
Abstracts fra SMFs årsmøde 1997

Skimmelsvampe i bygninger.

Af Suzanne Gravesen og Peter A. Nielsen, Statens Byggeforskningsinstitut.

Der har i de senere år været mange klager over indeklimaet i vandskadede bygninger, hvor vedligeholdelse og reparation af bl.a. flade tage har været forsømt i længere tid med heraf følgende udbredte mug- og skimmelsvampeangreb.

En del af de symptomer, der rapporteres, kan diagnosticeres som luftvejsallergi eller som uspecifik overfølsomhed. Endvidere rapporteres symptomer, som muligvis kan tilskrives nogle svampes giftige stofskifteprodukter – mykotoksiner - og endelig er der klager som ved det såkaldte *sick building syndrome*.

Der vil i enhver bygning være en naturlig baggrundsbelastning af mikroorganismer, som stammer dels fra udendørs luft, dels fra de personer, der opholder sig i bygningen. I en våd bygning vil der herudover ofte være andre skimmelsvampeslægter og -arter tilstede. Sammensætningen af skimmelsvampe vil være afhængig af typen af materialer, der indgår i bygningen samt opfugtningen af denne.

Skimmelsvampes mulige helbredseffekter

Allergener: Proteiner fra skimmelsvampesporer er alle potentielle luftvejsallergener. For de fleste af de fundne skimmelslægter i de våde bygninger er allergiske reaktioner beskrevet. *Mykotoksiner* er specifikke stofskifteprodukter fra skimmelsvampe. Foruden gennem føden kan stofferne optages via åndedrætsystemet eller gennem huden. Disse stoffer er ikke-flygtige og er knyttet til sporerne eller det substrat, svampen vokser på.

Glukaner: Skimmelsvampe indeholder glukaner (bl.a. β -1-3-D-glukan) i cellevæggen. Disse er farmakologisk aktive, idet de både kan fremkalde inflammatoriske og immunologiske effekter.

Flygtige organiske stoffer fra skimmelsvampe (MVOC): Foruden de ovennævnte faste stofskifteprodukter producerer skimmelsvampene flygtige, ofte ildelugtende stoffer, under vækst. Disse kan være alkoholer, aldehyder, æstere og hydrocarboner. Udover at bidrage negativt til oplevelsen af indeluften kendes der ikke til humane effekter ved udsættelse for normale indeklimakoncentrationer.

Et tværfagligt forskningsprojekt med deltagelse fra en række institutter og laboratorier, koordineret af SBI, er netop blevet tilendebragt. Resultaterne af dette projekt kan ses i SBI-rapport 282: *Skimmelsvampe i vandskadede bygninger*. Denne undersøgelse har vist, at der i de undersøgte bygninger forekommer skimmelsvampevækst i stort omfang. De isolerede og identificerede mykotoksiner er fra andre fagområder kendte for at være immunundertrykkende og stærkt kræftfremkaldende. I indeklimasammenhænge er der behov for at få klarlagt dosis/ respons sammenhænge og at foretage en risikoanalyse af skimmelsvampenes mulige sundhedsskadelige effekter på mennesker.

Bl.a. derfor har Statens Byggeforskningsinstitut sidst i 1996, i samarbejde med en tværfaglig gruppe, udarbejdet en rammeplan for en koordineret forskningsindsats på skimmelsvampeområdet. Rammeplanen giver en oversigt over hvilke forskningsaktiviteter, der anses for nødvendige at få gennemført for at forebygge og bekæmpe skimmelsvampevækst i bygninger. I rammeplanen indgår både sundhedsmæs-

sige, mikrobiologiske og byggetekniske aspekter.

Med denne baggrund har Boligministeriet og Forskningsministeriet taget initiativ til iværksættelse af en 4-årig forsknings- og udviklingsindsats, der forventes at kunne påbegyndes primo 1998.

Litteratur:

Gravesen S, Frisvad JC, Samson RA (1994). *Microfungi*. Munksgaard.

Samson RA & al. (eds) (1994). *Health Implications of Fungi in Indoor Environments*. Air Quality Monographs, vol. 2, Elsevier, Amsterdam.

Gravesen S, Nielsen PA, Nielsen KF (1997). *Skimmelsvampe i vandskadede bygninger*, SBI-rapport 282.

Gravesen S, Schou C (1997). *Allergi og anden overfølsomhed*. Munksgaard.

Radon i boliger - hvor er vi nu?

*Af Kaare Ulbak,
Statens Institut for Strålehygiejne.*

Tidligere undersøgelser af radon i indendørs-luften i danske boliger har vist, at radon udgør den største enkeltkilde (50%) til bestråling af den danske befolkning, samt at radonkoncentrationen kan variere en faktor 100 fra bolig til bolig.

Øget risiko for senere lungekræft efter udsættelse for radon og de radioaktive henfaldsprodukter er veldokumenteret i arbejdsmiljøet (minearbejdere) og i dyreforsøg. For boligmiljøet mangler stadig store epidemiologiske undersøgelser, der endegyldigt kan besvare spørgsmålet og i givet fald give en kvantitativ vurdering af effekten. En nyligt publiceret metaanalyse af de 8 hidtil største case-control undersøgelser i boligmiljøet har vist en signifikant stigning i den relative risiko for lungekræft med stigende radonudsættelse. Resultaterne fra metaanalysen var desuden sam-

menlignelige med resultaterne fra minearbejderundersøgelserne og med den af Statens Institut for Strålehygiejne i 1987 estimerede risikofaktor for radon i danske boliger.

