at beregne den samlede eksponering fra fødevarer, hvor indtag af flere stoffer samtidigt (kombinationseffekter) inddrages. For hvert enkelt pesticid blev risikovurderingen udført ved beregning af en såkaldt Hazard Quotient (HQ), der er forholdet mellem eksponeringen og det Acceptable Daglige Indtag (ADI) for pesticidet. En risikovurdering af det samlede (kumulative) indtag af pesticider er herefter udført ved at summere HQ for hvert enkelt pesticid til et såkaldt Hazard Indeks (HI). Med den valgte model er Hazard Indeks (HI) beregnet til 14 % for mænd, 20 % for kvinder og 44 % for børn. Da tallene er under 100 % indikerer dette, at der ikke er en sundhedsmæssig risiko ved indtag af de fundne pesticider samtidigt. Det skal bemærkes, at denne metode er konservativ ('på den forsigtige side'), da alle pesticider er lagt sammen, selvom de ikke har samme type af effekter.

Samlet set vurderes det, at pesticidrester i fødevarer på det danske marked ikke giver anledning til sundhedsmæssige bekymringer - med den viden, vi har i dag, og det anbefales fortsat at spise mindst 600 gram frugt og grønt om dagen, da indtag af frugt og grønt har en sygdomsforebyggende effekt.

DTU har samtidig beregnet, at gennemsnitsdanskere kan halvere sit pesticidindtag ved at spise dansk frugt og grønt i stedet for udenlandsk, hvor der er et dansk alternativ - fx stadig spise udenlandske appelsiner, men altid vælge danske æbler.

Litteratur

Jensen BH, Andersen JH, Hermann SS, Grossmann A, Hilbert G, Christiansen M. *Pesticidrester i fødevarer 2015 - Resultater fra den danske pesticidkontrol*. Fødevarestyrelsen 2016.1

Petersen A, Jensen BH, Andersen JH, Poulsen ME, Christensen T, Nielsen E. *Pesticide Residues. Results from the period 2004 – 2011*. DTU Fødevarerinstitutionen 2013.2

Risikovurdering og risikohåndtering af pesticider – case: glyphosat

Lea Frimann Hansen og Susanne Hougaard Bennekou, *Pesticider & Biocider, Miljøstyrelsen*
suhou@mst.dk

Fareidentifikation og farekarakterisering er sammen med eksponeringskarakterisering nøgleprocesser i risikovurdering. Farevurderingen af glyphosat i EU har været genstand for megen opmærksomhed de seneste år – særligt hvorvidt glyphosat er kræftfremkaldende eller ikke. EU pesticidvurderingen kom frem til, at glyphosat ikke er kræftfremkaldende, mens WHO's kræftpanel kom frem til, at det er sandsynligt, at glyphosat er kræftfremkaldende.

Der findes meget omfattende data på effekter af glyphosat, og det gælder også, hvorvidt glyphosat giver skade på arveanlæg, er kræftfremkaldende i dyrestudier og observationer i befolkningsundersøgelser. EUs vurdering bliver præsenteret med særligt vægt på weight

of evidence analysen og de endelige konklusioner.

Den videre proces og risikohåndtering af sprøjtemidler med glyphosat vil blive belyst.

Eksponering for brænderøg

Jørgen Brandt, Steen Solvang Jensen, Mikael Skou Andersen, Marlene Plejdrup, Ole-Kenneth Nielsen, Institut for Miljøvidenskab, Aarhus Universitet, Roskilde
jbr@envs.au.dk

Hvor stor er eksponeringen af partikel-forureningen fra brænderøg i forhold til andre kilder i Danmark, og betyder det noget om brændeovnen er placeret i Nordjylland, i København eller på Bornholm? Dette har vi undersøgt i et projekt finansieret af De Økonomiske Råd (DØR) (Brandt et al., 2016a). Resultaterne fra undersøgelsen dannede grundlag for et kapitel i den miljøøkonomiske vismandsrapport fra DØR i 2016.

Brænderøg udgør en særlig stor del af de danske partikelemissioner og bidrager væsentligt til helbredseffekterne fra luftforurening i Danmark. For at kvantificere andelen af emissioner fra boligopvarmning i Danmark samt effekterne på helbred og de relaterede helbredsmæssige omkostninger har vi benyttet EVA (Economic Valuation of Air pollution; Brandt et al., 2013a; 2013b; 2016b) model systemet til at beregne eksponeringen af befolkningen fra brænderøg opdelt på regioner i Danmark og som funktion af befolknings-tæthed. Helbredsomkostningerne er de velfærdøkonomiske omkostninger forbundet med dødelighed og sygelighed forårsaget af luftforurening. De betegnes også de eksterne eller indirekte omkostninger.

