

---

# miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Formidlingsblad 21. årgang, nr. 3, dec. 2015

---

Læs om

[status for forskning i nanosikkerhed](#)

[ny screeningsmetode for brystkræftfremkaldende kemikalier](#)

[om Filaggrin og hudens reaktion på irriteranter](#)

[abstracts fra temadag om miljø og reproduktion](#)

Se også

[Kalender 2016](#)

---

---

## Indhold

Hvor langt er vi nået? Status over forskning i nanosikkerhed .....	3
Ny screeningsmetode til identifikation af brystkræftfremkaldende kemikalier .....	13
Filaggrin og hudens reaktion på irriteranter - Epidemiologisk og eksperimentelle studier .....	18
Abstracts fra temadagen om miljø og reproduktion den 22. oktober 2015 .....	22
Set på internet.....	28
Kalender 2016 .....	30

## Miljø og sundhed

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

## Udgives af:

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

## Redaktion:

Ulla Vogel (ansv)  
Tina Kold Jensen  
Hilde Balling

21. årgang, nr. 3, december 2015.

Eftertryk mod kildeangivelse.

ISSN elektronisk 1601-4146  
<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms1503.pdf>

## Året, der gik

2015 har været et særdeles produktivt år for formidlingsbladet. Der er publiceret 2 ordinære numre samt et temanummer i forbindelse med temadagen "Hvordan forudsiger vi kemikaliers toksicitet hos mennesker?" i april 2015.

Det kan kun lade sig gøre, fordi så mange forskere inden for området miljø og sundhed har haft lyst til at skrive artikler på dansk sideløbende med publicering i internationale tidsskrifter.

I dette nummer har Ulla Vogel og kolleger fra Dansk Center for Nanosikkerhed udarbejdet en status for forskning i nanosikkerhed. Der er tale om, ikke blot en lærerig, men også en spændende indføring i et forskningsområde, der har enorm stor betydning set i lyset af den hurtige udvikling inden for nanoteknologien.

Tine Kopp og Ulla Vogel skriver historien bag design af en ny screeningsmetode, der kan anvendes til at screene for, om opløsningsmidler forårsager brystkræft via den samme mekanisme som alkohol. En spændende historie og et vigtigt resultat i forebyggelsen af arbejdsbetinget kræft.

Josephine Bandiers ph.d. projekt omhandler filaggrin og hudens reaktion på irriteranter. Filaggrin er et protein i overhuden, der har betydning for hudens egen fugtighed. Filaggrinmutationer findes hos ca. 9 % af befolkningen og medfører, at huden bliver mere tør, og dermed øges risikoen for at udvikle arbejdsbetinget eksem.

Tak til alle jer, der har medvirket til et produktivt år for det blå blad.

God jul til jer og til alle bladets læsere.

Hilde Balling

---

---

## Hvor langt er vi nået? Status over forskning i nanosikkerhed

*Af Karin S. Hougaard, Trine Berthing, Sarah Søs Poulsen, Kirsten Kling, Søren Thor Larsen, Asger W. Nørgaard, Kristina B. Knudsen Ismo K Koponen Per A Clausen, Keld A Jensen, Håkan Wallin og Ulla Vogel, Dansk Center for Nanosikkerhed, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, København.*

---

**Nanoteknologi blev skudt i gang i starten af 1990'erne, og nanotoksikologien fulgte efter i 00'erne. Her 15 år senere er vi blevet meget klogere. Vi ved, det er farligere at indånde partikler i nanostørrelse sammenlignet med større partikler med samme kemiske sammensætning pr. masseenhed. Således udgør de frie partikler det største problem, og de findes hovedsagligt i produktion af de produkter, som indeholder nanomaterialerne. Vi har ingen sikker viden om udbredelse af nanomaterialer i dansk produktion. Fra arbejdspladsmålinger ved vi, at der håndteres nanomaterialer på danske arbejdspladser, og at danske arbejdstagere eksponeres for nanomaterialer. Det danske arbejdsmarkedssystem er i gang med at håndtere udfordringen, ikke mindst på basis af resultaterne fra Dansk Center for Nanosikkerhed.**

Nanoteknologi er et strategisk vækstområde for Danmark. Udfordringen er at sikre, at den teknologiske og industrielle udvikling går hånd i hånd med et sikkert miljø og ikke mindst et sikkert arbejdsmiljø. Udsættelse for nanomaterialer, dvs. partikler som i mindst en dimension er mindre end 100 nanometer, udgør en potentiel helbredsrisiko. National og international forskning har vist, at indånding af nanopartikler er farligere end indånding af tilsvarende masse af større partikler - selvom partiklerne har samme kemiske sammensætning. Det gælder især uopløselige stoffer, som ellers har en lav toksicitet.

Der udvikles hele tiden nye nanomaterialer. Nanomaterialerne kan varieres i det uendelige ved at variere f.eks. partikelstørrelse, form,

kemisk sammensætning og overfladebelægning. Det kan lede til et uoverskueligt antal forskellige partikler - f.eks. anslås det, at der eksisterer mere end 50.000 forskellige kulstof-nanorør. Derfor er det essentielt at kunne forudsige helbredsskadelige effekter på basis af materialets fysisk-kemiske egenskaber, så man ikke skal teste farligheden hver gang et nyt nanomateriale bliver introduceret på markedet.

De senere år er der kommet mere og mere fokus på, at kemi i vores omgivelser skal være sikker. Det har betydet, at vi i dag omgås mange forskellige farlige stoffer i vores hverdag og i arbejdsmiljøet på en måde, så de ikke udgør en risiko for vores helbred. Det er derfor en vigtig konkurrenceparameter for både små og store og virksomheder at kunne håndtere nanomaterialer sikkert i arbejdsmiljøet, og at kunne foretage fremtidssikrede investeringer i produktionsapparatet.

Dansk Center for Nanosikkerhed har til formål at generere og hjemtage viden til sikker håndtering af nanomaterialer på danske arbejdspladser. En holdbar risikovurdering fremkommer, når en fagligt velbegrunnet vurdering af eksponering kombineres med sikker viden om de helbredsskader, der kan opstå ved udsættelse for forskellige niveauer af nanomaterialer. I denne artikel vil vi give en status over den nuværende viden om nanosikkerhed.

### Hvad er 'nanomaterialer' ?

Det er vigtigt at have en entydig definition af nanomaterialer, så virksomheder alene ud fra definitionen kan afgøre om et materiale er et nanomateriale. EU har lavet en definition af

### RAMME 1: Hvad er nanomaterialer?

EU definerer nanomaterialer således: Et nanomateriale er et naturligt stof, et biprodukt eller et industrielt fremstillet materiale, der indeholder frie, agglomererede (løst sammenbundne) eller aggregerede (stærkt bundne eller sammenkittede) partikler, hvor mindst 50 % af partiklerne har mindst én dimension i området 1-100 nanometer. Kilde: Faktaark 63, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

nanomaterialer (se ramme 1), og forskere fra NFA medvirkede. Nanopartikler, nanoflager og nanorør betegnes normalt under et som "nanomaterialer". Nanomaterialer er kendetegnet ved at have en størrelse på mindre end 100 nm i mindst en dimension. Nanomaterialer består som udgangspunkt af et enkelt kemisk stof, f.eks. kulstof eller  $\text{TiO}_2$  (se figur 1 og 2). Da de typisk fremstilles for at indgå i en vare eller et produkt (f.eks. i maling eller kompositplast), modificerer man ofte nanomaterialets overflade for at opnå bestemte, ønskede tekniske egenskaber (1). For hver grundlæggende type af nanomaterialer kan der således findes en række forskellige specialdesignede kemiske varianter med forskellige tekniske egenskaber, men også med potentielt forskellige toksiske egenskaber. Eksempelvis findes der mange forskellige nanopartikler med en "kerne" af titaniumdioxid ( $\text{TiO}_2$ ), der så adskiller sig fra hinanden med hensyn til størrelse, krystalstruktur, og overfladebelægning.

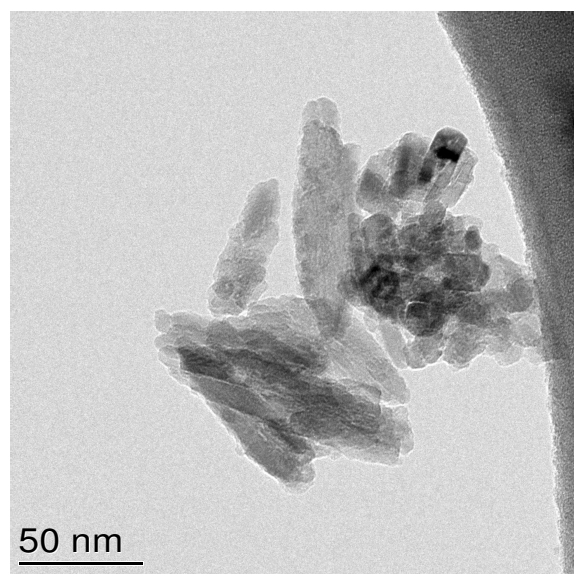
### Størst eksponering for nanomaterialer i arbejdsmiljøet

Der er usikker viden om, i hvilken udstrækning danskere bliver udsat for nanomaterialer i deres dagligdag og på arbejde. Man ved ikke, hvor mange danske virksomheder der i dag håndterer nanomaterialer. NFA har dog dokumenteret, at der findes virksomheder i Danmark, der håndterer nanomaterialer, og at der finder eksponering sted (2). En rapport fra Miljøstyrelsens indsats 'Bedre Styr på Nano' konkluderede, at danske forbrugere også kan være udsat for nanomaterialer (3). Dog er niveauerne gennemgående lavere end i

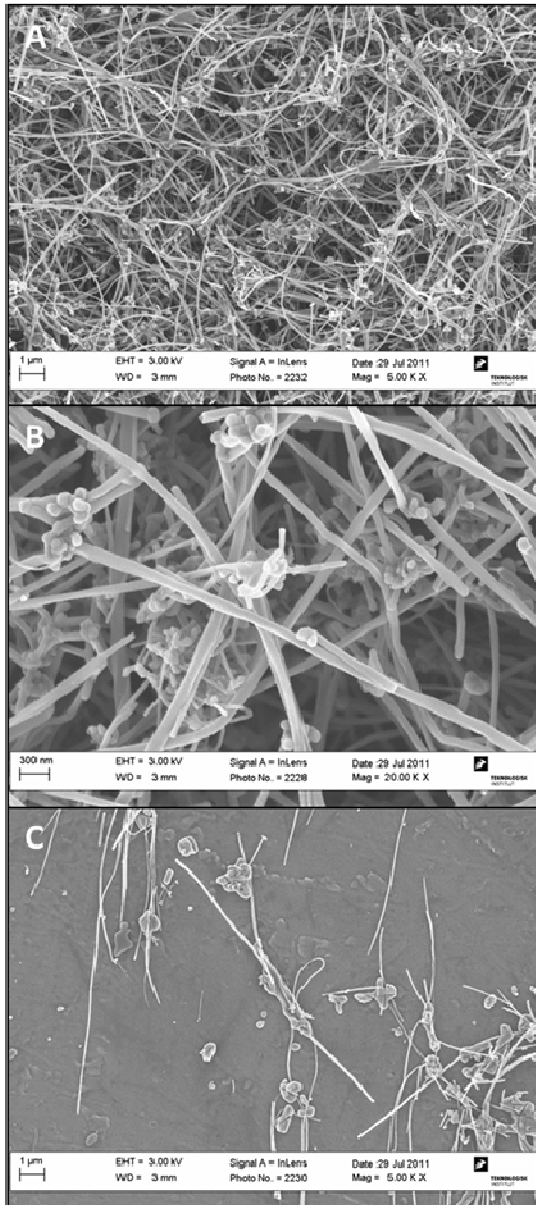
arbejdsmiljøet. Den danske arbejdsstyrke kan blive eksponeret for nanomaterialer, ikke blot i deres rene form (4), men også fra støv, der frigøres under bearbejdning af materialer, som indeholder nanomaterialer (5,6). Forskning fra NFA har dog vist, at støv fra maling, som indeholder nanomaterialer, giver samme effekter ved lungeeksponering som støv fra konventionel maling (7,8).

### Størst effekt af indånding

De fleste studier finder, at nanopartikler ikke optages gennem intakt hud. Et meget veludført studie fra Australien rapporterede, at små mængder af zink fra solcreme med nanopartikler af zinkoxid kunne genfindes i blod og urin fra frivillige forsøgspersoner, som brugte solcremen under solbadning. Studiet kunne imidlertid ikke afgøre, om zinken blev optaget gennem huden som frie zinkioner eller som zinkoxid nanopartikler (9).



