
miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed Formidlingsblad 19. årgang, nr. 3, december 2013

Læs om

en mulig forklaring på partikelforårsaget hjerte-kar-sygdom

exposure to ultrafine particles in Danish homes

MINERVA: Arbejdsmiljø og reproduktion

abstracts fra temadag om fødevarebårne sygdomme

Se også

Kalender 2014

Indhold

Akutfaserespons i lungerne –
en mulig mekanistisk forklaring på
partikelforårsaget hjerte-kar-sygdom 3

Exposure to ultrafine particles in
Danish homes. 12

MINERVA: Arbejds miljø og
reproduktion - forskernetværk,
databaser og analytisk
epidemiologiske studier..... 17

Afsluttende konference for et EU-
rammeprojekt om klimaforandringer,
miljøkontaminanter og fertilitet 26

Abstracts fra temadag om
fødevarerborne sygdomme 27

Miljø og sundhed

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

Udgives af:

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Viden-
skabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Redaktion:

Jens Peter Bonde (ansv)
Steffen Loft
Tina Kold Jensen
Ulla Vogel
Hilde Balling

19. årgang, nr.3, december 2013.

Eftertryk mod kildeangivelse.

ISSN elektronisk 1601-4146
<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms1303.pdf>

Julemad, julelys og gaver

Redaktionen ønsker i årets sidste blad at takke læserne for jeres støtte! Vi vil ligeledes benytte lejligheden til at ønske jer en glædelig jul og godt nytår.

I dette nummer omhandler en artikel fra Dansk Center for Nanosikkerhed sammenhængen mellem indånding af partikler og risiko for hjerte-kar-sygdom. Man har længe vidst, at indånding af partikler øger risikoen for hjerte-kar-sygdomme, men mekanismen har ikke været klarlagt. Artiklen fra Dansk Center for Nanosikkerhed viser, at indånding af mange forskellige typer af partikler alle udløser et akutfaserespons i lungen. Akutfaseresponsen er kroppens alarmreaktion på en lang række påvirkninger, såsom alle former for bakterie- eller virusinfektion, åbne brud og hjerteinfarkt. Artiklen etablerer et direkte link mellem indånding af partikler og akutfaseresponsen, som igen direkte kan forbindes med risiko for hjerte-kar-sygdom.

Gabriel Bekö fra Danmarks Tekniske Universitet skriver om en undersøgelse af kilder til udsættelse for ultrafine partikler i indemiljøet i 58 danske ikke-ryger boliger. Undersøgelsen viser, at de væsentligste kilder til ultrafine partikler i indemiljøet er alle former for madlavning og brug af stearinlys.

Artiklen fra Dansk Center for Nanosikkerhed giver et redskab til at vurdere, hvor meget forskellige kilder til partikler bidrager i forhold til risiko for hjerte-kar-sygdom. Det kunne for eksempel være stearinlysene på juletræet.

Men heldigvis betyder det meget mere for helbredet, hvordan man lever mellem nytår og jul, end mellem jul og nytår, så, kære læser, nyd julemad og julelys med god samvittighed. God jul og tak for i år!

Ulla Vogel

Akutfaserespons i lungerne - en mulig mekanistisk forklaring på partikelforårsaget hjerte-kar-sygdom

Af Anne Thoustrup Saber¹, Jacob Stuart Lamson¹, Nicklas Raun Jacobsen¹, Gitte Ravn-Haren², Karin Sørig Hougaard¹, Allen Njimeri Nyendi¹, Pia Wahlberg³, Anne Mette Madsen¹, Petra Jackson¹, Håkan Wallin,^{1,4} Ulla Vogel^{1,5}

Resumé

Akutfaserespons i lungerne kan være en af årsagerne til, at indånding af partikler øger risikoen for hjerte-kar-sygdom. Det konkluderer vi på baggrund af en undersøgelse af akutfaserespons hos mus efter udsættelse for forskellige former for partikler i lungerne.

Baggrund og formål

Indånding af partikler fra luftforurening, rygning og arbejdsmiljøet giver inflammation i lungerne og øger risikoen for hjerte-kar-sygdom (1,2). Der mangler imidlertid viden om hvorfor.

Det er generelt accepteret, at partikel-induceret lungeinflammation fører til at lungerne frigiver cytokiner til blodcirkulationen, som så udløser et akutfaserespons i leveren, hvilket igen fremmer hjerte-kar-sygdom (3,4). Akutfaseproteiner kan produceres i flere væv i kroppen, men det menes, at stigningen i blodkoncentrationen af akutfaseproteiner overvejende skyldes øget produktion i leveren (5).

Akutfaserespons er en organismes systemiske reaktion på akutte og kroniske inflammato-

riske tilstande. Det kan udløses af en række faktorer, herunder bakterielle infektioner, vævsbeskadigelse, og vævsdød (5). Epidemiologiske undersøgelser har vist, at akutfaserespons er stærkt knyttet til en øget risiko for hjerte-kar-sygdom hos mennesker (6-8). Blodets indhold af akutfaseproteiner som C reaktivt protein (CRP) og Serum amyloid A (SAA) er også nogle af de vigtigste kendte risikofaktorer for hjerte-kar-sygdomme i prospektive undersøgelser (9). Flere store tværsnits- og prospektive undersøgelser har f.eks. vist en sammenhæng mellem luftforurening og indholdet af CRP i blodet (10,11). Det tyder altså på, at inflammation og akutfaserespons, som følge af indånding af partikler, kan være vigtige faktorer i udviklingen af hjerte-kar-sygdomme.

På Dansk Center for Nanosikkerhed på det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø undersøger vi de sygdomsfremkaldende effekter af mange forskellige typer nanopartikler. Undersøgelserne udføres ofte i mus, hvor dyrene typisk eksponeres ved at indånde partikelholdig luft eller ved at partiklerne deponeres i lungerne ved en teknik, som hedder intratrakeal instillation. Vi kigger så på responset efter f.eks. 1, 3 eller 28 døgn. Som et af vores fokusområder har vi undersøgt sammenhængen mellem lungeeksponering for partikler og akutfaserespons i mus, og det er resultaterne fra disse undersøgelser, som denne artikel handler om.

Nogle af vores første undersøgelser viste, at indånding og deponering af to typer nanomaterialer direkte i lungerne (carbon black (NanoCB) og titaniumdioxid (NanoTiO₂)) udløser langvarig inflammation i lungerne på

¹ Dansk Center for Nanosikkerhed og det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

² Fødevarerinstitutionen, Danmarks Tekniske Universitet

³ Dansk Teknologisk Institut

⁴ Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

⁵ Afdeling for Mikro- og Nanoteknologi, Danmarks Tekniske Universitet

Tabel 1. Oversigt over forsøg med C57BL-mus eksponeret for partikler

Forsøg	Udsættelse*	Deponeret dosis (µg)	Endepunkter	Reference**
1	Enkelt deponering af NanoCB, NanoTiO ₂ , MWCNT, SWCNT ₁ og SWCNT ₂	18, 54, 162	1, 3 og 28 dage efter udsættelse målt <i>Saa3</i> mRNA ekspression i lungevæv. For mus udsat for MWCNT målt desuden <i>Saa3</i> mRNA ekspression i lever og SAA3 protein i lungeskyllevæske (BALF) og blodplasma	(13,18)
2	Enkelt deponering af MWCNT	18, 54, 128	3 dage efter udsættelse målt SAA3 protein i blodplasma	
3	4 x 90 min udsættelse ved indånding af 20 mg/m ³ NanoCB og DEP	75 (NanoCB) 19 (DEP)	1 time efter sidste udsættelse målt <i>Saa3</i> mRNA ekspression i lunge og <i>Saa1</i> , <i>Saa3</i> og <i>SAP</i> mRNA ekspression i lever	(21)
4	11 x 60 min udsættelse ved indånding af 42 mg/m ³ NanoTiO ₂	73	5 dage og ca. 4 uger efter sidste udsættelse målt <i>Saa3</i> mRNA ekspression i lunger og <i>Saa1</i> , <i>Saa3</i> og <i>SAP</i> mRNA ekspression i lever	(12)
5	11 x 60 min udsættelse ved indånding af 42 mg/m ³ NanoCB	287	5 dage og ca. 4 uger efter sidste udsættelse målt <i>Saa3</i> mRNA ekspression i lunger	(15)
6	1 deponering af to forskellige slags støv opsamlet på et biobrændselsanlæg 4 dage i træk	54 x 4 = 216	1 time efter sidste deponering målt <i>Saa3</i> mRNA ekspression i lunger	(33)

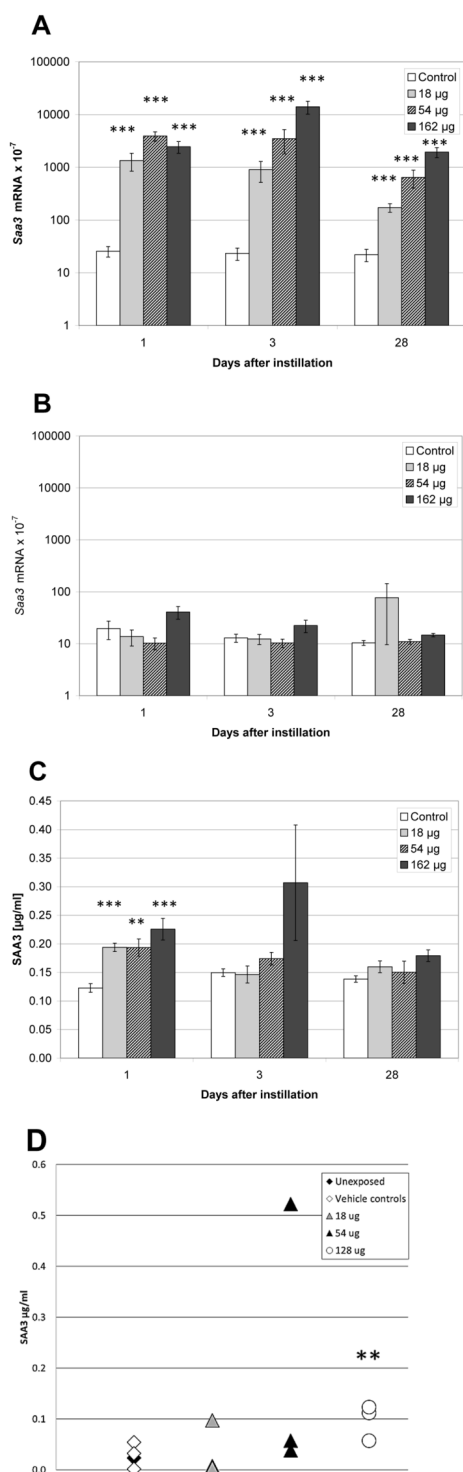
Tabellen er en modificering af Tabel 1 i den originale artikel (20).

*NanoCB: Carbon black i nanostørrelse (Printex90), NanoTiO₂: Titaniumdioxid i nanostørrelse (UV-Titan L181), MWCNT: Flervæggede kulstofnanorør (Mitsui), SWCNT1: Envæggede kulstofnanorør (Sigma), SWCNT2: Envæggede kulstofnanorør (Thomas Swan), DEP: partikler fra dieseludstødning (NIST2975)

**Referencerne henviser til publikationer, hvor museforsøgene er beskrevet.

mus (12-16). Vi havde derfor forventet at se et modsvarende akutfaserespons i leveren, jf. det ovenfor omtalte gældende paradigme om at akutfaseprotein-produktionen hovedsagelig menes at foregå i leveren. Det var imidlertid ikke tilfældet (12,17). Til gengæld udløste begge partikler et kraftigt akutfaserespons i lungerne (12,18,19). NanoCB øgede således genekspressionen af flere akutfasegener, herunder tre varianter af *Saa*: *Saa1*, *Saa2* og *Saa3*, og komplementkomponent 3 (C3) i lungevævet, 24 timer efter deponering i lungerne (25). Deponering af NanoTiO₂ i lungerne øgede ekspressionen af 44 akutfasegener, herunder *Saa1*, *Saa2* og *Saa3*, i lungevævet 24

timer efter eksponering. Der var dosisafhængighed, idet både antallet af differentielt udtrykte akutfasegener og de observerede fold øgninger i genekspression og proteinmængder steg med stigende partikeldosis (19). For begge typer nanomateriale var *Saa3* det mest differentielt udtrykte gen i lungevævet fra mus. I forhold til kontrolmus, var genekspressionen 65 gange større et døgn efter deponering af 162 µg NanoCB (18) og op til 100 gange større et døgn efter deponering af 162 µg NanoTiO₂ (19). Derfor valgte vi i dette studie at anvende *Saa3* genekspressionen i lungevæv fra mus som biomarkør for akutfaserespons i lungerne.



Figur 1. Dosis-responseeffekter i mus 1, 3 og 28 dage efter deponering af flervægede kulstofnanorør. A) *Saa3* mRNA ekspressionen i lungerne, B) *Saa3* mRNA ekspressionen i leveren, C) Koncentrationen af SAA3 protein i lungeskyllévæske og D) Koncentrationen af SAA3 protein i blodplasma. *, **, ***: Statistisk signifikant sammenlignet med kontrolmus på henholdsvis 0,5, 0,01 og 0,001 niveau (figuren er en let modificeret udgave af figur 2 i den originale artikel (20)).

For at undersøge sammenhængen mellem indånding af partikler og akutfaserespons målte vi mRNA ekspressionen af *Saa3* i lungevæv fra mus, efter at de havde været udsat for en række forskellige partikler. Dette beskriver vi nedenfor.

Resultaterne fra undersøgelsen er publiceret i denne artikel:

Saber AT, Lamson JS, Jacobsen NR, Ravn-Haren G, Hougaard KS, Nyendi AN, Wahlberg P, Madsen AM, Jackson P, Wallin H & Vogel U. *Particle-induced pulmonary acute phase response correlates with neutrophil influx linking inhaled particles and cardiovascular risk*. PlosOne 2013;8(7). Doi: 10.1371/journal.pone.0069020 [20].

Metoder

Vi gennemførte 6 delforsøg, hvor C57BL/6J mus blev eksponeret for forskellige partikler: i) nanomaterialer (NanoCB, NanoTiO₂, flervæggede kulstofnanorør (MWCNT) og enkeltvæggede kulstofnanorør (to forskellige: SWCNT₁, SWCNT₂)), ii) partikler fra dieseludstødning (DEP) og iii) luftbærent støv indsamlet på et biobrændselsanlæg.