¹ <https://www.foedevarestyrelsen.dk/Publikationer/Alle%20publikationer/Pesticidrapport%202015.pdf>

² http://orbit.dtu.dk/fedora/objects/orbit:122257/datastreams/file_df2cbfa4-3e56-4a47-a16b-e05af083be92/content

EVA er et modelsystem, som kan bruges til at udføre en integreret opgørelse af de helbredsrelaterede eksterne omkostninger ved luftforureningen baseret på den regionale atmosfæriske model Danske Eulerske Hemisfæriske Model (DEHM) og lokalskala modellen Urban Background Model (UBM), som muliggør en høj geografisk opløsning i resultaterne på 1 km x 1 km. Emissioner fra træfyring i husholdninger er underopdelt på forskellige teknologityper: brændeovne, trækedler og pilleovne/-kedler og er beregnet bl.a. på baggrund af data fra BBR (Plejdrup et al., 2016).

Den totale luftforurening i Danmark - dvs. både danske og udenlandske emissionskilder - er årsag til omkring 3.750 for tidlige dødsfald. Antallet af for tidlige dødsfald i Danmark fra brændeovne mv. er beregnet til omkring 400 for tidlige dødsfald, mens alle emissionerne fra boligopvarmning forårsager ca. 550 for tidlige dødsfald om året. Alle danske emissionskilder bidrager med omkring 1.000 for tidlige dødsfald i Danmark om året, og brænderøg bidrager derfor med en væsentlig del af helbreds-effekterne fra danske kilder.

Omkring 14 % af de totale eksterne helbredsomkostninger ved den totale luftforurening i Danmark skyldes boligopvarmning i Danmark, herunder brændeovne, oliefyr, halmfyr mv.

Referencer

Brandt J, Silver JD, Christensen JH, Andersen MS, Bønløkke J, Sigsgaard T, Geels C, Gross A, Hansen AB, Hansen KM, Hedegaard GB, Kaas E, Frohn LM. *Contribution from the ten major emission sectors in Europe to the Health-Cost Externalities of Air Pollution using the EVA Model System – an integrated modelling approach*. Atmos Chem Physics 2013a;(13):7725-46.
www.atmos-chem-phys.net/13/7725/2013/
doi:10.5194/acp-13-7725-2013.

Brandt J, Silver JD, Christensen JH, Andersen MS, Bønløkke J, Sigsgaard T, Geels C, Gross A, Hansen AB, Hansen KM, Hedegaard GB, Kaas E, Frohn LM. *Assessment of Past, Present and Future Health-Cost Externalities of Air Pollution in Europe and the contribution from international ship traffic using the EVA Model System*. Atmos Chem Phys 2013b;(13):7747-64.
www.atmos-chem-phys.net/13/7747/2013/
doi:10.5194/acp-13-7747-2013.

Brandt J, Jensen SS, Andersen MS, Plejdrup MS, Nielsen OK. 2016a. *Helbredseffekter og helbredsomkostninger fra emissionssektorer i Danmark*. Aarhus Universitet, DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi, 47 s. - Videnskabelig rapport fra DCE - Nationalt Center for Miljø og Energi nr. 182
<http://dce2.au.dk/pub/SR182.pdf>

Brandt J, Andersen MS, Bønløkke JH, Christensen JH, Ellermann T, Hansen KM, Hertel O, Im U, Jensen A, Jensen SS, Ketzel M, Nielsen O-K, Plejdrup MS, Sigsgaard T, Geels C. *Helbredseffekter og eksterne omkostninger fra luftforurening i Danmark over 37 år (1979-2015)*. Miljø og Sundhed. Sundhedsstyrelsens Rådgivende Udvalg for Miljø og Sundhed. Formidlingsblad 22. årgang, nr. 1, sept. 2016, pp. 25-33.

Plejdrup MS, Nielsen O-K, Brandt J, 2016. *High resolution gridding of emissions from residential wood combustion in Denmark*. Atmos Environ 2016;(144):389-96.