Figur 1: Billede af nanopartikel af titaniumdioxid (UV-titan L-181), taget ved transmissionselektronmikroskopi af Keld Alstrup Jensen fra det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (1). Partiklernes er mindre end 100 nanometer og de kan dermed klassificeres som nanopartikler i henhold til EUs definition (se ramme 1). Gengivet med tilladelse fra Particle and Fibre Toxicology.



Figur 2. Billeder af flervæggede kulstofnanorør (Mitsui 7, Hadoga Chemical industry), taget med skanningselektronmikroskopi (37). A: ved høj densitet. B: Nærbillede af partiklerne ved høj densitet. C: Nærbillede ved lav densitet. Billederne viser at rørene er lange og garn-agtige. Rørenes diameter er mindre end 100 nanometer og de kan dermed klassificeres som nanomaterialer i henhold til EU's definition (jf. ramme 1). Gengivet med tilladelse fra Plos One.

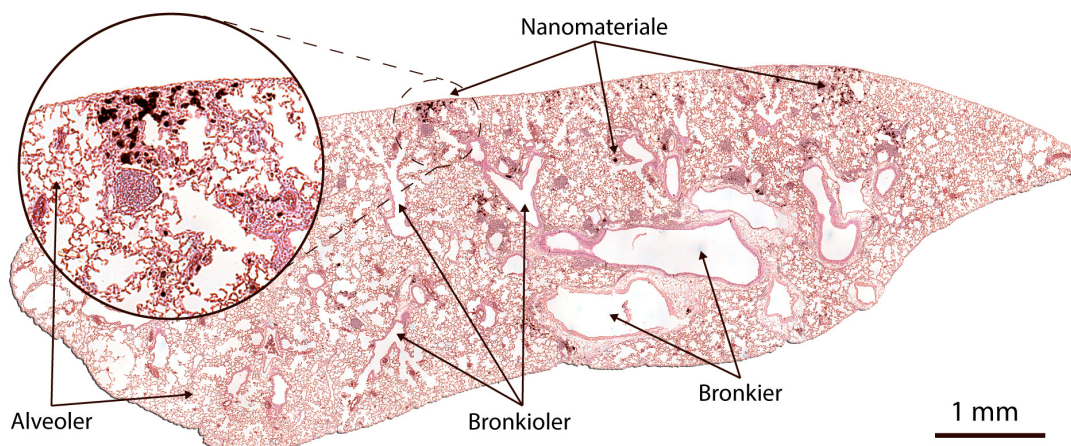
Optag af nanopartikler gennem mave-tarmkanalen er også begrænset. Optag gennem tarmen af uopløselige nanopartikler, f.eks. af  $\text{TiO}_2$ , er således meget lavt (10), mens f.eks. nanopartikler af sølv opløses i syren i mavesækken, og optages i større mængde som sølvioner (11).

Nanopartikler, der deponeres i lungerne, kan i mindre grad gå over i blodbanen, hvorfra de kan transporteres til andre organer, især lever og milt, men også f.eks. hjertet (12,13). Optaget fra lunge til blod er større end optag fra tarm til blodbanen.

Der er videnskabelig konsensus om at indånding af uopløselige partikler i nanostørrelse er farligere end indånding af større partikler med samme kemiske sammensætning. For opløselige partikler er billedet mere komplekst. Nogle opløselige nanopartikler er tilsyneladende ufarlige, f.eks. bariansulfat, men opløselige nanopartikler, der frigiver giftige ioner, f.eks. nikkell, krom, kobalt eller cadmium, kan give alvorlige skader på helbredet.

Indånding af nanomaterialer giver ofte en større deponering af partikler dybt nede i lungens alveoler end indånding af større "konventionelle" partikler, fordi små partikler trænger dybere ned i lungen ved indånding (14,15). Deponering i alveolerne forårsager en langvarig tilstedeværelse af partiklerne i alveolerne, fordi partikler fjernes meget langsomt fra denne del af lungen. Figur 3 viser kulstofnanorør i lungevæv fra en mus 1 år efter eksponering. Selve tilstedeværelsen af partiklerne i lungen udløser en række biologiske forsvarssystemer (inflammation og akutfase respons) (14,16), ligesom når man får en splint i fingeren. Langvarig inflammation og akutfase respons øger risikoen for en række sygdomme, herunder kræft og hjerte-kar-sygdomme. Flere undersøgelser tyder på, at der er behov for særlig lave grænseværdier for visse nanomaterialer (17). Det amerikanske National Institute for Occupational Safety and Health foreslår, at grænseværdien for  $\text{TiO}_2$  nedsættes fra  $6 \text{ mg/m}^3 \text{ Ti}$  ( $10 \text{ mg/m}^3 \text{ TiO}_2$ ) til  $0,3 \text{ mg/m}^3$  for partikler af  $\text{TiO}_2$  i nanostørrelse.





Figur 3. Sort nanomateriale i tværsnit af muselunge 1 år efter lungeeksponering med kulstofnanorør.

### Risiko for at udvikle kræft

Kulstofnanorør er den gruppe nanomaterialer, som giver anledning til størst bekymring. Det er fordi de ligner asbest i mange henseender - de er lange, tynde og uopløselige, og opfylder dermed "fiberparadigmet" (18) (figur 2). IARC har i 2014 klassificeret en bestemt type kulstofnanorør som 'muligvis kræftfremkaldende for mennesker' (19), og det er siden vist, at også andre typer af kulstofnanorør forårsager kræft (20).

De hyppigst anvendte nanomaterialer er pigmenter, som bruges i f.eks. maling. Næsten alle pigmenter falder ind under EUs definition af nanomaterialer, fordi de indeholder mere end 50 % nanopartikler (i antalsfordeling). Pigmenterne carbon black og titanium dioxid er højtonnage nanomaterialer. De er begge klassificeret som muligvis kræftfremkaldende for mennesker (2B af IARC).

### Risiko for at udvikle hjertekarsygdom

Det er velkendt, at indånding af partikler, f.eks. fra trafikforurening, er associeret med øget dødelighed forårsaget af hjerte-kar-sygdomme og lungesygdomme (21,22). Forskning fra NFA har vist, at både indånding og lungedeposering af nanomaterialer, herunder kulstofnanorør, udløser et kraftigt og langvarigt akut-

fase respons (16,23-26), som i sig selv øger risikoen for hjerte-kar-sygdom (27). Ydermere stiger akutfaseresponsset proportionalt med det samlede overfladeareal af de partikler, der er deponeret i lungerne (16,25). Dette tyder på, at indånding af nanomaterialer, kulstofnanorør inklusive, vil øge risikoen for hjerte-kar-sygdom, og at man vil kunne forudsige, hvor meget farligere nanomaterialer er i forhold til andet støv. Kulstofnanorør varierer i tykkelse, længde, atomstruktur, overflade-modifikationer og indhold af metalurenheder fra produktionen og dermed i fysisk/kemiske egenskaber (28). Forskning fra NFA har vist, at deponering af 2 meget forskellige kulstofnanorør i lungerne på mus, en lang & tyk og en kort & tynd, begge gav ophav til et kraftigt inflammatorisk respons og akutfaserespons. Inhalationsstudier med andre typer kulstofnanorør viser ligeledes langvarig inflammatorisk respons efter indånding af lave doser kulstofnanorør (17,29). Det tyder derfor på, at indånding af forskellige typer kulstofnanorør øger risikoen for hjerte-kar-sygdom.

### Risiko for skadelige effekter under graviditet

Indånding af partikler kan nedsætte sædkvaliteten viser en række studier i voksne hanmus (30), og epidemiologiske studier af ekspone-

---

ringer og erhverv med høj udsættelse for partikler i nanostørrelse giver indirekte støtte til, at dette også kan være tilfældet i mennesker (31,32). Det er bekymrende, fordi det typisk er mænd i den reproduktionsaktive alder, der arbejder i brancher med stor udsættelse for støv og i brancher med mulig eksponering for nanomaterialer og ultrafine partikler. Forskning fra NFA viser ydermere, at prænatal eksponering af drægtige mus for nanomaterialer nedsætter sædkvaliteten hos hanligt afkom (33), muligvis i flere generationer.

### Risiko for akut luftvejstoksicitet ved anvendelse af imprægneringsprodukter

Inhalation af produkter designet til at danne en vand- og smudsafvisende (nano)film på overfladen af f.eks. byggematerialer og tekstiler kan give en særlig form for akut lungetoksisk reaktion. Symptomerne udvikles relativt hurtigt - fra minutter til få timer efter eksponering. I samarbejde med Arbejdsmedicinsk Klinik på Bispebjerg hospital, har NFA udredt toksikologien bag en større forgiftningsulykke, hvor 39 personer udviklede luftvejssymptomer efter at have været udsat for et produkt til imprægnering af klinkegulve (34). Ved hjælp af en kemisk og fysisk karakterisering af produktet kombineret med systematiske toksikologiske undersøgelser kunne vi påvise, at dråber af det pågældende imprægneringsprodukt kan trænge dybt ned i lungerne og ødelægge funktionen af den såkaldte lungesurfaktant. Lungesurfaktant er en livsvigtig komponent i lungerne og modvirker, at lungerne klapper sammen under vejtrækning. Imprægneringsprodukters giftighed kan undersøges i en muse-inhalationsmodel, hvor effekten kan vurderes på baggrund af respirationsmålinger. Produkterne er, kemisk set, ret komplekse og indeholder blandinger af opløsningsmidler og filmdannende komponenter. Vores kemiske analyser viser, at både fluorerede og ikke-fluorerede filmdannere kan være giftige. Desuden kan små ændringer i et produkt, f.eks. ændret sammensætning af opløsningsmidler, ændre den toksiske effekt markant (35). På nuværende tidspunkt er det således nødvendigt at undersøge hvert produkt for sig. For at begrænse anvendelsen af for-

søgsdyr har NFA udviklet en *in vitro* metode, hvor funktionen af lungesurfaktant (isoleret fra slagtesvin) kan måles før og efter udsættelse for aerosolen fra et imprægneringsprodukt (36). Produkter, som er giftige at indånde, har samtidigt vist sig at kunne ødelægge lungesurfaktant *in vitro*, og dermed har metoden vist sig nyttig som en dyrefri screeningsmetode.

### Samlet risikovurdering: Potentiel helbreds-kadende eksponeringer i arbejdsmiljøet

Forskning fra bl.a. Dansk Center for Nanosikkerhed viser kort sagt, at *indånding* af *frie* nanomaterialer er det mest kritiske. Derfor er eksponering for nanomaterialer hovedsagligt et arbejdsmiljøproblem. Forskningen påviser skadelige effekter i mus, når de udsættes for nanomaterialer i doser, der svarer til gældende grænseværdier i arbejdsmiljøet. Det betyder, at der er behov for nano-specifikke grænseværdier. National Institute of Occupational Safety and Health i USA (NIOSH) har foreslået en grænseværdi for nano-titaniumdioxid på 0,3 mg/m<sup>3</sup> - til sammenligning er den danske grænseværdi på 10 mg/m<sup>3</sup> TiO<sub>2</sub>, svarende til 6 mg/m<sup>3</sup> Ti. For kulstofnanorør foreslår NIOSH en værdi på 0,001 mg/m<sup>3</sup>. Her har Danmark ingen grænseværdi, men grænseværdien er 3,5 mg/m<sup>3</sup> for carbon black, en anden (men sfærisk) kulstofpartikel.

Arbejdspladsmålinger på danske arbejdspladser har vist, at der håndteres nanomaterialer på danske arbejdspladser, og at medarbejdere bliver eksponeret for nanomaterialer. Udsættelsen lå i nogle tilfælde over de foreslåede nano-specifikke grænseværdier. Der er altså potentielt helbredsskadende eksponering for nanomaterialer i det danske arbejdsmiljø.

### 23 anbefalinger fra Arbejdsmiljørådet

Arbejdsmiljørådet, som består af repræsentanter for arbejdsmarkedets parter, nedsatte i efteråret 2014 en arbejdsgruppe, som udarbejdede rapporten 'Teknisk fremstillede nanomaterialer i arbejdsmiljøet - Arbejdsmiljørådets samlede anbefalinger til beskæftigelses-

---

ministeren”<sup>1</sup>. Rapporten giver 23 konkrete anbefalinger til, hvordan man kan fremme sikker håndtering af nanomaterialer i arbejdsmiljøet (se ramme 2). Anbefalingerne indeholder bl.a. tiltag som skal gøre det nemmere for virksomheder og medarbejdere at finde ud af, om de håndterer nanomaterialer, uddannelse af medarbejdere, der skal håndtere

frie kulstofnanorør, udvikling af koncepter til måling af nanomaterialer i arbejdsmiljøet samt forslag til udarbejdelse af grænseværdier i arbejdsmiljøet for 3 nanomaterialer; heraf to højtonnage nanomaterialer (carbon black og titaniumdioxid) og et meget farligt nanomateriale (kulstofnanorør).