Tabel 1 viser en oversigt over delforsøgene. Musene blev udsat for en enkelt eller flere doser af partikler ved inhalation eller deponering i lungerne (intratrakeal instillation). mRNA ekspressionen af *Saa3* blev målt ved RT-PCR i lungevæv fra musene på forskellige tidspunkter op til 4 uger efter udsættelse for partikler.

Den laveste dosis (18 µg) svarer til, hvad der ville deponeres i lungerne hos en mus, hvis den opholdt sig en hel arbejdsdag (8 timer) ved en luftkoncentration af partikler, som svarer til den danske grænseværdi for carbon black i arbejdsmiljøet (3,5 mg/m³) (14). For yderligere detaljer henvises til originalartiklen (20).

Resultater

Akutfaserespons efter deponering af nanomaterialer i lungen

Mus fik deponeret 18, 54 eller 162 µg af følgende nanomaterialer i lungerne (tabel 1, forsøg 1):

- carbon black (NanoCB),
- titaniumdioxid (NanoTiO₂),
- én type flervægget kulstofnanorør (MWCNT)
- to forskellige enkeltvæggede kulstofnanorør (SWCNT₁, SWCNT₂).

Alle nanomaterialer gav forhøjet *Saa3* mRNA ekspression i lungerne. Ekspressionen var særlig udtalt 1 og 3 dage efter deponering. Efter 28 dage var *Saa3* mRNA ekspressionen stadig signifikant forhøjet for alle nanomaterialer ved den højeste dosis og selv for den laveste dosis af MWCNT, men dog betydelig lavere end ved de tidlige tidspunkter (figur 1A). Lunge-deponering af en række forskellige nanomaterialer medfører altså et langvarigt akutfaserespons i lungerne.

MWCNT gav det højeste akutfaserespons i lungerne. Vi valgte derfor også at måle *Saa3* mRNA ekspressionen i leveren samt *Saa3* protein i blodplasma og lungenkyllevæske. Eksponering for de flervæggede kulstofnanorør påvirkede imidlertid ikke *Saa3* mRNA ekspressionen i leveren ved de testede doser og tider (figur 1B). Dagen efter deponering var der en forhøjet koncentration af *Saa3* protein i lungenkyllevæske (figur 1C), mens koncentrationen af *Saa3* ikke var forskellig fra kontrolmus på de to senere tidspunkter. Vi havde kun blodplasma fra mus 3 dage efter eksponering. Her var koncentrationen af *Saa3* protein forhøjet ved den højeste dosis af flervæggede kulstofnanorør (tabel 1, forsøg 2 og figur 1D).

Akutfaserespons efter indånding af nanomaterialer

I det ene inhalationsforsøg, indåndede mus luft med en partikkelkoncentration på 20 mg/m³ af henholdsvis NanoCB eller DEP i 90 minutter 4 dage i træk (tabel 1, forsøg 3) (21). Én time

efter afsluttet eksponering, var mRNA ekspressionen af *Saa3* 4,4 gange større efter udsættelse for carbon black og 17,4 gange større efter udsættelse for partikler fra dieseludstødning, sammenlignet med lufteksponerede kontroller. Da mRNA ekspression af *Saa3* og to andre akutfaseproteiner blev målt i leveren fra de samme mus var de upåvirkede af udsættelsen for partikler (22).

I to andre inhalationsforsøg indåndede musene NanoTiO₂ (tabel 1, forsøg 4) eller NanoCB (tabel 1, forsøg 5), 60 minutter dagligt, 11 dage i træk. Luftkoncentrationen af partikler var ca. 40 mg/cm³. Vi målte *Saa3* mRNA ekspressionen i musene efter henholdsvis 4-5 dage og ca. 4 uger. For begge partikler var *Saa3* mRNA ekspressionen forøget i musenes lunger efter både 5 dage og 4 uger. Akutfaseresponsen kunne altså stadig påvises i lungerne 1 måned efter indånding af nanomaterialerne.

Akutfaserespons i lungerne efter deponering af partikler fra et biobrændselsanlæg
Endelig undersøgte vi *Saa3* mRNA ekspressionen i mus, som fik deponeret støv i lungerne, der var opsamlet på et bioforbrændingsanlæg (tabel 1, forsøg 6). Her fandt vi forøget *Saa3* mRNA ekspression 1 time efter den sidste af 4 deponeringer af 54 µg af to typer støv givet 4 dage i træk.

Korrelation mellem Saa3 ekspression i lungerne og inflammatoriske celler

Det er tidligere beskrevet at SAA tiltrækker en bestemt type inflammatoriske celler, som kaldes neutrofile celler (23). Disse celler rekrutteres ofte til lungerne fra blodbanen efter partikeleksponering. Vi analyserede korrelationen mellem *Saa3* MRNA ekspressionen i lungen og antallet af neutrofile celler, som blev rekrutteret til lungerne (fig 2). Vi fandt en meget robust korrelation på tværs af partikeltyper, eksponeringsmåder og tid efter eksponering.

Diskussion

Vores resultater viser, at påvirkning af lungerne med en række forskellige nanomaterialer og partikler medfører, at *Saa3* mRNA ekspressionen i lungevæv hurtigt stiger og forbliver forhøjet i lang tid. For en af partikeltyperne, MWCNT, målte vi desuden koncentrationen af SAA3 protein i lungeskyllévæske og blodplasma hos mus, og fandt, at denne var forhøjet.

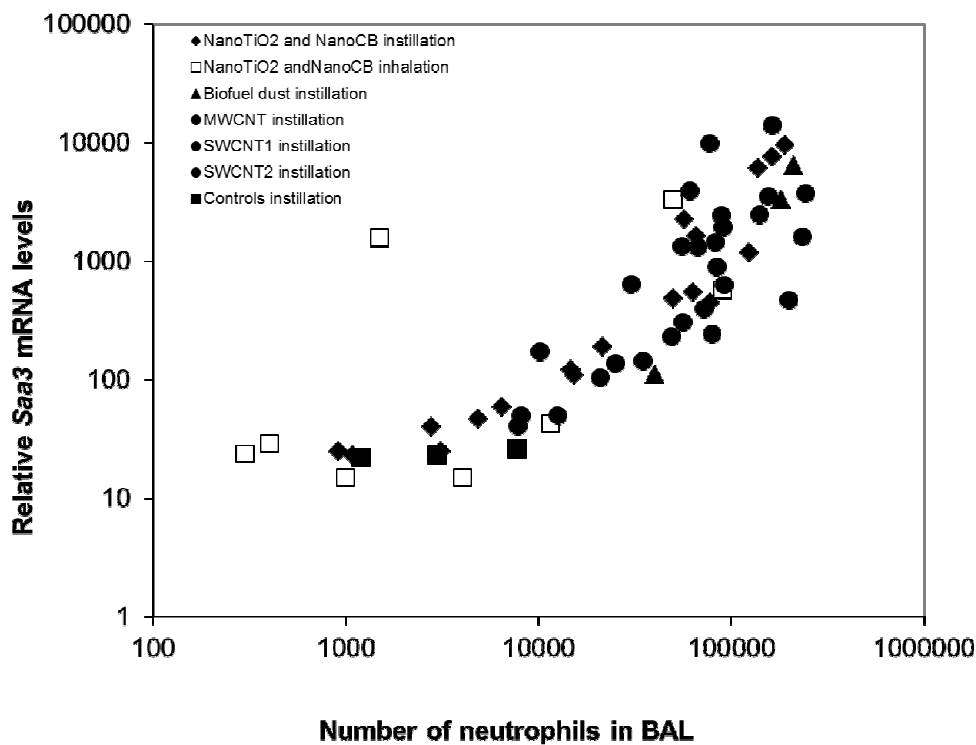
Vi så imidlertid ingen eller meget små ændringer i ekspressionen af *Saa3* mRNA i leveren. Det indikerer, at det er deponering af partikler i lungerne, der fører til akutfaserespons sammesteds. Dette står i kontrast til den generelle forestilling om, at inflammation i lungerne via frigivelse af cytokiner til blodbanen fører til et akutfaserespons, som primært er lokaliseret til leveren(3,4).

Vores resultater viser, at

- lungeeksponering af nanopartikler både udløser et inflammatorisk og et akutfaserespons i lungerne
- både signalstoffer for inflammation og akutfaserespons, cytokiner og akutfaseproteiner går over i blodbanen og dermed kan nå rundt i hele kroppen.

Forhøjede koncentrationer af CRP i blodet er en anerkendt risikofaktor for hjerte-kar-sygdom (24). Det bliver diskuteret, om plasmakoncentrationer af CRP og SAA blot er en følge af sygdommen, eller om akutfaseproteiner forårsager hjerte-kar-sygdom (25). Genetiske variationer og haplotyper (flere udgaver) af CRP-genet er associeret med forskelle i koncentrationsniveauer af CRP i blodet, som imidlertid ikke er associeret med forskelle i risikoen for at udvikle hjerte-kar-sygdom (11,26). Det tyder derfor ikke på, at mængden af CRP i blodet er årsagsmæssigt relateret til hjerte-kar-sygdom.

Derimod indikerer flere andre forhold, at SAA har en kausal rolle i udviklingen af hjerte-kar-sygdom. Først og fremmest har forsøg med



Figur 2. Korrelation mellem pulmonær mRNA ekspression af *Saa3* og influxen af neutrofile. *Saa3* mRNA ekspressionen korrelerede nøje med antallet af neutrofile ved begge former for udsættelse, dosis, tid efter udsættelse og type af partikel (figuren er en gengivelse af figur 3 i den originale artikel (20))

mus vist, at hvis SAA koncentrationen i blodet er forhøjet, fremmer det udviklingen af åreforkalkning (27). Desuden har forsøg vist, at SAA også forringer funktionen af endotel (de celler, der forer indersiden af blodkarrene) (28).

Det er velkendt, at SAA-proteinet tiltrækker inflammatoriske (neutrofile) celler (29,30). Vi fandt en stærk korrelation mellem *Saa3* mRNA ekspressionen i lungevæv og antallet af neutrofile celler i lungerne på tværs af forskellige partikler, former for udsættelse, doser og tiden efter udsættelsen (figur 2). Man ved for en række partikler som carbon black og forskellige metaloxider, at antallet af inflammatoriske celler i lungerne korrelerer med overfladearealet af de deponerede partikler (31,32). Resultaterne fra vores forsøg har derved indirekte etableret en sammenhæng mellem

overfladearealet af de indåndede partikler og akutfaserespons, og derved også risiko for hjerte-kar-sygdom.

Vores resultater viser altså indirekte, at det samlede overfladeareal af de partikler, der er deponeret i lungen, vil korrelere med risikoen for hjerte-kar-sygdom. Denne sammenhæng gælder for partikler i alle størrelser. Nanopartikler har et stort overfladeareal i forhold til størrelse. Når partikler bliver f.eks. 50 gange mindre (i diameter), forøges det samlede overfladeareal 50 gange pr. vægt-enhed. Det er sandsynligt, at indånding af partikler i nanostørrelse vil øge risikoen for hjerte-kar-sygdom mere end indånding af større partikler, simpelthen fordi det samlede overfladeareal af de indåndede partikler er større.

Konklusion

Resultaterne fra vores studier viser, at udsættelse for en række meget forskelligartede nanomaterialer og andre partikler medfører akut-faserespons i lungerne. I andre undersøgelser er det vist, at akutfaseresponset er kausalt relateret til øget risiko for åreforkalkning og hjerte-kar-sygdomme. Derfor foreslår vi, at akutfaserespons i lungerne kan være en mulig mekanistisk forklaring på hjerte-kar-sygdom, som opstår som følge af udsættelse for partikler. Vores resultater tyder på, at nanomaterialer og andre partikler i forskellig grad udløser akutfaserespons. Nanomaterialers evne til at udløse et akutfaserespons i lungerne kan derfor muligvis anvendes til at rangordne og gruppere nanomaterialer i relation til risiko for hjerte-kar-sygdom.

Yderligere information:

Anne Thoustrup Saber:

ats@arbejdsmiljoforskning.dk

og Ulla Vogel

ubv@arbejdsmiljoforskning.dk

Referencer

1. Pope CA, III, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Godleski JJ. *Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease*. Circulation 2004;109:71-7.
2. Fang SC, Cassidy A, Christiani DC. *A Systematic Review of Occupational Exposure to Particulate Matter and Cardiovascular Disease*. International J Environ Res Public Health 2010;7:1773-1806.
3. Taubes G. *Cardiovascular disease. Does inflammation cut to the heart of the matter?* Science 2002;296:242-5.
4. Packard RR, Libby P. *Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction*. Clin Chem 2008;54:24-38.
5. Gabay C, Kushner I. *Mechanisms of disease: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation*. New Engl J Med 1999;340:448-54.
6. Lowe GD. *The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: an overview*. Ann Periodontol 2001;6:1-8.
7. Mezaki T, Matsubara T, Hori T, Higuchi K, Nakamura A, Nakagawa I, Imai S, Ozaki K, Tsuchida K, Nasuno A, Tanaka T, Kubota K, Nakano M, Miida T, Aizawa Y. *Plasma levels of soluble thrombomodulin, C-reactive protein, and serum amyloid A protein in the atherosclerotic coronary circulation*. Jpn Heart J 2003;44:601-12.
8. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. *Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice*. Circ J 2010;74:213-20.
9. 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.
10. Hertel S, Viehmann A, Moebus S, Mann K, Bocker-Preuss M, Mohlenkamp S, Nonnemacher M, Erbel R, Jakobs H, Memmesheimer M, Jockel KH, Hoffmann B. *Influence of short-term exposure to ultrafine and fine particles on systemic inflammation*. Eur J Epidemiol 2010;25: 581-92.
11. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, Curhan GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ, Rimm EB. *Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women*. N Engl J Med 2004;351:2599-2610.
12. Halappanavar S, Jackson P, Williams A, Jensen KA, Hougaard KS, Vogel U, Yauk CL, Wallin H. *Pulmonary response to surface-coated nanotitanium dioxide particles includes induction of acute phase response genes, inflammatory cascades, and changes in microRNAs: a toxicogenomic study*. Environ Mol Mutagen 2011;52: 425-39.
13. Saber AT, Jacobsen NR, Mortensen A, Szarek J, Jackson P, Madsen AM, Jensen KA, Koponen IK, Brunborg G, Gutzkow KB, Vogel U, Wallin H. *Nanotitanium dioxide toxicity in mouse lung is reduced in sanding dust from paint*. Part Fibre Toxicol 2012;9:4.