Biomass combustion air pollution and health effects

Torben Sigsgaard, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet
ts@ph.au.dk

Biomass burning has been causing adverse effects in Man since the dawn of civilization, and biomass exposure is the major driver of child mortality in a Global perspective. Studies from around the globe including the westernized populations have showed consistently, that exposure to biomass particles are associated to respiratory infections as well as respiratory and cardiovascular mortality and hospital admissions.

Intervention studies have shown that e.g. decrease in biomass burning for heating is associated to health benefits in the populations taking part in such programs or in people equipped with a filtering system in their homes rendering the indoor air clean even in areas with high pollution level outside.

The human toxicological studies show mild effects after short term exposure. The effects are less severe compared to Diesel Exhaust Particles. However, given the data at hand we can't predict the effects of biomass smoke to be different from other particulates in the outdoor air.

Hence, biomass particulate should be considered as part of the particulate air pollution contributing equally to cardio-respiratory health-effects as any other PM components of the total air pollution. Therefore we argue that the emissions should be kept as low as possible in order to protect the health of the population.

Set på internet

Rapporter

Allergi

Allergy and tattoos, Environmental Project No. 1945, Miljøstyrelsen 2017.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2017/06/978-87-93614-06-2.pdf>

Allergy to Chromium – Patient Characteristics and Exposures. Ph.d. afhandling, Videncenter for Allergi 2017.

<http://www.videncenterforallergi.dk/wp-content/uploads/files/ph.d-afhandlinger/phd-Bregnbak.pdf>

Contact Allergy to Methylisothiazolinone – Observational and Experimental Studies, Ph.d. afhandling, Videncenter for Allergi 2017.

<http://www.videncenterforallergi.dk/wp-content/uploads/files/ph.d-afhandlinger/phd-ferlov-schwensen.pdf>

Antibiotikaresistens

ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals, 2017.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4872/full>

Norden i samlet kamp mod antimikrobiel resistens: 12 konkrete tiltag. En hvidbog indeholdende forslag til nye nordiske initiativer, Nordisk Ministerråd 2017.

<http://norden.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A1086087&dswid=-9965>

Arbejds miljø

Ny viden i 2016 - En oversigt med udvalgte resultater fra NFAs forskning i 2016.

<http://www.arbejdsmiljoforskning.dk/da/nyheder/arkiv/~media/Boeger-og-rapporter/nyviden-160317-final.pdf>

Børn

Don't pollute my future! The impact of the environment on children's health, WHO 2017.

<http://www.who.int/ceh/publications/don-t-pollute-my-future/en/>

Inheriting a sustainable world: Atlas on children's health and the environment, WHO 2017.

<http://www.who.int/ceh/publications/inheriting-a-sustainable-world/en/>

Kemiske stoffer

Analysis of PFASs and TOF in products. TemaNord 2017:543.

<http://norden.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A1118439&dswid=-8344>

Exposure of children and unborn children to selected chemical substances, Survey of chemical substances in consumer products No. 158, Miljøstyrelsen 2017

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2017/04/978-87-93529-84-7.pdf>

Joint effects of pharmaceuticals and chemicals regulated under REACH in wastewater treatment plant effluents – Evaluating concepts for a risk assessment by means of experimental scenarios, UBA 2017.
<https://www.umweltbundesamt.de/en/publikationen/joint-effects-of-pharmaceuticals-chemicals>

Nordic programme to reduce the environmental impact of plastic, Nordisk Ministerråd 2017.
<http://norden.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A1092150&dswid=8514>

Nordic Workshop on PFASs: Outcomes. Nordiske Arbejdspapirer, 2017:913.
<http://norden.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A1120881&dswid=-3442>

Nye forureningsstoffer i perkolat fra lossepladser, Miljøprojekt nr. 1933, Miljøstyrelsen 2017.
<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2017/aug/perkolat-fra-lossepladser/>

Pesticider i kosten, Pesticidkontrol af fødevarer, 1. kvartal 2017, DTU Food 2017.
<http://www.food.dtu.dk/nyheder/nyhed?id=13BF908C-3377-4D8D-948A-CC43EE8B4682>

Pesticiders skæbne i biologiske rensningsanlæg - Litteraturundersøgelse, Miljøstyrelsen 2017.
<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2017/jul/pesticider-i-rensningsanlaeg/>

PFOA exposure and health. A review of scientific literature, Report 2017-0086, RIVM 2017.
<http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=f8595e15-e217-4b6d-accf-6eb21691d880&type=pdf&disposition=inline>