<sup>1</sup> <http://www.amr.dk/Files/Dokumenter%20og%20publikationer/Nano/AMR%20anbefalinger%20-%20Nanomaterialer.pdf>

## **RAMME 2:** Arbejdsmiljørådets Anbefalinger.

Arbejdsmiljørådet anbefaler, at:

- *der i den samlede danske arbejdsmiljøindsats både tages højde for nanomaterialer, hvor der er dokumenteret sundhedsskadelige effekter, og hvor der er mistanke eller usikkerhed om det,*
- *forekomsten af nanomaterialer i arbejdsmiljøet kortlægges, herunder hvor de potentielt kan forefindes,*
- *Produktregisteret 'nanosikres' således, at fremstillere, leverandører og importører ved simpel afkrydsning skal angive, om anmeldte produkter indeholder nanomaterialer,*
- *Arbejdstilsynet drager mest mulig gavn af Miljøstyrelsens nanoproduktregister i forhold til professionelle brugere og arbejdsmiljø, herunder at Arbejdstilsynet får dokumentation vedr. nanomaterialer i arbejdsmiljøet med henblik på at styrke tilsynsindsatsen, og*
- *Arbejdstilsynet mindst hvert 3. år fremlægger en oversigt over tilgængelig viden om forekomsten af nanomaterialer i arbejdsmiljøet i Danmark for Arbejdsmiljørådet. Arbejdsmiljørådet iværksætter på den baggrund initiativer, der kan styrke den forebyggende indsats i forhold til nanomaterialer i arbejdsmiljøet.*

Det skal sikres, at arbejdspladserne modtager tilstrækkelig information fra fremstillere og leverandører om nanomaterialers egenskaber, farerne ved nanomaterialer samt vejledning i sikker håndtering. Det betyder:

- *Arbejdsmiljørådet støtter, at den danske regering fortsat arbejder aktivt for at sikre, at EU reguleringen tager højde for de særlige egenskaber, nanomaterialer kan have,*
- *Arbejdsmiljørådet, indtil tilpasninger af den eksisterende EU-lovgivning er vedtaget og trådt i kraft, igangsætter en informationsindsats i Danmark med henblik på at sikre, at sikkerhedsdatablade indeholder informationer om, hvorvidt stoffet eller materialet indeholder nanomaterialer og sørger for, at de løbende opdateres. Ligeledes opfordres arbejdspladser til at efterspørge viden om nanomaterialer i leverandørernes sikkerhedsdatablade, og*
- *Arbejdstilsynet, hvor der er risiko for udsættelse for nanomaterialer i arbejdsmiljøet, også har fokus på, om sikkerhedsdatabladene indeholder tilstrækkelige oplysninger om nanomaterialer. Hvis oplysningerne om nanomaterialer viser sig at være mangelfulde, overtager Arbejdstilsynets markedsovervågning sagen i forhold til leverandøren efter gældende praksis.*

Der er behov for at understøtte arbejdspladser i deres vurdering og håndtering af nanomaterialer i arbejdsmiljøet. Arbejdsmiljørådet anbefaler, at:

- *der iværksættes en koordineret indsats mellem Arbejdsmiljørådet og Arbejdstilsynet over for arbejdspladser, der producerer, anvender og håndterer nanomaterialer med fokus på vigtigheden af at inddrage nanomaterialer i den kemiske APV,*
- *Dansk Center for Nanosikkerhed iværksætter en kortlægning af, hvilke udfordringer der eksisterer i arbejdspladsernes arbejdsmiljøarbejde for at sikre sikker håndtering af nanomaterialer i arbejdsmiljøet. Kortlægningen tilrettelægges og gennemføres med inddragelse af relevante BAR,*



- *Dansk Center for Nanosikkerhed opdaterer eksisterende viden om effektive forebyggelsesforanstaltninger samt tilvejebringer et overblik over og vurdering af behov for opdatering af eksisterende information vedr. nanomaterialer og arbejdsmiljø rettet mod danske virksomheder,*
- *relevante BAR udarbejder opdateret vejledning i kemisk APV og god praksis i forhold til håndtering af nanomaterialer,*
- *Arbejdsmiljørådet og Arbejdstilsynet opfordrer til og vejleder virksomheder i at efterspørge viden om nanomaterialer hos deres leverandører, f.eks. sikkerhedsdatablade og eventuelle tekniske datablade, til brug i arbejdspladsernes arbejdsmiljøarbejde,*
- *påbud indgår i Arbejdstilsynets reaktionsmuligheder ved mangelfuld kemisk APV / Arbejdspladsbrugsanvisning, når der konstateres materielle problemer med nanomaterialer i arbejdsmiljøet,*
- *relevante BAR iværksætter initiativer med henblik på at øge udbredelsen og anvendelsen af enkle risikovurderingsværktøjer som f.eks. NanoSafer,*
- *Dansk Center for Nanosikkerhed videreudvikler NanoSafer til at omfatte den samlede livscyklus for nanomaterialer og til at kunne anvendes i situationer med lille specifik viden om stoffet og arbejdssituation,*
- *Arbejdsmiljørådet i samarbejde med BAR sikrer, at der etableres uddannelses tilbud til AMO med nyeste viden og værktøjer til sikker håndtering af nanomaterialer,*
- *personer beskæftiget med frie kulstofnanorør og hvor der i arbejdsprocessen er risiko for eksponering for frie kulstofnanorør, skal have gennemgået en arbejdsmiljøfaglig uddannelse inden arbejdet påbegyndes,*
- *anvendelse af frie kulstofnanorør samt arbejdsprocesser, hvor disse kan opstå, skal anmeldes til Arbejdstilsynet inden arbejdet påbegyndes, og*
- *Dansk Center for Nanosikkerhed udvikler koncepter, der kan kvalificere målinger af eksponering, som er operationelle på arbejdspladsniveau.*

Arbejdsmiljørådet anbefaler følgende vedrørende den videre proces for vurdering af dokumentation for fastsættelse af grænseværdier for specifikke nanomaterialer:

- *At Arbejdstilsynet i samarbejde med relevante videnskabelige eksperter undersøger, hvorvidt der kan tilvejebringes et tilstrækkeligt videnskabeligt dokumentationsgrundlag for at anvende det videnskabelige kvalitetsudvalg til en vurdering af dokumentationsgrundlaget for at fastsætte grænseværdier for specifikke nanomaterialer i arbejdsmiljøet.*

Arbejdsmiljørådet støtter Dansk Center for Nanosikkerhed. Hermed kan der bygges videre på de opnåede resultater, og centerets viden kan nyttiggøres og understøtte arbejdsmiljøindsatsen til gavn for arbejdsmiljøet og for virksomhedernes konkurrenceevne.

På den baggrund anbefaler Arbejdsmiljørådet, at:

- *Dansk Center for Nanosikkerhed fremadrettet supplerer sit primære toksikologiske fokus med et øget fokus på anvendelsesorienteret forskning, forskning vedrørende virkemidler samt nationale og internationale regulative aspekter vedrørende nanosikkerhed, og*
- *der i forbindelse med videreførelsen af Centeret oprettes en enhed, der kan foretage målinger af nanomaterialer på arbejdspladser. Arbejdspladser skal kunne efterspørge målinger, så disse kan anvendes i arbejdsmiljøarbejdet. Måleresultaterne skal desuden anvendes i centerets forskning samt give et erfaringsgrundlag, som kan anvendes i den generelle information og vejledning til virksomheder.*

Kilde:

<http://www.amr.dk/Files/Dokumenter%20og%20publikationer/Nano/Resume%20AMR%20anbefalinger%20-%20Nanomaterialer.pdf>

---

## Dansk Center for Nanosikkerhed på finansloven

Dansk Center for Nanosikkerhed blev i første omgang finansieret af en 3-årig bevilling på 30 mio. kr. fra Arbejds miljøforskningsfonden 2012-2016. I Finansloven 2016 er der afsat midler til at Dansk Center for Nanosikkerhed videreføres med 10 mio. kr. om året 2016-2018. Vi håber, at Dansk Center for Nanosikkerhed fortsat vil bidrage med viden til sikker håndtering af nanomaterialer.

Yderligere oplysninger:

Ulla Vogel

Email: [ubv@nrcwe.dk](mailto:ubv@nrcwe.dk)

## Referencer

1. Warheit DB, Webb TR, Reed KL, Frerichs S, Sayes CM. *Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO<sub>2</sub> particles: differential responses related to surface properties.* Toxicology 2007;23:90-104.
2. Koponen IK, Koivisto AJ, Jensen KA. *Worker Exposure and High Time-Resolution Analyses of Process-Related Submicrometre Particle Concentrations at Mixing Stations in Two Paint Factories.* Ann Occup Hyg 2015; 59(6): 749-63.
3. Larsen PB, Christensen F, Jensen KA, Brinch A, Mikkelsen SH. *Exposure assessment of nanomaterials in consumer products.* Copenhagen, The Danish Environmental Protection Agency, 2015. Ref Type: Report
4. Maynard AD, Baron PA, Foley M, Shvedova AA, Kisin ER, Castranova V. *Exposure to carbon nanotube material: aerosol release during the handling of unrefined single-walled carbon nanotube material.* J Toxicol Environ Health A 2004;67:87-107.
5. Koponen IK, Jensen KA, Schneider T. *Comparison of dust released from sanding conventional and nanoparticle-doped wall and wood coatings.* J Expo Sci Environ Epidemiol 2011;21:408-18.
6. Wohlleben W, Brill S, Meier MW, Mertler M, Cox G, Hirth S, von VB, Strauss V, Treumann S, Wiench K, Ma-Hock L, Landsiedel R. *On the Lifecycle of Nanocomposites: Comparing Released Fragments and their In-Vivo Hazards from Three Release Mechanisms and Four Nanocomposites.* Small 2011;7(16):2384-95.
7. Saber AT, Jacobsen NR, Mortensen A, Szarek J, Jackson P, Madsen AM, Jensen KA, Koponen IK, Brunborg G, Gutzkow KB, Vogel U, Wallin H. *Nanotitanium dioxide toxicity in mouse lung is reduced in sanding dust from paint.* Part Fibre Toxicol 2012;9:4.
8. Saber AT, Koponen IK, Jensen KA, Jacobsen NR, Mikkelsen L, Moller P, Loft S, Vogel U, Wallin H. *Inflammatory and genotoxic effects of sanding dust generated from nanoparticle-containing paints and lacquers.* Nanotoxicology 2012;6:776-88.
9. Gulson B, McCall M, Korsch M, Gomez L, Casey P, Oytam Y, Taylor A, McCulloch M, Trotter J, Kinsley L, Greenoak G. *Small amounts of zinc from zinc oxide particles in sunscreens applied outdoors are absorbed through human skin.* Toxicol Sci 2010;118: 140-49.
10. Geraets L, Oomen AG, Krystek P, Jacobsen NR, Wallin H, Laurentie M, Verharen HW, Brandon EF, de JongWH. *Tissue distribution and elimination after oral and intravenous administration of different titanium dioxide nanoparticles in rats.* Part Fibre Toxicol 2014;11:30.
11. Loeschner K, Hadrup N, Qvortrup K, Larsen A, Gao X, Vogel U, Mortensen A, Lam HR, Larsen EH. *Distribution of silver in rats following 28 days of repeated oral exposure to silver nanoparticles or silver acetate.* Part Fibre Toxicol 2011;8:18.
12. Sadauskas E, Danscher G, Stoltenberg M, Vogel U, Larsen A, Wallin H. *Protracted elimination of gold nanoparticles from mouse liver.* Nanomedicine 2009;5:162-69.

