
miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed Formidlingsblad 18. årgang, nr. 2, september 2012

Læs om

genpolymorfi og risiko for hjerte-kar-sygdom

håndeksem hos frisører

hormonaktive plantestoffer

regulering og risikohåndtering af nanomaterialer

Dansk Center for Nanosikkerhed

indeklimalmødet den 21. marts 2012

Se også

Abstracts fra årsmødet

Indhold

Den funktionelle polymorfi NFKB1 ATTG ins/del er associeret med øget risiko for hjerte-kar-sygdom.	3
Forekomst og konsekvenser af håndeksem hos frisører – resumé af et ph.d.-projekt.	10
Blandinger af hormonaktive plante- stoffer øger østrogenproduktionen samt påvirker dannelsen af fedtceller.....	17
Regulering og risikohåndtering af nanomaterialer i EU og i DK	24
Dansk Center for Nanosikkerhed	30
Referat af temadag om indeklimate den 21. marts 2012.....	39
Abstracts fra årsmødet d. 24. maj 2012 om nanomaterialer.....	48

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
Hilde Balling

18. årgang, nr.2, september 2012.

Oplag 1.200, tilsendes gratis ved
henvendelse til:

Hilde Balling, Sundhedsstyrelsen
hib@sst.dk

Eftertryk mod kildeangivelse.

Tryk: Rosendahls-Schultz Grafisk A/S
ISSN 1395-5241
ISSN elektronisk 1601-4146
<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms1202.pdf>

Fokus på nanomaterialer

Da præsident Clinton i januar 2000 annoncerede et nyt initiativ, U.S. National Nanotechnology Initiative, med henblik på at udforske og udnytte teknologi i nanoskala, bad han i sin tale tilhørerne forestille sig ”materials with 10 times the strength of steel and only a fraction of the weight; shrinking all the information at the Library of Congress into a device the size of a sugar cube; detecting cancerous tumours that are only a few cells in size” (1).

Siden da er udviklingen gået stærkt. Smudsafvisende tæpper, dugfri vinduer, antirynke cremer og tekstiler, der har antimikrobielle egenskaber for blot at nævne nogle få. Inden for nanomedicin forskes f.eks. i design af nye lægemidler, der kan nå områder af organismen, der ellers vanskeligt nås, eller som præcist kan ramme og ødelægge kræftceller uden at ødelægge sunde celler. På miljøområdet er nye metoder til fjernelse af miljøforureninger under udvikling.

Mulighederne for at udnytte nanoteknologien er legio, og det må forventes, at vi i de kommende år i stigende grad vil se nanomaterialer anvendt inden for områder som mikroelektronik, materialer, tekstiler, energiproduktion, kosmetik og medicin.

Skal anvendelsen af nanoteknologi blive en succes, er det essentielt, at der samtidigt med udviklingen forskes i potentielt skadelige effekter af nanomaterialer og evt. behov for at sikre mennesker og miljø mod skadelig udsættelse, ikke mindst på arbejdspladser, hvor der produceres nanomaterialer.

Nationalt og internationalt er der fokus på disse aspekter, både forsknings- og reguleringsmæssigt. Dette nummer bringer således en glimrende artikel om regulering og risikohåndtering af nanomaterialer og det ny Dansk Center for Nanosikkerhed præsenteres.

Til lykke til et flot dansk initiativ.

Hilde Balling

(1) Maynard et al: The new toxicology of sophisticated materials, nanotoxicology and beyond Toxicological Sciences 2011 120(S1), S109-S129.

Den funktionelle polymorfi NFKB1 ATTG ins/del er associeret med øget risiko for hjerte-kar-sygdom

Af Ulla Vogel^{1,2}, Majken K. Jensen³, Karen Margrete Due⁴, Eric B. Rimm^{3,5,6}, Håkan Wallin¹, Michael R.S. Nielsen⁴, Anne-Pernille T. Pedersen⁴, Anne Tjønneland⁷ og Kim Overvad^{4,8}

Inflammation er associeret med risiko for hjerte-kar-sygdom i epidemiologiske studier, men øger inflammation risikoen for hjerte-kar-sygdom? Det har vi belyst ved at undersøge associationen mellem genetisk betingede forskelle i inflammation og hjerte-kar-sygdom i 3 forskellige studiegrupper.

Hjerte-kar-sygdom er en hyppig årsag til sygelighed og dødelighed i den vestlige verden. Inflammation menes at spille en vigtig rolle i hjerte-kar-sygdom, fordi der i prospektive studier er fundet stærke sammenhænge mellem biomarkører for inflammation og risiko for hjerte-kar-sygdom (1). NF-κB er en transkriptionsfaktor, dvs. et protein, som spiller en central rolle i regulering af cellulære processer. NF-κB er en vigtig regulator af mange cellulære processer og gener, der er involveret i det inflammatoriske respons. NF-κB regulerer mange gener, der er relevante i forhold til udvikling af hjerte-kar-sygdom (2). p50 er en komponent af NF-κB, som kodes af genet *NFKB1* og er specifikt involveret i antiinflammatoriske effekter (3). Det gør p50 ved at to

p50 komponenter sammen danner en såkaldt homodimer, som hæmmer dannelse af proinflammatoriske cytokiner som TNF og IL12 og samtidig stimulerer det antiinflammatoriske cytokin IL10 (3,4).

Vi har undersøgt betydningen af en funktionel deletionspolymorfi ATTG insertion/deletion (ins/del) den del af *NFKB1* genet, der bestemmer hvor meget p50 der laves. Polymorfien forårsager nedsat dannelse af p50 (5,6). Derfor har bærere af del-allellen af polymorfien lavere niveauer af NF-κB p50 sammenlignet med bærere af ins-allellen (5).

Hvis inflammation er kausalt forbundet med udvikling af hjerte-kar-sygdom, så burde genetisk betingede forskelle i det inflammatoriske respons påvirke risikoen for hjerte-kar-sygdom, således at nedsat antiinflammatorisk respons var associeret med øget risiko for hjerte-kar-sygdom.

I projektet IMAGE, som blev støttet af ISMF, undersøgte vi derfor, om denne polymorfi er associeret med hjerte-kar-sygdom i tre uafhængige populationsbaserede studiegrupper (7).

Metoder

Studiepopulationer

”Kost, kræft og helbred” (KKH) kohorten blev etableret i 1993-1997 og 57.053 personer i alderen 50 til 64 år, som var født i Danmark og uden tidligere kræftdiagnose, deltog i en klinisk helbredsundersøgelse og udfyldte et detaljeret spørgeskema (8). Blodprøver blev indsamlet ved rekruttering og lymfocytter blev opbevaret ved -150°C. Nurses’ Health Study (NHS) består af 121.701 kvindelige sygeplejersker i alderen 30 til 55 år, som besvarede et

¹ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

² DTU Fødevareinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet

³ Department of Nutrition, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA

⁴ Kardiologisk afdeling, Aalborg Sygehus, Aarhus Universitetshospital

⁵ Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA

⁶ Department of Medicine, Channing Laboratory, Brigham and Women’s Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

⁷ Kræftens Bekæmpelse

⁸ Sektion for Epidemiologi, Afdeling for Folkesundhed, Aarhus Universitet

Table 1. Beskrivelse af cases og kontroller fordelt på mænd og kvinder i Kost, Kræft og Helbred kohorten (KKH) blandt mænd i Health Professionals Follow-Up Study (HPFS) og blandt kvinder i Nurses' Health Study (NHS).*

Variable	KKH (begge køn)				HPFS (kun mænd)		NHS (kun kvinder)	
	Mænd		Kvinder		Mænd		Kvinder	
	Cases (n=769)	Kontroller† (n=870)	Cases (n=239)	Kontroller† (n=773)	Cases (n=428)	Kontroller (n=875)	Cases (n=439)	Kontroller (n=845)
Alder (år)	58,0±4,5	56,6±4,4	59,0±4,1	56,4±4,3	64,2±8,7	64,3±8,6	59,9±6,4	59,9±6,4
BMI (kg/m ²)	27,5±3,7	26,6±3,5	26,7±4,7	25,4±4,4	26,1±3,2	25,6±3,4	26,5±5,3	25,1±4,3
Nuværende ryger	59,0 %	37,7 %	59,4 %	36,5 %	9,8 %	8,6 %	26,7 %	26,6 %
Alkohol (g/d)	25,4±24,95	28,1±24,6	11,0±14,3	13,3±14,0	10,3±14,7	13,1±16,7	4,6 ±8,6	6,1±10,2
Postmenopausal status	N/A	N/A	75,7 %	75,3 %	N/A	N/A	85,0 %	83,1 %
Diabetes§	5,2 %	2,6 %	5,0 %	1,0 %	9,6 %	3,5 %	15,3 %	6,4 %
Hyperkolesterolaemi ‡	12,1 %	9,6 %	17,3 %	6,0 %	48,6 %	40,6 %	54,0 %	40,7 %
Hypertension§	22,3 %	13,0 %	39,6 %	15,9 %	37,2 %	28,9 %	51,5 %	27,8 %
<i>Lipid concentration (mmol/L)</i>								
Totalkolesterol	6,31±1,04	5,98±0,96	6,60±1,30	6,10±1,04	5,45±1,00	5,24±0,94	6,04±1,02	5,88±1,05
Triglycerider	2,40±1,48	2,04±1,20	2,13±1,72	1,58±1,11	1,84±1,25	1,52±1,34	1,65±0,98	1,34±0,79
LDL-C	3,92±0,92	3,61±0,84	4,03±1,03	3,54±0,94	3,46±0,88	3,26±0,80	3,71±0,92	3,51±0,96
HDL-C	1,34±0,30	1,46±0,35	1,61±0,37	1,81±0,43	1,09±0,29	1,19±0,32	1,35±0,39	1,54±0,43

Værdier opgives som middelværdi ± standard deviation for de kontinuerte variable eller som procent. I NHS og HPFS blev triglycerider målt i fastende deltagere ved blodprøvetagning: HPFS: 65 %, NHS: 79 %. I KKH blev alle blodlipider målt i ikke-fastende deltagere.

* I NHS og HPFS var matching kriterierne alder, ryggestatus og dato for blodprøvetagning.

§ Selvrappede data fra spørgeskema.

† En tilfældig stikprøve af KKH kohorten

‡ Diagnostiseret med hyperkolesterolaemi eller rapporteret brug af kolesterolsænkende medicin.

spørgeskema i 1976 om livsstil og helbred. Health Professionals Follow-up Study (HPFS) består af 51.529 mænd i alderen 40 til 75 år, som besvarede et lignende spørgeskema i 1986. Detaljerede beskrivelser af alle kohorterne er publiceret tidligere (9-11).

I de to amerikanske kohorter blev blodprøverne indsamlet i 1989-1990 for NHS og 1993-1995 for HPFS. Nastede case-kontrol studier blev designet med incident hjerte-kar-sygdom, ikke-dødeligt myokardieinfarkt (MI) og dødelig hjerte-kar-sygdom som outcome. Cases blev identificeret ved gennemgang af journaler som beskrevet (12). Studiegruppen bestod af 474 cases fra NHS og 454 cases fra HPFS. Kontroller blev tilfældigt udvalgt og matchet til cases i ratioen 2:1 (13) på alder, rygestatus og tidspunkt for blodprøvetagning.

I KKH kohorten identificeredes cases som incidente validerede cases med akut koronart syndrom (ICD-8 koder 410-410.99, 427.27 og ICD-10 koder I20.0, I21.x, I46.x). I alt blev der identificeret 1.150 incidente cases mellem baseline og 1. januar 2004. 1.800 deltagere fra KKH kohorten blev tilfældigt udvalgt som sammenligningsgruppe (egentligt en subkohorte).

Genotype-bestemmelser

Genotypen af *NFKB1* ATTG ins/del (rs28362491) blev bestemt med Taqman allelic discrimination (ABI 7500/7900HT, Applied Biosystems) som tidligere beskrevet. Call raten var 99,9 % for KKH, 96,3 % for NHS, og 95,5% for HPFS.

Statistiske analyser

Den relative risiko (RR) og 95 % konfidensintervaller (CIs) for associationen mellem genotype og hjerte-kar-sygdom CHD blev estimeret med Cox proportional hazards regression for KKH og med betinget logistisk regression for NHS og HPFS (14). Vi beregnede kønsspecifikke estimater i KKH for at kunne sammenligne med alle kvinder i NHS og alle mænd i HPFS kohorterne. Alle analyser var justeret for alder, rygning, alkohol, BMI, hypertension, hyperkolesterolemie, diabetes og

brug af antiinflammatorisk medicin (NSAID) inklusiv magnyl.

Analyserne blev udført med SAS 9 (SAS Institute Inc., Cary, NC) og STATA 10 (STATA Corp., College Station, TX).

Resultater

Studiet omfatter tre uafhængige kohorter. Kost, Kræft og Helbred (KKH) kohorten omfatter både mænd og kvinder, mens de amerikanske Nurses' Health Study (NHS) og Health Professionals Follow-up Study (HPFS) er kønsspecifikke. Tabel 1 viser udvalgte karakteristika for cases og kontroller i de tre studiegrupper.

NFKB1 genotype fordelingen var i Hardy-Weinberg ligevægt i alle kontrolgrupperne, og det tyder på, at der hverken er uønsket selektion i kontrolgruppen eller systematiske fejl ved genotypebestemmelserne. Frekvensen af den variante del-allel var ens i alle kontrolgrupperne og i den samlede kontrolgruppe (0,38).

I alle tre studiegrupper var der tendens til at del-allelen var associeret med øget risiko for hjerte-kar-sygdom (tabel 2). Da der ikke var tegn på heterogenitet mellem studiegrupperne, besluttede vi at samle resultaterne i en meta-analyse. Heterozygote bærere af del-allelen havde 1,22-gange (95 % CI: 1,07-1,40) højere risiko for hjerte-kar-sygdom sammenlignet med homozygote bærere af ins-allelen, mens homozygote bærere havde 1,20-gange (95 % CI: 0,94-1,53) højere risiko. Heterozygote og homozygote bærere havde altså samme risiko, og bærere af del-allelen havde samlet 1,22-gange (95 % CI: 1,07-1,39) højere risiko for at få hjerte-kar-sygdom end homozygote bærere af vildtype allelen.

Der var additive effekter, men ingen interaktion, mellem *NFKB1* ins/del polymorfien og rygestatus, alkoholindtag, brug af NSAID eller BMI i KKH kohorten

Vi undersøgte associationen mellem *NFKB1* ins/del polymorfien og biomarkører i plasma i sammenligningsgrupperne. Blodlipider (total-

Tabel 2. Allelfrekvens for den variante allele (MAF), rate ratio og 95 % konfidensintervaller for hjerte-kar-sygdom for bærere af genotyper af *NFKB1* ins/del polymorfier: Kræft og Helbred kohorten (KKH), Health Professionals Follow Up Study (HPFS) og Nurses' Health Study (NHS).

<i>NFKB1</i> genotype	MAF (s.e)		N (cases/kontroller)						Rate ratio (95 % confidens interval)			
	Cases	Control	Ins/Ins	Ins/Del	Del/Del	Ins/Ins	Ins/Del	Del/Del	Ins/Del	Del/Del	p	Del-carrier (dominant model)
KKH mænd	0,41 (0,01)	0,37 (0,01)	268/352	368/395	133/123	1,0	1,23 (0,97-1,55)	0,09	1,54 (1,12-2,13)	0,008	1,30 (1,04-1,63)	0,02
KKH kvinder	0,39 (0,02)	0,39 (0,01)	92/289	110/365	37/119	1,0	1,17 (0,80-1,73)	0,42	1,00 (0,58-1,72)	1,00	1,13 (0,78-1,62)	0,52
HPFS (mænd)	0,39 (0,02)	0,38 (0,02)	154/346	217/389	57/140	1,0	1,24 (0,96-1,61)	0,05	0,93 (0,64-1,35)	0,24	1,16 (0,91-1,48)	0,29
NHS (kvinder)	0,40 (0,02)	0,38 (0,01)	164/336	200/370	75/139	1,0	1,22 (0,93-1,59)	0,58	1,29 (0,89-1,85)	0,39	1,23 (0,96-1,59)	0,11
Alle mænd†	0,40	0,38	422/698	585/784	190/263	1,0	1,24 (1,04-1,47)	0,02	1,21 (0,73-1,99)	0,46	1,23 (1,05-1,46)	0,01
Alle kvinder†	0,39	0,39	256/625	310/735	112/258	1,0	1,20 (0,96-1,50)	0,11	1,19 (0,88-1,61)	0,26	1,20 (0,97-1,48)	0,09
Alle †	0,40	0,38	678/1323	895/1519	302/521	1,0	1,22 (1,07-1,40)	0,004	1,20 (0,94-1,53)	0,14	1,22 (1,07-1,39)	0,003

* Alle estimater var justeret for BMI, alkohol indtag, NSAID brug, hypertension, diabetes og hyperkolesterolæmi (alder og rygning i KKH).

† Metaanalyse.

Tabel 3. Middelverdier for plasmaniveauer af C-reactive protein (CRP) fordelt på *NFKB1* genotyper i sammenligningsgrupperne i Health Professionals Follow Up Study (HPFS) og Nurses' Health Study (NHS).

<i>NFKB1</i>	Plasma CRP niveauer (mg/L)			
	Middel	HSPS (mænd) p	Middel	NHS (kvinder) p
Ins/Ins	2,54	Reference	3,28	Reference
Ins/Del	2,16	0.39	2,58	0,01
Del/Del	2,10	0.32	2,02	0,05
p*	0,54		0,02	

Middelverdier for kontroller i NHS og HPFS. Justeret for alder, BMI, alkohol, faste-status, rygning, familiehistorie for MI, og menopause status (kun kvinder).

p* for test af linear association mellem genotype og CRP niveau.

kolesterol, HDL, LDL og triglycerider) var ikke associeret med polymorfien. Plasmaniveauer af akutfaseproteinet CRP var tilgængelige i HPFS og NHS (15). CRP niveauer er associeret med øget risiko for hjerte-kar-sygdom (1). Bærere af del-allelen havde lavere plasmaniveauer af CRP i begge studiegrupper, selvom associationen mellem genotype og plasmaniveauer kun var statistisk signifikant i NHS (p=0,02) (tabel 3).

Diskussion

Vores resultater viser, at bærere af del-allelen af *NFKB1* ATTG ins/del har højere risiko for hjerte-kar-sygdom og lavere plasmaniveauer af CRP.

NF- κ B er fællesbetegnelsen for en række forskellige transkriptionsfaktorer, som hver består af 2 ud af 5 mulige komponenter; p65, p50, p105, C-rel and relB (3,16). Sammensætningen af de to komponenter bestemmer hvilke gener, der reguleres af transkriptionsfaktoren. NF- κ B er både involveret i proinflammatoriske og antiinflammatoriske processer i åreforkalkning (17). p50, som er kodet af genet *NFKB1*, har både pro- og antiinflammatoriske egenskaber. Som del af den klassiske p65/p50 NF- κ B transkriptionsfaktor er den proinflammatorisk og kontrollerer proinflammatoriske cytokiner som TNF og IL1 β (16). Men p50 har antiinflammatoriske egenskaber, når 2 p50 komponenter går sammen i p50 homodimeren

(p50₂), som hæmmer de proinflammatoriske cytokiner TNF og IL12 og inducerer det antiinflammatoriske cytokin IL10 (3,4,18). Ratioen mellem p50/p65 heterodimers og p50 homodimere vil derfor være bestemmende for størrelsen og varigheden af et inflammatorisk respons ved at balancere mellem det proinflammatoriske og det antiinflammatoriske respons (3).

Vi fortolker vores resultater sådan, at den genetisk bestemte nedsatte p50 mængde vil påvirke det antiinflammatoriske respons mest. Det er fordi det proinflammatoriske respons afhænger af koncentrationen af p50, fordi p50 indgår en gang i den proinflammatoriske NF- κ B transkriptionsfaktor, Det antiinflammatoriske respons afhænger derimod af kvadratet på koncentrationen af p50 fordi det antiinflammatoriske respons styres af den NF- κ B, som består af 2 p50 komponenter. Derfor vil det antiinflammatoriske respons nedsættes mest, når mængden af p50 nedsættes. Vores resultater tyder derfor på, at inflammation er en risikofaktor for hjerte-kar-sygdom. Del-allelen forårsager nedsat syntese af p50, og det giver nedsat mængde af NF- κ B p50 homodimermedierede antiinflammatoriske effekter såsom hæmning af dannelse af proinflammatoriske cytokiner og produktion af det antiinflammatoriske cytokin IL10.

Vi udvalgte ins/del *NFKB1* polymorfien på grund af dens funktionelle effekter (5,6). Det

er vist, at fjernelsen af 4 DNA-baser (ATTG) i det regulerende område af *NFKB1* ødelægger et bindingssted for en transkriptionsfaktor i tyktarmsvæv og i en cellelinje samt at det resulterer i nedsat p50 biosyntese *in vitro* (5). NF-κB p50 dimeren aktiverer dannelse af CRP med IL-6 og IL-1β som co-faktorer (19). Vi fandt at del-allel bærere havde lavere plasmakoncentrationer af CRP. Den fundne association understøtter dermed at polymorfien er funktionel.

Vi fandt ingen gen-dosis effekt i forhold til risiko for hjerte-kar-sygdom. Det kan skyldes manglende statistisk styrke eller det kan afspejle, at balancen mellem den proinflammatoriske og den antiinflammatoriske effekt har en tærskel-effekt i forhold til den biologiske effekt i forhold til hjerte-kar-sygdom.

Plasma CRP niveauet er en risikofaktor for hjerte-kar-sygdom i prospektive studier, men det er ikke endeligt afklaret, om sammenhængen er statistisk eller kausal. I nyere studier er genetisk betingede forskelle i CRP koncentrationer ikke associeret med risiko for hjerte-kar-sygdom (20,21). Det betyder, at den fundne association mellem CRP koncentrationer og hjerte-kar-sygdom i prospektive studier formentlig ikke er kausal. Det tyder igen på, at CRP samvarierer med andre faktorer, som er kausalt relateret til hjerte-kar-sygdom. Det kunne betyde, at andre akutfase proteiner, som samvarierer med CRP som f.eks. SAA (1), kunne være kausalt relateret til hjerte-kar-sygdom.

Det er en styrke, at vi har udført vores undersøgelser i tre uafhængige kohorter af Kaukasere, som var raske ved baseline. Cases og kontroller er udvalgt fra samme kohorter, hvilket mindsker risikoen for selektionsbias. Alle oplysninger om livsstilsfaktorer blev indhentet ved studiestart, hvilket mindsker risikoen for differentiell misklassifikation mellem cases og kontroller mest muligt. Vi har mere end 1.800 cases, og den udvalgte polymorfi er meget hyppig med en allelfrekvens på 0,38.

Vores resultater tyder på, at bærere af del-allelen af den funktionelle promotor polymorfi

NFKB1 ATTG ins/del har højere risiko for hjerte-kar-sygdom sammenlignet med homozygote vildtype bærere.

Funding

Projektet IMAGE blev støttet af Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenters Fond samt indirekte af Kræftens Bekæmpelse og National Institutes of Health.

Acknowledgements

Anne-Karin Jensen takkes for fremragende teknisk assistance. Hardeep Ranu og Pati Soule fra the DF/HCC Genotyping Core takkes for genotypning.

Yderligere information:

Ulla Vogel

ubv@arbejdsmiljoforskning.dk

Referencer

1. 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.
2. Fontaine-Bisson B, Wolever TM, Connelly PW, Corey PN, El-Soehy A. *NF-kappaB -94Ins/Del ATTG polymorphism modifies the association between dietary polyunsaturated fatty acids and HDL-cholesterol in two distinct populations*. Atherosclerosis 2009;204:465-70.
3. Pereira SG, Oakley F. *Nuclear factor-kappaB1: regulation and function*. Int J Biochem Cell Biol 2008;40:1425-30.
4. Cao S, Zhang X, Edwards JP, Mosser DM. *NF-kappaB1 (p50) homodimers differentially regulate pro- and anti-inflammatory cytokines in macrophages*. J Biol Chem 2006;281:26041-50.
5. Karban AS, Okazaki T, Panhuysen CI et al. *Functional annotation of a novel NFKB1 promoter polymorphism that increases risk for ulcerative colitis*. Hum Mol Genet 2004;13:35-45.

-
6. Park JY, Farrance IK, Fenty NM et al. *NFKB1 promoter variation implicates shear-induced NOS3 gene expression and endothelial function in prehypertensives and stage I hypertensives.* Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007;293:H2320-H2327.
 7. Vogel U, Jensen MK, Due KM et al. *The NFKB1 ATG ins/del polymorphism and risk of coronary heart disease in three independent populations.* Atherosclerosis 2011;219:200-4.
 8. Tjønneland A, Olsen A, Boll K et al. *Study design, exposure variables, and socioeconomic determinants of participation in Diet, Cancer and Health: a population-based prospective cohort study of 57,053 men and women in Denmark.* Scand J Public Health 2007;35:432-41.
 9. Joensen AM, Jensen MK, Overvad K et al. *Predictive values of acute coronary syndrome discharge diagnoses differed in the Danish National Patient Registry.* J Clin Epidemiol 2009;62:188-94.
 10. Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE. *The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women.* J Womens Health 1997;6:49-62.
 11. Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Colditz GA, Litin LB, Willett WC. *Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals.* Am J Epidemiol 1992;135:1114-26.
 12. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC et al. *Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men.* Lancet 1991;338:464-8.
 13. Prentice RL, Kalbfleisch JD, Peterson AV Jr, Flournoy N, Farewell VT, Breslow NE. *The analysis of failure times in the presence of competing risks.* Biometrics 1978;34:541-54.
 14. Kalbfleisch JD, Lawless JF. *Likelihood analysis of multi-state models for disease incidence and mortality.* Stat Med 1988;7:149-60.
 15. Pai JK, Pischon T, Ma J et al. *Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women.* N Engl J Med 2004;351:2599-610.
 16. Perkins ND. *Integrating cell-signalling pathways with NF-kappa B and IKK function.* Nat Rev Mol Cell 2007;8:49-62.
 17. de Winther MP, Kanters E, Kraal G, Hofker MH. *Nuclear factor kappaB signaling in atherogenesis.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:904-14.
 18. Ghosh S, May MJ, Kopp EB. *NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses.* Annu Rev Immunol 1998;16:225-60.
 19. Cha-Molstad H, Agrawal A, Zhang D, Samols D, Kushner I. *The Rel family member P50 mediates cytokine-induced C-reactive protein expression by a novel mechanism.* J Immunol 2000;165:4592-7.
 20. Pai JK, Mukamal KJ, Rexrode KM, Rimm EB. *C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms, CRP levels, and risk of incident coronary heart disease in two nested case-control studies.* PLoS.One. 2008;3:e1395.
 21. 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.
-

Forekomst og konsekvenser af håndeksem hos frisører - resumé af et ph.d.-projekt.