I forbindelse med en række nyligt afsluttede eller igangværende danske undersøgelser er der målt radonniveauer i udvalgte typer af én-familiehuse og i udvalgte geografiske områder samt undersøgt mulighederne for i praksis at reducere radon-niveauerne i eksisterende boliger. Undersøgelserne har været gennemført i et tværfagligt samarbejde (radonfysik, byggeteknik/ventilation, geologi, strålebeskyttelse) og har bl.a. involveret følgende institutioner: Forskningscenter Risø, Statens Byggeforskningsinstitut, Danmarks og Grønlands Geologiske Undersøgelser, COWI Rådgivende Ingeniører A/S, Kort- og Matrikelstyrelsen og Statens Institut for Strålehygiejne. Undersøgelserne har vist, at der i Danmark findes områder (granit, moræneler, kalk), hvor ca. 10 % af de undersøgte énfamiliehuse har radonkoncentrationer (årsmiddelværdier) på over 200Bq/m³. I et enkelt område (granit) fandtes radonkoncentrationer over 400Bq/m³ i ca. 6 % af énfamiliehuse. Undersøgelserne har også vist, at det er muligt at gennemføre tiltag, der reducerer radonkoncentrationen i danske énfamiliehuse. Aktive reduktionsmetoder, f.eks. aktivt sug under terrændæk, viste god effekt, mens passive reduktionsmetoder, f.eks. opsætning af udeluftventiler, er mindre effektive.

Bygge- og Boligstyrelsen har på baggrund af undersøgelsen af de praktiske reduktionsmetoder udarbejdet pjecen *Radon og énfamiliehuse*, der kan fås ved henvendelse til biblioteker og kommuner. I det kommende bygningsreglement forventes medtaget anbefalinger om ved hvilke radonniveauer, der bør gennemføres forbedringer med henblik på at reducere radonindholdet i en bolig.

Reproduktionsforstyrrelser hos mænd: Miljømæssige aspekter.

Af Niels E. Skakkebæk, Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet.

Gennem de sidste fem år har der været stigende interesse for publikationer om trends med hensyn til forekomst af visse abnormiteter i de mandlige reproduktionsorganer, inkl. kryptorkisme, hypospadi og testikkelkræft samt nedsat sædkvalitet. I foredraget gennemgås den nyere litteratur om sædkvalitet hos mænd i normalbefolkningen, og der lægges vægt på kontroversielle forhold. Det beskrevne fald i sædkvalitet, som er registreret i nogle lande, kobles ifølge en hypotese til en observeret kraftig stigning i antallet af mænd, som får testikkelkræft. Der lægges endvidere vægt på behovet for prospektive undersøgelser og udvikling af biomarkører, som bl.a. kan finde anvendelse ved karakterisering af de subpopulationer, som indgår i de videnskabelige undersøgelser.

I flere vestlige lande, inkl. Danmark, fokuseres på de såkaldte "hormone disrupters" som en mulig ætiologisk faktor. Disse stoffer, som findes udbredt i miljøet, har både østrogenlignende og antiandrogenlignende effekter. Der findes efterhånden flere internationale rapporter (inkl. nedenstående) om problemerne. Disse indeholder ikke blot beskrivelser af problemernes omfang, men tager også stilling til nødvendigheden af ny forskning for at afklare problemernes omfang og den hypotetiske rolle, som "hormone disrupters" måtte spille. Nedenstående artikel og anden litteratur om emnet kan rekvireres hos forfatteren.

Litteratur:

Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guilette LJJ, Jégou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers H, McLachlan JA, Meyer O, Müller J, Rajpert-De Metz E, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J, Skakkebæk NE: Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspec Suppl* 104: 741-803, 1996.

Aktiviteter i "Forskningscenter for østrogenlignende stoffer" samt en oversigt over effekter i det akvatiske miljø.

Af Poul Bjerregaard, "Forskningscenter for østrogenlignende stoffer", Odense Universitet.

Arbejdet i "Forskningscenter for østrogenlignende stoffer" er organiseret i fem projekter, hvori 10 forskellige institutioner deltager. Nedenstående liste med projekttitlerne antyder forskningsområderne, ligesom projektledere og deltagende institutioner er nævnt.

- Vitellogenin som biomarkør ved screening for kemikaliers østrogene effekt: Induktion af vitellogenin, reproduktion og kønsudvikling. P. Bjerregaard, Biologisk Institut, Odense Universitet.
- Kvantitative analyser af hormonlignende stoffers effekter på dyrs seksualadfærd. E. Baatrup, Biologisk Institut, Aarhus Universitet.
- Udvikling af reproduktionsscreeningstest med krebsdyr til påvisning af stoffer med hormonlignende effekter. K.O. Kusk, IMT, DTU, & B.H.-Sørensen, Farmaceutisk Højskole.
- Hormonlignende stoffers forekomst og virkning på reproduktionen. I. Udvikling af korttidstests. II. Validering af korttidstests og udvikling af biomarkører. N. E. Skakkebæk, Afdeling for Vækst & Reproduktion, Rigshospitalet, & P. Grandjean, Miljømedicin, Odense Universitet.
- Hormonlignende stoffers påvirkning af gonadernes kønsudvikling og tab af køns-celler. A.G. Byskov, Reproduktionsbiol. Lab., Rigshospitalet, N. Tommerup, Inst. Med. Biokemi & Genetik, Københavns Universitet., Greve, KVL, & L.G. Westergaard, Fertilitetsklinikken, OUH.

Effekter i det akvatiske miljø

De fleste af de undersøgelser, der omfatter fisk, betjener sig enten af dannelsen af ægliggende strukturer i testiklerne eller dannelse af vitellogenin hos hanfisk som biomarkør for østrogen virkning.

