Af

miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed Formidlingsblad 20. årgang, nr. 3, december 2014

Læs om

persistente organiske forbindelser og mandlig reproduktion

toksiske effekter af imprægneringssprayprodukter

helbredseffekter af partikelforurening

nyt dansk projekt om alternative bromerede flammehæmmere

abstracts fra temadagen om miljø og aldring den 9. oktober

Se også

Kalender 2015-16

Indhold

Persistente organiske forbindelser og mandlig reproduktiv sundhed 3

Toksiske effekter af imprægnerings-sprayprodukter. Mekanismer og forebyggelse. 14

Kardiovaskulære og respiratoriske helbredseffekter af eksponering for partikelforurening - et Ph.d. projekt 18

Nyt dansk projekt om human eksponering for alternative bromerede flammehæmmere (NoFlame) 24

Abstracts fra temadagen om miljø og aldring den 9. oktober 2014..... 27

Kalender 2015-2016 36

Miljø og sundhed

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

Udgives af:

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Redaktion:

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

20. årgang, nr.3, december 2014.

Eftertryk mod kildeangivelse.

ISSN elektronisk 1601-4146
http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms1403.pdf

Udvalgets nye formand

Professor Ulla Vogel er udnævnt til formand for Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed per 1. november 2014.

Som formand for udvalget er Ulla Vogel ansvarshavende redaktør for formidlingsbladet "miljø og sundhed".

Ulla Vogel er professor i nanosikkerhed ved Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, NFA og adjungeret professor i nanosikkerhed på DTU Nanotech, Danmarks Tekniske Universitet, og leder Dansk Center for Nanosikkerhed. Hun har ekspertise inden for molekylær epidemiologi og nanotoksikologi og har blandt andet arbejdet med at identificere kræftfremkaldende stoffer i arbejdsmiljøet, undersøge samspillet mellem gener og miljø i relation til risiko for udvikling af kræft samt undersøge de helbredsmæssige effekter af påvirkninger fra nanopartikler i arbejdsmiljøet. Ulla Vogel er uddannet biokemiker og PhD i molekylær biologi fra Københavns Universitet. Hun har tidligere været adjungeret professor i molekylær cellebiologi på Roskilde Universitet og professor i fødevaresikkerhed på DTU Fødevareinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet.

Velkommen til bladets nye ansvarshavende redaktør og en rigtig god jul og et helsebringende nytår til vore læsere.

Hilde Balling

Persistente organiske forbindelser og mandlig reproduktiv sundhed*

Af Anne Vested[1], Aleksander Giwercman[2], Jens Peter Bonde[3] og Gunnar Toft[1]

Miljøbelastende stoffer, såsom persistente organiske stoffer (POPs), er menneskeskabte bioakkumulerende stoffer med lange halveringstider, der findes i hele verden som følge af udbredt brug i det tyvende århundrede i en bred vifte af forbrugerprodukter. Observationer fra naturen og fra dyreforsøg har længe antydet, at eksponering for disse stoffer kan være skadelig for menneskers reproduktive helbred. Dette tilskrives, ifølge hormonhypotesen, stoffernes potentielle evne til at forstyrre hormonsystemets signalering - især når eksponeringen foregår under visse faser af fosterudviklingen og i barndommen. En række epidemiologiske studier har undersøgt mulige associationer mellem eksponering for POPs og mandlig reproduktiv funktion, men resultaterne er ikke entydige.

Hidtil har man i de fleste studier undersøgt eksponering og reproduktivt helbred i voksenlivet. Nogle studier har set på de potentielt skadelige virkninger af eksponering i fosterlivet med hensyn til misdannelser af reproduktionsorganerne ved fødslen, mens kun få studier har haft mulighed for at se på, om eksponering for POPs i fosterlivet kan have langsigtede konsekvenser for mandlig reproduktion med målbare effekter på sædkvalitetsmarkører og kønshormonniveauer i voksenlivet.

Dette review vil fokusere på den nuværende viden om mulige effekter af eksponering for POPs i fosterlivet, barndommen og i voksenlivet med hensyn til mandlig reproduktiv sundhed.

Introduktion

De mulige helbredseffekter af eksponering for miljøfremmede stoffer på mandlig reproduktion er blevet behandlet i en række epidemiologiske studier. Selvom disse studier tyder på nogen effekt på mandlig reproduktion, er resultaterne på tværs af undersøgelserne ikke entydige (1-3). Såvel fra naturen som fra dyrestudier er der indikationer på, at eksponering for miljøfremmede stoffer kan være skadeligt for mandlig reproduktion (4-6), men det skal bemærkes, at eksponeringsniveauerne, der forårsager reproduktionstoksicitet i de fleste af disse undersøgelser, er flere gange højere end de eksponeringsniveauer, der er målt i den generelle befolkning. Der har været særlig opmærksomhed på de potentielt skadelige effekter på mandlig reproduktion med hensyn til stoffer, der mistænkes for at forstyrre den endogene hormonregulering og dermed mistænkes for at være i stand til at forstyrre udviklingen og funktionen af kønshormonregulerede processer såsom udvikling af kønsorganerne og sædcelleproduktionen. Da stofferne mistænkes for at kunne interferere med hormonreceptorerne eller steroidhormonproducerende/regulerende enzymer, mener man, at selv lave koncentrationer af disse stoffer kan forstyrre de endokrint regulerede processer (7).

[1] Arbejdsmedicinsk Klinik, Dansk Ramazzini Center, Aarhus Universitetshospital, Danmark
[2] Reproductive Medicine Centre, Lunds Universitet, Skåne, Malmø Universitetshospital, Sverige
[3] Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Danmark

* Artiklen er oprindeligt publiceret i Asian Journal of Andrology: Vested A, Giwercman A, Bonde JP, Toft G. *Persistent organic pollutants and male reproductive health.* Asian J Androl 2013 Dec 16. doi: 10.4103/1008-682X.122345[43].

Adskillige af disse stoffer mistænkes for at påvirke mandlig reproduktion. De store grupper af stoffer omfatter ftalater og bisphenol A, som er blevet anvendt i stort omfang i plastindustrien; polychlorerede bifenyler (PCB), som i høj grad er blevet brugt som flammehæmmere, blødgørere, i maling og isolatorer (8); og organochlorpesticider som for eksempel dichlordiphenyltrichlorethan (DDT) og hexachlorbenzen (HCB).

I de senere år har andre halogenerede organiske forbindelser fået øget opmærksomhed - herunder bromerede flammehæmmere (BFR) som eksempelvis polybromerede diphenylethere (PBDE), og de perfluorerede stoffer, der er blevet anvendt som overfladeaktive stoffer i industrielle processer og i stor udstrækning til overfladebehandling af diverse forbrugerprodukter på grund af deres olie- og vandafvisende egenskaber (9). Ud over de organiske forbindelser er visse metaller (for eksempel kviksølv, bly og cadmium) mistænkt for at være skadelige for mandlig reproduktion. Dette er baseret på studier af arbejdsrelateret eksponering og eksperimentelle studier, der finder effekter på mandlig reproduktion ved eksponering for høje doser (10-12). Biopersisterende stoffer, herunder de halogenerede organiske stoffer, har været genstand for særlig bekymring, da de har lange halveringstider i kroppen - mange af dem mere end 5 år - og desuden er de bioakkumulerende.

Adskillige af disse stoffer kan findes i blodet på mennesker over hele verden, og en lang række POPs er reguleret for at undgå yderligere ophobning i mennesker.

Der er udviklet flere måder til at studere mandlig reproduktion. Sædkvaliteten bruges ofte som en markør og sandsynligheden for at opnå graviditet (fekundabilitet) har vist sig at afhænge af koncentrationen af sædceller op til en sædkoncentration på omkring 40 mio./ml (13-15). Ud over sædcellekoncentration er sædcellemorfologi og sædcellemotilitet en del af standardevalueringen af sædkvaliteten. Begge har vist sig at være relateret til fekundabiliteten uafhængigt af sædcellekoncentrationen (13). Ydermere har man udviklet flere assays til vurdering af sædcelle-DNA-integritet. Disse parametre har ligeledes vist sig at være associeret med fekundabilitet uafhængigt af de øvrige sædparametre (16). Misdannelser af de mandlige kønsorganer (kryptorkisme og hypospadi) er blevet studeret som markører for reproduktionforstyrrelser, da disse udfald oftest kan detekteres ved fødslen. Selvom de kan korrigeres kirurgisk, er misdannelserne relateret til reduceret mandlig fertilitet i voksenlivet (17,18).

Desuden er anogenital afstand for nyligt blevet fundet associeret med sædkvalitet og fertilitet (19,20) og er derfor en mulig markør for fekundabilitet. Slutteligt betragtes kønshormonniveauer også som markører for den mandlige reproduktive funktion (21).

Selvom størstedelen af studierne på området har koncentreret sig om eksponering og reproduktionsudfald i voksenlivet, tyder de teoretiske overvejelser, resultater fra dyrestudier og et antal nyere epidemiologiske studier på, at eksponering i fosterlivet kan have mere langsigtede konsekvenser for mandlig reproduktiv sundhed end eksponering i voksenlivet, hvor de observerede effekter er mere tilbøjelige til at være reversible (2).

Dette review vil fokusere på miljøfremmede stoffer og mandlig reproduktion med særlig vægt på POPs.

Persistente organiske stoffer og mandlig reproduktion

Karakterisering af menneskers eksponering

Størstedelen af den generelle befolkning eksponeres for POPs gennem kosten, men eksponeringen kan også stamme fra drikkevand, luften eller dermal overførsel. Derudover eksponeres børn for mødrenes POP-niveauer under fosterudviklingen og efter fødslen via amning og gennem inhalation af støv i kravlestadiet. Desuden regnes indirekte ekspo-

nering (nedbrydning af større/andre kemikalier) som en væsentlig eksponeringskilde for perfluorerede stoffer, som i modsætning til de fleste andre POPs, ophobes i blodet og leveren i stedet for i fedt (22).

POPs tilføres miljøet fra en række industrielle kilder, som for eksempel industrispildevand, forbrændingsanlæg, kraftværker og lossepladser og fjernes ikke ved konventionelle spildevandsrensningsprocesser. Stofferne findes i vand, jord og sediment og udbredes over hele kloden gennem atmosfæren, ferskvand og marine havstrømme til steder langt fra deres oprindelige produktions- og/eller anvendelsessted.

PCB-138, -153 og -180 er de mest almindelige PCBere i biologiske prøver og stoffet 2,2', 4,4', 5,5'-hexachlorobiphenyl (PCB-153) bruges ofte som en proxy for den samlede PCB-eksponering, fordi summen af PCB-stoffer og mængden af PCB-153 i kroppen ofte er højt korrelerede (23,24). Mange studier har fundet, at indtag af fisk er en stærk prædiktor for høje koncentrationer af PCB i kroppen, men indtag af kød og mælkeprodukter er også fundet associeret med højere PCB-niveauer (25).

I de studier, vi har inkluderet her, lå de skandinaviske serumniveauer af PCB-153 i perioden 2000 til 2010 i intervallet 50-68 ng/g lipid (26,27), hvilket er sammenligneligt med niveauerne i USA for samme periode (44 ng/g lipid) (28).

Undersøgelser af humane serumprøver over tid tyder på, at niveauet af perfluorerede forbindelser såsom perfluorooktansyre (PFOA) og perfluorooktansulfonat (PFOS) toppede omkring år 2000 og er faldende (22,29). Generelt er eksponering for perfluorerede stoffer højere i industrialiserede lande, men er også høj i Arktis på grund af bioakkumulering i fødekæden. I 2010 var gennemsnitsniveauerne af PFOA og PFOS henholdsvis 2,4 ng/ml og 8,3 ng/ml blandt en population af bloddonorer i USA og mellem 2001 og 2010 var niveauerne faldet med 48 % for PFOA og 76% for PFOS (30). Disse niveauer er sammenlignelige med serumniveauer målt i unge danske mænd i 2008-2009, hvor den gennemsnitlige PFOA-koncentration var 3,5 ng/ml og den gennemsnitlige PFOS koncentration 8,5 ng/ml (31).

Serumniveauer af DDT og p,p'-DDE hos sydafrikanske mænd, der boede i områder, hvor der blev sprøjtet med DDT, var henholdsvis 90,2 µg/g lipid og 215,5 µg/g lipid (2003-2005) (32), hvorimod serumniveauerne af p,p'-DDE i baggrundsbefolkninger eksponeret for p,p'-DDE som et resultat af DDT-brug i landbruget havde gennemsnitsniveauer i omfanget af 1270 ng/g lipid (Ukraine) og 580 ng/g lipid (Polen) (2002-2004) (33) og 275 ng/g lipid i USA (2000-2001) (28).

Gennemsnitsniveauerne fra mænd fra det sydlige og nordlige Norge var i 2001 noget lavere (henholdsvis 81 ng/g lipid og 66 ng/g lipid) (26). Skønt serumniveauer af mange af de velbeskrevne POPs nu er faldende, er koncentrationerne af nogle af de nyere forbindelser som PFHxS, PFBS, PFNA, PFDA og PFUnA stigende (34,35). Derfor menes det, at de POPs, der findes i miljøet i dag, stadigvæk er på niveauer, der er potentielt skadelige for mænds reproduktive helbred.

Mekanismer

Eksperimentelle data tyder på, at POPs interagerer med steroidhomeostasen og påvirker hormonbalancen gennem mekanismer, der involverer kønshormonreceptorbinding og/eller forstyrrelse af steroidbiosyntese- og metabolisme (36). Derfor regnes mange POPs for at være potentielle hormonforstyrrende stoffer. Afhængigt af congenertype har PCBere vist sig at have dioxinlignende effekter (effekter gennem arylhydrocarbonreceptoren (AhR)) (37), østrogene, antiøstrogene og antiandrogene effekter (38,39).

DDT-nedbrydningsproduktet p,p'-DDE regnes for at være en androgen receptor antagonist (40), hvorimod dyrestudier peger på, at BFRere kan agere både østrogent og antiandrogent (41,42).

I følgende afsnit gennemgås den aktuelle viden om effekterne af POP eksponering i fosterlivet, barndommen og i voksenlivet.

Voksenekspponering og reproduktivt helbred

På grund af POPs potentielle hormonforstyrrende effekter har et omfattende antal epidemiologiske undersøgelser forsøgt at afklare, hvorvidt POPs udgør en risiko for mænds reproduktive sundhed.