Af Susan Hovmand Lysdahl, Videncenter for Frisører og Kosmetikere, Dermato-Allergologisk Afdeling, Gentofte Hospital

Resumé

Frisører har en høj forekomst af arbejdsbetinget håndeksem, fordi deres job indbefatter en omfattende mængde vådt arbejde og hudkontakt med både irriterende og allergifremkaldende stoffer i frisørprodukter.

Formålet med afhandlingen var at estimere prævalensen af håndeksem, den arbejdsbetingede hudeksponering for vådt arbejde og kemikalier i frisørprodukter og brugen af handsker blandt frisører i Danmark. Derudover skulle afhandlingen beskrive, om frisører anmeldte deres arbejdsbetingede håndeksem til Arbejdsskadestyrelsen. Endelig var formålet at estimere den gennemsnitlige længde af frisørers tilknytning til branchen og at opklare, om helbredsmæssige faktorer var årsag til karriereskift.

Studiet blev gennemført som en registerbaseret spørgeskemaundersøgelse blandt alle frisører, der fik et svendebrev fra frisørskolerne i Danmark i perioden 1985-2007 (n=7840). Spørgeskemaet blev postmodelt, og efter to påmindelser blev der opnået en svarprocent på 67,9 (5.324 personer).

Resultaterne viste, at 42,3 % af respondenterne havde haft håndeksem, og at de fleste var frisørelever, da eksemet startede. Kun 20,7 % af frisørerne havde anmeldt deres håndeksem som en arbejdsbetinget lidelse til myndighederne. De vigtigste årsager til manglende anmeldelse var "Jeg troede, det ville gå over igen" (40,4 %) og "Min læge gjorde mig ikke opmærksom på muligheden" (26,6 %).

I alt havde 44,3 % af frisørerne forladt branchen. Inklusiv en læretid på 4 år havde de gennemsnitligt arbejdet i faget i 8,4 år, før de

forlod frisørfaget. Håndeksem forekom signifikant hyppigere hos ex-frisørerne (48,4 %) sammenlignet med gruppen af nuværende frisører (37,6 %). Sværhedsgraden af håndeksem var ligeledes signifikant højere blandt ex-frisører.

Muskel- og ledsmerter (41,9 %) og håndeksem (23,1 %) var de hyppigste helbredsmæssige årsager til at forlade faget. Blandt ex-frisører, der havde haft håndeksem, var håndeksem dog den fremherskende årsag til karriereskift (45,5%, n=1009).

Mængden af vådt arbejde var omfattende blandt de nuværende frisører, hvor 86,6 % angav, at de dagligt havde våde hænder i 2 timer eller mere. Flertallet af frisørerne brugte handsker til helfarvning og blegninger af hele håret, mens handskebrug var mindre udtalt til reflekser og permanentbehandlinger. Hårvask blev sjældent udført med handsker (10,0 %); dog blev der hyppigere brugt handsker til hårvask efter hårfarvninger. En ud af fem frisører svarede, at de genbrugte deres handsker. I alt vendte 8 % af samtlige nuværende frisører deres handsker på vrangen, før de genbrugte dem.

Dette studie bidrager med viden om arbejdsbetinget håndeksem og dets karrierekonsekvenser blandt frisører. Det beskriver en massiv underrapportering af håndeksem som arbejdsbetinget lidelse, en u hensigtsmæssig brug af handsker såvel som en omfattende arbejdsbetinget udsættelse for vådt arbejde og kemikalier i frisørprodukter.

Baggrund

Frisører er i deres daglige arbejde udsat for en omfattende mængde vådt arbejde og er i kontakt med mange forskellige kemikalier, hvoraf

mange er kraftigt allergifremkaldende (1-6). Frisørfaget er derfor et af de fag, der hyppigst forårsager arbejdsbetinget håndeksem (3,7,8). Tidligere studier blandt frisører (1,8,9) og frisørelever (1,4,5) har vist, at prævalensen af arbejdsbetinget håndeksem ligger mellem 35 og 49,4 %.

Frisørers risiko for at udvikle håndeksem er høj allerede tidligt i deres karriere, og mange frisører får håndeksem allerede under elevtiden (1,5,6,8,10,11). Dette skyldes sandsynligvis, at frisøreleverne udfører størstedelen af det våde arbejde i salonerne, og at de tidligt kommer i kontakt med allergifremkaldende stoffer i frisørprodukter (4).

Håndeksem er ofte en langvarig lidelse (12) med recidiverende symptomer, og det har derfor store socio-økonomiske omkostninger i form af tabt arbejdstid, langvarige sygdomsperioder og omkostninger til behandling, rehabilitering og arbejdsskadeerstatninger (6,12). Sundhedsstyrelsen har estimeret, at omkostningerne af arbejdsbetinget kontakteksem overstiger 800 millioner kroner om året i Danmark alene (13).

Formål

Denne afhandling er baseret på et spørgeskemastudie blandt frisører, der blev uddannet på offentlige frisørskoler i Danmark i perioden 1985-2007 (n=7840). Formålet med afhandlingen var:

- at estimere prævalensen af håndeksem (Manuskript I)
- at kortlægge den arbejdsbetingede hudeksponering i faget ved at se på antallet af udførte behandlinger pr. uge og brugen af handsker til disse procedurer (Manuskript III)
- at estimere den gennemsnitlige længde af frisørers tilknytning til branchen (Manuskript I)
- at klarlægge, om håndeksem havde været årsag til karriereskift blandt frisører (Manuskript I)

- at estimere i hvilken udstrækning frisører anmeldte deres håndeksem som en arbejdsbetinget lidelse til Arbejdsskadestyrelsen (Manuskript II)
- at karakterisere de mulige årsager til manglende anmeldelse af håndeksem som en arbejdsbetinget lidelse til Arbejdsskadestyrelsen (Manuskript II)

Materiale og metode

Design

Studiet blev udført som en registerbaseret spørgeskemaundersøgelse blandt frisører i Danmark i samarbejde med Dansk Frisør og Kosmetiker Forbund og Danmarks organisation for selvstændige frisører og kosmetikere. Gyldige postadresser blev indhentet fra det Centrale Personregister (CPR-registeret), og fra Registeret for Arbejdsmarkedets Tillægspension (ATP-registeret) fik vi information om den årlige tilknytning til arbejdsmarkedet i form af branchekoder. Projektet blev godkendt af Datatilsynet.

Studiepopulation

Studiepopulationen bestod af alle, der fik et svendebrev fra de offentlige frisørskoler i Danmark i perioden 1985-2007 og hvis postadresser var gyldige (n=7840). Spørgeskemaet blev postomdelt i maj 2009, og efter to påmindelser blev der opnået en svarprocent på 67,9 (5.324 personer).

Spørgeskemaet

Respondenterne besvarede et spørgeskema, der bestod af 147 spørgsmål om både arbejdsmæssige og personlige forhold. Spørgsmålene vedrørende håndeksem blev adapteret fra Nordic Occupational Skin Questionnaire (NOSQ-2002) (14). Atopisk dermatitis blev defineret ud fra UK Working Party's diagnostiske kriterier (15,16). Spørgeskemaet blev blandt andet prætestet blandt projektets vejledere og repræsentanter for de to fagforeninger. Der blev foretaget en pilottest blandt 19 uddannede frisører, der modtog et spørgeskema med posten og efterfølgende blev interviewet pr. telefon. Spørgeskemaet blev tilrettet i overensstemmelse hermed.

Tabel 1. Prævalensen af håndeksem blandt 5.239 frisører i Danmark. Respondenterne blev inddelt i 2 grupper: ”nuværende frisører” og ”ex-frisører” baseret på deres eget svar på spørgsmålet om nuværende beskæftigelse. Antallet af respondenter ”n” varierer pga. manglende svar på de enkelte spørgsmål.

Håndeksem	Nuværende frisører (n = 2918) Total (%)	Ex-frisører (n = 2321) Total (%)	Total (%)	P-værdi
Håndeksem (n = 5112)				
Nogensinde	1089 / 2895 (37,6)	1074 / 2217 (48,4)	2163 (42,3)	<0,0001
1-års prævalens (eksem indenfor de seneste 12 måneder)	645 / 2895 (22,3)	412 / 2217 (18,6)	1057 (20,7)	0,001
Punktprevalens (nuværende eksem)	213 / 2895 (7,4)	153 / 2217 (6,9)	366 (7,2)	0,531
Gennemsnitlig debutalder (n = 2082) (år)	22,0	21,2	21,6	0,001*
Beskæftigelse ved debut af håndeksem (n = 2109)				
Vaskepige	54 / 1061 (5,1)	42 / 1048 (4,0)	96 (4,6)	0,233
Frisør elev	695 / 1061 (65,5)	753 / 1048 (71,9)	1448 (68,7)	0,002
Frisør	281 / 1061 (26,5)	207 / 1048 (19,8)	488 (23,1)	<0,0001
Andet	31 / 1061 (2,9)	46 / 1048 (4,4)	77 (3,7)	0,072
Sværhedsgrad (Hvor ofte har du haft håndeksem?) (n = 2130)				
Kun en gang og i mindre end to uger	130 / 1067 (12,2)	60 / 1063 (5,6)	190 (8,9)	<0,0001
Kun en gang men i to uger eller mere	115 / 1067 (10,8)	54 / 1063 (5,1)	169 (7,9)	<0,0001
Flere gange	654 / 1067 (61,3)	664 / 1063 (62,5)	1318 (61,9)	0,578
(Næsten) hele tiden	168 / 1067 (15,7)	285 / 1063 (26,8)	453 (21,3)	<0,0001

* t-test for equality of means

Tabel 2. Backward logistisk regressionsanalyse med ”Jeg forlod faget pga. håndeksem” som outcome og med forskellige forklarende variable. Analysen blev foretaget blandt 1.009 frisører med håndeksem. Modellen er justeret for køn og debutalder for håndeksem. En interaktionsvariabel mellem atopisk dermatitis og sværhedsgrad af håndeksem var inkluderet i modellen, men var ikke signifikant.

Forklarende variable	Justeret OR ^a	95 % CI
Sværhedsgrad af håndeksem		
- kun en gang og i mindre end 2 uger	1 (reference)	
- kun en gang men i 2 uger eller mere	1,04	0,26 - 4,19
- flere gange	4,42	1,71 - 11,42
- (næsten) hele tiden	50,12	18,34 - 136,95
Prævalens af håndeksem		
- mere end 12 måneder siden	1 (reference)	
- nu (punkt prævalens)	2,63	1,57 - 4,41
- inden for de seneste 3 måneder	2,51	1,58 - 3,98
- mellem 3 og 12 måneder siden	2,12	1,34 - 3,36
Atopisk dermatitis	1,59	1,16 - 2,19

CI, confidens interval; OR, odds ratio. Signifikant sammenhæng er markeret med fed skrift.

^a Justeret for variable i tabellen, køn og debutalder for håndeksem.

Resultater

Håndeksem

Resultaterne viste, at 42,3 % af frisørerne havde haft håndeksem, og at flertallet af frisørerne havde haft håndeksem flere gange (61,9 %) eller havde det næsten hele tiden (21,3 %) (tabel 1). Den gennemsnitlige debutalder for håndeksem var 21,6 år, og størstedelen (68,7 %) var frisørelever, da eksemet startede. Håndeksem forekom signifikant hyppigere hos ex-frisørerne (48,4 %) sammenlignet med gruppen af nuværende frisører (37,6 %). Også sværhedsgraden af håndeksem var signifikant højere blandt ex-frisørerne (tabel 1).

Anmeldelse af håndeksem til Arbejdsskade- styrelsen

Langt størstedelen (84,9 %) af frisørerne med håndeksem mente, at håndeksemet var forårsaget af deres arbejde. Alligevel havde kun 20,7 % af frisørerne fået anmeldt deres håndeksem som en arbejdsbetinget lidelse til Arbejdsskadestyrelsen. De hyppigste årsager til manglende anmeldelse var ”Jeg troede, det ville gå over igen” (40,4 %) og ”Min læge gjorde mig ikke opmærksom på muligheden” (26,6 %).

Karriereskift

Resultaterne viste, at i alt 44,3 % af de uddannede frisører havde forladt branchen. De havde gennemsnitligt arbejdet i faget i 8,4 år (heraf en læretid på 4 år), før de forlod frisørfaget. Der kan være rigtig mange årsager til, at frisører ikke længere kan/ønsker at arbejde i faget. I dette studie har vi udelukkende set på de helbredsmæssige årsager til at forlade branchen, og her var muskel- og ledsmerter (41,9 %) og håndeksem (23,1 %) de hyppigste. Blandt ex-frisører, der havde haft håndeksem, var håndeksem dog den fremherskende årsag til karriereskift (45,5 %, n=1009). I denne gruppe af ex-frisører var det at have forladt faget pga. håndeksem signifikant associeret med en øget sværhedsgrad af håndeksem (OR 50,12; CI (18,3-137)) (tabel 2).

Eksposering for vådt arbejde og kemikalier

Blandt de frisører, der stadig arbejdede i branchen, spurgte vi ind til mængden af vådt arbejde og antallet af behandlinger, der blev udført i løbet af en arbejdsuge (svarende til 5 arbejdsdage). Blandt de ti behandlinger, der hyppigst blev udført af frisører i Danmark, var det ”våde” arbejdsopgaver, såsom klipping i vådt hår, hårvask og hovedbundsmassage, der

Tabel 3. De ti behandlinger, der hyppigst udføres i frisørsaloner i Danmark.

	Ugentligt gennemsnit*	Antal gange pr. arbejdsdag
Klipning i vådt hår (n=2387)	36,4	7,3
Hårvask (n=2361)	27,8	5,6
Hovedbundsmassage (n=1621)	19,8	4,0
Klipning i vådt hår efter alle typer hårfarvning (n=2208)	14,7	2,9
Helfarvning med permanent hårfarve (n=2173)	9,3	1,9
Hårkur (n=1435)	7,8	1,6
Reflekser med indpakning (n=2096)	6,8	1,4
Farvning af bryn og/eller vipper (n=2001)	5,3	1,1
Farvning af udvoksning (n=1745)	4,6	0,9
Reflekser med hætte (n=1598)	4,5	0,9

* en arbejdsuge svarer til 5 arbejdsdage

lå i top (tabel 3). Således angav 86,6 % af frisørerne, at de dagligt havde våde hænder i 2 timer eller mere, og heraf rapporterede 54 %, at de havde våde hænder i mere end 4 timer dagligt.

Forskellige typer af hårfarvning var også blandt de hyppigst udførte frisørbehandlinger, og blev næsten alle udført mindst 1 gang dagligt.

Handskebrug

Næsten alle frisører svarede, at de brugte handsker på deres arbejde (98,2 %), men handskebrug til de enkelte behandlinger varierede meget (tabel 4). Størstedelen af frisørerne benyttede handsker til helfarvninger eller blegninger (93-97,7 %), mens handskebrug var mindre udtalt til reflekser og permanentbehandlinger. Hårvask blev sjældent udført med handsker (10,0 %), men dog blev der hyppigere brugt handsker til hårvask efter hårfarvninger (48,9 %).

En ud af fem frisører svarede, at de genbrugte deres handsker. Af de frisører, der ikke tog et par nye handsker hver gang, vendte mere end 41 % af dem handskerne på vrangen, før de genbrugte dem (tabel 5). Det svarer til, at 8 % af samtlige frisører i Danmark vender deres handsker på vrangen, før de genbruger dem.

Konklusion og perspektiver

Dette studie viser, at håndeksem stadig er almindeligt forekommende blandt frisører, og at eksponeringen for vådt arbejde og kemikalier i frisørprodukter er høj pga. utilstrækkelig og forkert brug af handsker. Studiet beskriver endvidere en massiv underrapportering af håndeksem som arbejdsbetinget lidelse, og at hovedårsagerne til den manglende anmeldelse både skal findes hos frisørerne selv ("Jeg troede, at det ville gå over") og hos lægen ("Min læge gjorde mig ikke opmærksom på muligheden").

Resultaterne i afhandlingen understreger, at både håndeksem og andre arbejdsbetingede lidelser har store konsekvenser for frisørers karriere og illustrerer hermed også behovet for en forbedring af frisørers arbejdsmiljø. Her vil en meget vigtig brik være, at de skadelige kemikalier i frisørprodukter bliver substitueret med mindre skadelige alternativer - både til gavn for frisører, deres kunder og forbrugere af kosmetiske produkter.

Information er grundlaget for at kunne træffe et bedre valg. Derfor er det nødvendigt, at alle aktører i frisørbranchen er informeret om de helbredsrisici, der er forbundet med at arbejde i faget, så de nødvendige forholdsregler kan tages.

Tabel 4. Handskebrug blandt 2.834 frisører, der bruger handsker på arbejdet. Flere svar var mulige.

Spørgsmål: Ved hvilke behandlinger bruger du <u>altid</u> handsker?	Total N = 2834 Total (%)
Helfarvning med permanent hårfarve	2770 (97,7)
Helfarvning med semi-permanent hårfarve	2684 (94,7)
Blegning	2635 (93,0)
Reflekser med hætte	1715 (60,5)
Reflekser med indpakning	1408 (49,7)
Hårvask efter farve- eller permanentbehandlinger	1385 (48,9)
Permanent	802 (28,3)
Blanding af hårfarve	356 (12,6)
Hårvask før klipning	282 (10,0)
Andet	64 (2,3)
Farvning af bryn/vipper	21 (0,7)
Klipning	12 (0,4)

Tabel 5. Af de 569 respondenter, der genbruger handsker, svarede 564 på spørgsmålet om, hvorvidt de vendte handskerne på vrangen, før de brugte dem igen.

Spørgsmål: Vender du dine handsker på vrangen og bruger dem igen? Sæt kun et kryds.	N = 564 Total (%)
Ja, hver gang	104 (18,4)
Ja, mere end halvdelen af gangene	43 (7,6)
Ja, ca. halvdelen af gangene	43 (7,6)
Ja, under halvdelen af gangene	38 (6,7)
Nej, aldrig	336 (59,6)

Afhandlingen bygger på nedenstående 3 artikler:

MANUSKRIFT I

Lysdal SH, Søsted H, Andersen KE, Johansen JD. *Hand eczema in hairdressers: a Danish register-based study of the prevalence of hand eczema and its career consequences.* Contact Dermatitis 2011; 65:151-8.

MANUSKRIFT II

Lysdal SH, Søsted H, Johansen JD. *Do hairdressers in Denmark have their hand eczema reported as an occupational disease? Results from a register-based study.* Contact Dermatitis 2012;66(2):72-8.

MANUSKRIFT III

Lysdal SH, Johansen JD, Flyvholm M-A, Søsted H. *A quantification of occupational skin exposures and*

the use of protective gloves among hairdressers in Denmark. Contact Dermatitis 2012;66(6):323-34.

Projektet blev udført under vejledning af Jeanne Duus Johansen (Videncenter for Allergi, Dermato-Allergologisk afdeling, Gentofte Hospital), Heidi Søsted (Videncenter for Frisører og Kosmetikere, Dermato-Allergologisk afdeling, Gentofte Hospital), Klaus Ejner Andersen (Dermatologisk afdeling, Odense Universitetshospital) og Mari-Ann Flyvholm (Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø). Ph.d.-afhandlingen blev gennemført med støtte fra Arbejdsmiljøforskningsfonden og Aage Bangs Fond samt fra Dansk Frisør og Kosmetiker Forbund og Danmarks organisation for selvstændige frisører og kosmetikere.

Ph.d.-afhandlingen blev forsvaret den 13. april 2012 på Panum Institutet. Bedømmelsesudvalget bestod af Jens Peter Bonde (Arbejds- og Miljømedicinsk afdeling, Bispebjerg Hospital), Charlotte Mörtz (Dermatologisk afdeling, Odense Universitetshospital) og Swen Malthe John (Universität Osnabrück).

Yderligere information:

Susan Hovmand Lysdal

susan.hovmand@regionh.dk

Referencer

1. Hansen HS, Søsted H. *Hand eczema in Copenhagen hairdressers--prevalence and under-reporting to occupational registers*. Contact Dermatitis 2009;61(6):361-3.
2. Leino T, Tuomi K, Paakkulainen H, Klockars M. *Health reasons for leaving the profession as determined among Finnish hairdressers in 1980-1995*. Int Arch Occup Environ Health 1999;72(1):56-9.
3. Lind ML, Albin M, Brisman J, Kronholm DK, Lillienberg L, Mikoczy Z, Nielsen J, Rylander L, Toren K, Meding B. *Incidence of hand eczema in female Swedish hairdressers*. Occup Environ Med 2007;64(3):191-5.
4. Nixon R, Roberts H, Frowen K, Sim M. *Knowledge of skin hazards and the use of gloves by Australian hairdressing students and practising hairdressers*. Contact Dermatitis 2006;54(2):112-6.
5. Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O, Schwanitz HJ. *Prevalence and incidence of hand dermatitis in hairdressing apprentices: results of the POSH study. Prevention of occupational skin disease in hairdressers*. Int Arch Occup Environ Health 1998;71(7):487-92.
6. Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O, Schwanitz HJ. *Hand dermatitis in a prospectively-followed cohort of hairdressing apprentices: final results of the POSH study. Prevention of occupational skin disease in hairdressers*. Contact Dermatitis 1999;41(5):280-6.
7. Nixon R, Frowen K, Moyle M. *Occupational dermatoses*. Aust Fam Physician 2005;34(5):327-33.
8. Skoet R, Olsen J, Mathiesen B, Iversen L, Johansen JD, Agner T. *A survey of occupational hand eczema in Denmark*. Contact Dermatitis 2004;51(4):159-66.
9. Perkins JB, Farrow A. *Prevalence of occupational hand dermatitis in U.K. hairdressers*. Int J Occup Environ Health 2005;11(3):289-93.
10. Bregnhøj A, Menné T, Johansen JD, Søsted H. *Prevention of hand eczema among Danish hairdressing apprentices - an intervention study*. Occup Environ Med 2012;69(5):310-6..
11. Holm JO, Veierod MB. *An epidemiological study of hand eczema. V. Prevalence among hairdresser trainees, compared with a general population of hairdressers*. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1994;187:23-5.
12. Meding B. *Epidemiology of hand eczema in an industrial city*. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1990;153:1-43.
13. Sundhedsstyrelsen (The National Board of Health in Denmark). *Forebyggelse af kontakt-eksemmer, 2. udgave*. København: Sundhedsstyrelsen; 2001 Jan 1.
14. Susitaival P, Flyvholm MA, Meding B, Kanerva L, Lindberg M, Svensson A, Olafsson JH. *Nordic Occupational Skin Questionnaire (NOSQ-2002): a new tool for surveying occupational skin diseases and exposure*. Contact Dermatitis 2003;49(2):70-6.
15. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. *The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation*. Br J Dermatol 1994;131(3):406-16.
16. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. *Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party*. Br J Dermatol 1996;135(1):12-7.

Blandinger af hormonaktive plantestoffer øger østrogenproduktionen samt påvirker dannelsen af fedtceller

Af Camilla Taxvig, Anne Marie Vinggaard og Christine Nellemann, DTU Fødevareinstituttet

Som en del af et ph.d.-projekt på DTU Fødevareinstituttet, der havde det overordnede formål at udbygge vores viden omkring mekanismerne bag effekterne af hormonforstyrrende stoffer, blev blandinger af naturligt forekommende plantestoffer, de såkaldte phytoøstrogener, undersøgt i forskellige testsystemer.

Studierne viser, at disse naturligt forekommende plantestoffer kan påvirke hormonbalancen og ligeledes tyder studierne på, at phytoøstrogener kan påvirke signalveje, som man ved spiller en rolle for udviklingen af fedme.

Baggrund

Flere studier peger på, at hormonforstyrrende stoffer har betydning for fejlagtig udvikling af drengbørns kønsorganer og for deres senere manglende evne til at reproducere sig (1). Senest har det vist sig, at kombinationer af kemikalier - hver ved koncentrationer, hvor enkeltstoffet ikke gav nogen effekt - medførte markante effekter, f.eks. misdannede kønsorganer, i dyreforsøg (2-4). Overordnet set er der behov for mere viden om mekanismerne bag de observerede effekter af hormonaktive stoffer. Der spekuleres desuden en del over, om hormonforstyrrende stoffer kan bidrage til den fedmeepidemi, som er blevet et stort problem verden over. Generelt kan siges, at alt for lidt vides om samspillet mellem hormonsystemer og hermed om effekter på kønshormoner vil medføre effekter på andre hormonsystemer.

En del af fokus i det pågældende projekt har været på de potentielle hormonforstyrrende egenskaber af phytoøstrogener alene og i forskellige blandinger (fig. 1). Phytoøstrogener er en gruppe af naturligt forekommende stoffer,

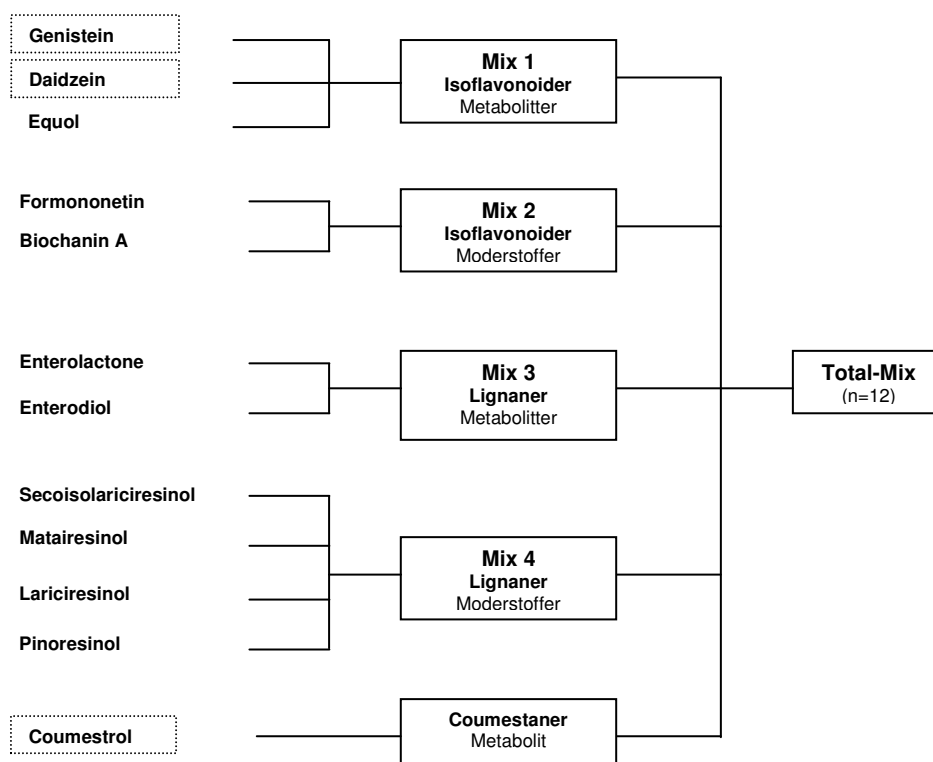
som især findes i bønner, korn, nødder, frugter og grøntsager, f.eks. spirer og kløver, og som bl.a. kan forekomme i relativt høje koncentrationer i sojabaserede produkter. Det er derfor via kosten, at vi bliver eksponeret for disse stoffer.