-
14. Bourdon JA, Saber AT, Jacobsen NR, Jensen KA, Madsen AM, Lamson JS, Wallin H, Moller P, Loft S, Yauk CL, Vogel UB. *Carbon black nanoparticle instillation induces sustained inflammation and genotoxicity in mouse lung and liver*. Part Fibre Toxicol 2012;9:5.
 15. Jackson P, Hougaard KS, Boisen AM, Jacobsen NR, Jensen KA, Moller P, Brunborg G, Gutzkow KB, Andersen O, Loft S, Vogel U, Wallin H. *Pulmonary exposure to carbon black by inhalation or instillation in pregnant mice: effects on liver DNA strand breaks in dams and offspring*. Nanotoxicology 2012;6:486-500.
 16. Hougaard KS, Jackson P, Jensen KA, Sloth JJ, Loschner K, Larsen EH, Birkedal RK, Vibenholt A, Boisen AM, Wallin H, Vogel U. *Effects of prenatal exposure to surface-coated nanosized titanium dioxide (UV-Titan). A study in mice*. Part Fibre Toxicol 2010;7:16.
 17. Bourdon JA, Saber AT, Jacobsen NR, Jensen KA, Madsen AM, Lamson JS, Wallin H, Moller P, Loft S, Yauk CL, Vogel UB. *Carbon Black Nanoparticle Instillation Induces Sustained Inflammation and Genotoxicity in Mouse Lung and Liver*. Part Fibre Toxicol 2012;9:5.
 18. Bourdon JA, Halappanavar S, Saber AT, Jacobsen NR, Williams A, Wallin H, Vogel U, Yauk CL. *Hepatic and pulmonary toxicogenomic profiles in mice intratracheally instilled with carbon black nanoparticles reveal pulmonary inflammation, acute phase response, and alterations in lipid homeostasis*. Toxicol Sci 2012;127:474-84.
 19. Husain M, Saber AT, Guo C, Jacobsen NR, Jensen KA, Yauk CL, Williams A, Vogel U, Wallin H, Halappanavar S. *Pulmonary instillation of low doses of titanium dioxide nanoparticles in mice leads to particle retention and gene expression changes in the absence of inflammation*. Toxicol Appl Pharmacol 2013; 269:250-62.
 20. Saber AT, Lamson JS, Jacobsen NR, Ravn-Haren G, Hougaard KS, Nyendi AN, Wahlberg P, Madsen AM, Jackson P, Wallin H, Vogel U. *Particle-induced pulmonary acute phase response correlates with neutrophil influx linking inhaled particles and cardiovascular risk*. PLoS One 8: e69020, 2013.
 21. Saber AT, Bornholdt J, Dybdahl M, Sharma AK, Loft S, Vogel U, Wallin H. *Tumor necrosis factor is not required for particle-induced genotoxicity and pulmonary inflammation*. Arch Toxicol 2005;79:177-82.
 22. Saber AT, Halappanavar S, Folkmann JK, Bornholdt J, Boisen AM, Moller P, Williams A, Yauk C, Vogel U, Loft S, Wallin H. *Lack of acute phase response in the livers of mice exposed to diesel exhaust particles or carbon black by inhalation*. Part Fibre Toxicol 2009;6: 12.
 23. 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; 180:203-9.
 24. Kaptoge S, Di AE, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJ, Barr EL, Barrett-Connor E, Benjamin EJ, Bjorkelund C, Brenner H, Brunner E, Clarke R, Cooper JA, Cremer P, Cushman M, Dagenais GR, D'Agostino RB, Sr., Dankner R, Vey-Smith G, Deeg D, Dekker JM, Engstrom G, Folsom AR, Fowkes FG, Gallacher J, Gaziano JM, Giampaoli S, Gillum RF, Hofman A, Howard BV, Ingelsson E, Iso H, Jorgensen T, Kiechl S, Kitamura A, Kiyohara Y, Koenig W, Kromhout D, Kuller LH, Lawlor DA, Meade TW, Nissinen A, Nordestgaard BG, Onat A, Panagiotakos DB, Psaty BM, Rodriguez B, Rosengren A, Salomaa V, Kauhanen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CD, Strandberg TE, Tipping RW, Tosetto A, Wassertheil-Smoller S, Wennberg P, Westendorp RG, Whincup PH, Wilhelmsen L, Woodward M, Lowe GD, Wareham NJ, Khaw KT, Sattar N, Packard CJ, Gudnason V, Ridker PM, Pepys MB, Thompson SG, Danesh J. *C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction*. N Engl J Med 2012;367:1310-20.
 25. Stulnig TM. *C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular risk*. N Engl J Med 2013;368: 84-85.
-

-
26. 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.
 27. Dong Z, Wu T, Qin W, An C, Wang Z, Zhang M, Zhang Y, Zhang C, An F. *Serum Amyloid A Directly Accelerates the Progression of Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice*. Mol Med 2011; 17(11-12):1357-64 .
 28. Wang X, Chai H, Wang Z, Lin PH, Yao Q, Chen C. *Serum amyloid A induces endothelial dysfunction in porcine coronary arteries and human coronary artery endothelial cells*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008;295:H2399-H2408.
 29. 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; 180:203-9.
 30. King VL, Thompson J, Tannock LR. *Serum amyloid A in atherosclerosis*. Curr Opin Lipidol 2011;22:302-7.
 31. Duffin R, Tran L, Brown D, Stone V, Donaldson K. *Proinflammogenic effects of low-toxicity and metal nanoparticles in vivo and in vitro: highlighting the role of particle surface area and surface reactivity*. Inhal Toxicol 2007; 19:849-56.
 32. Saber AT, Jensen KA, Jacobsen NR, Birkedal R, Mikkelsen L, Moller P, Loft S, Wallin H, Vogel U. *Inflammatory and genotoxic effects of nanoparticles designed for inclusion in paints and lacquers*. Nanotoxicology 2011.
 33. Madsen AM, Saber AT, Nordly P, Sharma AK, Wallin H, Vogel U. *Inflammation but no DNA (deoxyribonucleic acid) damage in mice exposed to airborne dust from a biofuel plant*. Scand J Work Environ Health 2008;34:278-7.

Exposure to ultrafine particles in Danish homes

Af Gabriel Bekö, International Centre for Indoor Environment and Energy, Department of Civil Engineering, Technical University of Denmark

Experimental and epidemiologic studies provide suggestive, but not consistent evidence of adverse effects of short-term exposures to ambient ultrafine particles (UFP; particles smaller than 100 nm), while information on long-term exposures is not yet available (1-3). Compared with larger particles, UFP have higher deposition rates in the lower respiratory tract.

Ultrafine particles enter the indoor environment from outdoors. UFP also originate within the indoor environment. Major indoor sources include cooking, tobacco smoking, candle and incense burning and the use of gas and electric appliances (4-5). Chemical reactions such as those between ozone and terpenes can also generate UFP indoors. Since people spend significant time in their homes, where frequent indoor particle source events result in higher particle number (PN) concentrations, a large fraction of the total ultrafine particle exposure occurs in the home. Wallace and Ott (6) estimated that for a typical suburban lifetime in the US, 47 % of the average daily UFP exposure was due to indoor sources, 36 % to outdoor sources and 17 % to in-vehicle exposure.

Newly developed portable instruments make it easier to conduct continuous measurements in a larger number of residences. The Center for Indoor Air and Health in Dwellings (CISBO) is a cross-disciplinary research consortium with a goal to develop a scientific basis for improving the built environment and to promote healthy buildings, with a special focus on private housing. As part of the study, the ultrafine particle concentrations were measured in dwellings of middle-aged and elderly non-smoking occupants.

Description of the investigated homes

Residents of 58 homes were recruited. The selected participants were healthy non-smokers, 41 years or older, living in Copenhagen at least the last 6 months, preferably near a roadway. All participants were recruited randomly (among non-smokers) from a cohort of middle-aged citizens of Copenhagen. The homes were located within 5 km of the city center. Forty-one of the homes were apartments, 15 were family houses. The average floor area of the homes was 125 m², and between 1 and 4 people (on average 2 persons) lived in each home. The homes were naturally ventilated, occasionally with additional exhaust ventilation in the bathrooms of apartments. None of the homes used a gas or oil furnace or water heater. According to the questionnaire filled in by the occupants, 23 homes were located at a distance less than 50 m from a heavily trafficked roadway, 25 homes within 50-250 m and 8 homes at more than 250 m from a roadway. Thirty-three homes were equipped with electric stovetops, while 23 homes used gas stovetops. Only two homes were equipped with a gas oven; the rest used electric ovens.

Data collection and analyses

PN concentrations in the size range between 10 and 300 nm and particle diameters were measured with Philips NanoTracer particle counter. In each home one instrument was placed in the living room. The measurements always began on a Monday or Wednesday and lasted until Wednesday or Friday, respectively; the duration of monitoring was ~45 hours in each home. The measurements were performed between late October 2011 and mid-February 2012. Valid results were obtained for 56 homes.

During the measurement period, the occupants were asked to record their behavior in an activity log-book. Questions were asked about the sensation of tobacco smoke from neighbors or smoking guests, periods of the day when the home was vacant/occupied, and the exact time periods when various activities took place or appliances were in operation. These specifically included boiling, frying, baking, oven operation, stovetop operation, toasting, microwave use, kitchen exhaust use, vacuuming, sweeping, candle burning, incense burning, air freshener use, washing machine use, tumbler drier use, ironing, printer operation, making the bed, and opening windows.

The integrated exposures resulting from residential indoor exposures during periods when the homes were occupied were calculated by integrating the concentration over time (units: particles per $\text{cm}^3 \cdot \text{h}$). The average daily integrated exposure was calculated by dividing the integrated exposure by the monitoring duration in days. The residential integrated UFP exposure during occupied periods in each home was apportioned into contributions from indoor background UFP level and from source events. The average indoor background PN concentration in each home was calculated from the concentration during the periods when the occupants were asleep and when the home was unoccupied. These background concentrations reasonably represent the indoor PN levels attributable to the penetration of outdoor particles. From the average indoor background PN concentration the background residential daily integrated exposure was calculated.

A source event was defined as a sharp increase in the indoor PN concentration. The time from the beginning of a rapid increase in the PN concentration until the concentration reached its peak was accepted as the duration of the source event. We calculated the integrated exposure to UFP generated by each event. The source events were identified through the activities recorded by the occupants in the activity log-book. Activities were grouped into one of the following: cooking, toasting, candle

burning, window opening, unknown events and special events. Window opening was considered a source when it occurred for the purpose of occasional airing over a relatively short time and resulted in a clear increase in the PN concentration. Peaks that could not be matched to an activity in the log-books were categorized as unknown events. Peaks that matched very rare entries in the activity log-books, for example the use of a fireplace, were categorized as special events.

Particle concentrations

Significantly elevated PN levels were observed when occupants were present and awake compared to other occupancy periods. Lower PN concentrations were observed during the nights and during periods of vacancy. Slightly higher PN concentrations were obtained when the occupants were away from home compared to when they were asleep. This may reflect higher outdoor concentrations of UFP during the day compared to the night. Occasionally higher PN concentrations during the night were observed. This may be caused by 1) residual particles from an earlier source event such as a burning candle, 2) an active source present during the night (e.g. candle burning), or 3) lack of information on the exact periods during which all occupants were asleep.

During source events we consistently observed rapidly increasing PN concentrations together with decreasing average particle diameter (typically below 50 nm and often down to 20 nm). Freshly generated combustion related particles are smaller than particles that have been present in the air for some time (7). Once a source event ceased, it was followed by a decrease in the PN level and a gradual increase in the average particle diameter. Decreasing PN levels may be attributable to diffusional deposition, ventilation and coagulation.

Episodic source events

We identified and analyzed a total of 249 source events. The activities that were most often matched with a peak in the indoor PN

Table 1. Summary of the occurrence, duration and contribution to total residential exposure of the analyzed source events.

Activity type	No. of events analyzed (-)	No. of homes with the event (-)	Average daily source duration (min/d)	Average duration of increased PN level per event (h)	Average contrib. to the total residential integr. exposure (%)
Cooking	60	37	35	5.2	29
Toasting	14	12	15	3.6	11
Candle burning	39	28	142	8.2	58
Special events	4	3	51	6.2	22
Unknown	118	52	50	3.0	14
Window opening	14	11	30	2.3	3

concentration were frying, baking, oven use, stovetop use (grouped as cooking), toasting, burning candles and opening windows (each a separate group). A large number of “unknown” events was observed (n=118). These may reflect events that the occupants didn’t record or the penetration of particles from activities occurring in neighboring apartments. However, most likely the majority of the unknown events were related to source events within the measured homes.

Ironing, the use of a fireplace and occasional smoking were each reported in one home. These clearly identifiable peaks were included in the group of “special events”. Reported activities that did not result in changes in the PN concentrations were boiling, microwave use, vacuuming, sweeping, air freshener in use, washing machine operation, tumbler drier operation, printer use, making the bed. Thus, activities most strongly affecting UFP concentrations indoors were those related to cooking and combustion, less so to cleaning or use of electric appliances. However, the inability of the instruments to detect particles smaller than 10 nm may have underestimated the true UFP levels from the identified sources and may have missed elevated concentrations from some of the other known indoor sources.

Elevated PN concentrations due to events lasted significantly longer than the corresponding source duration. Thus, the exposure

to particles generated during an event lasted several hours after the event ceased (Table 1).

Integrated exposure

On average, 88 % of the total residential daily integrated exposure occurred while the occupants were awake. This is consistent with studies conducted in California and Beijing (8). The background daily exposure calculated from the average indoor background PN concentration was responsible on average for 30 % of the residential daily integrated exposure. The remaining 70 % was presumably due to source events. Indeed, in more detailed analyses, the peaks were responsible for 65 % of the total residential daily integrated exposure, when their contributions were calculated for each home separately and then averaged. The daily integrated exposure attributable to indoor background PN levels and indoor sources are shown in Figure 1. Background exposure, which is mainly due to ultrafine particles entering the home from outdoors, was significantly lower in homes located farther from heavily trafficked roads and lower in family houses than apartments. The home’s vicinity to a major roadway did not lead to significant differences in the exposure from source events, which was strongly influenced by indoor sources. However, this exposure was still significantly lower in houses compared to apartments.