Polychlorerede biphenyler

PCBs potentielt skadelige effekter i forhold til mandlig reproduktiv funktion er blevet studeret ekstensivt. En gennemgang af repræsentative studier, der har set på potentielle sammenhænge mellem PCB-eksponering og mandlig reproduktion, er præsenteret i tabel 1 i review artiklen "Persistent organic pollutants and male reproductive health" publiceret i Asian Journal of Andrology (43).
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24369135

Samlet set tyder studierne på nogen association mellem PCB og forringet sædcellemotilitet og i nogen omfang nedsat sædcelle-DNA-kromatin-integritet samt lavere niveauer af frit testosteron.

p, p'-Dichlorodiphenyldichloroethylene

I et sydafrikansk studie af en kohorte på 311 mænd bosat i et endemisk malariaområde var gennemsnitsserumniveauet af p,p'-DDE hos mænd, som boede i huse, hvor der blev sprøjtet med DDT, 239 µg/g lipid sammenlignet med 99 µg/g lipid hos mænd, hvis huse ikke blev sprøjtet med DDT. Studiet fandt en invers sammenhæng mellem p,p'-DDE-eksponering og sædvolumen, total mængde sædceller, og gennemsnitlig motilitet målt ved computer-assisteret sædanalyse. Dette fund blev delvist bekræftet i et studie af 116 mænd eksponeret for høje niveauer af DDT/p,p'-DDE i Chiapas, Mexico (2000-2001). Her pegede ujusterede resultater på, at højere plasmakoncentrationer af p,p'-DDE var associeret med nedsat sædcellemotilitet og større antal morfologidefekter samt utilstrækkelig sædcelle-DNA-kromatin-kondensation (32,44). Ligesom for PCB er eksponering for baggrundsniveauer af p,p'-DDE blevet fundet associeret til reduceret sædcellemotilitet (33). Dette fund bekræftes af ujusterede analyser, men ikke analyser hvor der blev justeret for confoundere, i et studie af Rignell-Hydbom et al. (45), mens der i andre studier ikke er fundet nogen sammenhæng mellem p,p'-DDE og sædcellemotilitet (26,28).

I modsætning til hvad man skulle forvente ud fra hypoteserne om p,p'-DDEs forventede skadelige effekt på sædkvalitet, så har et par studier fundet positive sammenhænge mellem p,p'-DDE-eksponering og sædcellekoncentration. I et norsk studie fandt man en svag positiv association mellem p,p'-DDE og sædcellekoncentration i studiets population fra det nordlige Norge (26) og i et andet studie fandt man en positiv association mellem p,p'-DDE eksponering og sædcellekoncentration i en population af svenske fiskere (33). De fleste studier har fundet, at p,p'-DDE- eksponering ikke er relateret til ændret sædcellemorfologi (28,33,46), sædcelle-DNA-integritet (46-49) eller ændrede kønshormonniveauer (26,50-52).

Perfluorerede stoffer

Resultater fra epidemiologiske tværsnitsundersøgelser, der har studeret potentielle associationer mellem niveauer af perfluorerede stoffer i voksenlivet og mandlig reproduktion er modstridende. Nogle undersøgelser tyder på negative effekter på sædcellemorfologi, motilitet og kønshormonniveauer, mens andre ikke rapporterer nogen sammenhæng mellem perfluorerede stoffer og de mandlige reproduktionsparametre. Udvalgte repræsentative studier er vist i den føromtalte reviewartikels tabel 2.

To tværsnitsstudier af mænd erhvervsmæssigt eksponeret for PFOA i 1993 og 1995 i USA fandt ingen associationer mellem høje serumniveauer af PFOA og kønshormonniveauer (53). I modsætning hertil tyder flere studier af eksponering for baggrundsniveauer af PFOA og PFOS på effekter på kønshormonniveauerne (54-56).

Indtil videre har kun et studie undersøgt de mulige associationer mellem eksponering for perfluorerede stoffer og sædcelle DNA-integritet. Dette studie af en kohorte af fertile mænd fandt, at serum PFOA- men ikke PFOS-, PFHxS- eller PFNA-koncentration, hos mænd fra Grønland var forbundet med øget mængde sædcelle-DNA-strengbrud (målt ved terminal deoxynucleitidyl transferase dUTP nick-end labelling assay (TUNEL)), men ikke øget DNA fragmentationsindex (målt ved sperm chromatin structure assay). Derudover tydede studiet på, at højere eksponering for PFOS i den polske population var associeret med højere antal sædceller, der var ved at gå i apoptose. (apoptose = programmeret celledød. Kroppens celler er programmeret til at begå selvmord, når de bliver gamle eller syge og erstattes af nye sunde celler). Samlet set tyder studiet ikke på stærke associationer mellem PFOS, PFOA, PFHxS eller PFNA og sædcelle-DNA-skader eller sædcelleapoptose (56).

Baseret på de få studier, der har evalueret mulige reproduktionsskadelige effekter af eksponering for perfluorerede stoffer i voksenlivet fremgår det, at retningerne af associationerne mellem perfluorerede stoffer og kønshormonniveauer ikke er entydige, men at sædcellemorfologi eventuelt kan påvirkes af eksponering for perfluorerede stoffer (tabel 2).

Bromerede flammehæmmere, dioxin og hexachlorbenzen

Man ved endnu ikke så meget om, hvordan eksponering for BFR, dioxiner og HCB påvirker mandlig reproduktion, men en japansk undersøgelse af 10 unge mænd indikerede, at højere BDE-153 niveauer var associeret med lavere sædcellekoncentration og mindre testikelstørrelse (57), og en canadisk undersøgelse af 52 mænd rekrutteret fra en fertilitetsklinik fandt indikationer på negative effekter af BDE-47, BDE-100 og summen af de målte PBDE-congenere (BDE-47, BDE-99, og BDE-153) på sædcellemotilitet, men ingen association med nogle af de andre sædparametre (58).

Derudover har et studie af 62 mænd fra USA vist, at højere husstøvniveauer af penta-BDE var associeret med højere niveauer af frit testosteron og total testosteron, østradiol og kønshormonbindende globulin (SHBG) og lavere niveauer af follikelstimulerende hormon (FSH). I samme undersøgelse var højere niveauer af okta-BDE i husstøv associeret med højere niveauer af luteiniserende hormon (LH) og testosteron, og højere deca-BDE niveauer associeret med lavere testosteronniveauer (59). Dette studie er en udvidelse af en tidligere rapport fra samme studiepopulation, som indikerede inverse sammenhænge mellem de målte PBDE-congenere (47, 99 og 100) i husstøvprøver og niveauet af frit testosteron, LH og FSH samt positive associationer med SHBG og inhibin B (60).

Et studie af italienske mænd, der blev eksponeret for høje niveauer af 2,3,7,8-tetrachlordibenzo-p-dioxin da de var 18-26 år, som følge af Sevesoeksplosionen i 1979, tydede ikke på langsigtede konsekvenser af voksen-eksponering for sædkvalitet eller kønshormonniveauer, da disse markører blev estimeret 20 år efter dioxineksponeringen (61). Desuden tyder studier på, at HCB-eksponering i voksenlivet ikke er relateret til ændringer i sædkvalitet, sædcelle-DNA-integritet eller kønshormonniveauer (49,51,62).

Konkluderende bemærkninger om eksponering for persistente organiske stoffer

Baseret på resultaterne i de gennemgåede studier fremgår det, at eksponering for PCB i voksenlivet primært påvirker sædcellemotiliteten, hvorimod de perfluorerede forbindelser, der er inkluderet her, primært lader til at påvirke sædcellernes morfologi.

Eksponering i fosterlivet og medfødte misdannelser af reproduktionsorganerne

De mulige associationer mellem prænatal eksponering for DDT og p,p'-DDE og forekomsten af kryptorkisme og hypospadi er blevet undersøgt i to nested case-control stu-

dier i USA: Barnets Sundhed og Udviklingsstudiet (66 hypospadicases og 283 kontroller) (63) og Collaborative Perinatal Projektet (CPP) (219 kryptorkismecases, 199 hypospadicases og 552 kontroller) (64). Begge studier inkluderer graviditeter i perioden 1959-1966 og begge fandt en let øget, men ikke statistisk signifikant øget, risiko for kryptorkisme og hypospadi ved høj prænatal eksponering for p,p'-DDE (63,64). Ydermere indikerer et nyligt studie fra Sverige på 237 hypospadicases, at øget prænatal p,p'-DDE- og HCB-eksponering, men ikke PCB-eksponering, er associeret med øget risiko for hypospadi (65).

Der blev ikke fundet nogen sammenhæng mellem placentakoncentrationer af PCB og dioxiner og risiko for kryptorkisme i et dansk/finsk studie (66) og i det amerikanske CPP-studie fandt man ingen association mellem PCB- eller HCB-eksponering og kryptorkisme, men en øget risiko for hypospadi for de, der havde været udsat for høj prænatal PCB-eksponering (67,68). Enkelte studier har brugt POP-eksponeringsniveauer i brystmælk som en proxy for prænatal eksponering og her har et fransk studie fundet en association mellem koncentrationen af PCB i brystmælk og kryptorkisme (69). Derudover har et dansk/finsk studie fundet en øget risiko for kryptorkisme ved højere niveauer af PBDE i brystmælk, men fandt ingen associationer mellem placentakoncentrationer af PBDE og kryptorkisme (70).

Baseret på disse små og ofte ikke statistisk signifikante resultater kan der fortsat ikke gives noget entydigt svar på, hvorvidt persistente organiske stoffer øger risikoen for hypospadi og kryptorkisme, men studierne tyder dog på, at der kan være tale om, at en lille forøget risiko muligvis kan tilskrives POPs.

Anogenital afstand er et udfald, som indikerer feminisering (hunkøn har kortere anogenital afstand end hankøn). Dette udfald har i dyrestudier vist sig at være mere følsomt over for eksponering for miljømæssige antiandrogener end hypospadi og kryptorkisme (71). Derfor, selvom de kliniske konsekvenser af en forkortet anogenital afstand nok er små, kan dette udfald være en sensitiv markør for endokrine forstyrrelser i mennesker. I USA har et mindre studie på 37 drengebørn fundet, at højere eksponering for p,p'-DDE var associeret med kortere anogenital afstand (72), hvorimod et større studie blandt 781 mor-barn par i Chiapas, Mexico, hvoraf 29 % rapporterede, at de boede i huse, hvor der blev sprøjtet med DDT, ikke indikerede nogen association mellem p,p'-DDE-eksponering og anogenital afstand eller penislængde. Dette indikerer, at selv meget høje eksponeringsniveauer af p,p'-DDE ikke har en signifikant betydning for disse udfald hos mennesker (73).

Perinatal eksponering og reproduktivt helbred i voksenlivet

Et stort antal studier har undersøgt mulige negative effekter på reproduktionen af eksponering for POPs i voksenlivet, men kun få har haft muligheden for at undersøge selve kernen af hormonhypotesen - nemlig de mulige langsigtede helbredseffekter på mandlig reproduktion af eksponering for stoffer med potentiel hormonforstyrrende effekt i fosterstadiet.

Eksponering for stoffer med potentiel endokrin modulerende effekt i fosterlivet er særligt bekymrende, fordi en ubalance af det føtale hormonelle miljø eventuelt kan forårsage langsigtede konsekvenser for drengefosterets reproduktionssystem.

Fra Yu-Cheng forureningulykken i Taiwan i 1979, hvor over 2000 mænd og kvinder ved et uheld blev eksponeret for meget høje niveauer af PCB og polychlorerede dibenzofuraner, har man værdifuld viden om, hvordan eksponering for høje niveauer af disse stoffer i fosterlivet påvirker reproduktivt helbred i voksenlivet. Ved sammenligninger af mænd, der blev eksponeret i fosterlivet og ikke-eksponerede kontroller, har man fundet, at de prænatalt eksponerede havde øget abnormal sædcellemorfologi og reduceret sædcellemotilitet sammenlignet med kontrollerne (74). Derudover viste det sig, at *in utero* eksponerede

mænds spermatozoer var dårligere til at penetrere ægceller sammenlignet med kontrollernes (74).

Et andet studie, som så på effekterne af perinatal eksponering for dioxin som følge af eksplosionen af trichlorophenolfabrikken i Seveso, Italien, i 1976, indikerede, at eksponeringen havde permanente følger for sædkvaliteten (75). I studiet fandt man, at de 39 mænd, der både havde været eksponeret prænatalt såvel som postnatalt via amning, havde signifikant lavere sædcellekoncentration, total mængde sædceller, totalt antal motile spermatozoer og inhibin B-niveauer og højere FSH-niveauer end ikke-eksponerede kontroller. Der var ingen forskel mellem kontrollerne og de mænd, der kun var eksponeret prænatalt (n=18). Dette studie indikerer altså, at det mandlige reproduktionssystem er mere sensitivt over for perinatal dioxineksponering end prænatal eksponering alene (75).

Et nyligt opfølgningsstudie af en kohorte på 169 danske mænd, som deltog i en undersøgelse i 2008-2009, da de var 19-21 år gamle, så på langtidseffekterne af prænatal eksponering for de perfluorerede stoffer PFOA og PFOS i forhold til mandlig reproduktiv sundhed i voksenlivet. Studiet indikerede, at højere niveauer af PFOA var associeret med lavere sædcellekoncentration og total mængde sædceller og højere LH og FSH-niveauer, hvorimod der ikke blev fundet nogen associationer mellem PFOS og nogen af de undersøgte sædkvalitetsmarkører (76).

Baseret på de få studier, der har undersøgt de potentielt skadelige effekter af prænatal ekspoonering for POPs, er der nogen indikation på langtidseffekter af eksponering i fosterlivet for udviklingen af de mandlige kønsorganer.

Yderligere information:
Anne Vested
anneveed@rm.dk

Referencer

1. Wigle DT, Arbuckle TE, Turner MC, et al. *Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants.* J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2008;11(5-6):373-517.

2. Sharpe RM. *Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis.* Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2010;365(1546):1697-1712.

3. Toft G, Hagmar L, Giwercman A, Bonde JP. *Epidemiological evidence on reproductive effects of persistent organochlorines in humans.* Reprod Toxicol 2004;19(1):5-26.

4. Gray LE, Jr. *Xenoendocrine disrupters: laboratory studies on male reproductive effects.* Toxicol Lett 1998;102-103:331-35.

5. Jobling S, Beresford N, Nolan M, et al. *Altered sexual maturation and gamete production in wild roach (Rutilus rutilus) living in rivers that receive treated sewage effluents.* Biol Reprod 2002;66(2):272-81.

6. Toft G, Guillette LJ, Jr. *Decreased sperm count and sexual behavior in mosquitofish exposed to water from a pesticide-contaminated lake.* Ecotoxicol Environ Saf 2005;60(1):15-20.

7. Varghese AC, du Plessis SS, Agarwal A. *Male gamete survival at stake: causes and solutions.* Reprod Biomed Online 2008;17(6):866-80.

8. El-Shahawi MS, Hamza A, Bashammakh AS, Al-Saggaf WT. *An overview on the accumulation, distribution, transformations, toxicity and analytical methods for the monitoring of persistent organic pollutants.* Talanta 2010; 80(5):1587-97.

9. Kissa E, ed. *Fluorinated surfactants and repellents.* 2nd, Surfactant science series volume 97 ed. New York: Marcel Dekker; 2001.

10. Bonde JP, Joffe M, Apostoli P, et al. *Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels.* Occup Environ Med 2002;59(4):234-42.

11. Siu ER, Mruk DD, Porto CS, Cheng CY. *Cadmium-induced testicular injury.* Toxicol Appl Pharmacol 2009;238(3):240-49.

12. Sheiner EK, Sheiner E, Hammel RD, Potashnik G, Carel R. *Effect of occupational exposures on male fertility: literature review.* Ind Health 2003;41(2):55-62.

13. Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, et al. *Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners.* Lancet 1998;352(9135):1172-77.

14. Slama R, Eustache F, Ducot B, et al. *Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities.* Hum Reprod 2002; 17(2):503-15.

15. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, et al. *Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men.* N Engl J Med 2001;345(19):1388-93.

16. Spano M, Bonde JP, Hjollund HI, Kolstad HA, Cordelli E, Leter G. *Sperm chromatin damage impairs human fertility.* The Danish First Pregnancy Planner Study Team. Fertil Steril 2000;73(1):43-50.