Strukturelt ligner de østradiol (17 β -østradiol), og baseret på deres struktur kan de opdeles i forskellige grupper: Isoflavonoider, coumestaner og lignaner (fig. 2)(5). Phytoøstrogenerne er især kendt for deres østrogene og /eller anti-østrogene effekter og de har især været sat i forbindelse med resultater, der kunne tyde på en beskyttende effekt mod forskellige sygdomme, såsom visse kræftformer, hjerte-kar-sygdomme og knogleskørhed, men disse resultater er dog ikke entydige og den potentielle gavnlige effekt af phytoøstrogener er stadigvæk et forskningsemne (6).

Metoder

Hormonforstyrrende stoffer bliver for det meste undersøgt ved hjælp af både dyre- og celleforsøg, men celleforsøg er især anvendelige, når det handler om at få information om mekanismerne bag de hormonforstyrrende effekter. I de pågældende studier har man undersøgt effekten af phytoøstrogenerne alene eller i forskellige blandinger ved at teste dem i forskellige cellelinjer:

- a) Effekter på steroidhormonproduktion i humane binyrebarkcancer celler (H295R assay)
- b) Østrogen aktivitet ved brug af det humane MCF-7 celle proliferationsassay
- c) Effekter på lipidakkumulering i 3T3-L1 fedtceller
- d) Påvirkningen af PPAR α og γ receptorerne ved anvendelse af et transaktiveringsassay



Figur 1. Oversigt over de undersøgte enkelte phytoøstrogener og forskellige blandinger.

De undersøgte phytoøstrogener er både moderstoffer (biochanin A, formononetin, secoisolariciresinol, matairesinol, lariciresinol, pinoresinol, og coumestrol) samt udvalgte metabolitter (genistein, daidzein, equol, enterodiol og enterolactone). De forskellige blandinger samt totalblandingen er angivet i sorte bokse og de stoffer, som også er testet som enkeltstoffer, er præsenteret i lysegrå stiplede bokse.

e) Effekten på aromataseaktiviteten ved anvendelse af humane JEG-3 choriocarcinomceller

H295R celler:

I steroidsynteseassayet anvender man humane binyrebarkceller, de såkaldte H295R celler, som udtrykker alle de enzymer, som indgår i steroidsyntesen og er i stand til at producere målelige mængder af de forskellige steroidhormoner, inklusive testosteron og østradiol (7,8).

Dette cellesystem bruges til at undersøge, hvordan forskellige stoffer eller blandinger kan påvirke produktionen af de naturlige steroidhormoner.

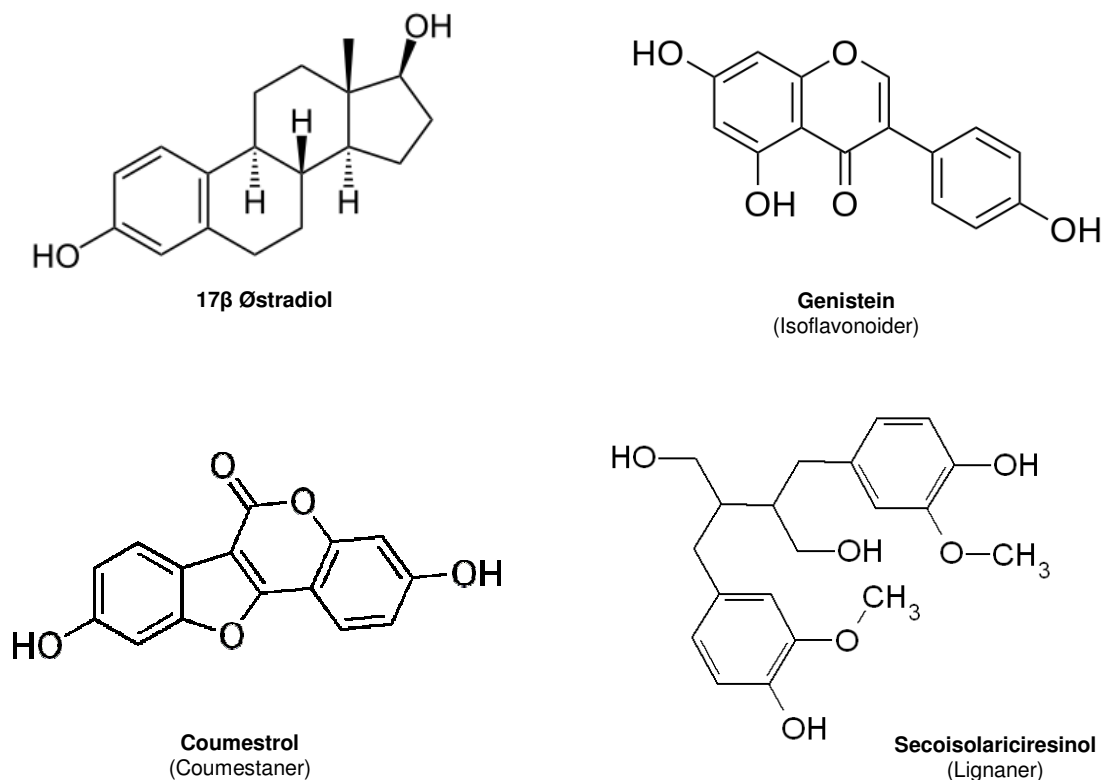
MCF-7 celler:

MCF-7 celleassayet er et proliferationsassay, hvor man udnytter, at de humane brystkræft-

celler (MCF-7) deler sig, når der er østrogen eller østrogenlignende stoffer tilstede (9,10) og er derfor et assay, der kan bruges til at teste for stoffers mulige østrogene virkning.

3T3-L1 celler:

I 3T3-L1 fedtcelle differentieringsassayet anvender man den murine embryonale fibroblast præ-adipocyt cellelinje 3T3-L1, som en *in vitro* model for dannelsen af fedtceller (11). Under optimale forhold kan 3T3-L1 cellerne differentieres til modne fedtceller, som indeholder lipiddråber (12). Kvantificering af mængden af lipid kan bruges som et mål for niveauet af fedtcelledifferentiering og assayet kan bruges til at undersøge, hvordan forskellige stoffer kan påvirke cellernes evne til at differentiere til modne lipidholdige fedtceller (adipocytter).



Figur 2. Struktur af 17β-Østradiol, Genistein (Isoflavonoid), Coumestrol (Coumestan) og Secoisolariciresinol (Lignan).

PPAR transaktiveringsassay:

PPAR står for peroxisome proliferator-activated receptor, som er en familie af transkriptionsfaktorer, der spiller en vigtig rolle i reguleringen af flere forskellige gener, inklusive gener involveret i dannelsen og nedbrydningen af fedtceller (13-15). Assayet anvendes til at teste, om et stof er i stand at binde til og aktivere enten PPARα og/eller PPARγ.

Aromataseaktivitet:

Aromatasen er det enzym, som er ansvarlig for omdannelsen af testosteron til østradiol. Der findes flere forskellige assays til at undersøge effekt på aromataseaktivitet, men i det pågældende studie anvendtes et aromataseassay baseret på humane JEG-3 choriocarcinomceller

og radioaktivt mærket [1β-3H] androst-4-en-3,17-dion, hvor mængden af radioaktivt 1β-3H, som frigives til den vandige fase ved den aromataseafhængige reaktion, anvendes som et mål for aromataseaktiviteten.

Resultater

Resultaterne viste bl.a., at phytoøstrogenerne er i stand til at påvirke hormonbalancen, idet produktionen af kønshormonet østradiol steg signifikant i H295 celleforsøgene og ligeledes sås en signifikant øget cellevækst i MCF-7 assayet, forårsaget af stoffernes østrogene virkning (tabel 1) (16).

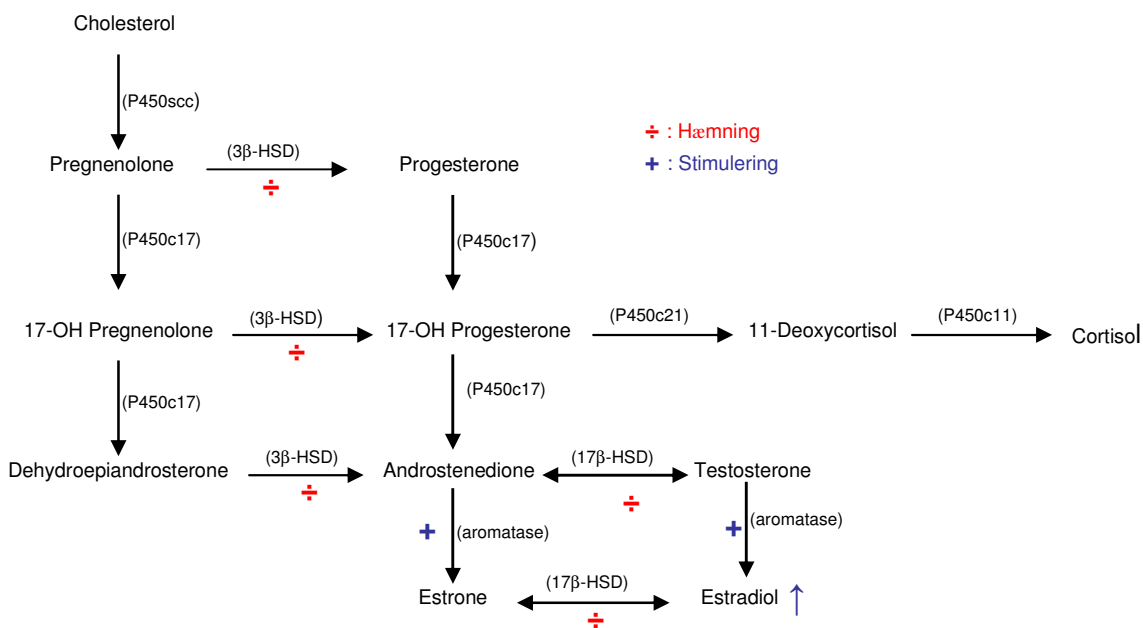
Tabel 1 - Oversigt over de fundne effekter i celle-forsøg

	Østrogen aktivitet (MCF-7 assay)	Steroidhormon produktion (H295 assay)		Aromatase aktivitet
		Østradiol	Testosteron	
Mix 1	↑	↑	-	↑↓ #
Mix 2	(↑)*	↑	↓	↓
Mix 3	-	↑	↑	↑
Mix 4	-	↑	-	↑
Total-mix	↑	↑	↓	↑
Coumestrol	↑	↑	↑	-
Genistein	↑	↑	↓	-
Daidzein	↑	↑	-	-
Equol	↑	↑	-	-

- : ingen effekt.

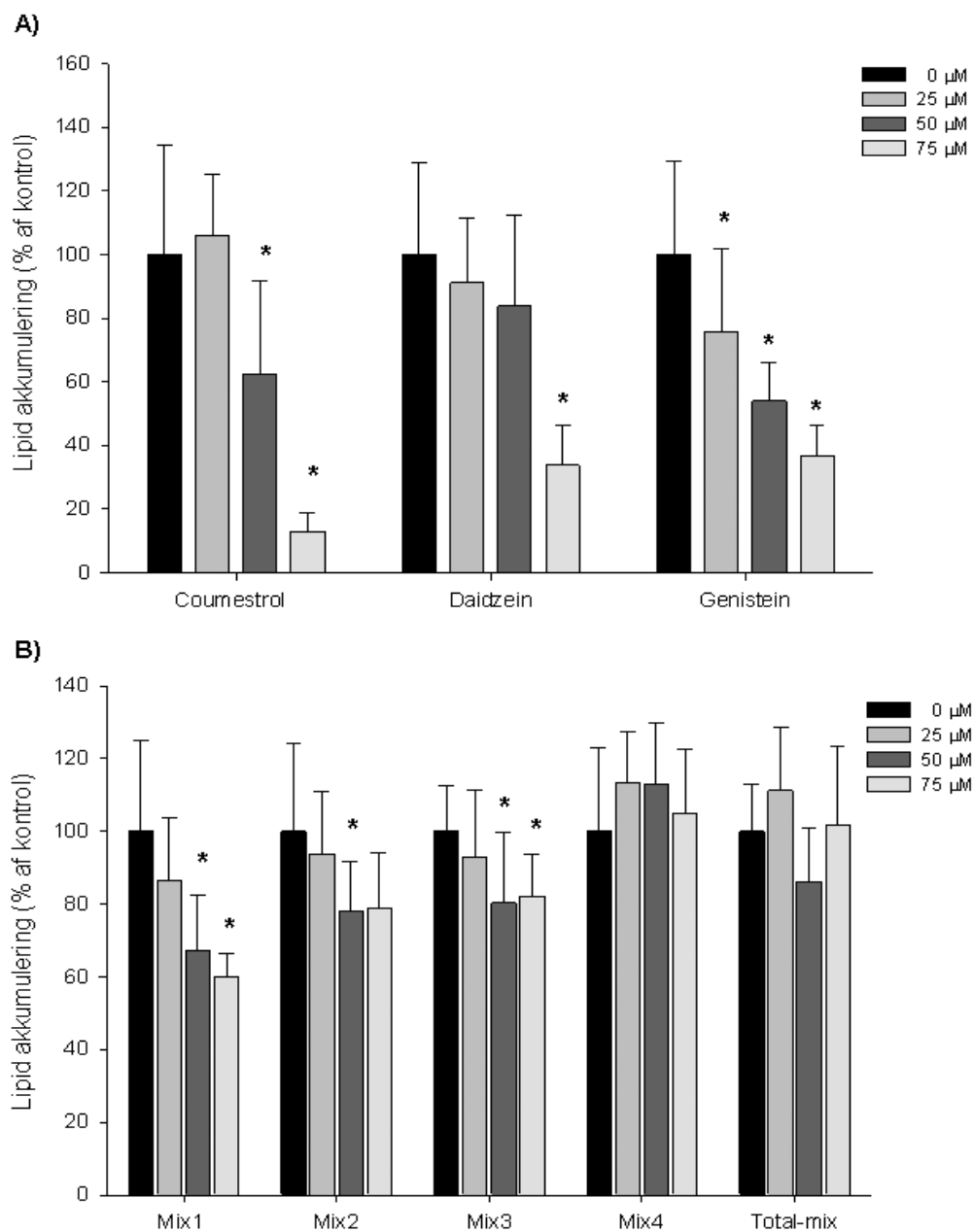
Hæmmet aktivitet ved den laveste koncentration, med øget aktivitet ved højre koncentrationer

* Kun ved den næst højeste koncentration (1µM), cyto-toxicitet blev set ved den højeste koncentration (10µM).



Figur 3. Potentielle effekter af isoflavonoider på enzymer i steroidhormonsyntesen.

Figuren viser en oversigt over de effekter, som vi eller andre har fundet for isoflavonoiderne på enzymer i steroidsyntesen. Overordnet har vores studier vist, at de forskellige blandinger af phytoøstrogener øger aktiviteten af aromataseenzymet. De observerede effekter og mekanismerne bag dem kan dog variere afhængig af hvilket væv eller hvilken cellelinje, man har anvendt, samt af de anvendte testkoncentrationer.



Figur 4. Effekten af phytoøstrogener alene og i blandinger på 3T3-L1 fedtcelle differentiering.

Figuren viser A) effekten af de tre enkelt phytoøstrogener coumestrol, daidzein og genistein samt B) fem forskellige blandinger af phytoøstrogener på fedtcelle differentiering, målt via mængden af dannet lipid i modne 3T3-L1 adipocytter. 3T3-L1 cellerne blev eksponeret for forskellige koncentrationer af phytoøstrogener (0 – 75 μM), de modne adipocytter blev farvet med Oil Red O og mængden af akkumuleret lipid blev kvantificeret ved fotografisk analyse og af den dannede lipidmængde og efterfølgende behandling af billederne i ImageJ. Data angiver middelværdier \pm SD fra et repræsentativt eksperiment ud af minimum to uafhængige eksperimenter. * Angiver en statistisk signifikant forskel fra kontrollen (0,1% DMSO) med en p-værdi < 0.05.

Den stimulerende effekt på produktionen af østradiol sås for alle testede blandinger og enkeltstoffer. For enkeltstofferne var det genistein, der gav den største stigning i østradiolproduktionen, dog var stigningen i østradiol for daidzein signifikant allerede ved 1 µM, hvori mod effekten med genistein først var signifikant ved den næst højeste testkoncentration på 6,7 µM.

I MCF-7 assayet blev den mest markante effekt set med Mix 1 og totalblandingen, samt med enkeltstofferne, hvor genistein, daidzein og equol var nogenlunde lige potente.

Med hensyn til effekten på aromatasen sås der ingen signifikant effekt af enkeltstofferne, men for blandingerne sås en effekt der, med undtagelse af Mix 2, overordnet viste en svag stimulering af aromataseaktiviteten (tabel 1, fig. 3).

I de forsøg, der undersøgte effekten af phytoøstrogener på fedmerelaterede end points, sås, at alle undersøgte enkelt phytoøstrogener samt tre af de fem blandinger hæmmede fedtcelledifferentiering i 3T3-L1 celleassayet (fig. 4). Yderligere viste eksperimenterne fra PPAR assayet, at de testede phytoøstrogener og blandinger enten aktiverede eller ingen effekt havde på PPAR γ , hvilket tyder på, at den hæmmende effekt, som stofferne udviste på fedtcelledannelsen, ikke er medieret via PPAR γ aktivering, som ellers anses for at være en af de vigtige mekanismer i fedtcelledifferentiering (ingen data vist).

Diskussion og konklusion

De pågældende resultater støtter, at phytoøstrogener, både alene og i blandinger, kan påvirke hormonbalancen. Overordnet viser resultaterne, at den primære effekt af phytoøstrogenene nok er en østrogen effekt, medieret både via receptoraktivering, men også via effekter på steroidsyntesen (fig. 3). Endvidere udviste flere phytoøstrogener en hæmmende virkning på dannelsen af lipider og fedtcelledifferentiering i celleforsøg.

Da man samtidig har studier med mus, hvor indtag af foder med et højt indhold af phyto-

østrogener medførte lavere kropsvægt samt en reduktion af fedtvævet (17), kunne resultaterne indikere en mulig positiv effekt af phytoøstrogenene mht. parametre, der har betydning for udvikling af fedme.

Det, der er med til at gøre det vanskeligt at sige noget klart med hensyn til de eventuelle positive eller negative egenskaber af phytoøstrogenene, er, at deres effekt både afhænger af hvilket væv eller hvilken celletype samt hvilke koncentrationer man undersøger phytoøstrogenene i.

Med hensyn til potentielle, gavnlige effekter på mennesker afhænger dette også af, hvornår i livet og i hvilke doser, man bliver eksponeret. Studier tyder på, at tidlig udsættelse for store mængder phytoøstrogener, som f.eks. under fostertilværelsen eller i de tidlige år før puberteten, kan have en negativ effekt og bl.a. føre til for tidlig pubertet, hvorimod indtagelse af moderate mængder af phytoøstrogener i løbet af voksenlivet måske kan have de omtalte gavnlige effekter mht. forebyggelse af kræft og problemer relateret til overgangsalderen.

Konklusionen er derfor, at mere forskning er nødvendig for at vi kan få en bedre forståelse af, hvordan disse stoffer virker, og før vi kan komme med mere konkrete anbefalinger.

Selv om deres evne til at virke hormonaktivt i kroppen er svag, tyder undersøgelserne dog på, at denne svage aktivitet har en betydning og det kan derfor på nuværende tidspunkt kun anbefales at følge rådet om at spise varieret og undgå overdreven indtag af bestemte fødevarer eller fødevarerprodukter.

Tilkendegivelse

Studiet udgjorde en del af DAN-ED projektet, finansieret af Styrelsen for Forskning og Innovation (the Danish Research Agency), og eksperimenterne blev udført på DTU Fødevarerinstitutionen samt på Aarhus Universitet under ledelse af Eva Bonefeld-Jørgensen (aromataseassayet) og Kræftens Bekæmpelse under Anne E. Lykkesfeld (MCF-7 assayet).

Flere af de omtalte resultater kan findes i reference nr. 16 samt i ph.d.-afhandlingen: Mechanistic evaluation of endocrine disrupting chemicals, som også kan findes på DTUs hjemmeside eller ved henvendelse til forfatteren på nedenstående e-mail adresse.

Yderligere information:

Camilla Taxvig

Camta@food.dtu.dk

Referencer

1. Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, Mao CS, Redmon JB, TERNAND CL, Sullivan S, Teague JL. *Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure*. Environ Health Perspect 2005;113:1056-61.
2. Hass U, Scholze M, Christiansen S, Dalgaard M, Vinggaard AM, Axelstad M, Metzdorff SB, Kortenkamp A. *Combined exposure to anti-androgens exacerbates disruption of sexual differentiation in the rat*. Environ Health Perspect 2007;115 Suppl 1:122-8.
3. Rajapakse N, Silva E, Kortenkamp A. *Combining xenoestrogens at levels below individual no-observed-effect concentrations dramatically enhances steroid hormone action*. Environ Health Perspect 2002;110:917-21.
4. Silva E, Rajapakse N, Kortenkamp A. *Something from "nothing"--eight weak estrogenic chemicals combined at concentrations below NOECs produce significant mixture effects*. Environ Sci Technol 2002;36:1751-6.
5. Cornwell T, Cohick W, Raskin I. *Dietary phytoestrogens and health*. Phytochemistry 2004;65:995-1016.
6. Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. *Clinical review 97: Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence*. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2223-35.
7. Rainey WE, Bird IM, Sawetawan C, Hanley NA, McCarthy JL, McGee EA, Wester R, Mason JI. *Regulation of human adrenal carcinoma cell (NCI-H295) production of C19 steroids*. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:731-7.
8. Hecker M, Newsted JL, Murphy MB, Higley EB, Jones PD, Wu R, Giesy JP. *Human adrenocarcinoma (H295R) cells for rapid in vitro determination of effects on steroidogenesis: hormone production*. Toxicol Appl Pharmacol 2006;217:114-24.
9. Mueller SO. *Overview of in vitro tools to assess the estrogenic and antiestrogenic activity of phytoestrogens*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2002;777:155-65.
10. Connolly L, Ropstad E, Verhaegen S. *In vitro bioassays for the study of endocrine-disrupting food additives and contaminants*. TrAC Trends in Analytical Chemistry In Press, Corrected Proof: 2011.
11. Gregoire FM, Smas CM, Sul HS. *Understanding adipocyte differentiation*. Physiol Rev 1998;78:783-809.
12. Klein J, Fasshauer M, Klein HH, Benito M, Kahn CR. *Novel adipocyte lines from brown fat: a model system for the study of differentiation, energy metabolism, and insulin action*. Bioessays 2002;24:382-8.
13. Ferre P. *The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity*. Diabetes 2004;53 Suppl 1:S43-50.
14. Brun RP, Tontonoz P, Forman BM, Ellis R, Chen J, Evans RM, Spiegelman BM. *Differential activation of adipogenesis by multiple PPAR isoforms*. Genes Dev 1996;10:974-84.
15. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. *Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor*. Cell 1994;79:1147-56.
16. Taxvig C, Elleby A, Sonne-Hansen K, Bonefeld-Jorgensen EC, Vinggaard AM, Lykkesfeldt AE, Nellemann C. *Effects of nutrition relevant mixtures of phytoestrogens on steroidogenesis, aromatase, estrogen, and androgen activity*. Nutr Cancer 2010;62:122-31.
17. Cederroth CR, Vinciguerra M, Kuhne F, Madani R, Doerge DR, Visser TJ, Foti M, Rohner-Jeanrenaud F, Vassalli JD, Nef S. *A phytoestrogen-rich diet increases energy expenditure and decreases adiposity in mice*. Environ Health Perspect 2007;115:1467-73.

Regulering og risikohåndtering af nanomaterialer i EU og i DK

Af Flemming Ingerslev, Miljøstyrelsen

Den teknologiske udvikling gennem de seneste 20 år har åbnet muligheder for at undersøge, håndtere og producere materialer i nanoskala i et helt andet omfang end tidligere. Der åbner sig nu et væld af nye teknologiske muligheder, og der forventes et meget stort udviklingspotentiale inden for det nanoteknologiske område. Det kan derfor forudses, at der fremover vil fremkomme mange nye produkter og opfindelser baseret på nanoteknologi og nanomaterialer.

I forbindelse med nanomaterialernes særlige *tekniske egenskaber* udtrykkes der også bekymring for de sundhedsmæssige og miljømæssige aspekter. Kender vi i tilstrækkeligt omfang de potentielle sundhedsskadelige og miljøfarlige egenskaber af nanomaterialerne? I hvilket omfang og hvor bliver vi eksponeret for nanomaterialer? Er vi overhovedet med vore eksisterende metoder i stand til at risikovurdere nanomaterialerne eller indfører vi i øjeblikket en teknologi, som vi ikke fuldstændig har styr på, og hvor vi ikke kender konsekvenserne?

Her belyses problemstillingen set fra miljømyndighedsside og der gives en oversigt over de vigtigste initiativer, der er taget herhjemme og i udlandet.

Hvordan dækker lovgivningen?

Selvom nanoaspektet generelt ikke er specifikt omtalt i lovgivningen, så er nanomaterialer og produkter med nanomaterialer omfattet af den eksisterende lovgivning inden for de enkelte sektorer (fødevarer-, miljø- og kemikalier-, arbejdsmiljø- og lægemiddelområdet). Flere udredninger slår dog fast, at der er behov for at undersøge, hvorvidt nanomaterialer i praksis håndteres godt nok i lovgivningen, og at der er behov for at se på, om de testmetoder og vur-

deringskriterier, som anvendes for kemikalier, også egner sig til at håndtere nanomaterialer (1,2)

I den nye kemikalieforordning REACH er kravene til industrien om dokumentation for stoffers farlighed og sikker produktion og anvendelse blevet skærpet i forhold til tidligere lovgivning. Dette omfatter i princippet også nanomaterialer. Det er producentens og leverandørens ansvar at informere brugere om, hvordan deres kemiske stoffer kan anvendes sikkert uanset den fysiske tilstandsform, dvs. også hvis stoffet forekommer i nanostørrelse. REACH pålægger producenten og importøren at fremskaffe en række data vedrørende miljø- og sundhedsegenskaber af kemikaliet for herigenem at kunne vurdere og dokumentere sikker anvendelse. Som det vil fremgå senere, pågår der et intenst arbejde for at afklare, om og hvordan der er behov for at justere reguleringen, således at den bedre håndterer nano. Herunder om identifikation, testmetoder og vurderingskriterier fungerer efter hensigten.