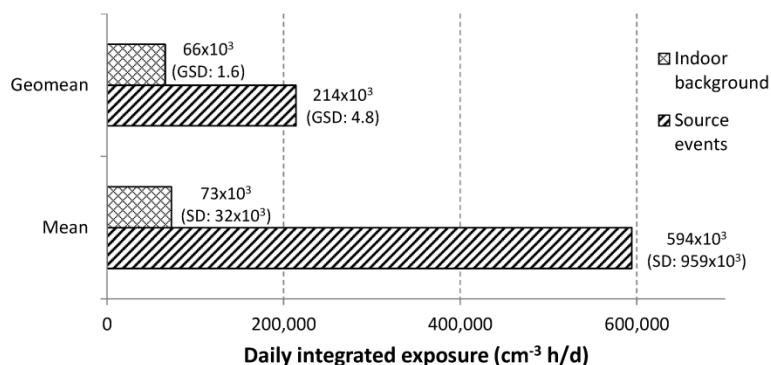


Figure 1. Mean and geometric mean daily integrated exposure to UFP in 56 residences and its apportionment between indoor background PN levels and indoor source events. Adapted with permission from (9).

Significant contributions of indoor sources to UFP concentrations and exposures were reported in several earlier studies. The mean contribution of indoor episodic sources to the daily UFP exposure in seven Californian residences was ~59 % (10). Similar results were obtained in other non-smoking homes in the US and Canada (4,11). The fraction of exposure attributable to indoor sources was smaller in Beijing, reflecting extremely high outdoor PN concentrations and frequent use of natural ventilation (8). However, the relative contributions of outdoor and indoor sources depend on building characteristics such as ventilation rates, geographical location (outdoor UFP levels), as well as occupant behavior (e.g. smoking or candle burning habits).

The exposures were higher than those obtained for residences both in California and Beijing. The daily integrated exposure in ten homes exceeded $1.0 \times 10^6 \text{ cm}^{-3} \text{ h/d}$. In eight of these homes candle burning contributed most significantly to the total residential exposure. Extensive candle burning (on average ~140 minutes per day) occurred in 50 % of the homes (Table 1). Given the relatively small volumes of Danish dwellings, the lack of mechanical ventilation and air cleaning and often low ventilation rates, the exposure to elevated UFP levels from these events can be substantial. Table 1 summarizes the contribu-

tions from various types of events to the total residential exposure. In homes where candle burning took place, more than half of the residential daily integrated exposure was attributable to this activity. Cooking was responsible for a third of the total residential exposure in the homes where cooking occurred.

PN exposure in microenvironments other than the home (e.g., workplace or motor vehicles) may contribute to the total daily exposure. Given the large amount of time the occupants spent in their homes (the homes were occupied on average for 19 h/d), coupled with the significant contribution of episodic source events to the residential exposure and the relatively clean outdoor air in Copenhagen, UFP exposure occurring in the home likely constituted a major fraction of the overall daily PN exposure for these subjects.

Further information:

Gabriel Bekö

gab@byg.dtu.dk

Referencer

1. HEI. *Understanding the Health Effects of Ambient Ultrafine Particles. Report by the HEI Review Panel on Ultrafine Particles. Perspectives 3*, Health Effects Institute. Boston, MA, USA, 2013.
<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=394>
(Accessed 26 July 2013).
2. Delfino RJ, Sioutas C, Malik S. *Potential role of ultrafine particles in associations between airborne particle mass and cardiovascular health*. Environ Health Perspect 2005;113:934-946.
3. Rueckerl R, Schneider A, Breitner S, Cyrus J, Peters A. *Health effects of particulate air pollution: A review of epidemiological evidence*. Inhal Toxicol 2011;23:555-92.
4. Wallace L. *Indoor sources of ultrafine and accumulation mode particles: Size distributions, size-resolved concentrations, and source strengths*. Aerosol Sci Technol 2006;40:348-60.
5. Long CM, Suh HH, Koutrakis P. *Characterization of indoor particle sources using continuous mass and size monitors*. J Air Waste Manage Assoc 2000;50:1236-50.
6. Wallace L, Ott W. *Personal exposure to ultrafine particles*. J Expo Sci Environ Epidemiol 2011;21:20-30.
7. Wallace L; Howard-Reed C. *Continuous monitoring of ultrafine, fine, and coarse particles in a residence for 18 months in 1999-2000*. J Air Waste Manage Assoc 2002;52:828-844.
8. Mullen NA, Liu C, Zhang Y, Wang S, Nazaroff WW. *Ultrafine particle concentrations and exposures in four high-rise Beijing apartments*. Atmos Environ 2011;45: 7574-82.
9. Bekö G, Weschler J, Wierzbick, A, Karotki DG, Toftum J, Loft S, Clausen G. *Ultrafine particles: Exposure and source apportionment in 56 Danish homes*. Environmental Science and Technology 2013;47:10240-48. Copyright 2013 American Chemical Society.
10. Bhangar S, Mullen NA, Hering SV, Kreisberg NM, Nazaroff WW. *Ultrafine particle concentrations and exposures in seven residences in northern California*. Indoor Air 2011;21:132-44.
11. Kearney J, Wallace L, MacNeill M, Xu X, VanRyswyk K, You H, Kulka R, Wheeler AJ. *Residential indoor and outdoor ultrafine particles in Windsor, Ontario*. Atmos. Environ 2011;45:7583-93.

MINERVA: Arbejdsmiljø og reproduktion - forskernetværk, databaser og analytisk epidemiologiske studier

Af Karin Sørig Hougaard¹, Cecilia Ramlau-Hansen², Vivi Schläinssen², Mette Juhl³, Ann Dyreborg Larsen¹, Kristian Tore Jørgensen⁴, Berit Hvass Christensen², Pernille Stemann Larsen⁵, Susanne Wulff Svendsen⁶, Anne-Marie Nybo Andersen⁵, Jens Peter Bonde⁴ og Gunnar Toft⁷, på vegne af den samlede MINERVA projektgruppe.

I Danmark fødes hvert år 60.000 børn. Af disse børn er 3.250 misdannede, 3.500 vejer for lidt, 1.000 kommer til verden alt for tidligt, og 500 er dødfødte eller dør i den første levemåned (1,2). Årsagsfaktorer i arbejdsmiljøet er dårligt belyst (3,4). Der har i Danmark været stigende fokus på forskning i reproduktionsskader, men arbejdsmiljøet været lidet prioriteret, selvom der er et stort behov for viden på dette felt til brug i rådgivning af gravide.

Forskningsprogrammet MINERVA havde derfor til formål at styrke forskning i arbejdsmiljø og reproduktion ved at (figur 1):

- samle etablerede forskere inden for reproduktion i et nationalt arbejdsmiljønetværk og rekruttere/uddanne yngre forskere til området
- øge tilgængeligheden af data for forskning i arbejdsmiljø og reproduction

¹ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, København

² Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet

³ Forskningsenheden Kvinders og Børns Sundhed, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet, København

⁴ Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik, Bispebjerg Hospital

⁵ Afdeling for Social Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

⁶ Arbejdsmedicinsk Universitetsklinik, Hospitalsenheden Vest

⁷ Arbejdsmedicinsk Klinik, Aarhus Universitetshospital

MINERVA: Arbejdsmiljø og reproduktion på dagsordenen i dansk forskning

- uddannelse
- forskernetværk
- databaser
- 5 epidemiologiske underprojekter



Figur 1. Oversigt over MINERVA-projektet.

- forske i fem aktuelle problemstillinger:
 - Ergonomiske risikofaktorer for negative graviditetsudfald
 - Sammenhæng mellem psykosociale påvirkninger på arbejdet og forløb af graviditet og fosterudvikling
 - Erhvervsmæssige eksponeringer under graviditeten og risiko for allergiske sygdomme hos barnet
 - Reproduktionsskader efter erhvervsmæssig udsættelse af forældrene for hormonforstyrrende stoffer i forskellige erhverv
 - Erhvervsrelaterede paternelle risikofaktorer for børnenes fertilitet på længere sigt.

Forskernetværk for reproduktion og arbejdsmiljø

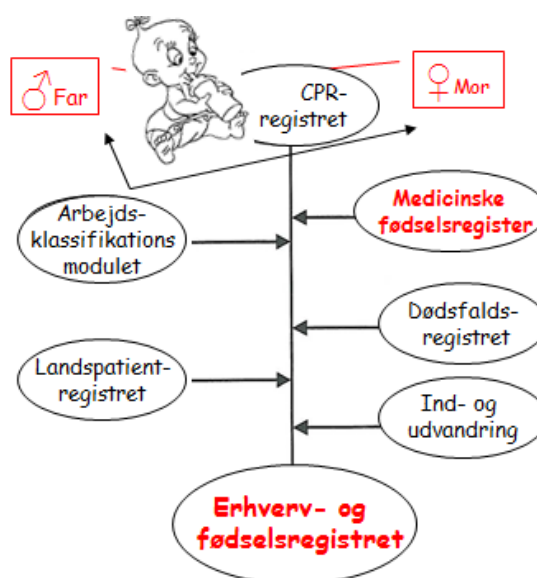
Forskernetværket mødtes 3 gange årligt. Deltagere var ph.d.-studerende med vejledere, projektforskere og en række fremtrædende danske

forskere inden for reproduktion. Møderne og dagligt samarbejde om projekterne var grobund for tværfaglig vidensdeling blandt deltagerne i projektet, der omfattede en blandet projektgruppe af reproduktionsepidemiologer, arbejds- og miljømedicinere med omfattende erfaring inden f.eks. ergonomi og allergi, biologer med erfaring inden for dyrestudier osv. Forskningsprogrammet var primært forankret på fire institutioner: Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, Arbejdsmedicinsk Klinik i Aarhus og på Bispebjerg Hospital samt Københavns Universitet, men samlet deltog forskere på flere end 11 institutioner og afdelinger.

Forskningsressourcer

Alle projekterne benyttede allerede indsamlede data (som blev administreret på Danmarks Statistik):

- Den Nationale Fødselskohorte Bedre Sundhed for Mor og Barn (BSMB). Kohorten omfatter godt 100.000 graviditeter hos kvinder og deres børn fra hele DK i perioden 1995-2004 (5). Kvinderne blev interviewet to gange under graviditeten og tre gange efter barnets fødsel. De blev spurgt om bl.a. erhverv og psykisk og ergonomisk belastning på arbejdet. Data om graviditetsforløb og børnenes helbred er indhentet dels ved interviews, dels fra det Medicinske Fødselsregister og Landspatientregisteret. Der blev desuden etableret kobling til oplysninger om moderens fravær på arbejdet via Beskæftigelsesministeriets DREAM-database (5,6) og www.ssi.dk.
- Erhvervs- og fødselsregisteret (EFR), figur 2. Denne registerkobling blev udviklet ved at supplere Medicinsk Fødselsregisters oplysninger om alle fødsler i Danmark fra 1980 (bl.a. fødselsvægt, misdannelser, graviditetslængde, fødselskomplikationer) med landsdækkende data om forældres erhverv fra Arbejdsklassifikationsmodulet (AKM) samt barnets hospitalskontakter fra Landspatientregisteret (LPR), og moderens fraværdata via DREAM. Registeret giver



Figur 2. Erhvervs og fødselsregisteret.

mulighed for at koble (forældres) erhverv med oplysninger om graviditetens forløb og barnets udvikling, også efter fødslen.

Delprojekterne

Ergonomiske risikofaktorer for negative graviditetsudfald

Formålet var at undersøge, om løft af tunge byrder og stående og gående arbejde er forbundet med øget risiko for negative graviditetsudfald.

Baggrunden var, at Arbejdstilsynet i 2009 havde ændret retningslinjerne vedrørende løft for gravide kvinder fra at være konkrete (f.eks. maksimalt 12 kg og senere i graviditeten mindre) til fordel for en formulering, der omfattede begrænsning af fysisk anstrengende arbejde. Denne ændring var ikke baseret på stærk evidens (7,8).

Fremgangsmåde: I BSMB var mere end 70.000 gravide kvinder med erhvervsarbejde specifikt spurgt til deres løftebelastning på arbejde og i fritid, samt jobtitel. Det blev forventet, at analyser af disse data ville kunne bibringe mere sikker viden om helbreds-effekter af tunge løft under graviditeten. Data blev anvendt til at estimere kvindernes løfte-

byrde, dels i form af løftemængde beregnet på baggrund af individuelt opgivne informationer, dels med udgangspunkt i en jobeksponeringsmatrice baseret på kvinden jobbeskrivelse.

Resultater: Kvinder med arbejdsrelaterede tunge løft i første del af graviditeten havde en større risiko for abort og for at føde for tidligt i forhold til kvinder, hvis arbejde ikke indebar tunge løft. Delprojektet viste endvidere, at sådanne løft ikke forøgede risikoen for dødfødsel eller påvirkede fosterets vækst væsentligt, om end der var tegn på, at kvinder med arbejdsrelaterede tunge løft, specielt personforflytninger, fødte børn, der var lidt mindre end arbejdende kvinder uden sådanne løft (9,10). For kvindens eget helbred blev det endvidere vist, at der var en øget risiko for symptomer på bækkenløsning blandt gravide med arbejdsrelaterede tunge løft (11).

Konklusion: Vi fandt en øget risiko for spontan abort, for tidlig fødsel og bækkenløsning hos kvinder, der rapporterede tunge løft på arbejde i første del af graviditeten. Spontan abort er det hyppigste negative graviditetsudfald, idet omtrent hver syvende af alle erkendte graviditeter ender i spontan abort og derfor er selv en beskedent forøgelse af den relative risiko af stor betydning. For tidlig fødsel er den vigtigste årsag til alvorlig sygelighed i de første leveår, og nyere forskning viser, at for tidligt fødte har en oversygelighed og overdødelighed også i voksenalderen. Bækkenløsning er et smertefuldt syndrom, der tegner sig for en betydelig del af det graviditetsbetingede fravær fra arbejdsmarkedet. På den baggrund mener vi, at vores resultater tyder på, at der er behov for en skærpelse af vejledninger vedr. arbejdsrelaterede løft for gravide. Sammen med fremtidige studier, som bør inddrage detaljerede løfteoplysninger, også om ergonomen omkring løftene, samt præcise data om, hvornår i graviditeten, kvinden har arbejdet med løft, håber vi, at disse studier kan bidrage til en præcisering af retningslinjerne for gravide kvinders arbejdsforhold.