- 
13. Husain M, Wu D, Saber AT, Decan N, Jacobsen NR, Williams A, Yauk CL, Wallin H, Vogel U, Halappanavar S. *Intratracheally instilled titanium dioxide nanoparticles translocate to heart and liver and activate complement cascade in the heart of C57BL/6 mice*. *Nanotoxicology* 2015;9:1013-22.
  14. Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J. *Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles*. *Environ Health Perspect* 2005;113:823-39.
  15. Oberdorster G, Maynard A, Donaldson K, Castranova V, Fitzpatrick J, Ausman K, Carter J, Karn B, Kreyling W, Lai D, Olin S, Monteiro-Riviere N, Warheit D, Yang H. *Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy*. *Part Fibre Toxicol* 2005;2:8.
  16. Saber AT, Jacobsen NR, Jackson P, Poulsen SS, Kyjovska ZO, Halappanavar S, Yauk CL, Wallin H, Vogel U. *Particle-induced pulmonary acute phase response may be the causal link between particle inhalation and cardiovascular disease*. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2014;6:517-31.
  17. Pauluhn J. *Subchronic 13-Week Inhalation Exposure of Rats to Multiwalled Carbon Nanotubes: Toxic Effects Are Determined by Density of Agglomerate Structures, Not Fibrillar Structures*. *Toxicol Sci* 2010;113:226-42.
  18. Poland CA, Duffin R, Kinloch I, Maynard A, Wallace WAH, Seaton A, Stone V, Brown S, MacNee W, Donaldson K. *Multi-wall carbon nanotubes and the asbestos fibre pathogenicity paradigm*, 2009.
  19. Grosse Y, Loomis D, Guyton KZ, Lauby-Secretan B, El GF, Bouvard V, Brahim-Tallaa L, Guha N, Scoccianti C, Mattock H, Straif K. *Carcinogenicity of fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and carbon nanotubes*. *Lancet Oncol* 2014;15:1427-28.
  20. Rittinghausen S, Hackbarth A, Creutzenberg O, Ernst H, Heinrich U, Leonhardt A, Schaudien D. *The carcinogenic effect of various multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) after intraperitoneal injection in rats*. *Part Fibre Toxicol* 2014;11:59.
  21. III Pope CA, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Godleski JJ. *Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease*. *Circulation* 2004;109:71-77.
  22. Brunekreef B, Holgate ST. *Air pollution and health*. *Lancet* 2002;360:1233-42.
  23. Bourdon JA, Halappanavar S, Saber AT, Jacobsen NR, Williams A, Wallin H, Vogel U, Yauk CL. *Hepatic and pulmonary toxicogenomic profiles in mice intratracheally instilled with carbon black nanoparticles reveal pulmonary inflammation, acute phase response, and alterations in lipid homeostasis*. *Toxicol Sci* 2012;127:474-84.
  24. Poulsen SS, Saber AT, Mortensen A, Szarek J, Wu D, Williams A, Andersen O, Jacobsen NR, Yauk CL, Wallin H, Halappanavar S, Vogel U. *Changes in cholesterol homeostasis and acute phase response link pulmonary exposure to multi-walled carbon nanotubes to risk of cardiovascular disease*. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015;283:210-22.
  25. Saber AT, Lamson JS, Jacobsen NR, Ravn-Haren G, Hougaard KS, Nyendi AN, Wahlberg P, Madsen AM, Jackson P, Wallin H, Vogel U. *Particle-induced pulmonary acute phase response correlates with neutrophil influx linking inhaled particles and cardiovascular risk*. *PLoS One* 2013;8:e69020.
  26. Halappanavar S, Jackson P, Williams A, Jensen KA, Hougaard KS, Vogel U, Yauk CL, Wallin H. *Pulmonary response to surface-coated nanotitanium dioxide particles includes induction of acute phase response genes, inflammatory cascades, and changes in microRNAs: A toxicogenomic study*. *Environ Mol Mutagen* 2011;52:425-39.
-

- 
27. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women.* N Engl J Med 2000;342:836-43.
  28. Jackson P, Kling K, Jensen KA, Clausen PA, Madsen AM, Wallin H, Vogel U. *Characterization of genotoxic response to 15 multiwalled carbon nanotubes with variable physicochemical properties including surface functionalizations in the FE1-Muta(TM) mouse lung epithelial cell line.* Environ Mol Mutagen 2015;56:183-203.
  29. Ma-Hock L, Treumann S, Strauss V, Brill S, Luiz F, Mertler M, Wiench K, Gamer AO, van RB, Landsiedel R. *Inhalation toxicity of multiwall carbon nanotubes in rats exposed for 3 months.* Toxicol Sci 2009;112:468-81.
  30. Lan Z, Yang WX. *Nanoparticles and spermatogenesis: how do nanoparticles affect spermatogenesis and penetrate the blood-testis barrier.* Nanomedicine (Lond) 2012;7:579-96.
  31. Bonde JP, Storgaard L. *How work-place conditions, environmental toxicants and lifestyle affect male reproductive function.* Int J Androl 2002;25:262-68.
  32. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. *Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis.* Hum Reprod 2007;22:188-96.
  33. Kyjovska ZO, Boisen AM, Jackson P, Wallin H, Vogel U, Hougaard KS. *Daily sperm production: application in studies of prenatal exposure to nanoparticles in mice.* Reprod Toxicol 2013;36:88-97.
  34. Duch P, Norgaard AW, Hansen JS, Sorli JB, Jacobsen P, Lynggard F, Levin M, Nielsen GD, Wolkoff P, Ebbehoj NE, Larsen ST. *Pulmonary toxicity following exposure to a tile coating product containing alkylsiloxanes. A clinical and toxicological evaluation.* Clin Toxicol (Phila) 2014;52:498-505.
  35. Norgaard AW, Hansen JS, Sorli JB, Levin M, Wolkoff P, Nielsen GD, Larsen ST. *Pulmonary toxicity of perfluorinated silane-based nanofilm spray products: solvent dependency.* Toxicol Sci 2014;137:179-88.
  36. Sorli JB, Da Silva E, Backman P, Levin M, Thomsen BL, Koponen IK, Larsen ST. *A Proposed in vitro Method to Assess Effects of Inhaled Particles on Lung Surfactant Function.* Am J Respir Cell Mol Biol, 2015.
  37. Sos PS, Jacobsen NR, Labib S, Wu D, Husain M, Williams A, Bogelund JP, Andersen O, Kobler C, Molhave K, Kyjovska ZO, Saber AT, Wallin H, Yauk CL, Vogel U, Halappanavar S. *Transcriptomic analysis reveals novel mechanistic insight into murine biological responses to multi-walled carbon nanotubes in lungs and cultured lung epithelial cells.* PLoS One 2013;8:e80452
-



---

# Ny screeningsmetode til identifikation af brystkræftfremkaldende kemikalier

Af *Tine Iskov Kopp*<sup>1</sup> og *Ulla Vogel*<sup>2</sup>

---

**Det er vanskeligt at screene for ikke-mutagene kræftfremkaldende effekter. Opklaringen af mekanismen for hvordan alkohol giver brystkræft banede vejen for design af en ny screeningsmetode, som kan bruges til at screene for, om opløsningsmidler forårsager brystkræft via samme mekanisme som alkohol.**

Brystkræft er den mest udbredte form for kræft blandt kvinder i hele verden. Nogle erhverv har en høj risiko for brystkræft sammenlignet med andre erhverv, men mere om det senere. De eneste veldokumenterede risikofaktorer for at udvikle brystkræft er associeret med et øget hormonspejl, dvs. øget niveau af de kvindelige kønshormoner, østrogenerne, i blodet. Disse risikofaktorer er: tidlig første menstruation, sen overgangsalder, få eller ingen graviditeter og brug af hormonpræparater i overgangsalderen (1).

Indtag af alkohol har ligeledes vist sig at øge risikoen for at udvikle brystkræft (2), og flere studier tyder på, at indtag af alkohol øger hormonspejlet blandt kvinder (3,4). Men hvordan øger alkohol hormonspejlet? Ved at sammenligne cirka 1.000 kvinder, diagnosticeret med brystkræft, med 1.000 raske kvinder i den danske "Kost, kræft og helbred" kohorte fra Kræftens Bekæmpelse, fandt vi en polymorfi (en variation) i et gen, *PPARG*, som øger risikoen for at udvikle brystkræft blandt de kvinder, der drikker alkohol (5). Kvinder, som bar det uændrede *PPARG* gen, havde øget risiko for at få brystkræft, når de drak alkohol,

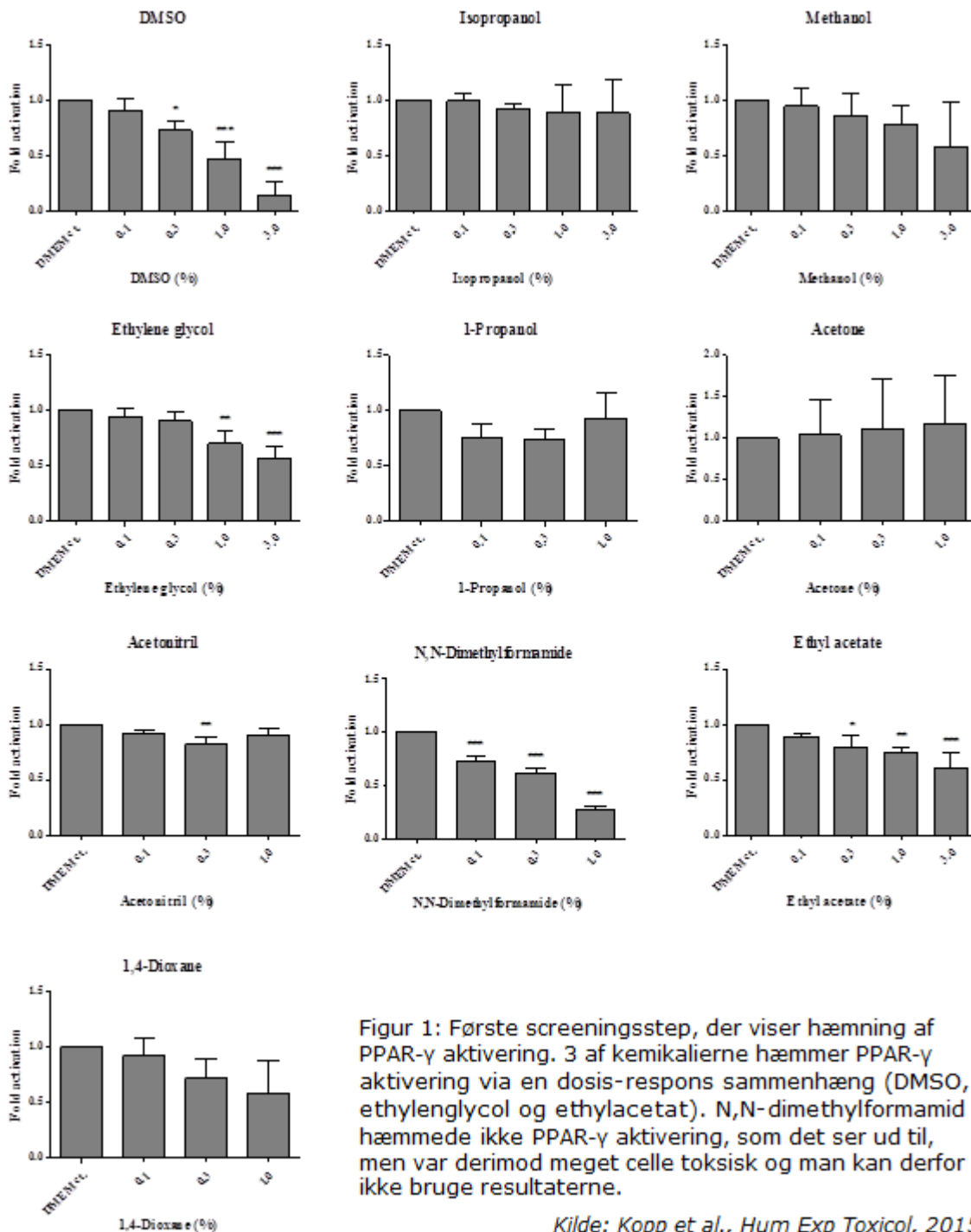
mens kvinder, som bar den ændrede *PPARG*, ikke havde øget risiko for brystkræft ved alkoholindtag. *PPARG* koder for en receptor, *PPAR-γ*. Varianten, der beskytter mod alkoholrelateret brystkræft, nedsætter aktiviteten af *PPAR-γ*. Det er velkendt, at kemikalier, der aktiverer *PPAR-γ*, virker hormonforstyrrende ved at nedsætte østrogenniveauet i blodet, der resulterer i nedsat fertilitet hos kvinder (6). Faktisk har stoffer, der aktiverer *PPAR-γ* (agonister), vist sig at have terapeutisk effekt i behandling mod brystkræft pga. dets hormonhæmmende effekt (7). Derfor tænkte vi, at kemikalier, der hæmmer *PPAR-γ*, potentielt kunne give brystkræft ved at øge østrogenniveauet i blodet. Yderligere studier i celler viste faktisk, at alkohol hæmmer *PPAR-γ* og at alkohol samtidigt øgede hormonsyntesen (8). Samtidigt fandt vi, at hæmningen af *PPAR-γ* fører til en kædereaktion i kroppen, som i sidste ende øger koncentrationen af østrogen i blodet - samme resultat som de fleste veldokumenterede risikofaktorer for brystkræft.