Det er i laboratorieforsøg vist, at udsættelse for tertiær oktylphenol kan forårsage kønsskift hos tidlige stadier af hankarper, at udsættelse for teknisk nonylphenol medfører dannelse af testisova hos risfisk og at behandling med grenede (men ikke ugrenede) alkylphenoler, bisphenol A, butylbenzylphthalat, o,p-DDT og methoxychlor kan inducere dannelsen af vitellogenin hos forskellige fiskearter.

I felten er det vist, at induktion af vitellogenindannelse hos hanfisk ikke kun er et britisk fænomen, idet det tillige er observeret i vandløb i Tyskland, Norge og USA. I England er den østrogene effekt nu også konstateret i kystnære havområder. Foreløbige undersøgelser tyder på, at den østrogene virkning af det danske spildevand er langt lavere end den, der er registreret i bl.a. det engelske.

Den østrogene virkning i det engelske spildevand tilskrives visse steder indholdet af alkylphenoler og andre steder indholdet af østradiol, østron og ethinyløstradiol. Foreløbige masseberegninger har antydnet, at spildevandets indhold af østrogener kan forklares ved kvinders naturlige udskillelse; udskilte østrogenkonjugater dekonjugeres tilsyneladende meget hurtigt ved mikrobiel aktivitet. En hypotese om, at østrogen i spildevandsslam ved mikrobiel aktivitet kan syntetiseres ud fra kolesterol, er dog også under afprøvning i England.

Det er endnu langt fra afklaret, om udsættelse for østrogener eller østrogenlignende stoffer har negative konsekvenser for flodernes fiskebestande.

Det synes nu godtgjort, at tributyltins maskuliniserende effekt på bl.a. hunsnegle skyldes

stoffets hæmning af aktiviteten af den aromatase, der omsætter testosteron til østrogen.

Levnedsmiddelrelaterede stoffer med mulige hormonforstyrrende effekter.

*Af Jens-Jørgen Larsen,
Veterinær- og Fødevarerdirektoratet.*

De senere års fund af forstyrrelser i forplantningsevnen hos mennesker og vildtlevende dyr i en række lande har initieret en øget forskningsindsats til belysning af forekomsten af disse forstyrrelser og af deres årsag. En særlig opmærksomhed har været rettet mod ændringer i kønsudviklingen hos drenge og fertiliteten hos mænd, hvor årsagen til disse ændringer sandsynligvis skal findes i en hormonel forstyrrelse i fosterlivet og/eller den tidlige barndom.

Undersøgelserne, der omfatter både *in vitro* studier og *in vivo* forsøg på dyr og mennesker, vanskeliggøres imidlertid af kompleksiteten i vores organisme og i miljøet samt af vores eksponering for et meget stort antal vidt forskellige kemikalier med potentielt hormonforstyrrende effekter.

Kemikalier eller deres metabolitter med hormonforstyrrende effekter er påvist inden for flere stofgrupper, f.eks. phytoøstrogener, chlorholdige pesticider, polychlorerede biphenyler (PCB), dioxiner og furaner, alkylphenoler og phthalater. Andre eksempler er bisphenol A, som indgår i en række plastmaterialer og anti-oxidanten butylhydroxyanisol (BHA).

Problemerne i reproduktionsundersøgelser af kemikalier med mulige hormonforstyrrende effekter på mennesker og dyr øges yderligere af stoffernes forskellige biologiske tilgængelighed, mange mulige virkningssteder og virkningsmekanismer som receptor agonisme og receptor antagonisme samt ændret metabolisme p.g.a. enzyminduktion og af mulighederne for additive og synergistiske effekter.

De levnedsmiddelrelaterede stoffer kan enten stamme fra råvarerne, levnedsmidlernes forædling eller deres emballage. Det er kun et lille antal af de mange stoffer, som mennesker og dyr eksponeres for, der er undersøgt for hormonlignende effekter. Det er sandsynligt, at mange hormonlignende stoffer endnu ikke er identificeret, selvom man må antage, at kemikalier med en kraftig østrogenvirkning eller anden påvirkning af kønshormonerne, og som er undersøgt i flergenerations dyreforsøg, allerede er blevet afsløret.

De stoffer, som underkastes en obligatorisk testning, herunder reproduktionsstudier før markedsføringen, omfatter tilsætningsstoffer og pesticider samt nye kemiske stoffer og produkter, som er introduceret inden for EU i større mængder siden begyndelsen af 80'erne.

Trends in sex-ratio, testicular cancer and male reproductive hazards: are they connected?

*Af Henrik Møller,
Center for Registerforskning.*

In the last few decades, the male proportion of newborn babies has been decreasing in several populations. The changes are very small and without practical importance *per se*, but the underlying biological mechanisms are not known. In the same period, testicular cancer incidence has increased, and there have been indications of decreasing sperm counts in men in several populations. The available knowledge on factors that influence the sex-ratio in humans supports the idea that an excess of girls in the offspring of a man may be an indicator of reproductive hazards. Data from a Danish case-control study show strong associations between testicular cancer, low fertility and a low M:F sex-ratio in the offspring. It is proposed as a hypothesis that there may exist common aetiological factors for testicular cancer, low fertility and low offspring sex-ratio, and that a search for the causal factors involved may focus on agents that can act pre-

nately to disrupt the normal development and differentiation of the male reproductive organs.

Luftkvalitet og befolkningseksposering.

Af Ole Hertel, Finn Palmgren og Steen Solvang Jensen, Danmarks Miljøundersøgelser.

Hovedparten af Europa's befolkning bor i dag i tætbefolkede byområder, hvor luftforurening fra specielt trafik kan have indflydelse på befolkningssundheden. Dette har, specielt i udlandet, ført til gennemførelsen af en række epidemiologiske undersøgelser. I de senere år har der også i Danmark været en stigende fokus på effekterne af human eksponering for luftforurening. Det foreliggende indlæg giver en gennemgang af det arbejde, som pågår på DMU med udvikling og anvendelse af forskellige værktøjer til belysning af befolkningseksposering for luftforurening.