17. Hutson JM, Balic A, Nation T, Southwell B. *Cryptorchidism.* Semin Pediatr Surg 2010; 19(3):215-24.

18. Wang MH, Baskin LS. *Endocrine disruptors, genital development, and hypospadias.* J Androl 2008;29(5):499-505.

19. Eisenberg ML, Hsieh MH, Walters RC, Krasnow R, Lipshultz LI. *The relationship between anogenital distance, fatherhood, and fertility in adult men.* PLoS One 2011; 6(5):e18973.

20. Mendiola J, Stahlhut RW, Jorgensen N, Liu F, Swan SH. *Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in Rochester, New York.* Environ Health Perspect 2011;119(7):958-63.

21. Giwercman AH, Rignell-Hydbom A, Toft G, et al. *Reproductive hormone levels in men exposed to persistent organohalogen pollutants: a study of inuit and three European cohorts.* Environ Health Perspect 2006;114(9): 1348-53.

22. D'eon JC, Mabury SA. *Is indirect exposure a significant contributor to the burden of perfluorinated acids observed in humans?* Environ Sci Technol 2011;45(19):7974-84.

23. Grimvall E, Rylander L, Nilsson-Ehle P, et al. *Monitoring of polychlorinated biphenyls in human blood plasma: methodological developments and influence of age, lactation, and fish consumption.* Arch Environ Contam Toxicol 1997;32(3):329-36.

24. Glynn AW, Wolk A, Aune M, et al. *Serum concentrations of organochlorines in men: a search for markers of exposure.* Sci Total Environ 2000;263(1-3):197-208.

25. Gasull M, Bosch de Basea M, Puigdomenech E, Pumarega J, Porta M. *Empirical analyses of the influence of diet on human concentrations of persistent organic pollutants: a systematic review of all studies conducted in Spain.* Environ Int 2011;37(7):1226-35.

26. Haugen TB, Tefre T, Malm G, et al. *Differences in serum levels of CB-153 and p,p'-DDE, and reproductive parameters between men living south and north in Norway.* Reprod Toxicol 2011;32(3):261-67.

27. Richthoff J, Rylander L, Jonsson BA, et al. *Serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population.* Environ Health Perspect 2003;111(4):409-13.

28. Hauser R, Chen Z, Pothier L, Ryan L, Altshul L. *The relationship between human semen parameters and environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE.* Environ Health Perspect 2003;111(12):1505-11.

29. *Haug LS, Thomsen C, Becher G. Time trends and the influence of age and gender on serum concentrations of perfluorinated compounds in archived human samples.* Environ Sci Technol 2009;43(6):2131-36.

30. Olsen GW, Lange CC, Ellefson ME, et al. *Temporal trends of perfluoroalkyl concentrations in American Red Cross adult blood donors, 2000-2010.* Environ Sci Technol 2012;46(11):6330-38.

31. Joensen UN, Bossi R, Leffers H, Jensen AA, Skakkebaek NE, Jorgensen N. *Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality?* Environ Health Perspect 2009; 117(6):923-27.

32. Aneck-Hahn NH, Schulenburg GW, Bornman MS, Farias P, de Jager C. *Impaired semen quality associated with environmental DDT exposure in young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa.* J Androl 2007;28(3):423-34.

33. Toft G, Rignell-Hydbom A, Tyrkiel E, et al. *Semen quality and exposure to persistent organochlorine pollutants.* Epidemiology 2006;17(4):450-58.

34. Glynn A, Berger U, Bignert A, et al. *Perfluorinated alkyl acids in blood serum from primiparous women in Sweden: serial sampling during pregnancy and nursing, and temporal trends 1996-2010.* Environ Sci Technol 2012;46(16):9071-79.

35. Olsen GW, Ellefson ME, Mair DC, et al. *Analysis of a homologous series of perfluorocarboxylates from American Red Cross adult blood donors, 2000-2001 and 2006.* Environ Sci Technol 2011;45(19):8022-29.

36. Sharpe RM, Irvine DS. *How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health?* BMJ 2004;328(7437): 447-51.

37. White SS, Birnbaum LS. *An overview of the effects of dioxins and dioxin-like compounds on vertebrates, as documented in human and ecological epidemiology.* J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev 2009; 27(4):197-211.

38. Bonefeld-Jorgensen EC, Andersen HR, Rasmussen TH, Vinggaard AM. *Effect of highly bioaccumulated polychlorinated biphenyl congeners on estrogen and androgen receptor activity.* Toxicology 2001;158(3): 141-53.

39. Ulbrich B, Stahlmann R. *Developmental toxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): a systematic review of experimental data.* Arch Toxicol 2004;78(5):252-68.

40. Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, Wilson EM. *Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist.* Nature 1995;375(6532): 581-85.

41. Legler J. *New insights into the endocrine disrupting effects of brominated flame retardants.* Chemosphere 2008;73(2):216-22.

42. Meerts IA, Letcher RJ, Hoving S, et al. *In vitro estrogenicity of polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated PDBEs, and polybrominated bisphenol A compounds.* Environ Health Perspect 2001;109(4):399-407.

43. Vested A, Giwercman A, Bonde JP, Toft G. *Persistent organic pollutants and male reproductive health.* Asian J Androl 2014; 16(1):71-80.

44. De Jager C, Farias P, Barraza-Villarreal A, et al. *Reduced seminal parameters associated with environmental DDT exposure and p,p'-DDE concentrations in men in Chiapas, Mexico: a cross-sectional study.* J Androl 2006;27(1):16-27.

45. Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, Jonsson BA, Nilsson-Ehle P, Hagmar L. *Exposure to CB-153 and p,p'-DDE and male reproductive function.* Hum Reprod 2004; 19(9):2066-75.

46. Bonde JP, Toft G, Rylander L, et al. *Fertility and markers of male reproductive function in Inuit and European populations spanning large contrasts in blood levels of persistent organochlorines.* Environ Health Perspect 2008;116(3):269-77.

47. Stronati A, Manicardi GC, Cecati M, et al. *Relationships between sperm DNA fragmentation, sperm apoptotic markers and serum levels of CB-153 and p,p'-DDE in European and Inuit populations.* Reproduction 2006; 132(6):949-58.

48. Spano M, Toft G, Hagmar L, et al. *Exposure to PCB and p, p'-DDE in European and Inuit populations: impact on human sperm chromatin integrity.* Hum Reprod 2005; 20(12):3488-99.

49. Hauser R, Singh NP, Chen Z, Pothier L, Altshul L. *Lack of an association between environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE and DNA damage in human sperm measured using the neutral comet assay.* Hum Reprod 2003;18(12):2525-33.

50. Goncharov A, Rej R, Negoita S, et al. *Lower serum testosterone associated with elevated polychlorinated biphenyl concentrations in Native American men.* Environ Health Perspect 2009;117(9):1454-60.

51. Hagmar L, Bjork J, Sjodin A, Bergman A, Erfurth EM. *Plasma levels of persistent organohalogens and hormone levels in adult male humans.* Arch Environ Health 2001; 56(2):138-43.

52. Persky V, Turyk M, Anderson HA, et al. *The effects of PCB exposure and fish consumption on endogenous hormones.* Environ Health Perspect 2001;109(12):1275-83.

53. Olsen GW, Gilliland FD, Burlew MM, Burris JM, Mandel JS, Mandel JH. *An epidemiologic investigation of reproductive hormones in men with occupational exposure to perfluoro-octanoic acid.* J Occup Environ Med 1998; 40(7):614-22.

54. Joensen UN, Veyrand B, Antignac JP, et al. *PFOS (perfluorooctanesulfonate) in serum is negatively associated with testosterone levels, but not with semen quality, in healthy men.* Hum Reprod 2013;28(3):599-608.

55. Raymer JH, Michael LC, Studabaker WB, et al. *Concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and their associations with human semen quality measurements.* Reprod Toxicol 2012;33(4):419-27.

56. Specht IO, Hougaard KS, Spano M, et al. *Sperm DNA integrity in relation to exposure to environmental perfluoroalkyl substances - a study of spouses of pregnant women in three geographical regions.* Reprod Toxicol 2012; 33(4):577-83.

57. Akutsu K, Takatori S, Nozawa S, et al. *Polybrominated diphenyl ethers in human serum and sperm quality.* Bull Environ Contam Toxicol 2008;80(4):345-50.

58. Abdelouahab N, Ainmelk Y, Takser L. *Polybrominated diphenyl ethers and sperm quality.* Reprod Toxicol 2011;31(4):546-50.

59. Johnson PI, Stapleton HM, Mukherjee B, Hauser R, Meeker JD. *Associations between brominated flame retardants in house dust and hormone levels in men.* Sci Total Environ 2013;445-446:177-84.

60. Meeker JD, Johnson PI, Camann D, Hauser R. *Polybrominated diphenyl ether (PBDE) concentrations in house dust are related to hormone levels in men.* Sci Total Environ 2009;407(10):3425-29.

61. Mocarelli P, Gerthoux PM, Patterson DG,Jr, et al. *Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality.* Environ Health Perspect 2008;116(1):70-77.

62. Dallinga JW, Moonen EJ, Dumoulin JC, Evers JL, Geraedts JP, Kleinjans JC. *Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood.* Hum Reprod 2002; 17(8):1973-79.

63. Bhatia R, Shiau R, Petreas M, Weintraub JM, Farhang L, Eskenazi B. *Organochlorine pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies.* Environ Health Perspect 2005;113(2):220-24.

64. Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, et al. *Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring.* Am J Epidemiol 2002;155(4):313-22.

65. Rignell-Hydbom A, Lindh CH, Dillner J, Jonsson BA, Rylander L. *A nested case-control study of intrauterine exposure to persistent organochlorine pollutants and the risk of hypospadias.* PLoS One 2012;7(9):e44767.

66. Virtanen HE, Koskenniemi JJ, Sundqvist E, et al. *Associations between congenital cryptorchidism in newborn boys and levels of dioxins and PCBs in placenta.* Int J Androl 2012; 35(3):283-93.

67. McGlynn KA, Guo X, Graubard BI, Brock JW, Klebanoff MA, Longnecker MP. *Maternal pregnancy levels of polychlorinated biphenyls and risk of hypospadias and cryptorchidism in male offspring.* Environ Health Perspect 2009;117(9):1472-76.

68. Pierik FH, Klebanoff MA, Brock JW, Longnecker MP. *Maternal pregnancy serum level of heptachlor epoxide, hexachlorobenzene, and beta-hexachlorocyclohexane and risk of cryptorchidism in offspring.* Environ Res 2007;105(3):364-69.

69. Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I, et al. *Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations.* Hum Reprod 2008; 23(8):1708-18.

70. Main KM, Kiviranta H, Virtanen HE, et al. *Flame retardants in placenta and breast milk and cryptorchidism in newborn boys.* Environ Health Perspect 2007;115(10):1519-26.

71. Gray LE, Ostby J, Furr J, et al. *Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals.* Hum Reprod Update 2001;7(3):248-64.

72. Torres-Sanchez L, Zepeda M, Cebrian ME, et al.*Dichlorodiphenyldichloroethylene exposure during the first trimester of pregnancy alters the anal position in male infants.* Ann N Y Acad Sci 2008;1140:155-62.

73. Longnecker MP, Gladen BC, Cupul-Uicab LA, et al. *In utero exposure to the antiandrogen 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) in relation to anogenital distance in male newborns from Chiapas, Mexico.* Am J Epidemiol 2007; 165(9):1015-22.

74. Guo YL, Hsu PC, Hsu CC, Lambert GH. *Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans.* Lancet 2000;356(9237):1240-41.

75. Mocarelli P, Gerthoux PM, Needham LL, et al. *Perinatal exposure to low doses of dioxin can permanently impair human semen quality.* Environ Health Perspect 2011;119(5):713-18.

76. Vested A, Ramlau-Hansen CH, Olsen SF, et al. *Associations of in Utero Exposure to Perfluorinated Alkyl Acids with Human Semen Quality and Reproductive Hormones in Adult Men.* Environ Health Perspect 2013.

Toksiske effekter af imprægneringssprayprodukter. Mekanismer og forebyggelse.

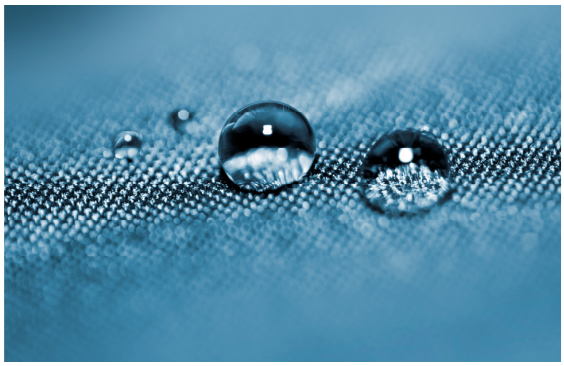
Af Søren Thor Larsen[1], Jorid Birkelund Sørli[1], Jitka Stilund Hansen[1], Yishi Huang[1,2], Niels Erik Ebbehøj[3,4], Peter Jacobsen[3,4] og Asger Wisti Nørgaard[1]

Introduktion

Vi kender dem vist alle - de mange spray-produkter, som har til formål at gøre fodtøjet, overtøjet eller sofaen vand- og smuds-afvisende. Eller hvad med produktet, der for-hindrer kalken i at binde sig på badeværelses-fliserne - for ikke at tale om produktet, der forebygger, at bremsestøvet sætter sig fast på bilens alufælge. Udvalget af imprægnering-produkter er enormt, og fælles for dem er, at de ofte sælges i sprayform (pumpespray eller spraydåser med drivgas) og typisk består af følgende bestanddele:

1. Filmdannende komponenter, f.eks. alkyl- og fluorsiloxan eller polymerer af fluor-akrylat.
2. Opløsningsmiddel, f.eks. vand, alkohol, alkaner, ethylacetat eller en blanding af disse.
3. Evt hjælpestoffer, f.eks. emulgatorer eller ”wetting agent” - altså stoffer, som har til formål at øge blandbarheden af olie og vand.
4. Hvis produktet sælges i overtryksbeholder, er der tilsat et drivmiddel - eksempelvis en lavtkogende kulbrinte som f.eks. dimethyl-ether.

[1] Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø
[2] Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet
[3] Arbejdsmedicinsk Klinik, Bispebjerg Hospital
[4] Giftlinjen, Bispebjerg Hospital



Figur 1: Imprægneret textil med vanddråber.

Produkterne sprøjtes på en overflade, hvorpå der dannes en vand- og smudsafvisende film i takt med at opløsningsmidlerne fordamper. Filmen kan være fysisk adsorberet til den behandlede overflade, men der findes også produkter, som danner en kovalent bundet og særdeles stærk film. Holdbarheden af imprægneringen afhænger af den behandlede overflade og af produktets kemiske sammensætning. Et andet forhold, som også er stærkt afhængigt af produktets kemiske sammensætning, er dets giftighed. Siden slutningen af 1970’erne har man registreret episoder med forgiftninger efter anvendelse af imprægneringsprodukter (1). Symptomer på forgiftning viser sig i reglen inden for få timer, og inkluderer hoste, åndenød, hurtig og overfladisk vejrtrækning samt feber og generel utilpashed. I langt de fleste tilfælde er symptomerne reversible, og der er på verdensplan kun rapporteret et par dødsfald efter udsættelse for sprayprodukter til imprægnering (2).

Farlige produkter eller farlig adfærd?