Mange vidt forskellige kemiske forbindelser vides at påvirke *PPAR-γ* aktiviteten. Alkohol er et organisk opløsningsmiddel, og vi ville derfor undersøge, om andre organiske opløsningsmidler har lignende effekt. Altså om de hæmmer *PPAR-γ* og dermed påvirker hormonsyntesen og hormonspejlet, som så igen påvirker brystkræftens risiko. Flere store studier tyder nemlig på, at nogle erhverv er associeret med en markant øget risiko for at udvikle brystkræft (9,10). Og det er netop blandt erhverv, hvor man er udsat for forskellige kemikalier, heriblandt organiske opløsningsmidler, at risikoen er høj. Nogle af de erhverv med en høj brystkræft risiko er blandt andet laboranter, frisører, printere og bogbindere, og i tekstilindustrien - også når der tages højde for de

---

<sup>1</sup> Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed

<sup>2</sup> Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø



Figur 1: Første screeningsstep, der viser hæmning af PPAR- $\gamma$  aktivering. 3 af kemikalierne hæmmer PPAR- $\gamma$  aktivering via en dosis-respons sammenhæng (DMSO, ethylenglycol og ethylacetat). N,N-dimethylformamid hæmmede ikke PPAR- $\gamma$  aktivering, som det ser ud til, men var derimod meget celle toksisk og man kan derfor ikke bruge resultaterne.

Kilde: Kopp et al., Hum Exp Toxicol, 2015

---

førnævnte risikofaktorer (10). Noget kunne altså tyde på, at det at blive eksponeret for organiske opløsningsmidler på sit arbejde kan påvirke hormonspejlet og i sidste ende øge risikoen for brystkræft.

Vi gik derfor i gang med at screene nogle af de allermest brugte organiske opløsningsmidler i et 2-trins celle screeningssystem for at se, om de udløser den samme kædereaktion i kroppen som alkohol (11).

Første screeningstrin gik ud på at teste alle de udvalgte organiske opløsningsmidler for om de hæmmer PPAR- $\gamma$  aktivitet i et anerkendt celle screeningssystem (HEK293).

Næste trin var at teste de kemikalier, der blev testet positiv i det første forsøg, i et OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) valideret hormonsyntese celle-testsystem<sup>1</sup>.

Vi udvalgte kemikalierne ud fra en række kriterier: de skulle være vandopløselige (> 3 % i vand); være hyppigt anvendt i danske virksomheder ifølge den danske SPIN2000 database ([www.SPIN2000.net](http://www.SPIN2000.net)) i kategorien "very probably exposure", som er den højeste kategori for eksponering; være mistænkt for at være et brystcarcinogen ifølge NTP (National Toxicology Program):

<http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-4.html>) og/eller være blevet fundet i human brystmælk. I alt 10 organiske opløsningsmidler blev testet: Methanol, dimethylsulfoxid (DMSO), isopropanol, ethylenglycol, 1-propanol, acetone, 1,4-dioxan, acetonitril, N,N-dimethylformamid og ethylacetat. Vi har tidligere testet acetaldehyd, som også er hyppigt anvendt, men fandt ikke indikation på PPAR- $\gamma$  hæmning.

Resultaterne viste, at ethylenglycol, ethylacetat og DMSO hæmmer PPAR- $\gamma$  receptoren i celler i første screeningstrin (11) (figur 1). I andet screeningstrin fandt vi, at ethylenglycol også

øgede syntesen af østrogen i cellelinjen (figur 2), mens ethylacetat påvirkede syntesen af det mandlige kønshormon, testosteron. Vi så ingen effekt på hormonsyntesen af DMSO. Altså tyder dette studie på, at ethylenglycol og muligvis ethylacetat kunne være brystcarcinogener, og derudover viser studiet, at denne screeningsmetode kan bruges til at identificere potentielle brystcarcinogener. Næste skridt er at undersøge ethylenglycol og ethylacetat nærmere i dyreforsøg.

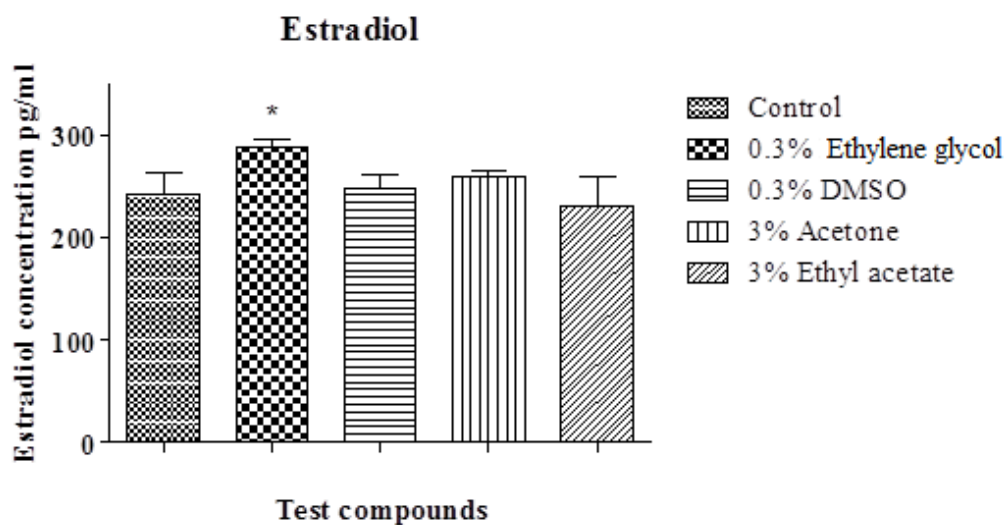
Vi har ikke set andre studier, der har testet, om ethylenglycol og ethylacetat påvirker hormonsyntesen. Derimod har et hav af studier vist, at DMSO har rigtig mange effekter, inklusive flere effekter på lipidmetabolismen (12). Da PPAR- $\gamma$  netop regulerer lipidmetabolismen, stemmer vores studie fint overens med andres observationer.

Det er rigtig vigtigt at identificere humane carcinogener for at forebygge især arbejdsbetinget kræft ved at forebygge fremtidig eksponering. Der findes anerkendte testsystemer til at teste for de såkaldte mutagene carcinogener - kemikalier, der påvirker vores arvmasse - men derimod findes der ikke rigtig nogle anerkendte testsystemer til at teste de carcinogener, der ikke påvirker arvmassen, men derimod påvirker andre systemer og som indirekte kan forårsage kræft. F.eks. ved at øge hormonspejlet. Derfor mener vi, at dette screeningssystem er et potentielt vigtigt værktøj.

Vores resultater tyder altså på, at nogle af de mest anvendte organiske opløsningsmidler i Danmark kan forårsage øget hormonsyntese og dermed øget hormonspejl. 0,3 % ethylenglycol øgede østrogensyntesen i vores studie. Spørgsmålet er så, om de eksponeringsniveauer, man udsættes for i erhvervsmæssig sammenhæng, er høje nok til at kunne påvirke hormonspejlet. Det er tvivlsomt, om man bliver eksponeret for så store mængder af ethylenglycol alene. Det

---

<sup>1</sup> ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-456-h295r-steroidogenesis-assay\\_9789264122642-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-456-h295r-steroidogenesis-assay_9789264122642-en)).



Figur 2: Andet screeningsstep, der viser øget østrogensyntese (estradiol) for ethylenglycol i H295R celler. Acetone blev brugt som negativ kontrol.

Kilde: Kopp et al., *Hum Exp Toxicol*, 2015

er mere sandsynligt, at eksponering for flere kemikalier med samme effekt, herunder et moderat alkoholforbrug derhjemme, ville kunne medføre en såkaldt cocktaileffekt. Dette ville kunne bidrage til øget risiko for brystkræft ved den foreslåede mekanisme, og derved bidrage til den observerede sammenhæng mellem eksponering for organiske opløsningsmidler og risiko for brystkræft.

Det er vigtigt at identificere carcinogener for at kunne forebygge eksponering. Erhvervs-mæssig eksponering er særlig vigtig, fordi den typisk er højere end miljøeksponeringer og fordi det typisk er de samme personer, der er eksponeret i årevis. Epidemiologiske studier af kemiske eksponeringer er ofte vanskelige, fordi de eksponerede erhvervsgrupper oftest er eksponeret for mange forskellige kemikalier. Vi håber derfor, at dette studie kan bidrage til at øge opmærksomheden om visse erhvervsgrupper eksponering for kemikalier og risiko for brystkræft, og derved skabe mere opmærksomhed om forebyggende foranstaltninger, som mindsker eksponeringen.

Yderligere oplysninger:

Ulla Vogel

Email: [ubv@nrcwe.dk](mailto:ubv@nrcwe.dk)

#### Referencer

1. Dumitrescu RG, Cotarla I. *Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005?* J Cell Mol Med 2005;9:208-21.
2. Boffetta P, Hashibe M. *Alcohol and cancer.* Lancet Oncol 2006;7:149-56.
3. Dorgan JF et al. *Serum hormones and the alcohol-breast cancer association in post-menopausal women.* J Natl Cancer Inst 2001;93:710-15.
4. Rinaldi S et al. *Relationship of alcohol intake and sex steroid concentrations in blood in pre- and post-menopausal women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.* Cancer Causes Control 2006;1: 1033-43.



- 
5. Vogel U et al. *Peroxisome proliferator-activated corrected] receptor-gamma2 corrected] Pro12Ala, interaction with alcohol intake and NSAID use, in relation to risk of breast cancer in a prospective study of Danes.* Carcinogenesis 2007;28:427-34.
  6. Boberg J et al. *Impact of diisobutyl phthalate and other PPAR agonists on steroidogenesis and plasma insulin and leptin levels in fetal rats.* Toxicology 2008;250:75-81.
  7. Kotta-Loizou I, Giaginis C, Theocharis S. *The role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in breast cancer.* Anticancer Agents Med Chem 2012;12:1025-44.
  8. Petersen RK et al. *PPARgamma-PGC-1alpha activity is determinant of alcohol related breast cancer.* Cancer Lett 2012;315:59-68.
  9. Hansen J, Meersohn A. *Kræftsygelighed (1970-97) blandt danske lønmodtagere fordelt på Arbejdstilsynets 49 branchegrupper.* (2003).
  10. Hansen J. *Breast cancer risk among relatively young women employed in solvent-using industries.* Am J Ind Med 1999;36:43-7.
  11. Kopp T et al. *In vitro screening of inhibition of PPAR-gamma activity as a first step in identification of potential breast carcinogens.* Hum Exp Toxicol 2015;34(11):1106-18.
  12. Santos NC, Figueira-Coelho J, Martins-Silva J, Saldanha C. *Multidisciplinary utilization of dimethyl sulfoxide: pharmacological, cellular, and molecular aspects.* Biochem Pharmacol 2003;65:1035-41.

---

## Filaggrin og hudens reaktion på irritanter - Epidemiologisk og eksperimentelle studier

*Af Josefine Bandier, Videncenter for Allergi, Hud- og Allergiafdelingen, Gentofte Hospital.*

---

**Eksem er en hyppig hudlidelse, som ofte opstår på grund af kontakt med hudirriterende stoffer. Det er velkendt, at individer med børneeksem er mere tilbøjelige til at udvikle et irritativt kontakteksem. I hvilket omfang denne tilbøjelighed skyldes en defekt i et specifikt gen, der medfører en mere skrøbelig hudbarriere, er endnu ikke fuldt klarlagt.**

Huden er vores største organ og dens overflade udgør ca. 2 kvadratmeter. Samtidig er huden også vores mest synlige organ, hvorfor sygdomme/forandringer i vores hud er svære at skjule for vores nærmiljø og kan have store personlige omkostninger.

Huden har en barrierefunktion, der beskytter os mod udsættelser i miljøet. Denne barriere udgøres primært af overhuden, som er vores yderste hudlag.

Kontakt med hudirriterende stoffer kan bevirke, at der udvikles et irritativt kontakteksem. Irritativt kontakteksem er den hyppigste årsag til håndeksem og kan opstå efter gentagen udsættelse for eksempelvis vand, sæbe, orga-

niske opløsningsmidler, olie, detergenter, hyppig eller langvarig brug af okklusive handsker; udsættelser, som vi har svært ved at undgå i dagligdagen.

Nogle personer udvikler nemmere en irritativ hudreaktion end andre - blandt andet personer, som har eller har haft børneeksem. Det er derfor vigtigt at have fokus på forebyggelse af håndeksem, særligt blandt sarte individer, der af arvelige og/eller miljømæssige forhold, f.eks. deres erhverv, er i risiko for at udvikle irritativt eksem.

Filaggrin er et vigtigt protein beliggende i corneocytterne - cellerne i overhuden. Filaggrin nedbrydes til aminosyrer, der fungerer som hudens egen fugtgiver. Ved mutationer i det gen, der koder for filaggrin, ændres hudens arkitektur og huden bliver mere tør, blandt andet grundet den nedsatte mængde af nedbrydningsprodukterne. Ligeledes viser studier, at filaggrinmutationer er associeret med flere fænotypiske karakteristika som f.eks. flere og mere tydelige linjer i håndfladerne (hyperliniaritet).



Hænder med hyperliniaritet på hhv. 36 årig og 34 årig kvinde med FLG-mutation.