Psykosociale påvirkninger på arbejdet og graviditet og fosterudvikling

(Ph.d.-projekt)

Formålet: At undersøge, om mors udsættelse for jobstress under graviditeten (høje krav og lav kontrol) påvirker det ufødte barn i relation til for tidlige fødsler, fødselsvægt samt misdannelser.

Baggrund: Danske studier viser, at en ud af otte erhvervsaktive kvinder i den arbejdsdygtige alder ofte føler, at arbejdet bidrager til at de ofte føler sig stressede i deres hverdag (12). Dyrestudier viser sammenhæng mellem stress i drægtighedsperioden og udvikling af nervesystemet (13). Humane studier viser, at stress øger risikoen for misdannelser, for tidlig fødsel, og lav fødselsvægt (14,15). For jobstress er litteraturen mere sparsom (16).

Fremgangsmåde: For at belyse en sammenhæng mellem jobstress og for tidlig fødsel og fødselsvægt indgik 48.890 graviditeter fra BSMB kohorten (17). Sammenhæng mellem jobstress og misdannelser blev testet blandt 60.386 fødsler fra BSMB kohorten (18). Mors udsættelse for arbejdsrelateret stress blev målt i første trimester af graviditeten med spørgsmål om krav og kontrol, jf. Karaseks stressmodel (19). Informationer om graviditetslængde samt vægt ved fødsel blev trukket fra det Medicinske Fødselsregister. For tidlig fødsel blev defineret som en fødsel mellem 22. og 37. graviditetsuge. Børn mellem de 10 % med laveste fødselsvægt for hver graviditetsuge blev defineret som små i forhold til gestationsalder. Stor i forhold til gestationsalder blev defineret som de 10 % tungeste. Information om misdannelser blev trukket fra det Medicinske Fødselsregister. Der var statistisk styrke til at kigge på hjertekar- og muskelskeletmisdannelser, samt alle misdannelser. Vi testede den eventuelle sammenhæng mellem stress og de forskellige udfald ved en logistisk regression, justeret for bl.a. mors alder, BMI, paritet, rygning, alkohol.

Resultater: Høj jobstress viste ingen sammenhæng med at være født for tidligt eller være lille i forhold til gestationsalder. Jobstress var imidlertid associeret med mindre risiko for at føde et barn, der var stort i forhold til gesta-

tionsalder. Resultater for misdannelsesstudiet viste ingen sammenhæng mellem arbejdsrelateret stress og risiko for nogen af de nævnte kategorier af misdannelser.

Konklusion: Samlet set tyder disse studier af for tidlig fødsel, påvirkning af fødselsvægt samt misdannelser ikke på, at der er en sammenhæng mellem med mors eksponering for arbejdsrelateret stress. Der er dog mulighed for, at de brugte spørgsmål om stress ikke er tilstrækkeligt dækkende, samt at de hårdest ramte kvinder måske ikke har haft tid og overskud til at deltage i studiet.

Kemiske eksponeringer på arbejdet og risiko for allergiske sygdomme hos barnet (Ph.d.-projekt)

Formålet var at undersøge, om moderens udsættelse for allergener og irriteranter under graviditeten er forbundet med udvikling af astma eller høfeber hos deres børn.

Baggrund: Forekomsten af allergiske sygdomme er steget betydeligt i de seneste årtier. Gravide kvinder kan have været udsat for allergener og irriteranter på arbejdet, og disse kan muligvis påvirke udviklingen af fosterets immunsystem, og derved øge risikoen for at børnene udvikler allergisk sygdom senere i livet.

Fremgangsmåde: Der indgik i alt 41.724 kvinder og deres børn fra BSMB kohorten. For denne gruppe forelå oplysninger om job i graviditeten samt helbredsstatus for børnene. Moderens udsættelse for allergener og irriteranter på arbejdet blev vurderet ved at kombinere moderens jobtitel under graviditeten og 18 måneder efter fødslen med en velkendt jobeksponeringsmatrice for astma (20). Matricen er baseret på voksne arbejdstageres risiko for at udvikle astma ved eksponering for forskellige grupper kemiske stoffer: højmolekylære stoffer (HMW, f.eks. bagere); lavmolekylære og irriterende stoffer (LMW, f.eks. rengøringsassistenter); en blanding af høj- og lavmolekylære stoffer (sygehuspersonale); andre (f.eks. tjenere); samt landbrugsarbejde. Referencegruppen var kontor- og administrativt personale. Information om astma og høfeber hos barnet blev indhentet fra et internetbaseret

spørgeskema, da barnet var 7 år. Sammenhæng mellem eksponering og udfald blev analyseret med logistisk regression, justeret for mors alder, BMI, paritet, rygevaner, bopæl på landet og ejerskab af pelsdyr under graviditeten. Herudover indgik barnets køn og fødselsvægt, samt familiær allergisk disposition.

Resultater: I alt 16 % af de 7 årige børn havde eller havde haft astma, og høfeber blev fundet i 5 % af børnene. Eksponering for LMW under graviditeten (prænatal eksponering) var forbundet med en let øget risiko for astma blandt børnene. Moderens eksponering for LMW efter fødslen (postnatal eksponering) var ligeledes forbundet med en øget risiko for astma hos børnene. Efter gensidig justering for præ- og postnatal eksponering var det kun den postnatale eksponering, der var associeret til astma hos børnene (21). Der sås ingen association for de øvrige eksponeringsgrupper, hverken ved præ- eller postnatal eksponering.

Konklusion og anbefaling: Samlet set tyder undersøgelsens resultater ikke på, at moderens arbejde under graviditeten er en risikofaktor for udvikling af astma eller høfeber hos barnet (22). På grund af den relativt brede eksponeringsvurdering vil man kunne overse eventuelle højere risici ved udsættelse for specifikke eksponeringer i mindre grupper af eksponerede kvinder. Hvis moderen specielt i månederne efter graviditeten udsættes for lavmolekylære stoffer eller irriteranter, som f.eks. frisør eller rengøringsarbejder, kan det muligvis svagt øge risikoen for at børnene udvikler astma. Resultaterne giver dog ikke grundlag for ændring i den aktuelle vejledning af gravide eller småbørnsforældre mht. moderens arbejde.

Reproduktionsskader efter erhvervsmæssig udsættelse af forældrene for hormonforstyrrende stoffer

Formålet var at undersøge, om forældres udsættelse for hormonforstyrrende stoffer påvirkede udviklingen af deres børn.

Baggrund: Hormonforstyrrende stoffer er mistænkt for at kunne forstyrre fosterudviklingen og især påvirke dannelsen af kønsorganerne hos drengebørn. Kvinder, som arbejder inden for frisørfaget, gartneri og landbrug udgør en

væsentlig andel af danske kvinder med mulig erhvervsmæssig udsættelse for hormonforstyrrende stoffer i Danmark.

Fremgangsmåde: Vi undersøgte risikoen for kryptorkisme (manglende nedsænkning af en eller begge testikler i pungen) og hypospadi (udmunding af urinrøret på undersiden af penis) blandt sønner af kvindelige frisører (23) samt gartnere og landbrugsarbejdere (kun kryptorkisme) (24). Disse sønner blev sammenlignet med sønner af kvinder i andre erhverv. Fra Erhverv- og Fødselsregistret blev der indhentet oplysninger om mødrenes arbejde på graviditetstidspunktet samt diagnoser for kryptorkisme og hypospadi hos sønnerne. Studierne inkluderede hovedparten af drengébørn født i Danmark mellem 1980 og 2007, hvis mødre arbejdede omkring graviditetstidspunktet. Vi identificerede ca. 15.000 drenge med kryptorkisme, heraf var 134, 72 og 157 sønner født af henholdsvis kvindelige frisører, gartnere og landbrugsarbejdere. Desuden identificerede vi ca. 2.500 drenge med hypospadi, hvoraf de 33 sønner var født af kvindelige frisører.

Resultater: Sønner af kvindelige frisører havde samme risiko for kryptorkisme eller hypospadi som børn af kvinder i andre erhverv. Drenge født af kvindelige gartnere eller landbrugsarbejdere havde ca. 25 % forhøjet risiko for kryptorkisme i forhold til drenge født af kvinder i andre erhverv. Separate analyser, hvor vi bl.a. så på sammenhængen med fædres arbejde inden for gartner- eller landbrugsfaget og på erhvervsmæssigt fravær tidligt i graviditeten, understøttede imidlertid ikke denne mulige sammenhæng mellem potentiel udsættelse for hormonforstyrrende stoffer på arbejdet og øget risiko for kryptorkisme hos drengébørnene.

Konklusion: Selv om kvindelige frisører, gartnere og landbrugsarbejdere udsættes for forskellige kemiske stoffer i deres arbejdsmiljø, viser vores landsdækkende undersøgelser, at der ikke er nogen tydelig øget risiko i disse erhverv for misdannelser af drengébørns kønsorganer. Resultaterne kan dog ikke sige noget om risikoen i tilfælde af ekstraordinær høj eksponering for hormonforstyrrende stoffer i

de to erhverv.

Erhvervsrelaterede paternelle risikofaktorer for børnenes fertilitet på længere sigt

Formålet var at undersøge, om sønner af bygningsmalere og gartnere har øget risiko for infertilitet i forhold til sønner af murere, tømrere og elektrikere.

Baggrund: Dyreforsøg viser, at visse kemiske stoffer kan beskadige arvematerialet i sædceller uden at ødelægge sædcellens evne til at befrugte et æg (25,26). Indtil videre har resultaterne fra humane undersøgelser ikke konsistent kunnet påvise en effekt af faderens eksponering på efterfølgende graviditetsudfald (27). Videnskabelige undersøgelser tyder på, at en bred vifte af kemiske stoffer kan spille en rolle for infertilitet i næste generation f.eks. via epigenetiske mekanismer (28,29). Det er ikke tidligere undersøgt, om fædres arbejdsmiljø udgør en risiko for infertilitet hos sønner.

Fremgangsmåde: Studiets deltagere var 22.978 mænd født i Danmark i årene 1965-1984, hvis fædre havde arbejdet som bygningsmalere, gartnere, murere, tømrere eller elektrikere i året før fødsel af sønnerne. Fædrene var altså potentielt udsat for skadelige eksponeringer i arbejdsmiljøet under dannelsen af de sædceller, der førte til sønnernes undfangelse. Fra Arbejdsmarkedets Tillægspensionsregister, Landspatientregisteret og In Vitro Fertilisationsregisteret fik vi information om fædres erhverv og sønnernes diagnoser og/eller behandling for infertilitet. Ved hjælp af Cox regressionsanalyse fulgte vi sønnerne op til 24 år efter deres 20-års fødselsdag og undersøgte, om sønner af mandlige bygningsmalere og gartnere havde en højere risiko for infertilitet end sønner af murere, tømrere og elektrikere. Vi udførte flere underanalyser, bl.a. en analyse, hvor vi kun medtog kun den tredjedel af sønnerne, hvis fædre havde været ansat 100 % af arbejdstiden (og ikke 50 % som i hovedanalysen) inden for de respektive brancher.

Resultater: Af de 22.978 deltagere var 1.482 (6,4 %) sønner af gartnere, 2.733 (11,9 %) sønner af bygningsmalere og 18.763 (81,7 %) sønner af murere, tømrere og elektrikere (referencegruppe). Sønner af gartnere havde ikke

øget risiko for infertilitet i forhold til sønner af murere, tømrere og elektrikere. Resultatet var konsistent ved brug af forskellige definitioner for infertilitet. Sønner af bygningsmalere havde heller ikke øget risiko for infertilitet i hovedanalysen. I den underanalyse, der kun inkluderede sønner, hvis fædre havde været ansat 100 % af arbejdstiden i den pågældende branche, og hvor der derfor var den største sikkerhed for, at fædre rent faktisk havde været eksponerede under dannelsen af sædceller (N=7.037 (30,6 %)), sås der tendens til lettere øget risiko for infertilitet blandt sønnerne (30).

Konklusion: I denne landsdækkende registerundersøgelse med mere end 20 års opfølgning af danske mænd tyder hovedresultaterne ikke på, at sønner af bygningsmalere og gartnere har øget risiko for infertilitet. Brugen af registerbaserede oplysninger begrænser de konklusioner, der kan drages fra studiet, fordi vi f.eks. ikke ved noget om mændenes rygevaner eller har et specifikt mål for deres fertilitet, f.eks. fra en sædprøve.

Konklusioner og perspektiver

MINERVA's hovedformål var at styrke kontaktflden imellem danske forskere inden for reproduktiv sundhed og arbejdsmiljø. De mange netværksmøder, med god tid til diskussion, medvirkede til en høj grad af vidensdeling og uddannelse af alle i projektet, også af mere seniore forskere. Etablering af "Erhverv- og fødselsregistret", en kobling af relevante oplysninger i danske, nationale registre, og kobling af data i den Nationale Fødselskohorte (BSMB) med data om moderens erhverv og fravær, har desuden øget tilgængeligheden af eksisterende data i forskning i arbejdsmiljø og reproduktion.

Resultaterne fra forskningsprojekterne viste,

- at der i BSMB var øget risiko for spontan abort, for tidlig fødsel og bækkenløsning hos kvinder, der rapporterede tunge løft på arbejdet i første del af graviditeten.

- at for psykosociale påvirkninger på arbejdet tyder studier af for tidlig fødsel, påvirkning af fødselsvægt samt misdannelser ikke på, at der er en sammenhæng mellem med mors eksponering for arbejdsrelateret stress.
- at erhvervsmæssig udsættelse for allergener i graviditeten ikke udgør en væsentlig risikofaktor for udvikling af astma eller høfeber hos børn i BSMB. Eksponering for lavmolekylære stoffer eller irriteranter, som blandt andet ses ved frisørarbejde, rengøring, kemisk eller anden støvproducerende industri kan dog muligvis øge risikoen for at børnene udvikler astma.
- at kvindelige frisører ikke havde øget risiko for at føde drengbørn med misdannede kønsorganer sammenlignet med kvinder, der arbejdede inden for andre fag. For gartnere og landbrugsarbejdere sås en let øget risiko for misdannelser af drengbørns kønsorganer, men ikke alle analyser understøttede en sammenhæng med potentiel udsættelse for hormonforstyrrende stoffer på arbejdet.
- at sønner af bygningsmalere og gartnere ikke har øget risiko for infertilitet.