Som bekendt er der to forhold, som har betydning for, om en forgiftning finder sted; graden af **eksponering** og produktets **giftighed**.

Da mange af produkterne sælges i sprayflasker, er der risiko for, at brugerne kan indånde aerosoler og dampe, som frigives i forbindelse med produktanvendelsen. Eksponering kan reduceres ved at bruge produkterne udendørs eller i velventilerede rum (åbne vinduer og døre) og evt. bære en filtermaske, som vil tilbageholde en del af aerosolerne. I sammenligning med trykflasker regnes flasker med pumpespray generelt for mere sikre at anvende, da disse genererer relativt store dråber med få respirable partikler. Der er eksempler på brugere, som har anvendt sprøjtepistoler til effektiv behandling af store overflader. Men pga. højt tryk og væskeflow vil anvendelse af sprøjtepistoler give anledning til meget høje luftkoncentrationer af dampe og respirable partikler. Problemet med de små partikler er, at de holder sig luftbårne i længere tid end de større dråber. Og de kan, når de indåndes, nå langt ned i luftvejene, hvor deres potentielle skadevirkning er større end i de øvre luftveje. Endelig vil et produkt påført med sprøjtepistol, alene fordi der sprøjtes større mængder ud, hurtigt kunne spredes i et større rum, hvorved mange personer potentielt kan forgiftes. Det var præcis hvad der skete for få år siden, da et nylagt klinkegulv i et supermarked skulle imprægneres. 39 personer, herunder både håndværkere, som påførte produktet, butikspersonale og kunder, blev forgiftet og søgte lægehjælp (3). Episoden, som ikke er enestående, vidner om, at sprayprodukter ikke altid håndteres på en forsvarlig måde. Ofte tilsidesættes producentens anvisninger. Hvad angår eksponering, så går vejen til forebyggelse i høj grad via information, oplysning og uddannelse.

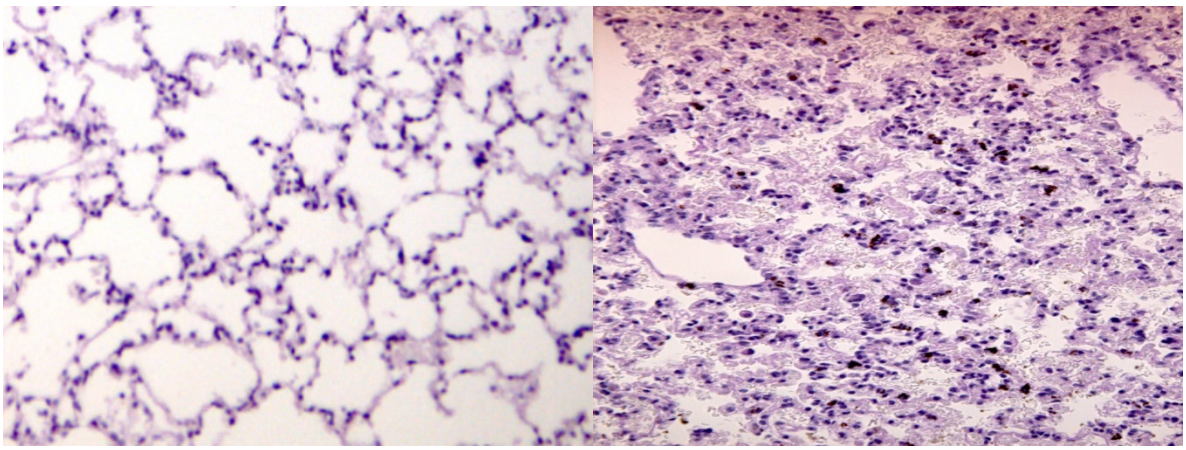
Man kan også forebygge forgiftningstilfælde ved at reducere toksiciteten af produkterne. Der er stor forskel på, hvor giftige de forskellige produkter er; det er ofte små forskelle i kemisk sammensætning, som er udslagsgivende. Desværre ved man ganske lidt om, hvorfor nogle produkter er potente giftstoffer, mens andre produkter nærmest er ugiftige at indånde. Små ændringer i produktsammensætning kan reducere toksiciteten mange gange (4), så det burde være muligt på den måde at indbygge sikkerhed i produktet. Men dét kræver et højt videnniveau om produktegenskaber og sammensætninger.

Produkternes kemi og toksikologi skal kortlægges

Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA) er ved at afslutte et forskningsprojekt, hvor en række imprægneringsprodukter er blevet analyseret for deres kemiske sammensætning, og efterfølgende er produktet undersøgt i mus for akut toksicitet ved indånding. Studierne viste, at toksiciteten skyldes kombinationen af de filmdannende komponenter og det anvendte opløsningsmiddel. Ved at ændre på opløsningsmidlet kan toksiciteten af en given filmdannede polymer ændres markant (4). Vores studier tyder på, at jo mindre fedtopløselige solventer der anvendes, des mindre toksisk er det samlede produkt. Men selv visse vandbaserede produkter har vist sig at være toksiske, hvilket muligvis kan tilskrives indhold af hjælpestoffer/co-solventer. Således er en bedre forståelse af de forskellige indholdsstoffers betydning for et imprægneringsprodukts toksisitet nødvendig for at hjælpe producenterne til at kunne indbygge en større sikkerhed i deres produkter.

Effekter i mus er ens for forskellige produkter

Den akutte lungetoksicitet af imprægneringsprodukterne følger en meget usædvanlig koncentration-responskurve. Når koncentrationen af produktet øges, observeres der ikke nogen gradvist indsættende effekt, som det ellers er tilfældet med stort set alle andre kemikalier. Men når koncentrationen et ganske bestemt niveau, sker der en pludselig og drastisk reduktion af musenes åndingsvolumen (tidalolumen). For eksempel har vi for et specifikt produkt set, at mus ikke påvirkes af at indånde



Figur 2. Til venstre ses uddrag af en lunge fra en kontrolmus. Alveolerne danner en nærmest svampelignende morfologi. Til højre ses en del af lungen fra en mus udsat for et giftigt imprægneringssprayprodukt. I dele af lungen er alveolerne kollapset, hvorved det pågældende lungevævet fremstår meget "massivt".

16 mg/m^3 sprayprodukt i 1 time. Men øges koncentrationen til blot 18 mg/m^3, ses et markant og irreversibelt nedsat tidalvolumen - en effekt, der udvikles allerede efter ca. 25 minutters eksponering (5). Samme mønster er observeret for andre produkter. Den toksiske effekt er drevet af en kortvarig, høj eksponering, snarere end den samlede inhalerede dosis, og giftvirkningen er langt hen ad vejen en "enten/eller effekt". I hvert fald hos mus.

Toksikologisk mekanisme opklaret

For mus, der har indåndet toksiske koncentrationer af et imprægneringsprodukt, har vi set, at dele af lungen i bogstaveligste forstand klapper sammen og dermed bliver dysfunktionel (figur 2). Lungesurfaktant findes i de yderste afsnit af lungerne (alveoler og terminale bronkioler), hvor dens funktion er at nedsætte overfladespændingen, hvilket, udover at forhindre lungekollaps, også nedsætter den energi, der skal bruges på at trække vejret. Derfor faldt vores mistanke på lungesurfaktant som et muligt toksikologisk target for imprægneringsprodukterne. Lungesurfaktanter kan udvindes fra f.eks. grise- eller kalvelunger, og det oprensede surfaktant bruges normalt til at behandle præmature børn, hvis lunger endnu ikke er udviklet. Vi kan ved hjælp af en særlig *in vitro* teknik kaldet "kapillarsurfaktometri" se, at når vi sætter et giftigt imprægneringsmiddel til en dråbe lungesurfaktant, ødelægges surfaktantens egenskaber. De produkter, der ikke gav en toksisk effekt i musene, påvirkede heller ikke surfaktantfunktionen *in vitro*. Indtil videre har vi testet 12 produkter både i mus og *in vitro* og har konstateret, at *in vitro* metoden har været i stand til at udpege alle de produkter, som giver en toksisk effekt i mus (upublicerede data). Vi har desuden fundet, at det føromtalte produkt, der forgiftede 39 mennesker, også giver toksisk effekt i mus samt ødelægger lungesurfaktanten *in vitro* (3).

Brobygning fra *in vitro* model til menneske

Da det ser ud til, at måling af surfaktantfunktion er en god måde at forudsige et imprægneringsprodukts giftighed *in vivo*, fokuserer vi nu på at gøre *in vitro*-analysen af surfaktanter så operationel og fysiologisk relevant som mulig. Lungesurfaktanten ligger som en film på grænsefladen mellem væskefilmen i alveolen, og den luft, der er i alveolen. Når man trækker vejret, udvides alveolernes areal og surfaktantfilmen strækkes. I forbindelse med udånding reduceres alveolestørrelsen og surfaktantfilmen komprimeres. Vi er i gang med at bygge et eksponeringssystem, hvori en "kunstig alveole"

kan udsættes for en aerosol af imprægnerings-produkt under simuleret vejrtrækning. På den måde kan surfaktantfunktionen følges direkte, mens eksponeringen står på, og parametre, som er fysiologisk relevante for en normal lunge-funktion, kan analyseres.

Giftlinjen på Bispebjerg Hospital får typisk flere henvendelser om året fra personer, som har udviklet symptomer på forgiftning efter at have brugt et imprægneringsprodukt. De pågældende produkter vil blive indsamlet og testet for kemisk sammensætning og toksiske effekter i NFA's *in vivo*- og *vitro*-modeller. På den måde vil vi gradvist opnå større viden om modellernes validitet. Målet er at udvikle en *in vitro*-model, hvor effekten af den kemiske sammensætning af et produkt kan testes, og hvor nye og allerede markedsførte imprægne-ringsprodukter kan screenes for akut lungetok-sicitet - uden brug af forsøgsdyr. På den måde håber vi, at forgiftningsulykker, både hos pri-vate og på arbejdspladser, forebygges.

Yderligere information:
Søren Thor Larsen
stl@arbejdsmiljoforskning.dk

Referencer

1. Vernez D, Bruzzi R, Kupferschmidt H, De-Batz A, Droz P, Lazor R. *Acute respiratory syndrome after inhalation of waterproofing sprays: a posteriori exposure-response assessment in 102 cases.* J Occup Environ Hyg 2006;3:250-61.

2. Federal Office of Public Health (FOPH), 2008. *Toxicology of waterproofing sprays.* Can be downloaded from: http://www.bag.admin.ch/themen/chemikalien/00228/06294/index.html?lang=de&download=NHzLpZeg7t,lnp6I0NTU042l2Z6ln1acy4Zn4Z2qZpnO2Yuq2Z6gpJCHeYB4fWym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A--.

3. Duch P, Nørgaard AW, Hansen JS, Sørli JB, Jacobsen P, Lynggaard F, Levin M, Nielsen GD, Wolkoff P, Ebbehøj NE, Larsen ST. *Pulmonary toxicity following exposure to a tile coating product containing alkylsiloxanes. A clinical and toxicological evaluation.* Clin Toxicol 2014;52:498-505.

4. Nørgaard AW, Hansen JS, Sørli JB, Levin M, Wolkoff P, Nielsen GD, Larsen ST. *Solvent-dependent pulmonary toxicity of perfluorinated silane-based nanofilm spray products.* Tox Sci 2014;137:179-88.

5. Nørgaard 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 perfluorination and free hydroxyl groups.* Tox Sci 2010;116:216-24.

Kardiovaskulære og respiratoriske helbredseffekter af eksponering for partikelforurening - et Ph.d. projekt

Af Dorina Gabriela Karottki, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Epidemiologiske undersøgelser tyder på, at kort- og langtidsudsættelse for forhøjede niveauer af partikler (PM, particulate matter) i luften er forbundet med en stigning i den generelle dødelighed og sygelighed pga. luftvejs- og hjerte-kar-sygdomme samt lungekræft i bybefolkningen (1,2,3). I de fleste byer måles partikler på stationære målestationer, hvor der foretages daglige målinger af massen af fine partikler med diameter mindre end 2,5 µm ($PM_{2.5}$) og/eller summen af fine og grove partikler med diameter mindre end 10 µm (PM_{10}). Den epidemiologiske evidens for helbredsmæssige effekter af luftforurening er primært relateret til udendørs niveauer af $PM_{2.5}$ og/eller PM_{10}, med begrænset evidens for specifikke helbredseffekter af ultrafine partikler med diameter mindre end 100 nm (UFP), til trods for at toksikologiske undersøgelser tyder på særlige kardiovaskulære og luftvejsrelaterede effekter (3,4,5).

De skadelige virkninger af UFP menes at være et resultat af høj alveolær deponering, let optagelse i cellerne, stort overfladeareal med høj reaktivitet og adsorberede giftige forbindelser, såsom metaller og polycykliske aromatiske hydrokarboner samt deres potentiale for at translokere fra lungerne over i kredsløbet (6,7). Mulige mekanismer bag PM-medierede kardiovaskulære effekter omfatter oxidativt stress, pulmonal og systemisk inflammation, påvirket hjertefunktion, påvirket balance mellem blodkoagulation og fibrinolyse, endoteldysfunktion, udvikling af åreforkalkning og plaques (1,8,9).

Den almindelige befolkning er dagligt udsat for luftforurening i både udendørs og indendørs miljøer (hvor 90 % af vores tid tilbringes indendørs). Den vigtigste lokale kilde til udendørs luftforureningspartikler i byområder er udledning af UFP fra dieseldrevne køretøjer. Indendørs kilder til PM er talrige og kommer typisk fra beboernes aktiviteter, som forbrænding af stearinlys, madlavning, brødristning, rengøring og fra indtrængning af udendørs luft. Der er meget begrænset viden om helbredsmæssige effekter af PM i indeklimaet, især i hjemmet.

Formålet med denne afhandling var at undersøge sammenhænge mellem eksponering for forskellige typer af PM indendørs og udendørs og risikoen for at udvikle luftvejs- og kardiovaskulære sygdomme hos midaldrende og ældre personer fra Københavnsområdet.

Ph.d.-projektet bestod af fire studier med forskellige design, hvor eksponering for indendørs og udendørs partikelforurening og vurdering af biologiske effekter blev foretaget på tilsvarende måde i alle fire undersøgelser.

Biologiske effekter af eksponering for PM blev vurderet ved at måle fysiologiske funktioner og biomarkører, som kan relateres til luftvejs- og kardiovaskulære sygdomme. De fysiologiske funktioner omfattede lungefunktion og funktionen af små blodkar (karfunktion eller mikrovaskulær funktion, MVF), som er prædiktiv for senere kardiovaskulære hændelser. De målte biomarkører i blod omfattede: inflammationsmarkører i form af C-reaktivt protein (CRP) og antal hvide blodlegemer (leukocytter) og deres fordeling (lymfocytter, monocytter og neutrofile og eosinofile), samt udtrykket af inflammationsmarkører på monocytter i blod (CD31, CD62L, CD11b og CD49d), som er vigtige for udviklingen af åreforkalkning.

Endvidere måltes tegn på tidlig diabetes i form af glykosyleret HbA1c, som afspejler blodsuk-

keret over længere tid, og i en delundersøgelse også markører for celleskader på lunger.