Plug the marine litter tap: A pilot study on potential marine litter sources in urban areas, TemaNord;2017:501.
<http://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:1080718/FULLTEXT01.pdf>

Report from a Nordic Seminar: Global Chemicals and Waste Governance Beyond 2020, 16-17 January 2017, in Helsinki, Finland, Nordisk Ministerråd 2017
<http://norden.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A1089028&dswid=963>

Risikovurdering af 3D-printere og 3Dprintede produkter, Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 160, Miljøstyrelsen 2017.
<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2017/jun/risikovurdering-af-3d-printere-og-3d-printede-produkter/>

Risks for human health related to the presence of pyrrolizidine alkaloids in honey, tea, herbal infusions and food supplements, Statement EFSA 2017.
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4908>

Workshop Report HBM4EU: Nordic workshop for scientists and regulatory agencies discussing HBM4EU - the European human biomonitoring initiative, Nordisk Ministerråd 2017.
<http://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:1121454/FULLTEXT02.pdf>

Luftforurening

Air Quality in the Nordic Countries and Climate Changes in the Arctic: LINKA, TemaNord 2017:542.
<http://norden.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A1113078&dswid=-3320>

Cardiovascular and respiratory effects of air pollution: application of different observational study designs and analysis approaches, Doktorafhandling, Karolinska Institutet 2017.
<https://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/45926>

LowCarbon Brændkammer, Miljøprojekt nr. 1946, Miljøstyrelsen 2017.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2017/jun/lowcarbon-braendkammer/>

Multicenter Ozone Study in oldEr Subjects (MOSES): Part 1. Effects of Exposure to Low Concentrations of Ozone on Respiratory and Cardiovascular Outcomes, HEI Research Report 192, 2017.

<https://www.healtheffects.org/publication/multicenter-ozone-study-older-subjects-moses-part-1-effects-exposure-low-concentrations>

The Particle Project 2014-2016. Scientific Report No. 233, DCE 2017.

<http://dce2.au.dk/pub/SR233.pdf>

Zoonoser

Annual Report on Zoonoses in Denmark 2016, DTU Food 2017.

<http://www.food.dtu.dk/Nyheder/Nyhed?id=01e365d9-5cab-4e53-9574-280f3bf68dba>

Andet

EEA Newsletter, juni 2017.

<http://createsend.com/t/d-37B48D88B7A5D1AC>

Miljöhälsorapport 2017, Folkhälsomyndigheten 2017.

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/m/miljohalsorapport-2017/>

Urban Green Space Interventions and Health, A review of impacts and Effectiveness, WHO 2017.

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0010/337690/FULL-REPORT-for-LLP.pdf?ua=1

Kalender 2017

Oktober

1.-4. oktober: 10th International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental health (ISBM -10), Napoli, Italien.

5.-6. oktober: 2nd International Conference on Pollution Control and Sustainable Environment, London, UK.

9.-11. oktober: 6th Beneficial Microbes Conference, Amsterdam, Holland.

11.-13. oktober: Nanosafety 2017, Saarbruecken, Tyskland.

19.-20. oktober: 12th International Conference on Environmental Toxicology and Ecological Risk Assessment, Atlanta, Georgia, USA.

23.-25. oktober: 6th International Conference on Epidemiology and Public Health, Paris, Frankrig.

November

12.-15. november: The ASM Conference on Vibrio 2017: The Biology of Vibrios, Chicago, USA.

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

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

13.-14. november: 7th European Food Safety and Standards Conference, Athen, Grækenland.

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

26.-27. november: The IRES - 179th International Conference on Food Microbiology and Food Safety (ICFMFS), Wien, Østrig.

Kalender 2018

12.-14. marts: 10th Conference of The World Mycotoxin Forum, Amsterdam, Holland.

8.-10. april: 5th International Conference on Food Security and Nutrition (ICFSN 2018), København.

9.-11. april: 2nd International Conference of the Food Allergy Forum, Amsterdam, Holland.

29. april - 4. maj: ICOH 2018: The 32nd International Congress on Occupational Health, Dublin, Irland.

7.-8. maj: 24th World Nano Conference, Rom, Italien.

22.-24. maj: Water Pollution 2018: 14th International Conference on Monitoring, Modelling and Management of Water Pollution, A Coruña, Spanien.

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
fax 72 22 74 11
e-mail hib@sst.dk

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

også hvis du bare har en god idé!