Fremadrettede perspektiver

Arbejdstilsynet skriver i sit grundlag for prioritering af arbejdsmiljøindsatsen, "Fremtidens arbejdsmiljø 2020" (31), at "Der foreligger ikke viden eller skøn over, hvor mange reproduktionsskader, der kan henføres til påvirkninger i arbejdsmiljøet" og "for reproduktionsskadende stoffer, herunder de hormonforstyrrende stoffer, mangler der, som det fremgår af det foregående, fortsat viden om, i hvilket omfang de udgør en reel risiko i arbejdsmiljøet". Ergonomiske risikofaktorer er knapt nævnt i forhold til graviditet.

Det Europæiske Arbejdsmiljøagentur har iværksat et arbejde med at afdække hvilke påvirkninger i arbejdsmiljøet, der kan tænkes at skade evnen til reproduktion ("ERO -12-03: State of the art report on reproductive toxicants"). Rapporten forventes at udkomme

inden for det næste halve år. Et vigtigt fokus er at identificere huller i den eksisterende viden. Måske bringer rapporten os lidt nærmere i forhold til at konkretisere, hvad det er, vi ikke ved.

MINERVA har været med til at udfylde hullerne i vores viden en smule. Der er dog stadig lang vej til, at vi entydigt kan konkludere, at vores retningslinjer beskytter mænd og kvinder og deres ufødte børn tilstrækkeligt.

Mere information om MINERVA finder du på:
<http://www.arbejdsmiljoforskning.dk/da/projekter/arbejdsmiljoe-og-reproduktion-minerva/udgivelser> og
<http://minervanet.dk/>

MINERVA er støttet af Arbejdsmiljøforskningsfonden (Projekt nr: 2008-0016458/4) og Danmarks Forskerskole i Folkesundhedsvidenskab (GRASPH). Denne artikel er delvist baseret på afslutningsrapporten til denne fond (32).

Forskningsressourcerne står også til rådighed for fremtidig forskning på området. Kontakt Inge Kristine Meder på Statens Serum Institut (om BSMB), og Karin Sørig Hougaard på det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (om EFR).

Videnskabelige Publikationer fra MINERVA

Projektets publicerede/accepterede videnskabelige artikler

Larsen AD, Hannerz H, Obel C, Thulstrup AM, Bonde JP, Hougaard KS. *Testing the association between psychosocial job strain and adverse birth outcomes-design and methods*. BMC Public Health 2011;11:255.

Ramlau-Hansen CH, Stoltenberg CD, Hougaard KS, Parner ET, Toft G, Thulstrup AM, Hansen J, Bonde JP, MINERVA-group. *Male-mediated infertility in sons of building painters and gardeners: A nationwide register-based follow-up study*. Reprod Toxicol 2012;34:522-28.

Larsen PS, Strandberg-Larsen K, Juhl M, Svendsen SW, Bonde JP, Nybo Andersen A-M. *Occupational lifting and pelvic pain during pregnancy: a study within the Danish National Birth Cohort*. Scand J Work Environ Health 2013;39(1):88-95.

Juhl M, Strandberg-Larsen K, Larsen PS, Andersen PK, Svendsen SW, Bonde JP, Nybo Andersen A-M. *Occupational lifting during pregnancy and risk of fetal death in a large national cohort study*. Scand J Work Environ Health 2013;39(4):335-42.

Christensen BH, Thulstrup AM, Hougaard KS, Skadhauge LR, Hansen KS, Frydenberg M, Schlünssen V. *Maternal occupational exposure to asthmogens during pregnancy and the risk of asthma in 7 year-old children: a cohort study*. BMJ Open 2013 11;3(4).

Jørgensen KT, Jensen MS, Toft GV, Larsen AD, Bonde JP, Hougaard KS. *Risk of cryptorchidism and hypospadias in boys of maternal hairdressers – A Danish population-based cohort study*. Scand J Work Environ Health 2013;39(3):302-9.

Runge SB, Pedersen JK, Svendsen SW, Juhl M, Bonde JP, Nybo Andersen A-M. *Occupational lifting of heavy loads and preterm birth: a study within the Danish National Birth Cohort*. Occup Environ Med 2013;70(11):782-8.

Larsen AD, Hannerz H, Obel C, Thulstrup AM, Bonde JP, Hougaard KS. *Psychosocial job strain and risk of adverse birth outcomes*. Occup Environ Med 2013;70:845-51.

Christensen BH, Thulstrup AM, Hougaard KS, Skadhauge LR, Hansen KS, Schlünssen V. *Occupational exposure during pregnancy and the risk of hay fever in 7 year-old children*. Clin.Respir J 2012 May 31 doi: 10.1111/j.1752-699X.2012.00300.x.

Jørgensen KT, Jensen MS, Toft GV, Larsen AD, Bonde JP, Hougaard KS. *Risk of cryptorchidism among sons of horticultural workers and farmers in Denmark*. Scand J Work Environ Health, 2013 Nov 12. pii: 3399. doi: 10.5271/sjweh.3399.

Larsen AD, Hannerz H, Juhl M, Obel C, Thulstrup AM, Bonde JP, Hougaard KS. *Psychosocial job strain and risk of adverse birth outcomes*. BJOG, In press .

Ph.d.-afhandling

Christensen BH. *Maternal occupational exposure during pregnancy and the risk of allergic disease in the children*. PhD Dissertation, Aarhus University, 2013.

Yderligere information:

Karin Sørig Hougaard

ksh@nrcwe.dk

Litteratur

1. Sundhedsstyrelsen: *Misdannelsesregistret 1994-2006*. Nye tal fra Sundhedsstyrelsen 2007;11:1-13.
2. Sundhedsstyrelsen: *Fødselsregisteret 1997-2001*. Nye tal fra Sundhedsstyrelsen 2003;7:1-21.
3. Lindbohm ML, Taskinen H. *Reproductive hazards in the workplace, in Women and health*. Edited by Goldman M, Hatch M, New York, Academic Press, 2000.
4. Hougaard KS. *Reproduktionsskader og graviditetskomplikationer*. Notat til Arbejdstilsynets strategiprojekt 2010. 1, 22. 2005, upubliceret.
5. Olsen J, Melbye M, Olsen SF et al. *The Danish National Birth Cohort--its background, structure and aim*. Scand J Public Health 2001;29:300-71.
6. Andersen AM, Olsen J. *The Danish National Birth Cohort: selected scientific contributions within perinatal epidemiology and future perspectives*. Scand J Public Health 2011;39: 115-20.
7. Arbejdstilsynet. *At-vejledning A.1.8. Gravides og ammendes arbejdsmiljø*. Januar 2009.
8. Arbejdstilsynet. *At-vejledning A.1.8. Gravides og ammendes arbejdsmiljø*. Februar 2002.
9. Runge SB, Pedersen JK, Svendsen SW et al. *Occupational lifting of heavy loads and preterm birth: a study within the Danish National Birth Cohort*. Occup Environ Med 2013;70:782-8.
10. Juhl M, Strandberg-Larsen K, Larsen PS et al. *Occupational lifting during pregnancy and risk of fetal death in a large national cohort study*. Scand J Work Environ Health 2013;39: 335-42.
11. Larsen PS, Strandberg-Larsen K, Juhl M et al. *Occupational lifting and pelvic pain during pregnancy: a study within the Danish National Birth Cohort*. Scand J Work Environ Health 2013;39:88-95.
12. Nielsen NR, Kjoller M, Kamper-Jorgensen F, et al. *Stress among working population of Danes*. Ugeskr Laeger 2004;166:4155-60.
13. Hougaard KS, Andersen MB, Kjaer SL et al. *Prenatal stress may increase vulnerability to life events: comparison with the effects of prenatal dexamethasone*. Brain Res Dev Brain Res 2005;159:55-63.
14. Hansen D, Lou HC, Olsen J. *Serious life events and congenital malformations: a national study with complete follow-up*. Lancet 2000;356:875-80.
15. Hedegaard M, Henriksen TB, Secher NJ et al. *Do stressful life events affect duration of gestation and risk of preterm delivery?* Epidemiology 1996;7:339-45.
16. Mutambudzi M, Meyer JD, Warren N et al. *Effects of psychosocial characteristics of work on pregnancy outcomes: a critical review*. Women Health 2011;51:279-97.
17. Larsen AD, Hannerz H, Juhl M et al. *Psychosocial job strain and risk of adverse birth outcomes: a study within the Danish national birth cohort*. Occup Environ Med 2013;70:845-51.
18. Larsen AD, Hannerz H, Thulstrup AM, Bonde JP, Obel C, Hougaard KS. *Psychosocial job strain and risk of congenital malformations in offspring - A Danish National cohort study*. BJOG. In press.
19. Larsen AD, Hannerz H, Obel C et al. *Testing the association between psychosocial job strain and adverse birth outcomes--design and methods*. BMC Public Health 2011;11:255.

-
20. Kennedy SM, Le MN, Choudat D et al. *Development of an asthma specific job exposure matrix and its application in the epidemiological study of genetics and environment in asthma (EGEA)*. *Occup Environ Med* 2000; 57:635-41.
 21. Christensen BH, Thulstrup AM, Hougaard KS et al. *Maternal occupational exposure to asthrogens during pregnancy and risk of asthma in 7-year-old children: a cohort study*. *BMJ Open* 3:2013.
 22. Christensen BH, Thulstrup AM, Hougaard KS et al. *Occupational exposure during pregnancy and the risk of hay fever in 7-year-old children*. *Clin Respir J* 2012.
 23. Jorgensen KT, Jensen MS, Toft GV et al. *Risk of cryptorchidism and hypospadias among boys of maternal hairdressers - a Danish population-based cohort study*. *Scand J Work Environ Health* 2013;39:302-9.
 24. Jorgensen KT, Jensen MS, Toft G, Larsen AD, Bonde JP, Hougaard KS. *Risk of cryptorchidism among sons of horticultural workers and farmers in Denmark*. *Scand J Work Environ Health*. In press.
 25. Anderson D. *Overview of male-mediated developmental toxicity*. *Adv Exp Med Biol* 2003;518:11-24.
 26. Marchetti F, Rowan-Carroll A, Williams A et al. *Sidestream tobacco smoke is a male germ cell mutagen*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:12811-14.
 27. Cordier S. *Evidence for a role of paternal exposures in developmental toxicity*. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102:176-81.
 28. Anway MD, Skinner MK. *Epigenetic programming of the germ line: effects of endocrine disruptors on the development of trans-generational disease*. *Reprod Biomed Online* 2008;16:23-5.
 29. Rajender S, Avery K, Agarwal A. *Epigenetics, spermatogenesis and male infertility*. *Mutat Res* 2011;727:62-71.
 30. Ramlau-Hansen CH, Stoltenberg CD, Hougaard KS et al. *Male-mediated infertility in sons of building painters and gardeners: A nationwide register-based follow-up study*. *Reprod Toxicol* 2012;34:522-8.
 31. Arbejdstilsynet. *Fremtidens Arbejds miljø 2020. Fagligt grundlag for prioritering af arbejdsmiljøindsatsen*. København, Arbejdstilsynet. 2010;1-196.
 32. Hougaard KS, Juhl M, Ramlau-Hansen C, Larsen AD, Christensen BH, Schlunssen V, Larsen PS, Svendsen SW, Nybo Andersen AM, Bonde JP, Toft G. *MINERVA: Arbejds miljø og reproduktion – Forskernetværk, databaser og analytisk epidemiologiske studier*. 1-42. Indsendt til Arbejds miljø forskningsfonden.

Afsluttende konference for et EU-rammeprojekt om klimaforandringer, miljøkontaminanter og fertilitet

CLEAR-projektet (Climate change, Environmental contaminants and Reproductive health)

EUs 7'ende rammeprogram har gennem de sidste 4 år med en bevilling på omkring 25 mio. DKK finansieret et europæisk samarbejdsprojekt under ledelse af Gunnar Toft og Jens Peter Bonde og med deltagelse af 10 forskningscentre i Europa, Grønland og Canada. Projektet blev afsluttet med en konference med inviterede foredragsholdere og eksterne bedømmere afholdt på Copenhagen Admiral Hotel den 2. oktober 2013.

Baggrunden for projektet er en gennem mange år opsamlet og overvældende dokumentation for, at mennesker over hele verden er udsat for en række forskellige industrikemikalier - nogle meget biopersistente med lange biologiske halveringstider og andre med kort halveringstid, men konstant tilførsel. Samtidigt har der over en årrække på basis af *in vitro* og *in vivo* studier i dyr været bekymring for, at disse miljøkemikalier kunne påvirke følsomme biologiske processer, som fertilisering og fosterudvikling. Til trods for stor bevågenhed blandt forskere i offentligheden er resultaterne fra humane undersøgelser (som er nødvendige) fortsat for sparsomme til, at man kan svare fyldestgørende på dette spørgsmål.

Det var derfor formålet med CLEAR-projektet at undersøge funktionelle biologiske mål for human fertilitet i forhold til mængden af en



række forureningsstoffer målt i blod hos voksne mænd og kvinder i populationer udvalgt for at sikre repræsentation både højt eksponerede og lavt eksponerede grupper.

Undersøgelserne var baseret på gravide kvinder og deres mandlige partnere, som blev konsekutivt indrullet i undersøgelserne i Grønland, Warszawa (Polen) og Kharkiv (Ukraine), indtil der var en studiestørrelse på omkring 600 par i hver region (1.800 i alt) og i alt 200 mænd, som afleverede blod- og sædprøver hvert sted (i alt 600 mænd). Koncentrationen af 15 forureningsstoffer indbefattende PCB, DDT-metabolitter, DDE, perfluorforbindelser, bromerede flammehæmmere, phthalat-metabolitter, bisphenol-A, bly, kviksølv og cadmium samt cotinin blev målt i blodprøver blandt både mænd og kvinder. Oplysninger om ventetid til graviditet, menstruationscyklus karakteristika blev indsamlet ved interviews, og i blod blev, ud over forureningsstofferne, målt en serie reproduktionshormoner. Sædprøverne blev undersøgt for både traditionelle kvalitetskarakteristika som antal bevægelighed og morfologi og også en række avancerede metoder til vurdering af DNA-skader i spermatozoer samt funktion af de accessoriske mandlige kønskirtler.