Luftkvalitetsmålinger i danske byer foregår i det Landsdækkende Luftkvalitetsmåleprogram (LMP), som forestås af DMU, og i Københavnsområdet suppleret med Hovedstadsområdets Luftovervågningsenhed (HLU), som forestås af Miljøkontrollen i København. I disse programmer måles forureningsniveauer i trafikerede gader og baggrundsluften (over tagniveau) i København, Odense og Aalborg.

Luftkvalitetsniveauerne i byområder varierer betydeligt i tid og sted. Det sidste gælder fra gade til gade såvel som inden for den enkelte gade, hvor niveauerne til et givet tidspunkt kan være op til en faktor 6 forskellige på to over for hinanden beliggende fortove.

Målinger af luftkvalitet kan ikke udføres alle steder, og endvidere er der behov for vurdering af effekten af f.eks. forskellige tiltag gennem scenarieundersøgelser. Derfor suppleres målingerne inden for LMP med beregninger bl.a. med DMU's gadeluftkvalitetsmodel OSPM (Operational Street Pollution Model). OSPM er blevet testet mod luftkvalitetsmålinger i en række lande, og har i den forbindelse vist sig

som et stærkt værktøj til kortlægning af luftkvalitetsniveauer i bygader.

I forbindelse med bl.a. det Strategiske Miljøforskningsprogram er der på DMU arbejdet med at udvikle egentlige eksponeringsmodeller baseret på kortlægninger med OSPM. I forbindelse med et samarbejdsprojekt mellem DMU og Arbejdsmiljøinstituttet blev det vist, at OSPM kunne reproducere de målte eksponeringsniveauer for Københavnske Buschauffører og Postbude i deres arbejdsmiljø. I et andet projekt, koordineret af Kræftens Bekæmpelse, blev OSPM anvendt til at bestemme eksponering af børn i forbindelse med en undersøgelse af mulige sammenhænge mellem eksponering for luftforurening fra trafik og udviklingen af børnekræft. Endelig er et ph.d.-projekt vedrørende udviklingen af befolkningseksponeringsmodeller under gennemførelse på DMU (ved Steen Solvang Jensen).

I det foreliggende indlæg vil der specielt blive lagt vægt på at beskrive de på DMU-ATMI anvendte metoder til studier af luftkvalitet og human eksponering.

"Er luftforureningen i Køge et sundhedsproblem?" En embedslægeassistents personlige oplevelse af en stor og kompliceret miljøsag.

*Af Birgitte Barfod,
Embedslægerne i Roskilde.*

Embedslægeinstitutionens deltagelse i forbindelse med forskellige undersøgelser af luftforureningen i Køge omtales.

Embedslægeassistenten gennemgår kort, kronologisk sin oplevelse af den store og komplicerede miljøsag, herunder hvorledes resultater fra rapporter kan læses forskelligt af forskellige involverede.

Nogle af resultaterne fra dels Embedslægeinstitutionens undersøgelser, dels den store undersøgelse fra DMU trækkes frem, og der nævnes eksempler på, at forløbet af en sag kan

kompliseres, når forskellige interesser er involveret.

Der er ikke noget endegyldigt svar på spørgsmålet om luftforureningen i Køge er et sundhedsproblem, men sagen har rejst mange spørgsmål, herunder:

- Kan vi regne med, at gældende B-værdier med deres indbyggede sikkerhedsfaktorer, hvis de overholdes, sikrer os imod påvirkning af sundheden?
- Hvornår skræmmer vi borgerne unødigt, og hvornår forholder vi dem viden?
- Giver det grund til overvejelse i Danmark, at lederen af den miljømedicinske sektion ved Boston University David Ozonoff har den opfattelse, at embedslæger i USA har lavt aktivitetsniveau med hensyn til risikovurderinger, fordi de modtager trusler fra virksomhederne?
- Hvor går grænsen mellem risikovurdering og risikohåndtering?
- Er forureningen i Køge "As Low As Reasonable Achievable"?

In vitro og in vivo østrogen aktivitet af flavonoider fra frugt og grønt. Vigtigheden af biotilgængelighed og metabolisme.

*Af Vibeke Breinholt, Alireza Hossaini,
Connie Brouwer og John Larsen.
Veterinær- og Fødevarerdirektoratet.*

Den østrogenerne aktivitet af treogtyve levnedsmiddelrelevante flavonoider blev testet i en rekombinant gærassay, der udtrykker den humane østrogenreceptor, og i humane østrogenafhængige MCF7 brystcancer celler. Næsten 2/3 af de undersøgte flavonoider inducerede et signifikant østrogenrespons i begge screenings-systemer. De mest østrogenerne flavonoider var apigenin (4',5,7-trihydroxyflavon), kaempferol (3,4',5,7-tetrahydroxyflavon), naringenin (4',5,7-trihydroxyflavon), de fire isoflavono-

noider: genistein (4',5,7-trihydroxyisoflavon), daidzein (4',7-dihydroxyisoflavon), biochanin A (5,7-dihydroxy-4'-methoxyisoflavon), equol (4'-methoxy-7-hydroxyisoflavon) og chalconen phloretin (2',4,4',6'-tetrahydroxydihydrochalcon). EC₅₀ værdierne for de mest potente stoffer lå mellem 0.1 og 25 µM. Med undtagelse af biochanin A var tilstedeværelsen af 4'-hydroxygruppen (4-positionen på phloretin) den primære bestemmende struktur for, hvorvidt flavonoidet var østrogen eller ej.