---

Vi fødes alle med genetisk materiale (alleler) fra vores mor og fra vores far. Såfremt man ikke har filaggrinmutationer, har man 2 funktionelle alleler, også benævnt vildtype. Hvis man har en mutation i et allel, er man heterozygot, og har man en mutation i begge alleler, er man homozygot.

Filaggrinmutationer findes hos ca. 9 % af danskere og er for nylig blevet identificeret som en af de væsentligste risikofaktorer for det at udvikle børneeksem. Dog ligger hele forklaringen ikke i filaggrinmutationer, idet mange individer med børneeksem ikke har mutationer i deres filaggrin, men stadig har en nedsat barrierefunktion.

Udover risikoen for at udvikle børneeksem har det vist sig, at individer med filaggrinmutationer har en øget risiko for at udvikle arbejdsrelateret irritativt eksem. Ligeledes har individer med både mutationer og børneeksem en øget risiko for at udvikle håndeksem med en dårligere prognose, set i forhold til andre individer, der kun har enten børneeksem eller kun har filaggrinmutation.

Hidtil har man undersøgt filaggrinstatus ved hjælp af blodprøver, mundskrab, hudbiopsier og tapestrips og analyseret ved mRNA-ekspression, DNA, nedbrydningsprodukter og immunhistokemisk farvning. Imidlertid er filaggrin aldrig blevet kvantificeret på proteinniveauet i huden.

Samspillet mellem gener og eksponering for hudirriterende agens er stadig uklart, og det er ikke blevet undersøgt, hvorvidt et hudirriterende stof kan påvirke mængden af filaggrin i huden. Det er kendt, at personer med børneeksem træffer visse forholdsregler for at beskytte sig mod erhvervmæssig irritantudsættelse, men der findes ingen undersøgelser, om hvorvidt dette også gør sig gældende for individer med filaggrinmutationer.

Vi ville derfor med vores studier undersøge, om der var en særlig arbejdsmæssig adfærd knyttet til det at have filaggrinmutationer i

forhold til udsættelse for irritanter i en generel befolkning. Ligeledes ville vi undersøge hvorvidt det at have filaggrinmutationer bevirker et andet reaktions- og regenerationsmønster i huden som respons på en eksperimentel irritantudsættelse. Samt udvikle en metode, hvorpå filaggrin kan kvantificeres og dernæst undersøge, hvorvidt mængden af filaggrin blev påvirket af et kendt hudirriterende stof, detergenten Sodium Lauryl Sulfat (SLS).

### Epidemiologisk studie

Dette studie havde til hensigt at undersøge adfærdsændringer i forhold til udsættelse for erhvervmæssig udsættelse for irritanter set i relation til børneeksem samt filaggrinmutationer. Studiet tog udgangspunkt i en populationsbaseret epidemiologisk undersøgelse af 3.471 voksne individer i Danmark. I denne population var 3.348 genotyperet for de tre hyppigste filaggrinmutationer der forekommer i den nordeuropæiske population (R501X, 2282del4 samt 2447X).

Vi fandt, at blandt dem, der rapporterede håndeksem på et tidspunkt i livet, var der flere individer med filaggrinmutationer, der undgik erhvervmæssig irritantudsættelse end blandt dem uden mutationer (henholdsvis 63,3 % versus 50,5 %). Blandt personer, hvis håndeksem debuterede før de var erhvervmæssigt eksponeret for irritanter, altså før 15-års alderen, var det samme gældende, idet 50,6 % af individer uden filaggrinmutationer, 28,6 % blandt heterozygote mutationsbærere og 0 % blandt filaggrin homozygote individer rapporterede arbejdsrelateret udsættelse for irritanter.

Dette indikerer en adfærdsændring på baggrund af filaggrinmutationer, hvilket ikke kunne forklares ud fra forekomsten af børneeksem. Afgørende faktorer for udvikling af håndeksem i voksenalderen var børneeksem, påvist kontaktallergi og irritanteksponering, hvorimod filaggrinmutationer ikke havde nogen signifikant indvirken.

---

## Klinisk- eksperimentelt studie

I det klinisk-eksperimentelle studie undersøgte vi, om personer med filaggrinmutationer havde en voldsommere hudreaktion på en kendt irritant end personer uden filaggrinmutationer, hvilket kunne være en medvirkende forklaring til ovenstående adfærdsændring.

Undersøgelsen omfattede 67 personer, som blev opdelt i fire grupper i henhold til børne-eksem og filaggrinmutationsstatus. Vi analyserede hudens reaktion over for et kendt hudirriterende stof natrium lauryl sulfat (SLS) ved tre forskellige doser (0,25, 0,50 og 1 % SLS). Graden af barrierepåvirkning blev vurderet ved blodgennemstrømningen i huden (laser Doppler flowmetry), fordampningen af vand ved måling af transepidermalt vandtab med evaporimetri. Der blev ligeledes foretaget måling af pH og kliniske vurderinger. Huden blev vurderet før irritationen (ved baseline) samt 1 time, 25 timer og 145 timer efter fjernelse af SLS, således at vi kunne vurdere både den akutte reaktion og den efterfølgende regenerering.

Data blev analyseret ved Anova Simultaneous Component Analysis. Her så vi et højere inflammatorisk respons før og umiddelbart efter fjernelsen af SLS og ligeledes et mere svært eksem blandt individer med mutationer, og særligt blandt dem, der også havde børne-

eksem, hvilket adskilte dem fra de øvrige grupper.

## Klinisk-eksperimentelt, biokemisk studie

I det biokemiske studie undersøgte vi mængden af filaggrinprotein i overhuden fra hudbiopsier taget fra den ovennævnte population. Vi tog en 4 mm stansebiopsi før irritant-udsættelse og tre biopsier efter hhv. 1, 25 og 145 timer efter fjernelse af et kammer med 0,50 % SLS.

For at analysere proteinniveauet adskilte vi overhuden fra biopsierne, hvorefter vi etablerede en metode til at udvinde filaggrin fra overhuden. Vi fremstillede et enzym-linked immunosorbent assay på Statens Serum Institut, hvorved vi kunne kvantificere mængden af filaggrinprotein i overhuden fra hudbiopsier fra det eksperimentelle studie. Vi analyserede resultaterne i relation til filaggrinmutationsstatus og børneeksem.

Ved sammenligning af individer af samme mutationsgrad, men med og uden børneeksem, fandt vi et fald i mængden af filaggrin i relation til det at have børneeksem.

Dette indikerer en funktionel filaggrinudsættelse grundet børneeksem, selvom dette ikke var statistisk signifikant.



0.25% SLS



0.50% SLS



1.00% SLS

Billeder af reaktioner på SLS ved forskellige koncentrationer, 24 timer efter udsættelse.



---

I alt blev 262 biopsier analyseret.

Ved baseline fandt vi, at filaggrinmængden faldt på en dosisafhængig måde, i henhold til hvor muteret individerne var. Vi fandt ligeledes en reduktion i filaggrinmængden mellem vildtype og de heterozygote individer uden børneeksem på 50 %.

### Konklusioner

Vi fandt den laveste mængde af filaggrin i overhuden blandt personer med filaggrinmutationer. En reduktion i mængden af filaggrinprotein sås ligeledes hos personer med børneeksem uden filaggrinmutationer. Dog var denne forskel ikke statistisk signifikant.

Det betyder, at inflammation, f.eks. provokeret af infektion eller udsættelse for irriteranter, kan nedsætte mængden af filaggrin i huden, uanset om man er genetisk disponeret eller ikke.

Ved 145 timer efter fjernelse af SLS fandt vi, at mængden af filaggrinprotein fortsat var lavere end ved udgangspunktet, hvilket kan forklares ved en øget filaggrinomsætning efter hudirritation for at genopbygge hudbarrieren.

Personer med filaggrinmutationer og tidlig debut af håndeksem fravælger erhvervs-mæssig irriterende udsættelse. Dette kan eventuelt forklares ved, at disse personer har et højere inflammatorisk beredskab ved udsættelse for hudirriteranter, som vist i vores klinisk eksperimentelle studie. Det inflammatoriske beredskab var dog mest udtalt blandt personer med samtidig børneeksem.

Hudirriterende stoffer såsom detergenter kan forårsage irriterende kontakteksem og ligeledes påvirke niveauet af filaggrinprotein i huden. Øget bevidsthed om hudbeskyttelse samt undgåelse af irriteranter og derved forebygge og mindske risikoen for irriterende kontakteksem er derfor *vigtigt*.

Ph.d.- studiet blev finansieret af en bevilling fra Aage Bangs fond og Region Hovedstadens Forskningsfond. Ph.d.en blev forsvaret d. 22.

maj 2015 på Gentofte Hospital. Hovedvejleder gennem hele forløbet har været professor og centerleder på Videncenter for Allergi, Jeanne Duus Johansen. Ligeledes har projektet været vejledt af Berit Christina Carlsen (Videncenter for Allergi) samt Niels Henrik H. Heegard (Statens Serum Institut). Afhandlingen er baseret på tre artikler og afhandlingen kan rekvireres hos forfatteren.

Yderligere oplysninger:

Josefine Bandier

Email: [Josefine.bandier@regionh.dk](mailto:Josefine.bandier@regionh.dk)

### Reference

1. Bandier J. *Filaggrin and skin reaction to irritants – Epidemiological and Experimental studies*. Ph.d.-thesis. 1. marts 2015.

---

## Abstracts fra temadagen om miljø og reproduktion den 22. oktober 2015

### Fertilitetsudvikling og betydning af alder

Lisbeth Knudsen, Aalborg Universitet  
[lbk@socsci.aau.dk](mailto:lbk@socsci.aau.dk)

Fertiliteten er en af de vigtige faktorer, der har betydning for befolkningens udvikling<sup>1</sup>. Når der fødes "for få børn" fyldes medierne af forudsigelser - om befolkningens nedgang, faldende chancer for at blive gravide, de selvoptagne unge, der ikke vil være forældre og meget mere. En stigning i fødselstallet i 2014 satte journalisterne i gang med den forunderlige fertilitet, med den underliggende præmis, at jo flere jo bedre. Kort efter offentliggørelsen af tallene var meldingen, at der nu var sket en stigning i "danskernes fertilitet". Og "For første gang i fire år, steg antallet af fødte"!!! Så man nærmere efter, var der dog kun tale om en stigning på 995 levendefødte.

Et af de forhold, der har fået stor opmærksomhed, er, at kvinderne (og mændene) bliver ældre og ældre, før de begynder at få børn.

I denne præsentation om alderens betydning behandler jeg ikke, om og hvilke effekter kvindens og mandens alder kan have på muligheden for at blive gravid eller for fostrets udvikling. Derimod anlægger jeg en demografisk vinkel og gennemgår og diskuterer, hvordan fødselsmønstret i aldersgrupperne, og dermed over kvindernes alder, har varieret efter Anden Verdenskrig, med hovedvægt på de seneste årtier. Det bliver bl.a. kvinders og mænds alder ved første barns fødsel, det endelige antal børn, reproduktionsniveauet, fremskrivninger og omstændigheder for at tilvælge børn, der gennemgås.

---

<sup>1</sup> Det er vigtigt at huske, at i demografien omfatter begrebet fertilitet udelukkende de levendefødte børn.

Jeg vil også kort forklare de anvendte demografiske mål - hvordan man kan følge udviklingen demografisk, og hvad demografien, de beregnede mål, kan sige om den aktuelle udvikling. Det er nemlig vigtigt, at man bør kende både begrænsninger i de enkelte mål, man præsenteres for, og deres styrker.

### Anogenital afstand, en tidlig markør for eksponering for hormonforstyrrende stoffers effekt på reproduktionsfunktion

Professor Tina Kold Jensen, Afdeling for Miljømedicin, Syddansk Universitet, Odense.  
[tkjensen@health.sdu.dk](mailto:tkjensen@health.sdu.dk)

Udsættelse for kemikalier med hormonforstyrrende virkning, de såkaldte endocrine disrupting chemicals, EDCs, er i flere undersøgelser fundet sammenhængende med reproduktionsfunktionen hos børn og voksne.

Blandt de hyppigst anvendte kemikalier er phthalater, phenoler, bisphenol A (BPA), triclosan, benzophenone, pesticider, flammehæmmere og perfluorerede kemikalier (PFAS) brugt som plastblødgørere, i opløsningsmidler og cremer, ved fremstilling af legetøj, medicinsk udstyr, solfiltre, kosmetik, byggematerialer, plastik, overfladebehandling af regntøj, møbler, tøj og teflon og fødevarerindpakning. Stofferne kan måles i blod eller urin hos næsten alle og blandt 850 gravide i Odense Børnekoorte kunne ovenstående kemikalietyper måles hos alle gravide.