Der blev foretaget mere end 300 biostatistiske analyser af sammenhænge mellem mængden af miljøgifte og mål for mandlig og kvindelig reproduktionssystem, men for at undgå overvurdering af tilfældige fund lagde vi ved fortolkningen af resultaterne stor vægt på konsistens på tværs af regioner og dosis-respons forhold. Der blev påvist øget ventetid til graviditet, og øget risiko for menstruationsforstyrrelser blandt kvinder i Grønland med de højeste eksponeringsniveauer for perfluorforbindelser (PFOS og PFOA) og blandt mænd fandtes små og måske relativt betydningsløse ændringer i sædkvaliteten blandt de mænd, der var mest udsat for PFOS. Herudover fandtes en klar sammenhæng mellem koncentrationen af phthalat-metabolitter i blodet og testosteron, hvilket bekræfter få tidligere studier tydende på en androgen virkning af phthalater.

Det blev konkluderet, at de omfattende undersøgelser i det store og hele indtil videre ikke tyder på, at udsættelse af voksne mænd og kvinder selv for relativt høje eksponeringsniveau for miljøgifte har nogen markant indvirkning på mandlig eller kvindelig fertilitet. Det understreges dog, at der trods alt dog er påvist nogle mindre markante akutte effekter med begrænsede implikationer for reproduktivt helbred samt endvidere, at undersøgelsen alene belyser eksponering blandt voksne mænd og kvinder, og der er fortsat et stort behov for at afdække om prænatale eksponeringer og eksponeringer i barndommen spiller en rolle for senere fertilitet.

Yderligere information:

Jens Peter Bonde

Jens.Peter.Ellekilde.Bonde@regionh.dk

Abstracts fra temadagen om fødevarebårne sygdomme den 10. oktober 2013

Fødevarebårne udbrud - Hvordan opklares de?

Seniorforsker Steen Ethelberg, Statens Serum Institut.

SET@ssi.dk

Fødevarebårne sygdomsudbrud forekommer hyppigt i Danmark. Det er vigtigt, at sådanne udbrud hurtigt opdages og håndteres, sådan at man bedst muligt kan begrænse deres omfang og forebygge videre spredning - også på længere sigt; den viden, man opnår fra velundersøgte udbrud, er vigtig for at forhindre, at lignende situationer opstår igen. I Danmark varetager Statens Serum Institut den epidemiologiske og mikrobielle overvågning af smitsomme sygdomme, inklusive fødevarebårne sygdomme. Overvågning inkluderer ikke blot indsamling af data, men også analyse, risikovurdering, kommunikation af resultater og respons, herunder udbrudsopklaring. Udbrudsopklaring varetages af instituttets udbrudsteam i samarbejde med andre centrale aktører, især

Fødevarestyrelsen og DTU-Fødevarainstituttet. Lokalt forekommende udbrud håndteres af særligt personale på Fødevareregionerne, der igen samarbejder med embedslægerne og de lokale kliniske mikrobiologiske laboratorier. Danmark har siden 2006 haft en central database, FUD, hvori fødevarerudbrud registreres. Data herfra viser, at vi årligt har mellem 70 og 100 udbrud, der leder til en egentlig efterforskning - hvortil skal lægges talrige mindre udbrud. En række forskellige sygdomsagens er årsag til disse udbrud. Norovirus, det virus, der giver roskildesyge, tegner sig for mere end halvdelen af alle udbrud. Flertallet heraf er punktkildeudbrud, der relaterer sig til virksomhedskantiner, konferencer, familiefester o.l. *Salmonella* er det næsthypigste udbrudspatogen. *Salmonella* har tidligere været årsag til en lang række - ofte langtstrækkende og omfattende - udbrud, men i de senere år er der sket en nedgang i antallet af salmonellaudbrud. Hyppige udbrudsmønstre har været *S. Enteritidis* udbrud, hvor fødevarer lavet med rå æg har været kilden, eller *S. Typhimurium* udbrud, hvor forskellige former for kyllinge- eller svinekødsprodukter har udgjort kilden. Andre og mere usædvanlige kilder forekommer dog også, eksempler fra de senere år inkluderer: forskellige former for spegepølser, spirer, tomater, grøn salat og chokolade.

Udbrudsoptælling har sin egen metodik, der bl.a. involverer praktisk anvendelse af videnskabelige metoder. Disse inkluderer både epidemiologiske metoder, som f.eks. kohorte- eller case-kontrol-undersøgelser for at påvise en sammenhæng mellem bestemte fødevarer og sygdom, og mikrobiologiske/molekylærbiologiske metoder, såsom brug af moderigtige DNA/RNA metoder til undertypning af patogener.

Jeg vil kort gennemgå en række nylige fødevarerudbrud og deres optælling med henblik på at demonstrere, hvordan forskellige metoder kan finde anvendelse i forskellige situationer. Et udbrud med hepatitis A ramte Danmark og de øvrige nordiske lande i

begyndelsen af 2013. Det kunne på baggrund af en case-kontrol undersøgelse forbindes med indtag af frosne jordbær; et resultat, der senere kunne underbygges med fødevarer-tilbagesporingsundersøgelser. Et andet udbruds skyldtes den sjældne salmonella serotype Strathcona og forekom i efteråret 2011. Kilden viste sig at være en særlig slags tomater produceret på Sicilien - hvilket kunne vises bl.a. ved anvendelse af indkøbsinformation udtrukket fra en supermarkedskædes computersystem og et efterfølgende case-kontrol studium. Epidemiologi og mikrobiologi gik hånd-i-hånd i et tredje udbrudseksempel, denne gang et vandbårent udbrud, der forekom i december 2012 i Kalundborg og skyldtes norovirus. Her kunne sammenhæng mellem sygdom og vandindtag vises i en kohorteundersøgelse, mens en nyudviklet PCR-teknik blev brugt til at finde norovirus direkte i vandprøver, hvorefter sekvensanalyse viste identitet med virus påvist i patienter. Og som et fjerde eksempel viste prøvetagning fra kød og mennesker og brug af den molekylære typningsmetode MLVA sig som det bedste redskab i opklaringen af et *S. Typhimurium* udbrud, hvor en dansk svinekødsopskrivningsvirksomhed gav anledning til alvorlig sygdom i både Danmark, Norge og Sverige.

Hvorfor fokus på fødevarer og antibiotikaresistens?

Overlæge Niels Frimodt-Møller, Hvidovre Hospital.

Niels.Frimodt-Moeller@regionh.dk

Bakterier overføres via fødevarer, både sande zoonotiske bakterier som *Salmonella*, *Campylobacter* og toxin-producerende *E. coli*, og andre bakterier som enterokokker og ikke-toxin-producerende, men såkaldt "extra-intestinal pathogenic *E. coli*" (ExPEC). Og alle disse bakteriearter er i stigende grad resistente over for antibiotika, mange *Salmonella*-arter og *E.coli* tilmed multiresistente, dvs. resistente over for mindst 3 forskellige antibiotikagrupper.

Der gives eksempler på de vigtigste resistens-typer, der i de seneste 10-20 år har voldt problemer, når bakterierne har medført infektion hos mennesker (vancomycinresistens, ESBL, carbapenaser, kinolonresistens mm).

Årsagen til resistensudviklingen i disse bakterier er i langt overvejende grad selektion i forbindelse med antibiotikabrug, som i varierende grad kan tilskrives alene behandling af produktionsdyr eller både behandling af dyr og mennesker. En stor del af resistensen i zoonotiske bakterier i fødevarer i Danmark synes at komme fra importeret kød eller hos patienter, der enten har tilegnet sig infektion i udlandet eller er blevet kontamineret ved rejse i udlandet og derefter har udviklet infektion efter hjemkomsten.

De vigtigste tiltag til at reducere resistensforekomsten må være at reducere antibiotikaforbruget både hos dyr og mennesker, sidstnævnte fordi antibiotikabehandling kan medføre infektion med de resistente bakterier, der opholder sig i tarmen.

Naturligt forekommende toksiner i fødevarer

Seniorrådgiver Kirsten Pilegaard, Afd. for Toksikologi og Risikovurdering, DTU Fødevarerinstitutionen.
kpil@food.dtu.dk

I Europa anvendes ca. 315 plantearter til spisebrug. I de almindeligt anvendte fødevarerplanter findes en række naturlige giftstoffer, som dannes af planterne selv, og som f.eks. kan være med til at beskytte planten mod skadedyr. Nogle af disse toksiner er også giftige for mennesker.

I nogle tilfælde har man ved planteforædling reduceret indholdet af toksiner, så planten kan anvendes f.eks. erucasyre i rapsolie.

Der findes akut virkende giftstoffer i vores fødevarerplanter, f.eks. lektiner i de grønne bælg fra havebønne eller de modne frø herfra, f.eks. kidneybønner. Også rå, modne hyldebær

fra almindelig hyld indeholder ikke-identificerede stoffer, der giver kvalme, opkastning og diarré. Giftstofferne fra bønner og hyldebær er varmfølsomme. Så hvis planterne tilberedes korrekt, er der ingen problemer.

I alle dele af kartoffelplanten findes glykoalkaloider, som i tilstrækkeligt høje doser er akut giftige. Indholdet i ubeskadigede knolde er normalt lavt. Glykoalkaloider inaktiveres ikke ved varmebehandling. Glykoalkaloidindholdet i grønne kartofler er højere end normalt, og indholdet i spirerne er højt. Derfor skal spirerne pilles af knoldene, inden de anvendes, og grønne kartofler skal kasseres.

Udover de akut virkende giftstoffer i fødevarerplanter, findes der også en række naturligt forekommende stoffer med f.eks. effekter på skjoldbruskkirtlen eller leveren. Andre stoffer kan virke fotosensibiliserende eller være kræftfremkaldende.

Indtagelse af tangarter med højt jodindhold, f.eks. kombutang, over længere tid kan påvirke skjoldbruskkirtlens funktion og dermed stofskiftet.

Den kanel, som vi normalt anvender, er kassiakanel, der indeholder meget kumarin. I for høje doser over for lang tid kan kumarin give lever-skade. Ligeledes er der i Danmark set et enkelt tilfælde af reversibel leverskade efter måneders indtagelse af grøn te.

Prikbladet perikon (*Hypericum perforatum L.*) anvendes i naturlægemidler, kosttilskud, te og som snapseurt. Det er velkendt, at planten er fotosensibiliserende i dyr og mennesker. I de mængder, den hidtil er anvendt, er der kun sjældent rapporteret om hudreaktioner hos mennesker. Imidlertid er der for nylig set opskrifter, hvor planten spises som salat. De mængder, der hermed kan indtages, øger risikoen for, at der kommer flere tilfælde af fotosensibilisering hos mennesker.

Krydderurten hellig basilikum (*Ocimum tenuiflorum L.*), har i dyreforsøg haft en nega-

tiv virkning på frugtbarheden og accepteres ikke i kosttilskud i Danmark af samme årsag.

I en kogebog er det anbefalet at indtage kronblade fra følfod, der indeholder pyrrolizidinalkaloider, som kan give leverskader hos mennesker og som er kræftfremkaldende i dyreforsøg.

Fra udlandet er rucola-blade blevet forurenset med blade fra almindelig brandbæger (*Senecio vulgaris* L.), som også indeholder giftige pyrrolizidinalkaloider.

Der findes en række gammelkendte naturlige toksiner i vores fødevarerplanter. Nye tendenser som mindre tilberedning og introduktion af nye fødevarer, f.eks. ved indsamling af vilde planter, kan forårsage nye typer af skadelige effekter.

Mykotoksiner i fødevarer, status og nye udfordringer

Seniorforsker Peter Have Rasmussen, DTU Fødevarerinstitutionen.
phra@food.dtu.dk

Mykotoksiner er samlebetegnelse for en stor gruppe af stoffer, som udvikles i forbindelse med svampevækst. Det vurderes, at omkring 25 % af afgrøderne på verdensplan årligt forurennes med mykotoksiner, hvilket kan have store sundhedsmæssige og økonomiske konsekvenser. Der er således for nogle af stofferne tale om stærkt giftige stoffer, langt giftigere end f.eks. pesticiderne, som selv i meget små mængder kan have stor indflydelse på mennesker og dyrs helbred.

I Danmark er det typisk korn og kornprodukter, der angribes af skimmelsvampe inden for slægterne *Aspergillus*, *Penicillium* og *Fusarium*. *Alternaria* er også hyppigt forekommende i dansk korn, hvor den forårsager sort skimmel. De enkelte svampe optræder med forskellig styrke fra år til år, som skyldes vejret, der har stor betydning for svampenes udvikling og produktion af mykotoksiner.

Risikoen for infektion af kornafgrøderne med plantepatogene *Fusarium* svampe er højere, når blomstringsperioden er regnfuld og kølig. Andre faktorer som jordbearbejdning, sædskifte og valg af plantesort kan også have betydning, ligesom tørring efter høst og opbevaring af råvarer ved rette temperatur og luftfugtighed er vigtige parametre for at undgå svampevækst.

I lovgivningen er en række af toksinerne reguleret ud fra kendskab til deres skadelige egenskaber, som f.eks. ochratoksin A og deoxynivalenol i korn og kornprodukter, mens der findes mange andre stoffer, der enten er ukendte, hvis forekomst ikke er kortlagt eller som bare ikke har fanget opmærksomheden. Det gælder f.eks. de glycosylerede toksiner eller de såkaldte maskerede former, som formentlig hydrolyseres under passagen af mave-tarmkanalen hos husdyr og mennesker. Foreløbige resultater viser, at de i nogle tilfælde kan udgøre en betydelig del af det totale indhold. Hertil kommer, at den humane effekt er ukendt for langt de fleste svampemetabolitter, ligesom vi heller ved meget om kombinationseffekter, når flere forskellige mykotoksiner forekommer samtidig i fødevarer.