Nogle af de mest potente østrogene stoffer, identificeret i *in vitro* undersøgelserne, blev ligeledes testet i ikke-kønsmodne hunmus for at undersøge stoffernes *in vivo* østrogen aktivitet. En forøgelse af uterusvægten hos ikke-kønsmodne hunmus er et hyppigt anvendt mål for stoffers *in vivo* østrogen aktivitet. Kaempferol og apigenin (500mg/kg b.w/ dag), givet med mavesonde i 5 dage, havde ikke nogen effekt på uterusvægten. Equol, genistein, naringenin og coumestanen, coumestrol, derimod, inducerede en signifikant øgning af uterusvægt hos de eksponerede i forhold til kontroldyr.

Eftersom biotilgængelighed og metabolisme spiller en betydelig rolle for stoffers *in vivo* østrogen aktivitet, administrerede vi desuden nogle af de mest potente flavoøstrogener til hunmus, og undersøgte tilstedeværelsen af modersubstansen og eventuelle metabolitter i urin og fæces. Metabolitterne blev analyseret på HPLC og identificeret på grundlag af retentionstider, UV-spektre, eller ved hjælp af LC-MS og NMR. Resultaterne viste, at de undersøgte flavonoider blev optaget i vidt forskelligt omfang. Således blev næsten 100% af en enkelt dosis equol genfundet i urinen, hvorimod kun 50% af genistein, i form af konjugater og metabolitter, blev genfundet i urinen efter 24 timer. Genfindelsesprocenten for biochanin A i urin var mindre end 15%. Generelt tyder det på, at isoflavonoider er lettere absorberet end flavonoider tilhørende andre undergrupper, som f.eks. apigenin, kaempferol og naringenin, hvor mindre end 10% af den administrerede dosis kunne genfindes i urinen. Af metabolitmønstret fremgik det desuden, at nogle af

isoflavonoiderne metaboliseres til stoffer med et højere østrogen potentiale end udgangsstoffet. Eksempelvis blev daidzein omdannet til equol, og genistein blev dannet ved metabolisme af biochanin A. Flavonoiderne apigenin, kaempferol og naringenin blev derimod omdannet til forbindelser med et lavere østrogenpotentiale. For eksempel blev naringenin metaboliseret til eriodictyol (3',4',5',7-tetrahydroxyflavanon) og hesperetin (3',5,7-trihydroxy-4'-methoxyflavanon), der begge er langt mindre østrogene end udgangsstoffet naringenin. Denne undersøgelse tyder således på, at både biotilgængelighed og metabolisme kan være medvirkende faktorer til de observerede forskelle i østrogen aktivitet *in vivo* og *in vitro* af flavonoider fra forskellige undergrupper.

[Design for Golf-undersøgelsen - en epidemiologisk tværsnitsundersøgelse.](#)

Af Bernadette Guldager, Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik, Bispebjerg Hospital.

Den 2. august 1990 blev Kuwait angrebet og besat af irakisk militær. Derfor opstillede FN en international koalitionsstyrke på ca. 800.000 mand. Hovedparten af denne styrke var amerikanere (697.000), hertil 50.000 britere, mens de resterende kom fra forskellige lande, som f.eks. Frankrig. Det militære modangreb begyndte den 17. januar 1991 og blev afsluttet relativt kort tid efter i forbindelse med våbenhvilen den 27. februar 1991.

Knap 1000 danskere har været udstationeret i Golf-området, de fleste har dog først opholdt sig i området *efter* krigen, d.v.s. i den efterfølgende fredsbevarende periode, hvor militære og civile personer deltog ved etablering af fred og genopbygning.

I USA og England har der været en stigende interesse for eventuelle helbreds-mæssige følger, som synes at knytte sig til opholdet i Golf-området. Nogle Golfkrigs-veteraner har frembudt veldefinerede sygdomme, mens andre har frembudt et uspecifikt, broget sygdomsbillede, der øjensynlig ikke umiddelbart har kunnet

lade sig klassificere efter gældende diagnosekriterier. Denne tilstand, som af nogle benævnes (Persian) Gulf War Syndrome, Desert Storm Illness eller Golf Syndrom, skulle især være karakteriseret ved uspecifikke symptomer, som f.eks. træthed, hovedpine, svækket korttidshukommelse, søvnforstyrrelser, irritabilitet, intermitterende feber, luftvejslidelser samt gener fra led, muskler og hud. Det er imidlertid uafklaret, om der er tale om en egentlig selvstændig sygdoms enhed (viral infektion?, andet?), eller om helbredsklagerne kan relateres til én eller flere specifikke eksponeringsforhold, som f.eks. arbejdsbetinget stress, vaccinationer, kemikalier, insekticider, drikkevand, fødevarer, infektioner, insektstik, håndtering af døde hunde, sandstorme, røg fra brændende olieklæder, arbejdsulykker el. lign.. Teoretisk kunne man forestille sig, at der blandt de udstationerede landes personer kunne være forskel i f.eks. helbredsforholdene før og efter opholdet i Golfen, forskel i kulturel baggrund, genetiske forhold, rekrutteringsmåde, vaccinationsprogrammer, eksponeringsforhold etc.

Ingen af de franske deltagere synes at have pådraget sig helbreds mæssige gener som følge af opholdet i Golfen. Men på baggrund af internationale undersøgelsesresultater vedrørende helbredsforhold hos Golf-veteraner i USA blev der i 1996 vakt interesse for, om danske deltagere, som havde gjort tjeneste i Golf-området umiddelbart før, under og/eller efter krigen, kunne have pådraget sig helbreds mæssige følger.