Målene og resultaterne af hver af de fire undersøgelser var:

1. Interventionstudie. Evaluering af potentielle positive effekter af indendørs luftfiltrering med HEPA luftfiltre, som kan forbedre indeklimaet i boliger og lunge- og kardiovaskulær sundhed hos ældre beboere. 48 deltagere fra 27 boliger blev undersøgt i et randomiseret studie med to ugers aktiv og to ugers inaktiv filtrering. Før start og på dag 2, 7 og 14 i hvert eksponeringsscenarie blev de ovennævnte fysiologiske funktioner og biomarkører målt.

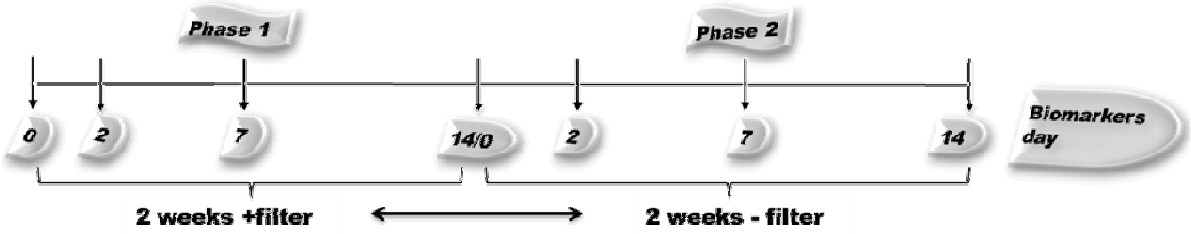


Fig. 1: Studiet var designet som et dobbelt blind crossover interventionsstudium med udsættelse for recirkuleret partikelfiltreret og ikke filtreret indendørs luft i deltagernes hjem i randomiseret rækkefølge.

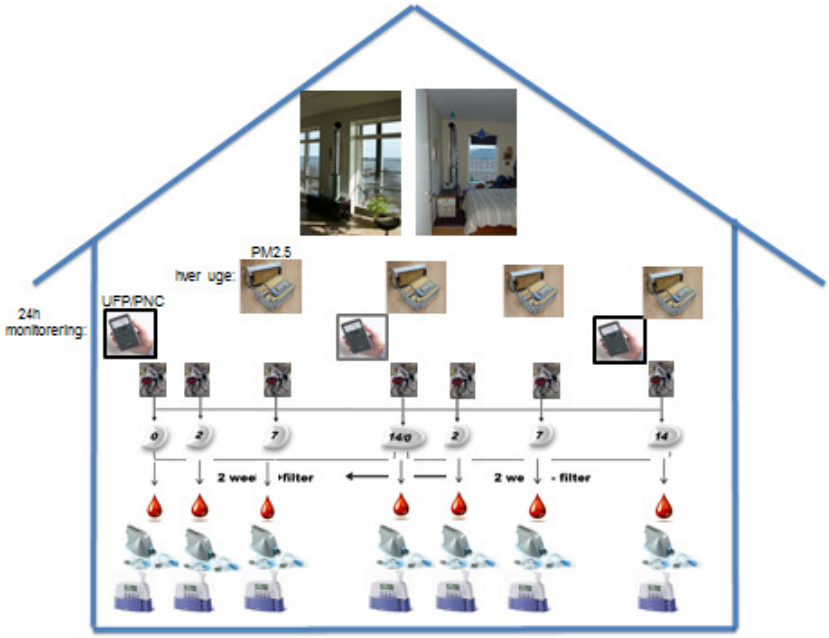


Fig. 2: Oversigt over interventionsstudiet. I hver bolig blev det installeret 2 filtermaskiner (HEPA filter; én i stuen og én i soveværelset), som kørte over 4 uger: 2 uger med aktivt filter og 2 uger med inaktivt filter. Koncentrationen af $PM_{2.5}$ blev indsamlet hver uge; koncentrationen af UFP (eller PNC: particle number concentration) blev registreret i 24 timer før start og før afslutning af hver periode (aktivt eller inaktivt filter). Blodprøver samt data fra måling af MVF og lungefunktion blev indsamlet i starten og på dag 2, 7 og 14 i hver periode.

Resultater
Interventionsstudiet viste ingen statistisk signifikante overordnede associationer mellem to ugers indendørs luftfiltrering i soveværelset og stuen og MVF, lungefunktion eller biomarkører for systemisk inflammation eller celleskader i lunger i denne ældre del af befolkningen, herunder deltagere der indtog hjertemedicin.

Men effekten af filtrering i forskellige boliger var meget varierende og en forbedring i MVF var signifikant associeret med det faktiske fald i $PM_{2.5,}$ især i soveværelset, efter 2 dages luftfiltrering og hos personer, der ikke tog nogen medicin (10).

2. Panelstudie. Sammenhænge mellem indendørs og udendørs luftmålinger og respiratorisk og kardiovaskulært helbred hos beboerne fra interventionsstudiet blev vurderet i et panelstudie. Det er et studiedesign, som beskriver associationen mellem eksponering for luftforurening og helbredseffekter over kort tid ved gentagne målinger på hvert individ. De 7 sæt af målte fysiologiske funktioner og biomarkører fra hver person blev relateret til luftkvaliteten målt i hjemmet og ved en bybaggrundsmålestation i København 48 timer før hver måledag.

Resultater
Denne undersøgelse viste, at MVF var signifikant negativt associeret med udendørs koncentrationen af UFP, mens koncentrationerne af $PM_{2.5}$ i soveværelset og niveauet af indendørs bioaerosoler var signifikant associeret med inflammatoriske markører (CD31 og CD11b ekspression på monocytter) og biomarkører for epitelbeskadigelse i nedre luftveje (CC16 og SPD). De udendørs koncentrationer af $PM_{2.5}$ var negativt associeret med antallet af leukocytter og granulocytter.

3. Tværsnitsstudie 1. Det første af to 2-dages tværsnitsundersøgelser, hvor formålet var at undersøge de sundhedsskadelige virkninger af eksponering for luftforurening målt i indendørs og udendørs miljø over 2 dage. Indendørs UFP og $PM_{2.5}$ blev målt over 2 dage i 58 boliger med 80 deltagere fra Københavnsområdet. Indendørs støv blev også indsamlet på en slags støveklude (Electrostatic Dust Collector (EDC) og analyseret for endotoxin, bakterier og svampe. Data for udendørs UFP, $PM_{2.5}$ og $PM_{10,}$ svarende til de samme 2 dage med indendørs målinger, blev indhentet fra bybaggrundsmålestationen i København. Målinger af fysiologiske funktioner og indsamling af blodprøver til bestemmelse af biomarkører blev udført om morgenen efter disse 2 dage med luftmålinger.

Resultater
Udendørsniveauet af UFP var associeret med dårligere MVF, mens indendørs eksponering for PNC og bioaerosoler var associeret med dårligere lungefunktion, systemisk inflammation og med den prædiabetiske markør HbAc1. Indendørs eksponering for $PM_{2.5}$ var også associeret med øget CRP og fald i eosinofile leukocytter (11).

Tværsnitsstudie 2. Det andet af to tværsnitsundersøgelser, hvor formålet var at undersøge de sundhedsskadelige virkninger af eksponering for PM luftforurening, målt ved personlig monitorering og parallelle målinger i indeklimaet over 2 dage. Indendørs UFP og $PM_{2.5}$ blev målt over 2 dage i 60 boliger med 83 deltagere fra området vest for København. Personlig eksponering for UFP blev også målt i løbet af disse 2 dage ved personlig monitorering hos 59 personer fra de 60 boliger. Målinger af fysiologiske funktioner og indsamling af blodprøver til bestemmnelse af biomarkører blev udført om morgenen efter disse 2 dage med luftmålinger.

Resultater
UFP målt ved personlig monitorering, når personen var uden for hjemmet, var signifikant associeret med nedsat MVF og øget tegn på inflammation i form af leukocytose. Eksponering for indendørs UFP og $PM_{2.5}$ var også forbundet med tegn på systemisk inflammation.

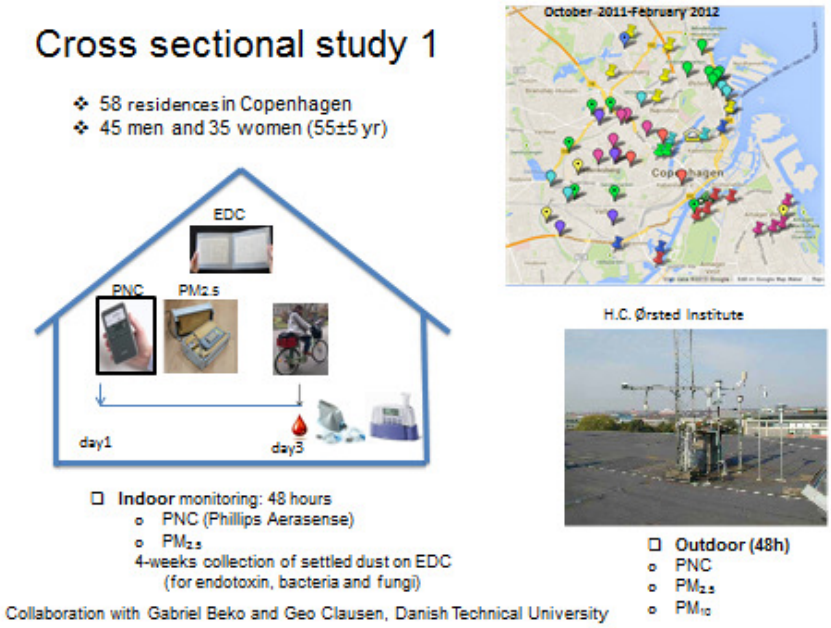


Fig. 3: Oversigt over tværsnitsstudie 1. I hver bolig blev der målt koncentrationen af $PM_{2.5}$ og koncentrationen af UFP (PNC) i 2 dage og indsamlet støv på EDC over 1 måned. Blodprøver samt data fra måling af MVF og lungefunktion blev indsamlet efter disse 2 dage, dvs. på dag 3.

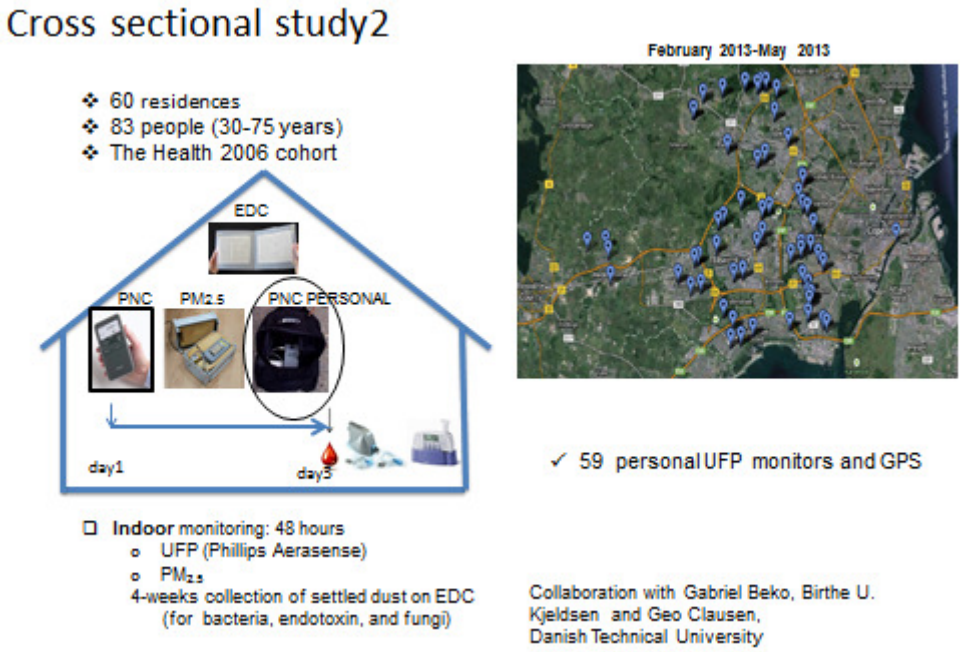


Fig. 4: Oversigt over tværsnitsstudie 2. I hver bolig blev der målt koncentrationen af $PM_{2.5}$ og koncentrationen af UFP (PNC) i 2 dage samt indsamlet støv på EDC over 1 måned. Derudover blev der foretaget personlige målinger for PNC, hvor én person fra hver bolig gik rundt med et apparat til måling af PNC og en GPS i en rygsæk i de 2 dage. Blodprøver samt data fra måling af MVF og lungefunktion blev indsamlet efter disse 2 dage, dvs. på dag 3.

Overordnet var det mest gennemgående resultat, at eksponering for udendørs UFP var negativ associeret med MVF, som blev observeret i såvel panelundersøgelsen som i de 2 tværsnitsundersøgelser (14). Dette er i overensstemmelse med litteraturen, hvor trafik og dieselrelaterede små partikler forårsager sundhedsskadelige effekter på karfunktionen (12). Yderligere tegn på negative vaskulære effekter af PM, også i indeluften, og måske især i soveværelset, var associationen mellem MVF og faldet i $PM_{2.5}$ opnået ved indendørs luftfiltrering, og det viste sig, at disse effekter kan sløres af indtagelse af hjertemedicin. Interventionen havde ikke som sådan målbar effekt på de anvendte helbredsrelaterede markører, muligvis på grund af begrænset og meget variabel filtreringseffekt samt ophold af deltagere i andre lokaler end dem med filtrering (14). Associationen med MVF relateret til $PM_{2.5}$ snarere end UFP indendørs er i overensstemmelse med tidligere resultater (14). Eksponeringen for indendørs $PM_{2.5}$ var yderligere associeret med systemisk inflammation i form af forskellige markører (CRP, CD11b ekspression og lymfocytter i blod) på tværs af de tre undersøgelser, hvorimod personlig UFP var forbundet med forhøjet leukocyt- og neutrofiltal, som muligvis giver nogle mekanistiske forklaringer på de negative vaskulære virkninger af partiklerne, selvom sammenhængene ikke var helt konsistente mellem de forskellige delstudier. Indendørs eksponering for UFP og bioaerosoler var også associeret med systemisk inflammation og dårligere lungefunktion i et tværsnitstudie, men ikke konsistent på tværs af studierne (14). Sammen understøtter disse fund tidligere undersøgelser, der har vist kardiovaskulære helbredsseffekter af trafikrelateret PM og muligvis af indendørs $PM_{2.5}$, men ikke specifikt for UFP domineret af stearinlys og andre kilder i indeklimaet. Lignende, men mindre konsistente resultater, støtter, at der er negative effekter af PM på lungefunktionen, og at inflammation spiller en vigtig rolle for de fleste sundhedsskadelige effekter. Resultaterne tyder yderligere på, at emissionskilde og kemisk sammensætning af partikler spiller en vigtig rolle i forhold til de helbredmæssige effekter af luftforurening (14).

Afhandlingen fås ved henvendelse til forfatteren.

Yderligere information:
Gabriela Karottki
doka@sund.ku.dk

Referencer

1. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, III, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al.. *Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease. An Update to the Scientific Statement From the American Heart Association.* Circulation 2010;121(21):2331-78.

2. Hoek G, Krishnan R, Beelen R, Peters A, Ostro B, Brunekreef B, et al.. *Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review.* Environmental Health 2013;12:43.

3. Ruckerl R, Schneider A, Breitner S, Cyrys J, Peters A. *Health effects of particulate air pollution: A review of epidemiological evidence.* Inhala Toxicol 2011;23:555-92.