Udsættelse for hormonforstyrrende stoffer i fostertilstanden kan hos mænd medføre kryptorkisme, hypospadi og testikelkræft samt dårlig sædkvalitet, symptomer på en foreslået sygdoms enhed, testicular dysgenesis syndrome. Disse lidelser er heldigvis meget sjældne, hvilket gør dem til mindre følsomme mål for udsættelse for EDCs i fostertilstanden. Desuden er der lang latenstid fra udsættelse som foster, indtil sædkvaliteten kan måles.

Anogenital afstand (afstanden mellem anus og kønsorganer, genitalier, AGD) kan være et

---

nemmere tilgængeligt og følsomt mål for udsættelse for hormonforstyrrende stoffer med anti-androgen virkning som foster. AGD er udbredt anvendt i dyreforsøg med rotter som mål for feminisering og dermed hormonforstyrrende effekter på hanrottefosteret. Nyere undersøgelser har dog også målt AGD hos drenge og mænd og fundet, at det kan være en markør for feminisering i fostertilstanden, som formentlig er blivende, idet der er fundet sammenhæng mellem AGD, hypospadi og kryptorkisme og sædkvalitet og testosteron-niveauer hos voksne mænd.

Samtidig har flere studier fundet, at udsættelse for phthalater og BPA hos drengefostre er sammenhængende med kortere AGD. Betydningen af AGD for piger er dog endnu uafklaret. I Odense Børnekohorte har vi målt AGD hos henholdsvis cirka 900 og 550 drenge og 700 og 400 piger ved 3 og 18 måneders alderen og målt EDC hos 850 mødre. Vi vil således undersøge sammenhæng mellem moderens EDC eksponering og barnets AGD, samt undersøge reproducerbarheden af gentagne AGD-målinger.

### **Prænatal eksponerings betydning for reproduktion**

*Cecilia Høst Ramlau-Hansen, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet*  
[chrh@ph.au.dk](mailto:chrh@ph.au.dk)

Fostertilstanden er en specielt sårbar periode, hvor skadelige eksponeringer menes at kunne medføre negative effekter, der rækker helt ind i voksenlivet. Trods de sidste 20 års fokus på denne hypotese om langtidseffekter af prænatale eksponeringer i reproduktionsepidemiologisk forskning, er der kun udført relativt få studier, der har testen hypotesen.

Få studier har undersøgt den mulige effekt af prænatal eksponering for diverse faktorer relateret til moderens livsstil under graviditeten. Bedst undersøgt er den mulige negative effekt af moderens rygning under graviditeten, og der er ret god evidens for, at prænatal eksponering for maternel rygning har en negativ effekt på

sønnernes sædtal, men den mulige effekt på døtres fekunditet er stort set ikke belyst (1). Om maternel overvægt under graviditeten er associeret med sønners fekunditet er kun undersøgt i et enkelt studie, der indikerede en sammenhæng (2), men studiet var begrænset af kun få eksponerede og bør gentages. Den mulige effekt af maternelt indtag af alkohol under graviditeten på sønnernes sædkvalitet er undersøgt i to studier, der viser modsatte resultater (3;4). Endnu er associationen mellem maternelt indtag af alkohol og døtres fekunditet ikke belyst.

Prænatal eksponering for hormonforstyrrende stoffer selv i små mængder menes at kunne påvirke den føtale udvikling af reproduktionsorganerne. Human eksponering for hormonforstyrrende stoffer sker bl.a. gennem indtagelse af fødevarer, støv og vand, men også gennem indtagelse af f.eks. paracetamol og NSAID, som interagerer med steroidhormonproduktionen og muligvis påvirker udviklingen af de reproduktive organer (5). Hormonforstyrrende stoffer kan blive overført fra moderen til fosteret eller barnet gennem placenta eller brystmælk, og inden for de seneste år har studier vist en association mellem prænatal eksponering for hormonforstyrrende stoffer og mænds og kvinders reproduktive helbred (6;7).

### Referencer:

1. Hakonsen LB, Ernst A, Ramlau-Hansen CH. *Maternal cigarette smoking during pregnancy and reproductive health in children: a review of epidemiological studies*. Asian J Androl 2014;16:39-49.
2. Ramlau-Hansen CH, Nohr EA, Thulstrup AM, Bonde JP, Storgaard L, Olsen J. *Is maternal obesity related to semen quality in the male offspring? A pilot study*. Hum Reprod 2007;22:2758-62.
3. Ramlau-Hansen CH, Toft G, Jensen MS, Strandberg-Larsen K, Hansen ML, Olsen J. *Maternal alcohol consumption during pregnancy and semen quality in the male offspring: two decades of follow-up*. Hum Reprod 2010;25:2340-5

- 
4. Cirillo P.M, Cohn BA, Krigbaum NY., Lee M., Brazil C, Factor-Litvak P. *Effect of maternal coffee, smoking and drinking behavior on adult son's semen quality: prospective evidence from the Child Health and Development Studies*. J DOHaD 2011;2:375-86.
  5. Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, Toft G, Sorensen HT, Bonde JP, et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology* 2010;21:779-85.
  6. Kristensen SL, Ramlau-Hansen CH, Ernst E, Olsen SF, Bonde JP, Vested A, et al. *Long-term effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances on female reproduction*. Hum Reprod 2013 Oct 15.
  7. Vested A, Ramlau-Hansen CH, Olsen SF, Bonde JP, Kristensen SL, Halldorsson TI, 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 Jan 28.

## Perfluorerede stoffer og reproduktion

Cathrine Carlsen Bach, Perinatal  
Epidemiologisk Forskningsenhed, Aarhus  
Universitetshospital  
[ccbach@clin.au.dk](mailto:ccbach@clin.au.dk)

Siden 1950erne har perfluorerede stoffer (PFAAer) været anvendt pga. deres unikke vand- og fedtafvisende egenskaber. Stofferne er svært nedbrydelige og kan detekteres i blodet hos befolkninger over hele verden. PFAAer er mistænkt for at kunne påvirke menneskets forplantningsevne, men den forskningsmæssige viden på området er begrænset. Vi ønskede derfor at undersøge sammenhængen mellem PFAA-eksponering hos kvinder og deres fekundabilitet.

Blandt kvinder, der deltog i de to største danske fødselskohorter, Bedre Sundhed for Mor og Barn (BSMB, 1996-2002) og den Aarhusianske Fødselskohorte (ABC, 2008-2013), undersøgte vi associationen mellem

PFAA-eksponering og ventetiden til graviditet (time to pregnancy; TTP) som et udtryk for fekundabilitet. Vi undersøgte desuden associationen med infertilitet defineret som TTP over 12 måneder eller modtagelse af fertilitetsbehandling.

Studiet fra BSMB (1) bestod af både separate og samlede analyser af et nyt (n=440) og et tidligere anvendt (n=1161)(2) udsnit af deltagere, der inkluderede både førstegangsgravide og flergangsgravide, mens studiet fra ABC (3) bestod af 1372 førstegangsgravide. Vi målte PFAA-niveauerne i starten af graviditeten og inkluderede i BSMB-studiet perfluorooktansulfonat (PFOS) og perfluorooktanoat (PFOA) og i ABC-studiet yderligere fem andre PFAAer. TTP var selvrapporeret af kvinderne under graviditeten.

I det tidligere undersøgte deltagerudsnit fra BSMB genfandt vi de tidligere påviste sammenhænge mellem PFOS og PFOA og TTP hos både førstegangsgravide og flergangsgravide. I det nye deltagerudsnit fandt vi derimod ingen sammenhæng mellem PFOS og TTP, men en tendens til længere TTP ved PFOA-eksponering udelukkende hos flergangsfødende. I ABC fandt vi ingen sammenhæng mellem de syv undersøgte PFAAer og TTP.

Set i lyset af den øvrige eksisterende litteratur vurderes det, at evidensen for en sammenhæng mellem PFAA-eksponering hos kvinder og fekundabilitet er yderst begrænset. Resultater påvist hos flergangsgravide udtrykker sandsynligvis ikke kausale sammenhænge. Restriktion af studiepopulationen til førstegangsgravide kan derfor anbefales for at undgå confounding relateret til tidligere graviditeter.

1. Bach CC, Liew Z, Bech BH, Nohr EA, Fei C, Bonfeld-Jorgensen EC, Henriksen TB, Olsen J. *Perfluoroalkyl acids and time to pregnancy revisited: An update from the Danish National Birth Cohort*. Environ Health 2015;14:59.



- 
2. Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. *Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity*. Hum Reprod 2009;24:1200–5.
  3. Bach CC, Bech BH, Nohr EA, Olsen J, Matthiesen NB, Bossi R, Uldbjerg N, Bonefeld-Jørgensen EC, Henriksen TB. *Serum perfluoroalkyl acids and time to pregnancy in nulliparous women*. Environ Res 2015;142:ER15950.

### Arbejds miljø og fertilitet

Jens Peter Bonde, Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg-Frederiksberg Hospital  
[Jens.Peter.Ellekilde.Bonde@regionh.dk](mailto:Jens.Peter.Ellekilde.Bonde@regionh.dk)

Interessen for fertilitet og arbejdsmiljø blev kick-startet, da der i 1977 stort set samtidig kom rapporter fra Californien og Israel om en epidemi af barnløshed og svært nedsat sædkvalitet blandt fabriks- og landbrugsarbejdere. Forklaringen viste sig at være et pesticid (ormemidlet dibromokloropropan, DBCP), som i små koncentrationer og i løbet af kort tid kan ødelægge det sæddannende væv i testiklerne. Tusinder blev varigt barnløse.

Var det et særligt og enestående tilfælde eller er der mange andre stoffer og påvirkninger i arbejdsmiljøet, der kan skade mænds forplantningsevne?

Nedsat sædkvalitet viser sig først den dag det ikke lykkes at få børn - og det er en meget privat sag, som der ikke nødvendigvis tales om vidt og bredt. Forlydender om svært faldende sædkvalitet i hele den vestlige verden har bidraget til sådanne spekulationer - forlydender, der dog ikke har kunnet bekræftes.

Det har imidlertid siden vist sig, at en række andre kemiske stoffer faktisk kan påvirke sædkvalitet og forplantningsevne, men heldigvis uden så dramatiske effekter som i tilfældet DBCP. Det drejer sig blandt andet om visse andre bekæmpelsesmidler som DDT, men også om polyklorerede biphenyl (PCB), nogle metaller som bly, boron, kviksølv og kadmium

og nogle organiske opløsningsmidler som ethylenglykol. Det er dog sjældent, at konkrete tilfælde rapporteres og dokumenteres her i landet - måske fordi vores arbejdsskadesystem især er baseret på sygdomme, hvor erhvervs-evnen er kompromitteret - og nedsat forplantning påvirker ikke erhvervs-evnen.

Det er velkendt, at testiklerne dårligt tåler varme - det er derfor, at de fra naturens hånd er placeret køligt i pungen uden for kroppen. Klassiske finske saunaforsøg viser, at når kropstemperaturen løftes til 39°C i gentagne perioder af et kvarters varighed, så falder sædtallet til halvdelen eller mindre nogle uger senere. Og i tråd hermed er det også påvist, at folk, der arbejder i meget varme omgivelser, kan have en betydelig, men forbigående påvirkning af sædkvaliteten. Det gælder formentlig også chauffører, hvorimod siddende arbejde på kontor nok påvirker temperaturen i testis, men ikke nok til at sædkvaliteten falder.

Stress på jobbet og stress i det hele taget kan tænkes at gribe forstyrrende ind i kroppens regulering af forplantningsorganernes funktion via det autonome nervesystem og via neuro-endokrine mekanismer. Enkelte studier har vist, at studenter i relation til eksamen får et dyk i sædtallet, og enkelte store befolkningsundersøgelser tyder på, at stress hos både mænd og kvinder med et i forvejen sårbart forplantningssystem kan medføre en yderligere forringelse - men om psykosociale stressorer spiller nogen særlig rolle for den høje forekomst af ufrivillig barnløshed kan der kun gisnes om.

Kvindes forplantning i arbejdsmiljøssammenhæng er langt mindre udforsket - formentlig fordi der ikke findes gode markører for kvindeligt forplantningsevne analogt med sædkvalitet hos mænd. Derimod er der ikke - som nogen har hævdet - grund til at tro, at kvinders forplantning er mere robust over for kemiske og andre påvirkninger end mænds er. Faktisk har eksempelvis tobaksrygning i voksenlivet en betydeligt stærkere skadelig virkning på den kvindelige end på den mandlige forplantningsevne.

---

Selvom frygten for udbredt påvirkning af menneskets fertilitet efter DBCP katastrofen nok i det store og hele er afblæst, knytter der sig dog fortsat usikkerhed til, om påvirkning i fostertilstanden kan spille en væsentlig rolle. Det har nemlig vist sig, at rygning i svangerskabet halverer antallet af sædceller hos sønnerne. Om biopersistente industrigifte kan have en lignende virkning er under udforskning i øjeblikket og der går endnu noget tid, inden der kan leveres pålidelige svar på det spørgsmål.