Herefter har Forsvarets Sundhedstjeneste sammen med Udenrigsministeriet, Beredsskabsstyrelsen, Dansk Røde Kors og Folkekirkens Nødhjælp bedt Arbejdsmedicinsk Klinik, Bispebjerg Hospital, om at foretage en egentlig arbejdsmedicinsk helbredsundersøgelse af alle de udsendte, d.v.s. såvel militære som civile deltagere. Formålet med helbredsundersøgelsen er at belyse en eventuel sammenhæng mellem en operativ deltagelse i Golf-området og den aktuelle helbredstilstand blandt de danske deltagere.

Undersøgelsen er en epidemiologisk tværsnitsundersøgelse, der inkluderer personer, som har opholdt sig i området i den pågældende periode, men i modsætning til udenlandske undersøgelser inkluderer den danske undersøgelse tillige en kontrolgruppe, d.v.s. tilfældigt udvalgte ansatte, som ikke var i Golf-området i det pågældende tidsrum.

Helbredsundersøgelsen, der naturligvis er frivillig, blev påbegyndt i februar måned og forventes afsluttet ultimo 97. Det forventede antal personundersøgelser udgør ca. 1000.

Reaktive specier i indeklimaet – Ny forklaringsmodel for indeklimagenener.

*Af Peder Wolkoff,
Arbejds miljøinstituttet,
Indeklimaafdelingen.*

VOC'er ifølge WHO er defineret som organiske stoffer med kogepunkt mellem ca. 50-260°C; bemærk, at dette interval er kunstigt valgt ud fra en effektvurdering, fordi VOC'ernes fysiologiske egenskaber kun i mindre grad afhænger af deres kogepunkt. VOC'er er allestedsnærværende i indeklimaet; de væsentligste kilder til dem er byggematerialerne, menneskelige aktiviteter samt udeluften. Opmærksomheden de sidste 20 år har fokuseret på måling af VOC'-erne i indeklimaet og i byggematerialers afgang, fordi de i høje koncentrationer kan være slimhindeirriterende i øjne og luftvejene, og nogle har selv i lave koncentrationer givet anledning til lugtgener. Det har derfor implicit været antaget, at VOC'erne kan være medvirkende årsag til øget indeklimasyge, trods deres generelt lave niveauer i indeklimaet; niveauer som ligger betydeligt under kendte slimhindeirritationsestimater (bestemt ved en dyreeksperimentel model), men i flere tilfælde i niveauer over deres tilsvarende lugttærskler. (Nyeste forskning inden for lugt/irritationsperception har vist, at lugt kan være medvirkende til en sænkning af slimhindeirritationstærskler).

Formaldehyd er en gasformig VOC. Selvom der i forbindelse med kontrolforanstaltninger af træmaterialers formaldehydemission er sket en generel reduktion i formaldehyds forekomst i indeklimaet og i afgangning fra træprodukter, er det vanskeligt at se et tilsvarende fald i klageprocenten over indeklimasorgen. Det er derfor nærliggende at se på andre kilder, som medvirkende årsag til indeklimasorgen, for alt andet lige er det sandsynligt, at luftforureningen i en eller anden form er medvirkende årsag til en forværring af det oplevede indeklima.

For eksempel har der ikke været fokuseret på de uorganiske oxidanter, som ozon og nitrogenoxider, sandsynligvis fordi deres koncentrationer i indeklimaet generelt, især ozons, har været så lave, at deres påvirkning af indeklimaet/luftkvaliteten blev vurderet som ringe.

Nyere undersøgelser peger imidlertid på, at kemiske reaktioner mellem VOC'er og oxidanter, f.eks. ozon, foregår i indeklimaet. Reaktio-nerne kan være ansvarlige for øget indeklimasorge. VOC'erne, der reagerer med ozon har en umættet struktur, f.eks. terpenier fra citrusolier, men byggematerialer med umættet polymerstruktur reagerer også, under dannelse af slimhindeirriterende stoffer. De fleste af disse stoffer, har enten et lavt irritationsestimat eller sandsynligvis en lav lugttærskel.

Både felt- og laboratorieundersøgelser peger også på, at der endnu kun er målt på relativt inaktive stoffer i indeklimaet, og at ikke kun slutprodukterne af de kemiske reaktioner, men også de mellemprodukter (der har tilstrækkelig levetid) kan forårsage gener i luftvejene. Det betyder, at de traditionelt målte VOC'er i indeklimaet i mindre grad er ansvarlige for slimhindeirritation, men nok i forhold til påvirkning af luftkvaliteten, fordi deres koncentrationer kan ligge over deres lugttærskler. Reaktio-nerne og dermed slutprodukternes dannelser er delvis afhængige af temperaturen og den relative fugtighed, der begge er vigtige parametre, der i sig selv påvirker den selvoplevede luftkvalitet. Reaktionsprodukterne, som dan-

nes, kan også transporteres ned i luftvejene via adsorption på støvpartikler.

Flere epidemiologiske studier har vist en sammenhæng mellem klageprocent, især øjen- og luftvejsirritation, og brugen af kontormaskiner. Det er kendt, at disse afgiver ozon foruden diverse andre luftforureninger. Der er også studier, der har påpeget en vis sammenhæng mellem klageprocent og dels summen af forsvundne VOC'er i indeklimaet og dels formaldehyds forekomst. Og en epidemiologisk undersøgelse viste, at især kontormedarbejdere og skovarbejdere på dage med høje ozonkoncentrationer ($> 50 \mu\text{g}/\text{m}^3$) i forhold til dage med et lavere ozonindhold ($< 50 \mu\text{g}/\text{m}^3$) havde en højere nasalmodstand end andre grupper. Årsagen til dette forklares ved dels reaktioner mellem ozon og byggematerialeoverflader og afgangning derfra, dels reaktioner mellem terpenier fra træ og umættede kulbrinter fra motorsavsarbejdet.