Udover REACH, er der for kemikalieområdet en række særlovgivninger, som håndterer særlige grupper af kemiske stoffer og/eller produkter. Nogle af disse omtales i det følgende, fordi der indgår nyligt vedtagne regler vedr. nanomaterialer.

EUs kosmetikforordning (3) blev offentliggjort i EUs Lovtidende den 22. december 2009. Fra denne dato erstatter forordningen i løbet af 3-3½ år det nuværende Kosmetikdirektiv samt den danske Kosmetikbekendtgørelse. Fra 11. juli 2013 skal alle produkter, der indeholder nanomaterialer, være anmeldt til Kommissionen, senest seks måneder inden de markedsføres (farvestoffer, UV-filtre samt konserveringsmidler er undtaget denne anmeldelses-

pligt). Anmeldelsen skal blandt andet indeholde information om partikelstørrelse, fysiske og kemiske egenskaber, toksikologisk profil, forventet eksponering samt andre sikkerhedsdata for produktet. Kommissionen kan efterfølgende, hvis produktet medfører en risiko for forbrugeren, forbyde anvendelsen af det pågældende nanomateriale. Det indgår også i reglerne, at alle ingredienser på nanoform (herunder også UV-filtre, konserveringsmidler og farvestoffer) skal mærkes i ingredienslisten, således at stofnavnet afsluttes med termen [nano]. Endelig skal Kommissionen senest den 11. januar 2014 offentliggøre et katalog over alle nanomaterialer, der bruges i kosmetiske produkter. Dette katalog ajourføres regelmæssigt herefter og gøres offentligt tilgængeligt.

I EUs ny biocidforordning - som træder i kraft den 1. september 2013 - er der også indført særlige regler for nano. Det betyder blandt andet, at hvis et biocid aktivstof er på nanoform, kan der ikke gives en simpel godkendelse. Tilsvarende vil ethvert produkt, der indeholder nogen form for nanomateriale være udelukket fra den såkaldt "simple godkendelses-procedure" og skal således granskes nøjere. Det indgår også i reglerne, at det skal angives, at et biocidstof er på nanoform, således at stofnavnet afsluttes med termen [nano].

Anvendelsen af nanomaterialer i fødevarer, medicinsk udstyr og andre områder betyder, at lovgivningen også her er i spil. For eksempel er det i den netop vedtagne EU-forordning om fødevarerinformation til forbrugerne fastsat, at det fra 2014 vil være et krav, at fødevarer, der indeholder nanomaterialer, skal mærkes med "nano" i ingredienslisten. De mange områder, hvor nano er relevant, understreger behovet for en tværgående koordination af lovgivningsarbejdet.

Initiativer og aktiviteter med betydning for den fremtidige regulering af nanomaterialer

Udover ovenstående regler er det et generelt billede, at der er politisk fokus på nanomaterialer og at de ofte diskuteres ifm. med nye regler eller regelændringer på kemikalieområdet. I

dette afsnit gives en kort oversigt over initiativer, som har betydning for udviklingen.

Der er både nationalt og internationalt generel enighed om, at det er vigtigt, at man i forbindelse med nanomaterialer diskuterer, hvilket behov der er for præciseringer og tekniske justeringer af den eksisterende lovgivning.

Globale organisationer

OECD oprettede i 2006 en arbejdsgruppe om industrielt fremstillede nanomaterialer (OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials) for at fremme det internationale samarbejde vedrørende miljø- og sundhedsaspekter af fremstillede nanomaterialer. Formålet er at hjælpe lande i deres bestræbelser på at vurdere sikkerheden ved og konsekvenserne af anvendelsen af nanomaterialer. Indsatsen er organiseret i en række projekter, hvoraf de vigtigste er:

1. En database over miljø- og sundhedsforskning.
2. Testning af 14 repræsentative nanomaterialer med OECDs toksikologiske og økotoxikologiske testmetoder.
3. Samarbejde om risikovurdering af nanomaterialer.

Arbejdet sigter mod en koordinering af nanoforskningen samt en systematisk opbygning af data på området, således at testsystemerne til vurdering af kemikalier kan tilpasses nanomaterialer, og således at den øgede viden fra testningen kan danne grundlag for opstilling af mere specifikke kriterier i forbindelse med en mere målrettet regulering af nanomaterialer.

EUs medlemsstater og ikke mindst EU-Kommissionen tager aktivt del i dette arbejde, hvor resultaterne fra EUs omfattende rammeforskningsprogrammer spiller aktivt ind i denne proces. Andre engagerede partnere er USA, Australien, Canada, Korea, Japan og Kina.

OECDs arbejdsgruppe samarbejder endvidere med ISO (International Organisation for Standardisation), der også har et program vedrørende nanomaterialer, hvor man især fokuse-

rer på fælles retningslinjer for definition, karakterisering og måling af nanomaterialer. ISO arbejder også med standarder for praktiske foranstaltninger for at opnå sikker håndtering af nanomaterialer.

Herudover har Schweiz stillet forslag om, at nanoteknologi og producerede nanomaterialer skulle optages som en ny aktivitet under det globale miljøprogram Strategic Approach to International Chemicals Management (SAICM). Det foreslås bl.a. at igangsætte aktiviteter vedr. internationalt samarbejde om vidensopbygning, udvikling af metoder og vejledninger, bedre inddragelse af interessenter, forbedret lovgivning, inkl. klassificering, certificering og mærkning. Forslaget skal diskuteres og måske vedtages på det kommende globale SAICM-møde i Nairobi i september 2012.

EU

I EU er der udviklet en overordnet strategi (4) og en handlingsplan (5) for udvikling af nanoteknologi, og heri indgår aspekter vedrørende miljø og sundhed. Et tidligt initiativ på dette område var en gennemgang af EU-reguleringen med en vurdering af i hvilken udstrækning lovgivningen inden for de forskellige områder omfatter beskyttelse af miljø og sundhed i forhold til nanomaterialer (2). Derudover er der kommet en række udtalelser (opinions) fra EUs videnskabelige komiteer. Den overordnede konklusion var, at de eksisterende metoder for farlighedsvurdering og risikovurdering udgør et godt udgangspunkt for vurdering af nanomaterialerne.

Den 24. april 2009 vedtog Europaparlamentet en resolution om de lovgivningsmæssige aspekter vedr. nanomaterialer (6). Resolutionen udtrykte stor bekymring over udviklingen og over de manglende elementer i reguleringen, herunder bl.a. at der ikke fandtes en regulatorisk definition af nanomaterialer. Resolutionen pålagde EU-kommissionen at gennemføre en række initiativer, som siden da har haft stor betydning for udviklingen:

- Et initiativ var, at EU-kommissionen nedsatte en særlig arbejdsgruppe (CASG-nano) til at se på, hvordan reglerne i REACH kan efterleves netop i forbindelse med nanomaterialer.
- Denne arbejdsgruppe igangsatte en række projekter, som havde til formål at vurdere REACH-vejledningerne og udarbejde mere præcise retningslinjer på området (de såkaldte RIP-on projekter). Slutrapporterne for disse projekter er videregivet til EUs kemikalieagentur (ECHA), som netop har opdateret deres vejledning i kemikaliesikkerhedsvurdering under REACH til også at omfatte nanomaterialer.
- I slutningen af maj 2012 blev det første møde afholdt i en arbejdsgruppe (GAARN), som er nedsat for at se på, hvordan nanomaterialer bedst vurderes og håndteres under REACH. Arbejdsgruppen skal blandt andet se på, hvordan nanomaterialer er håndteret i eksisterende registreringer under REACH, og den skal komme med anbefalinger på, hvordan vurdering og registrering af nanomaterialer kan finde sted.
- Kommissionen forventes inden længe at offentliggøre deres gennemgang af hvordan lovgivningen håndterer nanomaterialer, og det forventes, at rapporten vil komme med anbefalinger om den fremtidige indsats på området. Kommissionen offentliggjorde i 2008 en tilsvarende rapport, som bredt dækkede mange reguleringsområder (7). Den nye rapport forventes at være mere fokuseret på konkrete områder, hvor nano særligt er i spil.

Et meget konkret svar på parlamentets resolution kom den 18. oktober 2011, hvor Kommissionen offentliggjorde den længe ventede henstilling om definition af nanomaterialer (8). Ifølge definitionen "er et nanomateriale et naturligt, tilfældigt opstået eller fremstillet materiale, der består af partikler i ubundet tilstand eller som et aggregat eller som et agglomerat, og hvor mindst 50 % af partiklerne i den antalsmæssige størrelsesfordeling i en eller flere eksterne dimensioner ligger i størrelses-

intervallet 1-100 nm”. Det er vigtigt at bemærke, at det af betragtningerne til definitionen fremgår, at visse materialer kan udelukkes fra definitionen, ligesom der under konkrete lovgivninger kan afviges fra størrelsesintervallet, såvel som fra hvor stor en procentdel af den antalsmæssige størrelsesfordeling, der skal til, for at et stof falder inden for definitionen. Intentionen er, at definitionen skal tilpasses ved anvendelse inden for konkrete områder, men på en måde så udgangspunktet i videst muligt omfang respekteres. Inden december 2014 skal definitionen revurderes i lyset af indhøstede erfaringer og teknologiske fremskridt.

Definitionen har allerede haft betydning for lovgivningsarbejdet i EU. Således indgår EU-definitionen som en del af den nye biocidforordning (omtalt ovenfor), og i regi af den nye kosmetikforordning er der nedsat en arbejdsgruppe, der skal se på, hvordan denne nye definition skal anvendes i kosmetikforordningen.

Andres EU-landes initiativer

Sideløbende med aktiviteterne i EU har mange medlemslande selvstændige initiativer på området. Foruden forskning på området handler det om nationale kortlægninger og strategier. Et vigtigt initiativ er blevet taget af Frankrig i samarbejde med Belgien og Italien. I disse lande arbejdes der på at oprette nationale registreringsordninger for nanomaterialer. Foruden at have nationalt sigte, er disse initiativer også med til at lægge pres på EU-systemet om at forbedre registreringen og overblikket over nanomaterialer på markedet.

Danske myndigheder og Miljøstyrelsens aktiviteter

I 2006 oprettede Miljøstyrelsen en netværksgruppe med repræsentanter fra Arbejdstilsynet, Fødevarestyrelsen, Sundhedsstyrelsen, Styrelsen for Forskning og Innovation samt fra forskningsinstitutionerne DTU Fødevareinstituttet, Det Nationale Center for Miljø og Energi, Aarhus Universitet, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, DTU Miljø, Københavns Universitet og øvrige interessenter. Sigtet er at udveksle erfaringer vedrørende risikovurdering og risikohåndtering

af nanomaterialer og sikre et højt informationsniveau på tværs af myndigheder og forskere samt at fremme koordinering og dialog på området. Møderne i netværksgruppen er velbesøgte og bidrager således til at forbedre samarbejdet imellem flere af de store danske initiativer, som kort skal nævnes her:

- Universiteternes nanocentre (Nano•DTU, Nano Science Center på Københavns Universitet, iNANO fra Aarhus Universitet, m.fl.)
- Dansk Center for Nanosikkerhed er baseret på en bevilling på 30 mio. kr. fra Arbejds- miljøforskningsfonden
- Diverse danske aktiviteter i EU-forskningsprojekter

Miljøstyrelsens indsats fokuserer på tre områder: *videnopbygning, information og dialog*, samt *regulering og risikohåndtering*, og styrelsens aktiviteter skal ses som indspil til disse områder.

Miljøstyrelsen har endvidere gennemført en række projekter med fokus på at skaffe information om nanomaterialer i forbrugerprodukter (9), om anvendelsen i industrien (10), om miljø og sundhedsrelevant information om de mest anvendte nanomaterialer (11) og endelig er mulighederne for at udvikle et simpelt vurderingskoncept for nanoprodukter blevet undersøgt (12). Miljøstyrelsen her netop offentliggjort en rapport om anvendelsen af nanosølv i tekstiler (13) og forventer at offentliggøre en rapport om miljø- og sundhedsrelevant information om carbon-nanotubes i den nærmeste fremtid. Alle disse projekter har dels været finansieret af den såkaldte virksomhedsordning og dels af midler fra regeringens kemikalie-handlingsplan for 2010-13.

Resultaterne fra disse projekter peger på, at anvendelsen af nanomaterialer i industrien mange steder endnu sker inden for forskning og udvikling. Fra undersøgelserne ved vi også, at man i 2007 kunne finde 243 forbrugerprodukter med muligt indhold af nanomaterialer,

og at det primært drejede sig om udenlandske produkter. Nogle af de vigtigste produktgrupper er kosmetik (solcreme), overfladebehandlingsprodukter, tekstiler med nanosølv. Endelig er der blevet indsamlet basisviden om nogle de vigtigste nanomaterialer (bl.a. titaniumdioxid, zinkoxid, nanosølv, fullerener).

Regeringens nanoinitiativ

Med vedtagelsen af finansloven for 2012 er det for perioden 2012-15 besluttet at følge op på den hidtidige indsats og at afsætte flere midler til området. Af finanslovsteksten fremgår det:

Det er uvist i hvor store mængder nanomaterialer anvendes og produceres, og dermed er det også uvist, hvor meget forbrugere og miljøet bliver udsat for i dag. Derudover mangler der på afgørende punkter viden om de mulige skadelige virkninger, der opstår når forbrugere og miljøet udsættes for nanomaterialer.

Regeringen og Enhedslisten er enige om at skabe øget klarhed over eksponeringsveje og konsekvenserne for forbrugere og miljø ved anvendelse af nanomaterialer. Der afsættes 6 mio. kr. årligt til styrkelse af indsatsen, og der sker en samtænkning af de nuværende indsats i Center for Nanosikkerhed og Miljøstyrelsen. Den styrkede indsats på nanoområdet omfatter blandt andet udvikling af en nanoproduktdatabase i samarbejde med andre lande. Muligheden for at forpligte virksomhederne til indberetning undersøges.

Miljøstyrelsen er for øjeblikket ved at planlægge udmøntningen af midlerne. Forventningen er, at en nanoproduktdatabase vil kunne etableres i løbet af 2013, og at der i løbet af 2012 og de følgende år vil blive udbudt en række projekter, som har til formål at udfylde nogle af de vidnehuller, der er på nanoområdet. I forhold til at skabe mere afklaring vedr. nanomaterialer skal det understreges, at nanoproduktdatabase og de projekter, der udbydes, indgår som vigtige elementer sammen med blandt andet Dansk Center for Nanosikkerhed, som blev etableret pr. 1. maj 2012.

Sammenfatning

Selvom nanomaterialer er omfattet af den eksisterende lovgivning, er der i lovgivningen generelt ikke anført specifikke krav i relation til nanomaterialer (herunder om identifikation, testmetoder og vurderingskriterier). Området har stor global bevågenhed, og der pågår et intensivt arbejde blandt forskere såvel som hos myndighederne med at afdække, i hvilken udstrækning der er behov for at sikre sig mod evt. særlige nano-egenskaber og for eventuelt at justere den eksisterende lovgivning på området. På enkelte områder er der inden for de senere år indføjet regler vedrørende nanomaterialer, men helhedsbilledet er, at der fortsat arbejdes intensivt for at skaffe mere viden og for at afklare om og hvordan lovgivningen eventuelt skal justeres, så den bedre håndterer nanomaterialer.

Yderligere information:

Flemming Ingerslev

fling@mst.dk

Referencer

1. Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse (2007). *Nanoteknologi og sundhed*.
http://www.im.dk/Aktuelt/Publikationer/Publikationer/Nanoteknologi_og_sundhed.aspx
2. EU-Kommissionen (2008): *Regulatory aspects of nanomaterials*. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council and the European Economic and Social Committee. [COM/2008/0366 FIN].
<http://www.ipex.eu/IPEXL-WEB/dossier/document.do?code=COM&year=2008&number=366&extension=FIN>
3. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 november 2009 on cosmetic products. [EC/1223/2009].
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:en:PDF>
4. EU-Kommissionen (2004): *Mod en europæisk strategi for nanoteknologi* [COM(2004)0338].
<http://www.euo.dk/upload/application/pdf/c1219a61/20040338.pdf>
5. EU-Kommissionen (2005): *Nanovidenskab og nanoteknologi: En europæisk handlingsplan for 2005-2009*. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council and the European Economic and Social Committee [COM(2005)0243].
<http://www.euo.dk/upload/application/pdf/c6646a28/20050243.pdf>
6. Europarlementet 2008: *Nanomaterialer* Europa-Parlamentets beslutning af 24. april 2009 om de lovgivningsmæssige aspekter ved nanomaterialer [2008/2208(INI)].
<http://eur-law.eu/DA/Nanomaterialer-Europa-Parlamentets-beslutning-24-april-2009-lovgivningsmaessige.456157.d>
7. EU-Kommissionen (2008). *Regulatory Aspects of nanomaterials*. Communication from the commission to the European Parliament, the council and the european economic and social committee [SEC(2008) 2036].
http://ec.europa.eu/nanotechnology/pdf/com_regulatory_aspect_nanomaterials_2008_en.pdf
8. EU-Kommissionen (2011): Commission recommendation of 18 October 2011 on the definition of nano-material [EU2011/696/EU].
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:275:0038:0040:EN:PDF>
9. Miljøstyrelsen (2007a). *Kortlægning af produkter der indeholder nanopartikler eller er baseret på nanoteknologi*. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 81.
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publikationer/2007/05/978-87-7052-468-1.htm>
10. Miljøstyrelsen (2007b). *Nanotechnology in the Danish Industry - Survey on production and application*. Environmental Project no. 1206.
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2007/11/978-87-7052-648-7.htm>
11. Miljøstyrelsen (20011a). *Survey on basic knowledge about exposure and potential environmental and health risks for selected nanomaterials*. Environmental Project no. 1370.
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2011/08/978-87-92779-09-0.htm>
12. Miljøstyrelsen (2011b). *NanoRiskCat - A Conceptual Decision Support Tool for Nanomaterials*. Environmental Project no. 1372.
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2011/12/978-87-92779-11-3.htm>
13. Miljøstyrelsen (2012a). *Assessment of nanosilver in textiles on the Danish market*. Environmental Project No 1432, 2012.
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2012/July/978-87-92903-31-0.htm>

Dansk Center for Nanosikkerhed

Af Ulla Vogel, Keld Alstrup Jensen og Håkan Wallin, Dansk Center for Nanosikkerhed, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

Vi ved nu, at nanopartikler er farligere end større partikler med samme kemiske sammensætning. Vi giver her en status over eksisterende viden og præsenterer det nye center for nanosikkerhed.

Nanoteknologien blev skudt i gang med atomskanningsmikroskopets udvikling, og det har medført udvikling af mange nye teknologier/applikationer. I arbejdsmiljø-sammenhæng har dette vakt bekymring hvad angår den del, som angår produktion og anvendelser af partikler og fibre i nanostørrelse, hvad enten de forekommer som pulver, i væsker eller som komponent i komplekse matricer. Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA) har siden 2005 haft nanosikkerhedsforskning som et strategisk forskningsområde.

Nanomaterialer er mange ting - ny overflade - ny partikel

Et partikulært nanomateriale er et fast stof, hvor primærpartiklerne er mindre end 100 nm i mindst en dimension. Man kan både anvende betegnelsen "nanopartikler" for fremstillede nanopartikler og for partikler i nanostørrelse, der forekommer naturligt eller opstår ved f.eks. forbrænding. Tekniske eller producerede nanomaterialer (NM) er derimod kun materialer, som er fremstillet ved hjælp af nanoteknologi. De (NM) kan bestå af et enkelt kemisk stof, f.eks. TiO_2 eller de kan have en kerne af et stof og en skal eller coating bestående af et eller flere andre stoffer. Partiklerne kan også være modificerede på overfladen, således at f.eks. syregrupper, polymerer, proteiner eller andre forbindelser er kemisk bundet på overfladen af partiklerne. Overfladen har stor betydning for en partikels egenskaber (1), og en ny overfladebelægning eller en funktionalisering kan derfor medføre, at partikler ændrer afgørende

egenskaber, f.eks. hvor meget partiklerne klumper sig sammen.

Risiko

De seneste års forskning inden for nanosikkerhed har vist, at nanopartikler i arbejdsmiljøet kan udgøre en helbredsrisiko, både hvad angår risiko for eksponering og farligheden af nanopartikler.

Større eksponeringsrisiko

Nanopartikler fremstilles typisk for at indgå i en matrice, blandes i en maling, cement, plast, glasfiber osv. Derfor er der meget større risiko for eksponering for nanopartikler i arbejdsmiljøet end i det ydre miljø. Erstatte man almindelige kemikalier med det tilsvarende kemikalie på nanoform er der alt andet lige stor risiko for øget eksponering for partikler i nanostørrelse. Hvis man simulerer håndtering af nanopartikler på pulverform og lader pulveret falde gennem luft og måler støvudviklingen (støvingsindeks), så har forskning fra NFA vist, at visse typer nanopartikulært TiO_2 kan støve ca. 300 gange mere end almindeligt TiO_2 pigment (som er flere hundrede nm store) målt ved massen af støvet (2). Ydermere var en stor del af partiklerne 100-200 nm i modsætning til det konventionelle pigment, hvor støvpartiklerne var mikrometer store. Yderligere støvningsmålinger har vist, at der er stor variation i støvningsindekset af forskellige nanomaterialer (2,3).

Større fare

Indånding af partikler i udeluften øger dødelighed, især død forårsaget af hjerte-kar-sygdomme og lungesygdomme (4,5). Indånding eller anden lungeeksponering for nanopartikler giver større toksikologiske effekter end det tilsvarende konventionelle kemikalie.

Det skyldes, at partikler mindre end 200-300 nm kan trænge helt ned i alveolerne (lunge-sækkene), hvorimod større partikler primært deponeres i de øvre luftveje (6,7). Partikler i de øvre luftveje transporteres op i svælget og synkes. Partikler, som deponeres i alveolerne, fjernes derimod langsomt. Hos mus, som dagligt indåndede mindre nano-TiO₂ end grænseværdien i arbejdsmiljøet tillader, kunne vi 5 dage efter endt eksponering genfinde 25 % af den deponerede TiO₂ i lungen, og efter 25 dage var der stadig 20 % tilbage (8). Vi og mange andre har dokumenteret, at indånding af nanopartikler i doser, der ligger ved eller under grænseværdien i arbejdsmiljøet, forårsager langvarig inflammation i dyremodeller (8-18). Langvarig inflammation er knyttet til øget risiko for sygelighed; både for hjerte-kar-sygdom, kræft, allergi, og påvirker det ufødte barn (19-21).

Nanopartikler har et stort overfladeareal i forhold til deres samlede masse. Dette udnyttes i mange nanoteknologiske applikationer som f.eks. katalyse. Den store overfladereaktivitet kan samtidig medføre øget farlighed. Visse typer carbon black forårsager dannelse af store mængder af radikaler i væsker (22), og dette medfører både DNA skader og mutationer i celleforsøg (23). Typen af mutationer viser, at radikalerne forårsager mutationer (24). Nanopartiklers evne til at forårsage radikaldannelse varierer meget (12,22).

Eksposering ved eller under grænseværdien giver toksikologiske effekter i forsøgsdyr

Der er efterhånden overvældende evidens for at eksposering for doser, som svarer til de nuværende grænseværdier, resulterer i toksikologiske effekter i forsøgsdyr. Vi har vist, at indånding af meget små carbon black nanopartikler i 4 dage i doser, der svarer til grænseværdien i arbejdsmiljøet (3,5 mg/m³), forårsager inflammation og skader i DNAet i lungeceller i mus (10,25), og instillation af doser, der svarer til 1, 3 og 28 dages eksposering ved 3,5 mg/m³, giver lungeinflammation og DNA skader både i lunge- og leverceller, og både efter 1 og 28 dage (18). Langvarige inhala-

tionsstudier, hvor mus har indåndet relevante koncentrationer af nanopartikler 6 timer dagligt, 13 uger i træk, har ligeledes vist toksikologiske effekter ved udsættelse for luftkoncentrationer, som er lavere end gældende grænseværdier. Det gælder for carbon black (15), og i særdeleshed kulstofnanorør (14,15). Der er derfor tydelig evidens for at indånding af nanopartikler er mere farlig end udsættelse for det tilsvarende konventionelle kemikalie.

Hjerte-kar-sygdom

Vi har vist, at indånding af nano-TiO₂ og deponering af nano-carbon black i lungen svarende til eksposering ved grænseværdien inducerer akutfase respons i lungen (26,27). Akutfase responset øger i sig selv risiko for hjerte-kar-sygdom (28), og carbon black forårsagede ændringer i kolesterol syntesen og sænkede mængden af HDL i blodet (27). Det er vist, at både udsættelse for TiO₂ og kulstofnanorør i lungen forøger tilkalkningen af blodårer i følsomme musemodeller (29,30).

Prænatale effekter og akut lungetoksicitet

Vi har vist, at drægtige mus' indånding af TiO₂ ændrer afkommets genekspression som tegn på, at de påvirkes direkte eller indirekte af moderens indånding af nanopartikler (20,31). Derudover kan udsættelse for nanomaterialer øge risiko for at udvikle nye sygdomme, som ikke tidligere har været forbundet med udsættelse for partikler. Vi har fundet akut luftvejs toksicitet forbundet med udsættelse for nano-spray til overfladebehandling (32), hvilket førte til, at Miljøstyrelsen fjernede det testede produkt fra hylderne. Zinkoxid har også vist sig helt uventet at forårsage akut luftvejs toksicitet selv i små koncentrationer når partiklerne kommer ned i nanostørrelse (33).

Kulstofnanorør

En af de mest lovende typer af nanomaterialer er "high-aspect-ratio nanomaterialer (HARN), hvor kulstofnanorør er de mest kendte. Kulstofnanorør består principielt af kulstofatomer arrangeret i et gitterværk af sekskanter, som ligner hønsenet og som er oprullet til rør. Hvis

der kun er et lag, er der tale om enkeltvæggede kulstofnanorør. Rørene kan have flere lag, som ligger udenom hinanden, og kaldes så flervæggede kulstofnanorør. Enkeltvæggede kulstofnanorør har en diameter på ca. 1 nm, mens diameteren på flervæggede kulstofnanorør kan være op til 100 nm eller mere. Rørene kan variere i længde fra nogle få nm op til flere cm.