4. Knol AB, de Hartog JJ, Boogaard H, Slottje P, van der Sluijs JP, Lebret E, et al.. *Expert elicitation on ultrafine particles: likelihood of health effects and causal pathways.* Part Fibre Toxicol 2009;6:19.

5. Hoek G, Boogaard H, Knol A, De Hartog J, Slottje P, Ayres JG, et al. *Concentration response functions for ultrafine particles and all-cause mortality and hospital admissions: Results of a European expert panel elicitation.* Environ Sci Technol 2010; 44:476-82.

6. Franck U, Odeh S, Wiedensohler A, Wehner B, Herbarth O. *The effect of particle size on cardiovascular disorders--the smaller the worse.* Sci Total Environ2011; 409:4217-21.

7. Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. *Particulate air pollution and acute health effects.* Lancet 1995;345:176-78.

8. Donaldson K, Stone V, Seaton A, MacNee W. 2001. *Ambient particle inhalation and the cardiovascular system: potential mechanisms*. Environ Health Perspect 2001; 109 Suppl 4: 523-27.

9. Donaldson K, Tran L, Jimenez LA, Duffin R, Newby DE, Mills N, et al.. *Combustion-derived nanoparticles: a review of their toxicology following inhalation exposure.* Part Fibre Toxicol 2005; 2:10.

10. Karottki DG, Spilak M, Frederiksen M, Gunnarsen, L, Brauner EV, Kolarik B, Andersen ZJ, Sigsgaard T, Barregard L, Strandberg B, Sallsten G, Møller P, Loft S. 2013. *An indoor air filtration study in homes of elderly: cardiovascular and respiratory effects of exposure to particulate matter.* Environmental Health 2013;Vol. 12: 116.

11. Karottki DG, Bekö G, Clausen G, Madsen AM, Andersen ZJ, Massling A, Ketzel M, Ellermann T, Lund R, Sigsgaard T, Møller P, Loft S. *Cardiovascular and lung function in relation to outdoor and indoor exposure to fine and ultrafine particulate matter in middle-aged subjects.* Environ Int 2014;73:372-81.

12. Mills NL, Miller MR, Lucking AJ, Beveridge J, Flint L, Boere AJ, et al.. *Combustion-derived nanoparticulate induces the adverse vascular effects of diesel exhaust inhalation.* Eur Heart J 2011; 32: 2660-71.

13. Brauner EV, Forchhammer L, Moller P, Barregard L, Gunnarsen L, Afshari A, et al.. *Indoor particles affect vascular function in the aged: an air filtration-based intervention study*. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177:419-25.

14. Karottki D.G. Cardiovascular and respiratory health effects of exposure to particulate matter in non-smoking residents of Copenhagen. PhD thesis, April 2014.

Nyt dansk projekt om human eksponering for alternative bromerede flammehæmmere (NoFlame)

Af Marie Frederiksen[1], Katrin Vorkamp[2], Jesper Bo Nielsen[3], Lars S. Sørensen[1], Thomas F. Webster[4] og Lisbeth E. Knudsen[5]

Baggrund

I løbet af det sidste årti er der verden over indført en række forbud og begrænsninger på anvendelse af bromerede flammehæmmere af typen PBDE (polybromerede diphenylethere). Det har givet anledning til et skift i anvendelse af flammehæmmere mod andre stoffer, blandt andet ikke-regulerede bromerede stoffer. På engelsk anvendes ofte betegnelsen "novel brominated flame retardants" (NBFR) for disse stoffer, på trods af at de fleste stoffer har været på markedet i årtier, men deres anvendelse formodes at være steget efter forbuddet mod PBDEer blev indført (1). Projektet NoFlame sætter fokus på disse stoffer, hvis strukturer ses i tabel 1.

Stofferne er, ligesom de PBDE'er de erstattede, meget lipofile og har dermed potentiale for ophobning i kroppen. Man ved kun meget lidt om toksikologien for disse stoffer, men det tyder på, at bl.a. EH-TBB og BEH-TEBP er hormonforstyrrende, med effekter som bl.a. tidlig pubertet, vægtøgning samt adfærdsændringer hos rotter (3,4). Derudover er der nogle strukturmæssige ligheder med andre uønskede stoffer, f.eks. er BEH-TEBP en bromeret version af den forbudte phthalat DEHP, og DBDPE minder meget om PBDE-molekylet med ti Br-atomer (BDE-209).

[1] Statens Byggeforskningsinstitut, Aalborg Universitet
[2] Institut for Miljøvidenskab, Aarhus Universitet
[3] Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet
[4] School of Public Health, Boston University
[5] Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Enkelte undersøgelser har påvist stofferne i det ydre miljø og fundet en akkumulering i dyr (5). Man ved dog kun lidt om forekomsten af disse stoffer i indeklimaet og i mennesker, og næsten ingenting om afdampning fra materialer (6) eller eksponeringsveje. Derfor bliver der i projektet NoFlame undersøgt emission fra materialer vha. kammerforsøg, forekomst i husstøv og modermælk samt optaget over hud vha. diffusionsceller med hud.

Projektaktiviteter

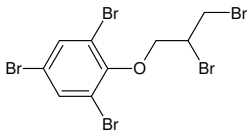
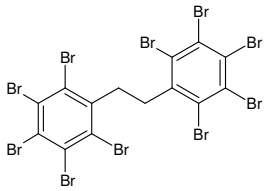
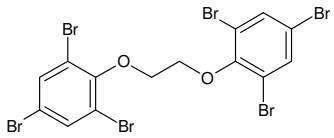
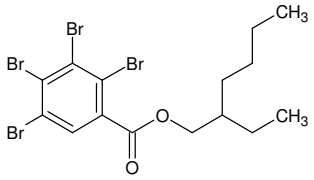
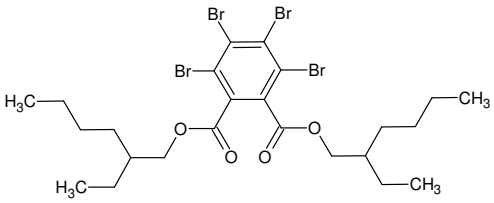
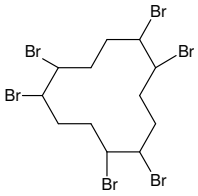
Emissionstest

Materialerne til emissionstestene er blevet udvalgt på baggrund af XRF-screening (for brom i mere end 300 produkter i byggemarkeder samt møbel-, gulv- og tekstilforretninger (7)). Ud fra screeningen blev 12 produkter udvalgt til emissionstestning. Afdampning fra byggematerialer bliver testet i klimakamre (50l Climpaq glaskamre) under konstant temperatur og luftskifte. På grund af stoffernes lave flygtighed foretages forsøgene over mindst 6 mdr. med en række prøvetagninger undervejs. Ud fra de målte koncentrationer og det givne luftskifte kan en emissionsrate beregnes.

Hudoptagsmodel

Potentialet for hudoptag som en signifikant eksponeringsvej diskuteres ofte for semi-flygtige organiske kemikalier (SVOC'er) og i særdeleshed for flammehæmmere pga. deres anvendelse indendørs og deres forekomst i husstøv og på overflader, som kan være i direkte kontakt med huden. I projektet undersøges transporten af stofferne over hud i diffusionsceller med hud fra plastikkirurgiske operationer (8). Således fås information om andelen, der transporteres over huden til receptorvæsken (blodsimulant), og hvor meget

Tabel 1. Navne, strukturer og log K_{ow} for udvalgte nye bromerede flammehæmmere.

Akronym, *fuldt navn* (alias)	**Struktur**	**Log K_{ow}** [2]
DPTE *2,3-dibromopropyl-2,4,6-tribromophenyl ether* (TBP-DBPE)		5,82
DBDPE *decabromodiphenyl ethane* (DBDE)		11,1
BTBPE *1,2-bis(2,4,6-tribromophenoxy) ethane*		8,31
EH-TBB *2-ethylhehexyl-2,3,4,5-tetrabromobenzoate* (TBB)		7,73
BEH-TEBP *bis(2-ethylhexyl)-3,4,5,6-tetrabromophthalate* (TBPH)		9,34
HBCD 1,2,5,6,9,10-hexabromocyklododecan (HBCDD)		7,92

der stoppes i hudens lag, hhv. dermis og stratum corneum/øverste epidermis.

Forekomst i husstøv og modermælk.
Pga. af de mange kilder i indeklimaet i kombination med stoffernes egenskaber findes bromerede flammehæmmere i høje koncentrationer i støv. For andre flammehæmmere er støv fundet at være korreleret med interne eksponeringsniveauer i mennesker (9,10), men man ved ikke helt, om støv er det direkte eksponeringsmedie eller en proxy for eksponering i indeklimaet.

Der findes indtil videre ingen målinger af NBFR i støv fra Danmark og heller ikke humane data. I NoFlame måles NBFR i parrede støv- og modermælkprøver, hvilket vil give nyttig information om eksponeringsniveauerne i Danmark samt give svar på, om støv også for NBFR'er er et vigtigt eksponeringsmedie eller proxy herfor.

NoFlame er finansieret af Det Frie Forskningsråd (DFF - 1333-00034) og løber over 2 år med deltagelse af fire danske universiteter samt et amerikansk.

Yderligere information:
Marie Frederiksen
mfr@sbi.aau.dk

Referencer

1. Stapleton HM, Sharma S, Getzinger G, Ferguson PL, Gabriel M, Webster TF, Blum A. *Novel and High Volume Use Flame Retardants in US Couches Reflective of the 2005 PentaBDE Phase Out*. Environ Sci Technol 2012;46:13432-9.

2. Bergman Å, Rydén A, Law RJ, de Boer J, Covaci A, Alaee M, Birnbaum L, Petreas M, Rose M, Sakai S, Van den Eede N, van der Veen I. *A novel abbreviation standard for organobromine, organochlorine and organophosphorus flame retardants and some characteristics of the chemicals*. Environ Int 2012;49:57-82.

3. Patisaul HB, Roberts SC, Mabrey N, McCaffrey KA, Gear RB, Braun J, Belcher SM, Stapleton HM. *Accumulation and Endocrine Disrupting Effects of the Flame Retardant Mixture Firemaster® 550 in Rats: An Exploratory Assessment*; J Biochem Mol Toxicol 2013;27(2):124-36.

4. Springer C, Dere E, Hall SJ, McDonnell EV, Roberts SC, Butt CM, Stapleton HM, Watkins DJ, McClean MD, Webster TF, Schlezinger JJ, Boekelheide K. *Rodent Thyroid, Liver, and Fetal Testis Toxicity of the Monoester Metabolite of Bis-(2-ethylhexyl) Tetrabromophthalate (TBPH), a Novel Brominated Flame Retardant Present in Indoor Dust*; Environ Health Perspect 2012;120(12):1711-9.

5. Vorkamp K, Bossi R, Rigét FF, Sonne C, Dietz R. *Novel brominated flame retardants and dechlorane plus in Greenland air and biota.* Environmental Pollution (in press).

6. Stubbings W, Harrad S. *Extent and mechanisms of brominated flame retardant emissions from waste soft furnishings and fabrics: A critical review*. Environ Int 2014;71:164-75.

7. Frederiksen M, Vorkamp K, Nielsen JB, Sørensen LS, Webster TF, Vazakas M, Sørensen JA, Knudsen LE. *Human exposure to novel flame retardants – from materials to humans.* Paper presented at DIOXIN2014, Madrid, Spain. http://vbn.aau.dk/files/204299549/Frederiksen_et_al._2014_Dioxi2014.pdf

8. Nielsen JB. *Efficacy of skin wash on dermal absorption: an in vitro study on four model compounds of varying solubility* Int Arch Occup Environ Health 2010;83(6):683-90.

9. Frederiksen M, Thomsen C, Frøshaug M, Vorkamp K, Thomsen M, Becher G, Knudsen LE. *Polybrominated diphenyl ethers in paired samples of maternal and umbilical cord blood plasma and associations with house dust in a Danish cohort*. Int J Hyg Environ Health 2010; 213:233-42.

10. Wu N, Herrmann T, Paepke O, Tickner J, Hale R, Harvey E, LaGuardia, M, McClean MD, Webster TF. *Human Exposure to PBDEs: Associations of PBDE Body Burdens with Food Consumption and House Dust Concentrations*. Environ Sci Technol 2007;41: 1584-89.

Abstracts fra temadagen om miljø og aldring den 9. oktober 2014

Vi lever længere, men lever vi også bedre?

Bernard Jeune, Dansk Center for Aldringsforskning, Syddansk Universitet.
BJeune@health.sdu.dk

Før 1700-tallet var alderdommen forbeholdt de få. Det var først i løbet af 1700-tallet, at dødeligheden i Europa begyndte at falde, levetiden begyndte at stige, og alderdommen ikke mere var forbeholdt de få. Tre-generations-familien var ved at sætte sig igennem, og bedsteforældre fandtes nu i alle samfundslag. Samtidig var der stor interesse for længelevere blandt den tids lærde, selvom de rapporterede aldre på disse var overdrevne. Det var kun ganske få, som dengang blev over 80 år, og sandsynligvis var det umuligt at blive 100 år før 1800.

Den danske embedsmand Luxdorph (1716-1788), som i 1780erne var formand for Videnskabernes Selskab, var en af disse lærde. På sine gamle dage indsamlede han portrætter af personer, som rapporteredes at være 80 år eller mere. Men modsat mange andre lærde fra den tid, som uden videre troede på de rapporterede aldre, så indsamlede han via biskopperne i Danmark og Norge sit eget materiale, og han undersøgte i enkelte tilfælde, om de rapporterede aldre var korrekte. Han kan derfor betragtes som vores første gerontolog.

Desværre døde han, inden han nåede at udgive sit katalog med 728 portrætter af længelevere (80+årige). Men det er nu lykkedes os stort set at rekonstruere hans samling og udgive den bog, han havde tænkt sig. Det er en enestående samling af portrætter, ikke bare af ældre mennesker fra antikken til 1700-tallet, som også indgik i mange af datidens andre kataloger og hovedsageligt bestod af portrætter på kendte mænd, men også originale portrætter af ældre danskere, som oftest var ukendte mennesker, herunder fattige kvinder.

Siden den tid afslører malede, tegnede eller fotograferede portrætter aldringens forandring. Sammenligner man de selvportrætter, som Rembrandt i 1600-tallet malede af sig selv til kort tid før han døde som 63-årig, med billeder af de længstlevende i dag, som blev næsten dobbelt så gamle, så er det tydeligt, at aldringen er i forandring. Den er langt mere plastisk og foranderlig end de tidligere opfattelser af en programmeret, uforanderlig og mekanisk nedslidningsproces, der allerede i en relativ tidlig alder aftegnede sig i ansigtet.

For første gang i historien er der i dag flere ældre i Danmark end børn og unge. Antallet af 65+årige vil stige med 50 % inden år 2050, og antallet af de 80+årige vil stige endnu mere - med 100%. I løbet af 1900-tallet steg middellevetiden fra ca. 50 år til i dag ca. 80 år og den vil sandsynligvis stige til 90 år inden for de næste årtier. Over halvdelen af danske kvinder dør i dag som 80+årige, og mange når både at blive 90 og 100 år. Fire danske kvinder er blevet over 110 år. De halvfems- og hundredårige er de aldersgrupper, som vokser kraftigst. Hvad der var en sjældenhed på Luxdorphs tid, er nu ved at blive normen. Det er en kendsgerning, at der i dag lever længelevere, der er blevet over 110 år, dvs. aldre, som trods påstande herom, aldrig tidligere har eksisteret. Billeder og fortællinger om de over 20 personer, der siden 1990, er blevet over 115 år eller mere vil blive fremlagt, herunder Jeanne Calment, der blev 122 år (verdens ældste).