Indeklimaafdelingen har fået støtte fra Arbejds miljøfondet til at undersøge om blandinger mellem umættede VOC'er og ozon er mere slimhindeirriterende end stofferne enkeltvis. Projektet forventes afsluttet til efteråret 1998.

Litteratur:

Baker, H. (1997) "Chemical Warfare at Work", New Scientist, 21 June 1997, p. 30-35.

Clausen, P.A., Wolkoff, P. "Degradation Products of Tenax TA Formed During Sampling and Thermal Desorption Analysis: Indicators of Reactive Species Indoors", Atmos. Environ., 31 (1997) 715-725.

Wolkoff, P., Clausen, P.A., Jensen, B., Nielsen, G.D., Wilkins, C.K. "Are We Measuring the Relevant Indoor Pollutants?", Indoor Air, 7 (1997) 92-106.

In vitro metoder til identifikation af kemiske risikofaktorer.

*Af Eva Selzer Rasmussen,
Veterinær- og Fødevarerdirektoratet.*

Der findes ikke offentligt tilgængelige toksikologiske data for ca. 75% af de eksisterende kemiske stoffer, og for mange af de resterende stoffer savnes der data for specielt subakutte og kroniske effekter. Anvendelse af data fra analoge stoffer og kvantitative strukturaktivitetsrelationer (QSARs) spiller derfor en betydningsfuld rolle ved identifikation af mulige kemiske risikofaktorer, og i den praktiske risikovurdering på forskellige områder. QSARs forekommer specielt at være lovende til brug ved forudsigelse af miljømæssige effekter og aspekter vedr. lokalirritation. De eksisterende OECD guideline forsøg, der bruges til human-toksikologiske risikovurderinger er hovedsageligt baserede på brug af dyreforsøg, men alternative metoder bliver i stigende grad anvendt. Igennem en længere periode er der indvundet erfaringer ved brug af bakterielle systemer og celler fra pattedyr til screening for kræftfremkaldende effekter. For at reducere testningen af stærkt irriterende og ætsende stoffer i dyreforsøg, bruges der indledende en række fysisk-kemiske parametre og data fra *in vitro* forsøg. Mange forskellige *in vitro* tests bruges i dag af industrien til identificering af ikke-irriterende og stærkt irriterende stoffer. Forskellige nationale myndigheder accepterer *in vitro* resultater til klassificering og mærkning af stærkt øjenirriterende stoffer, men ingen *in vitro* test for denne type effekt er endnu internationalt accepteret. Resultater opnået i en lang række nationale og internationale programmer for validering af *in vitro* tests for øjenirritation præsenteres, og problemer omkring validering og accept af alternative test metoder vil blive diskuteret.

Miljøovervågning gennem sundhedsmæssige miljøindikatorer.

Af Anne Rindel, Stadslægen, og Arne Scheel Thomsen, Embedslægeinstitutionen for Københavns Amt og Frederiksberg.

Indsatsen mod sundhedsskadelige forureningsstoffer i miljøet reguleres typisk v.h.j.a. grænseværdier for stoffernes forekomst i forskellige medier som vand, luft, fødevarer m.v. Disse grænseværdier fastsættes efter bestemte procedurer og har til formål at sikre mod skadevirkninger, men der inddrages også administrative og økonomiske overvejelser. Overholdelse af sådanne grænseværdier kan således ikke altid siges at sikre mod skadevirkninger. Endelig forekommer der i større eller mindre udstrækning overskridelser af grænseværdier, således at vi i dagligdagen udsættes for stoffer i koncentrationer, der kan virke skadelige.

Erfaringen viser, at indsatsen over for de skadelige stoffer ofte styres af, hvad der pludselig bliver opmærksomhed omkring, mere end af hvor stor den sundhedsmæssige gevinst vil blive. Der er derfor både internationalt og nationalt en stigende interesse for også at inddrage et kvantitativt sundhedsmæssigt aspekt ved prioritering af indsatsen mod sundhedsskadelige forureninger i miljøet. Det er imidlertid sjældent muligt umiddelbart at fastslå virkningernes omfang. Der mangler oplysninger om mange stoffers giftighed, dosis-effekt-forhold, kombinationsvirkninger, koncentrationer forskellige steder og befolkningens varierende eksponering for stofferne. WHO m.fl. har behandlet problemstillingen i forskellige rapporter, som bl.a. giver forslag til hvilke indikatorer, man bør følge på miljøområdet, og herunder inddrage kvantitative aspekter.

Med udgangspunkt i embedslægeinstitutionernes forpligtelse til at følge sundhedsforholdene i området blev der i 1996 dannet en arbejdsgruppe med repræsentanter for Stadslægen, Embedslægeinstitutionen for Københavns amt og Frederiksberg, Miljøkontrollen i København, Københavns amts tekniske forvaltning

og Miljø- og Levnedsmiddelkontrollen på Frederiksberg. Arbejdsgruppen satte sig som overordnet mål at beskrive miljøforureningens sundhedsskadelige effekt hos hovedstadsområdets befolkning med det formål at styrke mulighederne for en prioriteret forebyggende indsats på miljøområdet.

Ud fra WHO's rapporter er det som et delprojekt besluttet at afgrænse problemstillingen til en beskrivelse af virkningen af luftens forurening med 6 bestemte stoffer/stofgrupper, nemlig partikler, nitrogendioxid (NO₂), svovldioxid (SO₂), ozon (O₃), benzen og polyaromatiske hydrocarboner (PAH'er). For at arbejdet skulle have et realistisk omfang er der taget udgangspunkt i foreliggende litteraturgennemgange og eksisterende målinger. Arbejdsgruppen er i gang med at gennemgå stofferne ud fra den aktuelle viden om luftkoncentrationerne i hovedstadsområdet og den basale viden om stoffernes sundhedsskadelige effekt. I det omfang, det er muligt, vil der ud fra viden om dosis-effekt-sammenhænge blive foretaget kvantificering af skadevirkningerne. Disse beregninger er behæftet med en ikke ubetydelig usikkerhed, og det er tit nødvendigt at foretage skøn.