Asbestlignende egenskaber af kulstofnanorør

Kulstofnanorør er samtidigt det nanomateriale, som giver anledning til mest bekymring, fordi nogle kulstofnanorør har tydelige asbestlignende egenskaber. Asbest forårsager lungekræft og lungehindekræft, fordi de er lange, tynde, respirable og syrer resistente, egenskaber som mange typer af kulstofnanorør også har. Kulstofnanorør fjernes meget langsomt fra lungen (15) og forårsager en række asbestlignende symptomer i lungen hos forsøgsdyr (34,35). Det er vist, at én slags kulstofnanorør forårsagede kræft i bughulen hos følsomme mus (36), mens et forsøg med en anden slags kulstofnanorør ikke forårsagede kræft (37). Det er meget vigtigt at få afklaret, om kulstofnanorør forårsager DNA skader og mutationer ved lungeeksponering.

Komplekse eksponeringer - nanopartikler i matricer

Nanopartikler fremstilles typisk for at indgå i et kompositmateriale matrice, blandes i en maling, cement, plast, glasfiber osv. og derved blive indstøbt i en matrice. Vi ved meget lidt om nanopartiklers toksicitet, når de indgår i en matrice, der derefter nedbrydes. Vi har som nogle af de allerførste vist, at slibestøv fra farver og lakker, som indeholder nanopartikler, har samme toksikologiske effekt som konventionelle farver og lakker (17,38). Det tyder på, at matricen i dette tilfælde maskerer de skadelige effekter af nanopartiklerne. Det er imidlertid kun enkeltobservationer og der er brug for systematiske undersøgelser af mange applikationer.

Mekanisme-baseret forståelse er helt essentiel

De utallige muligheder for at specialdesigner nye varianter af nanopartikler ved kontrolleret syntese og overfladeforandring gør det helt nødvendigt at kunne forudsige de toksikologiske effekter på basis af oplysninger om partiklernes fysiske/kemiske egenskaber kombineret med viden om de grundlæggende mekanismer, der forklarer forskellige nanopartiklers toksicitet. Der er på nuværende tidspunkt 3 forskellige hypoteser om basale virkningsmekanismer i spil:

1) Nanopartikler udløser en inflammation (betændelsesreaktion), der indirekte fører til helbredsskader. Det er nu veldokumenteret, at indånding af nanopartikler kan forårsage langvarig inflammation i dyremodeller (8-16), og langvarig inflammation vides i sig selv at øge risikoen for hjerte-kar-sygdom, kræft, allergi, og påvirke det ufødte barn (7,19,20,39).

2) Reaktive kemiske egenskaber ved nanopartiklernes overflade fører i sig selv til helbredsskader. Nanopartiklernes evne til at danne radikaler varierer meget afhængigt af deres overflade (12,22), og radikaldannelse kan forårsage DNA-skader og mutationer i celleforsøg (23-24).

3) Nanopartikler reagerer med og forstyrrer funktionen af centrale biomolekyler i kroppen (40), hvilket kan være en mulig mekanisme bag, at nanopartikler kan føre til akut luftvejs-toksicitet.

Risikomodellering, risikovurdering og risikohåndtering

Da det er umuligt at foretage toksikologiske test og arbejdspladsmålinger for hver enkel kombination af nanomateriale og arbejdsproces, så er der et stort behov for at kunne forudsige eksponering ved en given arbejdsproces og lave indledende vurderinger af nanomaterialernes potentielle fareniveau. Inden for de sidste 5 år er der offentliggjort flere mere eller mindre avancerede metoder og modeller til

risikovurdering (41-43). NFA og Teknologisk Institut (TI) har udviklet et af de mest avancerede risikovurderingsværktøjer, NanoSafer (<http://NANOSAFER.i-bar.dk>) (44). Der er behov for at videreudvikle og validere risikovurderingsværktøjer til at omfatte både risikokategorisering ud fra REACH scenarier (45) og specifikke brugerdefinerede arbejdsscenerier med mulighed for estimat af fareniveau og eksponeringsniveau vha. hhv. avancerede strukturaktivitetlignende modeller og eksponeringsmodeller.

De fleste modeller for risikohåndtering af nanopartikler anvender en eller anden form for "Control Banding" bygget op efter et kontrolhierarki med stigende mangel på viden om toksicitet eller eksponeringsrisici (43-46). Murashov and Howard (2009) (47) anbefaler 3 produktionsrelaterede led i risikohåndteringen: 1) kvalitativ 2) baseret på vurdering af risiko, 3) tilpasning af produktionsmetode og anvendelse af værnemidler. I NanoSafer forsøgte vi at gøre risikohåndteringen nuanceret, således at en simpel nanopartikel, som ud fra kendt viden og analogislutning er almentoksisk, ikke skulle klassificeres som "ukendt" i farevurderingen (44). Denne strategi er naturligvis omfattet af en vis usikkerhed. Det er generelt antaget, at eksisterende kontrolforanstaltninger også virker for nanopartikler, men den præcise effektivitet af disse er for nærværende sjældent kendt. Ny viden om tekniske og personlige værnemidler er langsomt på vej, og udfordringen er at afklare effektiviteten i brug, hvor forholdene ikke er optimale (48-50).

Arbejdsmiljøforskningsfonden har bevilget 30 mill. kroner til projektet "Dansk Center for Nanosikkerhed", som skal løfte opgaven med at forske og hjemtage viden om Nanosikkerhed til gavn for både myndigheder, arbejdstagere og virksomheder i Danmark.

Dansk Center for Nanosikkerhed

Etablering af et Dansk Center for Nanosikkerhed har flere overordnede formål:

- **Forskning i nanosikkerhed**

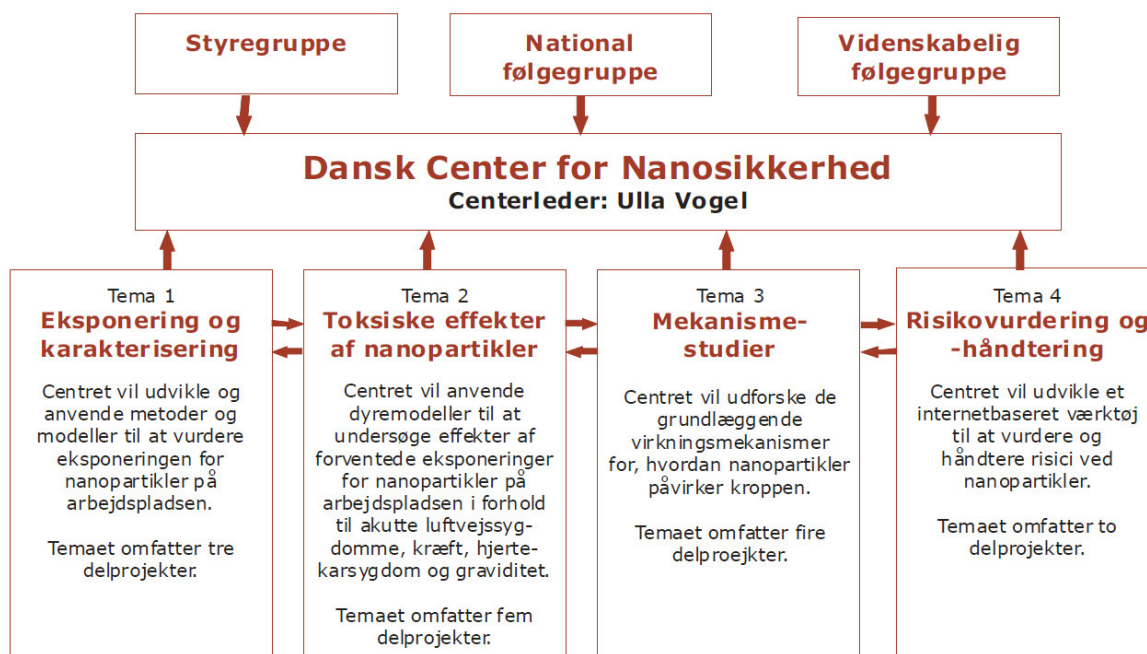
Centret skal bidrage med detaljeret viden om, hvordan arbejderes helbred påvirkes af eksponeringer for teknisk fremstillede partikulære nanomaterialer. Centrets forskning vil bidrage til alle led af en fuldgældig risikovurdering: Partikelkarakterisering, eksponeringsmåling og -modellering, undersøgelser af toksiske egenskaber af indåndede nanopartikler - herunder udforskning af de grundlæggende virkningsmekanismer -, udvikling af metoder til risikovurdering og -håndtering, og anvendelse af disse på forskellige, konkrete eksponerings-scenarier. Endvidere vil centret bidrage til udvikling af struktur-aktivitetsmodeller, der gør det muligt at forudse de toksiske egenskaber af nye typer af nanopartikler baseret på deres fysisk-kemiske egenskaber og viden om grundlæggende toksikologiske virkningsmekanismer. Endelig vil centret udvikle risikohåndteringsværktøj, der bl.a. kan forudsige effektiviteten af personlige værnemidler og ventilation.

- **Hjemtagning af den nyeste internationale viden om nanosikkerhed**

Centret vil være en faglig stærk platform for dansk deltagelse i internationale forsknings-samarbejder og ekspertgrupper om nanosikkerhed. Herved skabes det nødvendige grundlag for meget tidligt at kunne hjemtage den nyeste viden på området.

- **Konkrete brugerrettede risikovurderinger**

Centret vil anvende den nyeste viden fra egen og international forskning i konkrete, brugerrettede risikovurderinger. Centret vil sikre at danske virksomheder får let adgang til at integrere en omfattende "state of the science" vurdering af nanosikkerhedsrisici allerede i planlægningen af deres anvendelse af nanopartikler i produkter og fremstillingsprocesser. Centret vil formidle viden om nanosikkerhed til myndigheder, virksomheder, interessegrupper og bredt til den danske befolkning, således at der skabes tillid til sikkerheden af danske nanoteknologi blandt arbejdstagere og forbrugere.



Figur 1: Strukturen af Dansk Center for Nanosikkerhed (figur lavet af Kirsten Rydahl, NFA).

Centeropbygning

Centerstrukturen er vist i figur 1. Centret er ledet af professor Ulla Vogel. Centerledelsen støttes af en styregruppe, der omfatter delprojektledere og nøgleforskere. Styregruppen skal sikre projektfremdrift og diskutere eventuelle problemer og deres løsninger.

Til centret knyttes en national følgegruppe bestående af repræsentanter for arbejdsmarkedets parter og relevante myndigheder. Følgegruppen består af repræsentanter fra LO, DI, Bar industri, Bar bygge-anlæg, Arbejdstilsynet, Miljøstyrelsen. Følgegruppen skal sikre bedst mulig praktisk anvendelse og formidling af centrets forskning og videnshjemtagning.

Endelig tilknyttes en internationalt Videnskabelig følgegruppe af 3 internationale eksperter inden for nanosikkerhedsforskning, Anne Shvedova (NIOSH), Michael Riediker (IST) og Kai Savolainen (FIOH). Den videnskabelige følgegruppe skal sikre den højst mulige videnskabelige kvalitet i projektet.

I hovedprojektet varetages ledelse og formidling. Centret tilknyttes en medarbejder fra NFAs formidlingsafdeling, som sammen med centerlederen er ansvarlig for koordination af den planlagte formidling. Alle videnskabelige centermedlemmer bidrager til formidling.

Forskningsaktiviteterne er planlagt i 4 underprojekter.

Tema 1. Eksposering og partikelkarakterisering:

Delprojekt 1.1. Udvikling af on-line målinger af nanopartikler i luft og eksponeringsmålinger i arbejdsmiljøet (ph.d.-projekt)

Delprojekt 1.2. Eksponerings- og emissionsmålinger af nanopartikler

Delprojekt 1.3. Fysisk/kemisk karakterisering af nanopartikler

Tema 1 leverer data til de tre andre temaer.

Tema 2. Toksiske effekter af nanopartikler:

Delprojekt 2.1. Screening af toksiske effekter af nanomaterialer

Delprojekt 2.2. Kulstofnanorør: Inflammation og DNA skader i lunge og system
 Delprojekt 2.3. Serum Amyloid A som biomarkør for risiko for nanopartikel-induceret accelereret åreforkalkning (ph.d. projekt)
 Delprojekt 2.4. Effekter af nanopartikler på reproduktion og fosterudvikling
 Delprojekt 2.5. Deponeringsmodel for nanopartikler i luftveje på mus

Tema 3. Mekanismestudier:

Delprojekt 3.1. Toksikologiske effekter af akkumulering af nanopartikler i leveren (ph.d.-projekt)
 Delprojekt 3.2. Interaktion mellem nanopartikler og lunge-surfaktanter (ph.d. projekt)
 Delprojekt 3.3. *In vitro* og *in vivo* effekter af interaktion mellem nanopartikler og lungesurfaktanter
 Delprojekt 3.4. Eksponering for nanopartikler og global genekspression

Tema 4. Risikovurdering og -håndtering:

Delprojekt 4.1. Risikovurdering og -håndtering
 Delprojekt 4.2. Kvalitative og kvantitative metoder til vurdering af eksponering for nanomaterialer (ph.d.-projekt)

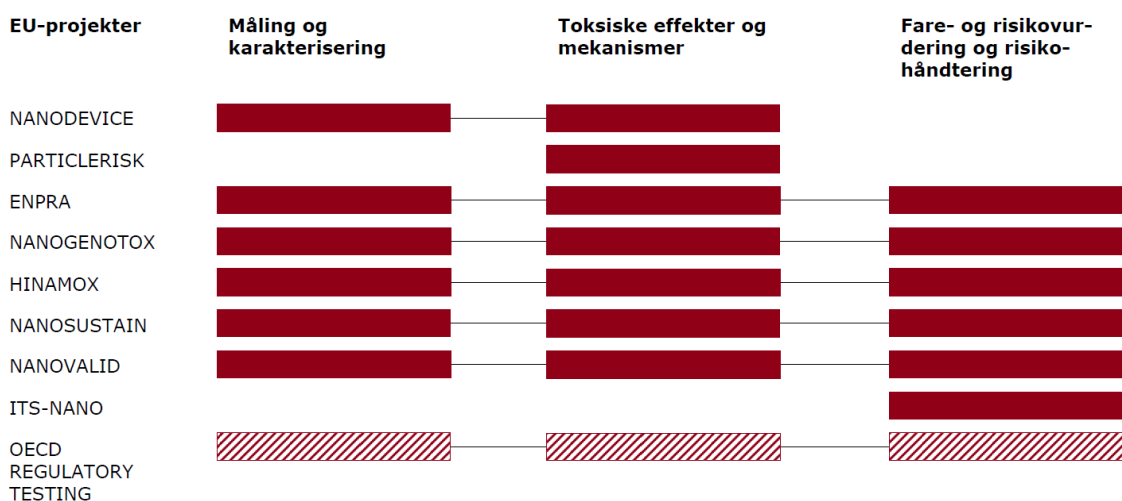
Deltagende institutioner

Udover forskere fra det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø deltager der nanofor-

skere fra en række andre Danske forskningsinstitutioner i Centeret. Disse er forskere fra Københavns Universitet, Danmarks Tekniske Universitet og Syddansk Universitet samt Teknologisk Institut. Den planlagte forskning gennemføres i et tæt samarbejde mellem NFA og de deltagende stærke danske forskningsmiljøer inden for nanosikkerhed. De 5 ph.d. studier deles alle mellem NFA og de deltagende universitetsinstitutter. Endvidere indgås tæt samarbejde i flere af delprojekterne med udenlandske forskere fra Health Canada; INRS (det franske arbejdsmiljøinstitut); Lunds Universitet; TNO (Holland); DGUV (Tyskland), IUTA (Tyskland), og IOM (Skotland).

Samlet international indsats

Danmark hverken kan og skal ikke løfte forskningen i nanosikkerhed alene. Der er nu en bred international erkendelse - f.eks. i OECD og EU - af behovet for en intensiv koordineret international forsknings- og udviklingsindsats inden for nanosikkerhed. NFA & de andre deltagende danske forskningsinstitutioner har et tæt samarbejde med toneangivende internationale forskningsinstitutioner inden for nanosikkerhed. Figur 2 skitserer, hvordan Dansk Center for Nanosikkerhed vil komplementere en række EU-projekter, som NFA deltager i, og hvoraf de største har mere end 30 samarbejdspartnere.



Figur 2. Oversigt over de EU-projekter, som NFA er involveret i.

Yderligere information

Ulla Vogel

ubv@arbejdsmiljoforskning.dk

Referencer

1. Warheit DB, Webb TR, Reed KL, Frerichs S, Sayes CM. *Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO₂ particles: differential responses related to surface properties*. Toxicology 2007;230:90-104.
2. Schneider T, Jensen KA. *Combined single-drop and rotating drum dustiness test of fine to nanosize powders using a small drum*. Ann Occup Hyg 2008;52:23-34.
3. Koponen IK, Jensen KA, Schneider T. *Comparison of dust released from sanding conventional and nanoparticle-doped wall and wood coatings*. J Expo Sci Environ Epidemiol 2011;21(4):408-18.
4. 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.
5. Brunekreef B, Holgate ST. *Air pollution and health*. Lancet 2002;360:1233-42.
6. Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J. *Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles*. Environ Health Perspect 2005;113:823-39.
7. Oberdorster G, Maynard A, Donaldson K, Castranova V, Fitzpatrick J, Ausman K, Carter J, Karn B, Kreyling W, Lai D, Olin S, Monteiro-Riviere N, Warheit D, Yang H. *Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy*. Part Fibre Toxicol 2005;2:8.
8. 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.
9. Hougaard KS, Jensen KA, Nordly P, Taxvig C, Vogel U, Saber AT, Wallin H. *Effects of prenatal exposure to diesel exhaust particles on postnatal development, behavior, genotoxicity, and inflammation in mice*. Part Fibre Toxicol 2008;5:3.
10. 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.
11. Saber AT, Jacobsen NR, Bornholdt J, Kjaer SL, Dybdahl M, Risom L, Loft S, Vogel U, Wallin H. *Cytokine expression in mice exposed to diesel exhaust particles by inhalation. Role of tumor necrosis factor*. Part Fibre Toxicol 2006;3:4.
12. 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 2012;6:453-71.
13. Landsiedel R, Ma-Hock L, Kroll A, Hahn D, Schnekenburger J, Wiench K, Wohlleben W. *Testing metal-oxide nanomaterials for human safety*. Adv Mater 2010; 22:2601-27.
14. Ma-Hock L, Treumann S, Strauss V, Brill S, Luiz F, Mertler M, Wiench K, Gamer AO, van RB, Landsiedel R. *Inhalation toxicity of multi-wall carbon nanotubes in rats exposed for 3 months*. Toxicol Sci 2009;112:468-81.
15. Pauluhn J. *Subchronic 13-Week Inhalation Exposure of Rats to Multiwalled Carbon Nanotubes: Toxic Effects Are Determined by Density of Agglomerate Structures, Not Fibrillar Structures*. Toxicol Sci 2010;113: 226-42.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Jackson P, Halappanavar S, Hougaard KS, Williams A, Madsen AM, Lamson JS, Andersen O, Yauk CL, Wallin H, Vogel U. *Maternal inhalation of surface-coated nano-sized titanium dioxide (UV-Titan) in C57BL/6 mice: Effects in prenatally exposed offspring on hepatic DNA damage and gene expression*. Nanotoxicology 2011, in press.
21. Jackson P, Hougaard KS, Vogel U, Wu D, Casavant L, Williams A, Wade M, Yauk CL, Wallin H, Halappanavar S. *Exposure of pregnant mice to carbon black by intratracheal instillation: Toxicogenomic effects in dams and offspring*. Mutat Res 2012;745:73-83.
22. Jacobsen NR, Pojana G, White P, Moller P, Cohn CA, Korsholm KS, Vogel U, Marcomini A, Loft S, Wallin H. *Genotoxicity, cytotoxicity, and reactive oxygen species induced by single-walled carbon nanotubes and C(60) fullerenes in the FE1-Mutatrade markMouse lung epithelial cells*. Environ Mol Mutagen 2008; 49:476-87.
23. Jacobsen NR, Saber AT, White P, Moller P, Pojana G, Vogel U, Loft S, Gingerich J, Soper L, Douglas GR, Wallin H. *Increased mutant frequency by carbon black, but not quartz, in the lacZ and cII transgenes of muta mouse lung epithelial cells*. Environ Mol Mutagen 2007; 48:451-61.
24. Jacobsen NR, White PA, Gingerich J, Moller P, Saber AT, Douglas GR, Vogel U, Wallin H. *Mutation spectrum in FE1-MUTA(TM)Mouse lung epithelial cells exposed to nanoparticulate carbon black*. Environ Mol Mutagen 2011; 52(4):331-7.
25. Jacobsen NR, Moller P, Jensen KA, Vogel U, Ladefoged O, Loft S, Wallin H. *Lung inflammation and genotoxicity following pulmonary exposure to nanoparticles in ApoE-/- mice*. Part Fibre Toxicol 2009;6:2.
26. 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.
27. 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(2):474-84.
28. Gitlin JM, Loftin CD. *Cyclooxygenase-2 inhibition increases lipopolysaccharide-induced atherosclerosis in mice*. Cardiovascular Research 2009;81:400-7.
29. Mikkelsen L, Sheykhzade M, Jensen KA, Saber AT, Jacobsen NR, Vogel U, Wallin H, Loft S, Moller P. *Modest effect on plaque progression and vasodilatory function in atherosclerosis-prone mice exposed to nanosized TiO2*. Part Fibre Toxicol 2011;8:32.
30. Li Z, Hulderman T, Salmen R, Chapman R, Leonard SS, Young SH, Shvedova A, Luster MI, Simeonova PP. *Cardiovascular effects of pulmonary exposure to single-wall carbon nanotubes*. Environ Health Perspect 2007;115: 377-82.
31. Jackson P, Hougaard KS, Vogel U, Wu D, Casavant L, Williams A, Wade M, Yauk CL, Wallin H, Halappanavar S. *Exposure of pregnant mice to carbon black by intratracheal instillation: toxicogenomic effects in dams and offspring*. Mutat Res 2012;745(1-2):73-83.
32. Norgaard AW, Larsen ST, Hammer M, Poulsen SS, Jensen KA, Nielsen GD, Wolkoff P. *Lung damage in mice after inhalation of*
-

-
- nanofilm spray products: the role of per-fluorination and free hydroxyl groups.* Toxicol Sci 2010;116:216-24.
33. Cho WS, Duffin R, Howie SE, Scotton CJ, Wallace WA, MacNee W, Bradley M, Megson IL, Donaldson K. *Progressive severe lung injury by zinc oxide nanoparticles; the role of Zn²⁺ dissolution inside lysosomes.* Part Fibre Toxicol 2011;8:27.
34. Donaldson K, Murphy FA, Duffin R, Poland CA. *Asbestos, carbon nanotubes and the pleural mesothelium: a review of the hypothesis regarding the role of long fibre retention in the parietal pleura, inflammation and mesothelioma.* Part Fibre Toxicol 2010;7:5.
35. Poland CA, Duffin R, Kinloch I, Maynard A, Wallace WAH, Seaton A, Stone V, Brown S, MacNee W, Donaldson K. *Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study.* Nat Nanotechnol 2008;3:423-28.
36. Takagi A, Hirose A, Nishimura T, Fukumori N, Ogata A, Ohashi N, Kitajima S, Kanno J. *Induction of mesothelioma in p53^{+/-} mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube.* J Toxicol Sci 2008;33:105-16.
37. Muller J, Delos M, Panin N, Rabolli V, Huaux F, Lison D. *Absence of Carcinogenic Response to Multiwall Carbon Nanotubes in a 2-Year Bioassay in the Peritoneal Cavity of the Rat.* Toxicol Sci 2009;110:442-8.
38. Saber AT, Koponen IK, Jensen KA, Jacobsen NR, Mikkelsen L, Møller P, Loft S, Vogel U, Wallin H. *Inflammatory and genotoxic effects of sanding dust generated from nanoparticle-containing paints and lacquers.* Nanotoxicology 2011, in press
39. Jackson P, Hougaard KS, Vogel U, Wu D, Casavant L, Williams A, Wade M, Yauk CL, Wallin H, Halappanavar S. *Exposure of pregnant mice to carbon black by intratracheal instillation: toxicogenomic effects in dams and offspring.* Mut Res 2012;745:73-83.
40. Mahmoudi M, Lynch I, Ejtehadi MR, Monopoli MP, Bombelli FB, Laurent S. *Protein-nanoparticle interactions: opportunities and challenges.* Chem Rev 2011;111:5610-37.
41. Giacobbe F, Monica L, Geraci D. *Risk assessment model of occupational exposure to nanomaterials.* Hum Exp Toxicol 2009;28:401-6.
42. Genaidy A, Sequeira R, Rinder M, Rehim A. *Risk analysis and protection measures in a carbon nanofiber manufacturing enterprise: an exploratory investigation.* Sci Total Environ 2009;407:5825-38.
43. Paik SY, Zalk DM, Swuste P. *Application of a pilot control banding tool for risk level assessment and control of nanoparticle exposures.* Ann Occup Hyg 2008:419-28.
44. Kristensen HV, Hansen SB, Rasmussen G, Jensen KA, Koponen IK, Saber AT, Nielsen SH, Wallin H. *Nanopartikler i arbejdsmiljøet - Viden og inspiration om håndtering af nanomaterialer.* 2010. Copenhagen, Denmark, Industriens Branchearbejdsmiljøråd, Branchearbejdsmiljørådet for Undervisning og Forskning samt Universitets- og Bygningsstyrelsen.
45. Hansen SF, Jensen KA, Baun A. *NanoRiskCat - a conceptual decision support tool for nanomaterials.* 2011. Copenhagen, Denmark, Danish Environmental Protection Agency.
46. Tervonen T, Linkov I, Figueira JR, Steevens J, Chappell M, Merad M. *Risk-based classification system of nanomaterials.* J Nano Res 2009;11:757-66.
47. Murashov V, Howard J. *Essential features for proactive risk management.* Nat Nanotechnol 4 2009:467-70.
48. Golanski L, Guiot A, Tardif F. *Experimental evaluation of individual protection devices against different types of nanoaerosols: graphite, TiO₂, and Pt.* J Nano Res 2011;12: 83-9.
49. Shaffer R, Rengasamy S. *Respiratory protection against airborne nanoparticles: a review.* J Nano Res 2009;11:1661-72.
50. Rengasamy S, Eimer BC. *Total inward leakage of nanoparticles through filtering facepiece respirators.* Ann Occup Hyg 2011;55:253-63.
-

Referat af temadag om indeklima den 21. marts 2012

Af Hilde Balling, Sundhedsstyrelsen

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed afholdt en temadag om indeklima den 21. marts 2012, nøjagtigt 1 år efter den velbesøgte temadag om PCB. Interessen for indeklimadagen var stor - 150 tilmeldte deltagere. Den årelange tradition med at holde møderne i Eigtveds Pakhus blev midlertidigt brudt pga. Danmarks EU formandsskab, så mødet blev holdt i Nationalmuseets festsal.