Det afgørende spørgsmål er, om det er gode eller dårlige år, som lægges til livet, når levetiden øges. Et andet spørgsmål er, om den stigende alder også medfører en stigende andel af ældre, som får behov for hjælp med de daglige gøremål. Et tredje spørgsmål er, om det større antal af de ældste i dag er i en bedre eller ringere form end de færre ældste var for et par årtier siden. Nye forskningsresultater, som belyser disse spørgsmål, vil blive fremlagt og diskuteret.

Reference

Jeaune B. *Vi lever længere, men lever vi også bedre?* I: Niels Finn Christiansen, Jon Kvist, Niels Kærgaard, Klaus Petersen (eds.). På kryds og tværs i velfærdsstatens univers. Festskrift til Jørn Henrik Petersen. Syddansk Universitetsforlag 2014.

Molekulær og cellulær aldring

Vilhelm A. Bohr, National Institutes on Aging, National Institutes of Health, USA og Center for Sund Aldring, SUND, Københavns Universitet.
BohrV@grc.nia.nih.gov

For de fleste aldersassocierede sygdomme gælder det, at den største risikofaktor er aldersprocessen. Det vil sige, at hvis vi ønsker at afklare, hvad der ligger til grund for kræft eller demenssygdomme, som f.eks. Alzheimer, skal vi arbejde imod at forstå, hvad det er for processer i vores celler, der gør, at de med alderen bliver modtagelige for disse sygdomme.

Vi prøver derfor at forstå, hvordan de centrale metaboliske processer i vore celler og organisme ændres med alderen. Jeg vil diskutere nogle af de processer og hvordan de ændres med alderen og fokusere på to aspekter, nemlig at der kommer skader i vores makromolekuler, specielt det genetiske materiale DNA, og på at vores energistationer, mitokondrierne, bliver mindre funktionelle. Vi arbejder imod at finde måder at intervenere på, for eksempel kan man styrke den proces, der reparerer skader i DNA, eller man kan styrke mitokondriernes funktion. Dette er langsigtede planer, men målet er ikke så meget at forlænge levetiden som det er at forbedre livskvaliteten i den høje alder.

Aldring og kognitive funktioner

Erik Lykke Mortensen, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.
elme@sund.ku.dk

Man kan interessere sig for aldring i forhold til specifikke kognitive funktioner, som f.eks. opmærksomhed, koncentrationsevne og hukommelse, eller man kan fokusere på et individs gennemsnitlige niveau i kognitive tests. Der findes flere betegnelser for det gennemsnitlige niveau. Mest anvendt er 'intelligens', men ofte anvendes 'global kognitiv funktion', og inden for geronto-området anvendes ofte betegnelsen "kognitiv funktion' til at beskrive individuelle forskelle i det gennemsnitlige niveau i kognitive tests. Det giver mening at beregne gennemsnittet, fordi der er en tendens til, at det er de samme individer, der klarer sig godt og dårligt i forskellige kognitive tests. Intelligens beregnes således som det gennemsnitlige præstationsniveau i et batteri af forskellige kognitive tests, og det er en almindelig erfaring, at jo flere tests, der indgår i beregningen, jo mere præcis bliver estimatet af individets gennemsnitlige niveau - blandt andet fordi man på denne måde undgår, at særlige evner og færdigheder inden for bestemte områder kommer til at præge resultatet for meget.

Intelligens kan ikke måles ved fødslen, men det er sandsynligt, at vi fødes med forskelligt potentiale for intelligensudvikling. Under opvæksten og gennem barndom og pubertet sker der en fortsat kognitiv udvikling. Individuelle forskelle stabiliseres, og i ung voksenalder kan der konstateres meget stor variation i intelligens eller det gennemsnitlige præstationsniveau i kognitive tests. Intelligensfordelingen i repræsentative befolkningsudsnit er ofte tæt på en normalfordeling, men der kan defineres undergrupper i forhold til demografiske variabler som køn, skoleuddannelse, erhvervsuddannelse og socialklasse. Mange studier peger på, at intelligens ikke alene hænger sammen med uddannelse og erhvervsforløb, men også er en stærk prædiktor af både somatisk og psykisk helbred.

Fra analyser af sessionsmaterialer fra blandt andet Danmark ved man, at præstationer i kognitive tests har været stigende i flere generationer. Man kan derfor ikke vurdere aldersrelaterede ændringer i intelligens eller kognitiv funktion ud fra tværsnitsundersøgelser, idet tilsyneladende aldersforskelle kan skyldes generationsforskelle (som blandt andet kan skyldes

stigende uddannelsesniveau). Det er derfor almindeligt anerkendt, at vurdering af aldersrelaterede ændringer i kognitiv funktion forudsætter længdesnitsundersøgelser, hvor de samme individer undersøges på forskellige tidspunkter gennem livsforløbet. Herhjemme er den mest omfattende undersøgelse baseret på en kohorte af individer født i 1914 og i 1964 bosiddende i Glostrup og omegn. Kohorten blev oprindelig undersøgt i 1964, da deltagerne var 50 år gamle, og den er siden fulgt med 5-10 års mellemrum helt op til 95 års alderen.

Undersøgelserne viser, at der i 50- og 60-årsalderen sker forholdsvis få ændringer i resultaterne af intelligensprøver, men at ændringerne accelererer i 70- og 80-årsalderen. Ændringerne er størst i ikke-sproglige funktioner, medens sproglige funktioner kan bevares højt op i alderen. Dette mønster har vist sig typisk ved kognitiv testning af ældre, som klarer sig dårligt i tests, der primært afhænger af hjernens aktuelle tilstand (gælder mange ikke-sproglige tests), og som klarer sig godt i tests, der primært afhænger af hjernens livshistorie (gælder mange sproglige tests).

Det viser sig, at der er meget store individuelle forskelle i, hvor meget intelligens eller det gennemsnitlige præstationsniveau ændrer sig med alderen. I Glostrupmaterialet kan man således se, at de mest velbevarede stort set ikke ændrer niveau fra 50 til 80 år, medens de mest alderssvækkede går fra et niveau svarende til normalbegavelse til et niveau, der ligger tæt på mental retardering. Trods de store individuelle forskelle i aldersrelaterede ændringer ændres et individs relative indplacering i forhold til jævnaldrende sig forholdsvis sjældent dramatisk, og kognitiv funktion er i denne forstand overraskende stabil gennem den sidste halvdel af tilværelsen. Dette skyldes måske først og fremmest, at aldersrelaterede ændringer på de fleste alderstrin ikke er særligt store i forhold til de meget store individuelle forskelle, der findes hos yngre individer i f.eks. 20-årsalderen.

For at forstå individuelle forskelle i kognitiv aldring er det afgørende at identificere prædiktorer for ændringer i kognitiv funktion. Den generelle erfaring er imidlertid, at det er forholdsvis nemt at identificere prædiktorer for kognitiv udvikling i barndom og ungdom, medens det har vist sig vanskeligere at identificere prædiktorer for aldersrelaterede ændringer. Dette kan i nogen grad skyldes, at ændringerne ikke er særligt store før højt op i alderen, men det skyldes også basale metodeproblemer. Måling af aldersrelaterede ændringer forudsætter principielt, at man kan sammenligne kognitiv funktion i ung voksenalder med kognitiv funktion på senere alderstrin. I mange tilfælde har man imidlertid kun ét mål for kognitiv funktion på et sent tidspunkt i tilværelsen, hvilket betyder, at man let kan forveksle individuelle forskelle, som allerede var til stede, da individerne var langt yngre, med effekter af alder. Undersøgelserne fra Glostrup giver mulighed for at sammenligne præstationerne i 50-årsalderen med præstationer på senere alderstrin. Her viser det sig, at det er lettere at finde prædiktorer af individuelle forskelle i 50-årsalderen, end det er at identificere konsistente prædiktorer af ændringer i kognitiv funktion i de følgende 40 år.

Der findes en del undersøgelser af miljøfaktorers betydning for kognitiv aldring. Det gælder både det psykosociale miljø (f.eks. stress og socialt netværk) og det fysiske miljø (f.eks. bly, kviksølv, organiske opløsningsmidler). Undersøgelser af disse forhold skal vurderes kritisk i forhold til, om en miljøfaktor har indflydelse på aldersrelaterede ændringer eller måske snarere påvirker den kognitive udvikling tidligere i livet. Dertil kommer, at det i nogle tilfælde kan være afgørende at skelne mellem akutte og varige virkninger, hvilket herhjemme kan have spillet en rolle i debatten om organiske opløsningsmidler i 1980erne.

Reference

Mortensen EL. *Det aldrende intellekt. I: L. Larsen: Gerontopsykologi - det aldrende menneskes psykologi,* 63-93, Aarhus Universitetsforlag, Aarhus 2007.

Miljøkemikalier og tidlig aldring

Marta Axelstad, Louise Krag Isling, Pernille Jacobsen, Sofie Christiansen, Karen Mandrup, Julie Boberg, Ulla Hass. DTU Fødevareinstituttet, Afdeling for Toksikologi og Risikovurdering.
maap@food.dtu.dk

I den regulatoriske testning af kemiske stoffer undersøges effekter sent i livet meget sjældent - og det bliver normalt aldrig gjort i forsøg, hvor forsøgsdyrene har været udsat for testkemikaliet under udviklingen. Formålet med dette projekt var at undersøge, om man i rotter, som før og lige efter fødslen blev udsat for en blanding af hormonforstyrrende stoffer, ville se øget risiko for alvorlige effekter sent i livet.

Blandingen, som dyrene blev udsat for, indeholdt 13 hormonforstyrrende stoffer. Otte af stofferne var primært anti-androgene, og indeholdt phthalaterne di-n-butyl phthalat (DBP) og di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) samt pesticiderne vinclozolin, prochloraz, procymidon, linuron, epoxiconazol og pesticidmetabolitten p,p'-DDE. Blandingen indeholdt også 4 østrogene stoffer, nemlig UV-filtrene octyl methoxycinnamat (OMC) og 4-methylbenzylidencamphor (4-MBC), samt bisphenol A (BPA), butylparaben. Ydermere indeholdt blandingen det smertestillende lægemiddel paracetamol, som også kan virke anti-androgent. Dosisniveauerne var 150 og 450 gange højere end de niveauer, mennesker kan udsættes for. De højere doser blev brugt for at tage højde for de metaboliske forskelle mellem rotter og mennesker, idet der generelt ses lavere blodniveauer hos rotter end hos mennesker, udsat for samme eksterne dosis. I forsøget var der fire grupper med 14 drægtige hunner i hver; en kontrolgruppe, to doser af hele blandingen (Mix150 og Mix450) og en dosis med en blanding af kun de ni anti-androgene stoffer (Mix450A), altså uden OMC, 4-MBC, BPA og butylparaben.

Blandingerne blev givet til drægtige og diegivende hunrotter, og deres afkom blev løbende undersøgt for effektmål, som kan blive påvirket af hormonforstyrrende stoffer. Afkommet blev beholdt til de var 1½ år gamle for at undersøge effekter i alderdommen. Hos hun-afkommet i Mix450 og Mix450A grupperne sås i en alder af 12 måneder færre dyr med regelmæssig østruscyklus end i kontrolgruppen. Dette tyder på, at eksponeringen under udviklingen førte til tidligere reproduktiv aldring (menopause) hos de eksponerede dyr. Hos 15 mdr. gamle hanrotter sås et nedsat antal sædceller i Mix450 og i Mix 450A grupperne og muligvis også i Mix150 gruppen. Eftersom sædcelleantallet ikke blev undersøgt hos yngre dyr, kan det ud fra dette forsøg ikke afgøres, om effekten på sædkvalitet kun var til stede i gamle dyr, eller om den også ville have været til stede hos unge voksne hanner. En øget forekomst af epithelial degeneration blev set i bitestiklerne fra hanner i Mix450 gruppen. Dette kunne være en markør for tidligere aldring hos eksponerede hanner. Der blev også fundet en øget forekomst af tumorer i hypofysen i Mix450A gruppen. Kontrolgruppen havde dog muligvis en usædvanligt lav forekomst af disse tumorer, og resultatet hos de eksponerede dyr kan derfor kun give grundlag for en mistanke om effekt. Der blev også fundet histologiske forandringer i prostata (øget forekomst af atypisk hyperplasi og lavere forekomst af epithelial atrofi) i Mix450A gruppen, hvilket kan tyde på en ændring af de aldersbetingede effekter på prostata fra atrofi hen imod hyperplasi. Dette kan relateres til en mulig øget risiko for prostatakræft.

Konklusionen fra forsøget var, at udsættelse af rotter for en blanding af hormonforstyrrende stoffer under udviklingen gav langvarige effekter, såsom tidligere menopause og lavt sædcelleantal samt muligvis øget risiko for tumorer i hypofyse og prostata (Isling et al 2014). Udsættelsen førte også til effekter, som kunne ses tidligt i livet, såsom øget antal brystvorter og nedsat vægt af prostata. De fundne effekter i de gamle dyr understreger tydeligt, at effekter tidligt i livet kan være et signal om mere alvorlige effekter senere.

Reference

Isling LK, Boberg J, Jacobsen PR, Mandrup KR, Axelstad M, Christiansen S, Vinggaard AM, Taxvig C, Kortenkamp A, Hass U. *Late life effects on rat reproductive system after developmental exposure to mixtures of endocrine disrupters.* Reproduction 2014;147(4):465-76.

Sol og hudens ældning

Hans Christian Wulf, Dermato-Venerologisk Afd. Bispebjerg Hospital, Københavns Universitet.
h.wulf@regionh.dk

Sol og anden ultraviolet stråling giver anledning til skader på biologisk væv. Det er især solens korte bølgelængder (UVB), der giver anledning til skader, der tiltager med alderen.

I Danmark starter solspektret ved ca. 295 nm om sommeren og ved ca. 305 nm om vinteren. Denne forskel har meget stor biologisk betydning, da skaden aftager kraftigt for bølgelængder større end 300 nm. De første synlige hudforandringer begynder allerede i barndommen og ses som fregner eller permanente solpletter, der er udtryk for at huden har fået større UV-dosis end den tåler. Senere i livet bliver rynkedannelsen åbenbar, den fremkommer som resultat af UV-bestrålingens skader i læderhudens elastiske og kollagene fibre.

Hovedproblemet er, at UV-stråling skader DNA i overhudens celler, og dette kan føre til provokation af hudkræft.

Hudkræft, der udgår fra pigmentcellerne, kaldes modermærkekræft og provokeres ofte hos yngre voksne, der har haft mange solforbrændinger, har mange urolige modermærker og som har meget lys hud. Der er ca. 2.000 tilfælde om året i DK. I modsætning hertil kommer forstadier til almindelig hudkræft, der opstår i de almindelige hudceller senere i livet som resultat af akkumuleret stråling gennem livet. Disse forstadier kaldes aktiniske keratoser og er rødlige, ru pletter, der med tiden bliver fortykkede. Hyppigheden af den almindelige hudkræft stiger eksponentielt med alderen, og der menes at være ca. 30-40.000 af disse på årsbasis i DK.