Forskellige *Fusarium* svampe har gennem de sidste år fundet øget indpas i Danmark og de øvrige skandinaviske lande. I nogle høstår finder vi således øget forekomst af en række toksiner, som ikke tidligere har været et problem. I Danmark er det fumonisiner i majs og forskellige enniatiner i korn. Mulige årsager til øget forekomst af svampeangreb og toksin niveau kan være ændret afgrødevalg og klimaforandringer. Øget forekomst af svampe i korn vil betyde mere udbredt behandling med allerede eksisterende og nye pesticider eller udvikling af mere resistente kornsorter. I majs fra Ungarn er målt relativ høj forekomst og indhold af aflatoksin B1 fra både høsten 2012 og 2013. Dette stærkt leverkræftfremkaldende stof har aldrig tidligere været beskrevet i den del af det europæiske kontinent, hvilket antyder, at klimaændringer med højere temperaturer i planternes vækstsæson kan være årsagen.

Fødevareforgiftninger. Et klinisk toksikologisk perspektiv fra Giftlinjen, Bispebjerg Hospital

Overlæge Niels Ebbenhøj, Giftlinjen, Bispebjerg Hospital.

Niels.Erik.Ebbenhøj@regionh.dk

Når man kigger ned over historien, er der mange forskellige udgaver af fødevareforgiftninger.

Kriminelle handlinger med forfalskning af fødevarer har resulteret i epidemier med mange døde. Naturlige fødevareforgiftninger har også altid fundet sted, og fejltagelser er af og til fatale i naturen. Indimellem går produktionen af fødevarer galt. Ændrede vaner kan også føre til forgiftninger, når gamle opskrifter glemmes, og gamle vaner kan være fatale, når produkt-sammensætning ændres.

Her fremlægges eksempler fra Giftlinjen og fra historien på forskellige typer fødevareforgiftninger og til slut diskuteres forebyggelsesstrategier.

Ny doktorafhandling

Titel: Persistent organochlorine pollutants and human reproductive health.

Forfatter: Lektor ph.d. Gunnar Toft, Aarhus Universitetshospital

Forfatterens resume:

Afhandlingen forsøger at belyse mulige sammenhænge mellem organokloreksponering og humane reproduktive helbredseffekter i fire forskellige populationer, inkluderende en Inuit population fra Grønland, en svensk population af fiskere og fiskerkoner og bypopulationer fra Warszawa i Polen og Kharkiv i Ukraine. Dette repræsenterer populationer med betydelig variation i organoklor eksponeringsniveauer, på grund af forskelle i indtag af kontaminerede fødeemner og forskelle i tidsperiode siden forbud mod brug af de organoklorforbindelser, der indgår i dette studie. På grund af bioakkumulering og lang halveringstid i

mennesker kan disse stoffer stadig spores i stort set alle mennesker.

Studiet inkluderede i alt 2.269 kvinder, som afgav information via et detaljeret spørgeskema og 798 mænd, som afgav sædprøver. Ventetid til graviditet varierede mellem de inkluderede populationer, mens sædkvaliteten var bemærkelsesværdig ens med kun mindre forskelle i sædcellemotilitet mellem lande og mellem regioner i Grønland. Et omfattende kvalitetskontrolprogram sikrede en lav grad af variation mellem de personer, der udførte sædanalyserne i perioden, hvor sædprøverne blev indsamlet.

Sædkoncentration og morfologi var ikke associeret med PCB-153 eller DDE eksponering, men sædcellemotilitet var konsistent associeret med PCB-153 eksponering på tværs af populationerne. Østrogen, androgen og dioxin-lignende aktivitet i serumprøver var ikke konsistent associeret med sædkvalitetsmål, hvilket tyder på, at associationerne med sædcellemotilitet ikke var forårsaget af direkte effekter på disse receptorer. Sædkromatin struktur analyser viste et højere niveau af DNA fragmentering ved højere PCB-153 eksponeringsniveauer i de europæiske populationer, men ikke i den grønlandske population.

Forstyrrelser af menstruationscyklus hos kvinderne var ikke konsistent associeret med PCB-153 eller DDE eksponering på tværs af lande, men vores resultater tydede på en højere sandsynlighed for tidligere spontane aborter hos kvinder med høj PCB-153 og DDE eksponeringsniveau.

Alt i alt tyder resultaterne på at PCB-153, men sandsynligvis ikke DDE, kan påvirke forskellige dele af mandlig og kvindelig reproduktiv funktion i Europæiske og Arktiske populationer, selv ved eksponeringsniveauer der nu til dags ses i disse populationer, men de observerede associationer så ikke ud til at være en hovedårsag til reduceret human forplantningsevne.

Afhandlingen kan rekvireres hos forfatteren
E-mail: guntof@rm.dk

Set på internet

Rapporter

Allergi

Prevalence of food allergy in Europe. External Scientific Report, EFSA, november 2013.

<http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/506e.htm>

Antibiotikaresistens

DANMAP 2012

http://www.danmap.org/Downloads/~media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/DANMAP%202012/Danmap_2012.ashx

Arbejds miljø

Arbetsmiljöexponeringar och stroke, Arbete och Hälsa 2013(47)4.

https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/34321/1/gupea_2077_34321_1.pdf

Forskning

EU-INFORMATION nr. 4 - Styrelsen for Forskning og Innovation, oktober 2013.

<http://fivu.dk/publikationer/2013/eu-information-nr-4-oktober-2013>

525 milliarder kroner til forskning og innovation, Styrelsen for Forskning og Innovation, december 2013

<http://fivu.dk/publikationer/2013/525-milliarder-kroner-til-forskning-og-innovation>

Registerforskning - nye muligheder og nye udfordringer, Styrelsen for Forskning og Innovation, december 2013

<http://fivu.dk/publikationer/2013/registerforskning-nye-muligheder-og-nye-udfordringer>

Tal om forskning 2012, Styrelsen for Forskning og Innovation, november 2013.

<http://fivu.dk/publikationer/2013/tal-om-forskning-2012>

Ikke-ioniserende stråling

7th International NIR Workshop, 9-11 May 2012, Edinburgh, UK. Præsentationer (video).

<http://www.icnirp.de/NIR2012/NIR2012.htm>

Indemiljø

Rapport 2013:7: Anbefalte faglige normer for inneklimate. Revisjon av kunnskapsgrunnlag og normer. Folkehelseinstituttet i Norge, oktober 2013.

<http://www.fhi.no/dokumenter/84a644e987.pdf>

Kemiske stoffer

Rapport 2013:11: Interlaboratory Comparison on POPs in Food, Folkehelseinstituttet i Norge, november 2013.

<http://www.fhi.no/dokumenter/d09996dde5.pdf>

Luftforurening

Air quality in Europe — 2013, EEA Report No 9/2013.

<http://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2013>

The Danish Air Quality Monitoring Programme. Annual Summary for 2012. Scientific Report No. 67, Danish Centre for Environment and Energy, 2013.

<http://dce2.au.dk/pub/SR67.pdf>

Miljøpåvirkning fra fyring med savsmuldsbriketter i brændeovne, Arbejdsrapport nr. 4, Miljøstyrelsen, 2013.

<http://www.mst.dk/Publikationer/Publikationer/2013/November/978-87-93026-37-7.htm>

National Particle Component Toxicity (NPACT) Initiative: Integrated Epidemiologic and Toxicologic Studies of the Health Effects of Particulate Matter Components, Research report 177, The Health Effects Institute, oktober 2013.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=410>

National Particle Component Toxicity (NPACT) Initiative: Report on Cardiovascular Effects, Research report 178, The Health Effects Institute, oktober 2013.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=411>

New Statistical Approaches to Semiparametric Regression with Application to Air Pollution . Research Report 175, The Health Effects Institute, november 2013.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=413>

NO_x og PM₁₀-emissioner fra ikke-vejgående maskiner, Arbejdsrapport nr. 6, Miljøstyrelsen, 2013.

<http://www.mst.dk/Publikationer/Publikationer/2013/September/978-87-93026-46-9.htm>

Rapport 2013:9:Luftkvalitetskriterier - Virkninger av luftforurensning på helse, Folkehelseinstituttet i Norge, november 2013.

<http://www.fhi.no/dokumenter/5f190bc3fa.pdf>

Virkemiddelkatalog for NO_x, PM_{2.5}, NMVOC og NH₃. Miljøprojekt nr. 1514, Miljøstyrelsen, december 2013.

<http://www.mst.dk/Publikationer/Publikationer/2013/December/978-87-93026-64-3.htm>

Nanomaterialer

Dermal Absorption of Nanomaterials, Environmental Project No. 1504, Miljøstyrelsen, 2013.

<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2013/October/978-87-93026.htm>

Evaluation of the health effects of carbon nanotubes, Finnish Institute of Occupational Health, 2013.

http://www.tsr.fi/c/document_library/get_file?folderId=13109&name=DLFE-9367.pdf

Nanotechnology and human health: Scientific evidence and risk governance. Report of the WHO expert meeting 10–11 December 2012, Bonn, Germany, WHO Europe, 2013.

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0018/233154/e96927.pdf

Systemic Absorption of Nanomaterials by Oral Exposure, Environmental project No. 1505, Miljøstyrelsen, 2013.

<http://www.mst.dk/NR/exeres/45B743E3-491E-4C68-A431-241F6994E7B8.htm>

Safety Aspects of Engineered Nanomaterials, 2013, 398 pp.

<http://www.panstanford.com/books/9789814364850.html>

Säker utveckling! - Nationell handlingsplan för säker användning och hantering av nanomaterial, SOU 2013:70, oktober 2013.

<http://www.regeringen.se/sb/d/16982/a/225463>

Nyhedsbreve

Environment, Health and Safety News.

<http://www.oecd.org/env/ehs/EHS-newsletter-no.30.pdf>

Risikokommunikation

Health and environment: communicating the risks, WHO Europe, 2013.

<http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/health-and-environment-communicating-the-risks>

Støj

Temanummer om støj, Ramazzini nr. 2, 3013.

<http://legeforeningen.no/Global/Fagmedisinske%20foreninger/Norsk%20forening%20for%20arbeidsmedisin/Ramazzini%202.2013%20LR.pdf>

For andre numre af det norske tidsskrift Ramazzini: se den norske lægeforenings hjemmeside.

<http://legeforeningen.no/> og søg på Ramazzini.

Andre

Implementering af EU's miljølovgivning i national lovgivning, Miljøstyrelsen, 2013.

<http://www.mst.dk/Publikationer/Publikationer/2013/Oktober/978-87-93026-58-2.htm>

Kalender 2014

Der kan laves links til møder og konferencer via adressen:

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

Januar

4.-5. januar: 3rd International Conference on Climate Change and Humanity-ICCCH 2014, Melbourne, Australien.

20.-24. januar: 1st International Symposium on Nanoparticles and Nanomaterials and Applications, Costa de Caparica, Portugal.

28.-29. januar: International Conference on Food, Biological and Medical Sciences (FBMS-2014) Bangkok (Thailand).

30.- 31. januar: NOSA Symposium 2014: Aerosol processes, Aerosols and Climate, Aerosols and Health, Stockholm, Sverige.

Februar

11.-13. februar: International Conference on Monitoring and Surveillance of Asbestos-Related Diseases, Espoo, Finland.

13.-14. februar: International Symposium on Occupational Safety and Hygiene, Guimarães, Portugal.

26.-28. februar: 49th AiCARR International Conference of 2014, Rom, Italien.

Marts

10.-13. marts: Analyzing Risk: Principles, Concepts, and Applications, Boston, MA, USA.

20.-21. marts: Risk, Perception, and Response Conference, Boston, MA, USA.

24.-28. marts: Air Quality 2014, Garmisch-Partenkirchen.

31. marts - 4. april: NIVA: Indoor Climate and Health, Uppsala, Sverige.

Maj

5.-9. maj: NIVA Occupational Skin Diseases, Bergen, Norge.

12.-16. maj: 4th iLEAPS Science Conference "Terrestrial ecosystems, atmosphere, and people in the Earth system", Nanjing, Kina.

14.-16. maj: Environmental Impact 2014, Ancona, Italien.

16.-28. maj: Water Pollution 2014, Algarve, Portugal.

19.-21. maj: Effective Risk Communication Theory, Tools, and Practical Skills for Communicating about Risk 2014, Boston, MA, USA.

19.-22. maj: NIVA: Occupational Hygiene, Porvoo, Finland.

28.-30. maj: Urban Transport 2014, Algarve, Portugal.

Juni

4.-6. juni: 9th International Conference on Risk Analysis and Hazard Mitigation, New Forest, UK.

14.-15. juni: Gordon Research Seminar "Noble Metal Nanoparticles" South Hadley, MA, USA.

15.-19. juni: AIRMON 2014: Symposium on Air Monitoring and Biomonitoring, Marseille, Frankrig.

15.-20. juni: Gordon Research Conference "Noble Metal Nanoparticles", South Hadley, MA, USA.

25.-28. juni: 12th Congress of the European Society of Contact Dermatitis, Barcelona, Spanien.

Juli

7.-9. juli: Air Pollution 2014, Rijeka, Kroatien.

7.-12. juli: Indoor Air 2014, Hong Kong.

13.-18. juli: 17th World Congress of basic and clinical Toxicology, Capetown, Sydafrika.

25.-28. juli: 12th Congress of the European Society of Contact Dermatitis, Barcelona, Spanien.

August

10.-14. august: 13th International Congress on Pesticide Chemistry, San Francisco, Californien, USA.

17.-21. august: 20th World Congress on Epidemiology, Alaska, USA.

24.-27. august: XX World Congress on Safety and Health at Work, Frankfurt/Main, Tyskland.

24.-28. august: 26th Conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Seattle/Washington, USA.

31. august - 5. september: International Aerosol Conference 2014, Busan, Republic of Korea.

September

7.-10. september: EUROTOX 2014, Edinburgh, Skotland.

14-19. september: 30th Symposia of the Collegium Internationale Allergologicum, Petersberg, Tyskland.

30. september - 3.oktober: 7th Working on Safety Conference, Skotland.

Oktober

5.-9. oktober Occupational Respiratory Diseases, Gøteborg, Sverige.

19.-22. oktober: 7th International Symposium: Safety and Health in Agricultural and Rural Populations: Global Perspectives (SHARP), Saskatoon, Saskatchewan, Canada.

November

10.-12. november: The World Mycotoxin Forum - 8th conference, Wien, Østrig.

11.-12. november: NIVA: Safety and risk of engineered nanomaterials, København.

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
Axel Heides Gade 1
2300 København S
tlf. 72 22 74 00, lokal 77 76
fax 72 22 74 11
e-mail hib@sst.dk

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

også hvis du bare har en god idé!