### Arbejds miljø og kvindelig reproduktion

*Karin Sørig Hougaard, Nationale  
Forskningscenter for Arbejds miljø  
[ksh@nrewe.dk](mailto:ksh@nrewe.dk)*

Ved en reproduktionsskade forstås enhver ændring, der resulterer i, at der ikke dannes et sundt og levedygtigt afkom. Skader på reproduktionsevnen er ikke kun knyttet til påvirkninger af den gravide kvinde, fostret og det nyfødte barn. Den omfatter også mænds og kvinders evne til nu - og i fremtidige generationer - at kunne få sunde og levedygtige børn.

Man kender kun årsagen til en lille del af de reproduktionsskader, der hvert år rammer danskerne. Miljøfaktorer i arbejds miljøet kan påvirke ikke bare kvindens evne til at blive gravid og gennemføre graviditeten, men også fostret og barnets udvikling. Ingen ved dog i hvor høj grad arbejds miljøet indvirker på reproduktion. Det skyldes blandt andet, at de fleste undersøgelser (i både mennesker og dyr) primært har undersøgt effekter i nær tilknytning til graviditetens forløb, f.eks. abort, graviditetens længde, misdannelser og fødselsvægt. Funktionelle forstyrrelser relateret til fx. immun-, hjertekar- og nervesystem undersøges sjældent.

Først midt i det 19. århundrede blev man opmærksom på, at moderkagen ikke beskytter fostret mod kemiske stoffer, og at kemiske påvirkninger i arbejds miljøet kan påvirke graviditet og fostrets udvikling. I dag er

opmærksomheden herpå meget større. Alligevel måtte Arbejdstilsynet for nylig konstatere, at "Der foreligger ikke viden eller skøn over, hvor mange reproduktionsskader der kan henføres til påvirkninger i arbejds miljøet" og "for reproduktionsskadelige stoffer, herunder de hormonforstyrrende stoffer, mangler der fortsat viden om, i hvilket omfang de udgør en reel risiko i arbejds miljøet" (1).

Især for de hormonforstyrrende stoffer er det væsentligt at være opmærksom på, at eksponeringer i arbejds miljøet overlejrer "hverdagens eksponering". Hvorvidt denne potentielle dobbelt-eksponering har betydning er meget lidt undersøgt, selvom mange kvinder arbejder i brancher med potentiel udsættelse for hormonforstyrrende stoffer, f.eks. plastindustri, gartneri og rengøring. Den manglende viden betyder, at grænseværdier i arbejds miljøet sjældent bygger på viden om stoffers reproduktionsskadelige effekter - og manglende data betyder normalt ikke, at man regulerer kemikalier strengere for en "sikkerheds skyld".

Indførelse af EUs grundlæggende kemikalie-lovgivning, REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), har medført øget viden om industrikemikalier, der anvendes i store mængder. Der eksisterer stadig ikke krav om at undersøge f.eks. industrielle nanopartikler eller procesgenererede stoffer og partikler. Danmark har således ikke en grænseværdi i arbejds miljøet for dieseludstødningspartikler, der mistænkes for at påvirke graviditet og fosterudvikling (2).

Der eksisterer heller ikke krav om, at andre potentielt vigtige påvirkninger i arbejds miljøet skal undersøges, f.eks. psykosocialt arbejds miljø ("stress") og ergonomiske påvirkninger (f.eks. tunge løft), og det selvom mange kvinder angiver, at de er stressede i deres arbejde. Stress er i stigende grad vist at påvirke graviditet og fosterudvikling – det ser f.eks. ud til, at mors stress øger risikoen for at barnet udvikler allergisk sygdom senere i livet (3). I hvor høj grad stress i arbejds livet kan lige-

---

stilles med andre former for stress eller ”hvor meget der skal til” ved vi meget lidt om.

Heldigvis er der specifikke regler for kvinder, der arbejder eller ammer, mens de er gravide. Reglerne træder i kraft, når kvinden har erkendt sin graviditet og har informeret sin arbejdsgiver herom. Der eksisterer altså ikke specielle forholdsregler for par, der ønsker at blive gravide. Det er også værd at notere sig, at mange kvinder ikke ved at de er gravide de første 4-6 uger. Tidlig graviditet og kvindens fertilitet dækkes altså via den almindelige arbejdsmiljølovgivning. Da rådgivning inden graviditet og flytning til sikre opgaver ved planlægning af graviditet kun beskytter de planlagte graviditeter, er den bedste løsning, at vi på forhånd har sikret et sikkert arbejdsmiljø for alle. Det kræver imidlertid, at vi har tilstrækkelig viden om påvirkninger i arbejdsmiljøet, som kan udgøre en risiko for fertilitet og graviditet.

#### Referencer:

1. Arbejdstilsynet. *Fremtidens Arbejdsmiljø 2020*. Fagligt grundlag for prioritering af arbejdsmiljøindsatsen. 1-196. 2010. København, Arbejdstilsynet.
2. Hougaard KS, Campagnolo L, Chavatte-Palmer P, Tarrade A, Rousseau-Ralliard D, Valentino S, Park MV, de Jong WH, Wolterink G, Piersma AH, Ross BL, Hutchison GR, Hansen JS, Vogel U, Jackson P, Slama R, Pietroiusti A, Cassee FR. *A perspective on the developmental toxicity of inhaled nanoparticles*. *Reprod Toxicol* 2015;56:118-40.
3. Andersson NW, Hansen MV, Larsen AD, Hougaard KS, Kolstad HA, Schlunssen V. *Prenatal maternal stress and atopic diseases in the child: a systematic review of observational human studies*. *Allergy* 2015.

---

## Set på internet

### Rapporter

#### Forskning

EU-Information, nr. 4 - oktober 2015

<http://ufm.dk/publikationer/2015/eu-information-nr-4-oktober-2015>

#### Kemiske stoffer

Kortlægning og sundhedsmæssig vurdering af UV-filtre, Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 142, Miljøstyrelsen 2015.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2015/okt/kortlaegning-og-sundhedsmæssig-vurdering-af-uv-filtre>

Marine Litter in Nordic Waters, Nordic Council of Ministers 2015.

<http://norden.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A824655&dswid=5547>

Marine Littering and Sources in Nordic Waters, Nordic Council of Ministers 2015

<http://norden.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A814721&dswid=-1463>

Microplastics - Occurrence, effects and sources of releases to the environment in Denmark, Environmental project No. 1793, Miljøstyrelsen 2015.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2015/nov/rapport-om-mikroplast/>

Pesticidrester i fødevarer 2014 – Resultater fra den danske pesticidkontrol, Fødevareinstituttet 2015.

<http://www.food.dtu.dk/Nyheder/2015/11/Fortsat-faerre-sproejterester-i-danske-afgroeder>

#### Luftforurening

Ammoniakdepositionen og lugtekspøneringen omkring stalde. Simple meteorologiske parametre med størst betydning. Aarhus Universitet, DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi, 2015.

<http://dce2.au.dk/pub/TR65.pdf>

The Danish Air Quality Monitoring Programme. Annual Summary for 2014. Aarhus University, DCE – Danish Centre for Environment and Energy, 2015.

<http://dce2.au.dk/pub/SR162.pdf>

Diesel Emissions and Lung Cancer: An Evaluation of Recent Epidemiological Evidence for Quantitative Risk Assessment Report. Special Report 19, Health Effects Institute, 2015.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=446>

Monitoring CO<sub>2</sub> emissions from new passenger cars and vans in 2014, EEA 2015.

<http://www.eea.europa.eu/publications/monitoring-emissions-cars-and-vans>

The Particulate Project 2011-2013. Aarhus University, DCE – Danish Centre for Environment and Energy, 2015.

<http://dce2.au.dk/pub/SR156.pdf>

---

Reducing global health risks through mitigation of short-lived climate pollutants, WHO 2015.  
<http://www.who.int/phe/publications/climate-reducing-health-risks/en/>

## **Nanomaterialer**

Consumer risk assessment for nanoproducts on the Danish market , Miljøstyrelsen 2015.  
<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2015/nov/consumer-risk-assessment-for-nanoproducts-on-the-danish-market>

Dermal Absorption of Titanium Dioxide and Zinc Oxide Based Sunscreen. Role of Size and Surface Coating, Miljøstyrelsen 2015.  
<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2015/08/978-87-93352-53-7.pdf>

Environmental assessment of nanomaterial use in Denmark, Miljøstyrelsen 2015.  
<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2015/10/978-87-93352-71-1.pdf>

Environmental effects of engineered nanomaterials. Estimations of Predicted No-Effect Concentrations (PNECs), Miljøstyrelsen 2015.  
<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2015/nov/environmental-effects-of-engineered-nanomaterials>

Kortlægning af tekstiler med nanosølv, Miljøstyrelsen 2015.  
<http://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2015/10/978-87-93352-77-3.pdf>

## **Andre**

IMM Nyhedsbrev, Institutet for Miljømedicin i Stockholm  
<http://ki.se/imm/imm-nyhedsbrev>

The EFSA's second scientific conference: Shaping the future of food safety, together, Milano, 14.-16. Oktober 2015.  
Præsentationer:  
<http://www.efsaexpo2015.eu/programme/>



---

## Kalender 2016

Der kan linkes til møder og konferencer via adressen:

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

### Januar

18.-21. januar: 2nd International Symposium on Nanoparticles/Nanomaterials and Applications, Caparica, Portugal.

### Februar

1.-3. februar: 7th International Conference on Environmental Science and Development - ICESD, Rom, Italien.

6.-7. februar: Oxygen Radicals. Gordon Research Seminar. Reactive Oxygen Species in Health and Disease Ventura, CA.

### Marts

1.-2. Marts: International Conference on Occupational Health and Safety Miami, FL, USA.

12.-15. marts: XIII World Congress of Asthma, Madrid, Spanien.

14.-18. marts: 10th International Conference on Air Quality - Science and Application, Milano, Italien.

### April

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

19.-21. april: PARTEC - International Congress on Particle Technology, Nürnberg, Tyskland.

20.-22. april: 4th Workplace and Indoor Aerosols Conference, Barcelona, Spanien.

21.-22. april: Eighth International Conference on Climate Change: Impacts and Responses, Hanoi, Vietnam.

### Maj

8.-15. maj: BIONANOTOX 2016: 7th International Conference "Biomaterials and Nanobiomaterials: Recent Advances Safety-Toxicology and Ecology Issues", Kreta, Grækenland.

9.-11.maj: 8th International NIR Workshop, Cape Town, Sydafrika.

25.-27. maj: 10th International Conference on Risk Analysis, Kreta, Grækenland.

### Juni

5.-10. juni: BioEM206, Ghent, Belgien.

6.-10. juni: Joint meeting of the 9th conference of The World Mycotoxin Forum and the XIVth IUPAC International Symposium on Mycotoxins, Winnipeg, Canada.

8.-10. juni: 3rd International Conference on Environmental and Economic Impact on Sustainable Development, València, Spanien.

14.-17. juni: The International Symposium on Problems of Listeriosis, Paris, Frankrig.

19.-24. juni: Environmental Endocrine Disruptors. Gordon Research Conference, Newry, ME.

20.-22. juni: The 24th International Conference on Modelling, Monitoring and Management of Air Pollution, Kreta, Grækenland.

21.- 23. juni: 22nd International Conference on Urban Transport and the Environment, Kreta, Grækenland.

### Juli

3.-8. juli: 14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Gent, Belgien.

### August

28. august- 2.september: 17th IUAPPA World Clean Air Congress, Busan, Korea.

30. august - 4. september: European Aerosol Conference (EAC 2016), Tours, Frankrig.

### September

1.-4. september: Twenty-Eighth Conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Rom, Italien.

4.-7. september: EUROTOX-2016, Istanbul, Tyrkiet.

---

5.-8. september: EPICOH 2016 and X2016: The 8th International Conference on the Science of Exposure Assessment in Epidemiology and Practice, Barcelona, Spanien.

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

### Oktober

2. - 5. oktober: Occupational Respiratory Diseases, Göteborg, Sverige.

2.-6. oktober: The XIV International Congress of Toxicology (ICTXIV), Merida, Mexico.

25.-27. oktober: Safety and Risks of Engineered Nanomaterials (ENM), København.

### November

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

### December

December 2016: WAO International Scientific Conference (WISC), Jerusalem, Israel.

NB! Bidrag til kalenderen modtages gerne,  
hib@sst.dk

Skriv til **miljø og sundhed**

skriv om forskningsresultater

skriv til synspunkt

skriv et mødereferat

send nye rapporter

husk også kalenderen

Ring, skriv eller send en e-mail til:

Hilde Balling  
Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
2300 København S  
tlf. 72 22 74 00, lokal 77 76  
fax 72 22 74 11  
e-mail [hib@sst.dk](mailto:hib@sst.dk)

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

også hvis du bare har en god idé!