Det er dog arbejdsgruppens opfattelse, at delprojektet er af interesse for politikere, administratorer og borgere, der beskæftiger sig med miljøspørgsmål. Selv om vurderingerne vil blive justeret i takt med ny viden på området, vil de aktuelle grove vurderinger dog kunne give et fingerpeg om, hvorledes indsatsen bør prioriteres.

Såfremt dette redskab viser sig at have interesse, er det planen, at arbejdsgruppen vil udvide vurderingerne med andre stoffer og andre forureningsmedier, ligesom de allerede foretagne vurderinger vil blive opdateret. På længere sigt vil forhold af særlig interesse kunne udpeges som de indikatorer, der bør følges fremover.

Miltbrand, biopesticid og levnedsmiddelforgiftning – én og samme bakterie?

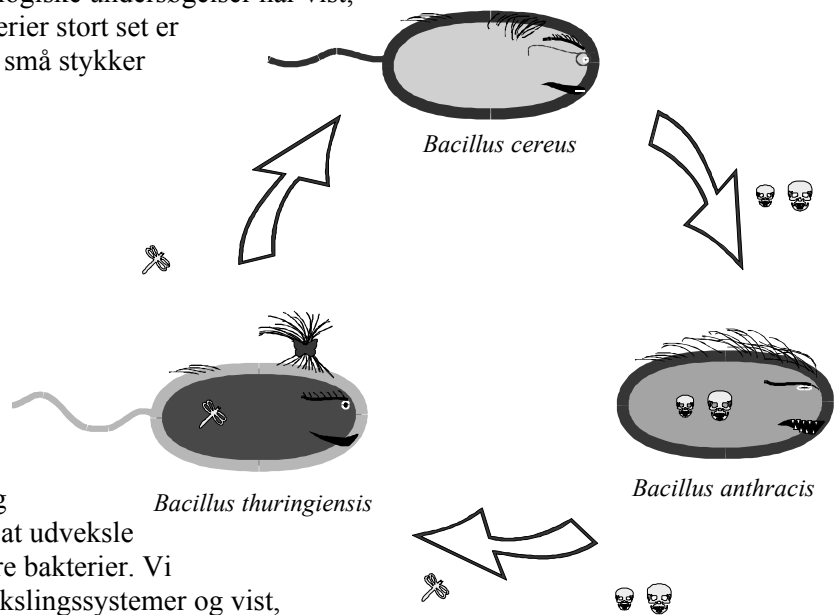
Af Lars Andrup,
Arbejds miljøinstituttet.

Den første bakterie, som éntydigt blev identificeret som årsag til en bestemt sygdom var *Bacillus anthracis*. Robert Koch isolerede i 1876-77 denne bakterie fra dyr, som døde af miltbrand, rendyrkede den og genskabte sygdommen i forsøgsdyr ved anvendelse af den rendyrkede stamme. Denne tilgang blev senere til de berømte Koch's postulater. Det var endvidere *Bacillus anthracis*, som Pasteur nogle år senere svækkede så den kunne anvendes som den første bakterielle vaccine. *Bacillus anthracis* er vedblevet at være en uhyre interessant bakterie. Den er involveret i biologisk krigsførelse, er årsag til forskellige arbejdsmiljømæssige sygdomme (f.eks. *woolsorters disease*; en dødelig lungeinfektion); endelig har den en lang række medicinske, veterinære og miljømæssige aspekter.

Bacillus cereus er en relativ velkendt årsag til levnedsmiddelforgiftning. De enterotoksiner, som er ansvarlige for symptomerne, er først for nyligt blevet delvist identificeret. Der er ikke tale om meget potente stoffer; der skal således typisk over en million bakterier til at give en forgiftning.

Bacillus thuringiensis har vist sig at være en trofast allieret i kampen mod skadelige insekter, idet den producerer nogle stoffer, som er yderst toksiske for visse insektlarver. Det er dyrere at fremstille og anvende insektbekæmpelsesmidler baseret på *Bacillus thuringiensis* (biopesticider) end at benytte de traditionelle kemiske midler, men når biopesticiderne alligevel er interessante, skyldes det blandt andet, at forekomsten af resistente insekter er meget lav, at der ikke er nogen forurening ved brugen, at biopesticiderne ikke er skadelige for andre dyr, og at de er simple at fremstille.

Nye genetiske og molekylær-biologiske undersøgelser har vist, at kromosomerne i disse tre bakterier stort set er identiske. Men *plasmiderne* – de små stykker selvstændigt DNA – afgør de *patogene egenskaber*. Den eneste forskel på *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus* og *Bacillus thuringiensis* er, tilsyneladende, deres indhold af plasmider! Og disse plasmider kan, ved *naturlig gensplejsning*, overføres mellem bakterier.



På Arbejds miljøinstituttet har vi studeret *Bacillus thuringiensis* og *Bacillus cereus* og deres evne til at udveksle DNA med hinanden og med andre bakterier. Vi har opdaget flere nye DNA-udvekslingssystemer og vist, at nogle få plasmidholdige bakterier kan ”spredde” dette plasmid til milliarder af plasmidløse bakterier på nogle timer. Indsigt i bakteriers evne til at udveksle DNA er værdifuld information ved risikovurderinger af gensplejsede bakterier og for forståelse af f.eks. fremkomsten af antibiotika-resistente bakterier.