Udvalgets formand professor Jens Peter Bonde introducerede mødet og nævnte her Finn Gyntelberg og Ib Andersen, der i 2 artikler i "miljø og sundhed" har beskrevet den danske indeklimaforskning fra den første spæde start i 1962 og op til nutiden. Trods den moderne indeklimaforsknings resultater er der fortsat sundhedsrelaterede indeklimaproblemer som:

- Radon i boliger kræver årligt flere dødsopofere end trafikken
- Fugtskader fra utætte tage og oversvømmelser giver symptomer og måske astma?
- PCB i bygninger kan nu for første gang måles i beboernes blod
- Afbrænding inden døre giver emission af kræftfremkaldende stoffer
- Trivsel i storrumskontorer

Dagens første indlæg omhandlede eksponeringer i indeklimaet ved professor ved Statens Byggeforskningsinstitut, Aalborg Universitet, Lars Gunnarsen, der indledte med at konstatere, at indeklima er dyrt. Indeklimamålinger er meget dyre, og det er måske forklaringen på, at videngrundlaget for indeklima ikke er så stort.

Som noget nyt foreligger der nu indeklimatestander - en frivillig klassificering af indeklimatets kvalitet i boliger, skoler, daginstitutioner og kontorer, der omfatter følgende 9 indeklimatefaktorer:

- Ventilationsrate
- CO₂
- Termiske forhold
- Radon
- Formaldehyd
- Partikler
- Fugt/skimmelsvampe
- Dagslys og kunstig belysning
- Akustiske forhold

Lars Gunnarsen gennemgik herefter specifikke indeklimateksponeeringer og startede med den oplevede luftkvalitet, der kan undersøges i klimakamre, hvor man kan generere lugte, der simulerer forholdene i bygninger. Her er det vist, at der er god adaptation til bioeffluenter hos forsøgspersonerne, mens dette ikke er tilfældet med byggematerialer, som man derfor bør fokusere på.

Formaldehyd, der lugter kraftigt og er slimhindeirriterende, er stadig et problem i Danmark, idet det afgives fra spånplader, som fortsat anvendes i møbler og byggevarer.

Anvendelse af PCB, der ikke er et kemikalie, men en gruppe kemikalier, har været forbudt i Danmark siden 1977, men der findes en mindre andel af danske boliger, hvor der ikke er sundhedsmæssigt tilfredsstillende forhold på grund af afgift af PCB, f.eks. fra bløde fuger. Arbejdstilsynets grænseværdi for summen af alle kongenerer er 10 µg/m³, og Sundhedsstyrelsens vejledende aktionsgrænser er 3 og 0,3 µg/m³.

Radon er en radioaktiv gas, der dannes ud fra radium, som findes overalt i jorden. Koncentrationen i luften i jorden er normalt 1.000 - 10.000 gange højere end i udeluften. Koncentrationen i udeluften er normalt under 5 Bq/m³ og i poreluften i jorden normalt over 5.000 Bq/m³. Når huses fundamenter og gulve mod



Nationalmuseet. Eget foto.

jorden er utætte, kan luft fra jorden med det høje radonindhold trænge ind og radonkoncentrationen i indeluften kan være væsentligt højere end i udeluften. Når tilførslen af poreluft kommer op på omkring 1/50 af udeluftskiftet kan huset få et radonproblem (ca. 0,5 l/s for 100 m² hus).

4,6 % af danske boliger har en radonkoncentration over 200 Bq/m³. I visse dele af Fyn, Sjælland og på Bornholm har over 10 % af boligerne disse høje radonkoncentrationer. 25 % af danske boliger har en radonkoncentration over 100 Bq/m³.

Fugt og skimmel er et udbredt problem, idet der findes pletter i ca. 1/5 af danske boliger. Lidt færre har faktisk skimmelvækst. Der skal være mere end 1 m² med skimmelsvampvækst før det er sundhedsmæssigt relevant, men der skal gribes ind, inden skimmelsvampvæksten er så udbredt.

Blandt partikler er det især de ultrafine partikler, der er sundhedsmæssigt relevante, idet de trænger dybt ned i lungerne og kan overføres til kredsløbet. Kilder til eksponering for partikler i indemiljøet er både indendørs og udendørs kilder, hvor trafikken er den største kilde til udefra kommende partikler. Kilder i indemiljøet er brændeovne, gaskomfurer (emhætte obligatorisk), stegeos, tobaksrøg, stearinlys, selvrensende ovne, hvor fedt omdannes til partikler.

Lars Gunnarsen sluttede sit indlæg med at pege på behov for tre forskellige indsatser på indeklimaområdet:

1. Forbedring af adfærden for at opnå et godt indeklima i hverdagen (se anbefalingerne i boks 1)
2. En styrket myndighedsindsats, hvor der er tilstrækkelig viden til dette:
 - Utilstrækkelig ventilation i mange enfamiliehuse
 - Høje radonkoncentrationer
 - Formaldehyd
 - PCB
3. Øget forskning inden for områder, hvor der især mangler viden:
 - Indeklimaet i boligers betydning for folkesundheden
 - Reduktion af forureningen fra ventilationsanlæg
 - Helbredseffekter af partikeleksponering inden døre og mulighederne for at reducere denne eksponering
 - Eksponering for PCB, phthalater, bromerede flammehæmmere og både ældre og nyere bekæmpelsesmidler via luft og støv i boliger
 - Fugts betydning for forekomst af astma, allergi samt gener og symptomer
 - I arbejdsmiljøet er der især brug for mere viden om:
 - Gener og produktivitet i storrums-kontorer
 - Trivsel og læring i relation til udeluftskifte, støj, lysforhold m.m. i skoler
 - Sygdomme og trivsel i relation til smittetryk, støj, areal og ventilationsbehov i børneinstitutioner

Boks 1 Forbedring af adfærden i hverdagen

Luft ud morgen og aften - og når der er særlige behov

Gør rigtigt rent

Hovedrengøring forbedrer indeklimaet

Anskaf en emhætte med afkast til det fri, brug den og vedligehold den

Tag bad bag lukket dør, tør op efter dig og luft grundigt ud efter badet

Tør ikke tøj i opholdsrum

Få udbedret vandskader omgående

Udeluftventiler bør være åbne i hvert fald om sommeren

Husk at nye vinduer bør forsynes med udeluftventiler

Brug ikke malerverer til udendørs brug på indvendige overflader

Vælg indeklimamærkede byggevarer

Brug ikke flytbare ovne og kaminer uden aftræk

Hold dit soverum varmt når du ikke er der

Sæt ikke møbler direkte op ad kolde ydervægge

Dagens næste indlæg handlede om helbreds-effekter af indeklimapåvirkninger ved professor emeritus Finn Gyntelberg, der indledte med at definere genstandsområdet som helbreds-effekter = symptomer eller sygdom forårsaget af fysiske, kemiske og biologiske påvirkninger i boliger, institutioner og kontorer.

Fysiske påvirkninger

Lyd, hvor det vigtigste nok er støj i boligen, især fra trafikken, og i etageejendomme ligeledes fra andre kilder. Medfører: Dårlig søvn, irritabilitet, træthed, stresstilstand, øget risiko for hjertekredsløbslidelser. Støj på ikke industriel arbejdsplads medfører næppe sygdom.

Lys, hvor for stærkt eller forkert lys medfører øjenirritation, hovedpine og træthed. Lys om natten medfører en forstyrret døgnrytme og måske brystkræft hos kvinder.

Kilder til stråling er røntgenstråling og isotoper i hospitalsmiljøer og laboratorier, men der er god beskyttelse i modsætning til i gamle dage, hvor røntgenpersonalet skulle have ekstra ferie.

Endvidere radon i boliger, hvor radon antages at medføre ca. 300 tilfælde af lungekræft årligt i Danmark.

Vibrationer kan ved enhver form for transport medføre transportsyge med træthed og svimmelhed stigende til kvalme og opkastning, også benævnt søsyge.

Varme somre i tempereret klima har medført hedeslag og død i boligen blandt svækkede ældre jf. sommeren 2003 i Paris. Kulde i boligen kan måske medføre, at immunforsvaret svækkes med luftvejs- og urinvejsinfektioner til følge.

Meget tør luft, som f.eks. under flyrejser, medfører tørhed af hud og slimhinder, mens fugtig luft i boligen medfører vækst af mikroorganismer.

Træk medfører muskelspændinger og muligvis øget modtagelighed for infektioner, men nedsat ventilation medfører ophobning af kemisk og biologisk forurening.

Kemiske påvirkninger

Kilder til kemiske forureninger i indeklimaet er mennesket selv, inventar, der afgiver gasser, og processer, der medfører dannelse af partikler. Eksempler er CO₂, NO_x, formaldehyd, ozon, og VOCer og disses reaktionsprodukter.

Røg er en aerosol med både partikler og gasser. Den vigtigste effekt er de ca. 1,5 mio. dødsfald i u-landene som følge af bronkitis og lungebetændelse, forårsaget af madlavning over åben ild ved brug af biomasse. Udsættelse for røg kan medføre betændelsesprocesser i hud og slimhinder, astmaanfald samt hjertekar-sygdomme og lungekræft ved optagelse i kroppen.

Andre relevante kemiske indeklimaforureninger er CO₂, der i høje koncentrationer medfører sløvhed og hovedpine, NO_x, ozon, og formaldehyd, der medfører irritation i øjne, næse og svælg, VOCer, der giver hovedpine og træthed og deres reaktionsprodukter, der medfører

slimhindeirritation. Endelig er phthalater under mistanke for at medføre allergi.

Biologiske påvirkninger:

Kilder til biologiske påvirkninger er mennesker, kæledyr, ventilationsanlæg, inventar og dårlig rengøring, hvilket medfører, at vi i indeklimaet udsættes for påvirkninger fra vira og bakterier, husstøvmider, skimmelsvampe og allergener fra kæledyr.

Allergener i indeluften er pollen tilført fra udeluften samt allergener fra kæledyr. Udsættelse for disse kan medføre hudkløe, nældefeber, høfeber og astma.

Udsættelse for vira kan medføre forkølelse, bronchitis, lungebetændelse og influenza. Eksempler på relevante patogene bakterier er TB, streptokokker (halsbetændelse) og meningokokker. Nogle ikke patogene bakterier danner endotoksin, der medfører træthed, hovedpine, slimhindeirritation og i høje koncentrationer toksisk alveolitis (influenzalignende symptomer).

Skimmelsvampe findes i fugtigt indeklima og kan i sjældne tilfælde, ved høje koncentrationer, medføre astma, allergisk alveolitis og allergi. Ved lave koncentrationer ses forværing af astma. Hovedpine, træthed og øvre luftvejssymptomer ses hos børn og måske hos postmenopausale kvinder.

Husstøvmider trives i varme og fugt og kan medføre kronisk rhinitis og astma.

Konklusionen på indlægget blev: Indeklimakvaliteten er af stor betydning for menneskers helbred, også i ikke industrielt miljø. Det er den vigtigste påvirkning i vores levetid.

Det næste indlæg omhandlede eksponering af børn i boliger og institutioner ved lektor Geo Clausen, DTU Byg, der præsenterede resultater vedrørende undersøgelser af ventilation i 500 børneværelser og i 151 daginstitutioner som led i undersøgelsen "Indeklima og børns sundhed", der er en igangværende undersøgelse af



Frokost. Foto: Karsten Andersen, Velux A/S.

børn på Fyn. I undersøgelsen indgår en epidemiologisk tværsnitsundersøgelse af 17.500 børn i alderen 1-5 år, en case-base undersøgelse af 500 børn i alderen 3-5 år (indeklimalinger i 500 børneværelser) samt undersøgelse af indeklimaet i 151 daginstitutioner. Endvidere blev resultater af en undersøgelse i samarbejde med Dansk Naturvidenskabsformidling præsenteret, hvor 743 klasser på 320 danske skoler skulle udføre målinger af CO₂, temperatur og skimmelsvampe i perioden september-oktober 2009, benævnt masseeksperiment. Samtidigt foregik de samme målinger i Norge og Sverige. Resultater af en repræsentativ undersøgelse i 100 tilfældigt udvalgte folkeskoler blev præsenteret, hvor der i oktober-december 2009 blev udført kontinuerlige målinger af CO₂ koncentration, lufttemperatur og relativ fugtighed.

Børneværelser

Mere end halvdelen af de undersøgte 500 børneværelser har utilstrækkelig ventilation, dvs. under de anbefalede $0,5h^{-1}$. Brugerne selv har stor betydning. En familie på 4 afgiver således dagligt 10 liter vand og CO_2 koncentrationen bør ikke overskride 1000 ppm.

Daginstitutioner

80 % overholder en gennemsnitlig CO_2 koncentration på 1000ppm, men ventilationen er utilstrækkelig, når børnene er inde, idet 52 % af børnene var eksponeret for en CO_2 -koncentration på over 2000 ppm i en sammenhængende periode på mindst 20 minutter. Ca. Halvdelen af institutionerne har haft vandskade inden for de seneste tre år og det gennemsnitlige sygefravær i institutionerne var 8,5 dage pr. barn pr. år.

Skoler

Konklusionen blev, at indeklimaet i de danske skoler er dårligt. I masseeksperimentet havde 56 % en CO_2 koncentration på over 1000 ppm og i den repræsentative undersøgelser var det 66 %. I Sverige og Norge var resultaterne bedre med CO_2 målinger på henholdsvis 16 % og 21 % over 1000 ppm. Skoler med balanceret mekanisk ventilation har det bedste indeklima.

Afslutningsvis omtalte Geo Clausen betydningen af ventilation og temperatur for præstationsevnen.

På arbejdspladsen arbejdes der typisk 5-7 % ringere ved dårligt indeklima, men man kompenserer ved at arbejde lidt hårdere og får hovedpine.

I forbindelse med udførelse af rutinemæssige skoleopgaver er det vist, at en øgning af udelufttilførslen fra 6 til 10 liter per sek./person forbedrede præstationsevnen med 9 %. En sænkning af temperaturen fra $25^{\circ}C$ til $21^{\circ}C$ forbedrede præstationsevnen med 8 %.

I undersøgelsen ”Indeklima og børns sundhed”, der er en igangværende undersøgelse af børn på Fyn, indgår som oven for omtalt en epidemiologisk tværsnitsundersøgelse af 17.500 børn ved ph.d. stipendiat Michael Callesen fra Syddansk Universitet i Odense.

Som led i undersøgelsen er udsendt et spørgeskema til alle 1-5 årige børn på Fyn, svarende til 17.500 børn, og med en svarprocent på 64. Blandt de 64 % var der 7.484 3-5 årige. I den oven for omtalte case-base undersøgelse indgik 300 tilfældigt udvalgte børn og 200 med 2 symptomer, hvor der blev udført et struktureret interview med forældrene og en klinisk undersøgelse af barnet. I interviewet indgik spørgsmål om forekomst af allergisk sygdom og allergisymptomer hos barnet og medicinsk behandling heraf, allergisk sygdom hos forældre og søskende, social status, miljø i boligen, husdyr i boligen, tobaksrygning.

Med henblik på at finde årsagssammenhænge mellem indeklimafaktorer og forekomst af allergisk sygdom er, udover allerede omtalte undersøgelser af luftskifte, støv fra børnenes senge undersøgt for forekomst af allergener fra hund, kat og støvmider. Endvidere er støv fra overflader over gulvniveau undersøgt for forekomst af phthalater og urinprøver fra børnene undersøgt for phthalater. Data er endnu ikke publiceret.

Dagens næste indlæg omhandlede ”PCB i Farum Midtpunkt - målinger i boliger og i blod”, hvor forsker Barbara Kolarik fra Statens Byggeforskningsinstitut stod for indlægget om PCB i boliger, mens overlæge Niels Ebbenhøj stod for indlægget om PCB i blod.

I Barbara Kolariks indlæg indgik baggrundsinformation om PCB, resultater af målinger i indeluft og i fuger samt sammenhæng mellem bygningskarakteristika og beboernes adfærd.

A. Baggrundsinformation

PCB er ikke et enkelt kemikalie, men består af 209 kongenere, hvoraf ca. 130 har været anvendt kommercielt siden 1920'erne, primært i

transformere, men i 1950'erne til 1970'erne også i bløde og fleksible bygningsmaterialer.

I bygninger er de primære kilder gamle elastiske fuger, mens sekundære kilder er tilstødende beton eller andre materialer samt indeluften, og tertiære kilder er vægge, gulve og møbler, der er forurenede pga. reabsorption.

Anvendelse af PCB blev forbudt i Danmark i 1977 og der er af Sundhedsstyrelsen indført nedenstående aktionsgrænser for PCB i indeluft:

- Over 300 ng/m³ medfører tiltag med henblik på reduktion
- 300 - 2000 ng/m³ - inden for 2 år efter konstateret forurening
- 2000 - 3000 ng/m³ - inden for 1 år efter konstateret forurening
- 3000 ng/m³ - med det samme

B. Målinger i indeluft og i fuger

Formålet med undersøgelsen var at sammenligne koncentrationerne af PCB i indeluften i kontaminerede og ikke kontaminerede lejligheder og at undersøge sammenhængen mellem koncentrationen i fugerne og i indeluften. Af bebyggelsen, der er opført mellem 1970 og 1974, er ca. 300 ud af 1.600 lejligheder kontaminerede.

Luftmålinger i 83 lejligheder fra kontaminerede områder og i 21 lejligheder fra ikke kontaminerede områder blev foretaget over en periode på 24 timer i form af 24 kongener, inklusive alle dioxinlignende kongener. Derudover blev der foretaget analyser på elastiske fuger i 20 tilfældigt udvalgte lejligheder blandt de 83 kontaminerede lejligheder samt foretaget en spørgeskemaundersøgelse med spørgsmål om rygning og rengøring, udluftningshyppighed og om vinduer og døres placering i lejligheden.

Konklusion:

- Mere end 30 år efter at PCB blev forbudt er der ca. 16 % PCB indhold tilbage i fugerne.

- I 96 % af de kontaminerede lejligheder overskrides de danske aktionsværdier i indeluften.
- Højere koncentration i indeluften i boliger, hvor der ryges.
- Koncentration er lavere i boliger med hyppig rengøring i form af afstøvning og støvsugning.
- Fjernelse af fuger løser ikke problemet med høje indendørs koncentrationer pga. tilstedeværelse af sekundære og tertiære kilder.
- Øget ventilation og hyppig rengøring anbefales i de kontaminerede boliger.

I analyserne af blodplasma i indgik knapt 300 beboere i Farum midtpunkt, 50 % fra PCB-forurenede lejligheder og 50 % fra ikke forurenede lejligheder.

I plasma blev der analyseret for 27 forskellige kongener, heraf 15 ikke dioxinlignende kongener og 12 dioxinlignende kongener. For de 15 undersøgte ikke-dioxinlignende kongener var der signifikant højere niveau blandt deltagerne fra de forurenede lejligheder af 12 kongener, mens 3 kongener lå under detektionsgrænsen. For de dioxinlignende kongeners vedkommende var der signifikant højere niveau af 2 kongener, mens de øvrige næsten alle lå under detektionsgrænsen. Mænd havde et lidt højere plasmaniveau end kvinderne, og der var stigende plasma PCB med stigende alder.

Niels Ebbenhøj sluttede sit indlæg med spørgsmålet: Bliver de syge af det? Svaret var, at det gør de næppe, da niveauerne ikke er højere end for 20-30 år siden og da eksponeringen overvejende består af de ikke dioxinlignende PCB, der anses for mindre toksiske end de dioxinlignende PCB.

Dagens næste indlæg omhandlede radon i boligen og forekomst af lungecancer i en dansk kohorte. Her indledte seniorforsker Claus E. Andersen fra Center for Nukleare Teknologier på DTU indlægget med at fortælle om radon

generelt, den landsdækkende undersøgelse af radon i enfamiliehuse, en eksponeringsmodel for radon samt test af denne.

De øverste jordlag på en almindelig dansk parcelhusgrund indeholder omkring 1 kg Uran og jordluft er den vigtigste kilde til radon i huse med høje niveauer. Radon er en radioaktiv ædelgas, hvor koncentrationen i luft angives i bequerel (Bq) per kubikmeter. En Bq er lig med 1 henfald per sek.

Baseret på resultaterne af den repræsentative danske undersøgelse af radon i 3.000 enfamiliehuse er det beregnet, at 25 %, svarende til 350.000 huse, har en radonkoncentration på 100 Bq/m³ og derover og 4,6 %, svarende til 65.000, har en koncentration på 200 Bq/m³ og derover.

I den danske prædikationsmodel for radon koncentrationen i en given dansk bolig indgår oplysninger om jordforhold på adressen og om boligen (hustype, kælder), der fås fra digitale jordartskort og fra Bygnings- og Boligregistret. Som kalibreringsdata indgår 3.116 boliger fra den landsdækkende undersøgelse. Resultaterne sammenlignes med uafhængige testdata fra 758 radonmålinger.

Seniorforsker Elvira Bräuner fra Statens Byggeforskningsinstitut fortalte herefter om den danske kohorteundersøgelse af radon i boligen og lungecancer, hvor hypotesen var, at langtidseksponering for lave til middel niveauer af radon i indeluften er relateret til øget risiko for udvikling af lungekræft.

Den danske kohorte Kost, kræft og helbred omfatter 57.053 danskere, der er rekrutteret i perioden 1993-1997. Kriterierne for deltagelse var alder 50-64 år, boende i København og Aarhus og uden en cancerdiagnose på rekrutteringstidspunktet. Deltagerne følges i Cancerregisteret indtil evt. cancerdiagnose, død, emigration. Per 27. juni 2006 var 589 lungekræfttilfælde identificeret.

Boligadresser for hver enkelt deltager blev sporet i CPR registeret indtil 27. juni 2006.

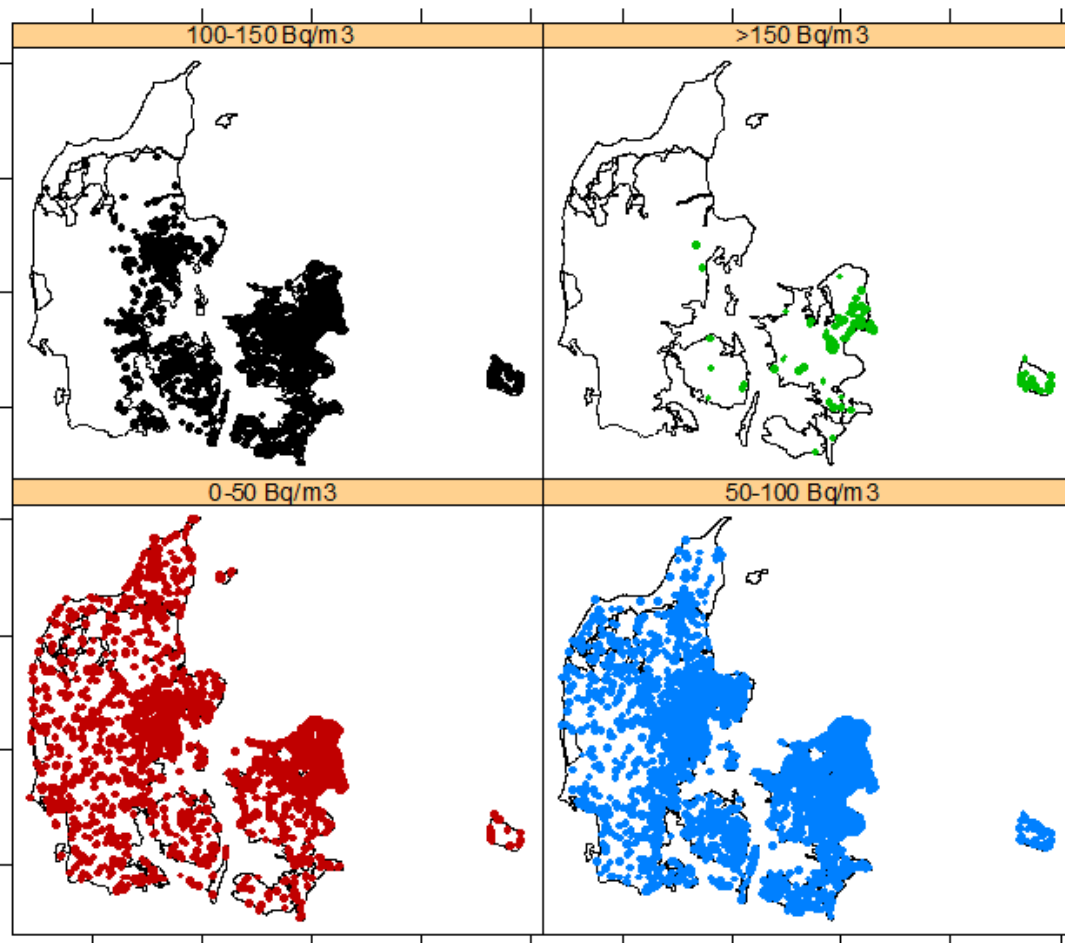
Radon koncentrationen for hver af de 173.419 adresser, som kohortedeltagerne havde boet på, blev herefter prædikeret ved den danske prædiktionsmodel (figur 1). Median radon niveau i indeluften var 35,8 Bq/m³ (5-95 percentil: 9,2-98,6 Bq/m³), hvilket er lavt sammenlignet med tidligere case-control undersøgelser og betydeligt lavere end den typiske værdi på 59 Bq/m³ i et dansk enfamiliehus. Forklaringen er formentlig, at der indgår en del lejligheder i København og Aarhus i undersøgelsen.

Den statistiske analyse beregnede risikoen for lungekræft i forhold til radonniveauer og viste en association imellem stigende radonniveauer og øget risiko for lungekræft i overensstemmelse med tidligere undersøgelser. Men associationen var ikke statistisk signifikant; forklaringen er formentlig manglende statistisk styrke og at rygning har en vigtig og afgørende betydning for udvikling af lungekræft.

Seniorforsker Jan Pejtersen fra Det Nationale Forskningscenter for Velfærd indledte sit indlæg om indeklima og sygefravær i storrumskontorer med at beskrive ”New ways of working or new office”, modellen, hvor alle ansatte sidder i storrumskontorer, hvilket skulle medføre bedre betingelser for videndeling, teamwork og fleksibilitet.