På den positive side skal nævnes det betydelige velvære, som mange oplever ved at opholde sig i solen, samt D-vitamindannelsen, der primært sker i huden. Den positive effekt går overvejende på opretholdelse af knoglesundheden, medens D-vitamin ikke er af dokumenteret betydning for de skadelige effekter i huden forårsaget af UV-stråling.

Fysisk funktion som markør for tidlig aldring. Livsforløbets betydning for fysisk funktion med særligt fokus på mulighederne i en dansk livsforløbskohorte, Copenhagen Aging and Midlife Biobank

Rikke Lund, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.
rilu@sund.ku.dk

Fysisk funktion målt midt i livet, som for eksempel håndgrebsstyrke og antal gange, man kan rejse og sætte sig fra en stol i et givet tidsrum, er velkendte risikofaktorer for fremtidig fysisk funktion, kognitiv funktion, andre helbredsproblemer og dødelighed blandt ældre. Derfor er det af forebyggelsesmæssig interesse at identificere risikofaktorer for lav fysisk funktion midt i livet. Der er nogen evidens for at faktorer tidligt i livet som vækst og sociale forhold har indflydelse på senere fysisk funktion. Disse fund er primært baseret på livsforløbsstudier fra Storbritannien i kohorter født midt i det 20. århundrede. Det er derfor af væsentlig forskningsmæssig og samfundsmæssig interesse at undersøge, om nogle af de samme sammenhænge kan genfindes i en nordisk velfærdsstat som den danske.

Ved Københavns Universitet har vi etableret Copenhagen Aging and Midlife Biobank, der er baseret på tre tidligere større befolkningsundersøgelser, hvoraf to har været fulgt siden deres fødsel i hhv. 1953 og 1959-61. I perioden 2009-11 indsamledes blandt andet detaljeret information om deltagernes fysiske funktion

ved en række fysiske tests. Dette righoldige datamateriale giver mulighed for at studere samspillet mellem tidlige og senere sociale, biologiske og psykosociale faktorer i forhold til niveauet af fysisk funktion i 50-60-årsalderen blandt danske kvinder og mænd. I foredraget vil CAMB som forskningsressource samt mulighederne og de igangværende projekter blive præsenteret.

Nyeste viden om lys, mørke og risiko for brystkræft vil blive præsenteret.

Luftforurening og aldring - øget følsomhed og mulig årsag

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

WHO estimerer, at luftforurening årligt koster 7 mill. mennesker livet, hvor ca. halvdelen er knyttet til udeluft og halvdelen til indendørs brug af fast brændsel og med et overlap på ca. 1 mill. En meget stor del af udeluftens skadevirkning er knyttet til hjerte- og lungesygdomme med betydelig øget følsomhed med alderen. I befolkningsundersøgelser af korttidseffekter i form af daglige symptomer, indlæggelser eller død af især disse lidelser, i forhold til udsving i daglige niveauer af luftforurening i området, udviser ældre typisk væsentligt stejlere dosis-responssammenhænge. Da deres risiko i forvejen er højere, er den absolutte risiko knyttet til luftforurening særligt høj. Den særlige følsomhed støttes af, at ældre i eksponerings- og interventionsforsøg med luftfiltrering viser større effekter på bl.a. kredsløbsfunktioner end yngre. Ældre er også langt mere følsomme for daglige temperaturudsving, specielt mht. hjerte-kar-sygdomme, som især øges af kulde, lungesygdomme øges i varme i Danmark.

Det er en efterhånden velunderbygget hypotese, at eksponering for luftforurening kan medføre systemisk inflammation og oksidativt stress som vigtige mekanismer for hjerte-karsygdomme og diabetes. Netop disse mekanismer er involveret i mange aldringsprocesser, ikke mindst i hjernen, tab af fysiologisk kapacitet (udover lungefunktion), autoimmune sygdomme, aldring i huden og meget mere, som alt sammen kan mistænkes for at forværres af luftforurening. Der har hidtil været begrænset fokus på om luftforurening også er vigtig for sådanne aldringsprocesser, men i de sidste år er der i internationale studier kommet tiltagende evidens for at udsættelse for luftforurening er associeret med faldende kognitiv funktion. I et igangværende kohortestudie (Copenhagen Aging and Midlife Biobank) undersøges bl.a. sammenhænge mellem kognitiv funktion, fysiologisk kapacitet, inflammation og lungefunktion med udsættelse for luftforurening. Eksponering vurderes i hjemmet ud fra et detaljeret spørgeskema om indeklimaforhold og i udeluften på kort sigt ud fra målinger på bybaggrundsmålestationen i København og på langt sigt ved modelberegning i forhold til adressen.

Set på internet

Rapporter

Biomarkører

Micronuclei in human peripheral lymphocytes: Mechanistic origin and use as a biomarker of genotoxic effects in occupational exposure. Disputats, Finnish Institute of Occupational Health, 2014.
http://www.ttl.fi/en/publications/Doctoral_Dissertations/Pages/Micronuclei_in_human_peripheral_lymphocytes.aspx

Forskning

Research and Innovation Indicators 2014, Uddannelses- og Forskningsministeriet, november 2014.
http://ufm.dk/publikationer/2014/research-and-innovation-indicators-2014

Ikke-ioniserende stråling

Environmental electromagnetic fields: interference with cardiac pacemakers and implantable cardio-verter-defibrillators. Disputats, Finnish Institute of Occupational Health, 2014.
http://www.ttl.fi/en/publications/Doctoral_Dissertations/Pages/Environmental_electromagnetic_fields.aspx

Kemiske stoffer

The intake of acrylamide, nitrate and ochratoxin A in people aged 7 to 69 living in the Netherlands, RIVM, oktober 2014.
http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:261750&type=org&disposition=inline&ns_nc=1

Screeningsundersøgelse af udvalgte PFAS forbindelser som jord- og grundvandsforurening i forbindelse med punktkilder, Miljøstyrelsen, oktober 2014.
http://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2014/10/978-87-93178-96-0.pdf

13th Report on Carcinogens, 2014. U.S. Department of Health and Human Services, 2014.
http://www.niehs.nih.gov/news/newsroom/releases/2014/october2/index.cfm

Luftforurening

Danish emission inventory for hexachlorobenzene and polychlorinated biphenyls, Scientific Report No 102, Danish Centre for Environment and Energy, Aarhus University, 2014.
http://dce2.au.dk/pub/SR103.pdf

Partikelforurening og helbredseffekter i Roskilde Kommune. Videnskabelig rapport nr. 107, Nationalt Center for Miljø og Energi, Aarhus Universitet, 2014.
http://dce2.au.dk/pub/SR107.pdf

Abstracts og præsentationer

10.-11. december 2013: Chemical mixtures: challenges for research and risk assessment, ANSES, Paris. Præsentationer:
https://www.anses.fr/en/content/chemical-mixtures-challenges-research-and-risk-assessment

3.-5. april 2013: INRS Occupational Health Research Conference 2013: Occupational Allergies, Nancy, Frankrig. Præsentationer:
http://poolo.kermeet.com/Data/kmewev/block/F_caa6bf3c4409807fecc9b4b61e6e237e5170feed78239.pdf

18.-21. juni 2013: 23rd Conference on Epidemiology in Occupational Health, Utrecht, Holland. Abstracts:
http://www.epicoh2013.org/rsc/pdf/EPICOH2.0.13-Abstract_Book.pdf

21.-26. juli 2013: 32nd International Symposium on Free Radicals, Potsdam, Tyskland. Abstracts:
http://www.freeradicals2013.de/wordpress/scientific-programme/index.html

15.-19. september 2013: Campylobacter, Helicobacter, and Related Organisms, Aberdeen, Skotland. Abstracts:
http://jmm.sgmjournals.org/content/62/Pt_9/suppl/DC1

11.-13. februar 2014: International Conference on Monitoring and Surveillance of Asbestos-Related Diseases, Espoo, Finland. Præsentationer:
http://www.ttl.fi/en/international/conferences/helsinki_asbestos_2014/pages/default.aspx

20.- 21. marts 2014: Risk, Perception, and Response Conference, Boston MA. Præsentationer:
http://www.hsph.harvard.edu/hcra/risk-perception-and-response-conference/conference-agenda-and-papers/

24.-28. marts 2014: Air Quality 2014, Garmisch-Partenkirchen. Proceedings:
http://www.airqualityconference.org/proceeding

23.- 26. april 2014: 7th International Nanotoxicology Congress, Antalya, Tyrkiet. Abstracts:
http://cld.bz/9lNdWat#IV-V

13.-16. maj 2014: 3rd Workplace and Indoor Aerosols Conference, Wroclaw, Polen. Abstracts:
http://www.iitd.pan.wroc.pl/aerosols2014/ConferenceProgram.html

15.-19. juni 2014: AIRMON 2014:Symposium on Air Monitoring and Biomonitoring, Marseille, Frankrig. Abstracts:
http://www.atoutcom.com/airmon2014/resumes.pdf

24.-26. juni 2014: Challenges for Occupational Epidemiology in the 21st Century, Chicago, USA. Abstracts:
http://epicoh2014.uic.edu/oemed-2014-102362.pdf

10.-14. august 2014: 13th International Congress on Pesticide Chemistry, San Francisco. Abstracts:
http://www.iupac2014.org/

24.-28. august 2014, ISEE 2014 Seattle, Washington, USA. Abstracts:
http://www.jrb-pro.com/isee/byday.php

Kommende møder og kurser i Danmark

DHI kurser
http://tox.dhi.dk/Courses.aspx

SBI-kurser
http://www.sbi.dk/arrangementer/efteruddannelse-i-byggeri-kurser-hos-sbi

Forelæsninger i toksikologi, se NFAs hjemmeside.
http://www.arbejdsmiljoforskning.dk/da/nyheder

21.-23. januar 2015: Eleventh International Conference on Environmental, Cultural, Economic and Social Sustainability.
http://onsustainability.com/the-conference

28.-29. januar 2015: Biodiversitetssymposiet 2015.
http://bios.au.dk/videnudveksling/til-myndigheder-og-saerligt-interesserede/fagdatacentre/fdcbiodiversitet/temadage/

26.-30. april 2015: 8th Copenhagen Workshop on Endocrine Disrupters.
http://www.reproduction.dk/cow2015/index.html

Kalender 2015

Der kan linkes til møder og konferencer via adressen:
http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html

Januar

21.-23. januar: Eleventh International Conference on Environmental, Cultural, Economic & Social Sustainability, København.

24.-25. januar: 4th International Conference on Climate Change and Humanity (ICCCH 2015) will be held in Taipei, Taiwan.

26.-27. januar: ICEPPHI 2015 - International Conference on Environmental Pollution, Public Health and Impacts, Istanbul, Tyrkiet.

Februar

4.-6. februar: CEHN 2015 Research Conference: children food and environment, Austin, Texas.

8.-9. februar: International Conference on Food and Environmental Sciences (ICFES 2015), Rangoon, Burma.

14.-15. februar: 6th International Conference on Environmental Science and Development, Amsterdam, Holland.

23.-24. februar: ICAPC 2015 - International Conference on Air Pollution and Control, Paris, Frankrig.

Marts

8.-11. marts: International conference on emerging infectious diseases, Atlanta, Georgia, USA.

12.-13. marts: NOSA-FAAR symposium, Kuopio, Finland.

18.-21. marts 2015: 16th World Congress on human reproduction, Berlin.

April

4.-7. april: Toxicology and Risk Assessment Conference, Cincinnati, Ohio, USA.

12.-15. april: International congress on safety of engineered nanoparticles and nanotechnologies, Helsinki, Finland.

26.-30. april: Microbiology 2015 - Health and Environment, Israel.

Maj

4.-5. maj: 5th International Symposium on Ultrafine Particles (UFP-5), Bruxelles.

4.-8. maj: 34th International Technical Meeting on Air Pollution Modelling and its Application, Montpellier, Frankrig.

6.-9. maj: Work, Stress and Health 2015: Sustainable Work, Sustainable Health, Sustainable Organisations, Atlanta, GA, USA.

8.-9. maj: II International Conference of Alternatives to Animal Experimentation, Lissabon, Portugal.

11.-14. maj: 10th Annual International Symposium on Environment, Athen, Grækenland.

11.-16. maj: Environmental Endocrine Disruptors. An Integrated Perspective from Wildlife to Human Health, Lucca, Italien.

12.-15. maj: ECCA 2015 - European Climate Change Adaptation Conference, København.

17.-21. maj: 3rd International symposium on the environmental dimension of antibiotic resistance, Wernigerode, Tyskland.

25.-27. maj: NIVA: Contemporary Issues in Occupational Chemical Safety, Sigtuna, Sverige.

31. maj - 5. juni: 31st International Congress on Occupational Health, Seoul, Sydkorea.

Juni

1.-3. juni: Air Pollution 2015, València, Spanien.

2.-4. juni: Urban Transport 2015, València, Spanien.

7.-11. juni: 6th Congress of the European Microbiologists, Maastricht, Holland.

10.-13. juni: 21st International Interdisciplinary Conference on the Environment, San Juan, Puerto Rico, USA.

27. juni - 1. juli: INA-15, Montreal, Canada.

28. juni - 1. juli: 19th ETH-Conference on Combustion Generated Nanoparticles, Zürich, Schweiz.

Juli

10.-11. juli: Genetic Toxicology at the Crossroads: From Qualitative Hazard Evaluation to Quantitative Risk Assessment. A satellite workshop for the EEMS 2014 Annual Meeting, Lancaster, UK.

19.-23. juli: World Congress on Risk 2015, Singapore.

26.-31. juli: Gordon Research Conference: Radiation and Climate, Lewiston, ME, USA.

2.-7. august: Gordon Research Conference: Atmospheric Chemistry, Waterville Valley, NH, USA.

4-6. august: 3rd International conference on Epidemiology and Emerging diseases, Valencia, Spanien.

8.-9. august: Gordon Research Seminar: Cellular & Molecular Mechanisms of Toxicity: Advanced In Vitro Models in Mechanistic Toxicology, Andover, NH.

9.-14. august: Gordon Research Conference: Cellular & Molecular Mechanisms of Toxicity: Mechanistic Toxicology: The Path Forward, Andover, NH.

30. august - 3. september: ISEE 2015 Addressing environmental health inequalities, Sao Paulo, Brasilien.

September

2.-4. september: Energy and Sustainability 2015, Medellin, Colombia.

6.-11. september: European Aerosol Conference (EAC 2015), Milano, Italien.

13.-16. september: 51st Congress of the European Societies of Toxicology: Bridging Sciences for Safety, Porto, Portugal.

20.-23. september: Power of Fungi and Mycotoxins in Health and Disease, Sibenik, Kroatien.

23.-25. september Niva: Environmental Intolerances, Hotel Marienlyst, Helsingør.

23.-26. september: Central European Symposium on Antimicrobials and Antimicrobial Resistance (CESAR2015), Sibenik, Kroatien.

Oktober

1.-2. oktober: Science for the environment conference 2015, Aarhus.

6.-10. oktober: XIII World Allergy Congress Seoul, Sydkorea.

Kalender 2016

4.-7. september: 52nd European Congress of the European Societies of Toxicology, Istanbul, Tyrkiet.

14.-17. september: 13th Congress of the European Society of Contact Dermatitis, Manchester, UK.

6.- 10. november: The XIV International Congress of Toxicology, Merida, Mexico.

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
e-mail hib@sst.dk

http://miljoogsundhed.sst.dk

også hvis du bare har en god idé!