Der er imidlertid to tilgange til modellen, henholdsvis en positiv og en negativ tilgang. Den positive tilgang er, at storrumskontorer medfører flere og forbedrede sociale relationer, reduktion i forekomst af interpersonelle problemer, forbedret supervision og feedback, mere interaktion i og på tværs af afdelinger samt stigende motivation, jobtilfredshed og performance. I modsætning hertil står den negative tilgang, der taler om mindre privatliv, reduceret autonomi, mindre feedback, bortfald af fortrolige samtaler og fald i motivation, jobtilfredshed og performance.

Jan Pejtersen gennemgik herefter resultater af egen undersøgelse af indeklima og psykisk arbejdsmiljø. I undersøgelsen indgik 100-300 deltagere fordelt på 22 kontorbygninger, private/offentlige og mekanisk/naturligt ventile-



Figur 1. Geografisk fordeling for adresserne i undersøgelsen grupperet efter prædikeret radonkoncentration. Det ses, at alle adresser, som er prædikeret til at have et højt radonniveau, er beliggende i det østlige Danmark.

ret, og med celle-, flerperson- og storrumskontorer. Spørgeskemaet omfattede spørgsmål om støj, lyd, lys, termiske forhold og almensymptomer. Endvidere spørgsmål om krav i arbejdet, arbejdsmiljøfaktorer og samarbejde og ledelse. Resultaterne blev opgjort på kontorer med 1, 2, 3-6, 7-28 og flere end 28 personer.

Klager over støj, tør indelukket luft og almensymptomer i form af koncentrationsbesvær og træthed steg markant med kontorstørrelsen, mens psykosociale faktorer i form af krav til arbejde, indflydelse og udviklingsmuligheder samt ledelseskvalitet stort set var uafhængige af kontorstørrelse.

I Den Nationale Arbejdsmiljøkohorte (NAK 2005) indgik spørgeskemabesvarelser fra 2.400 personer, der arbejdede på kontor. I spørgeskemaet indgik et spørgsmål om antal arbejdsdage med sygefravær inden for det seneste år.

Her viste det sig, at når man gik fra cellekontor til 2-mands kontor steg sygefraværet fra 5 til 8 dage. For kontorer med flere end 6 personer var sygefraværet ligeledes 8 dage. For kontorer med 3-6 personer var det 7 fraværsdage.

Der blev foretaget en analyse af faktorer, der har betydning for sygefravær, så som alder, køn og socioøkonomisk status samt livsstils-

faktorer (BMI, rygning, alkoholforbrug, fysisk aktivitet). Der var fortsat flere sygefraværdsdage med stigende kontorstørrelse. Årsagerne hertil kendes ikke, men flere faktorer kan tænkes at medvirke, såsom støj, der medfører stress, ventilationstype, hvor mekanisk ventilation giver flere symptomer, flere personer medfører øget smitterisiko og endelig psykosocialt arbejdsmiljø.

Til sidst omtalte Jan Pejtersen en interventionsundersøgelse i 3 bygninger med henblik på at reducere støj i storrumskontorer, hvor interventionen omfattede organisatoriske og adfærdsmæssige ændringer, akustiske og holdningsmæssige ændringer og hvor der indgik et kontrollokale. I undersøgelsen indgik 4 forskellige former for arbejde, henholdsvis mediearbejde, projektarbejde, call center arbejde og sagsbehandling. I spørgeskemaet vedr. forstyrrelser indgik spørgsmål om forstyrrelser i form af kolleger, der taler sammen, kollegers telefonsamtaler, mulighed for at koncentrere sig om arbejdet og for at arbejde uden at blive afbrudt. Undersøgelsen viste, at organisatoriske og specielt adfærdsmæssige ændringer kunne være med til at nedsætte forstyrrelse. Således var aftale om adfærd i kontoret, blandt andet i form af at sætte telefoner på lydløs, med til at nedsætte oplevelsen af forstyrrelse.

I dagens sidste indlæg ”Kemikaliers sundhedsmæssige betydning i indeklimaet” stillede professor Peder Wolkoff, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljøforskning spørgsmålet, hvorfor lugte i indeklimaet har så stor betydning. Årsagerne er følgende:

- Har betydning for den oplevede luftkvalitet
- Medfører risiko for subjektiv sensorisk irritation
- Risiko for oplevelse af ”dårligt helbred”
- Risiko for nedsat præstationsevne pga. mental distraktion
- Risiko for udvikling af stressymptomer

Den amerikanske tøjkedde Abercrombie & Fitch er kendt for bruge parfume for at lokke kunderne til. I løbet af en dag udsprøjtes 150 ml parfume, der består af alkohol og duftstoffer. Tyske eksponeringsforsøg med hudallergener fandt, at høje koncentrationer medførte kontaktdermatitis hos enkelte deltagere, mens symptomer fra luftvejene optrådte hos enkelte deltagere i form af subjektive symptomer uden objektive fund. I danske undersøgelser har Jesper Elberling fundet, at lugt ved meget høje koncentrationer kan medføre eksem lignende udslæt hos hudallergikere.

I indeklimaundersøgelser rapporteres symptomer i form af slimhindeirritation i øjne og luftveje, nedre luftvejssymptomer, neuropsykologiske symptomer og træthed, hvor øjensymptomer og træthed er topscorerne. Peder Wolkoff stillede her spørgsmålet, om øjensymptomer og træthed kan forklares ud fra den kemi, som vi ser i indeklimaet. Svaret var nej. Øjensymptomer skyldes en kombination af kemiske og fysiske påvirkninger af øjnene, og summen af målte VOCer i indeklimaet kan ikke forklare slimhindeirritation; tilfælde kan dog forventes ved tilstedeværelse af høje ozonkoncentrationer. I boksen er anført en opsummering af effekter af emissioner af VOCer fra byggematerialer og forbrugerprodukter.

Boks 2. VOCers emissioner fra byggematerialer og forbrugerprodukter

- Primær effekt: ændring i luftkvaliteten. Lugtperceptionen kan resultere i subjektiv irritation
- Sekundær effekt: Sensorisk irritation i meget begrænset omfang – ”eneste” irritant af betydning = formaldehyd
- Tertiær effekt: Mental distraktion, f.eks. flere fejl, men ikke nødvendigvis langsommere
- Nogle hudallergikere kan ved høje ”duft” eksponeringer opleve forværret eksem

Vi har heller ikke kendskab til kemiske stoffer i kontormiljøet, der kan give astma og allergi. Formaldehyd og astma hos børn har været meget omtalt, men formaldehyd giver ikke eller forværrer ikke astma. Phthalater i støv er ligeledes sat i relation til astma, men der ses ingen dosis-respons sammenhæng.

Er der da ikke problemer med kemikalier?

Et eksempel er ”den toksiske sofa”, hvor poser indeholdende dimetylfumarat var anbragt inde i sofaen for at hindre svampeangreb under fugtige forhold, f.eks. transport til Europa. Når så poserne blev varme, fordampede det kemiske stof til luften og trængte gennem tøj, hvor det forårsagede smertefulde blærer og sår. Et andet eksempel er de perfluorerede siloxaner i nanosprayprodukter, der medførte letale lungeskader i mus, hvor produkter baseret på ikke-fluorerede siloxan forbindelser er harmløse.

Tak til foredragsholderne for gennemlæsning og kommentering af manuskriptet og til Karsten Andersen, Velux A/S for udlån af foto.

Abstracts fra årsmødet d. 24. maj 2012 om nanomaterialer

Session 1: Forekomst, eksponering og effekter

Forekomst, eksponering, effekter. Forskning i nanosikkerhed i Danmark

Ulla Vogel, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, København og DTU Nanotech, Danmarks Tekniske Universitet
ubv@arbejdsmiljoforskning.dk

Vi har de sidste 8-10 år forsket i nanosikkerhed både på verdensplan og i Danmark. Inden for human toksikologi er der ved at tegne sig et klart risikobillede. Vi har industriel anvendelse af nanopartikler i Danmark. Nanopartiklers fysisk/kemiske egenskaber gør, at der potentielt er risiko for større eksponering ved håndtering af nanopartikler (Schneider and Jensen 2008). Samtidig er der nu evidens for, at frie

nanopartikler har større helbredseffekter end tilsvarende kemikalier med større partikelstørrelse (Bourdon et al. 2012; Saber et al. 2012). Dermed er der både større eksponeringspotentiale og større helbredseffekter, hvilket nødvendiggør en større forskningsindsats på nanosikkerhedsområdet.

Det Nationale Forskningscenter har sammen med Københavns Universitet, Danmarks Tekniske Universitet, Syddansk Universitet og Teknologisk Institut fået en bevilling på 30 mill. kr. fra Arbejdsmiljøforskningsfonden til at danne Dansk Center for Nanosikkerhed.

Formålet med Dansk Center for Nanosikkerhed er at skabe, indsamle og formidle detaljeret viden om, hvordan arbejderes helbred påvirkes af eksponeringer for teknisk fremstillede nanopartikler og nanomaterialer, og hvordan helbredsrisici i praksis kan håndteres.

Centrets forskning vil bidrage til alle led af en fuldgyldig risikovurdering, og organisatorisk vil centrets forskning omfatte 4 centrale temaer, der samlet indeholder 14 delprojekter:

- **Bedre eksponeringsvurdering**
Centret vil udvikle og anvende metoder og modeller til eksponeringsvurdering, der også omfatter måling af partiklernes antal, størrelsesfordeling, overfladeareal samt partikelkarakteristika (f.eks. partiklernes form og overfladernes kemiske sammensætning samt reaktivitet).
- **Bedre toksikologiske undersøgelser**
Centret vil undersøge effekter af relevante eksponeringer for nanopartikler i dyremodeller i forhold til akut luftvejstoksicitet, kræft, hjerte-kar-sygdom og effekter på graviditet.
- **Bedre kendskab til de grundlæggende virkningsmekanismer**
Centret vil udforske de grundlæggende virkningsmekanismer med fokus på tre hovedhypoteser: 1) Eksponering for nanopartikler udløser en inflammation (betændelsesreaktion), der indirekte fører til helbredsskader, 2) Reaktive kemiske egenska-

ber ved nanopartiklerne og deres overflade fører i sig selv til helbredsskader, 3) Nanopartikler reagerer med og forstyrrer funktionen af centrale biomolekyler i kroppen.

- Bedre modeller til risikovurdering og – håndtering
Centret vil udvikle et fleksibelt internet-baseret værktøj til risikovurdering og – håndtering af nanopartikler.

Centret vil anvende den nyeste viden fra egen og international forskning i konkrete, brugerrettede risikovurderinger. Centret vil endvidere sikre, at danske virksomheder får let adgang til at integrere en omfattende ”state of the science” vurdering af nanosikkerhedsrisici og håndtering heraf allerede i planlægningen af deres anvendelse af nanopartikler i produkter og fremstillingsprocesser.

Centret vil anvende en bred vifte af formidlingsaktiviteter om nanosikkerhed til myndigheder, interessegrupper og bredt til den danske befolkning, således at der skabes tillid til sikkerheden af dansk nanoteknologi blandt arbejdstagere og forbrugere. Den videnskabelige formidling vil omfatte mindst 48 videnskabelige artikler.

Se også artiklen på side 30.

Referencer:

1. Schneider T, Jensen KA. *Combined single-drop and rotating drum dustiness test of fine to nanosize powders using a small drum*. Ann Occup Hyg 2008;52:23-34.
2. Bourdon JA, Saber AT, Jacobsen NR, Jensen KA, Madsen AM, Lamson JS, Wallin H, Møller 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.
3. 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. In press.

Nanopartikler og oksidativt stress - kardiovaskulære effekter

Peter Møller, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
pemo@sund.ku.dk

Oksidativt stress menes at være en vigtig mekanisme for udviklingen af helbredsskader som følge af udsættelse for nanopartikler. Oksidativt stress opstår i kroppens celler, når der dannes flere reaktive iltforbindelser end celler kan forsvare sig imod ved det antioksidante forsvarssystem. Nogle typer af nanopartikler, f.eks. kulstofnanopartikler, kan forårsage meget høj dannelse af reaktive iltforbindelser, mens f.eks. dieseludstødningspartiklers evne til at danne reaktive iltforbindelser afhænger af type af brændstof og dieselmotor. Nanopartiklernes evne til at forårsage inflammationsreaktioner kan ligeledes være en vigtig mekanisme for udviklingen af både oksidativt stress og helbredseffekter.

Det er relativt nemt at undersøge dannelsen af reaktive iltforbindelser i cellekultursystemer, mens man i forsøgsdyrstudier i højere grad undersøger niveauerne af de skader, som opstår på biomolekylerne ved oksidativt stress. Flere oversigtsstudier af forsøgsdyrstudier har vist sammenhænge mellem udsættelse for nanopartikler ved inhalation eller oral indtagelse og forhøjet niveau af oksidativt beskadiget DNA. De humane studier har vist, at udsættelse for forbrændingspartikler, hovedsagelig trafikgenererede partikler, er forbundet med øget niveau af oksidativt beskadiget DNA eller lipidperoksidationsprodukter i blodceller og urin.

Udviklingen af åreforkalkning er kendetegnet ved at være en inflammationsreaktion i blodkarvæggen, hvor der typisk også kan være oksidativt stress. Det er specielt den kontinuerede ophobning af oksiderede lipider i skumceller i karvæggen, der forårsager den forsnævring af blodkarret, som ses ved åreforkalkning. Blodkarrenes evne til at regulere størrelsen af lumen er en vigtig markør for funktionsevnen.

Udsættelse for nanopartikler er således forbundet med forandret funktionsevne i blodkarret, hvor der kan være nedsat dilatationsevne og øget kontraktionsevne. Ligeledes synes studier af luftforureningspartikler og enkelte studier af nanopartikler at vise en sammenhæng mellem eksponering og forværring af åreforkalkning i forsøgsdyr, som er disponeret for at udvikle åreforkalkning.

Sammenfattende peger toksikologiske undersøgelser i forsøgsdyr på en sammenhæng mellem udsættelse for nanopartikler og udvikling af oksidativt stress og kardiovaskulære effekter.

Absorption, distribution og effekter af sølvnanopartikler og sølvacetat i rotter

Erik Huusfeldt Larsen¹, Katrin Loeschner¹, Niels Hadrup², Alicja Mortensen², Henrik Rye Lam^{2,3} Henrik Frandsen¹

Ehlar@food.dtu.dk

Rotter (hanner og hunner; N=6 per køn) blev dagligt doseret via sonde med 3 koncentrationniveauer (2,25, 4,5 og 9,0 mg/kg b.w.) af sølv som en suspension af 14 nm (o.d.) sølvnanopartikler (AgNP) eller som en opløsning af sølvacetat (AgAc). Partiklernes langtidsstabilitet, massekoncentration samt størrelsesfordeling blev bestemt med DLS og ICP-MS. Efter 18 dages dosering blev der udtaget døgnurin, og efter 28 dage blev dyrene aflivet og væv, organer og blod udtaget.

Resultaterne viste, at sølv blev absorberet og at koncentrationen heraf i tarm, mave og lever var ens for begge doseringsformer, men var højere i nyrer, lunge, muskler, hjerne og plasma fra dyr doseret med AgAc ($p < 0,05$). Sølv blev påvist i tarmceller med lysmikroskopi, og elektronmikroskopi af vævet viste, at sølv forekom intracellulært som nanopartikler,

¹ DTU-Fødevareinstituttet, Fødevarekemi

² DTU-Fødevareinstituttet, Toksikologi og Risikovurdering

³ DHI Human Health

uanset om doseringen fandt sted med AgNP eller med AgAc. Det opløste AgAc er altså helt eller delvist fældet ud som partikler, der har omtrentlig samme størrelse (10-20 nm) for begge doseringsformer og har omtrentlig samme størrelse som de doserede AgNP.

Elementaranalyse med røntgenfluoroscensspektroskopi (EDX) viste, at de intracellulære sølvpartikler forekom sammen med selen og svovl, både i dyr doseret med AgNP og med AgAc. Disse fund førte til en formodning om, at AgNP først opløses, helt eller delvist, hvorpå det opløste sølv i lighed med det opløste sølv fra AgAc fælder ud som nanopartikler bestående af sølvselenid eller -sulfid. Det kunne derfor ikke med sikkerhed konkluderes, at de doserede AgNP bliver absorberet og translokeret som intakte partikler. I et separat *in vitro* forsøg blev AgNP inkuberet med bovint serumalbumin (BSA). Det blev efter fraktionering af reaktionsblandingen vist, at Ag stammende fra AgNP, efter nogle få timers inkubation med BSA, blev bundet til proteinet og at koncentrationen af AgNP tilsvarende blev mindre. Dette tyder ligeledes på, at AgNP er opløselig *in vitro* i et biologisk miljø.

En række toksikologiske tests viste, at AgNP og AgAc var relativt utoksiske, og at der ingen markante forskelle var i virkningerne af AgNP i sammenligning med AgAc. Dog viste metabolitundersøgelser, at udskillelsen af urinstof og allantoin var forhøjet i urin opsamlet fra hunrotter efter dosering med AgNP eller med AgAc set forhold til kontrolgruppen. Dette fund kan muligvis forklares med en øget dannelse af reaktive oxygenspecier (ROS) ved begge typer af dosering.

Toksicitet af sølv NP - ion eller partikel

Herman Autrup, Christiane Beer og Rasmus Foldbjerg, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet

herman.autrup@mil.au.dk

Sølv (Ag) er den mest kommercialiserede nanoforbindelse, og Ag NP bruges i mange forskellige forbrugsprodukter fra elektronik, kos-

metik, tekstiler samt i medicinske produkter.

Toksicitet af sølvnanopartikler har været undersøgt i mange celletyper og mange forskellige effektparametre, især cytotoxicitet. Et problem ved mange af disse *in vitro* toksikologiske undersøgelser er, at de anvendte Ag NP har været dårligt karakteriseret, herunder forholdet mellem AgNP og Ag-ioner.

Effekten er meget afhængig af opløseligheden, f.eks. ved en total koncentration på 1,5 ug sølv/ml var celleviabiliteten 92 % ved 39 % Ag-ion, men faldt til 54 % ved 69 % Ag-ion. Der var ingen forskel i overlevelse ved at behandle cellerne med Ag NP suspension og supernatant, hvilket indikerer, at AgNP toksicitet er associeret med sølvion snarere end Ag NP. Ved Ag NP (Ag ion fraktion < 2,6 %) fandt vi, at suspensionen var mere giftig end supernatanten. Udsættelsen for Ag NP påvirkede også celleyklus og førte til stop in G2/M fasen.

For at undersøge om der var forskel mellem Ag ion og Ag NP toksikologiske mekanismer, undersøgte vi effekten på genekspressionen i en human cellelinie ved lav forholdsvis lav toksicitet (EC 20).

Behandlingen med Ag NP ændrede reguleringen af mere end 1000 gener (2-fold), hvorimod Ag ion kun ændrede 133 gener. De opregulerede gener inkluderede medlemmer af metallothionin, heat shock protein and histone familierne.

Vi har desuden i lungecellelinien A549 undersøgt mange forskellige parametre for adverse effects, f.eks. induktion af reaktive oxygenmolekyler og induktion af apoptose. Ved hjælp af LC-MSMS fandt vi et 3 gange øget niveau af 8-oxodG addukter i celler behandlet med AgNP. Et højere niveau af "bulky" DNA addukter blev også observeret ved hjælp af P32 postlabelling metoden, og der var en stærk korrelation mellem ROS niveau og DNA addukter. Desuden blev niveauet af "bulky" DNA addukter nedsat, når cellerne blev inkuberet med antioxidant N-acetyl-cystein. I mod-

sætning til disse resultater observerede vi ingen DNA skader ved hjælp af comet assay.

Undersøgelsen viste, at AgNP inducerede reaktive oxygenmolekyler, men at effekten hovedsageligt var medieret af Ag-ionen.

Litteratur:

Foldbjerg R et al. Arch Toxicol 2011;85:743-50.

Beer C et al. Tox Letters 2012;208: 206-92.

Session 2. Risikovurdering og risikohåndtering

NanoRiskCat - et konceptuelt værktøj til farlighedsidentifikation af nanoprodukter

Anders Baun¹, Steffen Foss Hansen¹ og Keld Alstrup-Jensen²
abau@env.dtu.dk

I Miljøprojekt nr. 1372 har DTU Miljø og Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø udviklet et konceptuelt screeningsværktøj med det formål at muliggøre en identifikation, kategorisering og rangordning af eksponering og effekter af nanomaterialer, der anvendes i forbrugerprodukter. I NanoRiskCat (NRC) opstilles en skabelon, hvor de specifikke anvendelser af et givet nanomateriale rapporteres og vurderes. Helt konkret gøres dette ved at fastsætte detaljerede retningslinjer for kortlægning af eksponeringspotentiale for professionelle slutbrugere, forbrugerne og miljøet samt foreløbige farlighedsidentifikationer af specifikke nanomaterialer.

Resultatet af en produktscreening med NanoRiskCat er en kort beskrivelse af brugen af nanomaterialet i et produkt samt en farvekode, der består af fem punkter (f.eks. ●●●|●●). De første tre farvede prikker henviser til den

¹ Institut for Vand og Miljøteknologi, Danmarks Tekniske Universitet

² Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

potentielle eksponering af professionelle brugere, forbrugere og miljøet i den pågældende rækkefølge, mens de sidste to farvede prikker henviser til alvorligheden af de mulige fareegenskaber for henholdsvis mennesker og miljø. Farverne specificerer om den potentielle eksponering og de potentielle effekter vurderes til at være høj (rød), medium (gul), lav (grøn) eller ukendt (grå).

Farvekodningen af de første tre prikker, der repræsenterer eksponeringspotentialen, er baseret på de generiske proces- og produktkategorier, der anvendes ved opbygning og beskrivelse af eksponeringsscenarier i REACH og som er angivet i de relevante guidance dokumenter, som Det Europæiske Kemikalieagentur (ECHA) har udgivet. Hver proceskategori og produktkategori har i dette projekt fået tildelt en farvekode baseret på 1) placeringen af nanomaterialet (bulk, overflade, væske, luftbåret, osv.) og 2) en vurdering af nanomaterialets eksponeringspotentialer baseret på den beskrivelse af de enkelte processer, produktkategorier, tekniske funktioner, artikler og miljømæssige frigivelseskategorier, som forefindes i REACH vejledningen.

Den foreløbige farlighedsidentifikation for mennesker er baseret på et beslutningstræ, hvori bl.a. indgår om nanomaterialet opfylder HARN-paradigmet, om bulk-formen af nanomaterialet er kendt for at forårsage eller kunne medføre alvorlige skadelige effekter og dermed klassificeret i kategori 1 eller 2 i henhold til CLP, om det specifikke nanomateriale er kendt for at være akut giftigt, samt en litteraturgennemgang fokuseret på, om der er tegn på, at nanomaterialet kan forårsage skadelige effekter, såsom genotoksicitet, mutagenicitet, kræft, luftvejs- og hjertekarsygdomme, neurotoksiske eller reproduktionsskadelige effekter i mennesker og/eller laboratoriedyr, eller er der dokumenteret en organspecifik ophobning. Farlighedsidentifikationen for miljøet er blandt andet bygget på om nanomaterialet er farligt for organismer i miljøet, ikke-nedbrydeligt, bioakkumulerende og/eller mobilt.

Det er vigtigt at bemærke, at NanoRiskCat beskriver en trinvis proces, og at tildeling af en farvekode afslutter screeningsprocessen. Hvis der altså er information nok til at give en rød farvekode f.eks. som følge af en CLP klassificering af bulk formen af materialet, så stopper processen.

For at hjælpe brugerne af NRC med at kommunikere den videnskabelige begrundelse for tildelingen af en farvekodning for sundheds- og miljøfarekategoriseringen er en række standardsætninger tilknyttet farvekodningen. Disse sætninger er primært beregnet til at afspejle, om kategoriseringen er baseret på *in vivo* eller *in vitro* undersøgelser og med hensyn til hvilke effekter. Afhængigt af den endelige sundheds- og miljøfarekategorisering skal brugeren af NRC vælge den af disse standardsætninger, der bedst afspejler det videnskabelige grundlag for at tildele farvekoden.

Det er vigtigt at understrege, at NanoRiskCat ikke er en mærkningsordning, men at NanoRiskCat alene skal bruges til at udføre en evaluering af et nanomateriale under de fysiske forhold, hvori det forekommer i produktet. NanoRiskCat vurderer således ikke eksponering og effekter fra de øvrige ingredienser, bestanddele og urenheder i produktet, og der tages heller ikke hensyn til den konkrete indholdsmængde eller koncentration af nanomaterialet i produktet. Således er NanoRiskCat rettet mod brugen af generiske anvendelsesbeskrivelser og scenarier som for eksempel er beskrevet i de processer, produktkategorier, osv., der anvendes i REACH vejledningen. En NanoRiskCat farvekode er således anvendelses-specifik, og en farvekode for én anvendelse kan dermed ikke overføres til en anden. Ligeledes vil NanoRiskCat farvekoder i sig selv ikke kunne bruges til generelle vurderinger af sikkerheden af nanomaterialer som et hele.

En væsentlig styrke ved NanoRiskCat er, at det kan bruges, selv i tilfælde, hvor manglen på data er fremtrædende og hæmmer gennemførelsen af traditionelle risikovurderingsprocedurer. En anden styrke er, at NanoRiskCat hjælper brugerne med at sortere i den litteratur,

der med stigende hastighed bliver publiceret inden for nano(øko)toksikologi. En tredje fordel ved NanoRiskCat er, at resultaterne let kan kommunikeres med andre interesserede parter.

Selvom NanoRiskCat er designet til at hjælpe brugere med at identificere, kategorisere, rangordne og kommunikere den nuværende viden om de nanomaterialer, som de anvender, er det vigtigt at understrege, at NRC i sig selv ikke fører direkte til en beslutning. Derimod giver NRC et mere kvalificeret grundlag for at tage en beslutning ved at medtage en række indikatorer, som samlet set afgør, om eksponering er sandsynlig (eller usandsynlig), og om nanomaterialet kan have problematiske, skadelige egenskaber.

De beslutninger, der kan efterfølge brugen af NanoRiskCat, vil være interessentafhængige. Regulerende myndigheder kunne f.eks. bruge NRC til på screeningsbasis at udpege anvendelser, hvor risikohåndteringsmæssige foranstaltninger kan overvejes nøjere, f.eks. udarbejdelse af retningslinjer for kontrollerede anvendelser eller evt. at undersøge mulighederne for at indføre forbud eller anvendelsesbegrænsninger eller pege på, hvor der savnes viden. Virksomheder kan bruge NanoRiskCat til at kommunikere hvad de ved om virkningerne af de nanomaterialer, de bruger, hvorefter de ligeledes kan vurdere behovet for at udvikle retningslinjer for sikker brug. Det kunne f.eks. være ved at ændre på formuleringen eller anvendelsen af produktet eller ved at designe mere sikre nanomaterialer. Ligeledes er det en mulighed at udarbejde retningslinjer til professionelle slutbrugere og forbrugere om sikker anvendelse af nanomaterialer. Endelig kan NRC bruges til at øge videndelingen om eksponeringen og effekten af nanomaterialer, og NanoRiskCat kan bidrage til en uafhængig vurdering og indgå i en informeret dialog om nanorisiko mellem forskere, forbrugere, virksomheder og myndigheder.

Regulering og risikohåndtering af nanomaterialer i EU og i DK - hvad sker der?

Flemming Ingerslev, Miljøstyrelsen

fling@mst.dk

I forbindelse med nanomaterialernes særlige *tekniske egenskaber* udtrykkes der bekymring for de sundhedsmæssige og miljømæssige aspekter. Kender vi i tilstrækkeligt omfang de potentielle sundhedsskadelige og miljøfarlige egenskaber af nanomaterialerne? I foredraget belyses problemstillingen set fra miljømyndighedsside, og der gives en oversigt over de vigtigste initiativer, der er taget herhjemme og i udlandet.

Selvom nanoaspektet generelt ikke er specifikt omtalt i lovgivningen, så er nanomaterialer og produkter med nanomaterialer omfattet af den eksisterende lovgivning inden for de enkelte sektorer (fødevarer-, miljø- og kemikalier-, arbejdsmiljø- og lægemiddelområdet). Flere udredninger slår dog fast, at der er behov for at undersøge, hvorvidt nanomaterialer i praksis håndteres godt nok i lovgivningen, og at der er behov for at se på, om de testmetoder og vurderingskriterier, som anvendes for kemikalier, også egner sig til at håndtere nanomaterialer.

I den nye kemikalieforordning REACH er kravene til industrien om dokumentation for stoffers farlighed og sikker produktion og anvendelse blevet skærpet i forhold til tidligere lovgivning. Dette omfatter i princippet også nanomaterialer. Det er producentens og leverandørens ansvar at informere brugere om, hvordan deres kemiske stoffer kan anvendes sikkert, uanset den fysiske tilstandsform, dvs. også hvis stoffet forekommer i nanostørrelse. REACH pålægger producenten og importøren at fremskaffe en række data vedrørende miljø- og sundhedsegenskaber af kemikaliet for herigenem at kunne vurdere og dokumentere sikker anvendelse.

Udover REACH er der for kemikalieområdet en række særlovgivninger, som håndterer særlige grupper af kemiske stoffer og/eller produkter. Det gælder således EUs nye kosmetikforordning og biocidforordning.

Anvendelsen af nanomaterialer i fødevarer, medicinsk udstyr og andre områder betyder, at lovgivningen også her er i spil. For eksempel er det i den netop vedtagne EU-forordning om fødevarerinformation til forbrugerne fastsat, at det fra 2014 vil være et krav, at fødevarer, der indeholder nanomaterialer, skal mærkes med "nano" i ingredienslisten. De mange områder, hvor nano er relevant, understreger behovet for en tværgående koordination af lovgivningsarbejdet.

I Danmark er der også en betydelig aktivitet både inden for forskning og fra myndigheds-side. Miljøstyrelsens indsats fokuserer på tre områder: *videnopbygning, information og dialog* samt *regulering og risikohåndtering*, og styrelsens aktiviteter skal ses som indspil til disse områder. Med vedtagelsen af finansloven for 2012-15 er det besluttet at styrke den hidtidige indsats og at afsætte flere midler til området.

Se også artiklen side 24.

Session 3: Korte indlæg

Mutationsspektrum: Mod en bedre forståelse af Printex 90 genotoksiske virkningsmekanismer

Nicklas Raun Jacobsen, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø
nrj@arbejdsmiljoforskning.dk

Carbon black bruges som forstærkende fyldstof og/eller farvende pigment i gummi, plastic, blæk og malinger. Det er et af de mest benyttede kemikalier i verden og produktionen overstiger 10 millioner ton per år.

Vi har tidligere vist, at 14 nm carbon black (Printex 90) har et meget stort overfladeareal (~300 m²/g), med meget lidt adhæreret PAH og metaller, samt at det forårsager oksidative DNA skader og DNA strengbrud i en lungeepitelcellelinie (FE1-MML) samt BAL celler, lunge- og levervæv fra mus. Når FE1-MML udsættes for længere tids eksponering for lave doser af Printex 90 udvikler de oksidative

DNA skader og strengbrud sig videre til mutationer i *cII* (1.4-fold) og *lacZ* (1.23-fold) generne.

For at få en bedre forståelse af den biologiske betydning af partikelinduceret ROS, DNA skader og mutationer samt mekanismerne bag har vi bestemt hvilke typer af mutationer, der induceres i FE1-MML celler, når disse udsættes for Printex 90 eller rent cellemedie. Et såkaldt mutationsspektrum. Celler eksponeret for Printex 90 havde et signifikant anderledes mutationsspektrum i *cII* genet sammenlignet med kontroller; med hensyn til både placeringen af mutationerne ($P < 0.0001$) og typen af mutationerne ($P < 0.0001$).

Udsættelse for Printex 90 øgede antallet af både enkelt base deletioner (2,3-fold) og større deletioner (1,9-fold). Printex 90 forårsagede øgede G:C-T:A (1,4-fold), G:C-C:G (1,4-fold), og A:T-T:A (1,69-fold) base substitutionsmutationer. Dette er i overensstemmelse med et fingeraftryk af ROS produktion og underbygger betydningen af førnævnte data, der viser, at carbon black nanopartikler kan forårsage DNA skader i BAL celler, lunge- og levervæv.

Litteratur:

Jacobsen et al. Environmental and Molecular Mutagenesis 2011;52:331-337.

Pulmonal udsættelse for nanopartikler under graviditet: Effekt på prænatalet eksponeret mus afkom

*Petra Jackson*¹, *Ulla Vogel*^{1,2}, *Håkan Wallin*^{1,4}, *Ole Andersen*³ og *Karin S. Hougaard*¹
pja@arbejdsmiljoforskning.dk

Man ved meget lidt om effekten af eksponering for nanopartikler under graviditet. Resultatet er

¹ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

² DTU Nanotech, Danmarks Tekniske Universitet

³ Roskilde Universitet

⁴ Institut for Folkesundhedsvidenskab, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

tater fra epidemiologiske undersøgelser indikerer, at udsættelse for luftforurening, især partikulær luftforurening, er forbundet med negative graviditetsudfald, f.eks. for tidlig fødsel, lav fødselsvægt, nedsat vækst af fostret under graviditeten, øget risiko for dødfødsel, fostrets DNA kan tage skade og luftforurening kan påvirke nervesystemets udvikling.

Det er imidlertid vanskeligt at forbinde eksponering for luftforurening med negative reproduktionsudfald i mennesker, fordi mange andre faktorer også påvirker fostrets udvikling (sociale forhold, ernæring, rygning). Humane data findes først, når skaden er sket, og det er uetisk at undersøge skadelige effekter af kemikalier i humane studier. Dyreforsøg udgør derfor en vigtig kilde til at afklare om og hvorfor nanopartikler kan påvirke fostrets udvikling.

En graviditet er en kompliceret biologisk proces, hvor fosteret går gennem mange udviklingstrin i samspil med ændringer i moderens fysiologi. Kemisk eksponering kan forstyrre graviditetens forløb forskelligt, alt efter hvornår den finder sted. Nanopartikler kan tænkes at påvirke fostrets udvikling på flere forskellige måder: 1) direkte, via partikler og/eller urenheder, som transporteres over moderkagen; 2) ved at ændre moderkagens funktion; eller 3) indirekte ved at cytokiner eller andre inflammatoriske signalstoffer transporteres fra moderen til fosteret, eller påvirker moderkagens funktion.

Effekter af prænatal eksponering for nanopartikler blev undersøgt for nanotitaniumdioxid (UV-Titan L181), som er udviklet til brug i farve- og lakindustrien, og carbon black (Printex90), som benyttes som sort pigment f.eks. i trykfarver. Både nanotitaniumdioxid og carbon black udløser inflammation ved lunge-deponering, og begge mistænkes for at være genotoksiske samt kræftfremkaldende og er af International Agency for Research on Cancer (IARC) klassificeret som muligvis kræftfremkaldende for mennesker (Group 2B). Både UV-Titan og Printex90 blev undersøgt efter eksponering ved helkropsinhalation ved 42 mg/m³ i 1 time/dag på graviditetsdag 8–18.

Effekterne af Printex90 blev desuden vurderet efter intratrakeal instillation ved tre dosis-niveauer (graviditetsdag 7, 10, 15 og 18). Det højeste instillerede dosisniveau svarede til den deponerede dosis i lungen af Printex90 efter inhalationseksponeringen. De daglige inhalationseksponeringer svarede omtrent til 1,5 dags eksponering af mus ved grænseværdien i arbejdsmiljøet.

Eksponering fandt sted efter at det befrugtede æg var implanteret og startede tidligt i udviklingen af organerne og afsluttedes to dage før forventet fødsel. Traditionelle drægtighedsparametre blev registreret, herunder hvor meget de drægtige dyr tog på under drægtighed og diegivning, længden af drægtigheden, antal implantationer, afkommets vægt ved fødsel og under die- og vækstperioden, størrelsen på kuldet, kønsfordeling, og levedygtighed. En af hypoteserne for partikeleffekter var, at maternal lungeinflammation kunne påvirke graviditetens forløb og fostrets udvikling. Derfor blev maternal lungeinflammation undersøgt ved hjælp af cellulært respons i lungeskyllenvæske samt genekspression og genotoksicitet i lunge- og levervæv. Genekspression og genotoksicitet blev også undersøgt i leveren på afkommet. Desuden blev funktionen af nervesystemet undersøgt i afkommet ved hjælp af forskellige adfærdstests, f.eks. for indlæring og hukommelse, reaktivitet og aktivitet.

Resultaterne viser, at eksponering for nanopartikler (a) inducerer kraftig og vedvarende inflammation, immun- og akutfase signalering hos lungeeksponerede hunmus; (b) påvirker genekspression relateret til adskillige biologiske mekanismer hos prænatalt eksponeret afkom, sandsynligvis relateret til moderens inflammation; (c) kan medføre gentoksicitet hos både de voksne hunmus og deres afkom; (d) påvirker funktionen af nervesystemet i det prænatalt eksponerede afkom; (e) på trods heraf sås der ingen ændringer i drægtighedsparametrene. Helbredseffekter af prænatal udsættelse for nanopartikler kan derfor være svære at påvise ved brug af klassiske parametre for udviklingstoksicitet, i både dyrestudier og epidemiologiske studier.

Brug af nanopartikler i maling: Hvad betyder det for vores sundhed?

Anne Thoustrup Saber, Det Nationale
Forskningscenter for Arbejdsmiljø
ats@arbejdsmiljoforskning.dk

Nanopartikler tilsættes til malinger og lakker for at opnå en lang række fordele, som spænder fra anvendelse som UV-filtre til at give produktet selvrensende egenskaber. Men udgør produktet en større risiko, når det indeholder nanopartikler, sammenlignet med mere konventionelle produkter?

Dette spørgsmål var bl.a. baggrunden for at starte det 4-årige projekt NANOKEM i 2007 med deltagere fra Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA), Københavns Universitet (KU), Aarhus Universitet (AU) og DHI og med bl.a. farve- og lakindustrien som samarbejdspartner.

I projektet undersøgte vi, hvordan udskiftning af større partikler i maling, lak og fyldstoffer med nanopartikler af det samme kemikalie påvirker risikoen for eksponering og sundhedsskadelige effekter. På mødet vil de opnåede resultater fra NANOKEM blive præsenteret.

Desuden vil et igangværende europæisk projekt NANOSUSTAIN blive præsenteret. Dette projekt har ligeledes til formål at undersøge effekter af nanopartikler, når de indgår i forskellige matricer. Foruden maling med forskellige nano-TiO₂-tilsætninger, testes epoxy med og uden kulstofnanorør, glasplader behandlet med coating med og uden nano-ZnO og papir med og uden nanocellulose.

Bedre toksikologiske test af nanopartikler med co-kulturer?

Martin Roursgaard, Afdeling for Miljø og
Sundhed, Institut for Folkesundhedsvidenskab,
Københavns Universitet.
mwro@sund.ku.dk

Den hastige udvikling af produkter med nanopartikler betyder, at den mulige eksponering

for almindelige mennesker må antages at være øget betydeligt gennem de sidste årtier. Mens vi vil få mange positive effekter ud af nanoteknologien, vil en øget eksponering samtidig betyde, at vi hurtigst muligt skal opnå viden om, hvornår disse partikler har en mulig toksikologisk effekt.

Til dato mangler vi stadig en solid *in vitro* model til prædiktation af *in vivo* effekter af nanopartikler og deres toksikologiske effekter. Der er blevet arbejdet meget med eksisterende cellemodeller, og adskillige forsøg er også udført med at opbygge co-kulturer, der skulle kunne komme nærmere et *in vivo* scenarie, dog uden at man har opnået umiddelbar succes med at bygge bro mellem *in vitro* og *in vivo* resultater.

Vores udgangspunkt i udviklingen af testsystemer, som alternativer til dyreforsøg, har været at undersøge, om nanopartikler forårsager en større eller mindre skadelig effekt i celler, hvis der er flere forskellige typer af celler i testsystemerne. Vi har fokuseret på testsystemer, hvor celler fra immunforsvaret er blandet sammen med celler fra lungerne eller blodkarrene, da udvikling af både lungekræft og åreforkalkning er karakteriseret ved at celler fra immunforsvaret bliver aktiveret og påvirker de andre celler.

Testsystemet bruges til at undersøge toksikologiske effekter af forskellige typer forbrændingspartikler, hovedsagelig fokuseret på luftforureningspartikler i form af dieselpartikler, men også på brænderøgspartikler og andre typer af nanopartikler. Vores primære interesser har her været interaktionen mellem partikler og celler samt sammenhængen mellem partikelinduceret oksidativt stress og inflammation samt DNA skader i cellerne. Ved at benytte co-kulturer muliggøres det i højere grad direkte at undersøge interaktionerne mellem partikler og celler, og interaktionen og kommunikationen mellem forskellige celletyper i samme system.

Resultatet af dette vil have stor betydning for en mulig vurdering af risikoen ved eksponering for forskellige typer af partikler, hvilket vil

kunne føre til en yderligere klarlæggelse af forskellen mellem effekten af de forskellige miljøfaktorer, som vi til dagligt bliver udsat for.

De foreløbige resultater tyder på, at vi kan se, at der nogle gange foregår en interaktion mellem cellerne, men hvordan denne interaktion skal tolkes har vist sig ikke at være helt så simpelt som forventet, og det er endnu lidt for tidligt at konkludere, om vi opnår højere grad af forklaring af effekterne af partikler ved at blande celler sammen i en co-kultur.

Session 4 Perspektivering

Hænger nanotoksikologi og epidemiologi sammen?

Steffen Loft, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Det Sundhedsvidenskabelige Institut, Københavns Universitet
stl@sund.ku.dk

Vores bekymring for risiko ved nanomaterialer bygger i høj grad på viden om effekter af luftforurening med partikler, især fra forbrænding i ude- og indemiljøet foruden særlige erhvervs-mæssige eksponeringer som asbest og kvartstøv. Et bredt spektrum af sundhedsmæssige effekter er knyttet til sådanne eksponeringer i epidemiologiske og mekanistiske biomarkør-baserede undersøgelser. Man kan derfor spørge, om disse understøtter den toksikologiske og mekanistisk forståelse, der tilsiger, at nanostørrelse, stort overfladeareal og –reaktivitet, ladning, kemiske sammensætning og andre karakteristika er afgørende for helbredseffekterne.

Tidsserie og case-cross-over designede epidemiologiske undersøgelser forbinder luftforurening med sundhedsudfald med timer til dages forsinkelse i et givet område og forudsætter i princippet ensartet eksponering af områdets befolkning. Et begrænset antal af sådanne undersøgelser tyder på, at øget antal partikler, trafikrelateret forurening vurderet som NO_x, CO eller tilstedeværelse i trafikken, elementært eller sort kulstof (black carbon) og den kemiske sammensætning med kildeallokering kan

være mere tæt forbundet med lunge-, hjerte- og karudfald end den samlede PM masse; men data er inkonsistente, også inden for den serie af undersøgelser, der foreligger for København. Dette kan skyldes, at eksponeringsvurderingen er langt mere usikker for de specifikke partikelkarakteristika pga. af meget større rumlig og tidslig variation end for den samlede masse.

Langsigtede sundhedseffekter af luftforurening belyses i geografisk spredte kohorteundersøgelser med eksponering vurderet på hjemadressen ved hjælp af repræsentative monitoringsdata og/eller modelberegninger, baseret på emissioner, spredning og/eller arealanvendelse. De få studier med kemisk analyse af partikler og en lang række undersøgelser med modellering af elementært eller sort kulstof (black carbon, i princippet sod) eller trafikrelateret eksponering som NO_x eller mere simple indeks peger på trafikken som den vigtigste kilde til sundhedseffekter i byerne. Bortset fra at trafikemission er domineret af stort partikelantal, er det svært at udlede noget yderligere sikkert specifikt om betydningen af partikelstørrelse op til PM_{2,5} (mindre end 2,5 µm) og kemisk sammensætning af disse kohorteundersøgelser.

En lang række mekanistiske biomarkører relateret til oxidativt stress, inflammatorisk aktivering, atherogenicitet, thrombogenicitet og funktion af kar og lunger har været værdifulde i sammenhæng med luftforurening. I kontrollerede eksponeringsforsøg har de specifikke partikler i dieseludstødning og ikke NO₂ eller rene kulstofpartikler vist sig at være ansvarlig for negative kareffekter. Trafikrelaterede partikler synes også på massebasis at være mere potente end partikler fra brænderøg i forhold til både lunge- og systemiske effekter, selvom der endnu ikke er helt direkte sammenligningsstudier.

Sammenfattende peger epidemiologi og brug af biomarkører på, at lille størrelse og den kemiske sammensætning og kilde (trafik) af partikler er vigtige for helbredseffekterne, mens man endnu ikke kan bekræfte at nanostørrelse eller andre karakteristika i sig selv er afgørende.

Set på internet

Rapporter

Antibiotikaresistens

The evolving threat of antimicrobial resistance - Options for action, WHO, marts 2012.
<http://www.who.int/patientsafety/implementation/amr/publication/en/index.html>

Forskning

EU-INFORMATION nr. 3, Styrelsen for Forskning og Innovation, juli 2012.
<http://www.fi.dk/publikationer/2012/eu-information-nr-3-juli-2012>

FORSK2020 - Strategiske forskningshorisonter, Styrelsen for Forskning og Innovation, juli 2012.
<http://www.fi.dk/publikationer/2012/forsk-2020/>

Nyhedsbrev fra Det Frie Forskningsråd juli 2012, Styrelsen for Forskning og Innovation.
<http://www.fi.dk/nyheder/nyheder/2012/nyhedsbrev-fra-det-frie-forskningsraad-sommer-2012/>

Det Strategiske Forskningsråds nyhedsbrev juli 2012, Styrelsen for Forskning og Innovation.
<http://www.fi.dk/nyheder/nyheder/2012/dsf-nyhedsbrev-juli-2012/>

Årsrapport fra Danmarks Forskningspolitiske Råd 2011, Styrelsen for Forskning og Innovation.
<http://www.fi.dk/publikationer/2012/aarsrapport-fra-danmarks-forskningspolitiske-raad-2011/>

Fødevarer

EFSA@10: The science that is helping to keep Europe's food safe, EFSA juli 2012.
<http://www.efsa.europa.eu/en/corporate/pub/efsa10thanniversary.htm>

Lead dietary exposure in the European population, EFSA juli 2012.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2831.htm>

Indemiljø

Boligopvarmning ved brændefyring, Miljøprojekt nr. 1435, Miljøstyrelsen 2012.
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publikationer/2012/August/978-87-92903-34-1.htm>

Kemiske stoffer

Developmental toxicity effects in experimental animals after mixed exposure to endocrine disrupting pesticides, Bekæmpelsesmiddelforskning nr. 141, Miljøstyrelsen 2012.
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2012/June/978-87-92779-72-4.htm>

Langtidseffekter af prænatal pesticideksponering, Bekæmpelsesmiddelforskning nr. 140, Miljøstyrelsen 2012.
<http://www.mst.dk/Publikationer/Publikationer/2012/juni/978-87-92779-71-7.htm>

Risiko for kryptorkisme blandt sønner af kvinder eksponeret for pesticider under graviditeten, Bekæmpelsesmiddelforskning nr. 135, Miljøstyrelsen 2012.

<http://www.mst.dk/Publikationer/Publikationer/2012/juni/978-87-92903-03-7.htm>

Luftforurening

Assessment and Statistical Modeling of the Relationship Between Satellite-Based Estimates and Measurements of PM_{2.5} in the Eastern United States, Research Report 167, The Health Effects Institute, maj 2012.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=378>

Effects of Short-Term Exposure to Air Pollution on Hospital Admissions of Young Children for Acute Lower Respiratory Infections in Ho Chi Minh City, Vietnam, Research Report 169, The Health Effects Institute, juni 2012.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=380>

Health Effects Institute 2012 Annual Conference, April 15-17, 2012. Final program and abstracts.

<http://www.healtheffects.org/Pubs/AnnualConference2012Program&Abstracts.pdf>

Projection of SO₂, NO_x, NH₃ and particle emissions - 2010-2030. Technical Report nr. 7, Nationalt Center for Miljø og Energi 2012.

<http://www2.dmu.dk/Pub/TR7.pdf>

Undersøgelse af luftforureningen på forpladsen i Københavns Lufthavn Kastrup i relation til arbejdsmiljø, Teknisk rapport nr. 5, Nationalt Center for Miljø og Energi 2012.

<http://www2.dmu.dk/Pub/TR5.pdf>

Nanomaterialer

Assessment of nanosilver in textiles on the Danish market, Environmental Project No. 1432, Miljøstyrelsen 2012.

<http://www.mst.dk/Publikationer/Publications/2012/July/978-87-92903-31-0.htm>

Interpretation and implications of the European Commission's definition on nanomaterials, Report 601358001, RIVM 2012.

<http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:181801&type=org&disposition=inline>

A Research Strategy for Environmental, Health, and Safety Aspects of Engineered Nanomaterials, National Research Council of the National Academies, januar 2012.

http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13347

Safe handling and use of carbon nanotubes, Safework Australia, marts 2012.

<http://www.safeworkaustralia.gov.au/sites/SWA/AboutSafeWorkAustralia/WhatWeDo/Publications/Pages/safe-handling-nanotubes.aspx>

10 Years of Research: Risk Assessment, Human and Environmental Toxicology of Nanomaterials, DECHEMA 2011.

http://www.dechema.de/dechema_media/Downloads/Positionspapiere/Nanomaterials+Risk+Assessment.pdf

Støj

Støj fra vindmøller. Vejledning fra Miljøstyrelsen nr. 1, Miljøstyrelsen 2012.

<http://www.mst.dk/Publikationer/Publikationer/2012/Maj/978-87-92903-08-2.htm>

Støj fra vindmøller om natten, Miljøprojekt nr. 1415, Miljøstyrelsen 2012.

<http://www.mst.dk/Publikationer/Publikationer/2012/Maj/978-87-92779-91-5.htm>

Zoonoser

Campylobacter in Denmark - Control, human risk and source attribution (pdf), ph.d. afhandling, DTU Fødevareinstituttet 2012.

<http://www.food.dtu.dk/Nyheder.aspx?guid=%7bACD30DF3-3882-4627-B381-2B5047EB11DB>

Årsrapport: Flått og flåttbårne sykdommer. Lyme borreliose og skogflåttencefalitt i 2011, Folkehelseinstituttet, juli 2012.

<http://www.fhi.no/dokumenter/6069087550.pdf>

Årsrapport: Næringsmiddelbårne infeksjoner og utbrudd i 2011, Folkehelseinstituttet, juni 2012.

<http://www.fhi.no/dokumenter/295fd8bf97.pdf>

Andre

Nyt fra Danske Universiteter - juni 2012.

<http://www.dkuni.dk/~media/Files/Nyhedsbrev/DKUNI%20Nyhedsbrev%20juni%202012.ashx>

Kalender 2012

Der kan linkes til møder og konferencer via adressen:

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

Oktober

1.-5. oktober: Niva Introduction to occupational epidemiology. Gentofte, DK.

8.-12. oktober: 7th International Workshop on Biological effects of Electromagnetic fields, Malta.

21.- 26. oktober 2012: Monte Verita - EMF Health Risk Research: Lessons Learned and Recommendations for the Future - Seven Years Later.

22.-25. oktober: NIVA Indoor air quality, health, comfort and productivity, Bergen, Norge.

28.-31. oktober: SENN2012 - International Congress on Safety of Engineered Nanoparticles and Nanotechnologies, Helsinki, Finland.

28. oktober – 1. november: ISES international conference: Lessons Learned: Contributions of Exposure Science to Environmental and Occupational Health, Seattle, Washington, USA.

November

1.-2. november: Isocyanates and Health: Past, Present, and Future, Bethesda, Maryland USA.

5.-9. november: 7th Conference of the World Mycotoxin Forum and XIIIth IUPAC International Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins, Rotterdam, Holland.

13.-15. november: Nanosafe 2012, Grenoble, Frankrig.

14.-16. november: International Symposium Food Packaging, Berlin, Tyskland.

December

6.-9. december: WAO International Scientific Conference 2012, Hyderabad, Indien.

Kalender 2013

15.-18. februar: International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED 2013), Wien, Østrig.

22.-24. april: Food and Environment 2013, Budapest, Ungarn.

23.-25. april: Environmental Health Risk 2013, Budapest, Ungarn.

16.-19. maj: Work, Stress, and Health 2013: Protecting and Promoting Total Worker Health, Los Angeles, CA.

2.-7. juni: Gordon Research Conference. Environmental Nanotechnology, Stowe, VT, USA.

9.-13. juni: Neurotoxicology Association Meeting: Neurodevelopmental Basis of Health and Disease, Holland.

28. juli - 2. august: 11th ICMGP International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Edinburgh, Scotland.

20.-23. august: Twenty-Fifth Conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Basel, Schweiz.

20.-23. august: ISES-ISEE-ISIAQ 2013: Environment and Health - Bridging North, South, East and West, Basel, Schweiz.

19.-21. september: International Conference on Electromagnetic Fields, Health and Environment, Porto, Portugal.

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!